



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

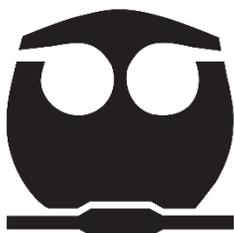
**INTERACCIÓN DE LA 2,3-
DIFERROCENILCICLOPROPENONA CON UNA FAMILIA DE
CALCÓGENOS.**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO**

**PRESENTA
GUADARRAMA MENDOZA ANDONI ADOLFO.**

CDMX

2024





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PRESIDENTE: *Jose Manuel Méndez Stivalet*
VOCAL: *Elena Ivanovna Klimova*
SECRETARIO: *Minerva Monroy Barreto*
1er. SUPLENTE: *Jessica Jazmín Sánchez García*
2do SUPLENTE: *Carla Dinorah Aguilar Lugo*

El presente trabajo fue realizado en el laboratorio 201 del edificio F de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Asesor del tema:
Dra. Elena Klimova

Supervisor técnico:
Q. Diana Laura Mata López

Sustentante:
Andoni Adolfo Guadarrama Mendoza

Agradecimientos.

Por el apoyo institucional:

A la Universidad Nacional Autónoma de México

A la Facultad de Química

Financiamiento:

Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (**PAPIIT-UNAM-IN-217421**)

Por la beca otorgada durante la realización de este proyecto:

Al subprograma 127 Formación Básica en Investigación de la Facultad de Química.

Por sus valiosas aportaciones para la mejora de este trabajo:

A los miembros del H. Jurado

A los Técnicos de IR, EM, Rayos X de la Unidad de Servicios a la Investigación USAII y al departamento de Pruebas Biológicas del Instituto de Química UNAM.

Por su apoyo y dirección durante la realización del proyecto de Investigación:

A la Dra. Elena Klimova y a la Dra. Jessica Jazmín Sánchez García.

Contenido

Agradecimientos	3
Introducción	6
Marco teórico	7
Importancia de los calcógenos	7
1. Azufre.....	7
1.1 Importancia biológica	8
1.2 Síntesis de ditioles y ditioltionas	11
2. Selenio.....	13
2.1 Importancia biológica del Selenio.....	14
2.2.1 Síntesis de 1,2-diselenoles	18
2.2.2 Reactivo de Woollins como agente selenante.....	19
2.2.3 Selenio y ferroceno.....	21
3. Telurio.....	22
3.1 Importancia biológica del telurio.....	23
3.2 Compuestos de organotelurio.....	30
4. Ferroceno.....	33
4.1 Propiedades del ferroceno.....	34
4.2 Ferroceno en la medicina.....	34
5. Ciclopropenonas.....	36
5.1 Síntesis de ciclopropenonas.....	37
5.2 Reacciones con ciclopropenonas.....	39
Planteamiento del problema.....	41
Hipótesis	42
Objetivos.....	42
Objetivos particulares	42
Sección experimental.....	43
Instrumentos	43
Resonancia Magnética Nuclear	43
Espectroscopia de Infrarrojo	43
Análisis Elemental.....	43
Espectrometría de masas.....	43
Difracción de rayos X de monocristal.....	44
Materiales y reactivos	44
Análisis de resultados.....	44

Sección I: Síntesis de los compuestos.	44
Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con azufre elemental.	46
Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con selenio elemental.	47
Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con telurio elemental	50
c.3) Estudio de la influencia de aditivo.	52
Resultados	53
Sección II: Caracterización espectroscópica	53
Estudios de Difracción de rayos X por monocristal.....	82
Procedimientos Generales	86
Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.....	86
Reacción de 2,3-diferrocenilciclopropenona (3) con azufre elemental, en presencia de aditivo	86
Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (3) con selenio elemental.....	87
Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (3) con selenio elemental en presencia de un aditivo	87
Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (3) con el reactivo de Woollins	87
Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (3) con telurio elemental en diferentes disolventes.	88
Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (3) con telurio elemental con agente reductor.	88
Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (3) con telurio elemental en función del tiempo de reacción.	88
Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (3) con Telurio elemental en presencia de aditivo.	89
Mecanismo.	89
Evaluación biológica	91
Ensayo de citotoxicidad en líneas celulares de cáncer humano.....	91
Conclusiones	94
Referencias	94

Introducción

Los calcógenos son elementos fundamentales para la vida de los seres vivos, el azufre y el selenio forman parte de proteínas esenciales para los seres humanos, mientras que el selenio y el telurio ayudan a las plantas a la fitorremediación ayudando a desintoxicar los suelos contaminados. Por ello, se ha estudiado la síntesis de nuevos compuestos organocalcogenados que ayuden a potenciar su actividad biológica en donde destacan como anticancerígenos, antitumorales, antibacterianos y fungicidas principalmente,

El ferroceno es un compuesto organometálico que presenta actividad biológica gracias a su potencial redox de transferencia de un solo electrón reversible, que le permite interconvertirse a sales de ferricinio, aumentando la permeabilidad celular y con ello, su potencial actividad biológica.

Sin embargo, la síntesis de compuestos organocalcogenados es limitada, costosa y requiere de condiciones de reacción sumamente anhidras, que no son fáciles de reproducir en los laboratorios de síntesis orgánica. Es por ello que en este trabajo se proponen nuevos métodos de heterociclos diferrocenilcalcogenados, esperando que la sinergia de estos en su estructura ayude a incrementar su actividad biológica y especificidad con la diana molecular, sintetizando posibles anticancerígenos con mayor selectividad.

En el presente trabajo se describe el estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con los diferentes calcógenos (S, Se y Te), investigando las mejores condiciones de reacción a manera de obtener una familia de heterociclos diferrocenilcalcogenados, que posteriormente serán purificados y caracterizados mediante técnicas espectroscópicas convencionales (IR-ATR y RMN de ^1H , ^{13}C , ^{77}Se y ^{125}Te así como difracción de RX). Finalmente se hará un estudio comparativo de su actividad biológica en 6 líneas de cáncer humano comparando estos resultados con los de células de riñón de mono.

Se obtuvieron la familia de compuestos: 2,3-diferrocenilciclopropenona (**4**), 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (**8**), 2,3-diferrocenilciclopropentelurona (**13**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-ona (**5**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**9**), 4,5-diferrocenil-1,2-diteluro-3-ona (**14**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona (**6**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (**10**), 4,5-diferrocenil-1,2-diteluro-3-telurona (**15**), así como los compuestos: 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**7**) (de dimerización), 2,2'-(1,3-diseletano-2,4-diilideno)-bis(1,2-diferrocenil-1-ona) (**11**) y 1,2-diferrocenil-4,6-difenil-5-selen-4,6-difosfoespиро[2.3]hex-1-ene-4,6-diselenida (**12**) (con el reactivo de Woollins). Para los compuestos: 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-ona (**5**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**9**), 5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona (**6**) y 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**7**) fue posible obtener su estructura mediante difracción de RX. Mientras que en los estudios de actividad biológica se observó que únicamente la 2,3-diferrocenilciclopropenona (el compuesto **3**) presentó actividad biológica comparable con el cis-platino, es decir, que los compuestos obtenidos en este trabajo experimental no son buenos para candidatos como posibles agentes anticancerígenos.

Si bien, estos compuestos no presentaron la actividad biológica deseada, se espera que la síntesis de compuestos organocalcogenados se siga estudiando, debido al alto potencial que

presentan estos compuestos como posibles anticancerígenos, para ello, es necesario estudiar la influencia que se tendrá en estructuras abiertas y no heterocíclicas, esperando que de esta manera mejore su permeabilidad celular.

Marco teórico

Importancia de los calcógenos

El término “calcógeno” proviene del griego khalkós, que significa cobre, y la palabra griega latinizada (genes), que significa producido. Esto surgió debido a que la mayoría de los minerales de cobre contienen óxidos y sulfuros.

Los calcógenos son un grupo de elementos que se ubican en la familia 16 de la tabla periódica: oxígeno (O), azufre (S), selenio (Se), telurio (Te), polonio (Po) y livermorio (Lv) (Figura 1). Todos estos elementos tienen 6 electrones de valencia y el carácter de estos pasa de no metálico a metálico conforme aumenta el número atómico. Los estados más comunes para estos elementos son -2, +2, +4 y +6.¹

El diagrama muestra la tabla periódica con la familia 16 (calcógenos) resaltada en azul. A la izquierda de la tabla se encuentran tarjetas de los elementos de esta familia: Oxígeno (O, número atómico 8), Azufre (S, número atómico 16), Selenio (Se, número atómico 34), Telurio (Te, número atómico 52), Polonio (Po, número atómico 84) y Livermorio (Lv, número atómico 116). Una flecha naranja apunta hacia abajo desde la familia 16 en la tabla periódica.

Figura 1 Calcógenos ubicados en la tabla periódica (Familia 16).

1. Azufre.

La relevancia del azufre es un elemento esencial en los seres vivos. Es el octavo elemento más abundante en el universo y el quinto más abundante en la Tierra.^{2 3} El azufre se encuentra en la naturaleza de diversas formas; puede encontrarse en forma de sulfato (como lo es en los minerales como barita, yeso, celestina)⁴, como sulfuro (como en el ácido sulfhídrico y la pirita) o en su forma elemental (S₈).

El arreglo en el que se encuentra normalmente el azufre es en su forma de ciclo octasulfuro (S₈), que tiene forma de corona y cristaliza en un arreglo ortorrómbico (arreglo estable a temperatura ambiente para este compuesto), se encuentra comúnmente cerca de las zonas volcánicas. Además de la conformación S₈, se conocen otras formas alotrópicas que se han reportado en la literatura (Tabla 1)⁵.

Tabla 1 Formas alotrópicas del azufre.

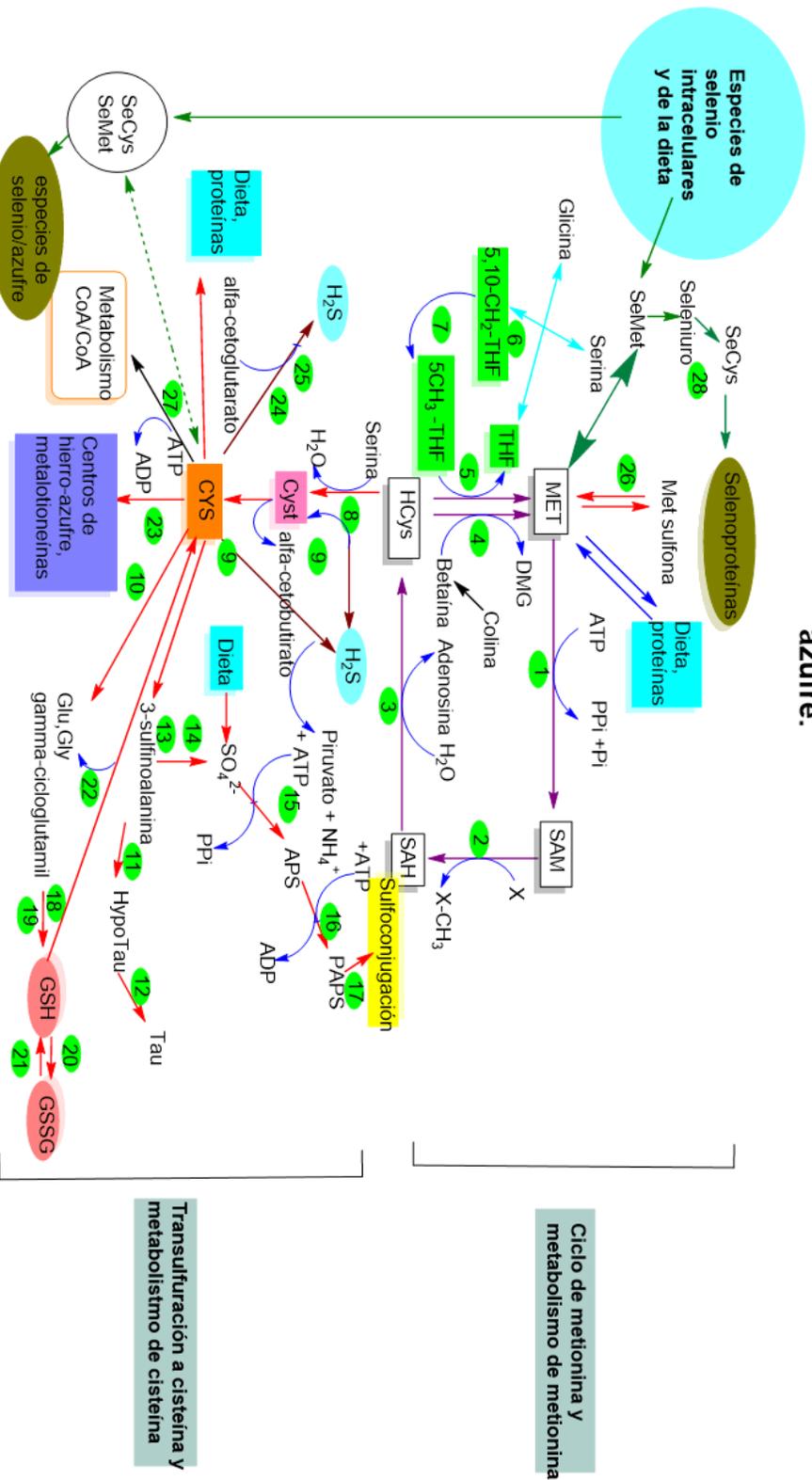
Centro	Estructura (B3LYP-D3)	Centro	Estructura (B3LYP-D3)
S₆		S₈	
S₉		S₁₀	
S₁₁		S₁₂	
S₁₃		S₁₄ (I)	
S₁₄ (II)		S₁₈ (I)	
S₁₈ (II)		S₂₀	

1.1 Importancia biológica

El azufre tiene un rol biológico muy importante, debido a que desempeña funciones estructurales y metabólicas. Por ejemplo, estructuralmente, el azufre es parte de la constitución de algunos aminoácidos⁶ y este juega un papel importante para el plegamiento de polipéptidos para la formación de las estructuras secundarias y terciarias de las proteínas⁷. Por otro lado, en cuanto a funciones metabólicas podemos encontrar a las ferredoxinas, que son proteínas de hierro-

azufre que con frecuencia participan en reacciones metabólicas en las que se requiere transferencia de electrones⁸, algunas proteínas en humanos de la familia de las ferredoxinas son: la aldehído-oxidasa 1, la xantina deshidrogenasa y el inhibidor L-RNasa, por -mencionar algunas. Como catalizador, el azufre también participa en otro tipo de reacciones como lo son las reacciones quimio-selectivas; en estas reacciones el azufre dirige la selectividad de la reacción hacia la formación de un producto deseado, un ejemplo de este tipo de reacciones en la hidrogenación del etileno.⁹ El azufre representa un papel esencial en el correcto funcionamiento de los organismos y participa en un enorme número de procesos metabólicos (Esquema 1), se presenta un panorama general acerca del metabolismo de los aminoácidos con azufre y algunas de las rutas metabólicas que dependen de este elemento.¹⁰

Metabolismo de aminoácidos que contienen azufre y rutas dependientes de azufre.



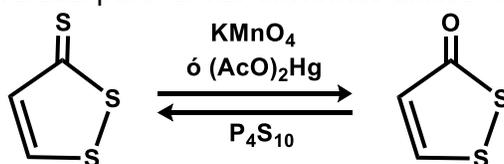
Esquema 1 Principales rutas metabólicas de azufre en humanos. Enzimas de metiltransferencia y remetilación: 1-Met-adenosil transferasa; 2-x-metiltransferasas; 3-S-adenosil-HCys hidrolasa; 4- betaina; HCys metiltransferasa; 5-Met-sintasa; 6-serina hidroximetiltransferasa; 7-metilenetetrahidroliato reductasa. Enzimas de metiltransulfuración: 8-cistationina β -sintasa; 9-cistationina γ -liasa. Enzimas de tau-síntesis: 10-Cys-dioxigenasa; 11-sulfino-alanina descarboxilasa; 12-HipoTau oxidasa. Enzimas de formación de metionina: 13-cistein sulfonasa; 14-sulfito oxidasa. Enzimas de formación de PAPS (Phosphoadenosine phosphosulfate, fosfoadenosin fosfosulfato): 15-ATP sulfonasa; 16-APS-cinasa. Sulfonconjugación: 17- familia sulfotransferasa. Enzimas de formación de GSH (glutathione): 18- γ -glutamyl-L-cisteina sintasa; 19- GSH-sintasa. Enzimas de sistemas GSH-GSSG (glutathione-aminoácidos con puentes disulfuro): 20-GSH peroxidasa; 21- GSSG reductasa. Enzimas catabólicas de GSH: 22- γ -glutamyl-transpeptidasa (γ -GT)- Biogénesis de centros de hierro-azufre; 23- Cysdesulfurasa. Enzimas con formación de ácido sulfhídrico: 8-Cistationa β -sintasa; 9-cistationa γ -liasa; 24- Cys-aminotransferasa; 25- 3-mercaptopirubato sulfotransferasa. Metilsulfon-reductasas: 26- la familia MsrA. Síntesis de CoA: 27- fosfopantotenoilcisteina sintasa. Selenoproteínas: 28-Selenocys-sintasa.

1.2 Síntesis de ditioles y ditioltionas

Además de su relevancia en el ámbito biológico, el azufre tiene también otras aplicaciones diversas, que abordan desde alternativas sintéticas para llevar a cabo una química más “verde”, hasta formar parte de catalizadores para llevar a cabo diversas reacciones; un ejemplo de ello es en el proceso Fischer-Tropsch, en el cual se utiliza un catalizador dopado con azufre, que permite optimizar el proceso de obtención de hidrocarburos a partir de CO y H₂.¹¹

El azufre, es parte de la constitución de los ditioles y ditioltionas. Estos compuestos consisten en anillos de cinco miembros, de los cuales dos de ellos son átomos de azufre, además, en este anillo está presente un carbonilo (en el caso de los ditioles) o una tiocetona (en el caso de las ditioltionas). Estas moléculas son interesantes ya que, a partir de las 1,2-ditiol-3-tionas se pueden obtener diversos derivados, este grupo funcional significa una ruta directa para obtener de forma sencilla compuestos como hidrocarburos saturados, alquenos y sus derivados, β-cetoésteres y cetonas. Este tipo de moléculas resultan ser una gran materia prima para la obtención de derivados de ditiol¹². Las 1,2-ditiol-3-tionas se pueden estudiar en conjunto con las 1,2-ditiol-3-onas debido a que estas se pueden interconvertir fácilmente, es decir, la ditioltionas se puede convertir en la ditiolcetona y viceversa (Esquema 2). El proceso hacia la formación de ditiolcetona consiste en una oxidación, mientras que el proceso de formación del carbonilo consiste en una sulfuración con el reactivo de Berzelius (P₄S₁₀)¹³.

Algunas de las propiedades de la 1,2-ditiol-3-tionas, como lo es su pseudoaromaticidad, han sido un factor importante para atraer el interés de la comunidad científica, ya que, gracias a estas características es un grupo versátil para formar diferentes anillos heterocíclicos.

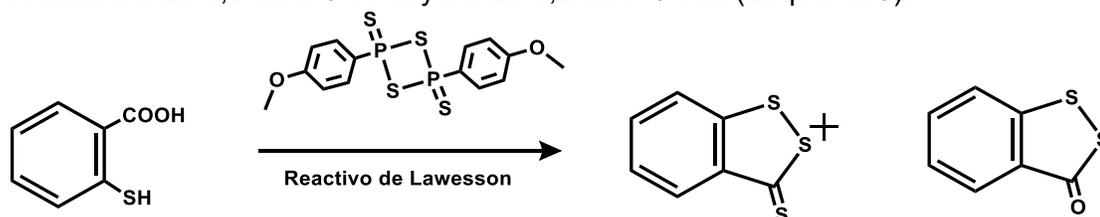


Esquema 2 Interconversión entre la 1,2-ditiol-3-tiona y la 1,2-ditiol-3-ona.

Se han encontrado diferentes aplicaciones para las 1,2-ditiol-3-tionas y sus derivados, entre las que destacan sus aplicaciones como desinfectante,^{14,15} materiales ópticos con fotosensibilidad al espectro infrarrojo¹⁶ y electrodos¹⁷, principalmente.

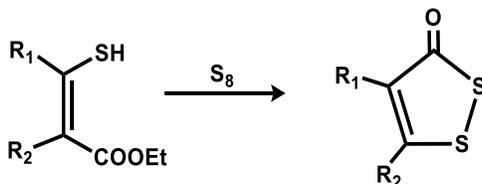
Existen varias rutas sintéticas para obtener 1,2-ditiol-3-tionas y sus derivados, se describen los siguientes métodos de síntesis:

- El reactivo de Lawesson es un compuesto comúnmente utilizado para la tionación de reactivos. Este puede ser utilizado en presencia de ácido 2-mercaptobenzoico para obtener benzo-1,2-ditiol-3-tiona y benzo-1,2-ditiol-3-ona (Esquema 3).



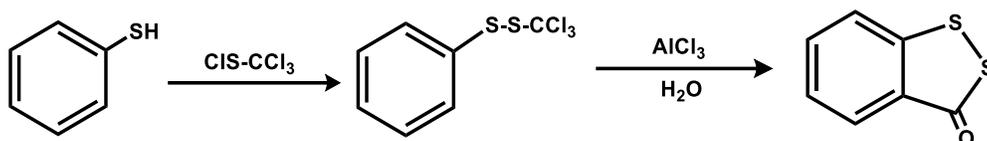
Esquema 3 Tionación del ácido 2-mercaptobenzoico por medio de la reacción con reactivo de Lawesson.

De manera similar al método anterior, partiendo de un compuesto que contenga un grupo tiol y un grupo éster, se puede formar la respectiva ditiolona, mediante la tioación de la molécula y la formación del heterociclo, la principal diferencia en la reacción es que este método se lleva a cabo con azufre elemental (Esquema 4) y no con el reactivo de Lawesson.



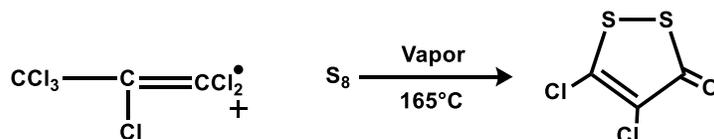
Esquema 4. Formación de la ditiolona usando azufre elemental a partir de una molécula con tiol y éster.

- Otro método reportado para formar una ditiolona, es a partir del tiofenol, el cual reacciona en presencia de un aril triclorometil disulfuro formando el correspondiente ditiol (Esquema 5), el ciclo se cierra utilizando el catalizador tricloruro de aluminio, y, mediante la interacción con agua se termina de formar la ditiolona.¹⁸



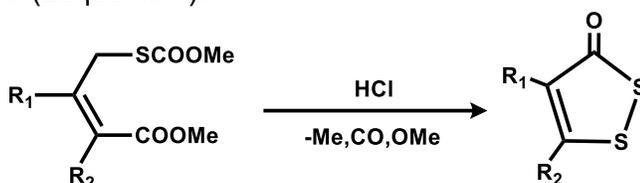
Esquema 5. Ruta para la obtención de una ditiolona partiendo de tiofenol.

- A partir del 1,1,2,3,3,3-hexaclororopeno y azufre elemental se puede obtener una ditiolcetona a gran escala (50 kg de 4,5-dicloro-1,2-ditiol-3-ona), utilizando esta reacción en un reactor con presencia de agua a 165°C (Esquema 6).



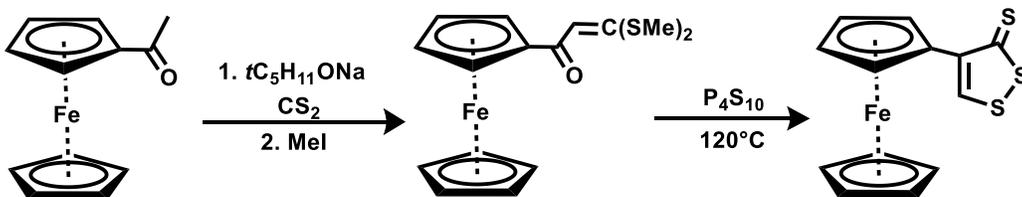
Esquema 6 Obtención industrial de una ditiolona a partir de 1,1,2,3,3,3-hexaclororopeno y azufre elemental.

- Un método más amplio para obtener un derivado de la 1,2-ditiol-3-ona con diferentes sustituyentes es a partir del éster β-mercapto acrílico. El catalizador en este caso es el cloruro de hidrógeno (Esquema 7).



Esquema 7. Obtención de diferentes ditiolonas a partir del éster β-mercapto acrílico.

- También se han logrado sintetizar ditiolonas con sustituyentes ferrocenílicos. Por ejemplo, cuando el ferroceno reacciona con terpentóxido de sodio y sulfuro de carbono, seguido de una reacción con yoduro de metilo, terminando con una reacción de Berzelius, formando la ditiolona correspondiente con un ferroceno como sustituyente (Esquema 8).



Esquema 8. Formación de una ditioltiona ferrocénica a partir de un derivado del ferroceno.

2. Selenio

El selenio (Se) es un elemento cuyo número atómico es el 34 y se encuentra en la familia 16 de la tabla periódica, junto con los demás calcógenos. Es un metaloide, y comparte algunas propiedades con sus elementos vecinos de la tabla periódica como el azufre y telurio, incluso comparte similitudes con el arsénico.¹⁹

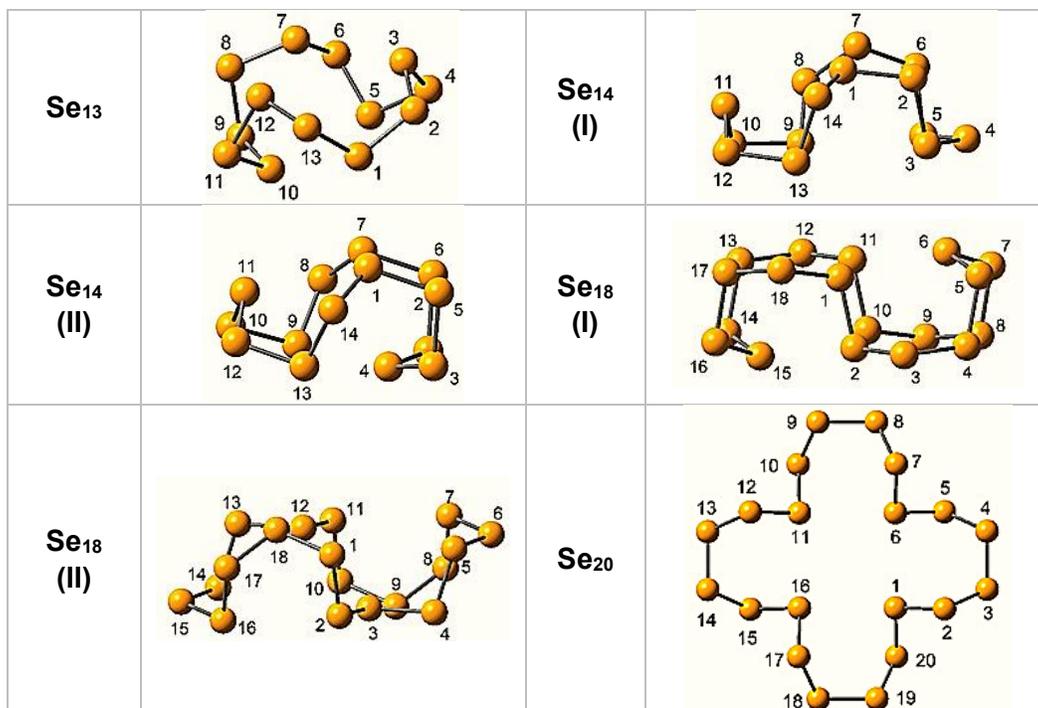
La etimología de este elemento proviene del griego σελήνη (selene) que significa luna, y fue descubierto en 1817 por Jöns Jakob Berzelius. Es posible encontrar al selenio en formas amorfas y en formas cristalinas a temperatura ambiente, este puede tener un arreglo de cadena polimérica helicoidal o de anillo (Se_8). Entre las formas en que se puede encontrar al selenio están:

- Selenio amorfo o α -selenio
- Selenio vítreo (forma comercial ordinaria)
- Cristal monocíclico o β -selenio
- Trigonal gris o γ -selenio

Este se encuentra en diferentes formas alotrópicas, tanto amorfas como cristalinas a temperatura ambiente, adopta cualquier cadena polimérica helicoidal o estructuras de anillo para el Se_8 . Tiene una densidad de 4.20 y 4.81 g/ml. Se conoce el selenio amorfo o α -selenio (formas rojas y negras), selenio vítreo o vidrioso (forma comercial ordinaria), cristal monocíclico o β -selenio (rojo profundo) y trigonal gris o γ -selenio. Las distancias de enlace para selenio van desde los 2.24 hasta los 2.39 Å, dependiendo de la naturaleza del sustituyente; cuando se tiene R con grupos más electronegativos, la distancia de enlace se acorta. Las estructuras alotrópicas calculadas teóricamente (Tabla 2)⁴.

Tabla 2. Formas alotrópicas del selenio.

Centro	Estructura (B3LYP-D3)	Centro	Estructura (B3LYP-D3)
Se₆		Se₈	
Se₉		Se₁₀	
Se₁₁		Se₁₂	



2.1 Importancia biológica del Selenio.

El selenio es un elemento traza esencial para los humanos y animales. Este elemento era considerado un veneno hasta que en 1957 donde fue identificado como micronutriente por Schwarz y Foltz. Exhibe diferentes efectos sobre la salud dependiendo la concentración en la que se encuentre dentro del organismo; el exceso o deficiencia de selenio puede desencadenar enfermedades en el ser humano.

El déficit de selenio puede ser causa de desórdenes en los músculos cardiacos y esqueléticos, provocando cambios en las fibras musculares que pueden tener como consecuencia atrofia muscular.²⁰ Incluso, se ha estudiado que el bajo nivel plasmático de selenio en las etapas tempranas del embarazo puede ser un indicio de que un recién nacido tendrá bajo peso²¹. Algunas enfermedades que se conocen en relación con la deficiencia de selenio son la enfermedad de Keshan y Kashun-Beck.

La enfermedad de Keshan es un padecimiento que se caracteriza por episodios de disfunción del corazón agudos o crónicos,²² mientras que la enfermedad de Kashin-Beck es un padecimiento osteocondropático crónico y endémico, que desencadena deformación osteoartrópica en el sujeto que la padece.²³ Pese a que estas enfermedades aparecen por diversos factores, y, que estos mismos contribuyen a aumentar la incidencia o la severidad de estos, se ha encontrado que son endémicas de regiones con suelos carentes de selenio, por lo que se le puede atribuir como un factor de riesgo para sufrir alguna de estas enfermedades.²⁴

Por otro lado, cuando hay exceso en la ingesta de selenio (seleniosis), puede provocar distintos malestares como salud dental pobre, uñas y cabello quebradizo, así como náuseas, llegando a casos más graves como desarrollar un edema pulmonar.²³

La ventana de ingesta óptima de selenio es muy estrecha, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda ingerir al menos 19 μg por día para prevenir enfermedades asociadas a la deficiencia de selenio²⁰, mientras que otros autores recomiendan una ingesta de 60 μg para hombres y 53 μg para mujeres al día.^{25, 26, 27}

Se ha encontrado relación entre el selenio y la fisiología cerebral, ya que se hallaron niveles anormales de selenio en el plasma de pacientes con desórdenes neurológicos²⁸.

El selenio constituye parte de enzimas, proteínas y aminoácidos esenciales. Existen los aminoácidos selenados análogos a los aminoácidos esenciales que contienen azufre, estos son la selenometionina para el caso de la metionina, y la selenocisteína para el caso de la cisteína. La selenocisteína es considerada el aminoácido proteínogénico 21, está presente en diferentes enzimas (por ejemplo, el glutatión peroxidasa, tetrayodotironina 5' desyodinasas, tioredoxina reductasa, formiato deshidrogenasa, glicina reductasa, selenofosfato sintetasa 2, metionina-R-sulfóxido reductasa B1 y algunas oxigenasas).²⁹

Actualmente, las proteínas que contienen selenio en mamíferos se pueden clasificar en tres categorías:

- Proteínas enzimáticas específicas con selenocisteína incorporada a su centro activo.
- Proteínas que contienen selenio incorporado de forma no específica
- Proteínas de unión a selenio (SBP)^{30, 31, 32}

Por medio de un proceso complejo que incluye un cuadro especializado de reacciones que insertan la selenocisteína en el ribosoma en el RNAm, se realiza la biosíntesis de selenoproteínas.^{33, 34} El selenio se obtiene a partir de su forma de selenoproteínas, se considera que la fuente de selenio proviene de ciertos alimentos, estos son granos de cereal, soya, carne, pescado y huevos.^{24, 35}

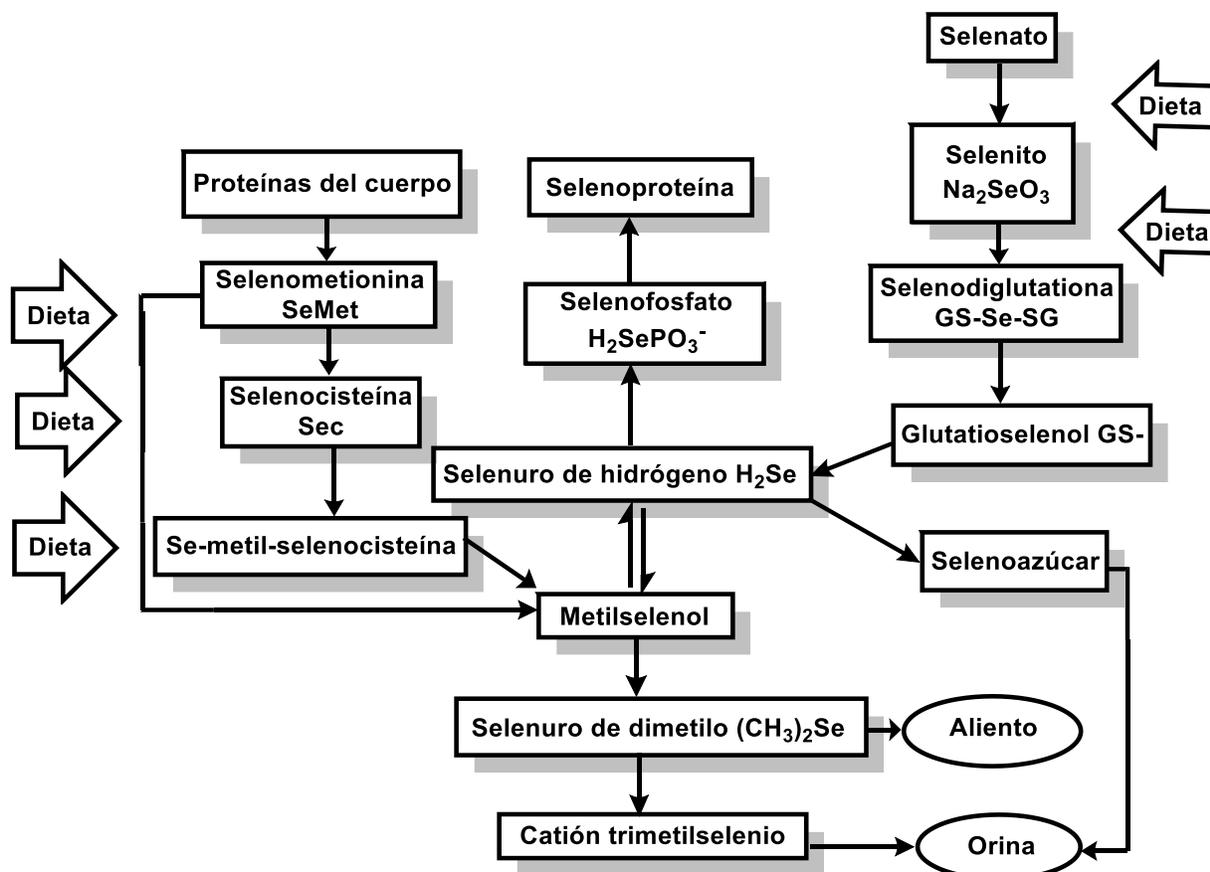
Se han descubierto alrededor de 25 selenoproteínas en el cuerpo humano, y se ha demostrado que algunas de ellas se ven afectadas por la cantidad de selenio presente, por ejemplo, la presencia glutatión peroxidasa 1 (GPx1) se ve disminuida cuando hay un déficit de selenio³⁶, por otro lado, el nivel de ARNm de selenocisteína desyodasa (DIO1) y selenocisteína P (SIP) no se ve afectado por este déficit.^{35, 37}

2.1.1 Metabolismo del selenio.

Una gran parte de los compuestos con selenio (inorgánicos y orgánicos), se absorben con facilidad por medio de la dieta y estos son transportados hacia el hígado.³⁸ Por medio de diversos mecanismos, las especies selenadas se absorben en el intestino delgado, mismos mecanismos que con frecuencia se comparte con las análogas especies azufradas, no obstante, aún se desconocen identificadores de los transportadores específicos del selenio provenientes de la dieta.^{39, 40} Aunque aún se desconoce qué proteínas son encargadas del transporte de selenometionina y selenocisteína, se sabe que estos son absorbidos por medio de mecanismos transcelulares^{39, 41}, mientras que por otro lado, la absorción de selenato se lleva a cabo paracelularmente mediante un proceso de difusión pasiva, posteriormente es reducido a selenita por la ATP sulfurilasa, que si bien se sabe que es una ruta análoga a la del 3-fosfoadenosin-5-fosfosulfato, sigue sin conocerse a detalle los procesos metabólicos asociados a este.³⁷

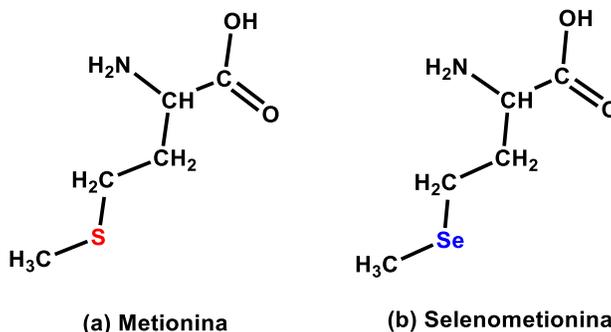
En el hígado se llevan a cabo las reacciones metabólicas del selenio y es donde la mayoría de las selenoproteínas son sintetizadas.³² El selenuro de hidrógeno (H₂Se) actúa como precursor de selenoproteínas^{37, 42, 43}, además también funciona como metabolito para la secreción de selenio, cuando la metilación de S-metiltransferasas genera distintas formas metabólicas metiladas del selenio, estas son expulsadas por medio del aliento y la orina. Se puede obtener el selenuro de hidrógeno por distintas vías (Esquema 9):

- Por medio de la dimetilación del metilselenol (CH₃SeH), a través de la metiltransferasa.
- Mediante la trans-selenación puede ser liberado por la Selenocisteína.^{32, 37}
- Vía selenodiglutatión (GS-Se-SG), a través de la reducción de tioles y reductasas dependientes de NADPH, se obtiene a partir del selenito de sodio (Na₂SeO₃).



Esquema 9 Rutas de obtención y desecho de compuestos selenados en el cuerpo humano.

La selenometionina (SeMet) es un aminoácido análogo a la metionina (SMet) (Esquema 10); sin embargo, las células no son selectivas entre la metionina y la selenometionina, por lo que, durante la síntesis de proteínas la selenometionina no es metabolizada inmediatamente y cualquiera de estos dos aminoácidos son añadidos a la proteína. Esto no solo no produce alteraciones en la estructura de las proteínas selenadas, sino que también podrían proveer de protección a los residuos de aminoácidos cercanos de especies radicalarias.^{44 45}



Esquema 10 (a) Metionina y su derivado selenado (b) selenometionina.

A través de la transelenación, la selenometionina puede ser convertido en selenocisteína de forma reversible, para posteriormente ser empleada en la síntesis de selenoproteínas.^{35, 46} La incorporación inespecífica de la selenometionina a las proteínas generales del organismo, hace posible que el selenio pueda ser almacenado en el organismo; de esta manera, la Se-Met ofrece

una ventaja sobre los demás compuestos de selenio que son usados para la administración dietética.^{35, 45}

En la literatura se ha reportado que la sustitución de la metionina por su análogo con selenio en las proteínas amiloides, modula su agregación y neurotoxicidad, por lo que son potenciales fármacos para el tratamiento de las enfermedades amiloides con la ingesta de suplementos de Se-Met.⁴⁷ Los órganos ricos en Se-Met son el páncreas, hígado, riñones y el músculo esquelético.^{35, 43, 44}

Existe un grupo de proteínas que tienen una unión Se-Se (unidos covalentemente), desafortunadamente sus funciones no han sido caracterizadas aún. Las SBP son una familia de proteínas más pequeñas, en donde destaca la SBP1 al ser la más estudiada de esta familia. Se sugiere que la función de las SBP1 está involucrada en el transporte intra-Golgi y en la degradación de proteínas mediadas por ubiquitinación, sin embargo, su función fisiológica exacta es aún desconocida.^{48, 49} Con respecto a la relación del cáncer y la SBP1, se han detectado niveles reducidos de SBP en varios casos de tumores epiteliales, y se ha encontrado que existe una correlación entre la expresión de SBP1 y un diagnóstico serio en varios cánceres humanos.^{50, 51}

2.1.2 Selenio como anticancerígeno.

El papel del selenio como factor para prevenir el cáncer, así como agente anticancerígeno, ha cobrado importancia en los años recientes, debido a que se ha demostrado por medio de estudio epidemiológicos, que, en regiones con suelos ricos en selenio, hay una menor frecuencia de muertes relacionadas con cáncer, además de que existe la correlación entre algunos tipos de cáncer y la concentración de selenio que se encuentra en el plasma de la población.^{30, 52, 53, 54}

En estudios *in vitro* se ha observado en animales que las propiedades anticancerígenas del selenio se presentan a partir de niveles supranutricionales de la ingesta.^{25, 30, 55, 56} También se ha identificado a lo largo de las terapias convencionales de cáncer que la administración de selenio limita los efectos adversos, mejorando la condición general de los pacientes sin reducir la eficacia del tratamiento.^{57, 58, 59}

Además, se sabe que el metabolismo, la síntesis y actividad de selenoproteínas son alterados por una serie de polimorfismos de nucleótidos único (SNP).^{60 61} Un ejemplo de esto se podría presentar en la síntesis de selenoproteínas y la respuesta a la dieta de selenio, dado que la incorporación de SeC involucra la región 3'UTR (3'-no traducida) del ARNm, se ha propuesto que los SNP dentro del gen que codifica el 3'UTR podría tener un efecto sobre los dos procesos mencionados.⁶²

La relación entre la cantidad de selenio presente y la incidencia de cánceres específicos no es de forma lineal, si no que esta tiene mayor incidencia en los casos donde hay deficiencia o exceso de selenio y una menor incidencia en la ventana de administración óptima, por lo que imita una forma de U. Si bien los pacientes con deficiencia de selenio se podrían ver beneficiados por una ingesta adicional, los individuos con niveles plasmáticos adecuados o altos de selenio se podrían ver afectados negativamente por este sobreconsumo.^{30, 42.}

Aunado a lo anterior, hay evidencia de que la actividad biológica del selenio depende directamente de la especie química en la que se encuentre.⁴⁸ Si bien, tanto los compuestos inorgánicos como los orgánicos sirven como fuente de selenio para la nutrición, su absorción, acumulación y metabolismo son distintos, por lo tanto, difieren también en actividad biológica. En la actualidad, se desconoce el mecanismo exacto por el cual el selenio presenta actividad anticancerígena.⁴² Lo que se sugiere es que los efectos anticancerígenos del selenio radican en que estos podrían ofrecer protección contra alguna lesión oxidativa, debido a que el estrés oxidativo mutagénico es uno de los principales factores en el inicio del cáncer.

Las propiedades antioxidantes del selenio han sido estudiadas en diversas investigaciones (sobre todo los efectos mediados por las GPxs y las tioredoxina reductasas). Sin embargo, el hecho de que los efectos anticancerígenos se observen por lo regular a niveles

supranutricionales de administración con selenio, que sobrepasan las dosis necesarias para la expresión máxima de selenoproteínas, es un vestigio de que las propiedades antioxidantes no son los únicos factores que contribuyen a esta actividad anticancerígena.^{42, 63, 64} Existen diversas propuestas acerca de los mecanismos implicados en el efecto anticancerígeno del selenio, como por ejemplo:^{31, 60, 65}

- Alteraciones del metabolismo carcinógeno
- Estimulación para la reparación del ADN
- Modulación de las respuestas inflamatorias e inmunitarias
- Regulación del ciclo celular
- Atenuación de la proliferación celular
- Estimulación de la apoptosis.

