



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE QUÍMICA.

**Síntesis de diferrocenilpirazoles a partir del catión
1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo con una
familia de hidracinas.**

Tesis

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
INGENIERO QUÍMICO**

PRESENTA

Sebastian Lizardi Rivera



CIUDAD DE MÉXICO.

AÑO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: *M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.*

VOCAL: *Mario Alfredo García Carrillo.*

SECRETARIO: *Dra. Jessica Jazmín Sánchez García.*

1° SUPLENTE: *Dr. Javier Ordoñez Martínez.*

2° SUPLENTE: *Dr. Ricardo Alfredo Gutiérrez Márquez.*

EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN 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. Jessica Jazmín Sánchez García.

SUPERVISOR TÉCNICO:

Dra. Elena Ivanovna Klimova.

SUSTENTANTE:

Sebastian Lizardi Rivera.

Sebastian Lizardi Rivera

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 201 del Edificio F, del departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química en la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la tutoría de la Dra. Jessica Jazmín Sánchez García y la dirección de la Dra. Elena Ivanovna Klimova, con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) (**Ciencia Básica N°. 251437**), al Programa de Apoyo a la Investigación y el Posgrado (**PAIP-5000-9059**), al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (**PAPIIT-IN-217318**).

Un agradecimiento especial al **Colegio de Profesores** de la Facultad de Química y a la **Sección 024 del AAPAUNAM** con la Cátedra Dra. **Erika Martín Arrieta**.

También agradezco al **Honorable Jurado**, a la compañera **I.Q: Ana Gabriela Alpizar Mora** por su apoyo mostrado durante todo este tiempo, a la **Dra. Elena Ivanovna Klimova** y la **Dra. Jessica Sánchez García**, por todo su apoyo.

Dedicatoria a:

Mis padres, Jorge Lizardi y Cecilia Rivera quienes han sido mi motor y mi pilar en mi educación y formación como ser humano.

Mi hermana Dafnia Lizardi.

Mi novia Sara Jiménez, pues sin su apoyo y amor no habría podido dar un giro en mi manera de pensar y actuar, además de estar conmigo siempre de manera incondicional en los momentos más difíciles.

Mis amigos/hermanos: Alejandro, Anabel, Aleph, Christian, Elías, Isaac, Luis Alberto, Maximiliano y Uriel, quienes me apoyaron de manera sincera y compartí los mejores momentos de mi vida durante esta etapa de mi profesión.

Las personas cercanas que son mi segunda familia que hasta el día de hoy han influido de manera positiva en mi vida, con su cariño, apoyo, enseñanzas y que seguirán conmigo este camino de vida: Ramón Ferreiro y familia, Sra. Celina Ponce y Sr. Jorge Romano.

Finalmente este trabajo lo dedico con mucho cariño a la Dra Jessica Sánchez y la Dra. Elena Klimova por haberme tenido tanta paciencia, consideración y apoyarme mucho desde hace un año y medio, con el fin de llegar hasta aquí.

*“Pasión es aprender, profesión es crear
y vocación es enseñar.”*

Sebastian Lizardi Rivera (2019).

Índice.

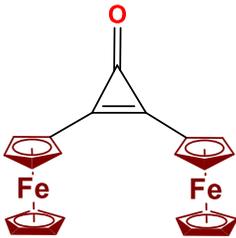
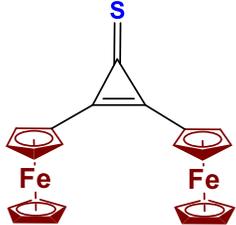
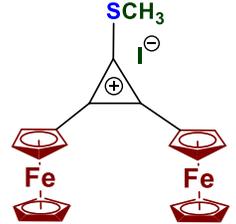
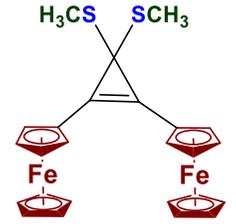
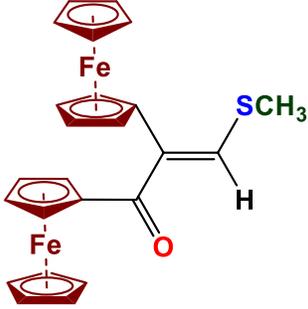
Abreviaturas	3
Lista de compuestos	5
Introducción.	7
1. Antecedentes.	9
1.1 Pirazol: Propiedades físicas y químicas.	9
1.1.1 El pirazol en la naturaleza.	11
1.1.2 Síntesis del pirazol.	12
1.1.2.1 1,3-dicetonas con hidracinas.	12
1.1.2.2 Cicloadición 1,3-dipolar.	15
1.1.2.3 Reacción de aldehídos y cetonas α - β insaturados con hidracinas.	17
1.1.2.4 Otros métodos de síntesis.	20
1.1.3 Aplicaciones de los pirazoles.	22
1.2 Ferroceno.	25
1.2.1 Propiedades físicas y químicas del ferroceno.	25
1.2.2 Síntesis del ferroceno.	26
1.2.3 Aplicaciones del ferroceno.	27
1.3 Ciclopropenona y iones ciclopropenilo.	28
1.3.1 Iones ciclopropenilos.	29
1.3.2 Ciclopropenona.	30
1.3.3 2,3-Diferrocenilciclopropenona.	32
1.3.4 Síntesis de cationes 2,3-diferrocenilciclopropenílicos.	36
1.4 Ferrocenilpirazoles.	38
1.4.1 Síntesis de los ferrocenilpirazoles.	38
1.4.2 Aplicaciones de los ferrocenilpirazoles.	44
Justificación del trabajo.	46
Hipótesis.	47
Objetivo general.	47
Objetivos particulares.	47
2. Procedimiento experimental.	48
2.1 Técnicas de caracterización.	48
2.1.1 Resonancia Magnética Nuclear.	48
2.1.2 Espectroscopia de Infrarrojo.	48
2.1.3 Análisis Elemental.	48
2.1.4 Espectrometría de masas.	48
2.1.5 Difracción de rayos X de monocristal.	49
2.2 Materiales y reactivos.	49
2.3 Síntesis de materias primas.	49
2.3.1 Síntesis de 2,3-diferrocenilciclopropenona [2].	50

2.3.2 Síntesis de 2,3-diferrocenilciclopropenona [3].	51
2.3.3 Síntesis del yoduro de 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4].	52
2.4 Reactividad de la sal 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4] con diferentes nucleófilos.	53
2.5 Reactividad de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6] con diferentes <i>N,N</i> -nucleófilos.	57
2.6 Reactividad del <i>cis/trans</i> 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [7 + 8] con diferentes <i>N,N</i> -nucleófilos.	58
3. Discusión de resultados.	61
3.1 Sección I: Síntesis de las materias primas.	62
3.1.1 Agentes tionantes.	62
3.2 Sección II: Transformaciones del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4].	64
3.3 Sección III: Síntesis de los diferrocenilpirazoles.	77
4. Conclusiones.	87

Abreviaturas.

Å	Ángstrom
Ar	Arilo
°C	Grados Celsius
c	Señal de cuadruplete
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
C _{ipso}	Carbono <i>ipso</i>
Cp	Ciclopentadienilo (s)
d	Señal de doblete
DMSO	Dimetil-sulfóxido
Fc	Ferroceno
FTIR	Infrarrojo de Transformada de Fourier
J	Constante de acoplamiento
m	Señal de multiplete
M	Concentración molar
<i>m/z</i>	Masa por unidad de carga
M ⁺	Ión molecular
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
nm	Nanómetro
Pf	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
R	Sustituyente
RMN de ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de Carbono 13
RMN de ¹ H	Resonancia magnética nuclear de Hidrógeno 1
s	Señal de singulete
t	Señal de triplete
δ	Desplazamiento químico
λ	Longitud de onda en nm
ν	Numero de onda en cm ⁻¹

Lista de compuestos.

2	2,3-diferrocenilciclopropenona	
3	2,3-diferrocenilciclopentiona	
4	1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo	
5	1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropeno	
6	1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona	

7	<i>cis</i> 2,3-diferrocenil-3-metilacriladehído	
8	<i>trans</i> 2,3-diferrocenil-3-metilacriladehído	
10a	4,5-diferrocenilpirazol	
10b	1- <i>o</i> -tolil-4,5-diferrocenilpirazol	
10c	1- <i>p</i> -tolil-4,5-diferrocenilpirazol	

Introducción.

La importancia de los pirazoles marca una contribución importante en el área biológica y farmacéutica. Sus aplicaciones en la elaboración de fármacos y su escasa abundancia en la naturaleza fueron un parteaguas a la invención de nuevas rutas de síntesis.

Por otra parte, el ferroceno es un compuesto organometálico, cuyos campos de aplicaciones son amplios como la biología, los materiales, la medicina, entre otros; y se ha demostrado que su incorporación en heterociclos, aumenta su potencial biológico al mismo que tiempo que disminuye su toxicidad; tal es el caso de los pirazoles.

Sin embargo, en la actualidad el número de publicaciones sobre la incorporación de ferroceno en los pirazoles es muy limitado, al igual que los métodos de síntesis con dos fragmentos ferrocenílicos.

En el presente trabajo, se propone una sinergia entre el ferroceno y el pirazol, cuyas aplicaciones mejorarán las actividades biológicas y farmacéuticas tales como anticancerígenas, antibacterianas, antidepresivas, antimicrobianas, entre otras.

Para llevar a cabo dichas reacciones, se realizaron las síntesis de aldehídos y cetonas previamente sustituidos con dos moléculas de ferroceno (2,3-diferrocenil-3-metilacrilaldehído y 1,2-diferrocenil-3-metilpropenona respectivamente) que, al reaccionar con hidracinas, se obtienen nuevos y distintos pirazoles diferrocenílicos con muy buenos rendimientos.

También se caracterizan las nuevas estructuras de los diferrocenilpirazoles por medio de métodos convencionales (Infrarrojo, RMN ^1H y ^{13}C , análisis elemental, espectrometría de masas).

1. Antecedentes.

1.1 Pirazol: Propiedades físicas y químicas.

El pirazol ($C_3H_4N_2$) es un compuesto orgánico heterocíclico formado por un anillo de cinco miembros, con tres átomos de carbono y dos átomos de nitrógeno adyacentes en la posición 1 y 2 (1,2-diazol)¹ (**1**).

Físicamente, el pirazol tiene forma de agujas incoloras con un punto de fusión de 70°C y un punto de ebullición de 188 °C, soluble en agua. El pirazol en solución concentrada se encuentra como un dímero con dos enlaces intermoleculares de hidrógeno².

Químicamente, los dos nitrógenos del pirazol no son equivalentes. El nitrógeno en la posición 1 es de tipo azol ya que aporta un par de electrones no enlazante al anillo aromático y forma un enlace N-H con un protón ácido, mientras que el nitrógeno adyacente situado en la posición 2 es del tipo azina con el par de electrones fuera del sistema aromático; de esta manera, el pirazol puede actuar como una base o un nucleófilo³. (**1a**).

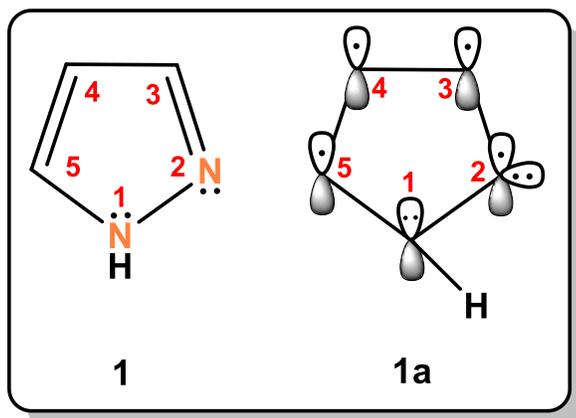


Figura 1.- Estructura electrónica del pirazol.

Por tal razón existe un exceso de electrones π en los átomos de carbono, por lo que los ataques nucleofílicos son en las posiciones 3 y 5 y las reacciones de sustitución electrofílica se producen preferentemente en la posición 4⁴ (**Esquema**

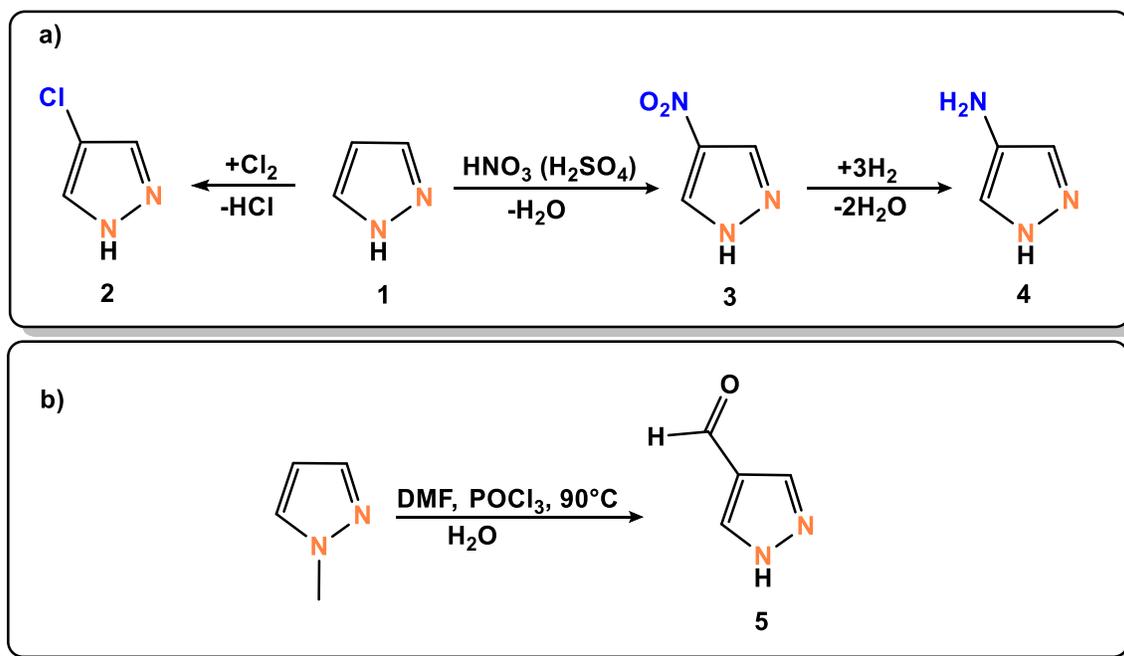
¹ Jadhav Sh. Y.; Bhosale R. B.; *Pyrazole chemistry. Synthesis and medicinal applications.*; (2017); 3-4, 10-14,

² Eicher T.; Hauptmann S.; *The Chemistry of Heterocycles.* (2003) 179, 181, 183-184.

³ **a)** Pedrero M. R.; *Compuestos de coordinación derivados de pirazol, 3,5-dimetilpirazol y 2-tiazolina e iones de metales del bloque d*, Tesis Doctoral Universidad de Extremadura Dpto. Química Orgánica e Inorgánica. (2010), 23-27. **b)** Luna B. F. J.; *Síntesis de nuevas ferrocenilpirazolininas con posible aplicación catalítica.*; UNAM FES Cuautitlán (2011), 10-18,20.

⁴ Karrouchi K.; Radi S.; Ramli Y.; Taoufik J.; Mabkhot Y. N.; Al-aizari F. A.; Ansar M.; *Molecules.*; 23, 134 (2018); 2.

1a), por ejemplo; con el cloro se puede obtener el 4-cloropirazol (**2**) y con el ácido nítrico, el 4-nitropirazol (**3**), por reducción de este último resulta el 4-aminopirazol (**4**)⁵. Solamente los pirazoles *N*-sustituídos pueden formilarse en condiciones de Viels-Meyer-Haack con buenos rendimientos⁶ (**5**) (**Esquema 1b**).



Esquema 1.- Sustitución en la posición 4 del pirazol.

La aromaticidad de esta molécula se debe a su estructura anular conjugada y plana con seis electrones π deslocalizados (cuatro electrones π y el par de electrones no compartidos en el nitrógeno -NH). Existen tres formas reducidas de los pirazoles (**Figura 2**). Las formas parcialmente reducidas de pirazol (**1**) se denominan *pirazolinas* (**6a y 6b**); mientras que la forma completamente reducida es la *pirazolidina* (**7**).

⁵ Beyer H.; Water W.; *Manual de Química Orgánica*, (1987) 793, 795.