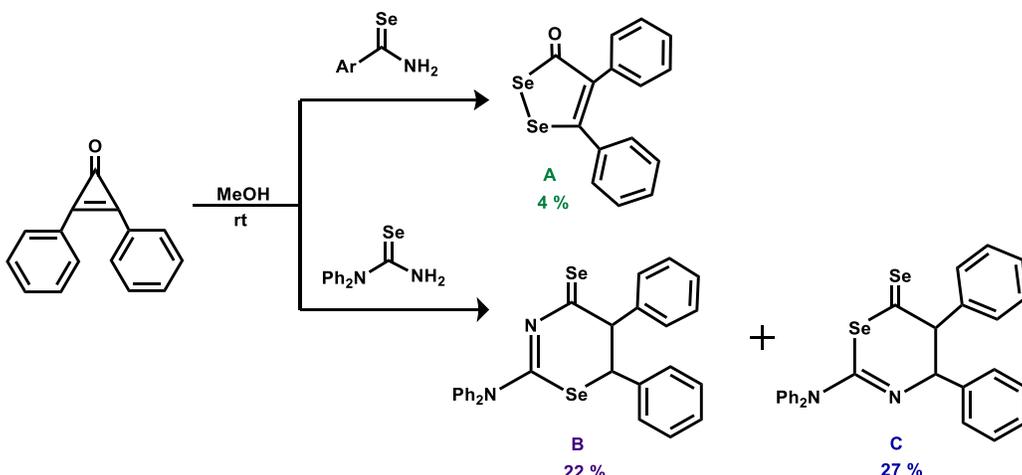
Debido a que el selenio podría actuar por medio de diversas rutas y mecanismos, mismos que contribuyen a la actividad anticancerígena del selenio, tener una mejor comprensión de su actividad biológica es vital para obtener información acerca de la administración de selenio en la prevención y tratamiento del cáncer.

2.2.1 Síntesis de 1,2-diselenoles

Se ha informado que la reacción de la difenilciclopropenona con carboxamidas forma los productos de fragmentación del anillo, como lo son los derivados de O-(2-fenilcinoil)amida.⁶⁶ Por otro lado, la reacción de la difenilciclopropenona con tioamidas da productos ciclados, 5,6-dihidro-4H-1,3-tiazin-4-onas.⁶⁷ Sin embargo, no se conoce ninguna reacción con respecto a las selenoamidas y compuestos relacionados.

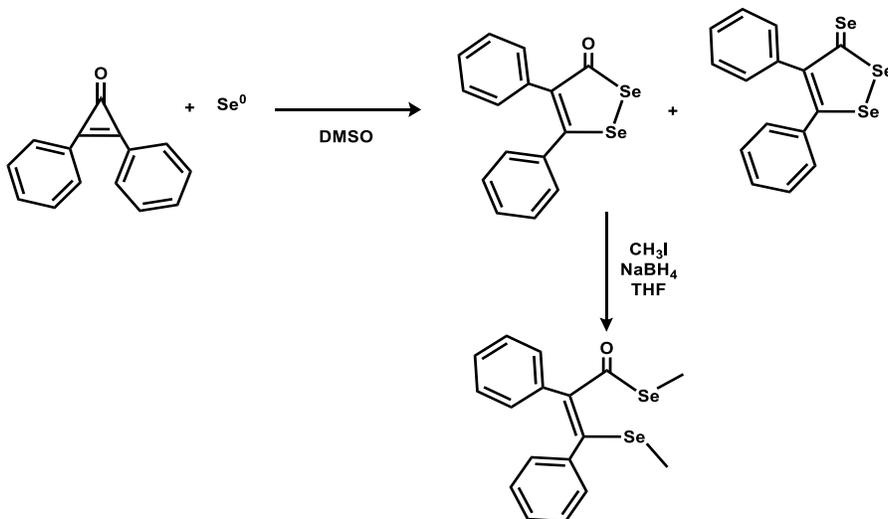
En 1980 la primera transformación de difenilciclopropenona en heterociclos de selenio mediante la reacción de difenilciclopropenona con selenoamidas y sus derivados fue reportada por Takahashi *et al.* Se esperaba que las selenoamidas reaccionaran con la difenilciclopropenona de forma similar a las tioamidas para obtener 1,3-selenazin-4-onas. Sin embargo, se observó la incorporación de dos átomos de selenio en el anillo de ciclopropenona para producir 1,2-diselenoles (A), este se obtuvo en bajos rendimientos (4%).⁶⁸

En la reacción entre la difenilciclopropenona y la benzoselenoamida en benceno a reflujo se obtiene dos compuestos 1,2-diselenoles: B y C, con rendimientos del 22 % y 27 % respectivamente. Estos reaccionan con hidrato de hidracina en metanol, formando el producto el 4,5-difenil-3-hidroxi-pirazol con un rendimiento del 42 %. También se observó la formación de los 1,2-diselenoles mediante la reacción de difenilciclopropenona con *N,N*-difenilselenourea en una solución de metanol, a reflujo durante 24 h donde se obtuvieron con un rendimiento del 4%, mientras que se observó la formación de un nuevo producto: la 1,3-selenazina con un rendimiento del 38 % (Esquema 11).⁶⁹



Esquema 11 Reacción de difenilciclopropenona con benzoselenoamida.

También, se han obtenido derivados de diselenoles a partir de la 2,3-difenilciclopropenona con selenio elemental (Esquema 12). Estas reacciones fueron estudiadas por Wang H y Yana R donde catalizaron la reacción con FeCl_2 para aumentar los rendimientos de la reacción.^{70, 276} La 5-diaril-3H-1,2-diselenol-3-ona en presencia de yoduros de alquilo forma los compuestos de apertura del anillo mediante una sustitución nucleofílica.⁷¹



Esquema 12 Síntesis de 5-diaril-3H-1,2-diselenol-3-onas y su reactividad.

2.2.2 Reactivo de Woollins como agente selenante

El reactivo de Woollins se nombró en honor su creador, el Dr. John Derek Woollins, un destacado investigador en la comunidad científica, principalmente en la rama de la química inorgánica por sus estudios sobre la familia 15 y 16, donde destacan sus trabajos en la química de S, N, Se, Te y P. El reactivo de Woollins ($\text{Ph}_2\text{P}_2\text{Se}_4$) es un polvo color anaranjado, de costo accesible y por ser un buen agente selenante.

Como se ha mencionado, el reactivo de Lawensson es un fuerte agente tionante, que permite realizar la transformación química del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) a grupo tiona ($\text{C}=\text{S}$) (Figura 2). Para selenar, existe su análogo, el reactivo de Woollins (WR, por sus siglas en inglés), que permite realizar la conversión del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) a grupo selenona ($\text{C}=\text{Se}$).⁷²

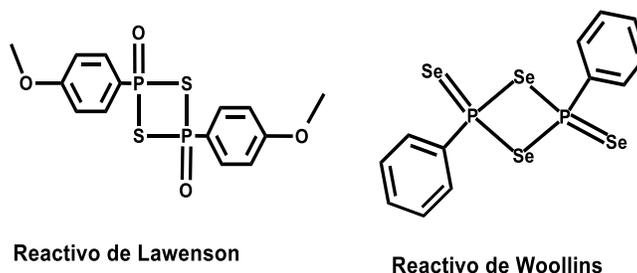
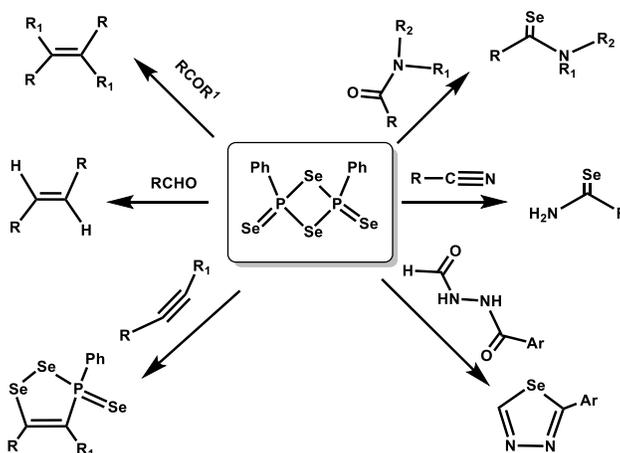


Figura 2 Reactivo de Lawenson y reactivo de Woollins.

Este reactivo ha sido sumamente importante en la química orgánica sintética de compuestos selenados, debido a que los compuestos selenocarbonílicos se utilizan como intermediarios en la síntesis de heterociclos, además, la bioactividad de los compuestos de organoselenio ha aumentado el interés en su estudio, ya que se requiere el desarrollo de nuevas técnicas para la introducción de selenio en moléculas orgánicas. Un método sencillo de lograrlo es mediante el intercambio de un átomo de oxígeno de carbonilo para el selenio, lo que se puede lograr empleando el reactivo de Woollins.

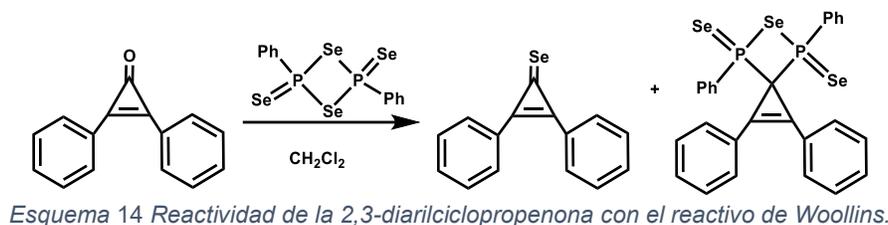
En 1997 Hill *et al.* informaron el uso de reactivo de Woollins (Esquema 13), obtenido a partir de $(\text{PhP})_5$ y selenio elemental (P:Se relación 1:2).⁷³



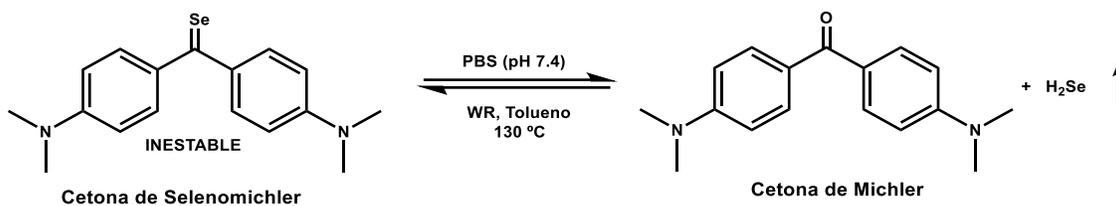
Esquema 13 Reactividad del reactivo de Woollins.

La reactividad de las diarilciclopropenonas con el reactivo de Woollins ya ha sido investigada, mediante la reacción entre el reactivo de Woollins y difenilciclopropenona en CH_2Cl_2 a 100°C (en un tubo sellado) dando como resultado una solución de color rojo oscuro más una pequeña cantidad de selenio negro.

La mezcla de reacción fue separada mediante cromatografía en columna (gel de sílice, tolueno) donde se obtuvo una fracción naranja, que fue el producto de selenación esperado: el compuesto de selenocarbonilo, seguida de una fracción púrpura (Esquema 14). Este se aisló con un rendimiento moderado (27%) como un sólido naranja y es un compuesto estable al aire.⁷⁴



También, se ha utilizado el reactivo de Woollins para generar H_2Se en forma de gas, a partir de su reacción con la cetona de Michler's, (Esquema 15) donde se observó que el selenocarbonilo formado no era estable.⁷⁵



2.2.3 Selenio y ferroceno.

Por medio de la desmetalización selectiva de complejos de aminocarbena de Fisher, se han logrado sintetizar ferrocenilselenoamidas ($FcSeNG-(CH_2)_nCH_2(R)OH$; $n=1, 2, 3$; $R=H, Me, Ph$). Gracias a los resultados obtenidos de los ensayos de SRB y de la comparación con otros fármacos comerciales (como tamoxifeno y cisplatino), se observó que las ferrocenilselenoamidas presentan una buena actividad anticancerígena.⁷⁶

El diseño molecular de estos compuestos bioactivos es interesante, ya que se basa en el equilibrio entre su conformación abierta y cerrada que es proporcionada por la formación de interacciones de enlaces de hidrógeno débil; la conformación cerrada mejora sus propiedades lipofílicas y aumenta su permeabilidad a través de la membrana celular, mientras que en la conformación abierta los grupos polares podrían solvatare, lo que le confiere un aumento de su solubilidad en agua. Además, se encontró el grupo hidroxilo es muy importante para su actividad citotóxica, dado que este podría permitir una interacción específica con el objetivo molecular.⁷⁷ Adicionalmente, se descubrió dentro de esta serie de estudios, que el compuesto de *N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilferrocenilselenoamida presenta una excelente actividad biológica (Figura 3)

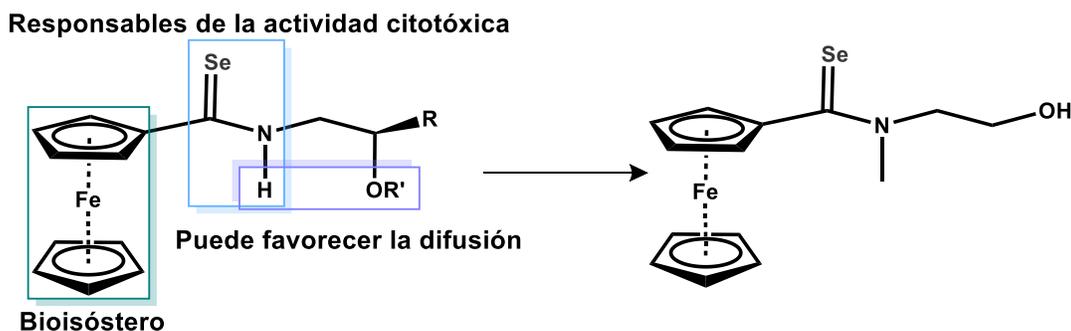


Figura 3 *N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilferrocenilselenoamida

3. Telurio

El telurio fue descubierto en 1782 por el químico Franz-Joseph Müller von Reichenstein, quien se encontraba estudiando minas de oro. Su etimología proviene de la palabra latina “*tellus*” que significa tierra. Este elemento se encuentra principalmente como telurio (Te^{2-}) en metales como oro, plata, plomo y bismuto. A pesar de su temprano descubrimiento y abundancia en corteza terrestre (alrededor de 0.027 ppm, a la par de la plata y el oro), el telurio es un elemento poco estudiado, con aparentemente poca importancia en la vida diaria. Debido a esta “invisibilidad” en la vida diaria, particularmente en el campo de la biología, el telurio es un elemento poco utilizado, sin un rol aparente en organismos procarionte ni eucarionte.

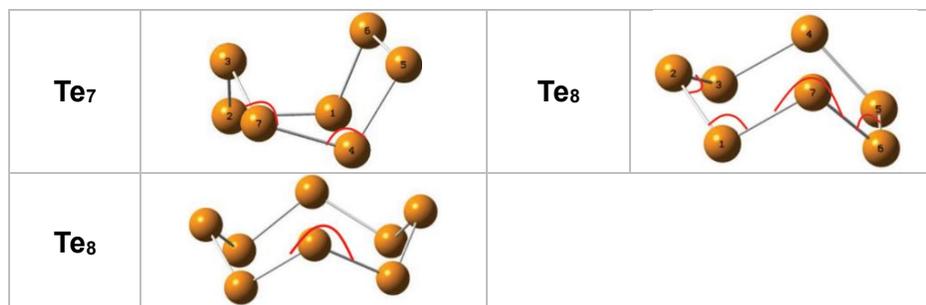
El campo de la química de organotelurio incluye una vasta variedad de diferentes compuestos con enlaces característicos telurio-carbono. El átomo de telurio por lo general es divalente o tetravalente, lo cual es un reflejo de su estado de oxidación. Puede unirse a residuos alquílicos o arílicos, pero también a otros átomos, como haluros, oxígeno o hidrógeno. El enlace carbono-telurio no es particularmente estable. Aunque la obtención de las cifras exactas es complicada, la tendencia en la familia de los calcógenos procede de 358 kJ/mol para el enlace C-O, 272 kJ/mol para el de C-S y 234 kJ/mol para el de C-Se, esto sitúa al enlace C-Te alrededor de los 200 kJ/mol o incluso menos.⁷⁸ Los Te-arilos o Te-alquilarilos son compuestos más estables con respecto a los Te-alquilos.^{79 80}

Entre los aspectos químicos de los agentes de organotelurio, la actividad redox y catálisis parece ser los campos más estudiados. Muchas sustancias a base de telurio presentan diversos potenciales redox, con estados de oxidación del telurio de 2^- a 6^+ . Uno de los aspectos más importantes de la química redox del telurio, es su cercanía a la que presentan los demás calcógenos, en particular el oxígeno y azufre.

En la literatura, se ha reportado las formas alotrópicas del telurio, las cuales se obtuvieron mediante cálculos computacionales (Tabla 3).⁸¹

Tabla 3 Formas alotrópicas del telurio.

Centro	Estructura (B3LYP)	Centro	Estructura (B3LYP)
Te_2		Te_3	
Te_3		Te_4	
Te_4		Te_4	
Te_4		Te_5	
Te_6		Te_6	



3.1 Importancia biológica del telurio.

A diferencia del selenio, el telurio no es un elemento esencial traza (puede que por esta razón, en contraste marcado con el selenio, no ha sido considerado para el desarrollo de potenciales fármacos).⁸² Se encuentra junto a los demás metaloides en la tabla periódica y exhibe propiedades similares a las del arsénico (As), selenio (Se) y antimonio (Sb). Estos elementos están relacionados con aplicaciones industriales, y pese que el telurio no es tan usado como los demás metaloides, es necesario para ciertas aplicaciones industriales importantes.⁸³

En conjunto, todos estos elementos forman un nicho particular de manufactura de semiconductores y otros componentes electrónicos. El telurio se utiliza en aleaciones, en las cuales mejora la dureza y resistencia a la corrosión. Dentro de las aplicaciones que son más del interés de esta tesis, se encuentra el uso de telurio radiactivo para tratar el cáncer de tiroides, además que hay agentes antitumorales que contienen telurio en su composición.⁸⁴ De esta manera, el telurio demuestra propiedades similares a aquellos elementos que son tóxicos para el ser humano. Por lo que es importante considerar la fisiología, toxicidad y métodos de monitoreo en especímenes biológicos y medioambientales.

Como resultado de un estudio de 3 semanas, se encontró que después de alimentar ratas con grandes dosis de telurio, se recuperó un intervalo del (63-84) % en sus heces, por lo que se presume que alrededor del 25% fue absorbido en el tracto gastrointestinal⁸⁵. A partir de cálculos de la retención en el cuerpo completo, seguido de la administración mediante sonda gástrica de ^{127m}Te-ácido teluroso, se determinó una absorción de alrededor del (10-15) % que posteriormente excretado (probablemente en la orina) después de 12.3 días.⁸⁶

Se afirma que los compuestos de telurio son reducidos a su forma elemental gracias a las bacterias intestinales⁸⁷, algunos de estos compuestos son más tóxicos que otros, estos no pueden ser metabolizados de manera rápida o completa. La toxicidad, y presuntamente la absorción, es mayor para aquellos compuestos que son más solubles. El olor característico a ajo del teluro de dimetilo (CH₃)₂Te, se puede detectar por el aliento de los trabajadores que están expuesto a polvo con telurio, vapores de óxido de telurio (TeO₂) y teluro de hidrógeno (H₂Te gaseoso) y se determinó su presencia en la orina de dichos sujetos. Se concluyó que la absorción de este elemento en los pulmones ocurre, sin embargo, no hay datos experimentales relacionados a este hecho.

En el estudio de ^{127m}Te en ratas, se encontró que la mayor proporción de las dosis administradas se encontraba en riñones, aproximadamente 10% presente dos horas después de una inyección simple. Otros tejidos, sangre, hígado y bazo contenían alrededor del (1.5-2) % de la dosis administrada cada uno, el cual se redujo en el transcurso de 6 horas. En los días siguientes, se encontró una redistribución en sangre, hígado y músculos.

Después de 20 días, la proporción de la carga en riñones había incrementado un poco, pero el cambio más destacable fue en la aparición de telurio en el hueso (fémur). Algunos animales fueron examinados después de 200 días, en el cual se encontró que el 20% de la dosis residual se encontraba en el fémur, el 4% en riñones y muy escasas cantidades en otros tejidos. Momentos después de administrar, el telurio en sangre se distribuyó en 95% en eritrocitos y 5% en plasma ⁸⁵.

Kilpatrick H ⁸⁸, alimentó ratas con dietas suplementadas con TeO_2 a niveles de 0, 120 y 300 ppm por dos semanas, donde determinó que el telurio se encontraba en mayor concentración en el corazón. Por otro lado, a menores concentraciones y en niveles similares, se encontraron en riñones, bazo, hueso y pulmones, y, en concentraciones a penas detectables en cerebro, hígado y músculo; en altas concentraciones también se hallaron en sangre y orina. Se infiere que el telurio cruza la placenta (se considera teratogénico), causando hidrocefalia. ⁸⁹ El ingreso al Sistema nervioso debería producir síntomas de toxicidad, pero el mecanismo y las cantidades no han sido investigadas. ⁹⁰

Se obtuvieron datos de un estudio posterior a la dosis sencilla de inyección intraperitoneal, donde el 27.4% fue excretado mediante la orina en las primeras 24 horas, apareciendo solamente 6.1% en las heces. Una proporción muy pequeña, menor al 0.25%, fue eliminado por medio de la exhalación como $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$, esto se puede contrastar con el caso de selenio, en el que el 25% fue excretado por esta vía. La formación de $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$ es una propiedad característica de la exposición a Te. En investigación en seres humanos, el olor a ajo característico del $(\text{CH}_3)_2\text{Te}$ aparece aproximadamente 75 minutos después de la ingesta de 0.5 g de TeO_2 y persiste hasta por 30 horas. ⁹¹

Después de un estudio en el cual se observó las cantidades mínimas fatales de inyección intraperitoneal en ratas jóvenes después de 48 horas, se concluyó que el telurito (Te^{IV}) es más tóxico que el selenito y el arsenito. ⁹² Aunado a esto, se encontró que el telurito tiene un efecto 10 veces mayor que con el telurato (Te^{VI}). Trabajos posteriores demostraron que la toxicidad cuando se administra por vía oral es menor, y que la diferencia entre Te^{IV} y Te^{VI} se reduce a solo 2 veces mayor. ⁹¹ Además del olor a ajo, otros síntomas leves que se han detectado son: boca seca, tener sensación de sabor metálico y somnolencia. ⁹³

Es evidente que los órganos en los que se observa la exposición al telurio pueden encontrarse el riñón, el sistema nervioso, piel, y en caso de embarazadas, en el feto. Con el telurio elemental, se necesitan dosis relativamente grandes para poder observar algún efecto. La solubilidad del TeO_2 es un factor para estudiar los efectos negativos en el hígado riñones y sistema nervioso, con exposiciones orales de (275-1500 ppm). La exposición de ratones a muy bajas concentraciones de telurio tuvo un efecto muy pequeño en crecimiento, supervivencia e incidencia de desarrollo tumoral, sin embargo, en la población femenina de ratones se registró que su longevidad se vio reducida.

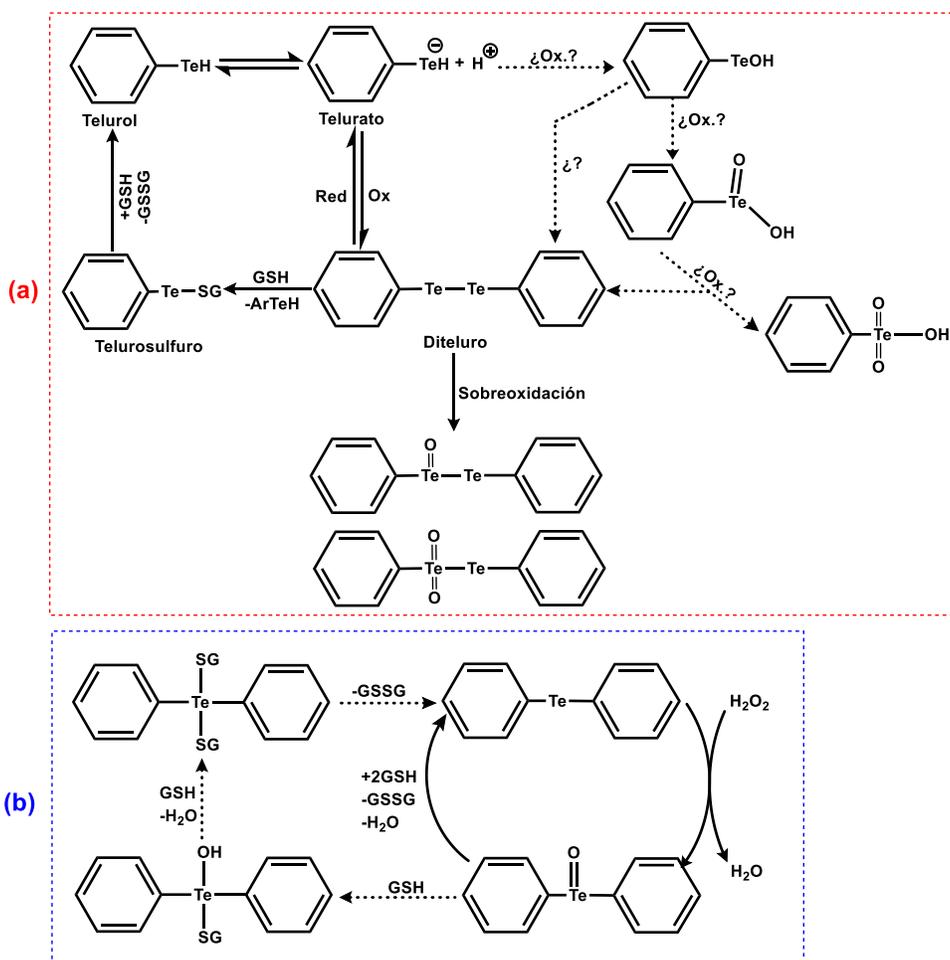
Tal como en el caso de TeO_2 , se produjeron efectos morfológicos en riñones y otros tejidos por la exposición al telurito, sin embargo, la exposición requerida para inducir tal daño fue mucho menor (alrededor de 10 ppm) que en el caso del TeO_2 y Te^{VI} . ⁹⁴ La aparente “falta” de funciones que tiene el telurio desde el punto de vista químico es decepcionante, ya que otros calcógenos como el oxígeno, azufre y selenio ocupan roles prominentes en la biología y en la medicina. A pesar de no poseer toxicidad, radiactividad o “exoticidad” relativas, la química del telurio es rica, en forma inorgánica como orgánica, incluyendo varias sales inorgánicas.

El telurio puede estar presente en diferentes estados de oxidación, pasando por 2^- (H_2Te) hasta 6^+ (TeO_4^{2-}). En la naturaleza, el telurio se encuentra en varias formas, puede encontrarse como TeO_2 (con estado de oxidación 4^+) y TeO_3 (con estado de oxidación 6^+), estos óxidos forman ácidos, entre los que se encuentran el ácido teluroso y el ácido telúrico (H_2TeO_3 y H_2TeO_4 respectivamente) y a su vez las sales derivadas de estos ácidos, que son los teluritos y teluratos. La química del oxígeno, azufre, selenio y telurio están íntimamente entrelazadas *in vitro* e *in vivo*, y, como consecuencia de esto, gran parte de los pocos organoteluros estudiados a la fecha son claramente agentes con gran potencial: inhiben proteínas y enzimas, eliminan varios microorganismos e inducen apoptosis en ciertas células cancerosas.⁸¹

Los teluratos generalmente son más estables que los teluritos, además, el anión TeO_2^{2-} (con telurio como estado de oxidación 2^+) también existe. El telurio también se encuentra como Te^{2-} , también existen diteluros Te_2^{2-} con estado de oxidación 1^- (un ejemplo de esto se encuentra en el Na_2Te_2). Si bien la química inorgánica del telurio se parece a la del azufre y la del selenio, se pueden ver grandes diferencias: En el caso del telurio, los estados de oxidación 4^+ y 6^+ tienen estabilidad comparable, y esto tiene ciertas implicaciones. En contraste con el sulfito, el telurito no se oxida tan fácilmente a telurato, como se puede observar en sus potenciales de reducción ($E^0(\text{SO}_3^{2-}/\text{SO}_4^{2-})=-0.936\text{ V}$ y $E^0(\text{TeO}_3^{2-}/\text{TeO}_4^{2-})= 0.07\text{ V}$ en disolución alcalina).

3.1.1 Potencial farmacológico de los compuestos de organotelurio

Las especies reactivas de oxígeno (ROS), como lo es el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), por ejemplo, son capaces de oxidar teluros a teluróxidos y teluroles a diteluros. Esto resulta contrastante si lo comparamos con los tioles, ya que estos a menudo actúan como agentes reductores, transformando teluróxidos a teluros y diteluros a teluroles. Esta conexión entre la química del oxígeno, azufre y telurio forma la base de interacciones altamente específicas entre el grupo de compuestos de la familia 16. Por ejemplo, permite la catálisis redox centrada en telurio que involucra a compuestos de azufre y oxígeno, en el siguiente ciclo catalítico (Esquema 16):



Esquema 16 Estados de oxidación basados en telurio y transformaciones redox asociadas.

El ciclo comienza con la reducción de telurolo (RteH) o diteluro (RTeR), el cual se oxida mediante Especies Reactivas de Oxígeno (ROS, por sus siglas inglés) a diteluro (RTeTeR) o teluróxido (RTe(O)R), respectivamente. Estos últimos son reducidos a RTeH o RTeR por el ataque de dos tioles equivalentes. En general, este ciclo catalítico reduce H₂O₂ a H₂O y consume dos tioles equivalentes a la forma RSSR. Se parece al ciclo humano antioxidante del selenio de la enzima GPx, experimentalmente, se han probado varios organoteluros *in vitro* en cultivo celular como un antioxidante, donde se observa que “mimetiza” a la GPx.

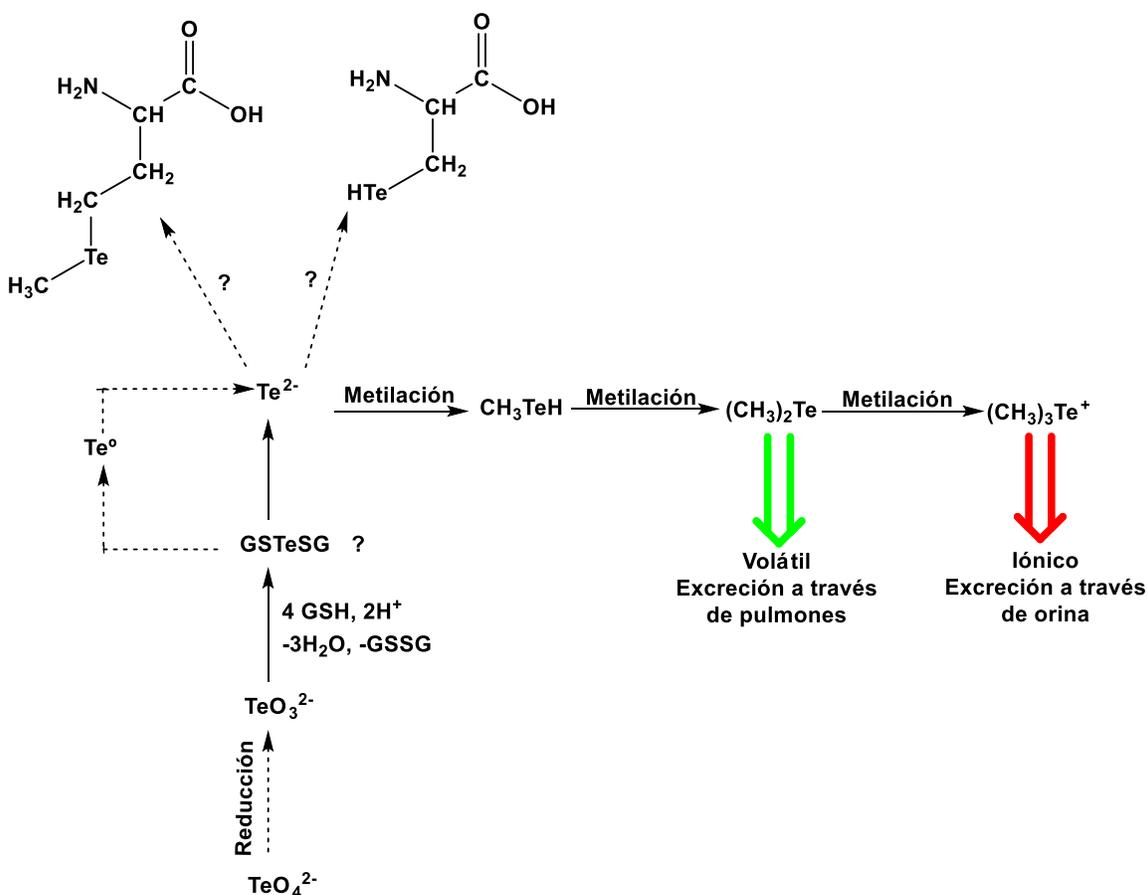
El mecanismo exacto de la catálisis basada en telurio no es completamente dilucidado, es probable que este tome lugar gracias a el telurosulfuro como intermediario. Un mecanismo redox parecido también se encuentra en el caso de los compuestos selenados, aun así, estudios han demostrado que las catálisis basadas en telurio son considerablemente más “poderosas”. Recientemente, se encontró una buena correlación entre el potencial electroquímico de oxidación de los teluros con su actividad catalítica/biológica.^{95, 96}

A pesar de la diversidad y reactividad de los compuestos de telurio, no parece tomar alguna ventaja con respecto a la biología o su asociación a la química. Existen solos unos cuantos ejemplos en el que este elemento está presente en organismos vivos. En nivel de telurio en plantas depende de la especie y de las concentraciones de telurio que se encuentre en el suelo o en los alrededores. Un promedio de 0.027 ppm de telurio en suelo se ha estimado en muestras provenientes de Australia, China, Europa, Nueva Zelanda y Norte América. Sin embargo, la

distribución global de telurio varía ampliamente. El telurio contenido en suelo chino, por ejemplo, tiene un intervalo de (0.007-0.113) ppm.^{97, 98, 99} Pese que no sea un elemento especialmente beneficioso para las plantas, puede que su acumulación (se considera que sigue con las mismas rutas de selenio), sea para ser usado para la desintoxicación de áreas contaminadas, como en el caso de la fitorremediación.¹⁰⁰

En el caso de los fungi, la biovolatilización puede jugar un papel importante en la eliminación de telurio: Ciertas especies del reino fungi son capaces de procesar compuestos de telurio por medio de la biometilación, que resulta en productos como el telurio de dimetilo (CH₃)₂Te. A pesar de que este compuesto es tóxico, también es volátil y se remueve continuamente del sistema.¹⁰¹ Solo en algunos casos raros, cuando la fuente de azufre no es suficiente, pero hay presencia de telurito, se forman aminoácidos e incluso proteínas que contienen telurio.¹⁰⁰ Estudios recientes han revelado otra posible función en el metabolismo del telurato y telurito: estos aniones pueden fungir como aceptores de electrones en la cadena respiratoria y entonces, sostener el crecimiento anaeróbico de ciertas bacterias. La cantidad de bacterias que son capaces de emplear telurato y telurito de esta forma son escasas, aun así, se puede incluir a *bacillus seletireducens*, *sulfurospirillum bamesii* y al *bacillus beveridgei*¹⁰²

Debido a que la información acerca del telurio dentro del metabolismo humano es muy limitada, solo se han tratado de dilucidar mecanismo para su excreción, y este ha sido elaborado con base en las rutas que existen para la excreción del selenio del organismo. Sin embargo, aunque la información en la literatura sea escasa, se conoce que hay ciertas especies que pueden tener presencia dentro del cuerpo humano, como lo son la ingesta de telurito y telurato (el aliento a ajo es un vestigio de la excreción de compuestos con telurio (Esquema 17)).⁸¹



Esquema 17. Propuesta de la ruta metabólica de excreción de telurio con base en la ruta de excreción de selenio.

A pesar de la química biológica del telurio y sus compuestos está apenas emergiendo, ya han existido intentos de explotar sus propiedades únicas asociadas a diagnósticos y desarrollo de fármacos. Debido a sus características físicas, químicas y espectroscópicas, ha surgido la posibilidad de que el telurio pueda fungir como marcador biológico. La química del telurio se parece a la del azufre, el telurio puede ser incorporado a aminoácidos como la cisteína y la metionina.^{103 104 105}

La incorporación de telurio a estos aminoácidos no es complicada, ya que puede ocurrir de forma “natural”. Tal intercambio de azufre por un átomo pesado como telurio (alrededor de 127.60 Da) es una ventaja considerable, por ejemplo, en el contexto de los estudios de proteínas estructurales en cristalografía de rayos X. Además, el potencial uso de telurio como biomarcador no se limita a la telurometionina, existen estudios en el cual se han sintetizado una variedad de ácidos grasos conteniendo telurio (incluyendo el isótopo radiactivo $^{123\text{m}}\text{Te}$); estos ácidos grasos fueron estudiados en ratas y perros, se encontró que difícilmente se metaboliza, aparentemente quedaron “atrapados” en el miocardio. Debido al rico contenido de ácidos grasos que contienen telurio en órganos específicos, es posible tener un mapeo, por ejemplo, en diagnósticos de enfermedades de corazón, páncreas o en la medicina nuclear.^{106 107 108}

Durante la era antes de la penicilina, el telurio era usado para inhibir el crecimiento de ciertos microorganismos, aunque su actividad en bacterias no era constante.¹⁰⁹ Mientras que el telurio no era empleado para tratar infecciones en humanos, se usaba para investigación como un “punto de referencia”. Cuando en 1932 Alexander Fleming comparó la actividad antibacteriana

de la penicilina y telurito, observó que algunas bacterias eran sensibles a la penicilina pero no al telurito y viceversa.¹¹⁰

Un gran número de compuestos de organotelurio exhiben propiedades catalíticas tipo GPx prometedoras, usualmente superiores a sus análogos de selenio. Los compuestos organotelurados pueden "secuestrar" radicales, reduciendo el peroxinitrito (ONOO⁻) en presencia de RSH protegiendo las proteínas metalotioninas contra ROS.^{79, 111, 112} Estos hallazgos in vitro han alimentado cierta cantidad de investigaciones acerca de las posibles propiedades antioxidantes de los compuestos de telurio. De hecho, algunos agentes que contienen telurio han demostrado actividad antioxidante prometedora en cultivos celulares, como en el caso del 4,4'-dihidroxi-difenilteluro, el cual resultó en ser considerablemente más protector a especies oxidativas relacionadas con el modelo de la enfermedad de Alzheimer cuando se comparó con el compuesto de referencia selenado: ebselen. Aunque a primera vista, la oxidación y subsecuente inhibición de las cisteínas en proteínas y enzimas sería considerado indeseable, esto podría traer consigo algunos beneficios. La oxidación de residuos de cisteína en proteínas es un proceso eficaz y selectivo, en el que se atacan preferentemente los residuos más reactivos. Esto forma la base de los acercamientos a la investigación anticáncer del telurio. Los moduladores redox, los llamados agentes "sensores/efectores"¹¹³, se basan en esta combinación de alta actividad y selectividad (química) para reconocer las células cancerosas bajo estrés oxidativo y matarlas selectivamente, sin afectar en gran medida a las células normales.

La "química" biológica subyacente es sorprendentemente sencilla. Las investigaciones realizadas en las últimas dos décadas han demostrado que diferentes células cancerosas proliferan bajo estrés oxidativo (bajo niveles altos de ROS). Moderando este equilibrio redox posteriormente, es posible empujar a dichas células por encima de un "umbral redox" crítico, lo que desencadena una cascada de procesos apoptóticos que en última instancia resultan en la muerte de las células cancerosas. Las células normales naturalmente tienen niveles bajos de ROS (y otros agentes de estrés), son menos afectadas por estos procesos. Por lo tanto, parece que los catalizadores en cuestión "reconocen" o "detectan" una "firma bioquímica" particular de estrés oxidativo en las células cancerosas y desarrollan sus efectos en consecuencia.

En este contexto, los catalizadores basados en telurio con actividad similar a GPx son de particular importancia. Se ha observado una actividad bastante selectiva de la 2,3-bis(feniltelanil)naftoquinona en varias líneas celulares cancerosas, como de colon humano HT29 y CT26, que se ven más afectadas por este compuesto de telurio en comparación con los cultivos NIH normales. Se han encontrado resultados similares en un modelo de leucemia linfocítica crónica (LLC) humana. Cuando las células B de LLC aisladas de la sangre del paciente se trataron con 2,3-bis(feniltelanil)naftoquinona, se observó una clara reducción en el número de células. Por el contrario, las células B sanas de los mismos pacientes y las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de control se vieron considerablemente menos afectadas.¹¹⁴

El proceso de metaloides como selenio y telurio de las bacterias ha sido explorado desde la década de 1960¹¹⁵ y se mantiene como un tema de interés. Uno de los usos más perseguidos es el de los puntos cuánticos de CdTe en el mapeo de células y tratamiento de cáncer.¹¹⁶ Para estas aplicaciones, los puntos cuánticos son conjugados con anticuerpos¹¹⁷ o diferentes biomoléculas que son específicamente receptores objetivos en células, o diferentes biomoléculas que se dirigen específicamente a los receptores en las superficies de las células (Bharali et al., 2005; Cai et al., 2006).

Los estudios con células *in vitro* han demostrado la viabilidad del bioetiquetado y la eficacia de la destrucción de células cancerosas mediada por puntos cuánticos.¹¹⁸ Hasta ahora, han surgido problemas significativos de los estudios *in vivo* debido a la biodistribución, la profundidad de penetración de la luz de excitación y la toxicidad a largo plazo, esta última derivada principalmente de la persistencia y las respuestas inmunes.

3.1.2 Actividad quimiopreventiva

En el pasado, el telurato de amonio AS101 (Figura 4) demostró poseer propiedades inmunomoduladores y tener efectos antitumorales en ratas.¹¹⁹ Los mismos compuestos estimulan las células humanas linfoides para producir y provocar la proliferación de linfocinas,¹²⁰ el factor de necrosis tumoral (TNF por sus siglas en inglés, tumour necrosis factor) y otras citosinas *in vitro*¹²¹. Además, el AS101 parece incrementar los mecanismos de reparación del ADN, los cuales pueden restaurar la función de las células dañadas por radiación ultravioleta B.¹²²

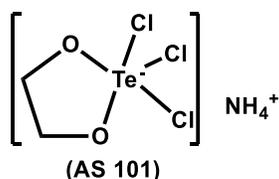


Figura 4 Telurato de amonio AS101.

Los compuestos de organotelurio, como el telurantreno, diteluro de difenilo y algunos derivados han demostrado citotoxicidad bacteriana y cierta capacidad para inducir apoptosis en células HL-60.¹²³ La expresión de tioredoxina incrementa en células cancerosas humanas, varios compuestos de organotelurio han sido probados, donde se ha encontrado que los teluros de diorganilo 4,4'-disustituidos han demostrados ser inhibidores eficaces de la tioredoxina reductasa y también inhibir el crecimiento de células humanas en cultivo.¹²⁴ Los derivados de 4-sulfopropilo, como lo son las sales de Li, Na, K y Me₄N, demostraron que son inhibidores a base de telurio más eficientes de la tioredoxina reductasa, debido a su mayor solubilidad en agua.

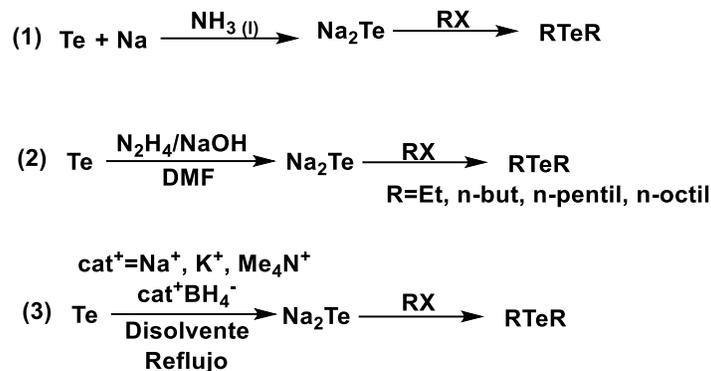
El análogo de la vitamina E ¹²⁵, muestra características inhibitorias hacia la tioredoxina reductasa. Explorando una característica de los compuestos de organotelurio, la bioactivación de un derivado de la cisteína telurada ha sido evaluada, los resultados demostraron que es bioactivada en su correspondiente telurio.⁷⁷

3.2 Compuestos de organotelurio.

Los teluros de diorganilo (compuestos con un telurio central unidos a dos grupos orgánicos) constituyen el más grande grupo de compuestos de organotelurio. Los grupos orgánicos pueden ser idénticos o diferentes, brindando a teluros simétrico o asimétricos, y con frecuencia exhiben interés estructural y biológico.