⁶ Joule J. A.; Mills K.; Smith G. F.; Thorne S.; *Heterocyclic Chemistry*; (1972); 6-7.

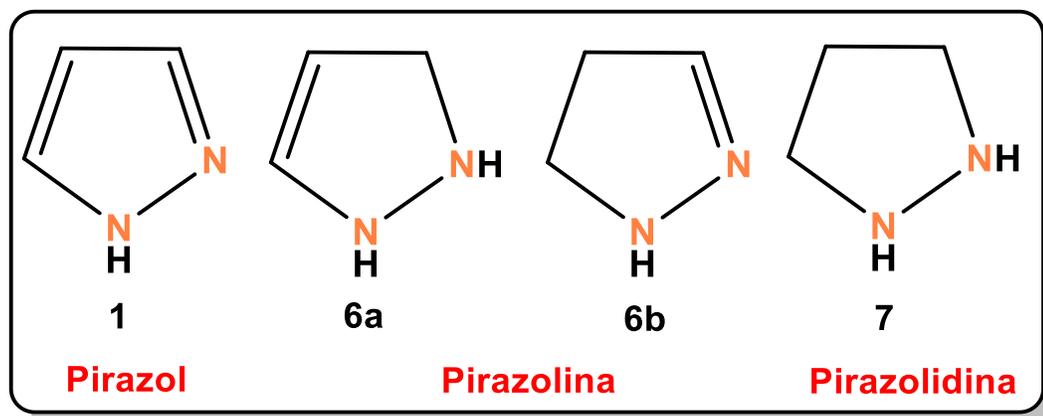
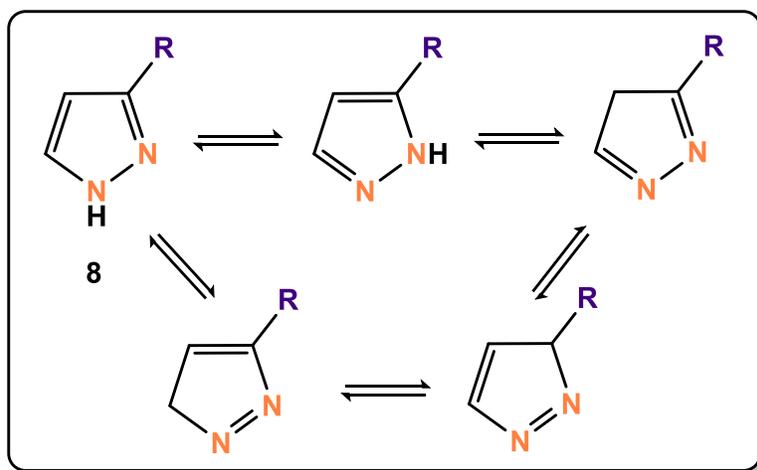


Figura 2.- Estructuras reducidas del pirazol.

Para los derivados del pirazol, cuyos dos átomos de carbono próximos a los átomos de nitrógeno en el anillo tienen diferentes sustituyentes, es posible encontrar cinco estructuras tautoméricas⁷. (**Esquema 2**). En solución al equilibrio, predomina el isómero 3-sustituido² (**8**).



Esquema 2.- Estructuras tautoméricas del pirazol.

1.1.1 El pirazol en la naturaleza.

El primer derivado natural del pirazol es el 3-nonil-pirazol (**9**), que fue aislado en el año de 1954 por los trabajadores japoneses Kosuge y Ojeda⁸. Este derivado del pirazol se extrajo a partir de una planta llamada *Houttuynia Cordata* de la familia

⁷ Jayaropa P.; Synthesis, Characterization and Biological Studies of Five Membered Nitrogen Heterocycles, (2013) University of Mysore; Tesis Doctoral; 89-99.

⁸ Wiley, R. H. *The Chemistry of Heterocyclic Chemistry: Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings*; Behr, L. C.; Fusco, R.; Jarboe, C. H.; Interscience Publishers: John Wiley & Sons; (1967); 3-20.

de las “*piperáceas*” proveniente de Asia tropical. Otro derivado del pirazol de origen natural es la levo-β-(1-pirazolil)alanina (**10**), que en 1959, fue aislado de las semillas de sandía (*Citrullus Vulgaris*).

Estos son los únicos derivados del pirazol naturales conocidos en la actualidad, ya que se llegó a considerar que el pirazol no podía obtenerse de manera natural.

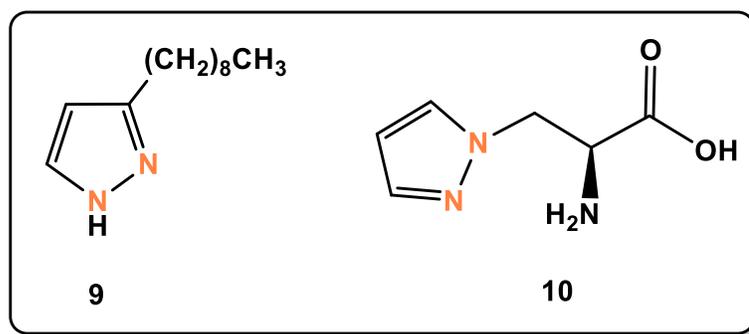


Figura 3.- Pirazoles de origen natural.

1.1.2 Síntesis del pirazol.

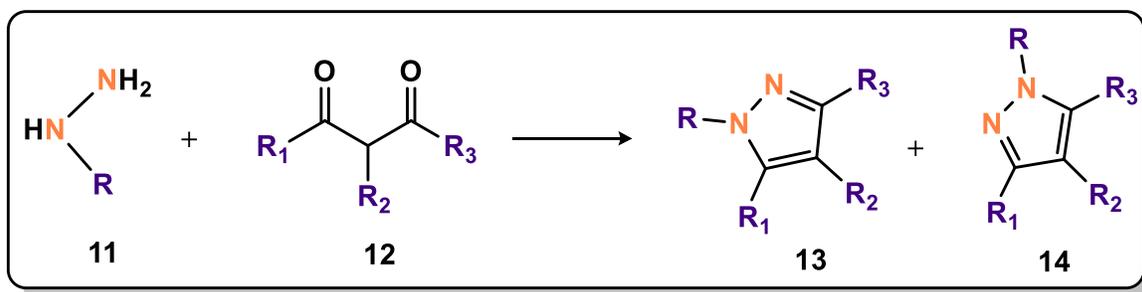
Los derivados sintéticos de los pirazoles poseen aplicaciones farmacológicas y biológicas⁹, por tanto, se han desarrollado numerosos métodos para la preparación de pirazoles sustituidos.

En general, los pirazoles se sintetizan mediante: (I) la reacción de 1,3-dicetonas con hidracinas, (II) la cicloadición 1,3-dipolar de compuestos diazoicos con alquinos y (III) la reacción de aldehídos y cetonas α-β insaturados con hidracinas⁷.

1.1.2.1 Reacción de 1,3-dicetonas con hidracinas (I).

Las hidracinas y las alquil- o arilhidracinas (**11**) se someten a ciclocondensación con compuestos 1,3-dicarbonílicos (**12**) para obtener dos regioisómeros de pirazoles² (**13** y **14**) (Esquema 3).

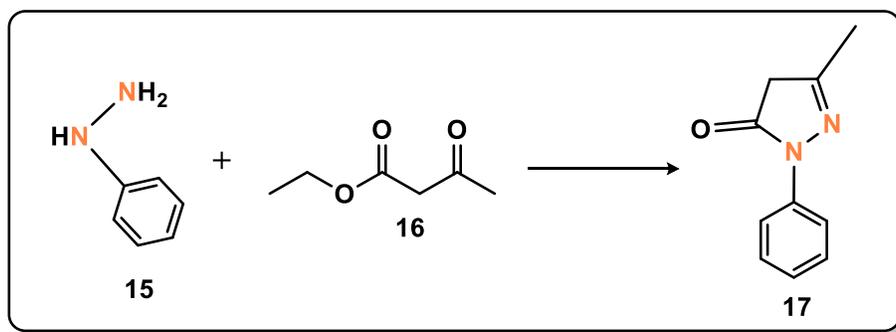
⁹ Elguero J.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Vol. 5; Oxford; (1984).



Esquema 3.- Ciclocondensación de las 1,3-dicetonas.