3.2.1 A partir de teluros y agentes alquilantes.

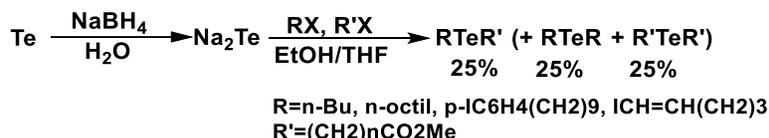
A partir de telurio elemental, se puede preparar telurio de sodio para posteriormente, obtener el telurio de diorganilo, la parte orgánica debe tener un buen grupo saliente para llevar a cabo la formación de estos compuestos de organotelurio.(Esquema 18)^{105, 126, 127, 128}



Esquema 18 (1) Reducción de telurio con sodio y posterior formación de organotelurio. (2) Reducción de telurio con hidrazina con posterior formación de un compuesto de organotelurio. (3) Reducción de telurio con una sal de borohidruro y posterior formación de un compuesto de organotelurio.

3.2.2 A partir de telurio de sodio y dos diferentes haluros de alquilo.

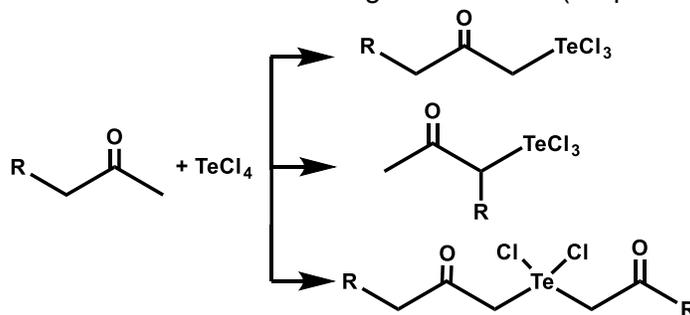
Después de separar los teluros simétricos por cromatografía, los ésteres grasos telurio sustituidos asimétricos (de interés biológico) son obtenidos con un rendimiento de alrededor del 40% (Esquema 19).¹²⁹



Esquema 19 Síntesis de teluros de diorganilo asimétricos.

3.2.3 A partir de tetracloruro de telurio y cetonas.

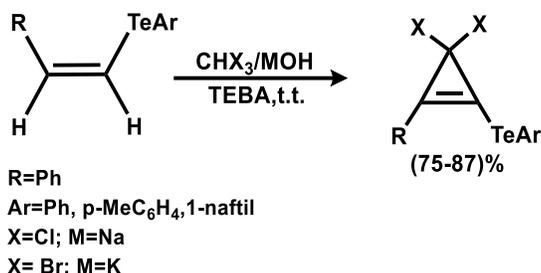
Las reacciones que involucran el ataque nucleofílico de un carbono activado por un grupo α-carbonílico en el átomo electrofílico del telurio o del tetracloruro de telurio pertenecen a los métodos más antiguos de la química preparativa de organotelurio. Dependiendo de la estructura de la cetona, se obtienen diferentes tricloruros regio-sustituidos (Esquema 20).^{130, 131}



Esquema 20 Formación de organotelurios a partir de cetonas y tetracloruro de telurio.

3.2.4 Dihaloariltelurociclopropanos.

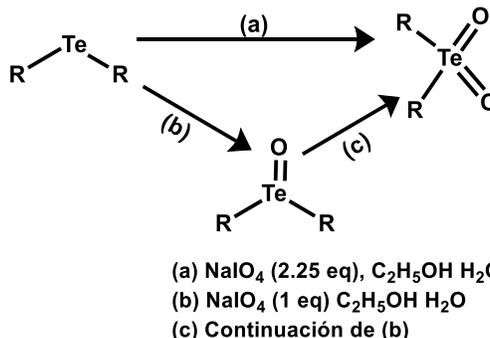
Los dihalocarbonos generados bajo catálisis de transferencia de fase se añaden a los teluros vinílicos para darlos correspondientes ciclopropanos gem-dihaloarilteluro (Esquema 21).¹³²



Esquema 21 Formación de ciclopropano a partir de un organotelurio vinílico.

3.2.5 Teluronas y teluroxidos.

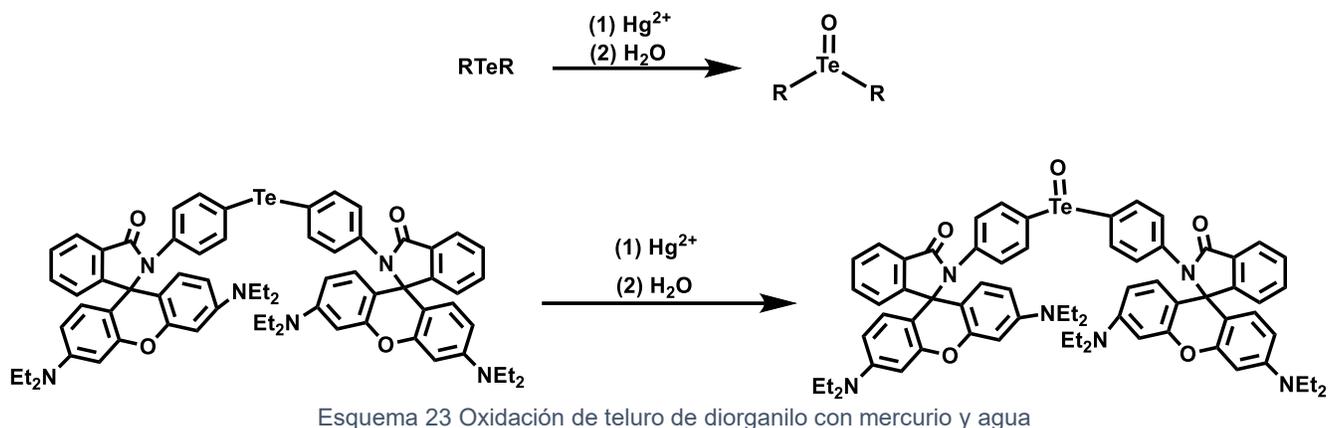
Las teluronas, pueden ser obtenidas por oxidación de teluros con un exceso de NaIO_4 o paso a paso reduciendo poco a poco el teluro. También, se ha observado la oxidación de *bis*(2,4,6-triisopropilfenil)teluro bajo similares condiciones utilizando otros agentes oxidantes como hipoclorito, peróxido de hidrógeno y ácido *m*-cloroperbenzoico resultando en un bajo rendimiento de este o una compleja mezcla de productos (Esquema 22).¹³³



Esquema 22 Síntesis de bis(2,3,6-triisopropilfenil)telurona via oxidación directa y paso a paso del bis(2,4,6-triisopropilfenil)teluro

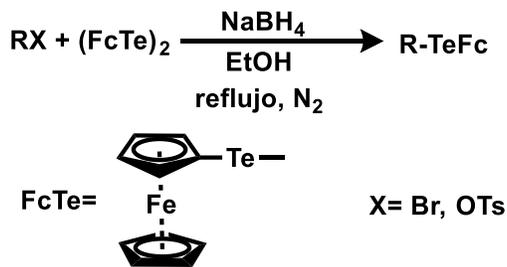
También se han sintetizado teluróxidos y teluronas a partir de teluros diarílicos, por medio de oxidación sensibilizada por radiación y disolvente con sensibilizador, obteniendo en su mayoría de las veces, un mayor porcentaje de teluróxido que de telurona. Entre los grupos arílicos que el equipo de investigación utilizó está fenilo, 4-metoxifenilo; 2,4,6-trimetilfenilo; 2,4,6-triisopropilfenilo; 2,3-dietilfenilo; 2,6-diisopropilfenilo; 2,6,difenilfenilo. Entre los disolventes que utilizaron fueron etanol, diclorometano, cianuro de metilo y piridina. Los sensibilizadores utilizados fueron rosa bengala, hematoporfirina y tetrafenilporfirina.¹³⁴

Otra forma de obtener teluróxidos es por medio de la oxidación con mercurio y agua (Esquema 23).¹³⁵



3.2.6 Síntesis de compuestos de organotelurio ferrocenílicos.

Se han reportado en la literatura la síntesis de varios teluros ferrocenilalquílicos, con un tratamiento de bromuros de alquilo o tosilatos con dileturo diferrocenílico y borohidruro desodio en etanol. Los compuestos telurobencil y teluro ferrocenil alílico se pudieron aislar en estado sólido, esto contrasta de gran manera con los teluros bencil fenílicos y fenil alílicos, que son muy sensibles al aire y no presentan la misma estabilidad que su contraparte ferrocenilica (Esquema 24).¹³⁶



Esquema 24 Preparación de teluros ferrocenil alquílicos.

4. Ferroceno.

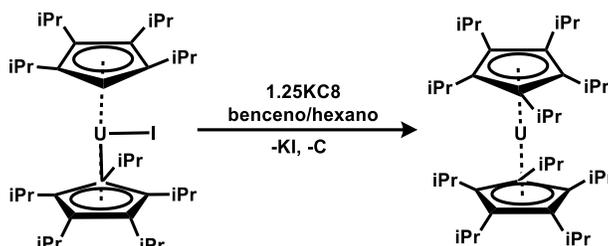
En 1951 se publicó en la revista *Nature*, la formación de ferroceno [Fe(σ-C₅H₅)₂], los autores fueron Keally, Pauson y Miller. No obstante, la estructura que habían propuesto era errónea, ya que esta solo contaba con 10 electrones de valencia. Un año después, por medio de espectroscopía IR, Wilkinson y Woodward pudieron determinar la primera estructura tipo “sándwich” donde un átomo de hierro se encuentra en medio de dos ciclopentadienilos (Figura 5). Este hecho fue merecedor en un premio Nobel en 1973. Este tipo de molécula fue revolucionario, ya que no se había descubierto algo así antes, sino que, a raíz de este hecho, se empezaron a descubrir más compuestos tipo “sándwich” con otros metales de transición, a este tipo de compuestos se les llamó “metalocenos”.¹³⁷



Figura 5 Representación del ferroceno, con estructura tipo “sándwich”.

Recientemente, se han descubierto nuevos metalocenos que no necesariamente tienen un metal de transición de centro, se han descubierto metalocenos con uranio¹³⁸, californio¹³⁹ y thorio¹⁴⁰.

Hoy día los metalocenos siguen siendo del interés de la comunidad científica, pues hasta 2020, no se había conocido ningún metaloceno de actínido con estado de oxidación 2⁺ con dos ciclopentadienilos como ligantes (Esquema 25).

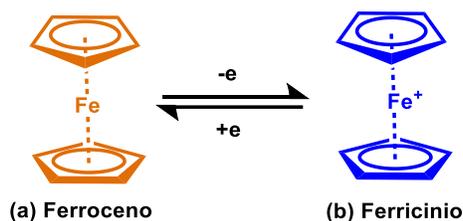


Esquema 25 Formación de un metaloceno lineal con Uranio (uranoceno).

4.1 Propiedades del ferroceno.

El ferroceno es un polvo cristalino naranja estable al aire, este sublima a 184 °C a 1 atm. La estructura del ferroceno le confiere de propiedades químicas que se han vuelto de gran interés debido a sus diversas aplicaciones. Estas aplicaciones van desde la catálisis homogénea, sales de transferencia de carga, óptica no lineal, polímeros, líquidos, hasta cristales iones al funcionalizar su estructura con sistemas altamente conjugados.¹⁴¹

Este compuesto cuenta con propiedades electroquímicas interesantes. A un potencial de 460 mV vs. SCE el ferroceno se oxida lentamente a ferricinio (de color azulado en disoluciones diluidas y rojo intenso a mayores concentraciones (Esquema 26)), en este proceso redox solo hay un electrón que se intercambia. Este par oxidante/reductor es utilizado como estándar secundario en estudios electroquímicos.¹⁴² Cabe destacar, que las propiedades redox que presenta el ferroceno se pueden ver afectadas si se cambian los sustituyentes que posee (ciclopentadienilos), debido a que el potencial depende de gran manera de la electro-donación o de la extracción de electrones de los sustituyentes.¹⁴³



Esquema 26 Oxidación y reducción reversible del ferroceno.

Debido a las propiedades redox del par oxidante/reductor del ferroceno, las sales de ferricinio son utilizadas ampliamente como agentes oxidantes monoeléctricos suaves. Estos también destacan en otros campos como catálisis homogénea y polímeros.

4.2 Ferroceno en la medicina.

Dado el carácter lipofílico que posee el ferroceno, la incorporación de ferrocenilos en moléculas bioactivas se ha utilizado como estrategia para que tengan actividad terapéutica, debido a su carácter lipofílico, les facilita la entrada a las células, aunado a esto, la permeabilidad se ve

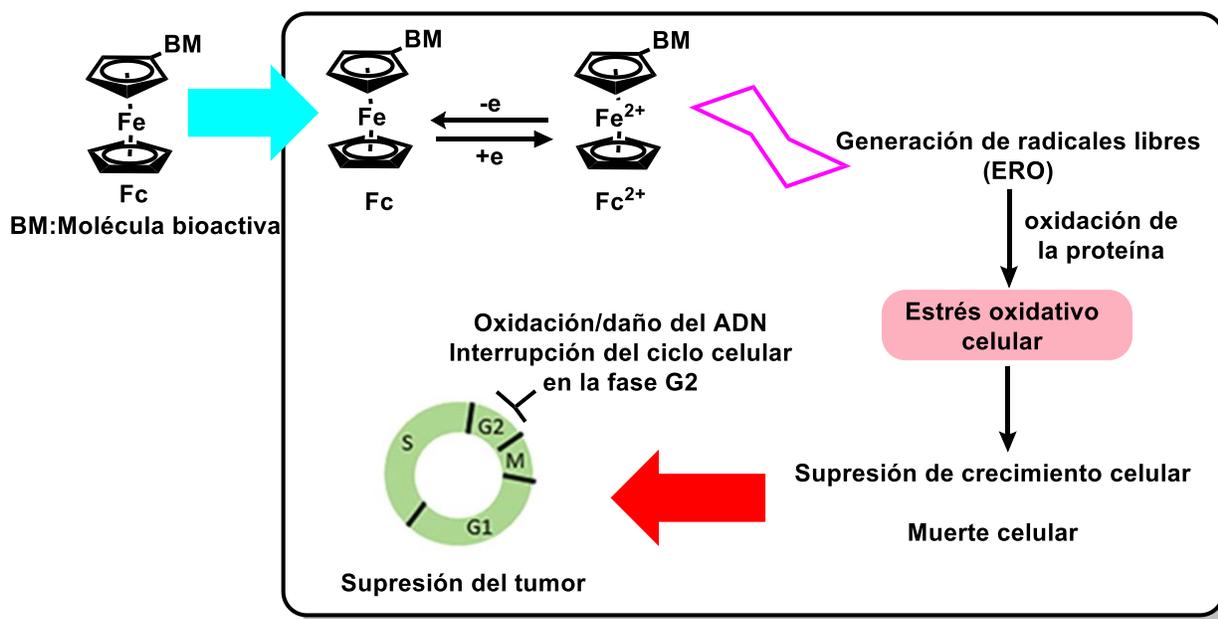
favorecida debido a la reacción de oxidación reducción de un electrón bajo la emisión de este vía Fenton en condiciones fisiológicas, los derivados que se obtienen de esta reacción son térmicamente estables. Aprovechando estas propiedades, la incorporación de ferroceno a la estructura de moléculas bioactivas se ha convertido en una estrategia para que estas puedan tener actividad terapéutica.^{144 145}

La presencia de ROS en distintas cantidades, conducen a diferentes procesos dentro de la misma célula. Cuando los niveles de ROS son bajos, actúan como mensajeros en la señalización celular por medio de la modificación de la estructura proteica en células sanas.^{146 147} Por otro lado, cuando estos niveles son altos, llevan a cabo la interrupción de diferentes procesos celulares mediante ataques inespecíficos de proteínas, lípidos y ADN. Las células cancerosas producen ROS a una mayor tasa en comparación de las células sanas, debido al mal funcionamiento de las mitocondrias, expresión de oncogenes, además de que existe una mayor actividad de los peroxisomas y mayor señalización celular.

Las células cancerosas se adaptan más eficientemente que las células no cancerosas a concentraciones más altas de ROS, debido a la reprogramación de la glucólisis para asegurar un adecuado suministro de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP/NADPH).^{148 149} No obstante, una concentración más alta de ROS es citotóxica para las células cancerosas. El ciclo celular se detiene en la fase G2, esto consecuencia del daño oxidativo del ADN por las reacciones de Fenton y ROS. Por todo lo anterior mencionado, los derivados de ferroceno ofrecen interesantes posibilidades de aplicación en la medicina química, debido que al formarse un ferroceno radicalario correspondiente a Fc^{2+} y ROS.

Un ejemplo de lo anterior descrito son los pirazoles, que han sido utilizados ampliamente en el diseño de fármacos y estos han demostrado una gran actividad anticancerígena.¹⁵⁰

Los pirazoles, además, funcionan como analgésicos, antimicrobianos, antivirales, antiinflamatorios, antihipertensivos y antitumorales. Estudios realizados han demostrado que la inclusión de un grupo ferrocenílico en su estructura podría incrementar su actividad biológica o generar nuevas propiedades medicinales. Además, dado a la mejoría en su permeabilidad de membrana, han demostrado tener actividad biológica mejorada en algunos casos, como se puede ver en el esquema 27.^{151, 152}



Esquema 27 Interrupción del ciclo celular en la fase G2 debido a la presencia de una molécula bioactiva que contiene un ferroceno en su estructura, conduciendo a la muerte celular y consecuentemente, a la supresión del tumor.

5. Ciclopropenonas.

Las ciclopropenonas son un importante bloque de construcción de tres miembros en un gran número de estructuras.¹⁵³ Han sido de gran utilidad para el desarrollo de una amplia gama de aplicaciones, tales como lo son las reacciones de anulación [3+n], acilación, reacciones órgano catalíticas, sustituciones nucleofílicas, reacciones inducidas por la luz, intercambio cruzado de enlaces σ y la activación de C-H para la formación de diferentes heterociclos. La activación de los enlaces C-C es un concepto interesante para la reorganización y acoplamiento de “bloques” orgánicos, aunque sigue siendo relativamente desafiante de lograr en el contexto de la metodología sintética debido a su inherente inestabilidad.¹⁵⁴

Una ciclopropenona (Figura 6) es una cetona cíclica y aromática cuya fórmula molecular es C_3H_2O . Estas pueden polimerizar a temperatura ambiente.¹⁵⁵ La primera síntesis de una ciclopropenona fue hecha por Breslow¹⁵⁶, desde entonces una gran variedad de químicos han mostrado interés en ellas. Las ciclopropenonas son comúnmente utilizadas como agentes capturadores de electrófilos^{157 158}.

Debido a su alta tensión^{159 160} las ciclopropenonas son buenas candidatas para participar en reacciones de cicloadición¹⁶¹, además de también ser usadas en reacciones de apertura y agrandamiento de anillo^{162 163 164}. Entre todos sus variados usos, se encuentra también el ser organocatalizador en la conversión de aldoximas a nitrilos¹⁶⁵, actúan como bases de Lewis para la transformación de alcoholes en cloruros de alquilo¹⁶⁶ y pueden formar complejos metálicos por medio de la quelación con metales de transición con el oxígeno o en el doble enlace.¹⁶⁷

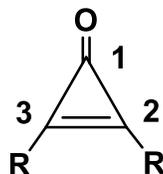


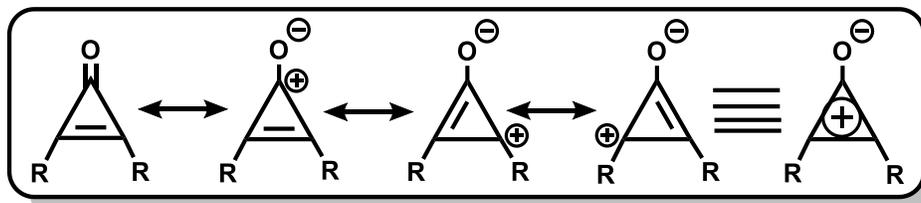
Figura 6 Estructura general de una ciclopropenona con la numeración correcta de carbonos, siendo C1 el que se encuentra enlazado al oxígeno y 2-3 siendo los dos carbonos restantes.

El desarrollo de la química de las ciclopropenonas provee una interesante ilustración de la aplicación de los cálculos teóricos de orbitales moleculares, prediciendo las características de sistemas cíclicos aun desconocidos. El desarrollo de la regla de Hückel¹⁶⁸ fue de enorme relevancia para la teoría de los sistemas cíclicos insaturados, en esta regla se establece que un sistema tendrá estabilidad electrónica si este es:

- Plano
- Un sistema monocíclico con átomos trigonalmente hibridados que contengan $(4n+2)$ π -electrones.

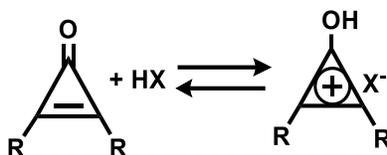
Un claro ejemplo de una molécula aromática ampliamente conocida que cumple con esta regla es el benceno, en el cual se le puede atribuir $n=1$, esto permitió hacer predicciones acerca de la estabilidad sobre sistemas que aún no habían sido sintetizados.¹⁶⁹

La síntesis de la 2,3-difenilciclopropenona por Breslow y colaboradores, así como su relativa estabilidad, proporcionaron verificación de la utilidad e importancia de la regla de Hückel. Estos primeros experimentos estimularon el estudio por la química de las ciclopropenonas, lo que dio como resultado varias rutas sintéticas para obtener este tipo de anillos, un mejor entendimiento de sus propiedades físicas y descubrimientos de ser un agente versátil para la química sintética. Las ciclopropenonas son un sistema inusual, dado que debido a su geometría posee una gran tensión entre sus enlaces, sin embargo, la deslocalización electrónica que presenta entre sus átomos (Esquema 28), le confiere de aromaticidad, y por ello también de estabilidad.^{170 171}



Esquema 28 Estructuras resonantes de las ciclopropenonas

En comparación con las cetonas α,β -insaturadas, los ciclopropenonas son más básicas, a pesar de que la tropona (determinada por medio de espectroscopia infrarroja) ¹⁷²es menos básica. La alta basicidad de las ciclopropenonas también se refleja en su conversión a sales de hidroxiciclopropenilio (Esquema 29). La estructura de las sales fue determinada por medio de la desaparición de las bandas en el infrarrojo correspondientes a ciclopropenona y con las de bandas correspondientes a -OH y una banda asignable a las sales de ciclopropenilio alrededor de $(1400-1430) \text{ cm}^{-1}$ ^{173 174}



Esquema 29 Formación de una sal de ciclopropenilio a partir de ciclopropenona y un ácido halogénhídrico.

Para nombrar a las ciclopropenonas adecuadamente, se numeran sus carbonos, siendo el carbono 1 el que está unido por medio de un doble enlace al oxígeno y subsecuentemente los otros dos carbonos serán 2 y 3 (Figura 5). Este sistema de numeración cumple con la nomenclatura IUPAC actual, sin embargo, últimamente, la numeración es omitida y los derivados de un anillo de ciclopropenona son solo nombrados por sus sustituyentes con el sufijo de "ciclopropenona".

Las ciclopropenonas pueden ser nucleófilos y electrófilos a la vez debido a su momento dipolar. Se han observado valores altos en el momento dipolar de varias ciclopropenonas que confirman la polarización del grupo carbonilo. El momento dipolar de la difenilciclopropenona ha sido reportado con un valor de 5.08 D ^{175 176 177}, mientras que para la di-*n*-propilciclopropenona se reportó de 5.14 D. ^{169, 178} El momento dipolar calculado de la difenilciclopropenona (4.43 D) fue razonablemente comparable con el obtenido experimentalmente ¹⁷⁹. El hecho de que el valor del momento dipolar de la difenilciclopropenona esté por encima del momento dipolar en comparación con la benzofenona (3.0 D), tropona (4.3 D) y el óxido trimetilamina (5.03 D), es un vestigio de que la polarización en las ciclopropenonas debe ocurrir.

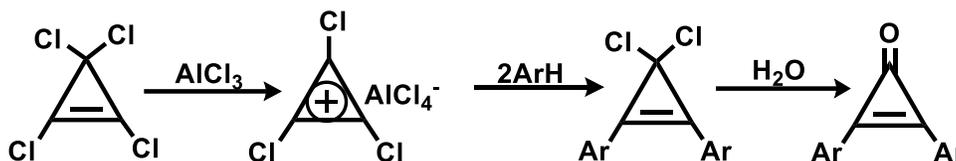
5.1 Síntesis de ciclopropenonas.

Dado la amplia variedad de rutas que existen para la formación de ciclopropenonas, solo se mencionarán algunas, incluyendo la más importante para efectos de la elaboración de este trabajo de tesis.

5.1.1 Friedel-Crafts

Las ciclopropenonas se pueden sintetizar por medio de una alquilación de Friedel-Crafts a partir de perclorociclopropeno. Se agrega tricloruro de aluminio, el fungirá como ácido de Lewis, para que en conjunto con el perclorociclopropeno forme el complejo correspondiente. Una vez formado el complejo se agrega a la reacción la molécula aromática en cuestión para llevar a cabo la alquilación de Friedel-Crafts, una vez se lleva a cabo la sustitución electrofílica aromática, se

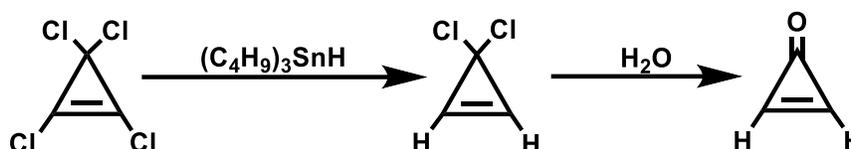
adiciona agua para llevar a cabo la correspondiente hidrólisis y terminar la formación de la ciclopropenona (Esquema 30).¹⁸⁰



Esquema 30 Formación de la 2,3-diarilciclopropenona por medio de una alquilación de Friedel-Crafts.

5.1.2 Decloración selectiva

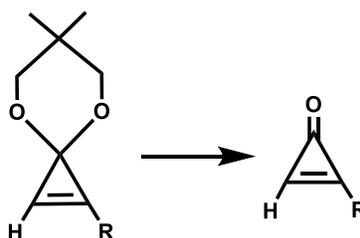
Las ciclopropenonas se han logrado sintetizar a través de la decloración selectiva usando $(C_4H_9)_3SnH$ en perclorociclopropeno, para dar la formación de 3,3-dicloro-ciclopropeno. Posteriormente, se lleva a cabo la hidrólisis que permite la formación de la ciclopropenona con un rendimiento del 46% (Esquema 31).¹⁸¹



Esquema 31. Síntesis de ciclopropenona por medio de decloración selectiva e hidrólisis.

5.1.3 A partir de acetales.

A partir de acetales es otro método conveniente para la obtención de ciclopropenonas con un rendimiento del 70-96 %, por medio de la hidrólisis de derivados del 6,6-dimetil-4,8-dioxaspiro[2.5]oct-1-eno, utilizando Amberlyst 15 ® en acetona o tetrahidrofurano acuoso a temperatura ambiente.¹⁸²



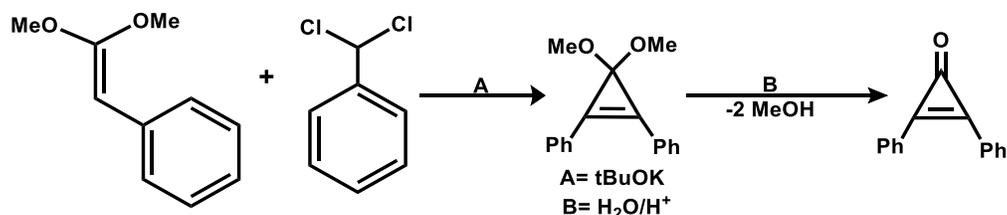
A= Amberlyst-15, MeCOMe o THF aq.

R=H, alquilo, arilo, alquenilo

Esquema 32. Formación de una ciclopropenona a partir de un acetal.

5.1.4 Síntesis de ciclopropenona a partir de olefina.

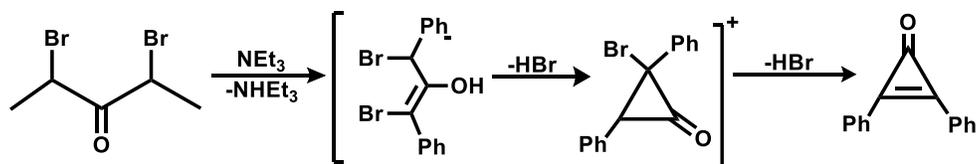
Se ha reportado la síntesis de difenilciclopropenona a partir del tratamiento de (2,2-dimetoxivinil)benceno con (diclorometil)benceno en presencia de terbutóxido de potasio para obtener 3,3-dimetoxi-1,2-difenilciclopropeno como intermediario, para posteriormente formar la respectiva ciclopropenona por medio de hidrólisis (Esquema 33).



Esquema 33 Formación de ciclopropenona a partir de un alqueno usando terbutóxido de potasio para la formación de un acetal y posterior hidrólisis para formar la 2,3-difenilciclopropenona

5.1.5 Reacción de Favorskii

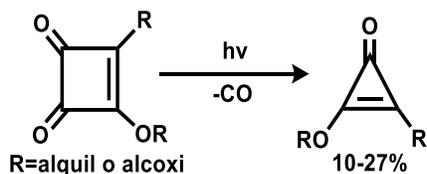
Por medio de reacción de Favorskii se ha sintetizado la difenilciclopropenona con un rendimiento del 45% durante la eliminación del bromuro de hidrógeno en acción con trietilamina en dibromobencilcetona (Esquema 34).¹⁸³



Esquema 34. Síntesis de 2,3-difenilciclopropenona por medio de reacción de Favorskii

5.1.6 Descarbonilación fotolítica.

Se ha reportado la síntesis de ciclopropenona por medio de la contracción del anillo de 4 miembros como lo son las ciclobutenodionas, a través de una descarbonilación fotolítica (Esquema 35).¹⁸⁴



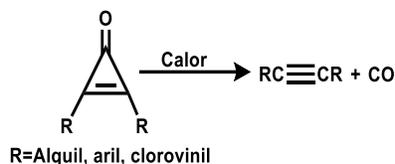
Esquema 35. Descarbonilación fotolítica para obtener una ciclopropenona.

5.2 Reacciones con ciclopropenonas.

Al igual que en la síntesis de ciclopropenonas, existe una amplia gama de reacciones de las que la ciclopropenona forma parte, por su gran versatilidad sintética. Se describen los métodos de síntesis más importantes.

5.2.1 Reacciones de descarbonilación.

La pérdida de monóxido de carbono a partir de ciclopropenonas puede ser inducida por medio de pirólisis¹⁵⁷, fotólisis¹⁸⁵ o por medio de técnicas de descarbonilación catalíticas.¹⁸⁶ Por ejemplo, la difenilciclopropenona pierde monóxido de carbono quedando como resultado difeniaceitelino cuando se calienta a (130-140)°C. Otro ejemplo es que el p-Fluorotolueno fue obtenido de manera similar a la pirólisis de la correspondiente di(p-fluoropfenil)ciclopropenona (Esquema 36).¹⁸⁷



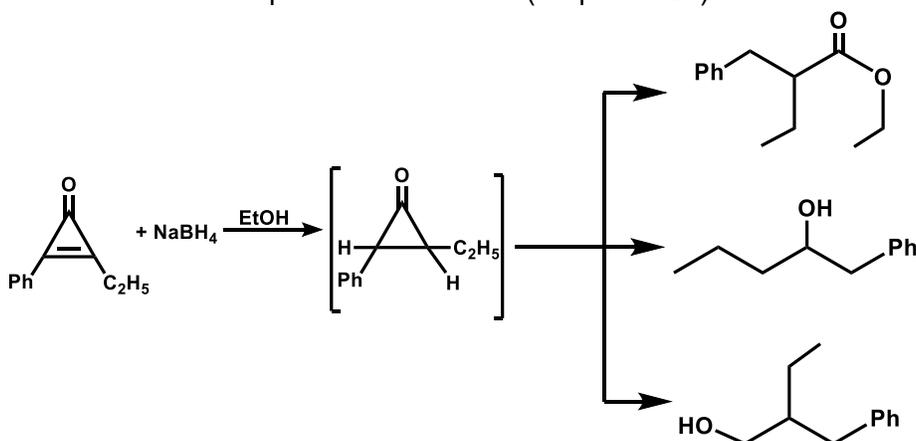
Esquema 36 Pirólisis de ciclopropenonas

5.2.2 Reacciones de adición

Las reacciones de adición en ciclopropenonas se pueden clasificar en reacciones de adición nucleofílicas y reacciones de adición electrofílicas, estas pueden ocurrir en cualquiera de los tres carbonos del anillo de tres miembros.

5.2.3 Reacción de adición nucleofílica.

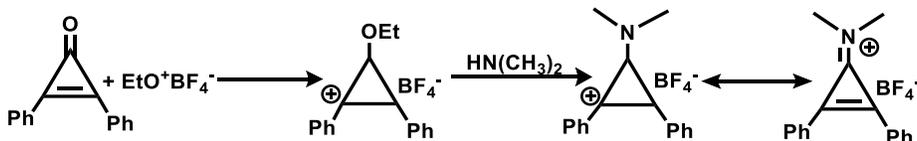
Un ejemplo de una reacción de este tipo es la reducción de etilfenilciclopropenona con borohidruro de sodio, esta reacción se lleva a cabo en etanol y forma tres productos distintos, y probablemente partan del mismo intermediario que termina siendo atacado por el disolvente o que este intermediario sufra una posterior reducción (Esquema 37).¹⁸⁸



Esquema 37 Reducción de ciclopropenona con borohidruro de sodio en etanol para dar la formación de tres productos distintos partiendo del mismo intermediario.

5.2.4 Reacción de adición electrofílica.

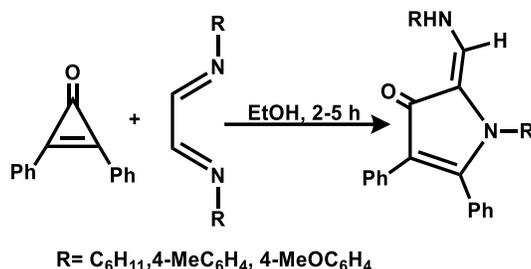
Un ejemplo de este tipo de reacción es la siguiente: La alquilación de ciclopropenona por el reactivo de Meerwein (fluoroborato de trietiloxonio) donde se produce fluoroborato de etoxidifenilciclopropenilio, el cual, con dimetilamina, se convierte a la especie estable fluoroborato 1,2-difenil-3-dimetilaminociclopropenilio (Esquema 38).^{169 189}



Esquema 38. Adición electrofílica de la 2,3-difenilciclopropenona formando una sal de fluoroborato.

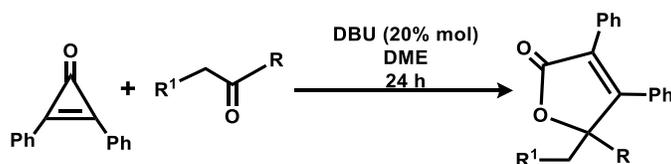
5.2.5 Síntesis de anillos de 5 miembros.

Derivados de la 3-pirrolina fueron sintetizados exitosamente con un rendimiento de alrededor del 42-67 % por medio de la reacción de diiminas con difenilciclopropenona en etanol seco por un tiempo de 2 a 5 horas (Esquema 39).¹⁹⁰



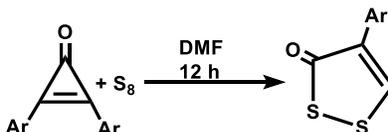
Esquema 39. Síntesis de un anillo de cinco miembros a partir de ciclopropenona y una diimina.

Otro anillo de cinco miembros que se puede sintetizar a partir de ciclopropenonas son las furanonas, que son tipo de lactona. Se sintetizó con éxito una serie de butenóidos sustituidos mediante la reacción entre los derivados b-cetoéster 36a–m en DME y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) como organocatalizador para producir la respectiva furanona con un rendimiento del 41 al 92% (Esquema 40).¹⁹¹



Esquema 40. Formación de una furanona a partir de 2,3-difenilciclopropenona y una cetona.

Otro tipo de estos anillos son las ditiolonas. Se ha reportado la reacción entre diarilciclopropenonas y azufre elemental en dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente por 12 horas, dando como resultados derivados de ditiolonas con un rendimiento del (25-98)% (Esquema 41).¹⁹²



Esquema 41. Síntesis de ditiolonas a partir de 2,3-diarilciclopropenonas y azufre elemental.

Análogo al método con azufre, se han obtenido diselenonas cambiando el azufre elemental por selenio elemental, partiendo de 2,3-diarilciclopropenona.¹⁹¹

Planteamiento del problema

Los métodos de síntesis de heterociclos con heteroátomos como oxígeno y azufre son ampliamente conocidos, estos se han estudiado por sus aplicaciones en la química de materiales y farmacéutica, pero los métodos que incluyen selenio y/o telurio en sus heterociclos son limitados, y principalmente requieren condiciones de reacción drásticas (condiciones inertes como caja de guantes) y solo se pueden llevar a cabo en laboratorios con infraestructura especial.

En la literatura científica hay reportadas pocas metodologías de síntesis que aborden ferrocenil heterociclos con selenio y/o telurio.

La importancia de obtener nuevas moléculas con sustituyentes ferrocenílicos, radica en que el ferroceno tiene potenciales oxido-reducción reversibles, así como permeabilidad en la membrana celular, además se considera un bioisótero, que puede potenciar la actividad farmacológica de los compuestos que ya posean actividad biológica.

De forma que en el presente trabajo de síntesis se busca encontrar una metodología eficiente apoyándose en los conceptos de Química verde, con la finalidad de obtener heterociclos con heteroátomosheteroátomos de la familia 16 (O, S, Se, Te) con dos sustituyentes ferrocenílicos. Para ello se estudiará la reactividad a partir de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con azufre, selenio y telurio, estudiando las mejores condiciones de reacción, y de ser posible utilizar agentes azufrados (Reactivo de Lawesson); agentes selenantes (Reactivo de Woollins).

Se espera que estos nuevos heterociclos posean actividades biológicas interesantes debido a la sinergia entre el ferroceno y los diversos heterociclos obtenidos. Para ello se estudiarán las propiedades biológicas de las moléculas sintetizadas, por medio de un screening primario de seis líneas celulares de cáncer humano y células de riñón de mono como células normales.

Hipótesis

La 2,3-diferrocenilciclopropenona tiene un carácter anfílico de forma que puede reaccionar con una familia de calcógenos, mediante dos vías principales:

Vía 1: Sustitución nucleofílica en el C(1) del anillo de tres miembros, para obtener la correspondiente (tiona C=S, selenona C=Se, telurona C=Te).

Vía 2: Apertura del anillo de tres miembros, como bloque de construcción de tres átomos de carbono, para formar compuestos de adición y obtener los correspondientes (ditioles, diselenoles, diteluronos).

Se espera que estos nuevos compuestos exhiban actividad biológica importante debido a la sinergia de los heterociclos con átomos de (O, S, Se, Te) funcionalizados con dos moléculas de ferroceno.

Objetivos

Estudiar las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con diferentes calcógenos (Azufre, selenio y telurio) con la finalidad de estudiar su reactividad y selectividad con diferentes condiciones de reacción, Realizar los estudios de actividad biológica para los compuestos obtenidos contra seis líneas celulares de cáncer humano y células normales de riñón de mono.

Objetivos particulares

1. Realizar la síntesis de materia prima 2,3-diferrocenilciclopropenona por medio de una reacción de Friedel-Crafts
2. Estudiar las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con una familia de calcógenos (**S, Se, Te**) en diferentes condiciones de reacción.
3. Realizar la optimización de los rendimientos de las diferentes síntesis de familias de compuestos, bajo diferentes condiciones de reacción.
4. Realizar la caracterización de los compuestos sintetizados mediante técnicas espectroscópicas convencionales como infrarrojo, RMN de ^1H y de ^{13}C , análisis elemental y estudios de difracción de rayos X.
5. Realizar los estudios de actividad biológica de los compuestos obtenidos contra seis líneas celulares de cáncer humano y células normales de riñón de mono.

Sección experimental

Instrumentos

Los estudios de espectroscopia se realizaron en las instalaciones de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación e Industria (USAII) en el edificio "Mario Molina" de la Facultad de Química UNAM y para las determinaciones de selenio mediante RMN ^{77}Se se llevó a cabo en el Instituto de Química, UNAM, para la determinación de RMN ^{125}Te se llevó a cabo en el Centro de Investigaciones Químicas (CIQ-LANEM), Universidad Autónoma del Estado de Morelos UAEM.

Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN de ^1H) y los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono (RMN de ^{13}C) se registraron en los equipos Agilent-Inova-300 y Varian VNMRS-400, mientras que los espectros de resonancia magnética nuclear de selenio (RMN de ^{77}Se) se registraron en el equipo Bruker Avance de 300 MHz, con una sonda de ^{77}Se (57.1 MHz). Los análisis de RMN de ^{125}Te se realizaron en el equipo Bruker AVANCE III HD 500MHz (11.74T) con sonda indirecta de tres canales de radiofrecuencia $^1\text{H}/^{31}\text{P}/^{15}\text{N}$ -109Ag (5 mm). Están reportados en partes por millón a menor campo que el tetrametilsilano (TMS) y se utilizó el TMS como referencia. Los datos están reportados de la siguiente forma: desplazamiento químico, integración, multiplicidad de señal (an=ancha, s=simple, d=doble, t=triple, c=cuádruple, m= múltiple, dd=doble de dobles), las constantes de acoplamiento están descritas en Hertz (Hz).

Espectroscopia de Infrarrojo

Los espectros de infrarrojo se determinaron en la región de $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron usando un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum-400 FT-IR/FT-FIR de referencia total atenuada, a una temperatura de 298 K, se utilizó el estándar de poliestireno como referencia. Los datos están representados de la siguiente forma: frecuencia de adsorción (cm^{-1}), intensidad de la adsorción (f=fuerte, m=media, d= débil, an=ancha).

Análisis Elemental

Los análisis elementales se realizaron en un analizador elemental Perkin Elmer Precisely Serie II CN/O 2400, empleando un estándar de cistina.

Espectrometría de masas

Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo JEOL JMSAX505 utilizando la técnica de detección de iones positivos por introducción directa de impacto electrónico (IE) a un potencial de ionización de 70 eV, utilizando como gas Xenón, y de bombardeo con átomos rápidos (FAB⁺), en un equipo MAT90 en una matriz de 3-nitrobencilalcohol, y en el espectrofotómetro de masas TOF acoplado a análisis directo de muestras, marca Perkin Elmer, Modelo: DSA-AXIONTOF2, con el tipo de ionización APCI (ionización química a presión atmosférica) por iones positivos.

Difracción de rayos X de monocristal

Los datos de difracción de rayos X de monocristal se colectaron en un difractor Oxford Diffraction Gemini A con un detector de área CDD y como fuente de radiación Mo-Ka ($\lambda=0.7103$ Å) a 298 K. Mientras que la resolución estructural de los compuestos se realizó por Métodos Directos mediante los programas SHELXL-97 y refinados por el método de Mínimo Cuadrados (Full Matrix Least Squares F2). Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos en grados ($^{\circ}$).¹⁹³

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 %), benceno anhidro (99.8 %), diclorometano (Anhidro), Se^0 (99.99%), reactivo de Lawensson (97%), Te^0 (99.8 %), tetrafluoroborato de trietiloxonio (97%), morfolina (99%), reactivo de Woollins (99%), carbonato de sodio (96%), carbonato de litio (96%), carbonato de potasio (96%), carbonato de calcio (96%), cloruro de tetrabutilamonio (97%), carbonato de zinc (II) (96%), trietilamina (99%) y selenourea (98%).

Las columnas cromatográficas se prepararon con alúmina Al_2O_3 (Actividad III de Brockman) empleando como eluyente mezclas de diferentes disolventes (éter de petróleo, hexano, acetato de etilo, diclorometano, éter) en diferentes proporciones.