La primera síntesis de los pirazoles sustituidos se llevó a cabo en 1883 por Ludwig Knorr¹⁰ (**Esquema 4**), quien reportó como primer derivado del pirazol una estructura novedosa identificada en 1887 como el 1-fenil-3-metil-5-pirazolona (**17**). Formada a partir de fenilhidracina (**15**) y acetoacetato de etilo (**16**).

También introdujo el nombre de pirazol para estos compuestos con el fin de dar a conocer que son derivados del pirrol al reemplazar con nitrógeno uno de los carbonos¹¹.



Esquema 4.- Reacción de Knorr.

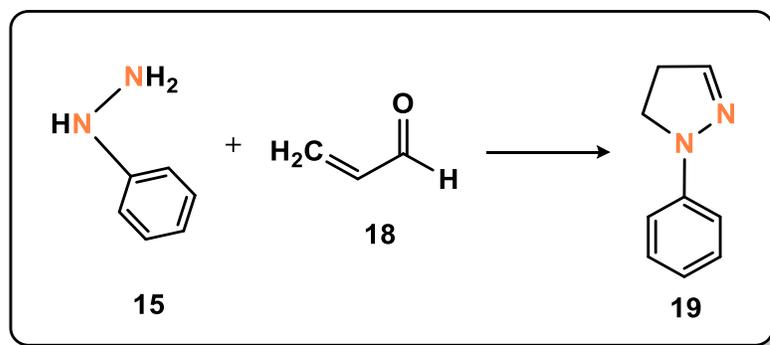
En 1887, Fisher y Knöevenagel¹² reportaron la reacción entre la fenilhidracina (**15**) y la acroleína (**18**). Esta sustancia se clasificó como una pirazolina (**19**) debido a que resultó positiva a la reacción de Knorr, porque dicha síntesis se realizó mediante un compuesto carbonílico α,β -insaturado y una hidracina¹³. (**Esquema 5**).

¹⁰ Knorr L.; *Eur. J. Inorg. Chem.*; (1883); 16; 2597–2599.

¹¹ Knorr L.; *Ber. Disch. Chem. Ges.*; (1885); 18; 311.

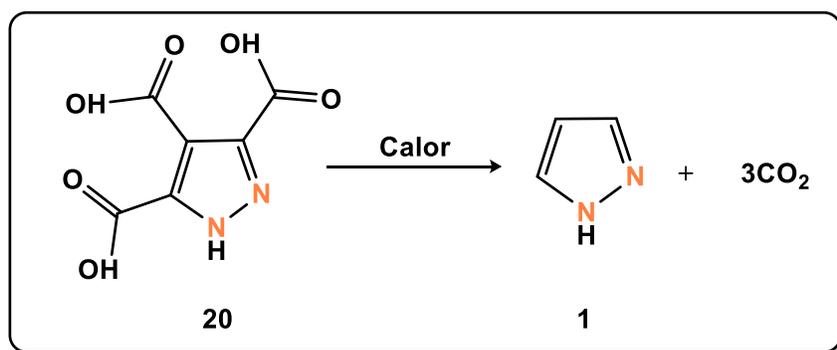
¹² Fisher, E.; Knöevenagel, O. *Ann.* (1887), 239; 194.

¹³ Fusco, R.; *Pyrazoles, Indazoles and Condensed Rings*, R. H. Wiley, ed. Interscience, New York (1967), Cap. 3, 10-64.



Esquema 5.- *Reacción de Fisher y Knöevenagel.*

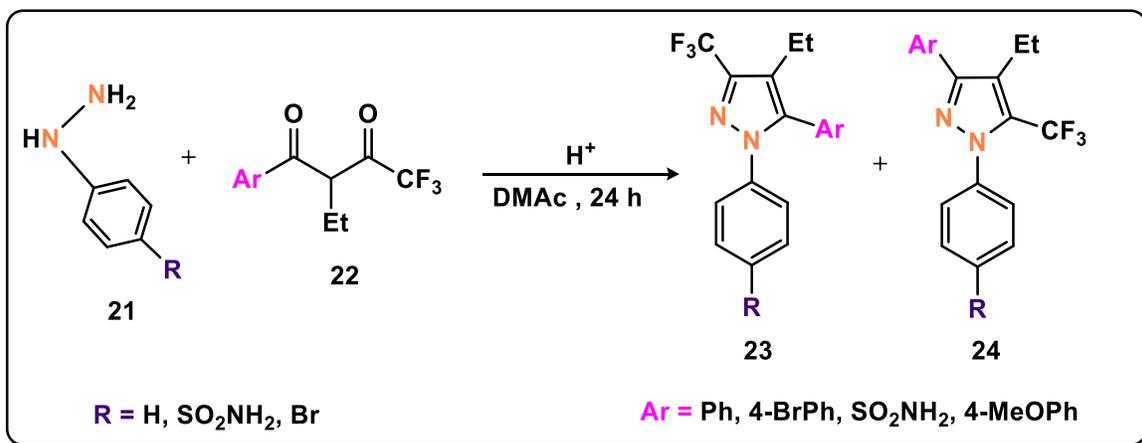
Dos años más tarde, en 1889, el pirazol (**1**) fue descrito por Buchner⁸, quien lo obtuvo por la descarboxilación del ácido pirazol-3,4,5-tricarboxílico (**20**) (**Esquema 6**).



Esquema 6.- *Reacción de Buchner.*

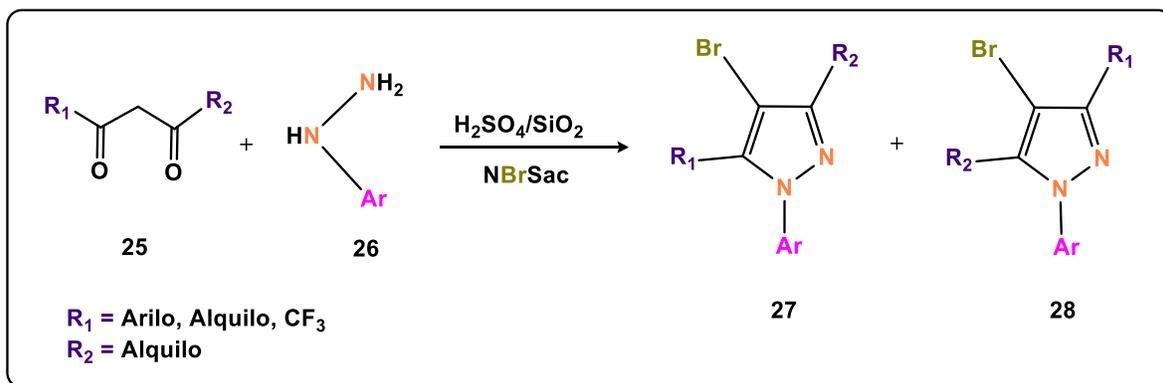
Gosselin y colaboradores¹⁴ propusieron nuevas condiciones de reacción para la síntesis regioselectiva de 1-arilpirazoles sustituidos en la posición 1,3 a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos. Descubrieron que si esta reacción se lleva a cabo en disolventes dipolares apróticos como la dimetilacetamida (DMAc), se obtienen mejores resultados que en los disolventes próticos polares (como el etanol) generalmente utilizados para este tipo de reacción. Se reportaron que las condensaciones de las arilhidracinas (**21**) con las 1,3-dicetonas (**22**) que están sustituidas por un grupo alquilo dan los pirazoles trisustituidos (**23**) y (**24**) con buenos rendimientos y una regioselectividad preferente por el isómero (**24**) (**Esquema 7**).

¹⁴ Gosselin F.; O'Shea P.D.; Webster R.A.; Reamer R.A.; Tillyer R.D.; Grabowski E.J.J.; *Highly Regioselective Synthesis of 1-Aryl-3,4,5-Substituted Pyrazoles*. *Synlett.*; (2006), 19, 3267–3270.



Esquema 7.- Reacción de pirazoles a partir de 1,3-dicetonas y arilhidracinas.

Alinezhad y colaboradores¹⁵ informaron de un método fácil y regioselectivo (one-pot) de los 4-bromopirazoles (**27 y 28**) con buenos rendimientos a partir de las 1,3-dicetonas (**25**), con arilhidracinas (**26**) y *N*-bromosacarina (NBSac) en presencia de ácido sulfúrico soportado en gel de sílice ($\text{H}_2\text{SO}_4 / \text{SiO}_2$) sin disolventes (**Esquema 8**).



Esquema 8.- Preparación one-pot de 4-bromopirazoles.

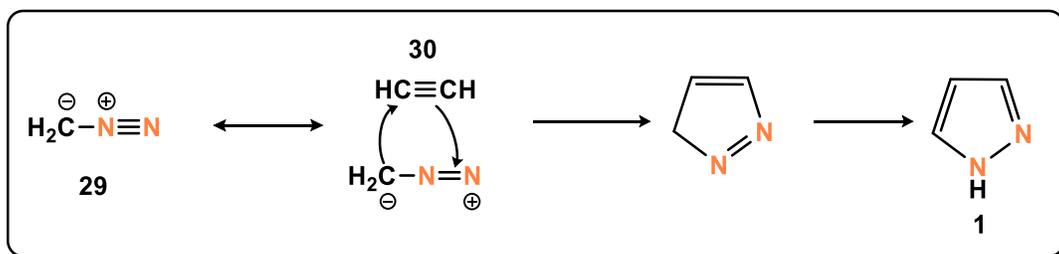
1.1.2.2 Cicloadición 1,3-dipolar (II).

Es un proceso que requiere de un dipolo, un dipolarófilo y una base. En este caso, para la formación de los pirazoles (**1**) se requiere de una cicloadición [3+2], donde el dipolo aporta 2 o 3 átomos y el dipolarófilo aporta 2 o 3 átomos, respectivamente, para formar el anillo de cinco miembros¹⁶.

¹⁵ Alinezhad H., Tajbakhsh M., Zare M.; *J. Mex Chem Soc.*; (2011), 55(4), 238-241.

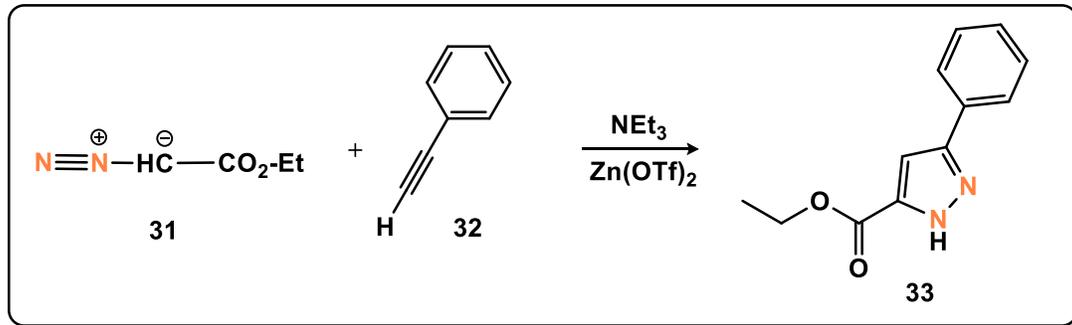
¹⁶ López Cara L.C.; *Nuevos derivados pirrólicos y pirazólicos: Síntesis y evaluación biológica frente a óxido nítrico sintasa.*; Tesis doctoral; (2005); 20-28.

En 1898 el químico alemán Hans von Pechmann llevó a cabo la primera cicloadición 1,3-dipolar realizada a partir de diazometano (**29**) y acetileno² (**30**). (**Esquema 9**).



Esquema 9.- 1,3-dipolar cicloadición de diazoalcanos.

He y colaboradores¹⁷, investigaron la reactividad del diazoacetato de etilo (**31**) sobre fenilpropargilo (**32**) en trietilamina y en presencia de triflato de zinc como catalizador. La reacción de cicloadición 1,3-dipolar, conduce al pirazol (**33**) correspondiente con un buen rendimiento. Las condiciones de reacción son simples, el procedimiento es sencillo, los productos sintéticamente útiles, el buen rendimiento y la fácil manipulación hacen que este método sea potencialmente versátil en la síntesis orgánica (**Esquema 10**).

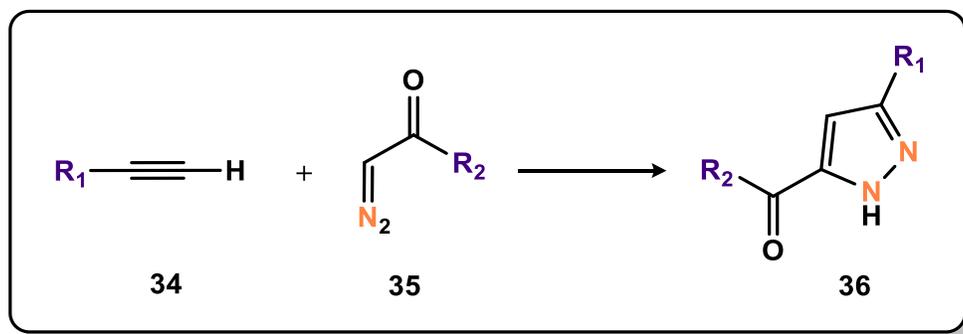


Esquema 10.- Síntesis de pirazoles por cicloadición 1,3-dipolar de diazoacetato de etilo.

En 2007, Qi y Ready¹⁸, desarrollaron un acceso eficiente hacia los 5-acilpirazoles (**36**) que implica la cicloadición de los alquinos (**34**) con compuestos diazocarbonilos (**35**) en condiciones suaves. Se tolera una amplia variedad de sustituyentes tanto en el alquino como en el diazocompuesto. (**Esquema 11**).

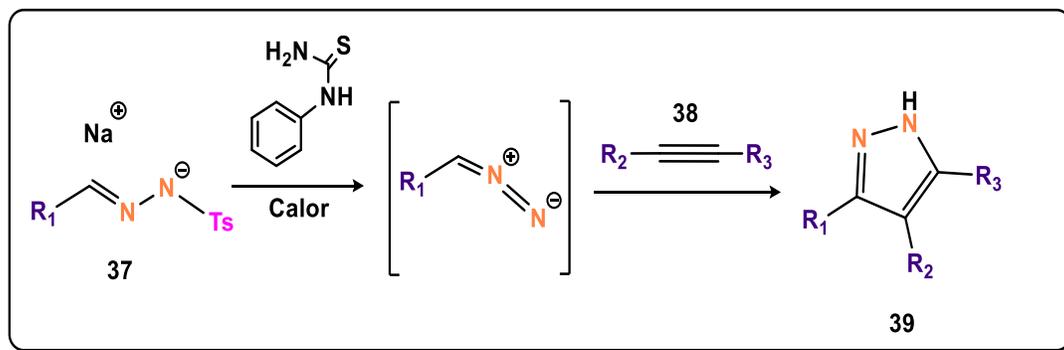
¹⁷ He S.; Chen L.; Niu Y.-N.; Wu L.-Y.; Liang Y.-M.; *Tetrahedron Lett.*; (2009); 50; 2443–2445.

¹⁸ Qi X.; Ready J.M.; *Chem. Int. Ed.*; (2007); 46; 3242–3244.



Esquema 11.- Síntesis de 5-acilpirazoles por cicloadición 1,3-dipolar de compuestos de diazocarbonilos y alquinos.

Por su parte, Aggarwal y colaboradores¹⁹ informaron sobre un nuevo procedimiento *one-pot* para la síntesis regioespecífica de pirazoles 3,4,5 trisustituídos (**39**) por la reacción de cicloadición 1,3 dipolar de compuestos de la sal de la hidrazona (**37**) con alquinos (**38**). Esta sal se convierte al diazocompuesto por desproporción del tosilo (Ts). (**Esquema 12**).



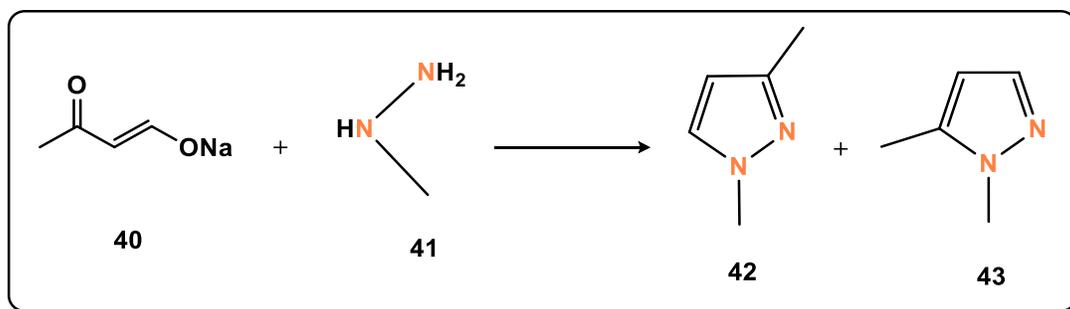
Esquema 12.- Síntesis One-Pot regioselectiva de pirazoles 3,4,5 trisustituídos.