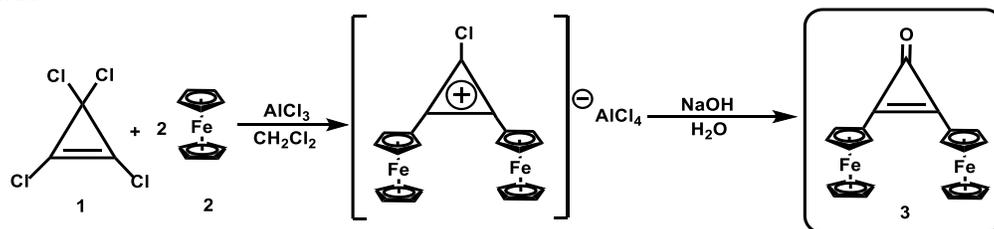
Análisis de resultados

Los análisis de resultados se describirán en diferentes secciones, las cuales se encuentran desglosadas a continuación:

- I. Síntesis de los compuestos.
- II. Caracterización espectroscópica.
- III. Estudios de actividad biológica.

Sección I: Síntesis de los compuestos.

Como primera etapa se realizó la síntesis de las 2,3-diferrocenilciclopropenona a partir de una reacción de alquilación de Friedel-Crafts entre tetraclorociclopropeno y ferroceno. Este compuesto fue sintetizado siguiendo el procedimiento establecido por nuestro grupo de trabajo. Las características físicas y espectroscópicas de RMN ^1H , ^{13}C de este compuesto se conocen en la literatura.^{143,144}



Esquema 42 Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.

Las 2,3-diferrocenilciclopropenona es un compuesto cristalino, estable a condiciones ambientales y solubles en diferentes disolventes orgánicos.

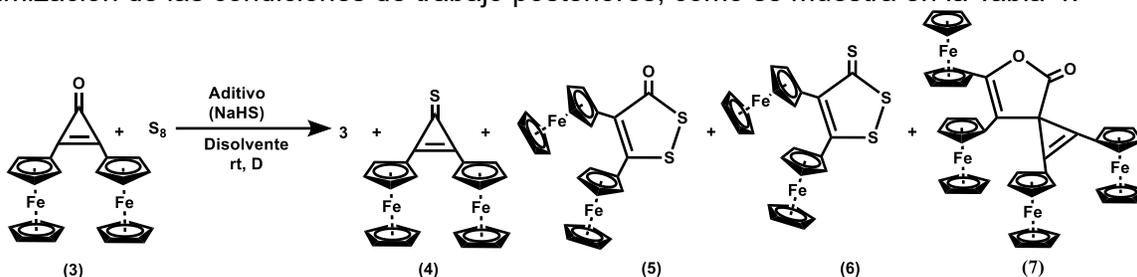
Posterior a la síntesis de la materia prima, esta sección estará dividida en tres temas principales que permitirán estudiar la reactividad de los calcógenos y compararlos entre sí:

- a) *Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con azufre elemental.*
- b) *Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con selenio elemental.*
- c) *Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con telurio elemental.*

Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con azufre elemental.

a.1) Estudio de la influencia de aditivos.

En la primera etapa del estudio de la reactividad de 2,3-diferrocenilciclopropenona con azufre elemental, se decidió estudiar diferentes condiciones de reacción (disolventes, temperaturas, tiempo de reacción y en presencia o ausencia de aditivo (NaHS) (Esquema 43), para la optimización de las condiciones de trabajo posteriores, como se muestra en la Tabla 4.



Esquema 43 Estudio del efecto del disolvente en la reacción de 2,3-diferrocenilciclopropenona con azufre con y sin aditivo durante 8 horas.

Tabla 4 Optimización de reacción para azufre elemental.

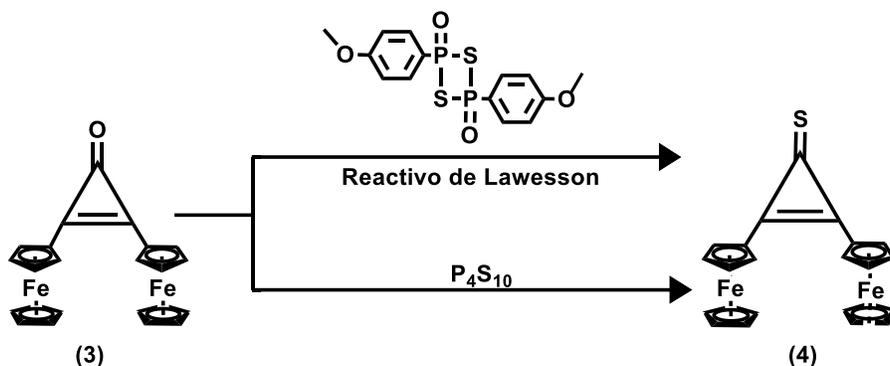
No.	Disolvente	Temperatura [° C]	t [h]	Aditivos	Rendimiento [%]				
					3	4	5	6	7
1	CH ₃ CN	80	8	-----	20	10	20	5	20
2				NaHS	8	5	30	15	5
3	Benceno	80	8	-----	18	15	25	5	25
4				NaHS	10	10	35	20	8
5	Xileno	80	8	-----	20	20	10	10	25
6				NaHS	20	20	12	15	20
7	Etanol	80	8	NaHS	50	10	5	5	10

Condiciones de reacción: I) 0.3 mmol de **3**, 0.15 mmol de azufre en 3.0 mL de disolvente. II) 50 % mol de aditivo.

Después de realizar la reacción en distintos disolventes con y sin aditivo (NaHS) durante 8 horas, se concluye que la reacción tiene mejor rendimiento de productos cuando la reacción se lleva en benceno, además, se observa que la reacción esta favorecida con el uso del aditivo, observándose que la reacción no es selectiva, ya que se tiene una mezcla de diferentes productos: la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**4**), 5-diferrocenil-1,2-ditio-3-ona (**5**), 5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona (**6**) y 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**7**).

a.2) Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con el reactivo de Lawesson

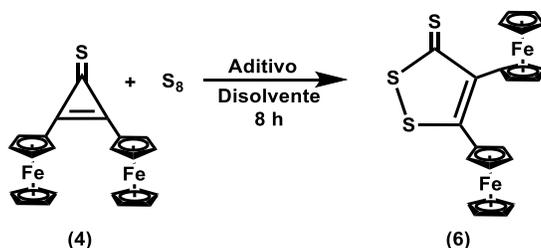
La síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**4**), se puede obtener a partir de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con el reactivo de Lawesson o el P₂S₅, utilizados como agentes tionantes para la conversión de grupos carbonilo (C=O) en tiocarbonílicos (C=S) (Esquema 44).



Esquema 44 Obtención selectiva de 2,3-diferrocenilciclopropenona a partir de 2,3-diferrocenilciclopropenona.

a.3) Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (4) con azufre elemental

Se estudio la reactividad de la 2,3-diferrocenil-ciclopropenona (4) con azufre elemental en diferentes disolventes (benceno, xileno, etanol) a reflujo durante 8 horas, en presencia del aditivo; obteniendo un mejor rendimiento (75%) cuando se utiliza benceno como disolvente (Esquema 45). Se encontró que como principal característica se debe a que la reacción es selectiva hacia la formación de un único producto: 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona (6) (Tabla 5).



Esquema 45. Obtención selectiva de 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona a partir de 2,3-diferrocenilciclopropenona.

Tabla 5 Estudio de condiciones de reacción para la síntesis de 2,3-ditio-3-tionas y onas.

Experimento	Disolvente	Temperatura	Aditivo	Rendimiento [%]
1	Benceno	80	----	60
2			NaHS	75
3	EtOH	80	----	48
4			NaHS	55
5	Xileno	138	----	55
6			NaHS	70

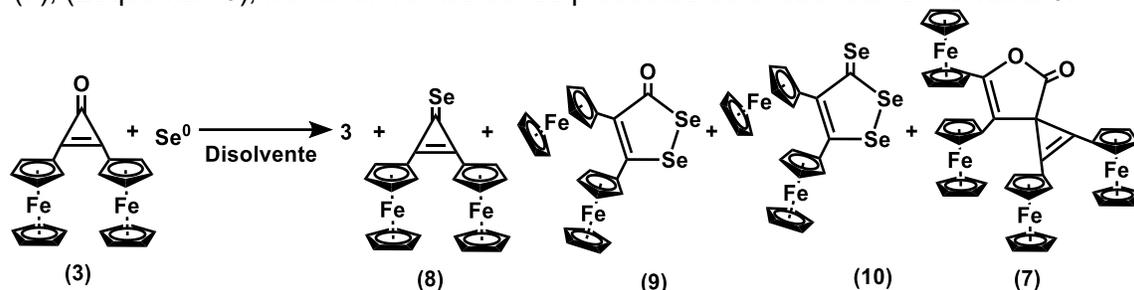
Condiciones de reacción: I) 0.3 mmol de 4, 0.15 mmol de azufre en 3.0 mL de disolvente. II) 50 % mol de aditivo.

Se puede observar que la presencia de aditivo mejora el rendimiento del producto, así como que el benceno resultó ser el mejor disolvente para llevar a cabo esta reacción, además, esta reacción es selectiva a la formación de la 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona.

Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con selenio elemental.

Como primer paso para realizar el estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (3) con selenio elemental, se establecen las condiciones de reacción que permitan optimizar la reacción, de tal forma que se realiza la elección del mejor disolvente de reacción (CH_2Cl_2 , CHCl_3 ,

CH₃CN, isopropanol, benceno, tolueno, xileno, DMF y DMSO) a sus respectivas temperaturas de ebullición, durante 16 horas, con un exceso estequiométrico del 200 % de selenio elemental con respecto a la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**), donde se obtienen los resultados de los productos: 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (**8**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**9**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (**10**), 1,2,6-tetraferrocenil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**7**), (Esquema 46), los rendimientos de los productos se encuentran en la Tabla 6.



Esquema 46. Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con Selenio.

Tabla 6 Estudio de las mejores condiciones de reacción.

Entrada	Disolvente	T (°C)	t (h)	%Rendimiento				
				8	9	10	7	3
1	CH ₂ Cl ₂	28	16	-	-	-	-	95
2	CHCl ₃	80	16	-	-	-	-	82
3	CH ₃ N	80	16	-	-	-	-	78
4	Isopropanol	80	16	-	-	-	-	62
5	C ₆ H ₆	80	16	Trazas	Trazas	5	10	52
6	Tolueno	120	16	Trazas	Trazas	5	7	63
7	Xileno	140	16	-	-	Trazas	9	60
8	DMF	150	16	-	-	-	10	54
9	DMSO	190	16	-	-	-	15	47

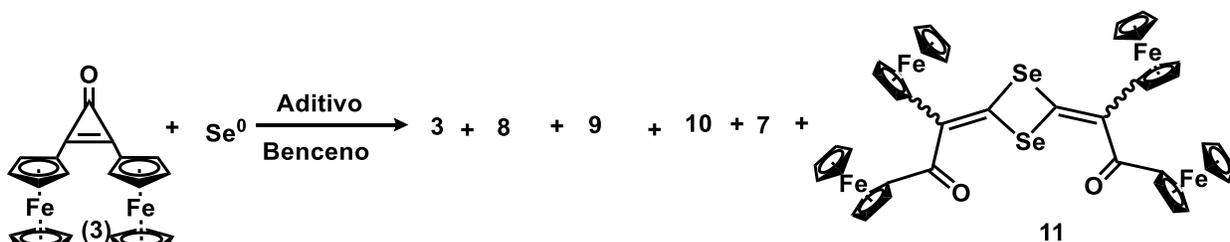
a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **3** con 2 mmol de Se^0 en 20 mL de disolvente a reflujo durante 16 horas de reacción.

Con los resultados obtenidos en la Tabla 3, el mejor disolvente es el benceno, donde se observa la mayor formación de productos selenados. Al usar disolventes con un mayor punto de ebullición, se tiene la dimerización de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con la formación de la espirolactona tetraferrocenilica (1,2,6-tetraferrocenil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**7**)). Resultados similares de la dimerización del (**3**) se han observado en la reacción análoga de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con azufre en el grupo de trabajo de la Dra. Klimova en el 2021.¹⁹⁴

Además, resultados similares se obtuvieron al estudiar la reactividad de la 2,3-difenilciclopropenona con azufre y selenio elemental en el 2020 por Jian Wu *et al.*¹⁷⁷

b.1) Estudio de la influencia de aditivos.

Para aumentar el rendimiento y la selectividad en la reacción, se decidió estudiar el uso de un aditivo de forma análoga a la información encontrada en la literatura científica¹⁹⁵ con una proporción 10 % molar (Esquema 47) con 2 mmol de Se^0 y 1 mmol de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) en 20 mL de benceno a reflujo y agitación, en 48 horas de reacción (Tabla 7).



Aditivo: $t\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$

Esquema 47 Estudio de la influencia de aditivos en la reacción de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con Se^0 .

Tabla 7 Estudio de la influencia de aditivo en la reacción de 2,3-diferrocenilciclopropenona con Se^0 .

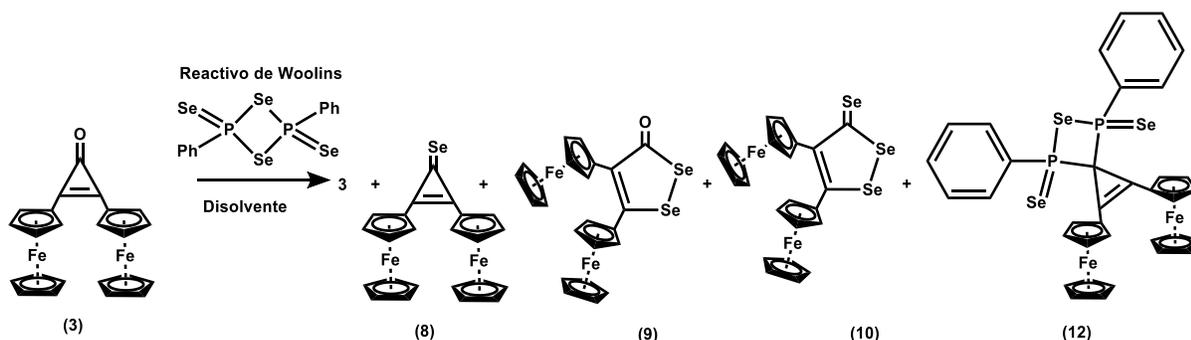
Entrada	Aditivo	t (h)	% Rendimiento					
			3	8	9	10	7	11
1	$t\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$	48	8	30	5	-	5	5

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **3** con 2 mmol de Se^0 con 10 mmol de aditivo en 20 mL de benceno 48 h a 80 °C.

Se observa con este resultado que el compuesto 2,2'-(1,3-diseletano-2,4-diiliden)bis(1,2-diferrocenil-1-ona) (**11**) se obtiene con un rendimiento muy bajo del 5%.

b.2) Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con el reactivo de Woollins

Se ha estudiado en la literatura el reactivo de Woollins con la 2,3-difenilciclopropenona obteniendo productos heterocíclicos selenados con bajos rendimientos. Por lo que, en la metodología de investigación se estudió la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con el reactivo de Woollins (Esquema 48) como se muestra en la Tabla 8.



Esquema 48 Reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con el reactivo de Woollins

Tabla 8 Determinación de las mejores condiciones de reacción.

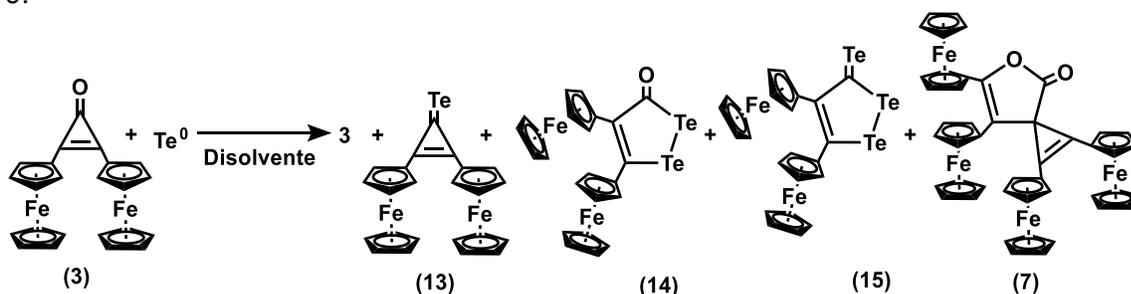
Entrada	Disolvente	T (°C)	t (h)	%Rendimiento				
				8	9	10	12	3
1	Isopropanol	80	48	10	20	15	-	42
2	C_6H_6	80	48	12	38	20	8	20
3	Tolueno	120	48	10	31	17	-	72
4	Xileno	150	48	5	26	14	-	55

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **3** con 2 mmol de reactivo de Woollins en 20 mL de disolvente a reflujo durante 48 h.

Al usar el reactivo de Woollins, es un agente selenante fuerte, que no permite la dimerización de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) y no se observa la formación del compuesto (**7**), por lo que los rendimientos de la formación de los heterociclos ferrocenilselenados (**8**, **9** y **10**) se ven favorecidos. Se observó que la conversión de materia prima en los productos anteriormente mencionados es más efectiva en benceno, puesto que se obtienen mejores rendimientos. Además también se obtuvo la 1,2-diferrocenil-4,6-difenil-5-selen-4,6-difosfoespiro[2.3]hex-1-ene-4,6-diselenida (**12**).

Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con telurio elemental

Como primer paso para realizar el estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con telurio elemental, se establecen las condiciones de reacción que permitan optimizar la reacción, de tal forma que se realiza la elección del mejor disolvente de reacción (CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CH_3CN , isopropanol, benceno, tolueno, xileno, DMF y DMSO) con sus respectivas temperaturas de ebullición, en 16 horas de reacción, con un exceso estequiométrico del 200 % de telurio elemental con respecto a la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**), donde se obtienen los resultados de los productos: 2,3-diferrocenilciclopropentelurona (**13**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditelurolol-3-ona (**14**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditelurool-3-teluronaona (**15**), 1,2,6-tetraferrocenil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**7**), (Esquema 49), los rendimientos de los productos se encuentran en la Tabla 9.



Esquema 49. Estudio del disolvente en la reacción de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con telurio elemental.

Tabla 9 Determinación de las mejores condiciones de reacción.

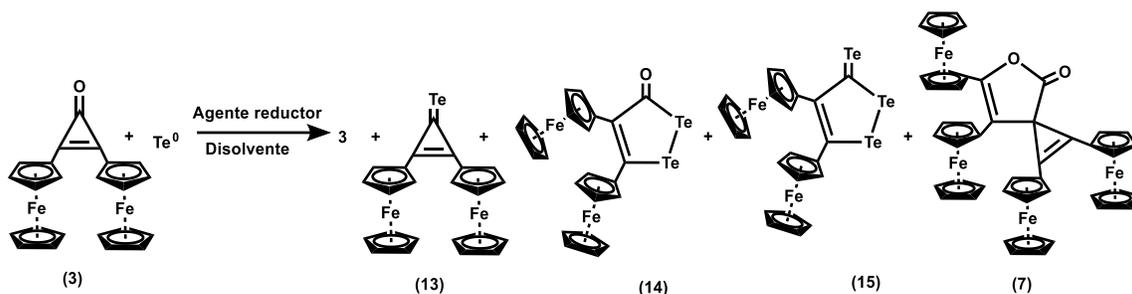
Entrada	Disolvente	T (°C)	t (h)	%Rendimiento				
				13	14	15	7	3
1	CHCl_3	40	16	-	-	-	-	74
2	THF	120	16	-	-	-	12	72
3	Tolueno	120	16	Trazas	Trazas	Trazas	15	40
4	Benceno	120	16	4	Trazas	Trazas	18	28
5	Éter	40	16	-	-	-	-	65
6	CH_2Cl_2	40	16	-	-	-	-	59
7	Xileno	120	16	Trazas	Trazas	Trazas	22	49
8	CH_3CN	120	16	Trazas	Trazas	-	17	53
9	Acetona	40	16	-	-	-	-	57
10	DMF	120	16	Trazas	Trazas	-	12	48
11	Isopropanol	100	16	-	-	-	-	50

Condiciones de reacción: 1 mmol de **3** con 2 mmol de Te^0 en 20 mL de disolvente a reflujo durante 16 h.

Las reacciones que se llevaron a cabo en disolventes con puntos de ebullición bajos presentaron un consumo de la materia prima sin la formación de los productos (**13**), (**14**) y (**15**). Por otro lado, los disolventes aromáticos presentaron ser un mejor medio de reacción dado que en estos se observó la formación de los productos deseados, pese que la cantidad obtenida fue en trazas.

c.1 Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con telurio elemental en presencia de agentes reductores.

Este experimento consistió en formar en primer el anión telurio, agregando agente reductor al telurio elemental, formando una disolución de un tono rojizo escarlata y un ligero aumento de temperatura, posteriormente se agregó 1 mmol de 2,3-diferrocenilciclopropenona y la reacción se llevaba a cabo a reflujo (Esquema 50) como se muestra en la Tabla 10.



Esquema 50. Reacción de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con anión telurio en distintos disolventes.

Tabla 10 Estudio de agente reductor en la reacción.

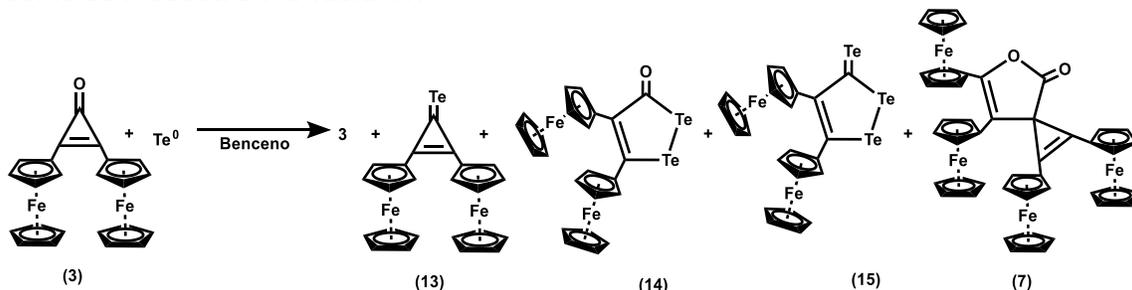
Entrada	Agente reductor	Disolvente	T (°C)	t (h)	%Rendimiento				
					13	14	15	7	3
1	N_2H_4	DMF	80	16	-	-	-	-	50
2	NaBH_4	MeOH	80	16	-	-	-	-	30
3	LiAlH_4	Xileno	80	16	-	-	-	-	45

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **3** con 2 mmol de Te^0 en 20 mL de disolvente a reflujo durante 16 h con 10% de agente reductor.

Al utilizar agentes reductores no se observó mejoría en la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**), por el contrario, no fue posible obtener ningún compuesto de interés y se degradó la materia prima.

c.2 Estudio del tiempo de reacción en la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con telurio elemental.

Se eligió benceno como disolvente para llevar a cabo el estudio de la influencia de los tiempos de reacción en la interacción de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con telurio elemental (Esquema 51) como se muestra en la Tabla 11.



Esquema 51. Reacción de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con telurio elemental en benceno con distintos tiempos de reacción.

Tabla 11 Estudio de los tiempos de reacción en la reactividad de (**3**) con telurio elemental en benceno.

Disolvente	T (°C)	t (h)	%Rendimiento
------------	--------	-------	--------------

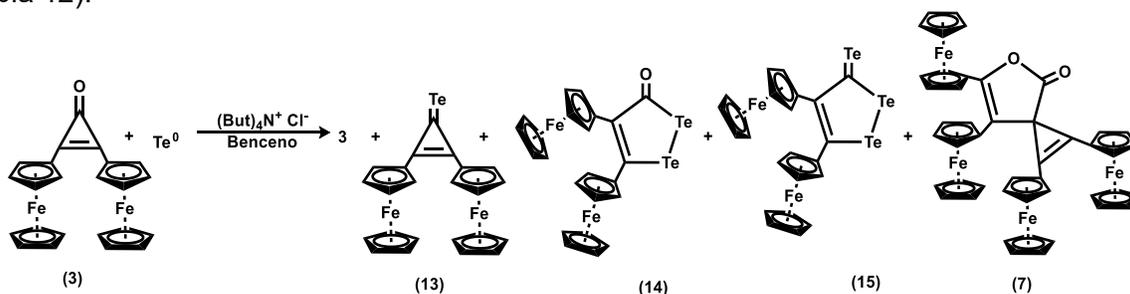
Entrada				13	14	15	7	3
1	Benceno	120	8	1	Trazas	-	13	73
2	Benceno	120	16	2	Trazas	-	27	25
3	Benceno	120	24	5	Trazas	-	30	12
4	Benceno	120	48	5	Trazas	-	33	3

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **3** con 2 mmol de Te^0 en 20 mL de benceno a reflujo durante 8, 16, 24 y 48 h.

Este estudio permitió dilucidar que a mayor tiempo de reacción, hay una mayor probabilidad de la formación del producto (**7**), aunque mostró una mejoría con el producto (**13**) en el rendimiento, este no fue significativo y los productos (**14**) y (**15**) no se obtuvieron en cantidades más grandes.

c.3) Estudio de la influencia de aditivo.

Para aumentar el rendimiento y la selectividad en la reacción, se decidió estudiar el uso de un aditivo de forma análoga a la información encontrada en la literatura científica¹ con una proporción 10 % molar (Esquema 52) con 2 mmol de Te^0 y 1 mmol de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) en 20 mL de benceno a reflujo y agitación, en 48 horas de reacción (Tabla 12).



Esquema 52 Reacción de la 2,3-diferrocenilciclopropenona en benceno con y sin aditivo (cloruro de tetrabutilamonio).

Tabla 12 Estudio de los tiempos de reacción en la reactividad de (**3**) con telurio elemental en presencia y ausencia de aditivo (tetrabutilamonio).

Entrada	Disolvente	Aditivo	t (h)	%Rendimiento				
				13	14	15	7	3
1	Benceno	-	120	4	Trazas	-	33	20
2	Benceno	$((\text{But})_4\text{N}^+)\text{Cl}^-$	120	10	2	Trazas	Trazas	22

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **3** con 2 mmol de Te^0 en 20 mL de benceno a reflujo en presencia y ausencia de aditivo durante 120 h.

Al añadir el aditivo, la formación del compuesto (**7**) se ve desfavorecida, promoviendo la formación de los productos (**13**), (**14**) y (**15**). Este efecto podría ser debido a que el aditivo actúe como impedimento estérico previniendo la formación de la espirolactona.

¹ Mlostón G., Wreczycki J., Robak A., Urbaniak K., Błeliski, D., Palusiak M., Sutula S., Wozniak, K. & Heimgartner H. (2023) Journal of Fluorine Chemistry. 270, 110170.

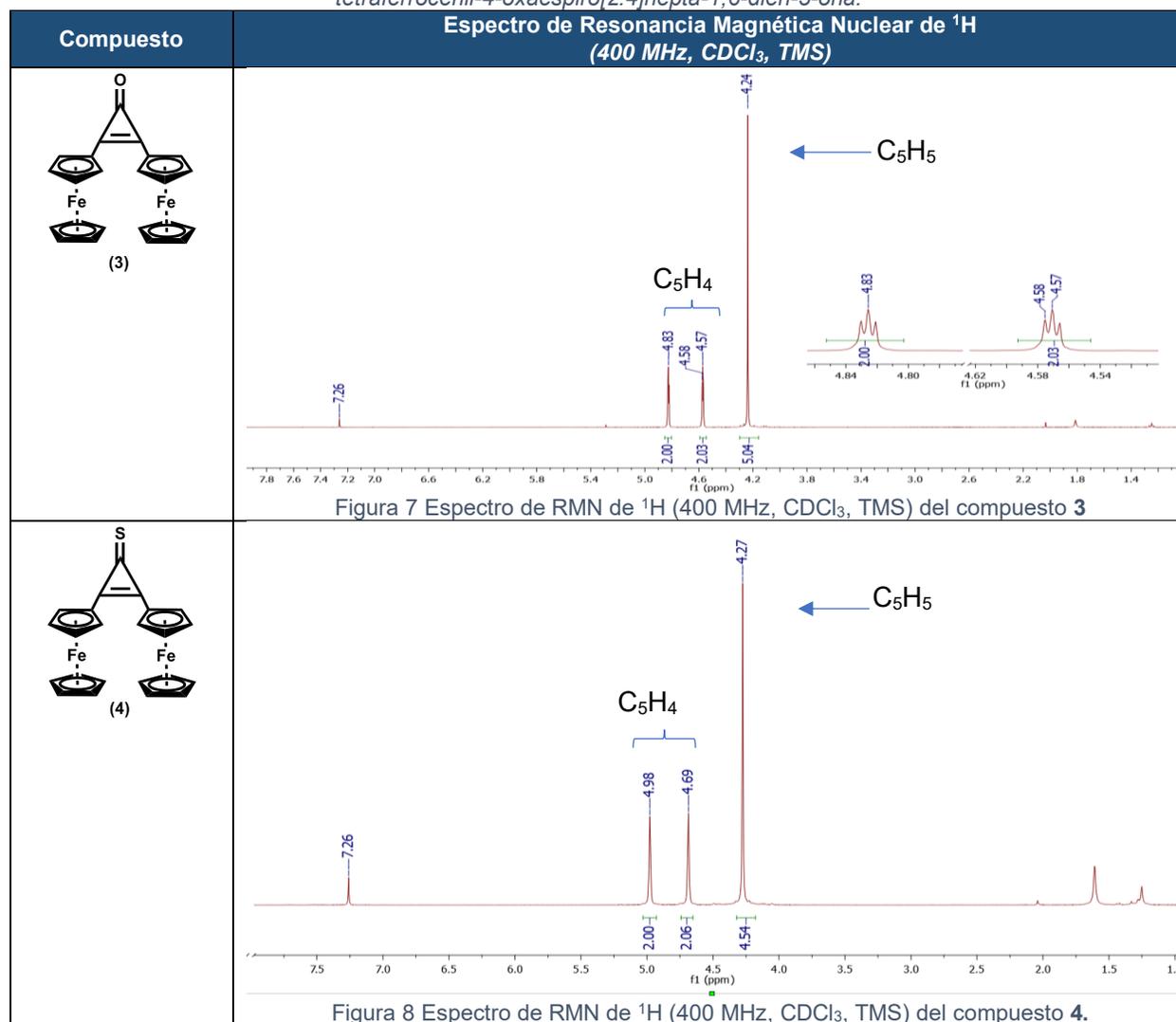
Resultados

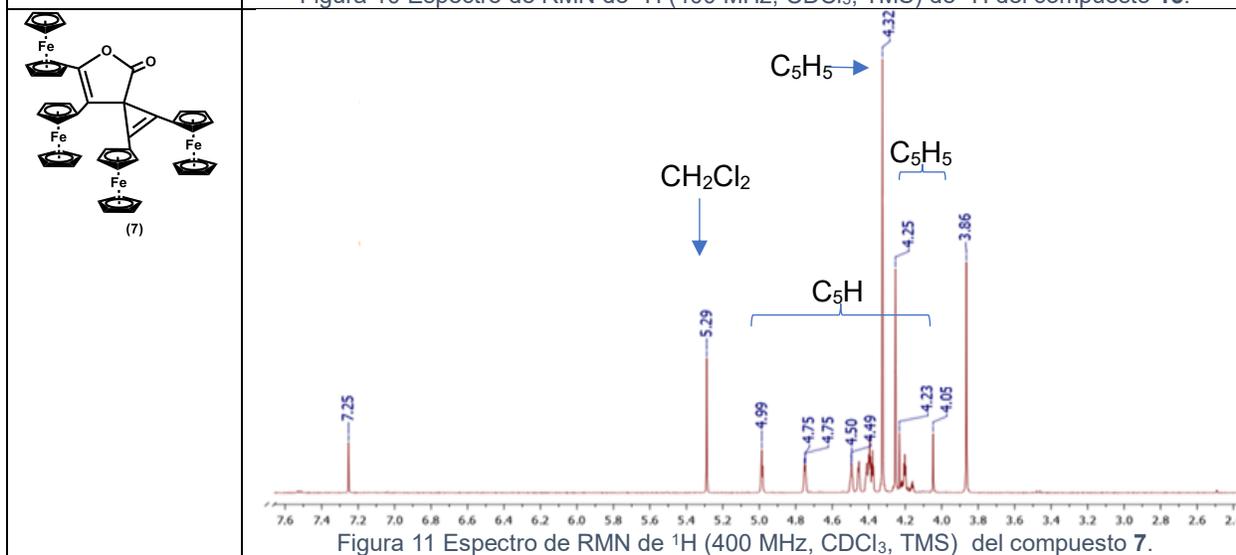
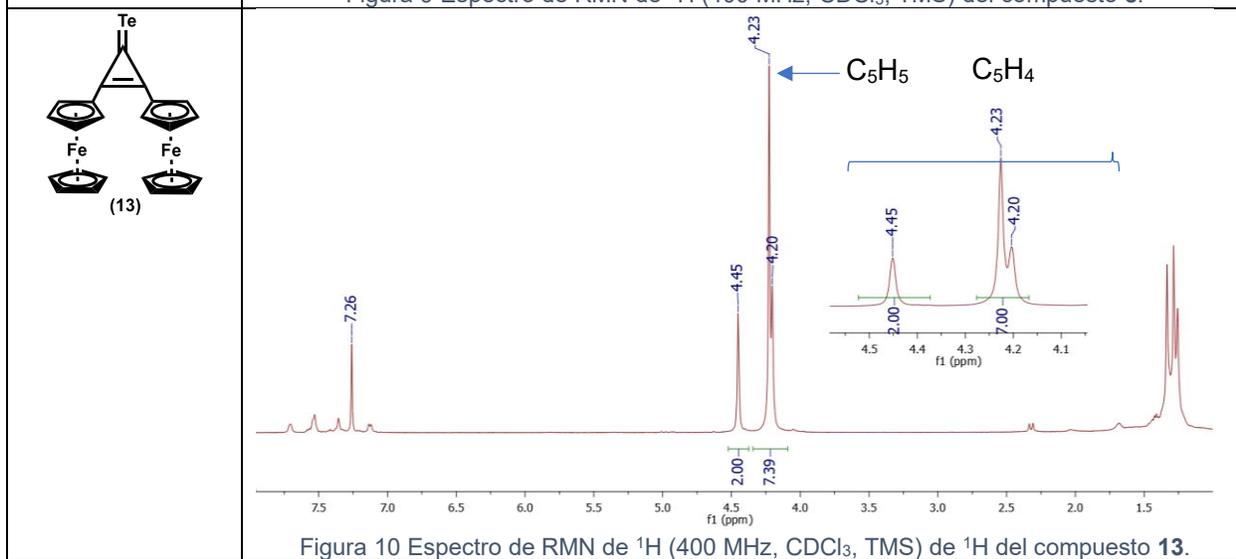
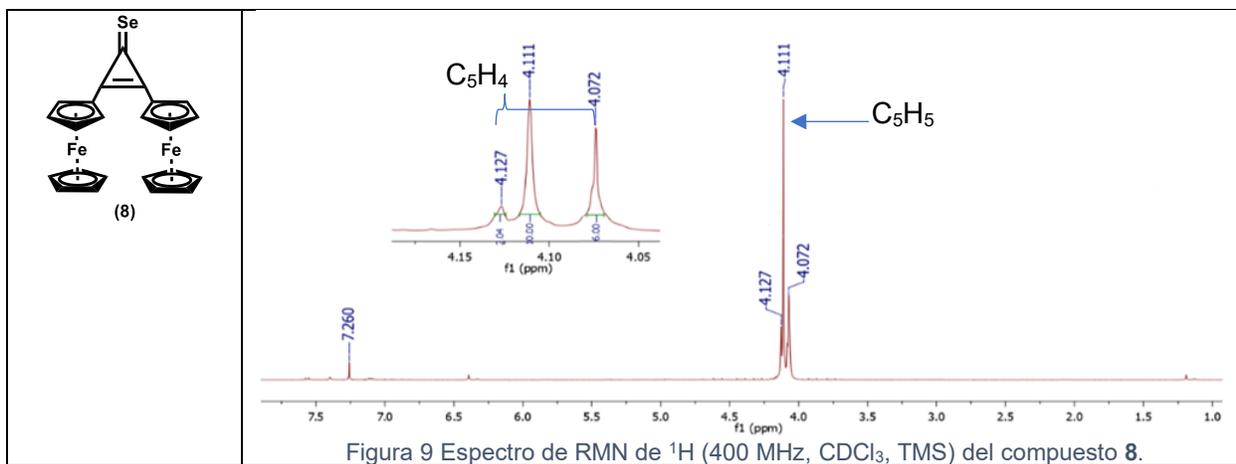
Sección II: Caracterización espectroscópica

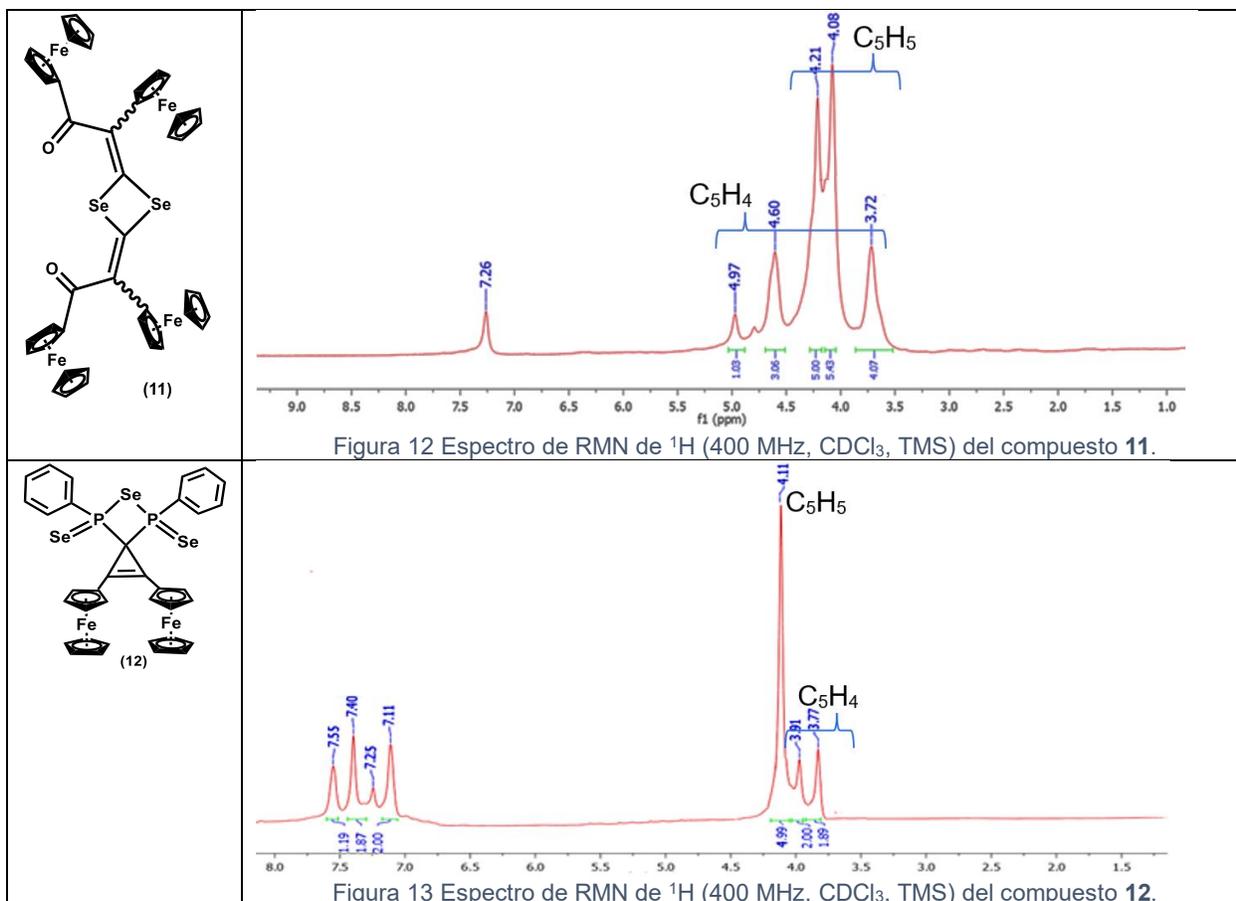
A continuación, se realizará una descripción de los compuestos obtenidos para lograr observar las diferencias estructurales y la influencia del átomo de calcógeno en los estudios de espectroscopia convencional, por ejemplo, los desplazamientos químicos de RMN de ^1H y de ^{13}C , y las bandas en espectroscopia de infrarrojo.

Se realizó la caracterización de RMN de ^1H del anillo de tres miembros funcionalizado con calcógenos (O, S, Se, Te), los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H de los 2,3-diferrocenilciclopropencalcogenona y la 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona.







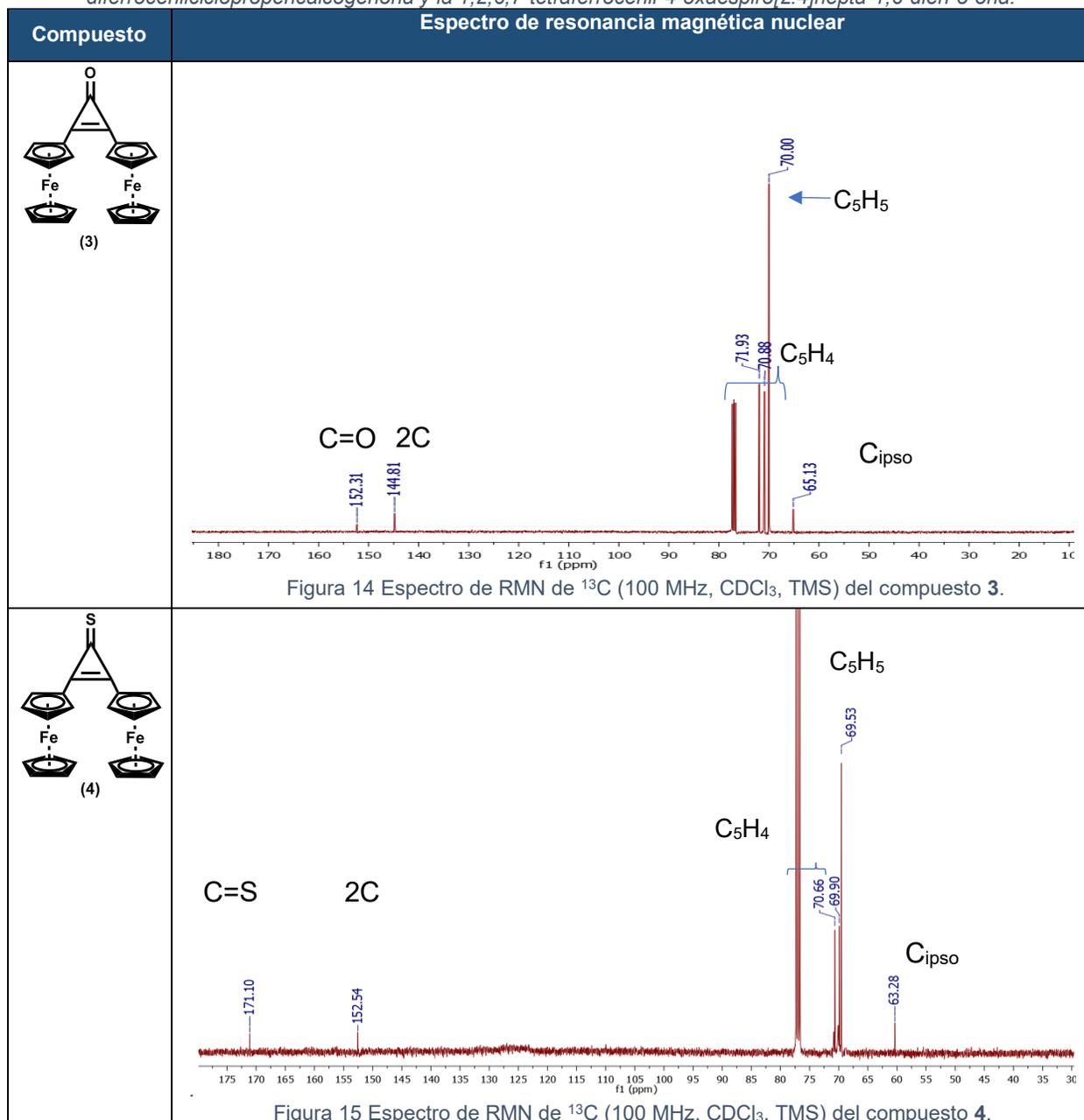
Como se puede observar en la Tabla 13, en los espectros de RMN de ^1H se observa que, al aumentar el tamaño del calcógeno, las señales de los ciclopentadienilos no sustituidos se presenta a desplazamientos de campo más alto ($\delta = 4.24, 4.11$ y 4.23 ppm para los compuestos **3**, **8** y **13**) sin embargo, esto puede debido a que estos se encuentran más desprotegidos, sin embargo, esto comportamiento no se observa en el compuesto **4**, la señal correspondiente a los cp no sustituidos es un sigulete que integra para cinco protones. Por otro lado, las señales de los ciclopentadienilos sustituidos se observan menos desplazados entre sí para el compuesto **8**, mientras que, para los compuestos **3**, **4** y **13** se observa que la diferencia entre ambas señales es de aproximadamente 0.30 ppm, estas señales se observan como multipletes que integran para dos protones cada una. Solo se observan la mitad de las señales de los protones al ser moléculas simétricas.