1.1.2.3 Reacción de aldehídos y cetonas α, β -insaturados con hidracinas (III).

La obtención de los compuestos α, β -insaturados es de gran utilidad para obtener pirazolininas, esto es mediante la reacción entre una hidracina con un compuesto carbonílico α, β -insaturado. Como resultado se obtiene una hidrazona, que mediante el calor se reorganiza dando como producto la pirazolinina correspondiente. Algunas veces, la pirazolinina se forma tan fácilmente que la hidrazona no puede ser detectada.

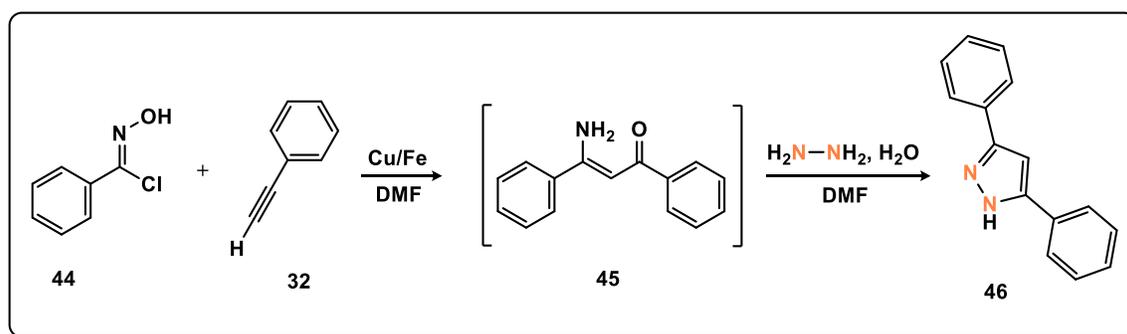
¹⁹ Aggarwal V.K., de V. Javier, Bonnert R.V.; *J Org Chem.*; (2003), 68, 5381-5383.

Con otros reactivos pueden surgir teóricamente dos pirazoles isoméricos y a veces, ambos pueden aislarse de la mezcla de reacción^{8,20}. Muchos factores estructurales y experimentales están involucrados en la formación selectiva de uno de los dos compuestos isoméricos, pero en la actualidad la influencia controladora de dichos factores no se comprende completamente⁸. La reacción de metilhidracina (**41**) con la sal de sodio de formilacetona (**40**) da una mezcla de dos pirazoles isoméricos (**42** y **43**) (Esquema 13).



Esquema 13.- Síntesis de pirazoles 3,5 disustituidos a partir de formilacetona.

Kovacs y colaboradores²¹. desarrollaron un nuevo proceso para la síntesis de 3,5 pirazoles sustituidos (**46**) mediante acoplamiento cuprocatalizado entre un alquino (**32**) y una oxima (**44**) en dimetilformamida (DMF), que proporciona la aminoenona (**45**), que a su vez se transformó en pirazoles con la adición de hidracina en un procedimiento sencillo One-pot. (Esquema 14).



Esquema 14.- Síntesis de pirazoles 3,5 disustituidos a partir de una oxima.

Gonzalez-Ortega²² y Dominguez^{20,23} de forma independiente han descrito una metodología alternativa para emplear compuestos de 1,3-dicarbonilos

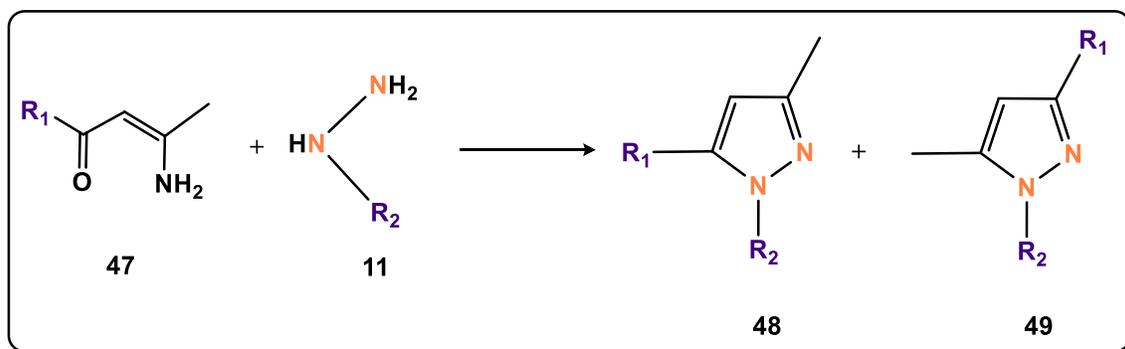
²⁰ Gupton J. T.; Clough S. C.; Miller R. B.; Norwood B. K.; Hickenboth C. R.; Chertudi I. B.; Cuatro S. R.; Petrich S. A.; Hicks F. A.; Wilkinson D. R.; Sikorski J. A.; *Tetrahedron.*; (2002); 58, 5467.

²¹ Kovacs S.; Novak Z.; *Tetrahedron.*; (2013); 69; 8987–9893.

²² Alberola A.; Bleye L. C.; Gonzalez-Ortega A.; Sadaba M. L.; Sanudo M. C.; *Heterocycles.*; (2001); 55; 331.

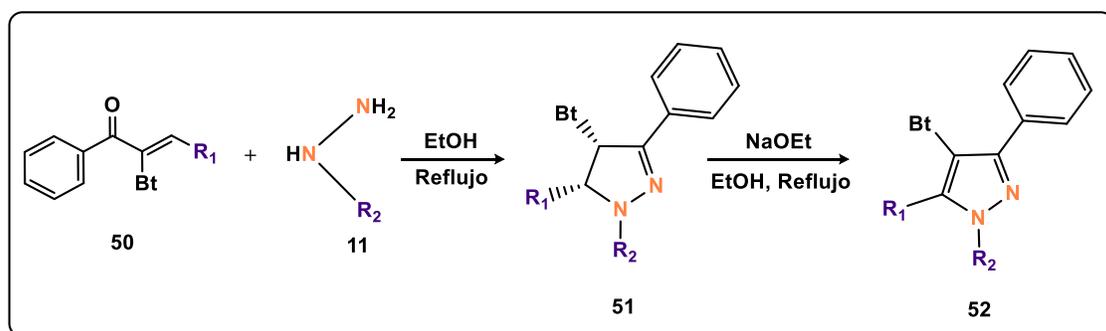
²³ Olivera R.; Sanmartin R.; Dominguez, E.; *J. Org. Chem.*; (2000); 65; 7010.

enmascarados como las β -aminoenonas (**47**). Las β -aminoenonas reaccionan con los derivados de la hidracina (**11**) para proporcionar 1,3,5 pirazoles trisustituidos regioselectivamente (**48 y 49**) como se muestra en el **Esquema 15**.



Esquema 15.- Síntesis de pirazoles 1,3,5 trisustituidos a partir de β -aminoenonas.

Katritzky y colaboradores²⁴, describieron la síntesis de 1-metil (aril) -3-fenil 5-alquil (aril) pirazoles (**52**) mediante una reacción de condensación regioselectiva de -benzotriazolilenonas (**50**) con metil y fenilhidrazinas (**11**). Las pirazolinas intermedias (**51**) se tratan luego en un medio básico para dar los pirazoles esperados con rendimientos del 50-94% después de la eliminación del benzotriazol. La ventaja de usar el grupo benzotriazol (Bt) reside en el hecho de que el protón en la posición se vuelve más ácido y, por lo tanto, permite la funcionalización en la posición 4 del núcleo de pirazolina, permitiendo así el acceso a pirazoles tetrasustituidos (**52**) (**Esquema 16**).