Para el compuesto de dimerización (**7**) en el espectro se presentan: a $\delta = 3.87, 4.25$ y 4.32 ppm, tres singuletes asignados a los protones de los ciclopentadienilos no sustituidos (C_5H_5), a $\delta = 4.05, 4.263, 4.49, 4.50, 4.75, 4.75$ y 4.99 ppm siete singuletes correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos (C_5H_4). Para el compuesto **11** en el espectro se presentan; a $\delta = 4.08$ y 4.21 ppm dos señales anchas correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos no sustituidos ($2\text{C}_5\text{H}_5$), a $\delta = 3.72, 4.60$ y 4.97 ppm tres señales correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos ($2\text{C}_5\text{H}_4$). Finalmente, para el compuesto **12** en el espectro se presentan: a $\delta = 4.15$ y 4.19 ppm dos singuletes correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos ($2\text{C}_5\text{H}_4$), a $\delta = 4.11$ ppm un

singlete correspondiente a los protones de los ciclopentadieno sustituido ($2C_5H_5$), a $\delta = 7.11$, 7.40 y a 7.55 ppm tres señales anchas correspondientes a los protones de los anillos aromáticos.

Posteriormente se realizó la caracterización mediante RMN de ^{13}C para esta familia de compuestos a 100 MHz en $CDCl_3$.

Tabla 14 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C de los compuestos 2,3-diferrocenilciclopropenocalcogenona y la 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespíro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona.



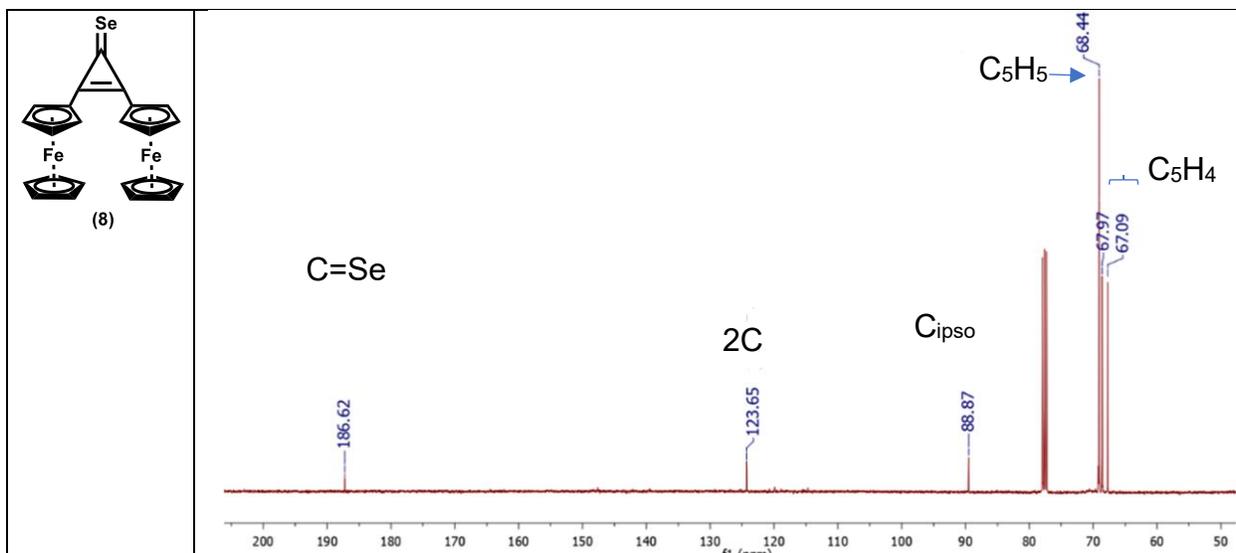


Figura 16 Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) del compuesto 8.

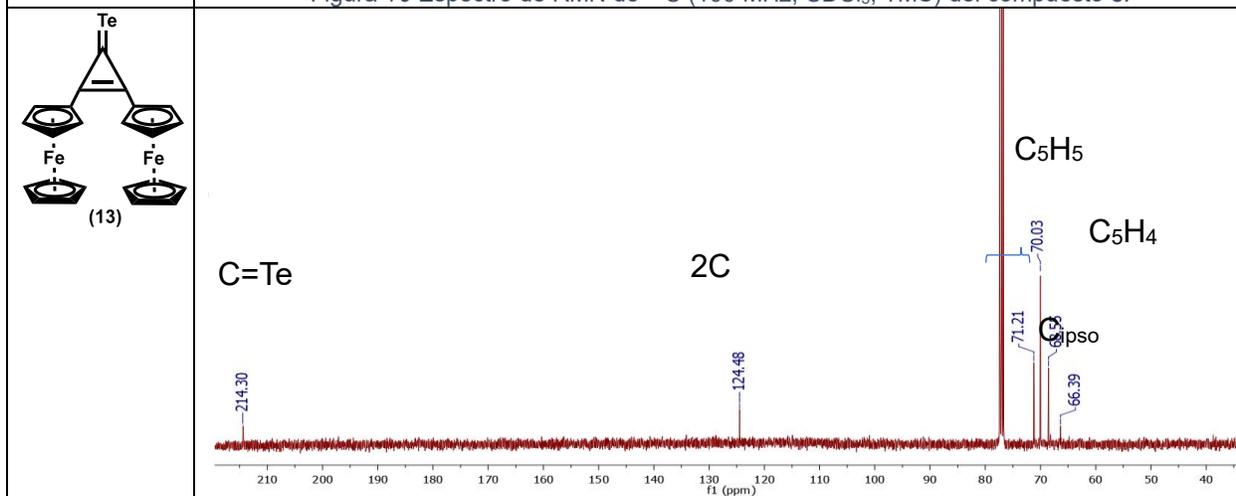


Figura 17 Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) del compuesto 13.

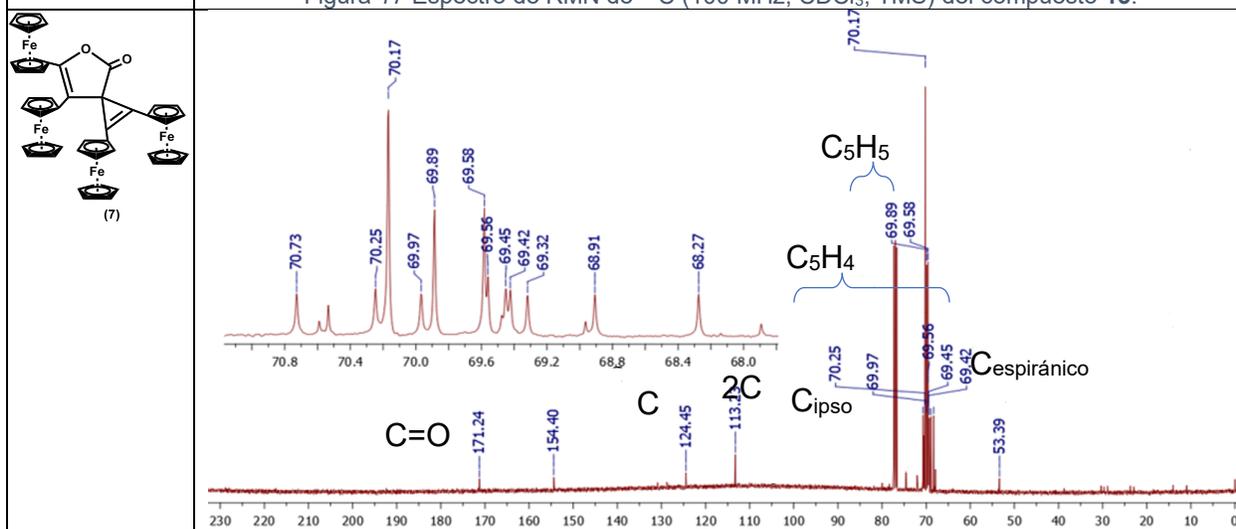
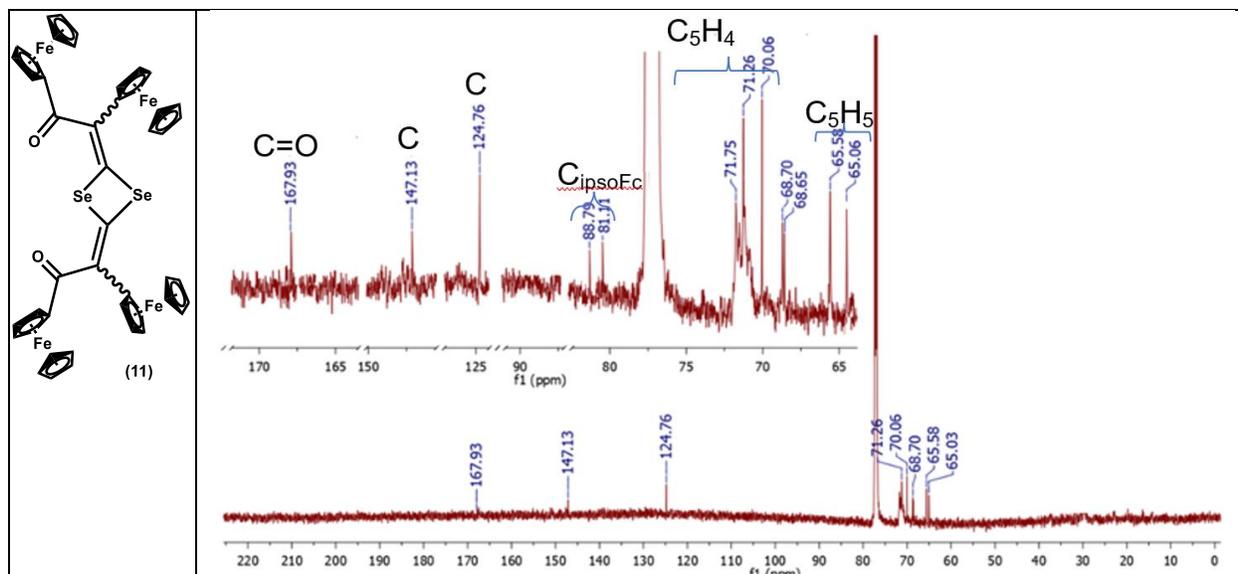
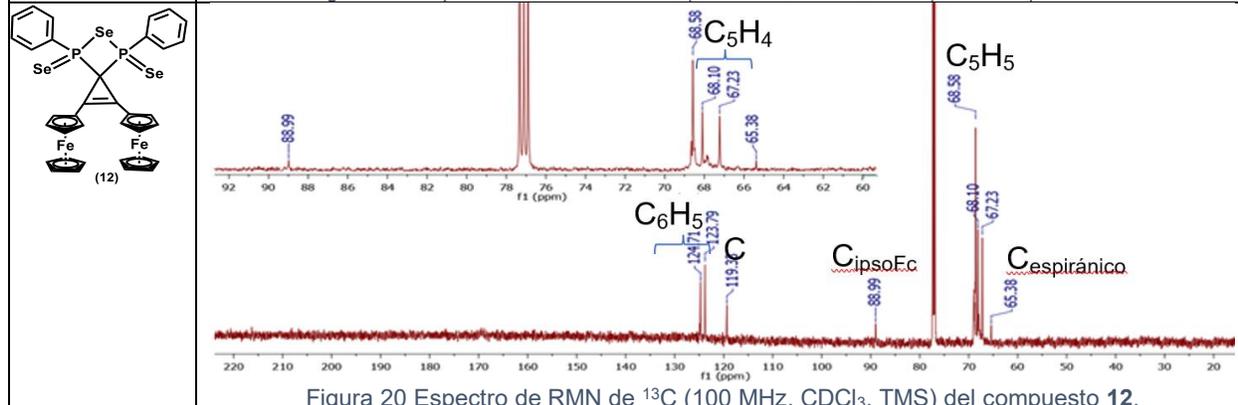


Figura 18 Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) del compuesto 7.


 Figura 19 Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) del compuesto 11.

 Figura 20 Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) del compuesto 12.

En los espectros de RMN de ^{13}C nuevamente se observa el mismo comportamiento, al aumentar el tamaño del calcógeno, las señales para los compuestos **3**, **4** y **8** de los ciclopentadienilos sustituidos ($\delta=71.93$ y 70.88 , 70.66 y 69.90 , 67.97 y 67.07 ppm) y no sustituidos ($\delta=70.00$, 69.53 y 68.44 ppm) se encuentra a desplazamientos de campos más altos, con excepción del compuesto **13**. A excepción del compuesto **4**, los demás calcógenos presentan las señales de los ciclopentadienilos sustituidos en campos más altos en comparación con la señal correspondiente a los ciclopentadienilos no sustituidos.

El compuesto **8** es el único que presenta la señal del $\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$ a campos más bajos. La señal correspondiente al doble enlace $\text{C}=\text{X}$ también se ve afectada, pues al aumentar el tamaño del calcógeno esta señal también se observa a desplazada a campos más bajos debido a que se encuentra más polarizado el enlace.

Para el compuesto **7** se presentan las señales que corresponden a los sustituyentes ferrocenílicos con los ciclopentadienilos no sustituidos ($4\text{C}_5\text{H}_5$) a $\delta= 69.32$ y 69.89 ppm, los ciclopentadienilos sustituidos ($4\text{C}_5\text{H}_4$) se observan a $\delta= 69.58$, 69.66 , 69.89 y 70.17 ppm, el C_{espiro} se observa a $\delta= 53.39$ ppm, mientras que las señales para los dos C_{ipso} ferrocenílicos se encuentran en $\delta= 78.33$, 81.85 y dos C_{ipso} en una sola señal a $\delta= 79.98$ ppm, los carbonos cuaternarios se encuentran en $\delta=113.23$, 124.45 , 154.40 ppm, donde la primera señal integra

para dos carbonos cuaternarios, finalmente la señal del carbonilo se encuentra en $\delta = 171.24$ ppm.

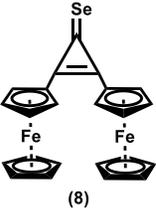
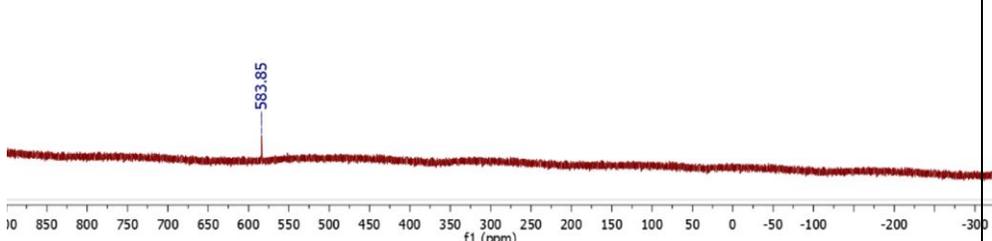
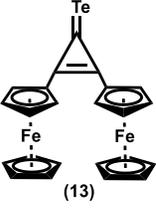
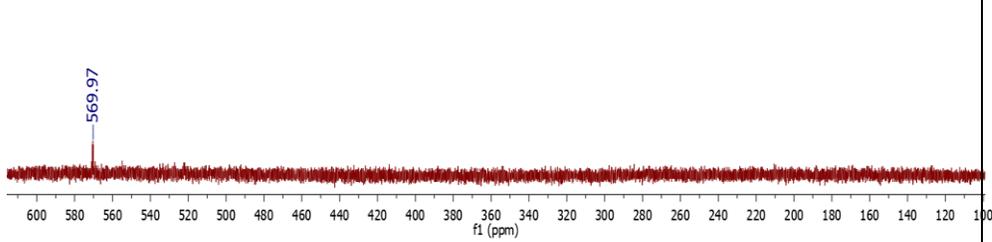
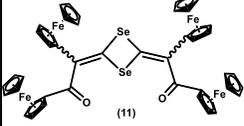
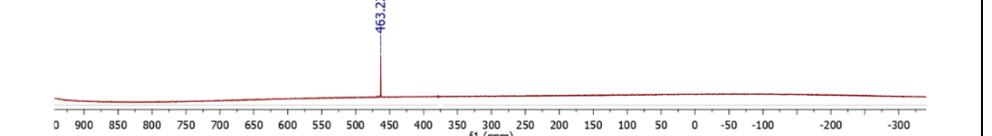
El compuesto **11** las señales que corresponden a los sustituyentes ferrocenílicos con los ciclopentadienilos no sustituidos ($4C_5H_5$) se presentan a $\delta = 65.06, 65.58$ ppm, los ciclopentadienilos sustituidos ($4C_5H_4$) se observan a $\delta = 68.65, 68.70, 70.06, 71.26, 71.75$ ppm, mientras que las señales para los dos C_{ipso} ferrocenílicos se encuentran en $\delta = 81.11$ y 88.79 , los carbonos cuaternarios se encuentran en $\delta = 124.76$ y 147.13 (2C) y la señal del carbonilo en $\delta = 167.93$ ppm.

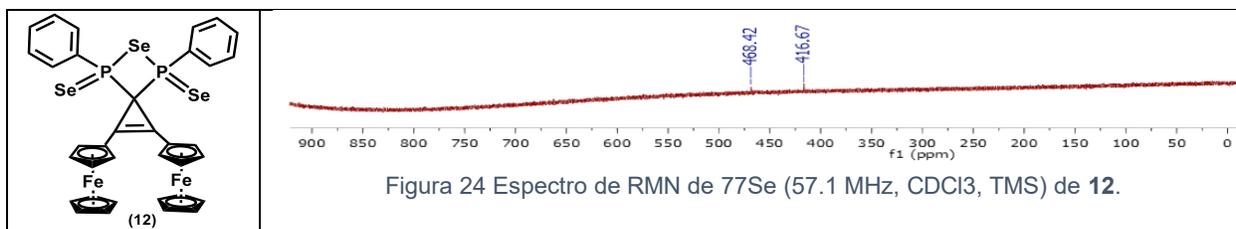
Finalmente, para el compuesto **12** se presentan: las señales que corresponden a los sustituyentes ferrocenílicos con los ciclopentadienilos no sustituidos ($4C_5H_5$) a $\delta = 68.58$ ppm, los ciclopentadienilos sustituidos ($4C_5H_4$) se observan a $\delta = 67.23$ y 68.10 ppm, el C_{espiro} se observa a $\delta = 65.38$ ppm, mientras que la señal para el C_{ipso} ferrocenílico se encuentra en $\delta = 89.99$ ppm, en $\delta = 119.33$ ppm se observa la señal de los C cuaternarios que integra para tres C del ciclopentadienilo, los carbonos aromáticos se encuentran en $\delta = 123.79$ y 124.71 ppm.

Para confirmar las señales de selenio y telurio se realizan mediante análisis por espectroscopia de RMN.

Los espectros de los compuestos selenados se realizaron en un equipo Bruker Avance de 300 MHz, con una sonda de ^{77}Se (57.1 MHz) por 17 horas. Los análisis de RMN de ^{125}Te se realizaron en el equipo Bruker AVANCE III HD 500MHz (11.74T) con sonda indirecta de tres canales de radiofrecuencia $^1H/^{31}P/^{15}N-^{109}Ag$ (5 mm) durante 20 horas (Tabla 12).

Tabla 15 Espectros de RMN especial para selenio y telurio.

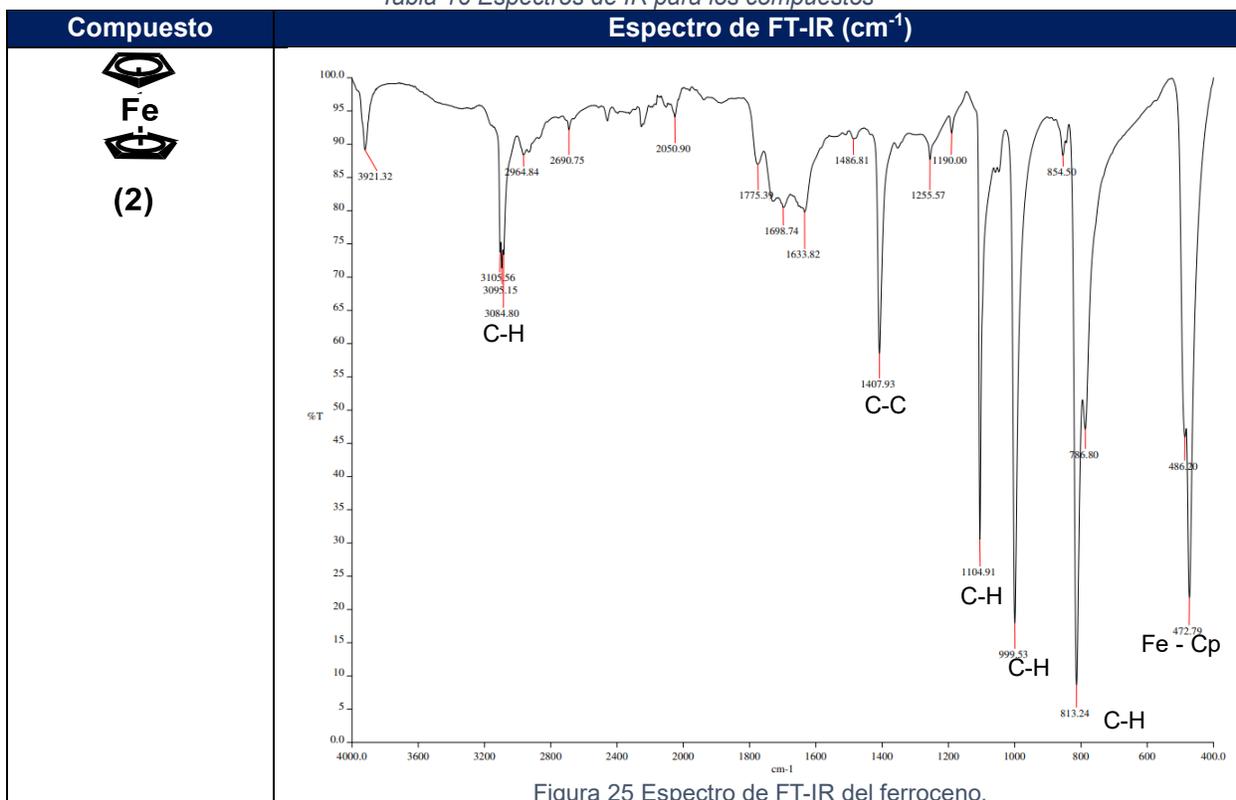
Compuesto	Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{77}Se (57.1 MHz, $CDCl_3$, TMS)
 <p>(8)</p>	 <p>Figura 21 Espectro de RMN de ^{77}Se (57.1 MHz, $CDCl_3$, TMS) de 8.</p>
 <p>(13)</p>	 <p>Figura 22 Espectro de RMN de ^{125}Te (157.91 MHz, $CDCl_3$, TMS) de 13.</p>
 <p>(11)</p>	 <p>Figura 23 Espectro de RMN de ^{77}Se (57.1 MHz, $CDCl_3$, TMS) de 11.</p>



En las Figuras 21 y 22 se observa que la señal $\text{C}=\text{Se}$ ($\delta=583.85$ ppm) está desplazada a campos más bajos que la señal $\text{C}=\text{Te}$ ($\delta=569.97$ ppm) debido a que, al aumentar el tamaño del calcógeno, este polariza más el enlace. Comparando los compuestos selenados entre sí, el enlace $\text{C}=\text{Se}$ del compuesto **8** ($\delta=583.85$ ppm) se encuentra a campos más bajos que el enlace $\text{C}-\text{Se}$ del compuesto **11** ($\delta=463.22$ ppm) y del compuesto **12** el enlace $\text{P}-\text{Se}$ ($\delta=416.67$ ppm) y $\text{P}=\text{Se}$ ($\delta=468.42$ ppm), esto se debe a que el compuesto **8** presenta mayor deslocalización electrónica en el anillo de tres miembros, por lo que la densidad electrónica es más polarizable en el enlace $\text{C}=\text{Se}$.

Posteriormente se realizó la caracterización mediante espectroscopia IR para esta familia de compuesto (Tabla 16).

Tabla 16 Espectros de IR para los compuestos



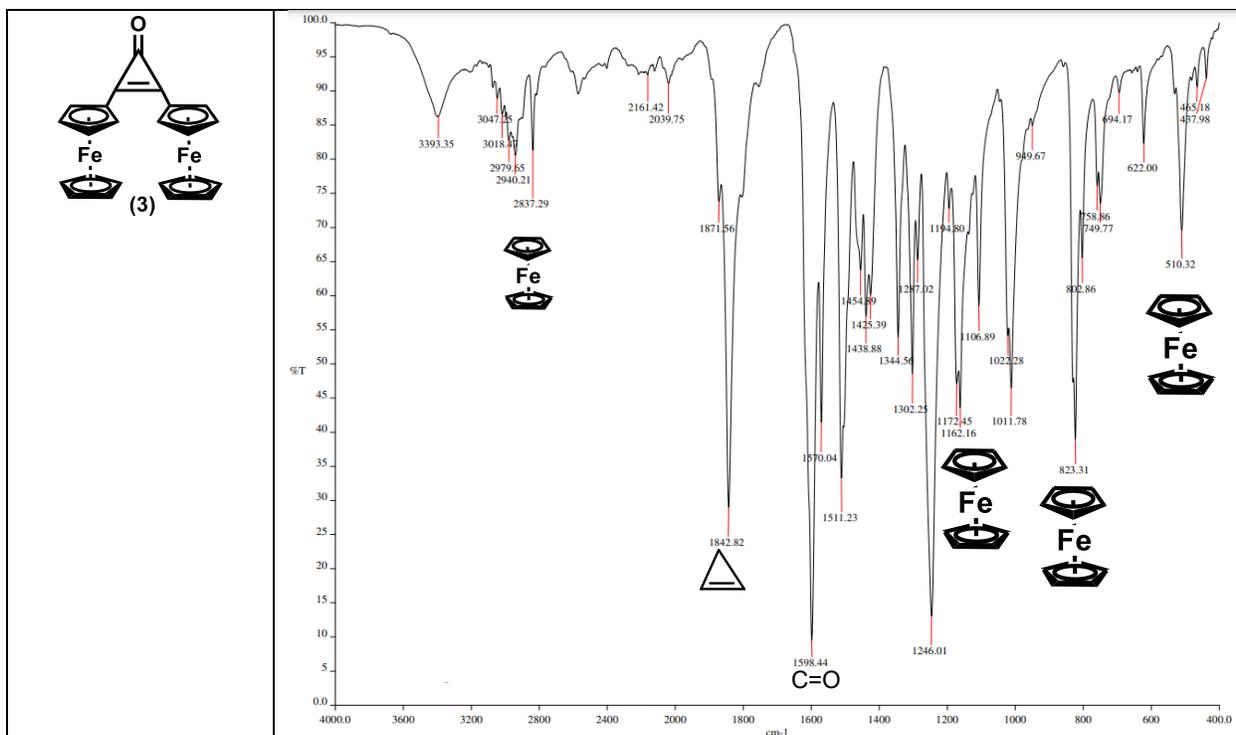


Figura 26 Espectro de FT-IR dl compuesto 3.

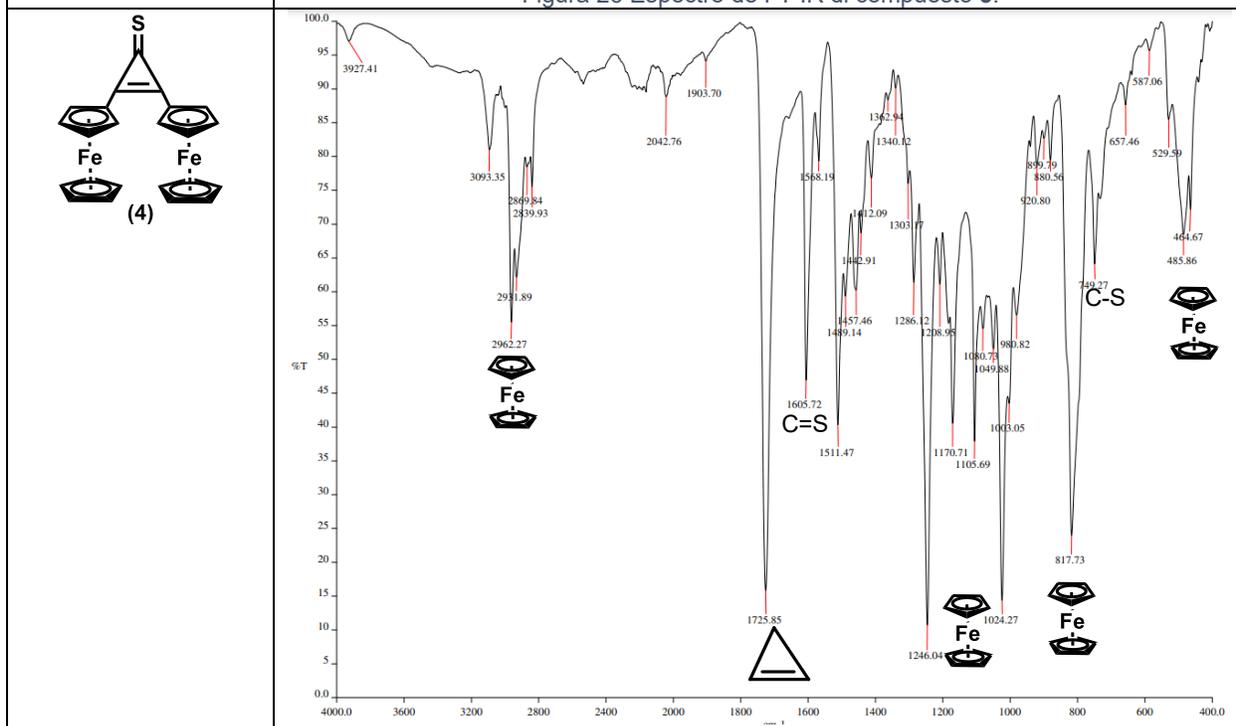
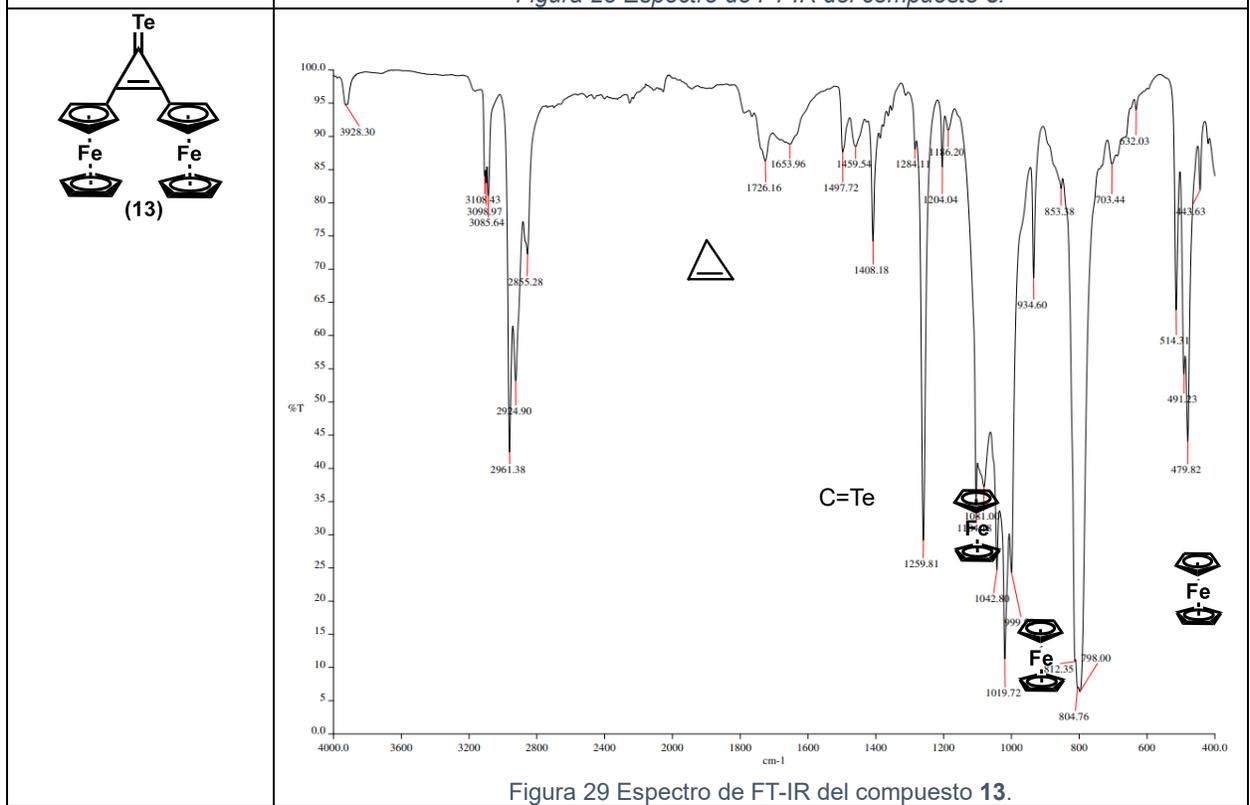
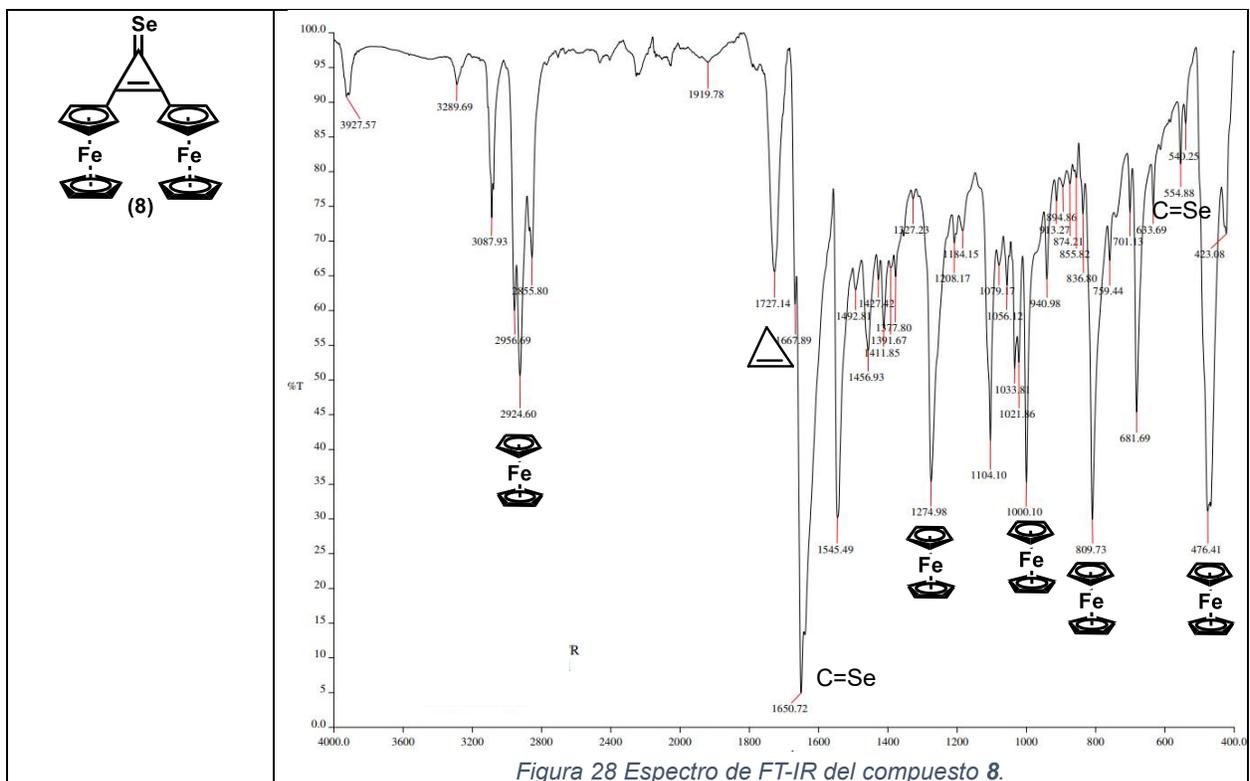


Figura 27 Espectro FT-IR del compuesto 4.



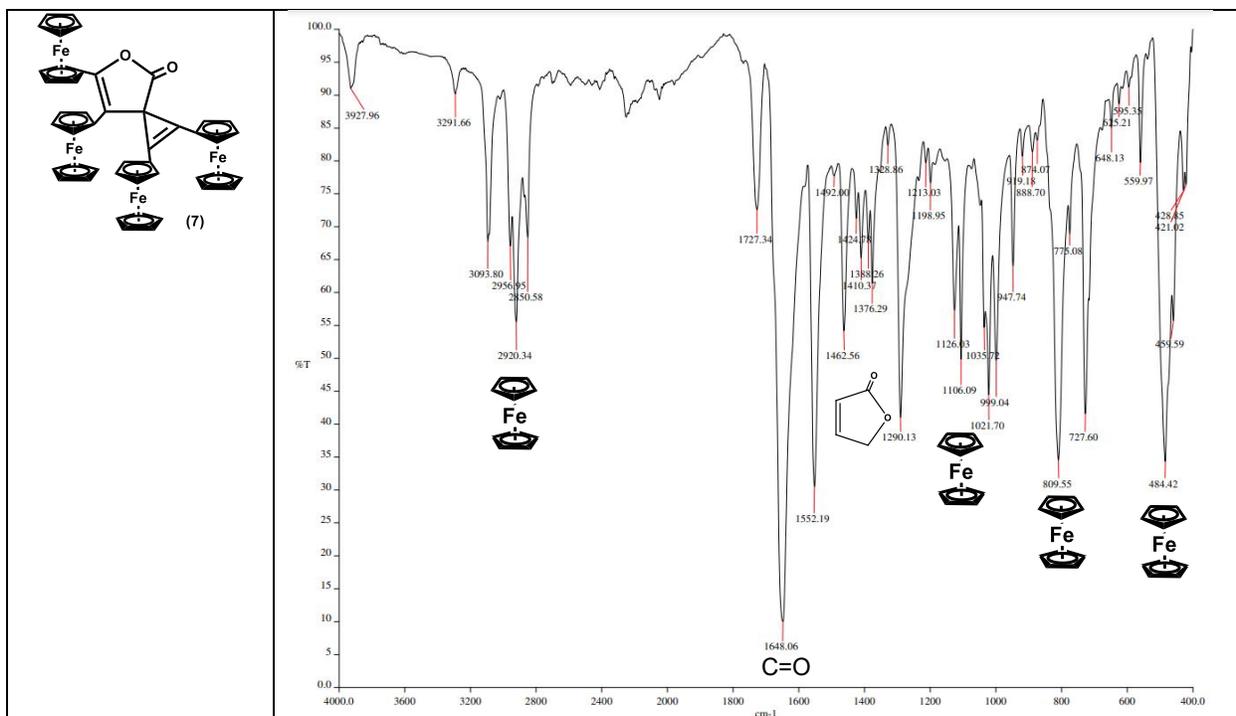


Figura 30 Espectro de FT-IR del compuesto 7.

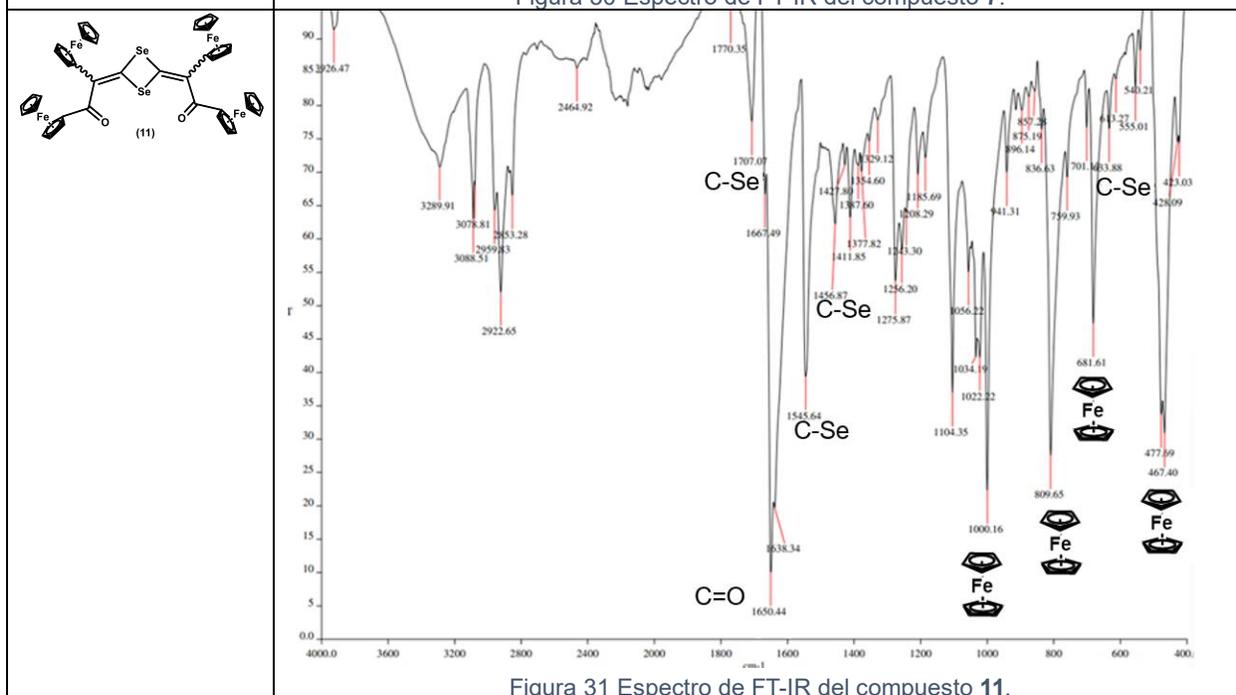


Figura 31 Espectro de FT-IR del compuesto 11.

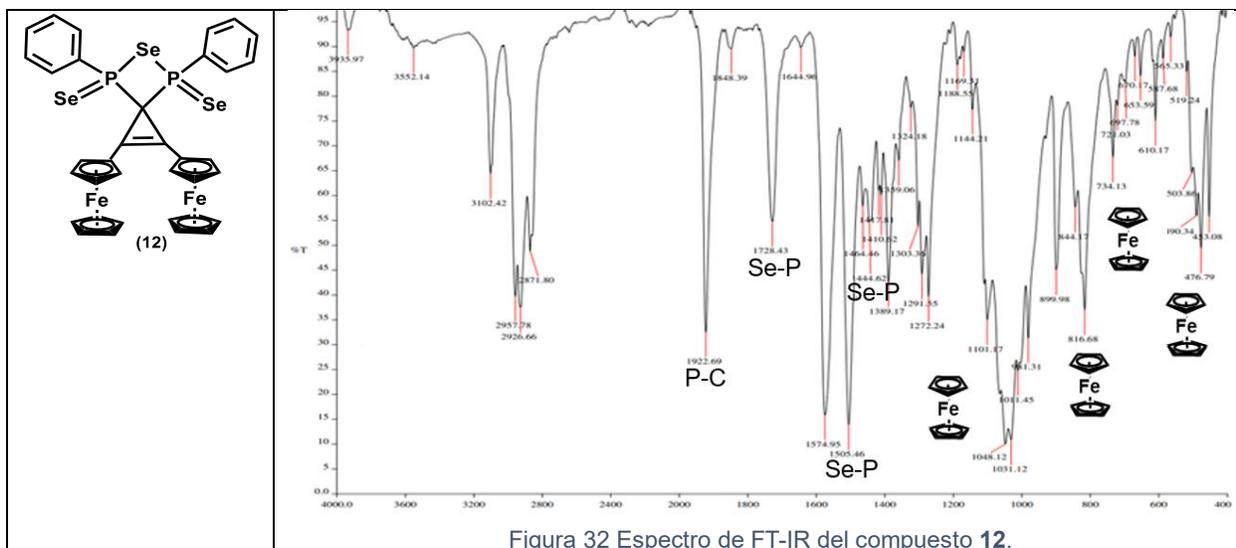


Figura 32 Espectro de FT-IR del compuesto 12.