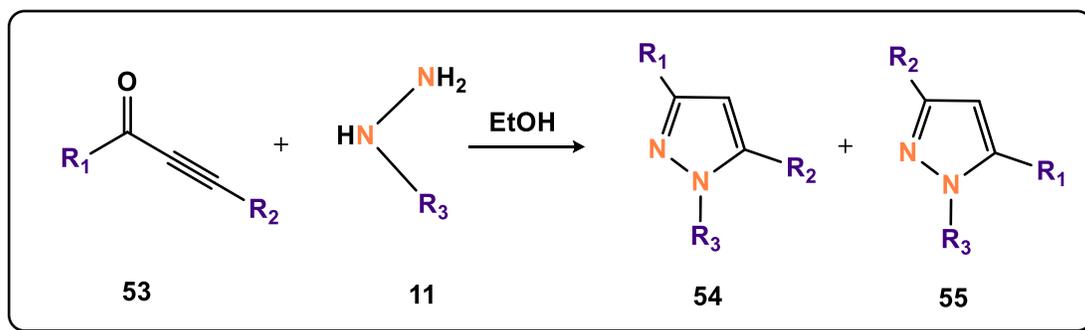


Esquema 16.- Síntesis de pirazoles tetrasustituidos a partir de benzotriazolilenonas.

La reacción de ciclocondensación de derivados de hidracina (**11**) sobre cetonas acilénicas (**53**) para formar pirazoles se conoce desde hace más de 100

²⁴ Katritzky A.R.; Wang M.; Zhang S.; Voronkov M.V.; Steel P.J.; *J. Org. Chem.*; (2001); 66; 6787–6791.

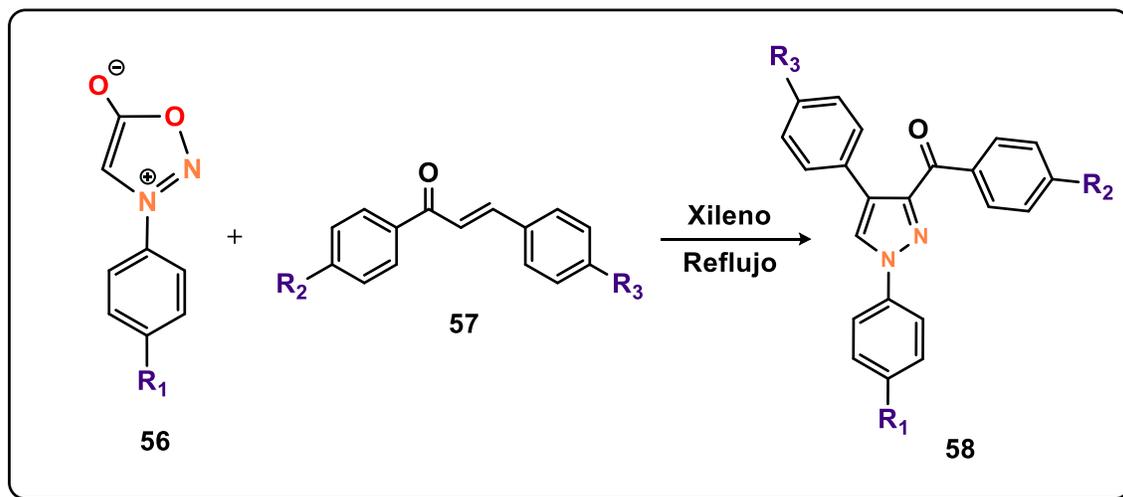
años²⁵. Sin embargo, la reacción nuevamente da como resultado una mezcla de dos regioisómeros (**54** y **55**) (Esquema 17).



Esquema 17.- Síntesis de pirazoles sustituidos a partir de cetonas acetilénicas.

1.1.2.4 Otros métodos de síntesis.

Los pirazoles pueden obtenerse mediante una reacción de cicloadición de sidnonas, así como lo describieron Chen y colaboradores²⁶ en la síntesis de un pirazol trisustituido (**58**), por cicloadición 1,3-dipolar de arilsidnonas (**56**) y cetonas insaturadas (**57**) en xileno seco (Esquema 18).

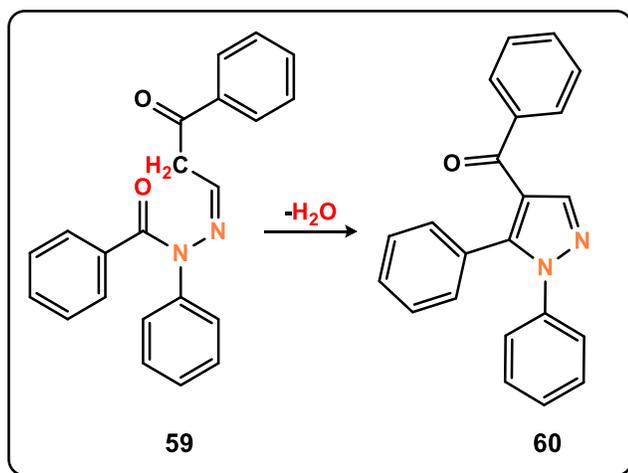


Esquema 18.- Síntesis de pirazoles sustituidos a partir de cicloadición de sidnonas.

Otro método para la síntesis de pirazoles es por el cierre de anillo en las posiciones 4 y 5. La síntesis de los pirazoles a partir de las acilhidrazonas (**59**) de los compuestos β -dicarbonilo implica el cierre del anillo entre los átomos de carbono 4 y 5 del anillo de pirazol⁸ (**60**). (Esquema 19).

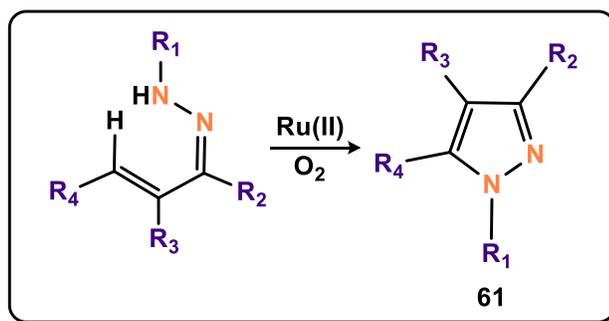
²⁵ Moureu, C.; Delange, R.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*; (1901); 25; 302–313.

²⁶ Chen F.; Liu F.-M.; Shi H.; Chen S.-L.; *Monatsh. Chem. Chem. Mon.*; (2013); 144; 879–884.



Esquema 19.- Síntesis de los pirazoles por cierre de anillo en las posiciones 4, 5.

En 2012, se informó un nuevo método de acoplamiento del C-N oxidativo catalizado por Ru (II) para la síntesis de pirazoles tri- y tetrasustituidos altamente diversificados. (**Esquema 20**). El oxígeno se emplea como el oxidante que desempeña un papel esencial en el ciclo catalítico de la activación del enlace C-H. Este método es útil para hacer una variedad de pirazoles multisustituidos (**61**), la mayoría de los cuales son difíciles de acceder con métodos convencionales. La reacción demuestra una excelente reactividad, alta tolerancia de los grupos funcionales y altos rendimientos²⁷.



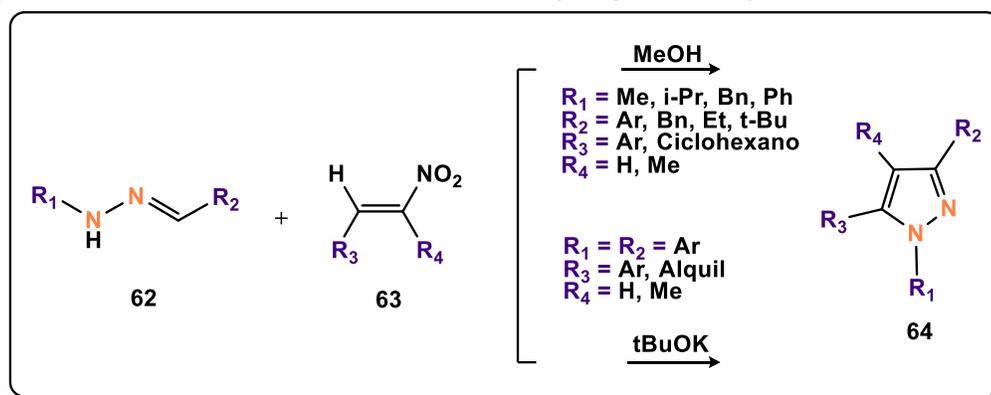
Esquema 20.- Síntesis de pirazoles tri- y tetrasustituidos por acoplamiento de C-N.