En los espectros de IR se observa que la banda correspondiente a C=X de los compuestos (3), (4) y (8), no se encuentra un patrón claro en los desplazamientos ($\nu=1598$, 1605 y 1259 cm^{-1}) al incrementar el tamaño del calcógeno. El compuesto presenta una de las señales más intensas más energéticas en el enlace C=O (7) ($\nu=1607$ cm^{-1}), además se pueden observar las bandas características del ferroceno en desplazamientos muy similares para todos los compuestos.

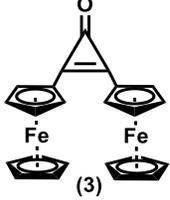
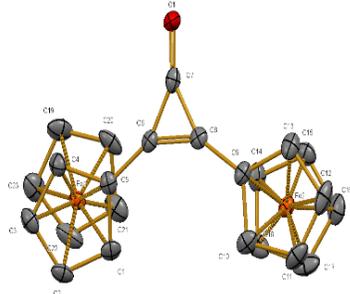
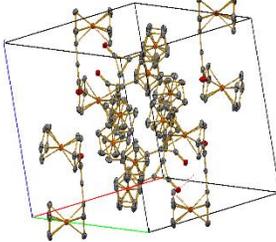
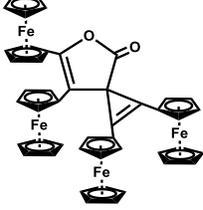
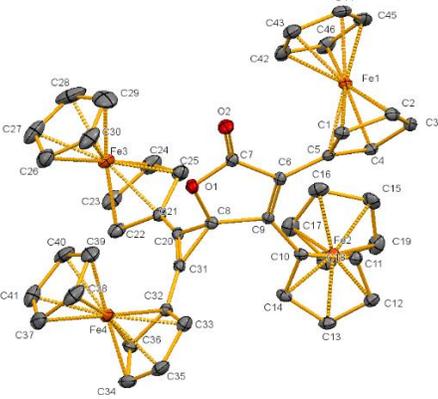
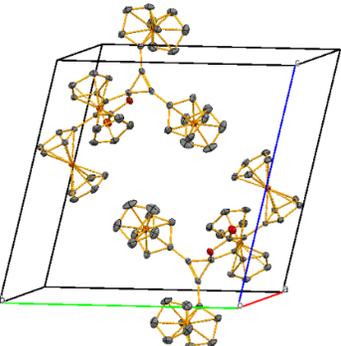
Para el compuesto 7 se presentan las bandas correspondientes al grupo carbonilo C=O en $\nu=1552$ cm^{-1} y 1648 cm^{-1} , la banda en $\nu=1462$ cm^{-1} corresponde a el ciclo correspondiente a la lactona y al grupo ciclopropeno en $\nu=1727$ cm^{-1} , las bandas de los ferrocenos se presentan a $\nu=468$, 809 , 1021 y 1290 cm^{-1} .

El compuesto 11 presenta las bandas características del ferroceno en una región de $\nu=467$, 681 , 809 y 1000 cm^{-1} , las bandas en $\nu=1456$, 1545 y 1707 cm^{-1} corresponden al enlace C-Se con una banda confirmatoria en $\nu=555$ cm^{-1} , en 1650 cm^{-1} se observan las señales correspondientes al grupo carbonilo.

El compuesto 12 se presentan las bandas correspondientes al enlace P-C a $\nu=1922$ cm^{-1} y 1648 cm^{-1} , las bandas en $\nu=1728$, 1574 , 1505 y 1444 cm^{-1} corresponden a los enlaces Se-P, se presentan en $\nu=1048$, 816 , 734 y 476 cm^{-1} las bandas de los ferrocenos.

Se realizó la caracterización cristalográfica mediante difracción de rayos X para los compuestos 3 y 7, los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17 Estructuras cristalográficas para los compuestos 2,3-diferrocenilciclopropenona (3) y la 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona.

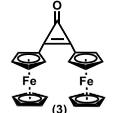
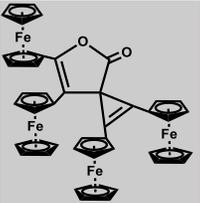
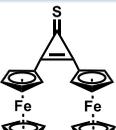
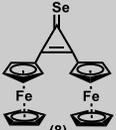
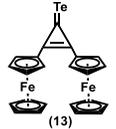
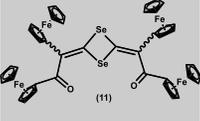
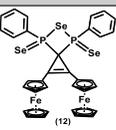
Compuesto	Estructura obtenida por difracción de rayos X	Celda unitaria
 <p>(3)</p>	 <p>Figura 33 Estructura cristalográfica del compuesto 3.</p>	 <p>Figura 34 Celda cristalográfica del compuesto 3.</p>
 <p>(7)</p>	 <p>Figura 35 Estructura cristalográfica del compuesto 7.</p>	 <p>Figura 36 Celda cristalográfica del compuesto 7.</p>

Se observó que, para esta familia de compuestos, únicamente los derivados de oxígeno pueden cristalizar, pues no fue posible obtener los derivados con S, Se y Te de forma cristalina por lo que no se obtuvieron cristales para los productos (4), (8), (11), (12) y (13).

En la Tabla 18 se presenta una tabla de comparación general sobre los datos de caracterización espectroscópica obtenidos para esta familia de compuestos a manera de resumen.

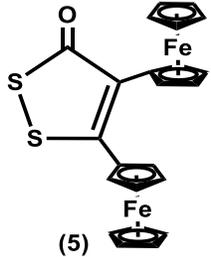
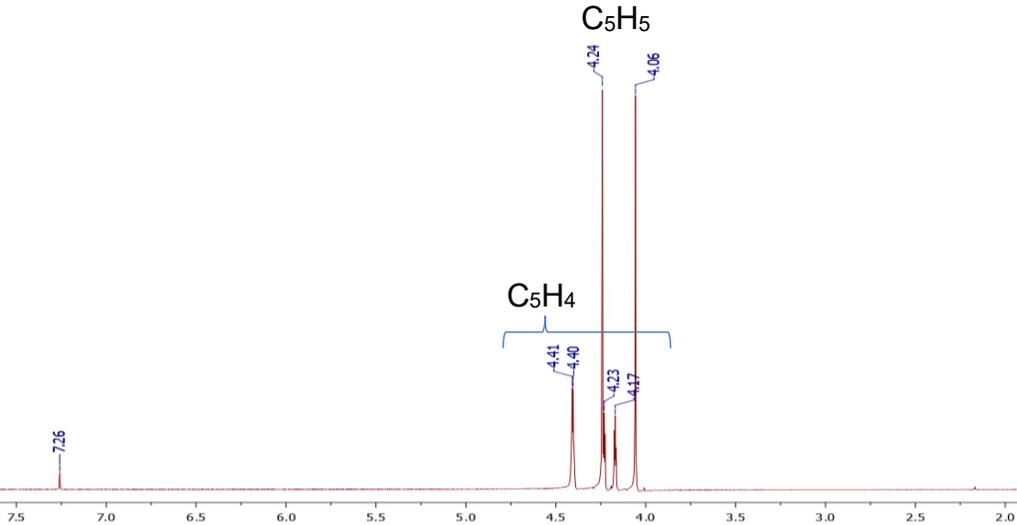
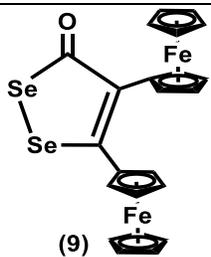
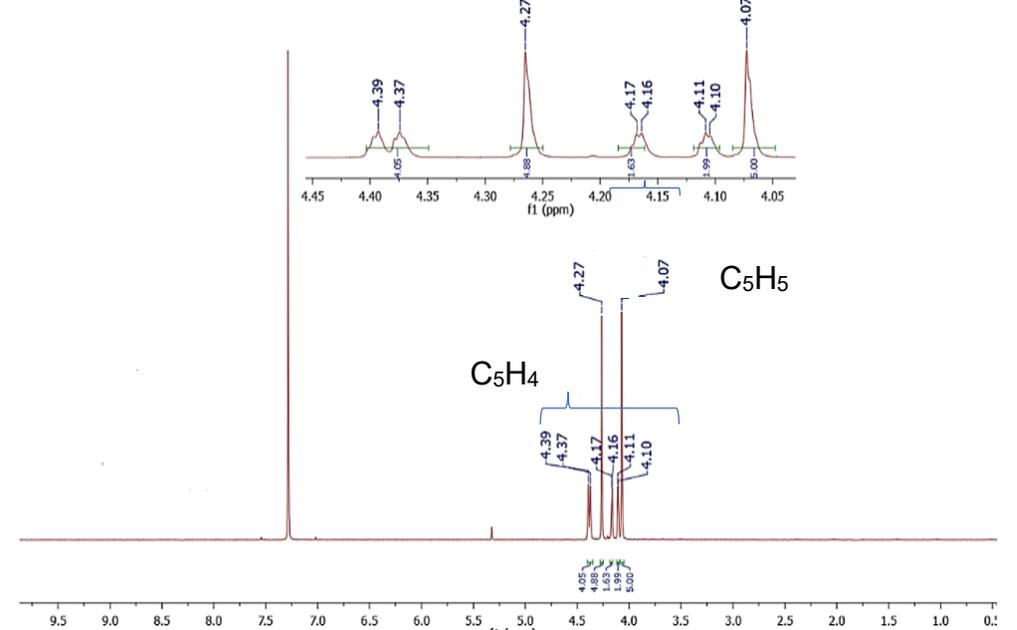
Interacción de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con una familia de calcógenos

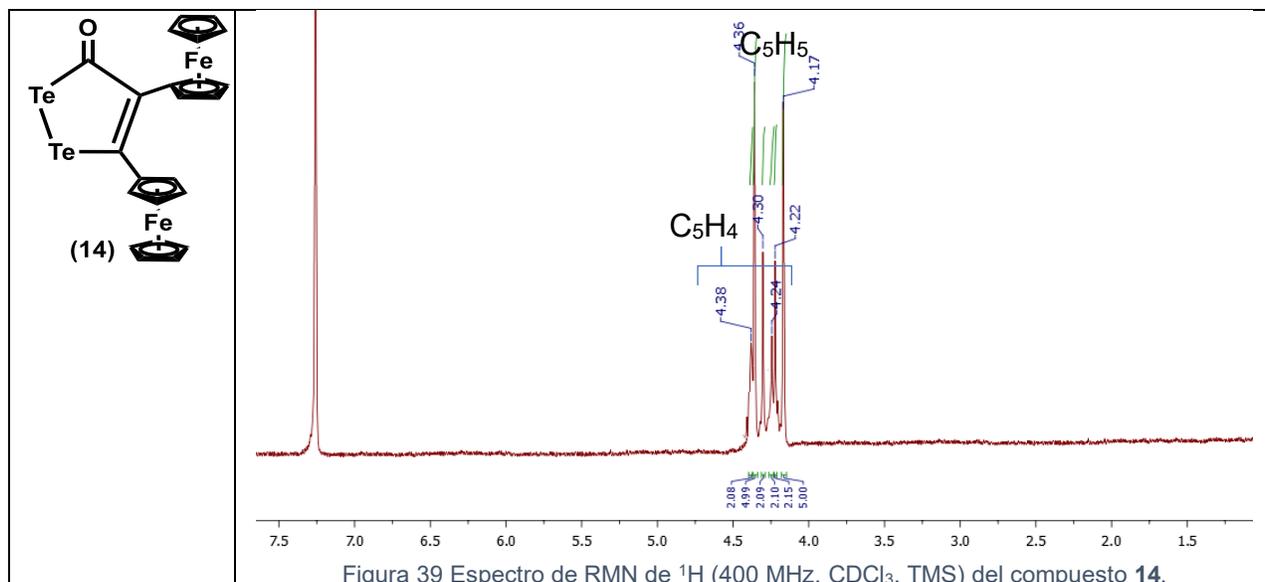
Tabla 18 Comparación de los parámetros cristalográficos de los compuestos 2,3-diferrocenilciclopropenalcógenona y la 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona.

Estructura	Peso molecular (g/mol)	Punto de fusión (°C)	Apariencia	RMN ¹ H		RMN ¹³ C				Espectroscopía IR			Sonda de calcógeno (ppm)
				C ₅ H ₅ (ppm)	C ₅ H ₄ (ppm)	C ₅ H ₅ (ppm)	C ₅ H ₄ (ppm)	C _{ipsoFc} (ppm)	C=X (ppm)	C=X (cm ⁻¹)	Fc (cm ⁻¹)	Cp (cm ⁻¹)	
	422.0	182-183	Cristales de color rojo	4.25	4.58, 4.84	70.0	70.90	65.16	152.31	1598.44	510.32, 823.31, 1162.16, 2837.29	1842.82	NA
	852.21	186-187	Cristales negros	3.86, 4.25	4.32, 4.05	69.66, 70.17, 69.58, 69.89	69.32, 69.42, 69.45, 69.56, 69.97, 70.25, 70.53, 70.73	78.33, 81.85, 79.98	171.24	1648.06	484.42, 809.55, 1021.70, 2920.34	1462.56 (espirolactona)	NA
	437.0	208-209	Sólido rojo oscuro	4.27	4.69, 4.98	70.14	71.29, 72.95	63.25	171.24	1606.72	485.86, 817.73, 1024.27, 1246.04, 2962.27	1725.85	NA
	485.03	238°C (descomposición)	Amarillo oscuro	4.111	4.072, 4.127	68.44	67.09, 67.97	88.87	186.62	1650.72	476.41, 809.73, 1000.10, 1274.98, 2924.60	1727.14	583.85
	533.84	221 (descomposición)	Amarillo claro.	4.23	4.20, 4.45	70.03	68.55, 71.21	66.39	214.30	1259.81	475.18, 815.53, 1105.24, 2960.88	1850.28	569.97
	1002.068	<400 °C	Cristales negros	4.08, 4.21	3.72, 4.60, 4.97	65.05, 65.58, 69.58, 69.89	68.65, 68.70, 70.06, 71.26, 71.75	81.11, 88.79	167.93	1650.34	467.69, 681.61, 809.65, 1000.16	NA	463.22
	869.174	Aceitoso	Café	4.11	3.77, 3.91	68.58	68.10	88.99	NA	NA	476.79, 816.68, 1048.12		416.67, 468.42

A continuación, se describirá la caracterización espectroscópica de la familia de compuestos 4,5-diferrocenil-1,2-dicalcogenol-3-ona obtenidos en este trabajo experimental. Comenzando por la caracterización mediante RMN de ^1H para esta familia de compuestos.

Tabla 19 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H de las 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-ona, 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona y 4,5-diferrocenil-1,2-ditelurol-3-ona.

Compuesto	Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H
 <p>(5)</p>	 <p>Figura 37 Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3, TMS) del compuesto 5.</p>
 <p>(9)</p>	 <p>Figura 38 Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3, TMS) del compuesto 9.</p>

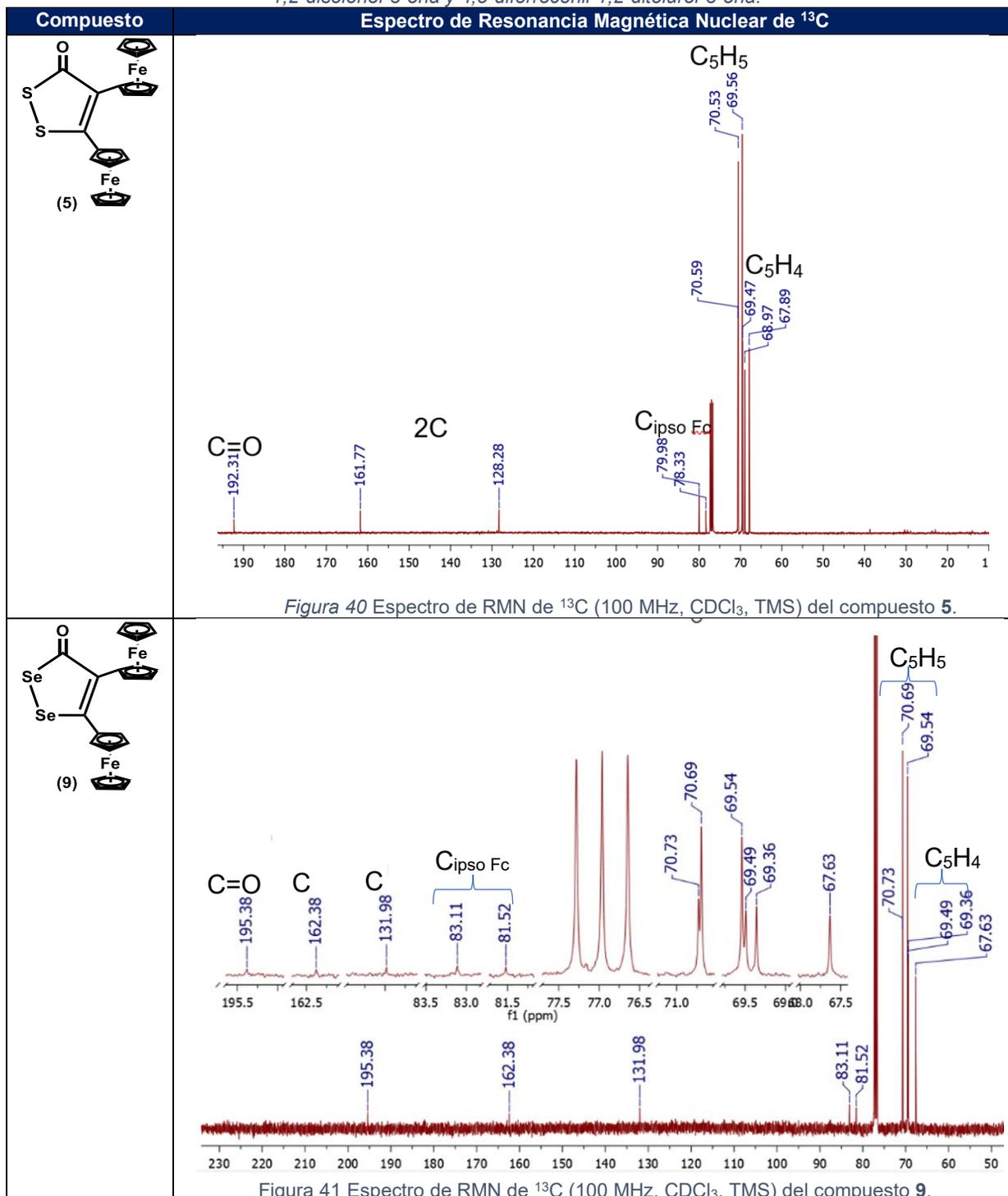


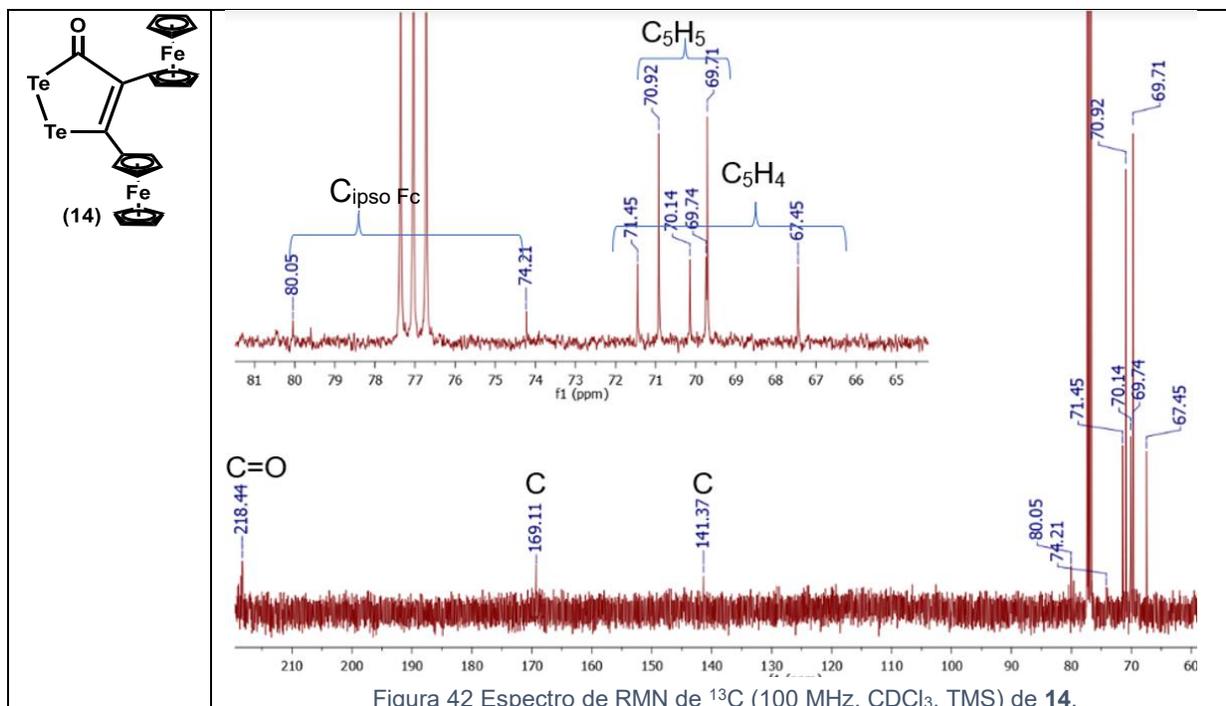
En los espectros de RMN de ^1H se observa que para los compuestos **5** y **9** las señales de los ciclopentadienilos no sustituidos se encuentran casi en el mismo desplazamiento ($\delta = 4.06$ y 4.24 , 4.07 y 4.24 ppm), mientras que para el compuesto **14** estas señales se observan a campos más bajos ($\delta = 4.17$ y 4.36 ppm). Las señales de los ciclopentadienilos sustituidos se encuentran como tres señales para los compuestos **5** y **9**, donde dos señales se traslapan integrando para cuatro protones ($\delta = 4.40$ y 4.41 , 4.37 y 4.39 ppm) y las otras dos señales integran para dos protones ($\delta = 4.17$ y 4.23 , 4.10 y 4.16 ppm), además al aumentar el tamaño del átomo de calcógeno, estas señales se observan a desplazamientos de campos más altos.

Por otro lado, para el compuesto **14** se observa que la señal de los ciclopentadienilos sustituidos que se encontraba traslapados, para este compuesto se desdobra en dos señales que integran para dos protones cada uno ($\delta = 4.30$ y 4.38 ppm) y, las señales correspondientes a los ciclopentadienilos sustituidos y no sustituidos se encuentran desplazados a campos más bajos comparado con sus análogos los compuestos **5** y **9**.

A continuación, se describe la caracterización espectroscópica para esta familia de compuestos mediante RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 .

Tabla 20 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de las 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-ona, 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona y 4,5-diferrocenil-1,2-diteluro-3-ona.



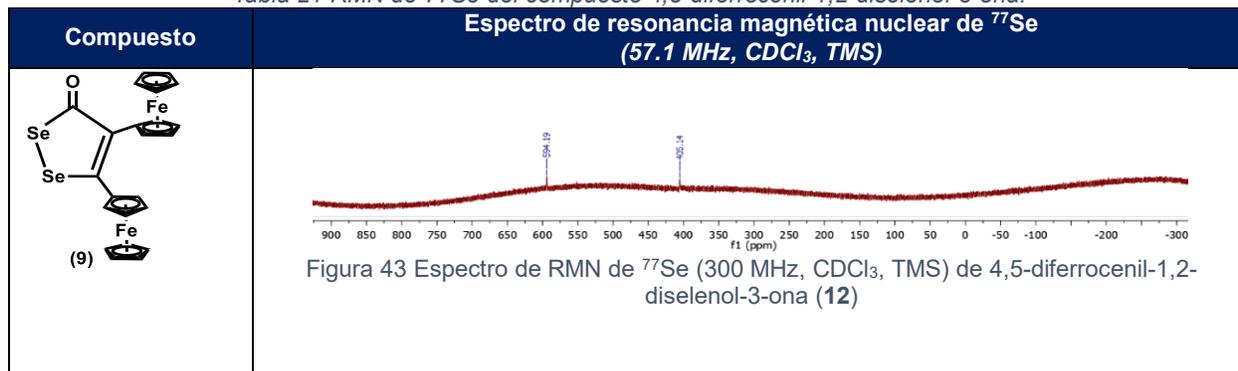


En RMN de ^{13}C para esta familia de compuestos podemos observar que los Cp sustituidos ($\delta=67.89$, 68.97 , 69.47 y 70.59 , 67.63 , 69.36 , 69.49 y 70.73 ppm) y no sustituidos ($\delta=69.56$ y 70.53 , 69.54 y 70.69 ppm) para los compuestos de **5** y **9** se encuentran casi en el mismo desplazamiento mientras que en el compuesto de Te se encuentran a desplazamientos de campos más bajos ($\delta=67.45$, 69.74 , 70.14 y 71.4 ppm para los Cp sustituidos y $\delta=74.21$ y 80.05 ppm para los Cp no sustituidos), este último compuesto presenta la peculiaridad de tener uno de $\text{C}_{\text{ipso Fc}}$ en desplazamientos a campos más altos.

En general, las señales de los C cuaternarios y la señal del C carbonílico se encuentran a desplazamientos de campos más bajos cuando el tamaño del calcógeno aumenta debido a que aumenta la polarización del enlace.

Para confirmar las señales de selenio para el compuesto **9** se realizó el análisis por espectroscopia de RMN de ^{77}Se .

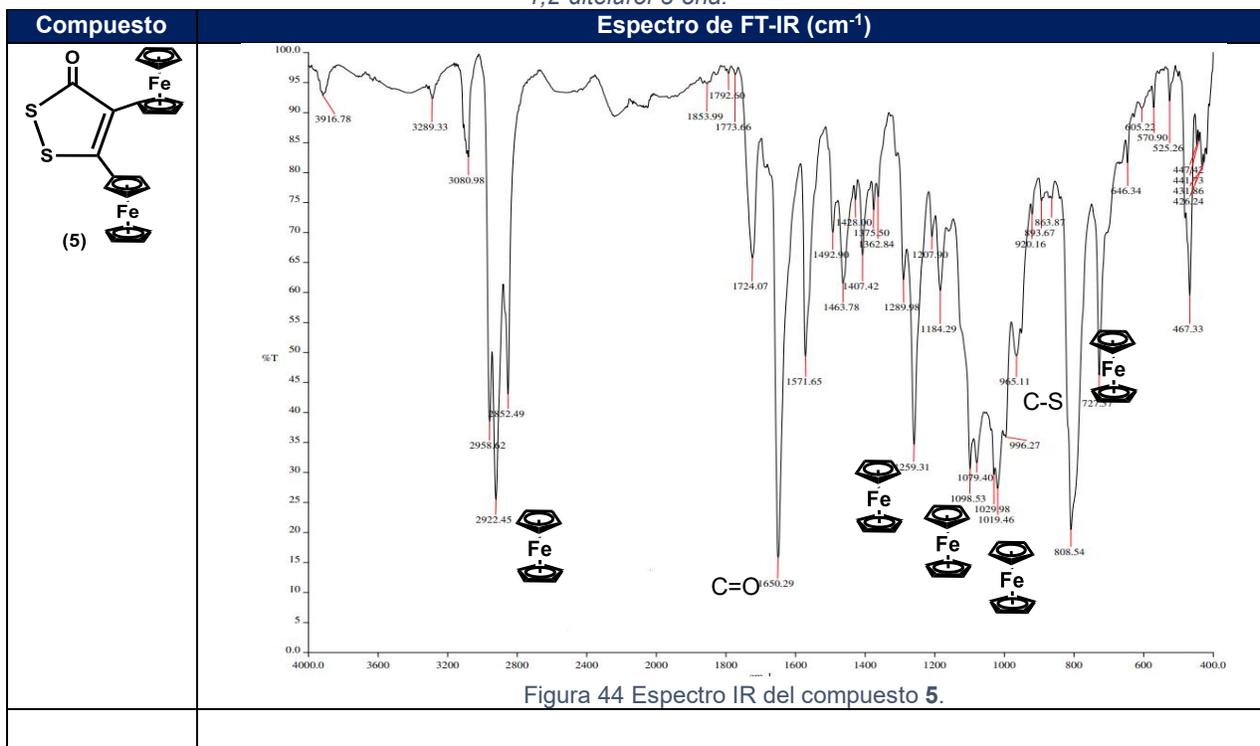
Tabla 21 RMN de ^{77}Se del compuesto 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona.



Se observan las dos señales de Se presentes en el heterociclo del compuesto **9**, donde la señal desplazada a campo más alto corresponde al Se adyacente al ferroceno y la señal desplazada a campo más bajo corresponde al Se adyacente al C carbonílico (Figura 43).

Posteriormente se realizó la caracterización mediante espectroscopia IR para esta familia de compuesto (Tabla 22).

Tabla 22. Espectros IR de las 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-ona, 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona y 4,5-diferrocenil-1,2-diteluro-3-ona.



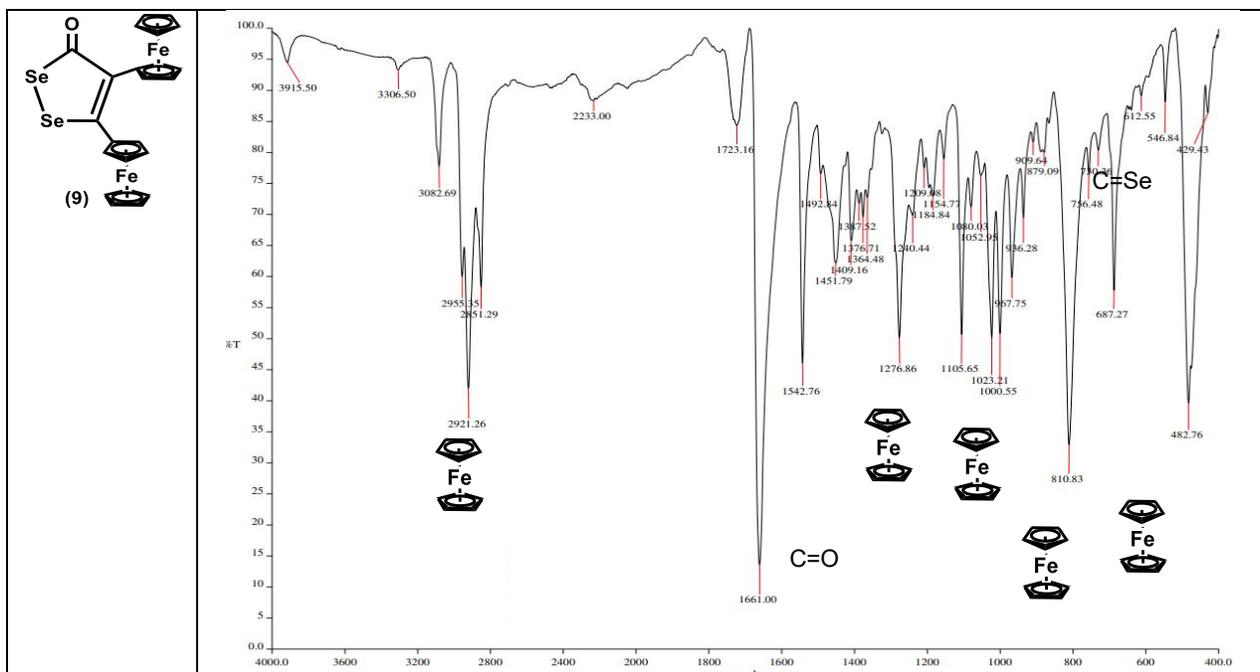


Figura 45 Espectro IR del compuesto 9.

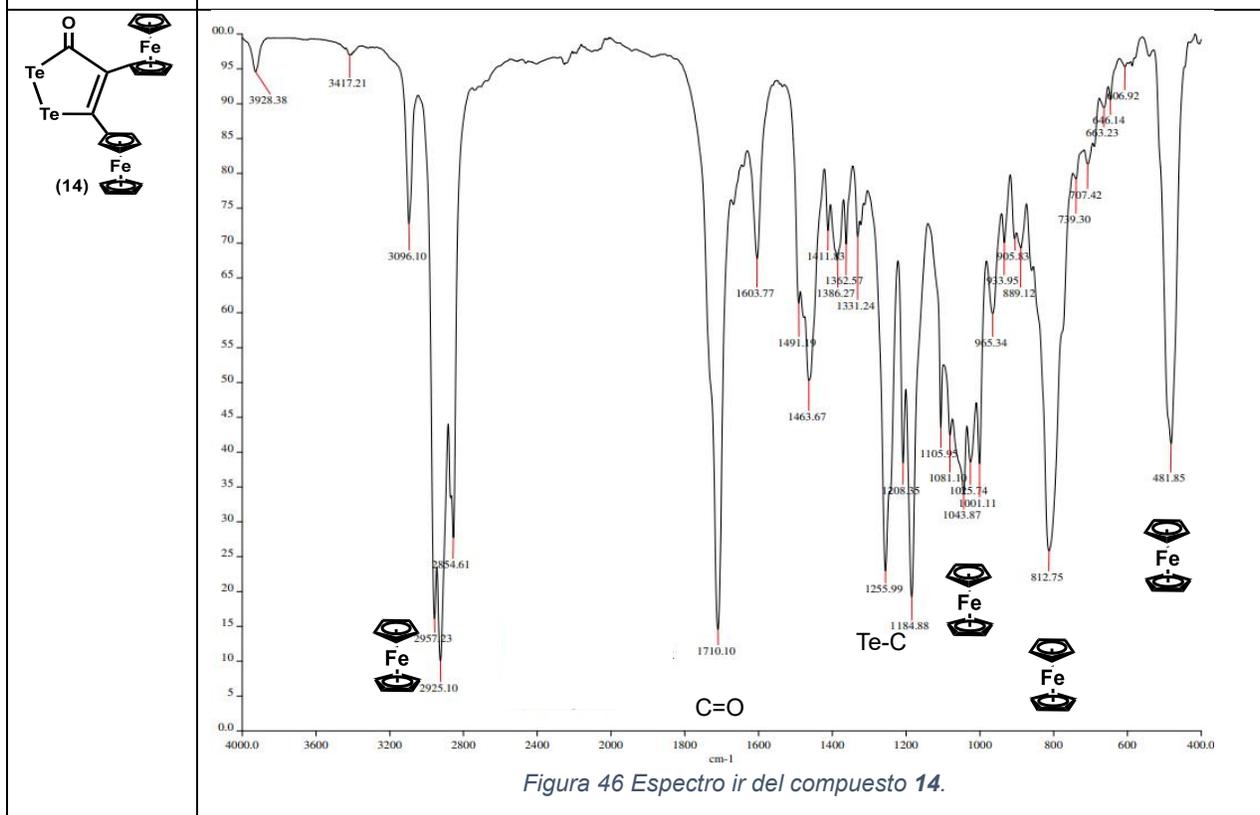


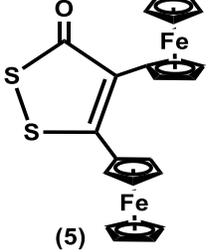
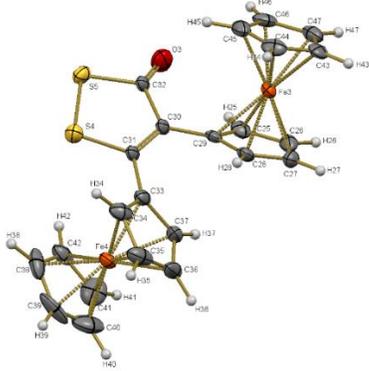
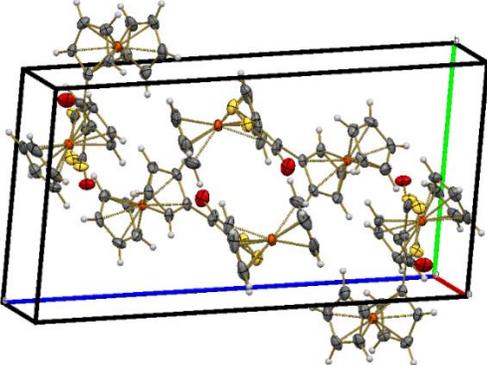
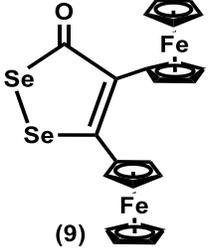
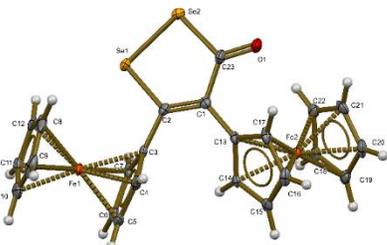
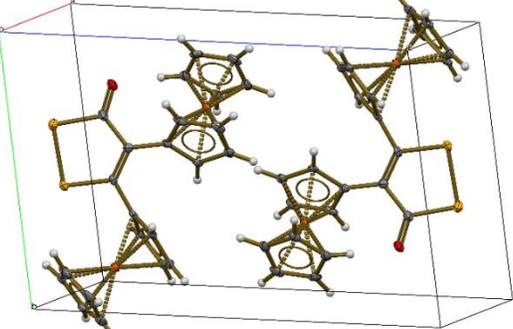
Figura 46 Espectro ir del compuesto 14.

Se observa que la banda correspondiente al carbono carbonílico se encuentra desplazada a frecuencias mayores al aumentar el tamaño del calcógeno para los compuestos 5, 9 y 14 ($\nu=1650$, 1661 y 1710 cm^{-1}). En los tres espectros se observa que las señales características de

ferroceno tienen desplazamientos muy similares. La señal confirmatoria del enlace C-S (707 cm^{-1}) se encuentra a una frecuencia mayor que la banda confirmatoria C-Se (546 cm^{-1}), esto se debe a que el enlace C-S se encuentra más traslapado y por ende, se necesita más energía para hacerlo vibrar.

Se realizó a caracterización espectroscópica de los compuestos **5** y **9** mediante difracción de rayos X de monocristal. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 23.

Tabla 23 Estructuras cristalográficas para los compuestos 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-ona, 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona y 4,5-diferrocenil-1,2-diteluro-3-ona.

Compuesto	Estructura obtenida por difracción de rayos X	Celda unitaria
 <p>(5)</p>	 <p>Figura 47 Estructura cristalográfica del compuesto 5.</p>	 <p>Figura 48 Celda unitaria del compuesto 5.</p>
 <p>(9)</p>	 <p>Figura 49 Estructura cristalográfica del compuesto 9.</p>	 <p>Figura 50 Celda unitaria del compuesto 9.</p>

Se observa que al aumentar el tamaño del calcógeno es más difícil encontrar al compuesto de forma cristalina. El compuesto 5 se encuentra cristalino en una mezcla hexano/éter 3:1. Para poder cristalizar el compuesto 9 fue necesario emplear diferentes mezclas de disolventes en diferentes proporciones, donde se observó que este compuesto se obtenía en una mezcla Hexano/Éter 1:1 de manera cristalina, mientras que el compuesto de telurio no cristalizó ni en mezclas de diferentes proporciones de disolventes.

A continuación, a manera de resumen, se presenta una comparación en la Tabla 24 sobre los resultados obtenidos mediante las caracterizaciones espectroscópicas de esta familia compuestos.

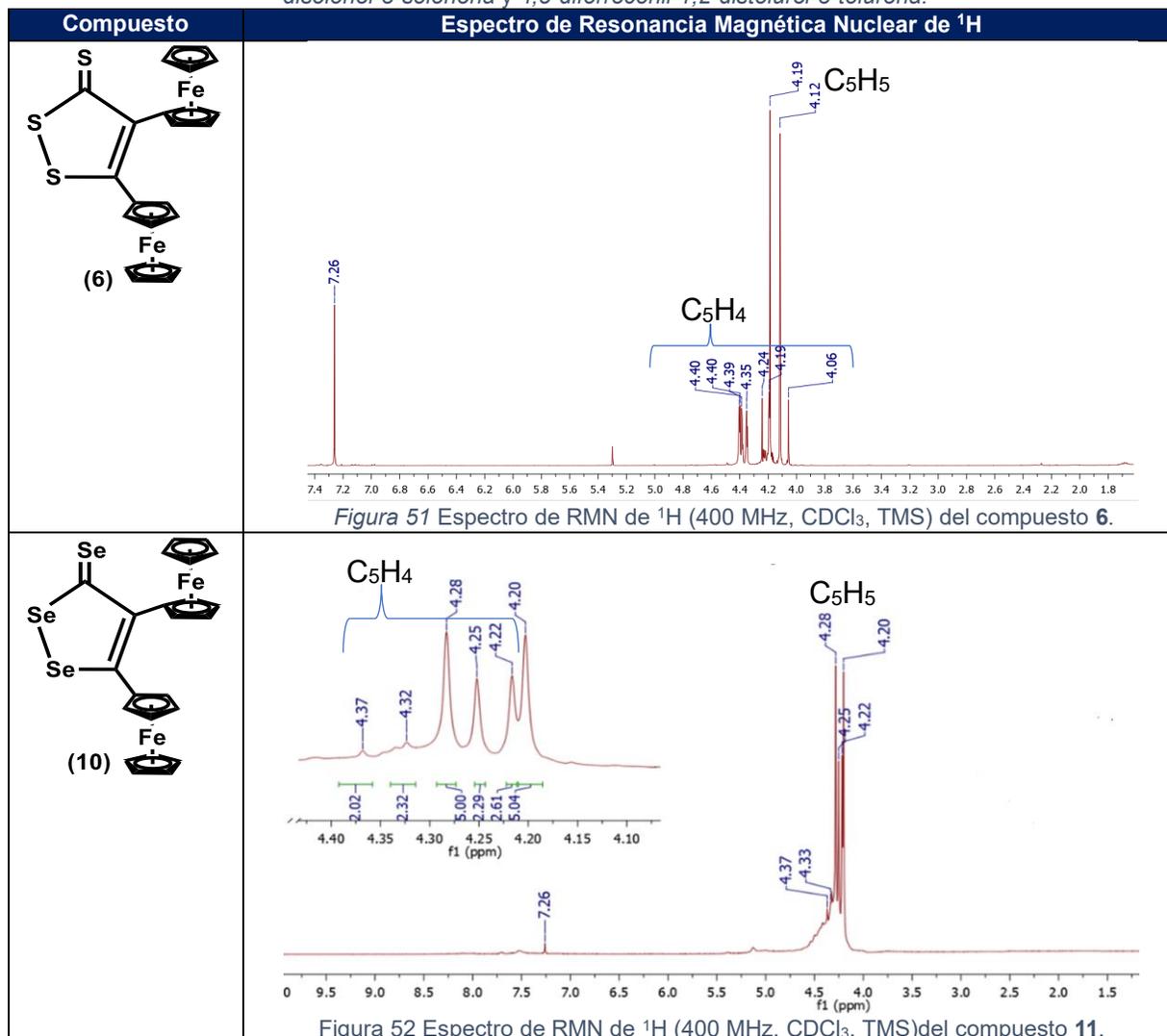
Interacción de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con una familia de calcógenos

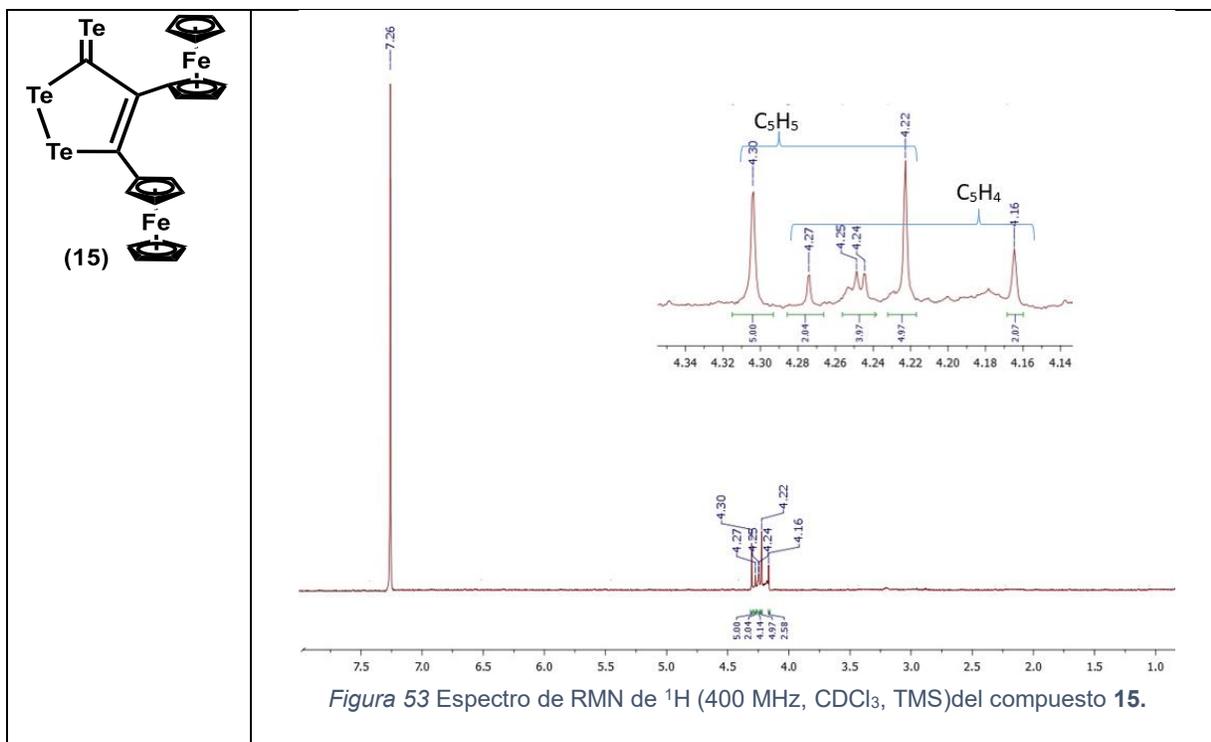
Tabla 24 Comparación de las señales obtenidas a partir de la caracterización espectroscópica de los compuestos 4,5-diferrocenil-1,2-ditioal-3-ona, 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona y 4,5-diferrocenil-1,2-disteluroal-3-ona .

Estructura	Peso molecular (g/mol)	Punto de fusión (°C)	Apariencia	RMN ¹ H		RMN ¹³ C				Espectroscopía IR		
				C ₅ H ₅ (ppm)	C ₅ H ₄ (ppm)	C ₅ H ₅ (ppm)	C ₅ H ₄ (ppm)	C _{ipsoFc} (ppm)	C=O (ppm)	C=O (cm ⁻¹)	Fc (cm ⁻¹)	Sonda de calcógeno (ppm)
<p>(5)</p>	488.08	196	Cristales rojos	4.06, 4.24	4.17, 4.23, 4.40, 4.41	69.56, 70.53	67.89, 68.97, 69.47, 70.59	78.33, 79.98	192.3 1	1650.29	467.33, 808.54, 1019, 1098, 1259.31, 2922.45	NA
<p>(9)</p>	580	144-145	Cristales rojos	4.07, 4.27	4.10, 4.16, 4.37, 4.39	69.54, 70.69	67.63, 69.36, 69.49, 70.73	81.52, 83.11	195.3 8	1661.00	482.76, 810.83, 1000.55, 1276.86, 2921.26	405.14, 594.19
<p>(14)</p>	677.29			4.17, 4.36	4.22, 4.24, 4.30, 4.38	69.71, 70.92	67.45, 69.74, 70.14, 71.45	74.21, 80.05	218.4 4			NA

A continuación, se presentan los resultados obtenidos de la caracterización espectroscópica mediante RMN de ¹H a 400 MHz en CDCl₃ para los compuestos 4,5-diferrocenil-1,2-dicalcogenol-3-calcogenona (Tabla 25).

Tabla 25 Espectros de RMN de ^1H para los compuestos 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona, 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona y 4,5-diferrocenil-1,2-disteluro-3-telurona.

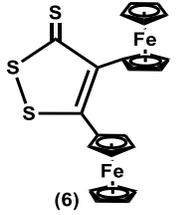
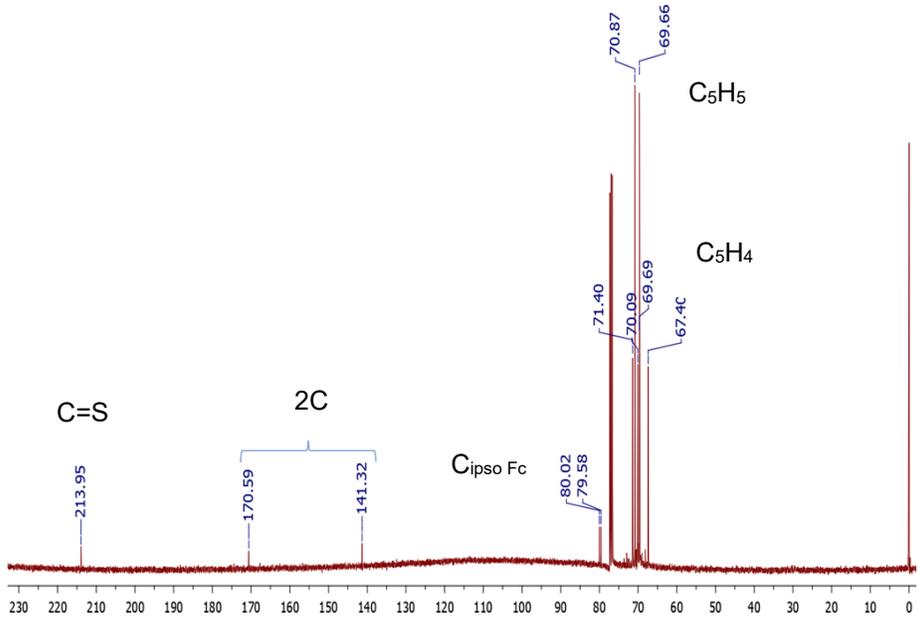
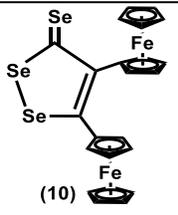
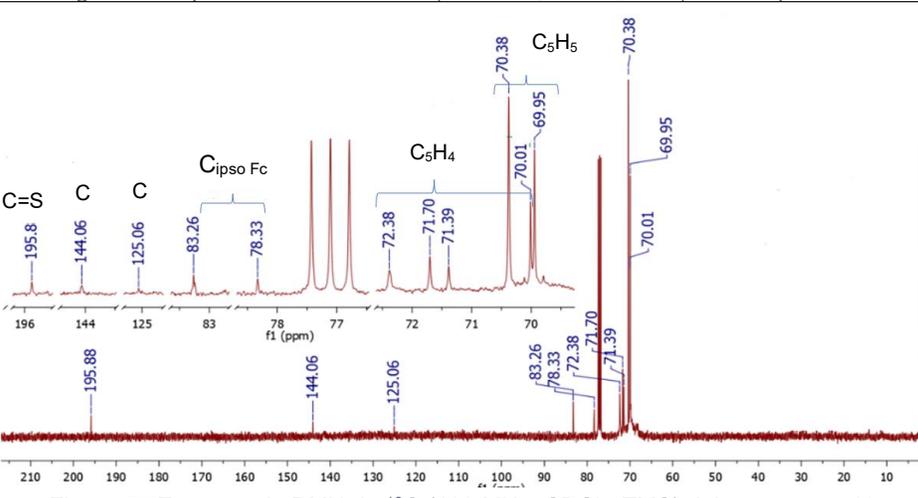


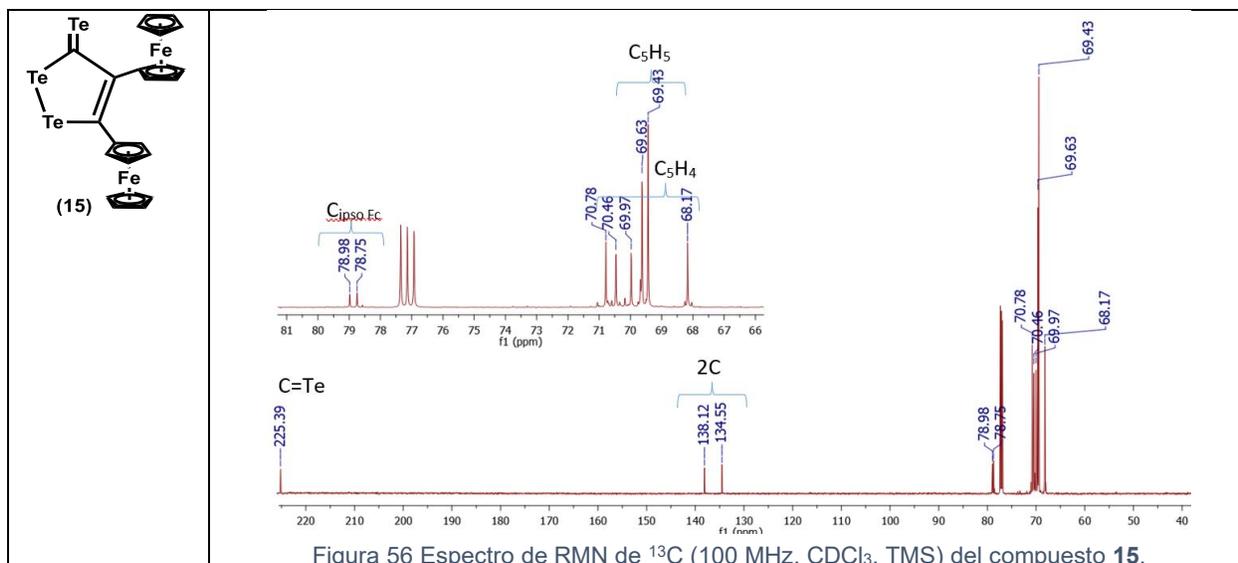


Se observa mediante RMN de ^1H que las señales de los ciclopentadienilos no sustituidos para todos los compuestos están separadas entre sí por 0.08 ppm ($\delta = 4.12$ y 4.19 , 4.20 y 4.28 , 4.22 y 4.30 ppm), estas señales se presentan como dos singuletes que integran para cinco protones cada una y, al aumentar el tamaño del calcógeno estas se encuentran desplazadas a campos más bajos. Por otro lado, las señales de los ciclopentadienilos sustituidos se encuentran divididas en cuatro señales que integran para dos protones cada una, estas, al aumentar el tamaño del calcógeno se encuentran desplazadas a campos más altos ($\delta = 4.20$, 4.35 , 4.39 y 4.40 ; 4.22 , 4.25 , 4.32 y 4.37 ; 4.16 , 4.24 , 4.25 y 4.27 ppm), esto se debe a que al aumentar el tamaño del calcógeno, los enlaces se encuentran más polarizados y por ende, los protones están más desprotegidos.

Esta familia de compuestos también fue caracterizada mediante RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 , los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26 Espectros de RMN de ^{13}C para los compuestos 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona, 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona y 4,5-diferrocenil-1,2-disteluro-3-telurona..

Compuesto	Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C
 <p>(6)</p>	 <p>Figura 54 Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3, TMS) del compuesto 6.</p>
 <p>(10)</p>	 <p>Figura 55 Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3, TMS) del compuesto 10.</p>


 Figura 56 Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) del compuesto **15**.

En el espectro de RMN de ^{13}C se observa que el enlace $\text{C}=\text{Calcógeno}$ no tiene una tendencia general, pues los compuestos **6** y **15** presentan desplazamientos a campo más bajo ($\delta=213.95$ y 225.39 ppm) que la señal correspondiente al compuesto **10** ($\delta=195.88$ ppm). Por otro lado, los carbonos cuaternarios se desplazan a campo más alto y la distancia entre estos disminuye al aumentar el tamaño del calcógeno ($\delta=170.54$ y 141.32 , 144.06 y 125.06 , 138.12 y 125.06 ppm). Los $\text{C}_{\text{IPSO.Fc}}$ también se encuentra en desplazamientos a campos más altos ($\delta=80.02$ y 79.58 , 83.26 y 78.33 , 78.48 y 78.75 ppm) al aumentar el tamaño del calcógeno; sin embargo, la diferencia entre estos, para los compuestos **6** y **10** es de 0.44 ppm y 0.23 ppm, mientras que en el compuesto **10** esta separación aumenta a 4.93 ppm. Las señales de los ciclopentadienilos sustituidos se encuentran menos desplazados entre sí al aumentar el tamaño del calcógeno ($\delta=67.40$, 69.69 , 70.09 , y 71.40 , 70.01 , 71.39 , 71.70 y 72.38 , 68.17 , 69.97 , 70.46 , 70.78 ppm). Las señales de ciclopentadienilos no sustituidos se encuentran menos desplazados entre sí al aumentar el tamaño del calcógeno ($\delta=69.66$ y 70.87 , 69.95 y 70.38 , 69.43 y 69.63 ppm), por lo que se observa que la cercanía de los carbonos al calcógeno afecta considerablemente a su desplazamiento en el espectro.

Se realizó la caracterización mediante espectroscopia FT-IR para esta familia de compuestos, los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 27.

Tabla 27 Espectros IR de los compuestos 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona, 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona y 4,5-diferrocenil-1,2-disteluro-3-telurona.

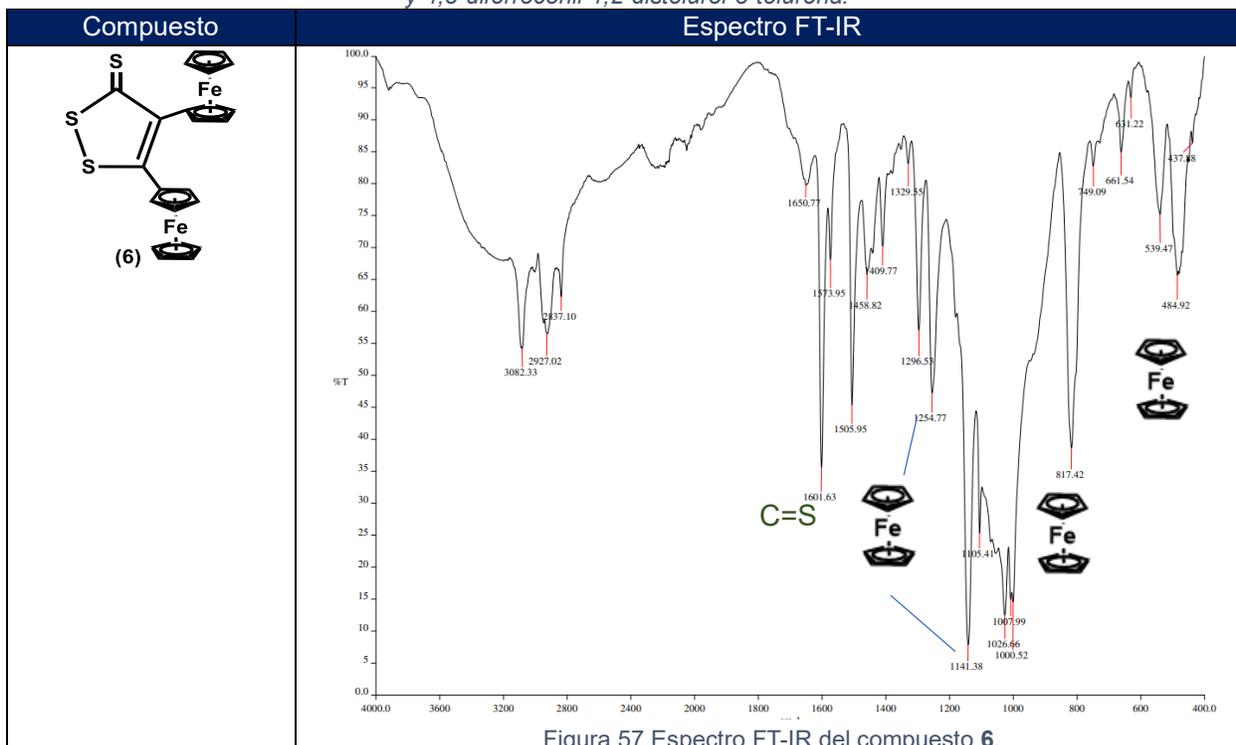


Figura 57 Espectro FT-IR del compuesto 6.

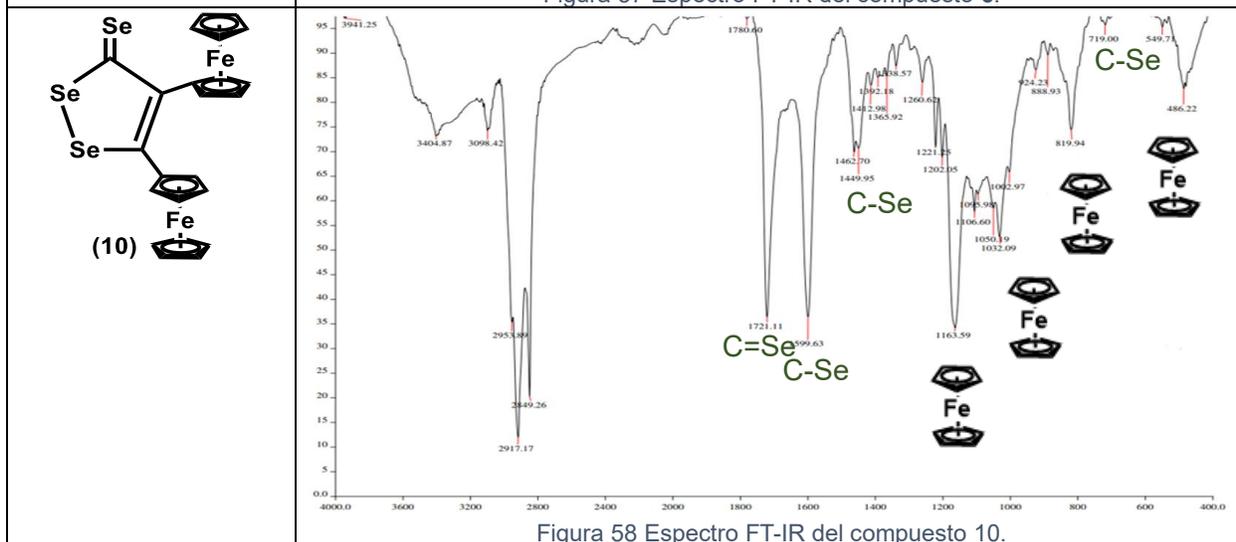
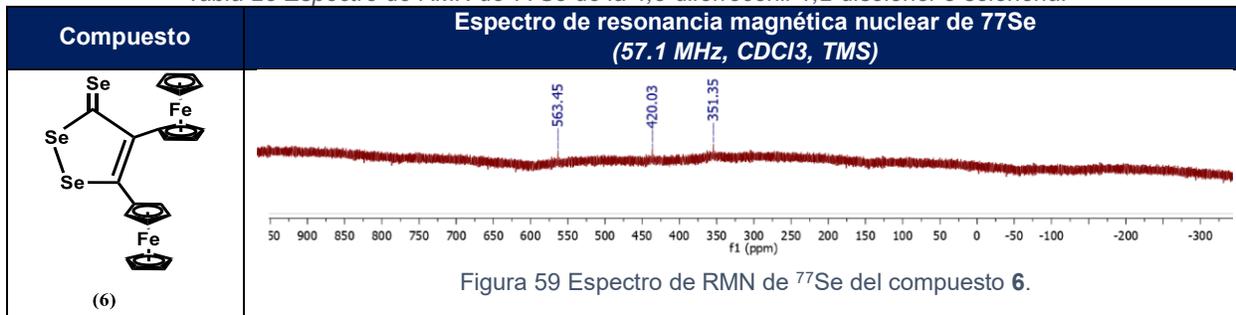


Figura 58 Espectro FT-IR del compuesto 10.

La banda correspondiente al C=X se observa a desplazamientos de frecuencia más altos ($\nu = 1601$ y 1724 cm^{-1}), mientras que las bandas correspondientes a los ferrocenos se encuentran desplazadas ligeramente a valores más bajos al aumentar el tamaño del calcógeno, esto se debe a que el enlace C=X se encuentra más polarizado y, por ende, se necesita más energía para hacer vibrar los enlaces al aumentar el tamaño del calcógeno en la molécula.

Para confirmar las señales de selenio se realiza la espectroscopia de RMN de ^{77}Se a 57.1 MHz en CDCl_3 . Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 28.

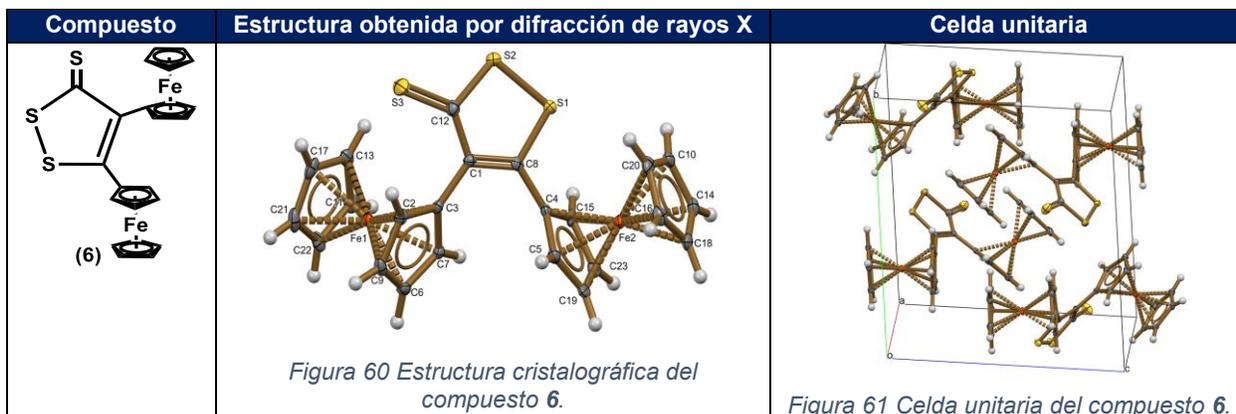
Tabla 28 Espectro de RMN de ^{77}Se de la 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona.



Se observa que la señal del Se adyacente al ferroceno se encuentra desplazado a campos más altos en $\delta = 351.35$ ppm debido a que se encuentra más protegido, el selenio adyacente a la selenona y al carbono ferrocenílico se encuentra en $\delta = 420.03$ ppm, mientras que el Se de la selenona se encuentra desplazado a campo más bajo en $\delta = 561.45$ ppm al encontrarse más desprotegido.

De esta familia de compuestos, únicamente fue posible caracterizar al compuesto 6 mediante difracción de rayos X de monocristal. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 29.

Tabla 29 Parámetros cristalográficos del compuesto 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona.

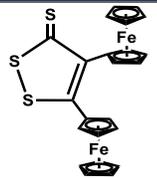
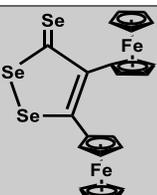
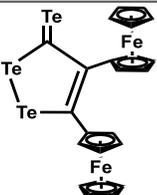


En esta familia de compuesto se observa que al aumentar el tamaño del calcógeno es más difícil que cristalicen, pues el único compuesto que se encontró de manera cristalina es la 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona.

A continuación, en la Tabla 30 se presenta un resumen de los resultados obtenidos mediante la caracterización espectroscópica de esta familia de compuestos.

Interacción de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con una familia de calcógenos

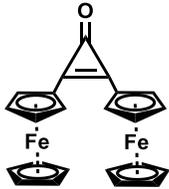
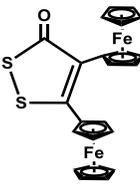
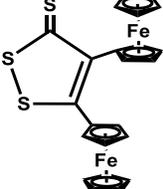
Tabla 30. Comparación de las señales obtenidas a partir de la caracterización espectroscópica de los compuestos 4,5-diferrocenil-1,2-ditio-3-tiona, 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona y 4,5-diferrocenil-1,2-disteluro-3-telurona .

Estructura	Peso molecular (g/mol)	Punto de fusión (°C)	Apariencia	RMN ¹ H			RMN ¹³ C			Espectroscopía IR		
				C ₅ H ₅ (ppm)	C ₅ H ₄ (ppm)	C ₅ H ₅ (ppm)	C ₅ H ₄ (ppm)	C _{ipsoFc} (ppm)	C=X (ppm)	C=X (cm ⁻¹)	Fc (cm ⁻¹)	Sonda de calcógeno (ppm)
 <p>(6)</p>	502.27	225-226	Polvo negro	4.12, 4.19	4.20, 4.35, 4.39, 4.40	69.66, 70.87	67.40, 69.69, 70.09, 71.40	79.58, 80.02	213.95	1601.63	484.92, 817.42, 1141.3, 1254.77	NA
 <p>(10)</p>	642.97	157 (descomposición)	Polvo morado	4.20, 4.28	4.22, 4.25, 4.32, 4.37	69.95, 70.38	70.01, 71.39, 71.70, 72.38	78.33, 83.26	195.88	1599.63	489.22, 819.94, 1032.09, 1163.59,	351.35, 420.03, 563.45
 <p>(15)</p>	788.89			4.22, 4.30	4.16, 4.24, 4.25, 4.27	69.43, 69.63	68.17, 69.97, 70.46, 70.78	78.75, 78.98	225.39			NA

A continuación, se presenta la comparación de los cristales obtenidos para cada familia de compuestos.

Estudios de Difracción de rayos X por monocristal

Tabla 31 Parámetros cristalográficos de los compuestos (3), (5), (6), (7), (9).

	3	5	6
Estructura			
Formula empírica	$C_{23}H_{18}Fe_2O$	$C_{23}H_{18}Fe_2S_2O$	$C_{23}H_{18}Fe_2S_3$
Peso Molecular	422.0	486.19	502.25
Temperatura (K)	130(2)	130(2)	130
Longitud de onda	0.71073 Å	0.71073 Å	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico	Triclinico	Monoclínico
Grupo Espacial	C 2/c	P -1	P 21/c
Unidades de celda Cristalina	$a = 15.9738(16)$ Å	$a = 9.8525(4)$ Å	$a = 11.0121(13)$ Å
	$\alpha = 90^\circ$.	$\alpha = 98.867(4)^\circ$.	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 18.6967(17)$ Å	$b = 10.6407(6)$ Å	$b = 14.0496(14)$ Å
	$\beta = 108.165(11)^\circ$.	$\beta = 95.255(4)^\circ$.	$\beta = 109.163(13)^\circ$.
	$c = 12.7345(12)$ Å	$c = 19.2720(9)$ Å	$c = 13.3960(14)$ Å
	$\gamma = 90^\circ$.	$\gamma = 105.512(4)^\circ$	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$3613.7(6)$ Å ³	$1904.76(17)$ Å ³	$1957.7(4)$ Å ³
Z	4	4	4
Densidad	1.583 Mg/m ³	1.695 mg/m ³	1.704 Mg/m ³
Coefficiente de Absorción	1.617 mm ⁻¹	1.754 mm ⁻¹	1.809 mm ⁻¹
F (000)	1764	992	1024
θ Rango (°)	3.393 a 29.428°.	3.487 a 29.493°	3.488 a 29.479°.
Refracciones recolectadas	8859	21562	10068
Reflexiones independientes	4226	9131	4559
R_{int}	0.0314	0.0464	0.0394

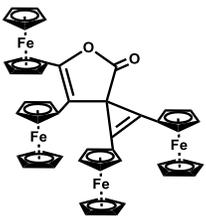
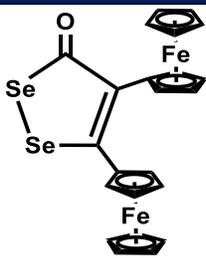
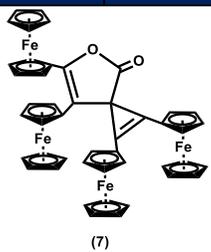
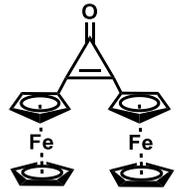
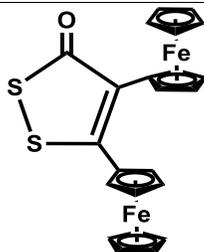
	7	9
Estructura		
Formula empírica	$C_{46}H_{36}Fe_4O_2$	$C_{23}H_{18}Fe_2OSe_2$
Peso Molecular	843.38 g/mol	579.99
Temperatura	130 K	120(2)
Longitud de onda	0.71073	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P-1	P -1
	$a = 11.0707(6)$ Å	$a = 5.8749(5)$ Å
	$\alpha = 100.860(4)^\circ$	$\alpha = 85.115(9)^\circ$.
	$b = 13.6295(8)$ Å	$b = 10.5610(13)$ Å
	$\beta = 94.182(4)^\circ$	$\beta = 79.188(8)^\circ$.
	$c = 14.5947(6)$ Å	$c = 15.5398(16)$ Å
	$\gamma = 107.431(5)^\circ$	$\gamma = 84.525(9)^\circ$.
Volumen	$2043.65(19)$ Å ³	$940.49(17)$ Å ³
Z	2	2
Densidad	1.648 mg/m ³	2.048 Mg/m ³
Coefficiente de Absorción	1.648	5.424 mm ⁻¹
F (000)	1032.0	568
θ Rango (°)	29.453°	3.413 to 29.518°.
Refracciones recolectadas	228.18	7458
Reflexiones independientes	9688	4369
R_{int}	0.0246	0.0514

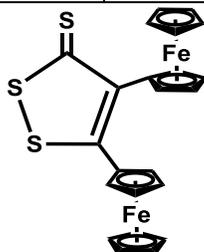
Tabla 32 Longitudes y ángulos de enlace de los compuestos

Longitudes de enlace (Å)		Ángulos de Enlace (°)	
 (7)			
C(5)-C(6)	1.466(2)	C(6)-C(5)-Fe(1)	126.09(14)
C(5)-Fe(1)	2.0571(19)	C(9)-C(6)-C(5)	131.87(17)
C(6)-C(7)	1.474(3)	C(9)-C(6)-C(7)	108.33(16)
C(7)-O(2)	1.211(2)	C(5)-C(6)-C(7)	119.79(16)
C(7)-O(1)	1.355(2)	O(2)-C(7)-O(1)	121.01(17)
C(8)-O(1)	1.464(2)	O(2)-C(7)-C(6)	129.65(18)
C(8)-C3(1)	1.472(3)	O(1)-C(7)-C(6)	109.32(15)
C(8)-C(20)	1.474(3)	O(1)-C(8)-C(20)	115.13(16)
C(20)-C(31)	1.310(3)	C(20)-C(21)-Fe(3)	124.72(13)
C(20)-C(21)	1.433(3)	C(31)-C(8)-C(20)	52.80(13)
C(21)-C(22)	1.431(3)	O(1)-C(8)-C(9)	105.62(14)
C(8)-C(9)	1.468(3)	C(31)-C(8)-C(9)	130.06(17)
C(9)-C(10)	1.463(3)	C(20)-C(8)-C(9)	129.18(16)
C(10)-C(11)	1.441(3)	C(6)-C(9)-C(10)	130.80(17)
C(10)-C(14)	1.444(3)	C(6)-C(9)-C(8)	107.87(16)
C(10)-Fe(2)	2.0506(17)	C(10)-C(9)-C(8)	121.12(16)
C(31)-C(32)	1.435(3)	C(31)-C(20)-C(21)	154.60(19)
C(32)-Fe(4)	2.0365(18)	C(31)-C(20)-C(8)	63.52(14)
C(21)-Fe(3)	2.045(2)	C(21)-C(20)-C(8)	141.81(18)
		C(20)-C(21)-Fe(3)	124.72(13)
		C(32)-C(31)-C(8)	141.81(18)
		C(31)-C(32)-Fe(4)	122.88(14)
		C(21)-Fe(3)-C(23)	68.43(8)
		C(7)-O(1)-C(8)	108.47(14)
 (3)			
C(1)-C(10)	1.443(3)	C(9)-C(10)-C(1)	146.6(2)
C(3)-C(9)	1.435(3)	C(5)-C(10)-C(1)	153.0(2)
C(5)-C(9)	1.402(3)	C(10)-C(9)-C(3)	151.5(2)
C(5)-C(10)	1.415(3)	C(5)-C(9)-C(3)	147.1(2)
C(5)-O(1)	1.234(3)	O(1)-C(5)-C(9)	149.5(2)
C(9)-C(10)	1.372(3)	O(1)-C(5)-C(10)	152.2(2)
		C(9)-C(5)-C(10)	58.28(17)
		C(10)-C(9)-C(5)	61.34(16)
		C(9)-C(10)-C(5)	60.38(17)



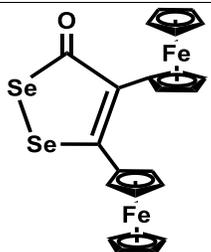
(5)

C(5)-C(6)	1.476(5)	C(6)-C(5)-Fe(1)	128.3(3)
C(5)-Fe(1)	2.048(4)	C(7)-C(6)-C(5)	125.3(4)
C(6)-C(7)	1.356(6)	C(7)-C(6)-C18a	113.1(10)
C(6)-C18a	1.49(2)	C(5)-C(6)-C18a	121.7(10)
C(6)-S1Pb	1.713(7)	C(7)-C(6)-S1Pb	122.9(4)
C(7)-C(8)	1.466(6)	C(5)-C(6)-S1Pb	111.7(4)
C(7)-C18Pb	1.47(2)	C(6)-C(7)-C(8)	127.1(3)
C(7)-S1a	1.758(5)	C(6)-C(7)-C18Pb	113.5(13)
C(8)-Fe(2)	2.055(4)	C(8)-C(7)-C18Pb	119.4(13)
C18a-O1a	1.26(2)	C(6)-C(7)-S1a	120.4(4)
C18Pb-O1Pb	1.23(2)	C(8)-C(7)-S1a	112.5(3)
S(2)-S1a	1.985(6)	C(7)-C(8)-Fe(2)	125.8(3)
		C18a-S(2)-S1a	97.2(7)
		C18Pb-S(2)-S1Pb	96.4(7)
		O1a-C18a-C(6)	125.2(19)
		O1a-C18a-S(2)	121.0(16)
		C(6)-C18a-S(2)	113.8(13)
		C(7)-S1a-S(2)	95.3(3)
		O1Pb-C18Pb-C(7)	127(2)
		O1Pb-C18Pb-S(2)	121.0(18)
		C(7)-C18Pb-S(2)	111.7(15)
		C(6)-S1Pb-S(2)	95.4(4)



(6)

C(1)-C(12)	1.449(4)	C(12)-C(1)-C(3)	122.3(2)
C(1)-C(3)	1.472(4)	C(1)-C(12)-S(3)	131.5(2)
C(12)-S(3)	1.661(3)	C(1)-C(12)-S(2)	113.9(2)
C(12)-S(2)	1.737(3)	S(3)-C(12)-S(2)	114.58(17)
S(1)-S(2)	2.0525(10)	C(12)-S(2)-S(1)	97.20(10)

 (9)			
O(1)-C(23)	1.275(18)	O(1)-C(23)-C(1)	125.6(6)
C(1)-C(2)	1.355(3)	O(1)-C(23)-Se(2)	120.4(6)
C(1)-C(23)	1.496(4)	C(1)-C(2)-Se(1)	123.72(19)
C(13)-C(1)	1.472(3)	C(1)-C(2)-C(3)	125.3(5)
C(2)-C(3)	1.474(3)	C(3)-C(2)-Se(1)	110.75(7)
C(2)-Se(1A)	1.885(2)	C(2)-C(1)-C(13)	123.5(2)
Se(2A)-C(23)	1.938(4)	C(2)-C(1)-C(23)	116.5(2)
Se(2A)-Se(1A)	2.3049(5)	C(13)-C(1)-C(23)	119.9(2)
		C(23)-Se(2)-Se(1)	93.7(3)
		C(2)-Se(1)-Se(2)	90.87(18)
		C(1)-C(23)-Se(2)	113.9(6)

Procedimientos Generales

Todos los reactivos fueron obtenidos de Sigma-Aldrich y los disolventes Baker fueron utilizados sin purificar: tetraclorociclopropeno (98 %), ferroceno (98 %), tricloruro de aluminio (99 %), benceno anhidro (99.8 %), diclorometano (Anhidro), Se^o (99.99%), reactivo de Lawesson (97%), tetrafluoroborato de trietiloxonio (97%), morfolina (99%), reactivo de Woollins (99%), carbonato de sodio (96%), carbonato de litio (96%), carbonato de potasio (96%), carbonato de calcio (96%), carbonato de zinc (II) (96%), trietilamina (99%), telurio elemental (99.8%) y selenourea (98%).

Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.

A una solución tetraclorociclopropeno (50 mmol) se le añade ferroceno (100 mmol) en 300 mL de diclorometano anhidro con agitación constante, se adiciona parcialmente tricloruro de aluminio (AlCl₃, 20 mmol). La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de 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 de la fase acuosa se realizan 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 Al₂O₃ (actividad Brockman grado III), usando como eluyente una mezcla de hexano-diclorometano (1:1) obteniéndose la 2,3-diferrocenilciclopropenona.

Reacción de 2,3-diferrocenilciclopropenona (3) con azufre elemental, en presencia de aditivo

Procedimiento general:

A una disolución de 2,3-diferrocenilciclopropenona (0.3 mmol) se le adicionó azufre elemental (0.15 mmol) en 3 ml de disolvente (benceno, EtOH o xileno) en presencia del aditivo NaHS. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo (48 h) (Esquema 45). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (30 mL). La solución se mezcló con Al₂O₃ (20

g) y el disolvente se evaporó al aire. Este material se colocó en la parte superior de una columna con Al_2O_3 (la altura de la alúmina es de aproximadamente 20 cm) y la elución se realizó primero con hexano y luego con hexano-éter dietílico (1: 1) como eluyente para obtener los compuestos 2,3-ditionona y ona.

Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con selenio elemental

A una solución de 1 mmol de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) se le añaden 2 mmol de selenio elemental en 20 ml del respectivo disolvente (CH_2Cl_2 , CHCl_3 , CH_3N , isopropanol, C_6H_6 , tolueno, xileno, DMF o DMSO). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por un periodo de 16 horas, a temperaturas de 28-190 °C. El monitoreo constante de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina de SiO_2 .

Posteriormente el disolvente de las reacciones se evapora a vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna utilizando Al_2O_3 como fase estacionaria y usando como eluyentes: éter de petróleo, hexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, metanol y acetona, lográndose aislar los productos 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (**8**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenil-3-ona (**9**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (**10**) y 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespiro [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (**7**). (Esquema 46).

Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con selenio elemental en presencia de un aditivo

A una solución de 1 mmol de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) se le añaden 2 mmol de selenio elemental en 20 ml de benceno con 10 mmol de aditivo ($\text{tBu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por un periodo de 48 horas, a una temperatura de 80 °C. El monitoreo constante de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina de SiO_2 .

Posteriormente el disolvente de las reacciones es evaporado a vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna utilizando Al_2O_3 como fase estacionaria y usando como eluyentes: éter de petróleo, hexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, metanol y acetona, lográndose aislar los productos 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (**8**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenil-3-ona (**9**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (**10**), 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespiro [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (**7**) y 2,2'-(1,3-diseletano-2,4-diiliden)bis(1,2-diferroceniletan-1-ona) (**11**). (Esquema 47).

Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con el reactivo de Woollins

En tubo Schlenk se le adicionan una disolución de 1 mmol de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) en 20 mL de disolvente (isopropanol, C_6H_6 , tolueno o xileno) con 2 mmol de reactivo de Woollins. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por un periodo de 48 horas, en atmosfera inerte de nitrógeno, a una temperatura de 80° a 150°C. El monitoreo constante de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina de SiO_2 .

Posteriormente el disolvente de las reacciones es evaporado a vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna utilizando Al_2O_3 , como fase estacionaria y usando como eluyentes: éter de petróleo, hexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, metanol y acetona. Los compuestos obtenidos son 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (**8**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenil-3-ona (**9**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (**10**) y 3-selenuro de 4,5-diferrocenil-3-fenil-1,2,3-diselenafosfol (**12**) (Esquema 48).

Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con telurio elemental en diferentes disolventes.

A una solución de 1 mmol de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) se le añaden 2 mmol de telurio elemental en 20 ml de disolvente (CHCl_3 , THF, tolueno, benceno, éter, CH_2Cl_2 , xileno, CH_3CN , acetona, DMF, isopropanol). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por un periodo de 16 horas, a una temperatura de 40-120 °C. El monitoreo constante de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina de SiO_2 .

Posteriormente el disolvente de las reacciones es evaporado a vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna utilizando Al_2O_3 como fase estacionaria y usando como eluyentes: éter de petróleo, hexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, metanol y acetona, lográndose aislar los productos 2,3-diferrocenilciclopropentelurona (**13**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditelurol-3-ona (**14**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditelurol-3-telurona (**15**) y 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespíro [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (**7**) (Esquema 49).

Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con telurio elemental con agente reductor.

Se toma 2 mmol de telurio elemental y se vierte en un matraz en conjunto con 2 mmol de agente reductor (N_2H_4 , NaBH_4 o LiAlH_4) en 20 ml de disolvente (DMF, MeOH o Xileno). Una vez que la disolución se torna de color rojo escarlata, se añade 1 mmol de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por un periodo de 16 horas, a una temperatura de 80 °C. El monitoreo constante de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina de SiO_2 .

Posteriormente el disolvente de las reacciones es evaporado a vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna utilizando Al_2O_3 como fase estacionaria y usando como eluyentes: éter de petróleo, hexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, metanol y acetona, sin embargo, ninguno de los productos se pudo obtener en cantidades suficientes para aislar: 2,3-diferrocenilciclopropentelurona (**13**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditelurol-3-ona (**14**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditelurol-3-telurona (**15**) y 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespíro [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (**7**) (Esquema 50).

Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con telurio elemental en función del tiempo de reacción.

A una solución de 1 mmol de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) se le añaden 2 mmol de telurio elemental en 20 ml de benceno con 10 mmol de aditivo ($\text{tBu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por un periodo de 8-48 horas, a una temperatura de 120 °C. El monitoreo constante de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina de SiO_2 .

Posteriormente el disolvente de las reacciones es evaporado a vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna utilizando Al_2O_3 como fase estacionaria y usando como eluyentes: éter de petróleo, hexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, metanol y acetona, lográndose aislar los productos 2,3-diferrocenilciclopropentelurona (**13**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditelurol-3-ona (**14**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditelurol-3-telurona (**15**) y 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespíro [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (**7**) (Esquema 51).

Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con Telurio elemental en presencia de aditivo.

A una solución de 1 mmol de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) se le añaden 2 mmol de telurio elemental en 20 ml de benceno con 10 mmol de aditivo ($\text{tBu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por un periodo de 120 horas, a una temperatura de 120 °C. El monitoreo constante de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina de SiO_2 .

Posteriormente el disolvente de las reacciones es evaporado a vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna utilizando Al_2O_3 como fase estacionaria y usando como eluyentes: éter de petróleo, hexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, metanol y acetona, lográndose aislar los productos 2,3-diferrocenilciclopropentelurona (**13**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditelurol-3-ona (**14**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditelurol-3-telurona (**15**) y 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespíro [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (**7**) (Esquema 52).

Mecanismo.

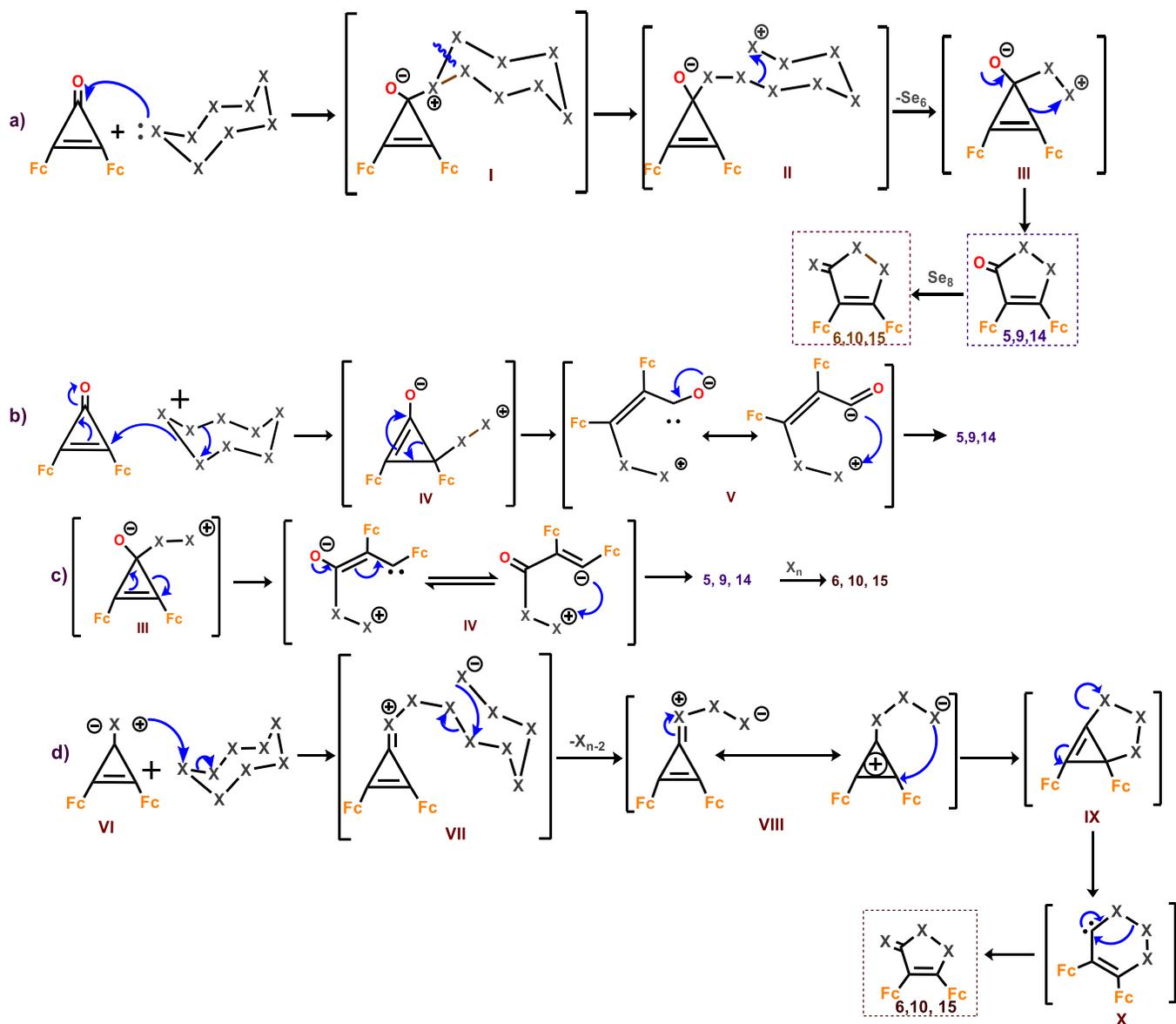
Los posibles mecanismos para la formación de los compuestos **5, 6, 9, 10, 14 y 15** se muestran el esquema **53a-d**, en donde el calcógeno elemental puede actuar como nucleófilo, (Esquema **53a-c**) o como electrófilo (Esquema **53d**).

En el esquema **53a** se describe un ataque por parte de los electrones de la molécula de calcógeno elemental hacia los átomos de carbono C(1) de las ciclopropenonas, obteniendo el intermediario **I**. Por una pérdida de la molécula de calcógeno (X_{n-2}) da como resultado las especies intermediarias **III**, las cual por medio de un arreglo intramolecular forman el producto (**5, 9, 14**); y en presencia de un exceso de calcógeno elemental se realiza el cambio de grupo funcional de carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) a calcogenona ($\text{C}=\text{X}$) para obtener el compuesto (**6,10, 15**).

En el esquema **53b** se propone como primer paso, un ataque nucleofílico por parte de la molécula de calcógeno sobre el átomo de C(2) del anillo de tres miembros, obteniendo el intermediario **IV**, el cual no es estable, lo que promueve la apertura del ciclo de tres miembros, formando el intermediario **V**, el cual no es estable y conducirá a una posterior formación de un ciclo de cinco miembros, de donde se obtiene el compuesto (**6,10,15**).

El Esquema **53c** muestra que la posible formación de los productos de los compuestos **5,9,14 y 6,10,15** involucran el intermediario inestable inicial **III**, que experimenta una apertura de anillo de tres miembros dando como resultado la especie intermediara vinilcarbeno **IV**, cuyas transformaciones intramoleculares posteriores dan lugar los productos **5,9,14 y 6,10,15**.

Además, él calcógeno puede actuar como electrófilo y llevar a la formación del compuesto **6, 10, 15** (Esquema **53d**) ya que los ataques nucleofílicos se llevan del átomo de calcógeno del grupo calcogenona ($\text{C}=\text{X}$) del anillo de tres miembros (compuesto **VI**) hacia los átomos de calcógeno X_n (que funcionan como electrófilos) dando como resultado los intermediarios **VII**. La pérdida de la molécula de X_{n-2} conduce a la formación de los intermediarios **VIII**, que estabilizan y llevan a cabo la formación del intermediario bicíclico **IX**. La estabilización del compuesto bicíclico con la apertura del anillo de tres miembros dará como resultado la formación del intermediario **X** y después de una transformación intramolecular se obtienen el compuesto **6,10, 15**.



Esquema 53 (a-d) Posibles mecanismos para la formación de los compuestos **6**, **9**, **10**, **11**, **12** y **15** mediante ataques nucleofílicos y electrofílicos por parte de los átomos de selenio.

Evaluación biológica

Los ensayos de citotoxicidad *in vitro* establecen el índice de proliferación o viabilidad celular mediante el conteo de células vivas y los datos de inhibición indican la capacidad citotóxica de la sustancia al ser evaluada.

La citotoxicidad o toxicidad en los cultivos celulares, que se subdividen en actividad citotóxica (muerte celular) y actividad citostática (evita el crecimiento y proliferación celular).

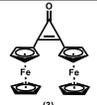
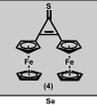
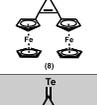
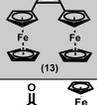
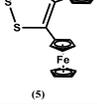
Estos métodos generalmente utilizan diferentes métodos de tinción celular para poder cuantificar indirectamente (generalmente por espectrofotometría) el número de células viables después de someterlas a las moléculas de prueba.

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 del 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 Apán.

Las pruebas se realizaron *in vitro* frente a diversas líneas celulares de cáncer humano, **U-251** (glioblastoma humano), **PC-3** (Prostático humano), **K-562** (leucemia mieloide crónica humana), **HCT-15** (adenocarcinoma colorrectal), **MCF-7** (adenocarcinoma mamario humano), **SKLU-1** (adenocarcinoma de pulmón humano), además de que se emplearon células **COS-7** (células de riñón de mono) como referencia. Las células fueran suministradas por el National Cancer Institute (USA) y los resultados se muestran en la Tabla 33.

Tabla 33. Actividad citotóxica en diferentes líneas celulares.

Compuesto	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS-7
 (1)	14.6	28.6	23.7	21.7	5.3	26.4	12.9
 (3)	0.37	NC	70.3	3.2	NC	NC	5.6
 (4)	23.0	66.8	49.3	21.9	1.7	35.1	110.4
 (8)	NC	NC	29.1	NC	16.8	27	14.5
 (13)	7.8	26.5	24.9	22.4	-1.7	20.8	-0.1
 (5)	14.2	32.4	52.1	27.1	29.0	30.6	24.1

	20.2	38.2	73.5	32.2	40.4	36.1	27.1
	3.1	18.5	19.0	23.4	23.7	15.9	5.4
	3.9	21.4	16.3	19.0	1.1	6.5	6.5
Cis-platino	89.9	86.7	74.4	81.8	77.9	77.9	NC

En la Figura 62 se puede observar la actividad biológica que tiene cada compuesto sobre cada una de las líneas celulares, utilizando como referencia cis-platino, para poder comparar la actividad biológica de los compuestos sintetizados con un anticancerígeno comercial. Además, se estudió la citotoxicidad de estos compuestos sobre células normales de riñón de mono (COS-7) para medir su toxicidad en células sanas.

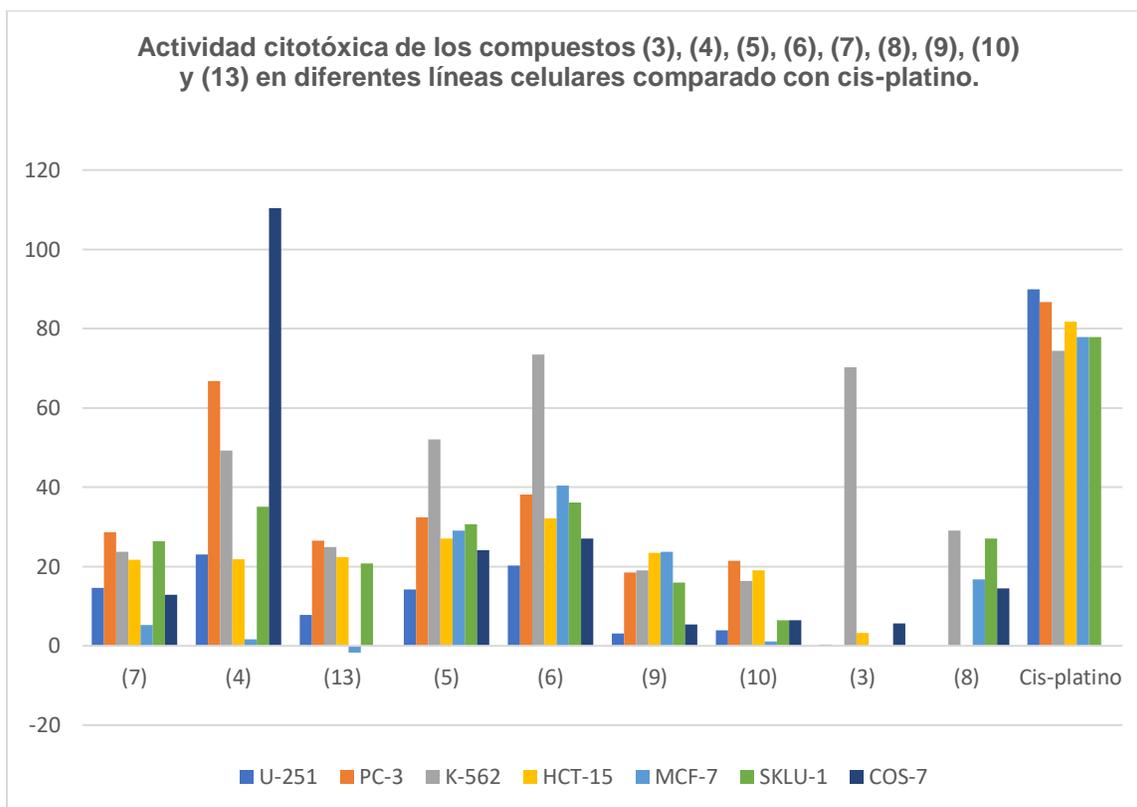


Figura 62 Actividad citotóxica de los compuestos (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10) y (13) en diferentes líneas celulares (U-251, PC-3, K-562, HCT-15, SLU-1 y COS-7).

Para el compuesto (4) se encontró que su mayor actividad citotóxica se presenta sobre la línea celular PC-3 destaca debido a que demuestra tener un efecto sobre este tipo de células, sin embargo, presenta una alta toxicidad ante las células COS-7, lo que significa que este compuesto no es selectivo y no sería útil con fines terapéuticos. Por otro lado, los compuestos (6) y (3)

presentaron una actividad citotóxica comparable a la del *cis*-platino para la línea celular K-562 y una citotoxicidad relativamente baja para las células COS-7, por lo que se sugiere, que debido a su alta selectividad y baja toxicidad, el compuesto **3** podría ser un económicamente viable para sustituir al *cis*-platino en terapias anticancerígenas sobre la línea celular de leucemia. El resto de los compuestos presentaron baja citotoxicidad para las líneas celulares con respecto a la que tiene el *cis*-platino con este mismo tipo de células.

Debido a los resultados encontrados, se puede observar que la actividad biológica de los heterociclos diferrocenílicos disminuye cuando el calcógeno incrementa de tamaño, esto puede deberse a que el transporte celular se ve afectado y por ende, su movilidad dentro del organismo disminuye, impidiendo que actúe efectivamente sobre la diana molecular (células cancerígenas).

Conclusiones

1. Es posible obtener heterociclos ferrocenilcalcogenados a partir de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con calcógenos en su forma elemental en medios no polares.
2. Se realizó la síntesis de 2,3-diferrocenilciclopropentiona, 2,3-diferrocenilciclopropenselenona, 2,3-diferrocenilciclopropentelurona a partir de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con azufre elemental, selenio elemental y telurio elemental.
3. La reactividad de los calcógenos como nucleófilos desciende conforme el tamaño del calcógeno aumenta (**O>S>Se>Te**).
4. Los calcógenos puede atacar las posiciones del C2 y C1 de la ciclopropenona, por lo que se pueden obtener la familia de productos 2,3-diferrocenilcalcogenonas, 4,5-diferrocenil-1,2-calcogenol-3-ona y 4,5-diferrocenil-1,2-calcogenol-3-calcogenona
5. El reactivo de Woollins es un excelente agente selenante, pues permitió obtener los productos (**8**) , (**9**) y (**10**) en mayores proporciones, además, se obtuvo el producto espiránico (**7**).
6. Se obtuvo la difracción de rayos X, por medio de monocristales de los compuestos 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-ona (**5**), 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona (**6**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**9**) y 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**7**).
7. La reacción con los calcógenos se vio favorecida en medios no polares y en condiciones libres de agua presente en el medio, por lo que fue necesario utilizar atmósfera inerte para selenio y telurio.
8. Se realizaron pruebas biológicas contra seis líneas celulares de cáncer humano y células normales para los compuestos obtenidos donde se observó que únicamente la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) y la 4,5-diferrocenil-1,2-ditiol-3-tiona presentan (**6**) actividad biológica selectiva sobre la línea celular K-562.
9. La 2,3-diferroceniltiona (**4**) presentó una alta actividad citotóxica frente a la línea COS-7, por lo que se puede considerar que es un compuesto sumamente tóxico.

Referencias

- ¹ Helmenstine, A. (2023) Chalcogens on the periodic table - oxygen group or group 16. Science Notes and Projects. https://sciencenotes.org/chalcogens-on-the-periodic-table-oxygen-group-or-group-16/#google_vignette
- ² "Sulphur and the Human Body". The Sulfur Institute. Consultada el 5 de Abril del 2023. <https://www.sulphurinstitute.org/>
- ³ Morgan, J. W.; Anders, E. (1980) Proceedings of the National Academy of Sciences. 77 (12): 6973–6977.
- ⁴ Klein, Cornelis and Cornelius S. Hurlbut. (1985) Manual of Mineralogy, 20th ed., John Wiley and Sons, New York, pp. 347–354 ISBN 0-471-80580-7.
- ⁵ Gleiter, R., Haberhauer, G., & Rominger, F. (2019) Cycles. Eur J of Inorg Chem 3, e202100871.
- ⁶ Brosnan, J. T., & Brosnan, M. E. (2006) J Nutr, 136(6), 1636S-1640S.

- ⁷ Olivares-Quiroz L., García-Colín Scherer L. (2004) *Rev. Soc. Quím. Méx* vol.48 no.1, 95-105.
- ⁸ Johnson, D. C., Dean, D. R., Smith, A. D., Johnson, M. K. (2005) *Annual Review of Biochemistry*. 74: 247–281.
- ⁹ McKenna, F. M., Mantarosie, L., Wells, R. P. K., Hardacre, C., & Anderson, J. A. (2012) *R. Soc. Chem*, 2(3), 632-638.
- ¹⁰ Palego, B., Betty, L & Giannaccini, Gino. (2015) *L Biochem Pharmaco* 4:1
- ¹¹ Karn, F. S., Schultz, J. F., Kelly, R. E., & Anderson, R. B. (1963) *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development*, 2(1), 43-47.)
- ¹² Landis, P. S. (1965) *Chem. Rev.*, 65(2), 237-245.
- ¹³ Ozturk, T., Ertas, E., & Mert, O. (2010) *Chem. Rev.*, 110(6), 3419–3478.
- ¹⁴ Whitekettle, W. K., & Donofrio, D. K. (1988) U.S. Patent No. 4,725,587. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- ¹⁵ Hirashima, H., & Yamada, Y. (1995) U.S. Patent No. 5,397,804. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- ¹⁶ Hausler, R. H., & Stegmann, D. W. (1988) CO/sub 2/corrosion and its prevention by chemical inhibition in oil and gas production (No. CONF-880314). Houston, TX; National Assoc. of Corrosion Engineers.
- ¹⁷ Pedersen, C. T. (1995) 1, 2-Dithiole-3-Thiones and 1, 2-Dithiol-3-Ones. *Sulfur reports*, 16(2), 173-216.
- ¹⁸ Klingsberg, E. (1964) *J. Am. Chem. Soc.*, 86(23), 5290-5292.
- ¹⁹ Greenwood, Norman N.; Earnshaw, Alan (1997) *Chemistry of the Elements* (2nd ed.). Butterworth-Heinemann. pp. 751–752. ISBN 978-0-08-037941-8.
- ²⁰ Lescure, A., Rederstorff, M., Krol, A., Guicheney, P., and Allamand., V. (2009) *Biochim. Biophys. Acta* 1790, 1569–1574.
- ²¹ Pieczynska, J. and Grajeta, H. (2015) *J. Trace Elem. Med. Biol.* 29, 31– 38.
- ²² Kurokawa, S. and Berry, M. J. (2013) *Met. Ions Life Sci.* 13, 499– 534.
- ²³ Hatfield, D. L., Tsuji, P. A., Carlson, B. A., and Gladyshev, V. N. (2014) *Trends Biochem. Sci.* 39, 112–120.
- ²⁴ Hughes, D. J., Fedirko, V., Jenab, M., Schomburg, L., Meplan, C., et al. (2015) *Int. J. Cancer* 136, 1149– 1161.
- ²⁵ Pieczynska, J. and Grajeta, H. (2015) *J. Trace Elem. Med. Biol.* 29, 31– 38.
- ²⁶ El-Bayoumy, K. (2001) *Mutat. Res.* 475, 123–139.
- ²⁷ Combs, G.F. (2000) *Biofactors*, 12, 39.
- ²⁸ Chen, J. and Berry, M. J. (2003) *J. Neurochem.* 86, 1– 12.
- ²⁹ Johansson L, Gafvelin G, Arnér ES (2005) *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 1726 (1): 1– 13.
- ³⁰ Labunskyy, V. M., Hatfield, D. L., and Gladyshev, V. N. (2014). *Physiol. Rev.* 94, 739–777.
- ³¹ Rayman, M. P. (2012) . *Lancet* 379, 1256– 1268.
- ³² Jackson, M. I. and Combs, G. F. J. (2008) *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 11, 718– 726.
- ³³ Brooks, J. D., Metter, E. J., Chan, D. W., Sokoll, L. J., Landis, P., et al. (2001) *J. Urol.* 166, 2034– 2038.
- ³⁴ Chen, Y. C., Prabhu, K. S., and Mastro, A. M. (2013) *Nutrients* 5, 1149– 1168.
- ³⁵ Patrick, L. (2004) *Altern. Med. Rev.* 9, 239– 258.
- ³⁶ Schomburg, L. and Schweizer, U. (2009) *Acta* 1790, 1453– 1462.
- ³⁷ Davis, C. D., Tsuji, P. A., and Milner, J. A. (2012) *Annu. Rev. Nutr.* 32, 73– 95
- ³⁸ Wallenberg, M., Misra, S., and Bjornstedt, M. (2014) *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 114, 377–386.
- ³⁹ Fairweather-Tait, S. J., Bao, Y., Broadley, M. R., Collings, R., Ford, D., et al. (2011) *Antioxid Redox Signal.* 14, 1337–1383.
- ⁴⁰ Roman, M., Jitaru, P., and Barbante, C. (2014) *Metallomics*. 6, 25–54.
- ⁴¹ Nickel, A., Kottra, G., Schmidt, G., Danier, J., Hofmann, T., et al. (2009) *Chem. Biol. Interact.* 177, 234– 241
- ⁴² Kasaikina, M. V., Hatfield, D. L., and Gladyshev, V. N. (2012) *Biochim. Biophys. Acta* 1823, 1633– 1642.
- ⁴³ Finley, J. W. (2006) *Nutr. Rev.* 64, 146– 151.
- ⁴⁴ Schrauzer, G. N. (2000) *J. Nutr.* 130, 1653– 1656.
- ⁴⁵ Bar-Noy, S. and Moskovitz, J. (2002) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 297, 956– 961
- ⁴⁶ Combs, G. F. J. (2015) *Nutrients* 7, 2209– 2236.
- ⁴⁷ Martinez, J., Lisa, S., Sanchez, R., Kowalczyk, W., Zurita, E., et al. (2011) *PloS One* 6, e27999
- ⁴⁸ Zhang, S., Rocourt, C., and Cheng, W. H. (2010) *Mech. Ageing Dev.* 131, 253– 260.
- ⁴⁹ Ansong, E., Yang, W., and Diamond, A. M. (2014) *Mol. Nutr. Food Res.* 58, 117– 123.
- ⁵⁰ Zhang, J., Dong, W. G., and Lin, J. (2011) *Med. Oncol.* 28, 481– 487.
- ⁵¹ Ha, Y. S., Lee, G. T., Kim, Y. H., Kwon, S. Y., Choi, S. H., et al. (2014) *World J. Surg. Oncol.* 12, 288
- ⁵² Flores-Mateo, G., Navas-Acien, A., Pastor-Barriuso, R., and Guallar, E. (2006) *Am. J. Clin. Nutr.* 84, 762– 773.
- ⁵³ Burbano, X., Miguez-Burbano, M. J., McCollister, K., Zhang, G., Rodriguez, A., et al. (2002) *HIV Clin. Trials* 3, 483– 491.
- ⁵⁴ Jung, H. J. and Seo, Y. R. (2010) *BioFactors* 36, 153– 158.

- ⁵⁵ Chen, Y. C., Prabhu, K. S., Das, A., and Mastro, A. M. (2013) *Int. J. Cancer* 133, 2054–2064.
- ⁵⁶ Song, H., Hur, I., Park, H. J., Nam, J., Park, G. B., et al. (2009) *Immune Netw.* 9, 236–242.
- ⁵⁷ Tan, Q., Li, J., Yin, H. W., Wang, L. H., Tang, W. C., et al. (2010) *Invest. New Drugs* 28, 205–215.
- ⁵⁸ Puspitasari, I. M., Abdulah, R., Yamazaki, C., Kameo, S., Nakano, T., et al. (2014) *Radiat. Oncol.* 9, 125
- ⁵⁹ Yakubov, E., Buchfelder, M., Eyupoglu, I. Y., and Savaskan, N. E. (2014) *Biol. Trace Elem. Res.* 161, 246–254.
- ⁶⁰ Meplan, C. (2015) *Nutrients* 7, 3621–3651.
- ⁶¹ Meplan, C., Hughes, D. J., Pardini, B., Naccarati, A., Soucek, P., et al. (2010) Genetic variants in selenoprotein genes increase risk of colorectal cancer. *Carcinogenesis* 31, 1074–1079.
- ⁶² Mathers, J. C. and Hesketh, J. E. (2007) *J. Nutr.* 137, 253S–258S.
- ⁶³ Kouba, A., Velisek, J., Stara, A., Masojidek, J., and Kozak, P. (2014) *Biomed Res. Int.* 2014, 408270
- ⁶⁴ Selenius, M., Rundlof, A. K., Olm, E., Fernandes, A. P., and Bjornstedt, M. (2010) *Antioxid. Redox Signal.* 12, 867–880.
- ⁶⁵ Fernandes, A. P. and Gandin, V. (2015) *Biochim. Biophys. Acta* 1850, 1642–1660.
- ⁶⁶ Toda F., Kataoka T., Akagi K., (1971) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, s, 244
- ⁶⁷ Walter W., Krohn J. (1971) *Liebigs Ann. Chem.* 752, 136
- ⁶⁸ Silverman K. B. (1973) "The chemistry of 1,2-diselenole has been scarcely known". Klayman I., Gunther W. H. H. "Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology". Wiley Interscience, New York, p. 535.
- ⁶⁹ Takahashi M., Watanabe S., Kasai T. (1980). Vol 14, No 12.
- ⁷⁰ Wanga H., Yana R. (2022) *Adv. Synth. Catal.* 364, 715 – 719
- ⁷¹ Wu J., Gao W-X., Huang W-B., Zhou Y-B, Liu M-C., Wu H-Y. (2020) *Org. Lett.* 22, 5555–5560.
- ⁷² Bhattacharyya P. Woollins J.D. (2001) *Tetrahedron Letters*, 42, 5949–5951
- ⁷³ Baxter, I.; Hill, A. F.; Malget, J. M.; White, A. J. P.; Williams, D. J. (1997) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2049.
- ⁷⁴ Gray I.P., Bhattacharyya P., Slawin A.M., Woollins J.D. (2005) *Chem. Eur. J.* 11, 6221 – 6227
- ⁷⁵ Xueying K., Haojie H., Chenyang J., Longhuai C., Yueqian S., Xuekang C., Yalun D., Lu S., Xin W., Zhen X., Long Y. (2022) *J. Am. Chem. Soc* 144 (9), 3957-3967
- ⁷⁶ Jeffrey, G.A. (1997) "An Introduction to Hydrogen Bonding". Oxford University Press: Oxford.
- ⁷⁷ a) Steiner, T. (2002) *Angew. Chem., Int. Ed.* 41, 48–76. (b) Ju, J.; Park, M.; Suk, J.; Lah, M. S.; Jeong, K.-S. (2008) *Chem. Commun.* 3546–3548. (c) Kuhn, B.; Mohr, P. Stahl M. (2010) *J. Med. Chem.* 53, 2601–2611.
- ⁷⁸ M. Rooseboom, N. P. Vermeulen, F. Durgut and J. N. Commandeur. (2002) *Chem. Res. Toxicol.*, 15, 1610–1618.
- ⁷⁹ Briviba, K., R. Tamler, R., Klotz, L., Engman, L., Cotgreave, I. and Sies, H. (1998) *Biochem. Pharmacol.* 55, 817–823.
- ⁸⁰ Jacob, C., Arteel, G.E., Kanda, T., Engman, L. and Sies, H. (200) *Chem. Res. Toxicol.*, 13, 3–9.
- ⁸¹ Abdallah, H. H. (2019). Revisiting the Tellurium Clusters (Ten; n = 2-8) using Ab initio Methods. *Canadian Journal of Physics*. Volume 98, number 1. 57-64
- ⁸² Ba, L. A., Döring, M., Jamier, V., & Jacob, C. (2010) *Org. Biomol. Chem.* ,8, 4203-4216
- ⁸³ G. D. Clayton and E E. Clayton, eds., (1981) *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, John Wiley, Chichester.
- ⁸⁴ Taylor, A. (1994) *Biochemistry of tellurium*, in *New Perspectives in the Research of Hardly Known Trace Elements*, L Pais, ed., Budapest University of Horticulture and Food Science, Budapest, Hungary, pp. 147-158
- ⁸⁵ De Maeio, R.H. (1946) *Tellurium*, *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 28, 229-232.
- ⁸⁶ Hollins, J.G. (1969) The metabolism of tellurium in rats, *Health Phys.* 17, 497-505.
- ⁸⁷ Cerwenka, E.A. and Cooper, W.C. (1961). *Arch. Environ. Health* 3, 189-200
- ⁸⁸ Kilpatrick, H. (1994) The absorption, distribution and excretion of tellurium dioxide. MSc Thesis, University of Surrey
- ⁸⁹ Agnew, W. F. (1972) *Teratology* 6, 331-338
- ⁹⁰ Larner, A. J. (1995) Biological effects of tellurium: A review. *Trace Elements Electrolytes* 12, 26—31.
- ⁹¹ Reiser, W. (1884). *Am. J. Pharmacol.* 56, 177-180
- ⁹² Franke, K. W. and Moxon, A. L. (1937). *J. Pharmacol.* 61, 89-102
- ⁹³ Steinberg, H. H., Massari, S. C., Miner, A.C. and Rink, R. (1942). *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 24, 183-192
- ⁹⁴ Taylor, A. (1996). *Biochemistry of tellurium*. *Biological Trace Element Research*, 55(3), 231–239.
- ⁹⁵ Giles, G.I., Giles, N.M., Collins, C.A., Holt, K., Fry, F., Lowden, P., Gutowski, N. and Jacob, C. (2003) *Chem. Commun.*, 2030-2031.
- ⁹⁶ Giles, G.I., Tasker, K. M., Johnson, R. J. K., Jacob, C., Peers, C. and Green, K. N. (2001) *Chem. Commun.*, 2490–2491.
- ⁹⁷ Berg, T. and Steinnes, E. (1997) *Sci. Total Environ.*, 208, 197–206.
- ⁹⁸ Ferri, T., Rossi, S. and Sangiorgio, P. (1998) *Anal. Chim. Acta*, 361, 113–123.
- ⁹⁹ Dopp, E., Hartmann, L.M., Florea, A.M., Rettenmeier, A.W. and Hirner, A.V. (2004) *Crit. Rev. Toxicol.* 34, 301–333.
- ¹⁰⁰ Babula, P., Adam, V., Opatrilova, R., Zehnalek, J., Havel, L. and Kizek, R. (2008) *Environ. Chem. Lett.*, 6, 189–213.
- ¹⁰¹ Chasteen, T. G. and Bentley, R. (2003) *Chem. Rev.*, 103, 1–25.

- ¹⁰² Baesman, S.A., Bullen, T.D. Dewald, J., Zhang, D.H., Curran, S., Islam F.S., Beveridge, T. J. and Oremland, R. S. (2007) *Appl. Environ. Microbiol.*, 73, 2135–2143.
- ¹⁰³ Boles, J.O., Lewinski, K., Kunkle, M., Odom, J.D., Dunlap, R.B., Lebioda, L. and Hatada, M. (1994) *Nat. Struct. Biol.*, 1, 283–284.
- ¹⁰⁴ Knapp, F. F. (1979) *J. Org. Chem.*, 44, 1007–1009.
- ¹⁰⁵ Liu, X., Silks, A., Liu, C., Ollivault-Shiflett, M., Huang, X., Li, J., Luo, G., Hou, Y. M., Liu, J. and Shen, J. (2009) *Angew. Chem., Int. Ed.*, 48, 2020–2023.
- ¹⁰⁶ Kirsch, G., Goodman, M. M. and Knapp, F. F. (1983) *Organometallics*, 2, 357–363.
- ¹⁰⁷ Knapp, F. F., Ambrose, K. R., and Callahan, A.P. (1980) *J. Nucl. Med.*, 21, 251–257.
- ¹⁰⁸ Okada, R. D., Knapp, F. F., Elmaleh, D. R., Yasuda, T., Boucher, C. A. and Strauss, H.W. (1982) *Circulation*, 65, 305–310.
- ¹⁰⁹ Turner, R. J., Weiner, J. H. and Taylor, D. E. (1999) *Microbiology*, 145, 2549–2557.
- ¹¹⁰ Fleming, A. (1932) *J. Pathol. Bacteriol.*, 35, 831–842.
- ¹¹¹ Giles, G. I., Fry, F. H., Tasker, K. M., Holme, A. L., Peers, C., Green, K. N., Klotz, L. O., Sies, H. and C. Jacob, C. (2003) *Org. Biomol. Chem.*, 1, 4317–4322.
- ¹¹² Fry, F.H., Holme, A.L., Giles, N.M., Giles, G.I., Collins, C., Holt, K., Pariagh, S., Gelbrich, T. Hursthouse, M.B., Gutowski N.J. and Jacob, C. (2005) *Org. Biomol. Chem.*, 3, 2579–2587.
- ¹¹³ Fry, F.H and Jacob, C. *Curr. (2006) Pharm. Des.*, 12, 4479–4499.
- ¹¹⁴ Doering M, Ba LA, Lilienthal N, Nicco C, Scherer C, Abbas M, Zada AAP, Coriat R, Burkholz T, Wessjohann L, Diederich M, Batteux F, Herling M, Jacob C. (2010) *J. Med. Chem.* ;53:6954.
- ¹¹⁵ Tucker FL, Thomas JW, Appleman MD, Donohue J. (1962). *J Bacteriol*;83:1313–4.
- ¹¹⁶ V, Mundayoor S, Omkumar RV, Anas A, Ishikawa M. (2010) *Biotechnol Adv* ;28:199–213.
- ¹¹⁷ XH, Cui YY, Levenson RM, Chung LWK, Nie SM. (2004) *Nat. Biotechnol.* ;16:969–76.
- ¹¹⁸ Chang S, Dai Y, Kang B, Han W, Mao L, Chen D. (2010) *Toxicol Lett*;188:104–11.
- ¹¹⁹ (a) Sredni, B.; Caspi, R. R.; Klein, A.; Kalechman, Y.; Danziger, Y.; Ben Ya'akov, M.; Tamari, T.; Shalit, F.; Albeck, M. (1987) *Nature*, 330, 173. (b) Sredni, B.; Caspi, R. R.; Lustig, S.; Klein, A.; Kalechman, Y.; Danziger, Y.; Ben Ya'akov, M.; Tamari, T.; Shalit, F.; Albeck, M. (1988) *Nat. Immun. Cell Growth Regul.* 7, 163–168. (c) Schlesinger, M.; Kalechman, Y.; Ben Ya'akov, M.; Kazimirsky, G.; Sredni, B.; Caspi, R. R.; Klein, A.; Shani, A.; Catane, R.; Tichler, T.; Michlin, H.; Tamari, T.; Shalit, F.; Albeck, M. (1989) *J. Allergy Clin. Immunol.* 83, 226
- ¹²⁰ Shani, A.; Tichler, T.; Catane, R.; Gurwith, M.; Rozenszajn, L. A.; Gezin, A.; Levi, E.; Schlesinger, M.; Kalechman, Y.; Michlin, H.; Shalit, F.; Engelsman, E.; Farbstein, H.; Farbstein, M.; Albeck, M.; Sredni, B. (1990) *Nat. Immun. Cell Growth Regul.* 9, 182.
- ¹²¹ (a) Kalechman, Y.; Albeck, M.; Oron, M.; Sobelman, D.; Gurwith, M.; Seghal, S. N.; Sredni, B. (1990) *J. Immunol.* 145, 1512. (b) Sredni, B.; Kalechman, Y.; Shalit, F.; Albeck, M. (1990) *Immunology* 69, 110. (c) Sredni, B.; Kalechman, Y.; Albeck, M.; Gross, O.; Aurbach, D.; Sharon, P.; Sehgal, S. N.; Gurwith, M. J.; Michlin, H. (1990) *Immunology* 70, 473.
- ¹²² Shohat, B.; Kozenitzki, L.; David, M.; Albeck, M.; Sredni, B. (1993) *Nat. Immun.* 12, 50
- ¹²³ Sailer, B. L.; Prow, T.; Dickerson, S.; Watson, J.; Liles, N.; Patel, S. J.; Fleet-Stalder, V. V.; Chasteen, T. G. (1999) *Environ. Toxicol. Chem.* 18, 2926.
- ¹²⁴ Engman, L.; Cotgreave, I.; Angulo, M.; Taylor, C. W.; Paine-Murrieta, G. D.; Powis, G. (1997) *Anticancer Res.* 17, 4599.
- ¹²⁵ Malmström, J.; Jonsson, M.; Cotgreave, I. A.; Hammarström, L.; Sjödin, M.; Engman, L. (2001) *J. Am. Chem. Soc.* 123, 3434.
- ¹²⁶ Spencer, H. K.; Cava, M. P. (1977) *J. Org. Chem.* 42, 2937.
- ¹²⁷ Brandsma, L.; Wijers, H. E. Recl. (1963) *Trav. Chim. Pays-Bas*, 82, 68
- ¹²⁸ Sukhai, R. S.; Jong, R. A.; Verkrujse, H. D.; Brandsma, L. Recl. J. R. Neth. (1981) *Chem. Soc.* , 100, 368. Sukhai, R. S.; Jong, R. A.; Verkrujse, H. D.; Brandsma, L. (1982) *Chem. Abstr.* 96, 104204
- ¹²⁹ Goodman, M. M.; Knapp Jr., (1983) *F. F. Organometallics*, 2, 1106
- ¹³⁰ Morgan, G. T.; Elvins, O. C. (1925) *J. Chem. Soc.*, 127, 2625
- ¹³¹ (a) Rheinboldt, H. in *Houben-Weyl-Methoden der Organischen Chemie*. Vol. IX, p. 1060, 1152. (b) Irgolic, K. J. e (1974) *The Organic Chemistry of Tellurium*. p. 71. Gordon and Breach, New York.
- ¹³² Huang, X.; Jiang, S. (1993) *H. Synth. Commun*, 23, 431
- ¹³³ Oba, M., Okada, Y., Nishiyama, K., Shimada, S., Ando, W. (2008) *Chem. Commun.* 5378-5380.
- ¹³⁴ Oba, M., Okada, Y., Endo, M., Tanaka, K., Nishiyama, K., Shimada, S., & Ando, W. (2010). Formation of Diaryl Telluroxides and Tellurones by Photosensitized Oxygenation of Diaryl Tellurides. *Inorganic Chemistry*, 49(22), 10680–10686.
- ¹³⁵ Soares-Paulino, A. A., Giroldo, L., Celante, G., Lodeiro, C., & Dos Santos, A. A. (2018). *Dyes and Pigments*, 159, 121–127.
- ¹³⁶ Nishibayashi, Y., Chiba, T., Singh, J. D., Uemura, S., & Fukuzawa, S. (1994). *J. Organomet. Chem*, 473(1-2), 205–213.

- 137 Astruc D. *Química Organometálica con ejercicios corregidos*. Editorial Reverté. (2003) 19-25.
- 138 Layfield, R., Guo, F.-S., Tsoureas, N., Huang, G.-Z., Tong, M.-L., & Mansikkamäki, A. (2019). Isolation of a Perfectly Linear Uranium(II) Metallocene. *Angewandte Chemie International Edition*.
- 139 Goodwin, C.A.P., Su, J., Stevens, L.M. (2021) *Nature* 599, 421–424 .8
- 140 Ryan R. Langeslay, Cory J. Windorff, Megan T. Dumas, Joseph W. Ziller, and William J. Evans (2018) *Organometallics* 37 (3), 454-458
- 141 Stepnicka, P. (Ed.). (2008). *Ferrocenes: ligands, materials and biomolecules*. John Wiley & Sons.
- 142 Kissinger, P.; Heineman, W.; (1983) *J Chem Educ.* 60.
- 143 Mata, J.; Uriel, S.; Llusar, E.; Peris E.(2000) *Organometallics* 19, 3797.
- 144 Lan, R.; Liu, Q.; Fan, P.; Lin, S.; Fernando, S.; McCallion, D.; Pertwee, R.; Makriyannis, (1999) *J. Med. Chem.* 42, 769.
- 145 Elguero, J.; Katritzky, A.; Rees, C.; Scriven, E.; (1996) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (vol. 3), Pergamon Press, Oxford
- 146 M.H. Raza, S. Siraj, A. Arshad, U. Waheed, F. Aldakheel, S. Alduraywish, M. Arshad, (2017) *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 143 1789–1809.
- 147 P.T. Schumacker, (2015) *Cancer Cell* 27 156–157.
- 148 F. Rivas, A. Medeiros, E. Rodriguez Arce, M. Comini, C.M. Ribeiro, F.R. Pavan, D. Gambino, (2018) *J. Inorg. Biochem.* 187 73–84.
- 149 C. Biot, D. Dive, *Bioorganometallic chemistry and malaria*, in: G. Jaouen, N. Metzler-Nolte (Eds.), (2010) *Medicinal Organometallic Chemistry*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 155–193.
- 150 Allardyce, C.; Docier, A.; Scolaro, C.; Dayso, P. (2005) *J. Appl. Organo-met. Chem.* 19, 1.
- 151 Georgopoulou, A.; Mingos, D.; White, A.; Williams, D.; Horrocks, B.; Hoilton, A.; (2000) *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 2969.
- 152 Katritzky, A.; Wang, M.; Zhang, S.; Voronkov, M.; Stee, P. (2001) *J. Org. Chem.* 66, 6787
- 153 K. Komatsu and T. Kitagawa, (2003) *Chem. Rev.*, , 103, 1371– 1427,
- 154 G. Dong, *C-C Bond Activation*, Springer, Berlin, 1st edn, 2014, vol. 346, pp. 1–258.
- 155 Qua, L., Wu, Y., Sun, P., Zhang, K. and Liu, Z. (2017), *Polymer*, 114, 36–43.
- 156 Breslow, R., Haynie, R. and Mirra, J. (1959) *J. Am. Chem. Soc.*, 81(1), 247–248.
- 157 Körner, O., Gleiter, R. and Rominger, F. (2009) *Synthesis*, 3259–3262.
- 158 Köhler, K. and Piers, E. *Can. J. Chem.* (1998) 76, 1249– 1255.
- 159 Greenberg, A., Tomkins, R.P.T Dobrovolsky, M. and Liebman, J.F. (1983) *J. Am. Chem. Soc.*, 105, 6855–6858
- 160 Kascheres, A., Joussef, A. C. and Duarte, H.C (1983) *Tetrahedron Lett.* 24, 1837–1840
- 161 Wender, P.A., Paxton, T.J. and Williams, J. (2006) *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 14814–14815.
- 162 Matsuda, T. and Sakurai, Y. (2013) *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 4219–4222.
- 163 Jenny, C., Obrecht, D. and Heimgartner, H. (1982) *Tetrahedron Lett.*, 23, 3059–3060,
- 164 Noyori, R., Umeda, I. and Takaya, H. (1972) *Chem. Lett.*, 1, 1189–1190
- 165 Rai, A. and Yadav, L. D. S. (2013) *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 1889–1893.
- 166 Stach, T., Dräger, J. and Huy, P.H. (2018) *Org. Lett.*, 20, 2980– 2983.
- 167 Schuster-Haberhauer, A., Gleiter, R., Körner, O. Leskovar, A., Werz, D.B. Fischer, F.R. and Rominger, F. (2008) *Organometallics*, 27, 1361–1366.
- 168 Hückel, E. *Z. Phys.*, 70, 204 (1931); 71,628 (1932)
- 169 Krebs, A.W. (1965) *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 4, 19
- 170 Breslow, R., Eicher, T., Krebs, A., Peterson, R. A. and J. Posner, J., (1965), *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1320–1325,
- 171 Yu. G. Borod'ko and Ya. K. Syrkin, (1961). *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 136, 1335
- 172 B. E. Zaitsev, Yu. D. Koreschkov, . E. Vol'pin, and Yu. N. Sheinker, (1961). *Dokl. Akad. NaukSSSR*, 139, 1107.
- 173 Breslow, R. hi. Hover, and Chang, H.W. (1962) *J. Amer. Chem. Soc.*, 84, 3168
- 174 Chatt, J. and Guy, R.G. (1963) *Chem. Ind. (London)*, 212
- 175 E. Vol'pin, Yu. D. Koreschkov, and D. N. Kursanov, *Izv. (1959) Akad. NaukSSSR, Otd. Khim. Nauk*, 560
- 176 D. N. Kursanov, . E. Vol'pin, and Yu. D. Koreschkov, (1960). *Zh. Obshch. Khim.*, 30, 2877
- 177 Yu. G. Borod'ko and Ya. K. Syrkin, (1960). *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 134, 1127.
- 178 Posner, J.C. (1966) *Diss. Abstr.*, 26, 4246.
- 179 Watanabe, A., Yamaguchi, H., Amako, Y. and Azumi, H. *Bull. (1968). Chem. Soc. Jap.*, 41,2196
- 180 West, R., Zecher, D. C., & Goyert, W. (1970). *J. Am. Chem. Soc.*, 92(1), 149-154.
- 181 R. Breslow and G. Ryan, (1967) *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 3073
- 182 M. Nakamura, H. Isobe and F. Nakamura, (2003) *Chem. Rev.*, 103, 1295–1326
- 183 Zhao, Z.X., Wang, H.Y., Xu, C. and Guo, Y.L. (2010) *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 24, 2665–2672
- 184 Dehmlow, E. V., Neuhaus, R., & Schell, H. G. (1988). *Cyclopropenonchemie, X. 2-Alkoxy-3-alkylcyclopropenone. Chemische Berichte*, 121(3), 569-571.
- 185 Zecher, D.C. and West, R. (1967) *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 15.
- 186 Bird, C.W., Briggs, E.M. and Hudec, J. (1967) *J. Chem. Soc. C*, 1862.

- ¹⁸⁷ West, R., Zecher, D.C. and Tobey, S.W. (1970) *J. Amer. Chem. Soc.*, 92, 168
- ¹⁸⁸ Dehmlow, E.V. (1969) *Justus Liebigs Ann. Chem*, 729, 64.
- ¹⁸⁹ Eicher, T. and Frenzel, G. (1965) *Z. Naturforsch.*, 20b, 274
- ¹⁹⁰ Gomaa, M.A.M. (2002) *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3, 341– 344
- ¹⁹¹ Li, X., Han, C. and Yao, H. (2017) *Lin, Org. Lett.*, 19, 778– 781.
- ¹⁹² Wu, J., Gao, W.X., Huang, X.B., Zhou, Y.B., Liu, M.C. and Wu, H.Y. (2020) *Org. Lett.*, 22, 5555–5560.
- ¹⁹³ Sheldrick, G. M. (2008) *Acta Crystallogr. A*64, 112-122
- ¹⁹⁴ Sánchez J.J., Joo-Cisneros RS, García-Bassoco D., Elena I. Klimova. (2021) *Journal of Organometallic Chemistry*. 944, 121809.
- ¹⁹⁵ Mlostón G., Wreczycki J., Robak A., Urbaniak K., Bleisnki, D., Palusiak M., Sutula S., Wozniak, K. & Heimgartner H. (2023) *Journal of Fluorine Chemistry*. 270, 110170.