Los pirazoles sustituidos en 1,3,4,5 (**64**) se sintetizaron regioselectivamente en rendimientos moderados a buenos por Deng y Mani²⁸ a partir de la hidrazona (**62**) y una nitroolefina (**63**) en metanol. Como resultado de este trabajo, los mismos autores propusieron otra estrategia de síntesis basada en el uso de los mismos sustratos que condujo selectivamente a los 1,3,4 pirazoles sustituidos. En este nuevo enfoque, la ciclocondensación de nitroolefinas (**63**) con hidrazonas (**62**) se

²⁷ Hu J., Chen S., Sun Y., Yang J., Yu R.; *Org. Lett.*; (2012); 14(19); 5030-5033.

²⁸ Deng X.; Mani N.S.; *Org. Lett.*; (2006); 8; 3505–3508.

lleva a cabo utilizando una base fuerte tal como t-BuOK. Después del tratamiento con un ácido fuerte, se obtiene el pirazol (**64**) deseado en forma de un solo isómero regioespecífico con excelentes rendimientos²⁹ (**Esquema 21**).



Esquema 21.- Síntesis de pirazoles 1,3,4,5-sustituidos por hidrazonas y nitroolefinas.

1.1.3 Aplicaciones de los pirazoles.

El pirazol tiene aplicaciones en diversas áreas como la tecnología, la medicina y también, se le ha encontrado uso como componente básico en la síntesis orgánica para el diseño de productos agroquímicos y como ligantes bifuncionales para la catálisis de metales¹.

El pirazol es la estructura principal de varios compuestos que presentan actividad farmacológica importante y que se emplean por sus propiedades antibacterianas³⁰, antidepresivas³¹, antihiper glucémicas³², antihipertensivas³³, antiinflamatorias³⁴, antitumorales³⁵, anticonvulsivas, antihelmínticas, antituberculosas, antimicrobianas, antioxidantes, analgésicas, antipiréticas,

²⁹ Deng X.; Mani N.S.; Org. Lett.; (2008); 10; 1307–1310.

³⁰ a) Daidone G.; Maggio B.; Plescia S.; Raffa D.; Musiu C.; Milia C.; Perra G.; Marongiu M.E.; Eur. J. Med. Chem.; 33 (1998); 375-382. b) Haque T. S.; Tadesse S.; Marcinkeviciene J.; Rogers M.J.; Sizemore C.; Kopcho L.M.; Amsler K.; Ecret L.D.; Zhan D.L.; Hobbs F.; Slee A.; Trainor G.L.; Stern A.M.; Copeland R.A.; Combs A.P.; J. Med. Chem.; 45 (2002); 4669-4678. c) Finn J.; Mattia K.; Morytko M.; Ram S.; Yang Y.; Wu X.; Mak E.; Gallant P.; Keith. D.; Bioorg. Med. Chem. Lett.; 13 (2003); 2231-2234. d) Castagnolo D.; Manetti F.; Radi M.; Bechi B.; Pagano M.; De Logu A.; Meleddu R.; Saddi M.; Botta M.; Bioorg. Med. Chem.; 17 (2009); 5716-5721.

³¹ Moore K.W.; Bonner K.; Jones E.A.; Emms F.; Leeson P.D.; Marwood R.; Patel S.; Rowley M.; Thomas S.; Carling. R.W.; Bioorg. Med. Chem. Lett.; 9 (1999); 1285-1290.

³² a) Bauer V.J.; Dalalian H.P.; Fanshawe W.J.; Safir S.R.; Tocus E.C.; Boshart C.R.; J. Med. Chem.; 11 (1968); 981-984. b) Kees K.L.; Fitzgerald J.J.; Steiner K.E.; Mattes J.F.; Mihan B.; Tosi T.; Mondoro D.; McCaleb M.L.; J. Med. Chem.; 39 (1996); 3920-3928.

³³ a) Almansa C.; Gomez L.A.; Cavalcanti F.L.; Arriba A.F.; Rafanell J.D.; Form J.G.; J. Med. Chem.; 40 (1997); 547-558. b) Ashton W.T.; Hutchins S.M.; Greenlee W.J.; Doss G.A.; Chang R.S.; Lotti V.J.; Faust K.A.; Chen T.B.; Zingaro G.J.; J. Med. Chem.; 36 (1993); 3595-3605.

³⁴ Nargund L.V.G.; Hariprasad V.; Reddy G.R.N.; J. Pharm. Sci.; 81 (1992); 892-894.

³⁵ a) Fink B.E.; Mortensen D.S.; Stauffer S.R.; Aron Z.D.; Katzenellenbogen J.A.; Chem. Biol.; 6 (1999); 205-219. b) Stauffer S.R.; Katzenellenbogen J.A.; J. Comb. Chem.; 2 (2000) 318-329.

antiarrítmicas, tranquilizantes, relajantes musculares, psicoanalépticas, antiepilépticas, antidiabéticas, inhibidoras de la monoamino-oxidasa³⁶, antifúngicas, anticancerígenas, antivirales³⁷, antipsicóticas y antiobesidad⁴.

Los derivados del pirazol han atraído una atención especial en el descubrimiento de fármacos debido a sus diversos potenciales quimioterapéuticos³⁸.

Se conoce que tanto el pirazol como varios de sus derivados *N*-sustituidos son inhibidores de la alcoholdehidrogenasa hepática, por lo que son utilizados como agentes terapéuticos en casos de envenenamiento por metanol³⁹.

Por otra parte, existen derivados pirazólicos como el difenamizol (**65**), un *N*-fenil derivado que posee una actividad **analgésica** comparable con la de la aspirina, mientras que su acción antiinflamatoria es mayor⁴⁰.

Se reportaron derivados de pirazolinas con actividades **antinociceptivas**¹ (reversión de los síntomas del dolor). Los compuestos **66** y **67** mostraron las actividades antinociceptivas más altas y sugirieron que la sustitución del grupo dimetil en el anillo aromático puede aumentar las actividades biológicas.

Otros derivados del pirazol que fueron reportados con actividades **antidepresivas**⁴¹ (**68**), **antiobesidad**⁴² (**69**) y **antipsicótica**⁴³ (**70**), se muestran en la **Figura 4**.

Un potente agente analgésico y **antiinflamatorio** es el fármaco conocido como Celecoxib (**71**) 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-pirazol-1-il], que inhibe la enzima ciclooxigenasa (COX-2)⁴⁴. Se ha reportado un compuesto que posee actividad **antimicrobiana** (**72**) observando que su actividad biológica es mayor a la referencia estándar de nimesulida y ciprofloxacino, respectivamente¹.

Asimismo, existen derivados pirazólicos pertenecientes al grupo de las sulfonamidas como el sulfafenazol (**73**) y el sulfazamet (**74**), cuya actividad **antibacteriana** ha sido probada contra *Escherichia coli*⁹. También se han

³⁶ Guameri M.; *Bull. Chim. Farm.*; (1960); 99; 259.

³⁷ a) Fustero S.; Sánchez-Roselló M.; Barrio P.; Simón-Fuentes A.; *Chem. Rev.*; 111 (2011); 6984–7034. b) Ansari A.; Ali A.; Asif M.; *New J. Chem.*; 41 (2017); 16–41.

³⁸ a) Bouabdallah I.; M'Barek L.A.; Ziad A.; Ramdani A.; Zidane I.; Melhaoui A.; *Nat. Prod. Res.*; 21 (2007); 298–302. b) Abdel-Hafez E.S.M.N.; Abuo-Rahma G.E.D.A.A.; Abdel-Aziz M.; Radwan M.F.; Farag H.H.; *Bioorg. Med. Chem.*; 17 (2009); 3829–3837. c) Lv P.C.; Li H.Q.; Sun J.; Zhou Y.; Zhu H.L.; *Bioorg. Med. Chem.*; 18 (2010); 4606–4614.

³⁹ Blomstrand R.; Ellin. A.; *Arch. Biochem. Biophys.*; 199 (1980); 591–605.

⁴⁰ Tsurumi K.; Abe. A.; Fujimura H. A.; Nagasaka M.; Miyake H.; *Folia Pharmacol. Jpn.*; 72 (1976); 41–52.

⁴¹ Luttinger D.; Hlasta D.J.; *Annu. Rep. Med. Chem.*; (1987); 22; 21–30.

⁴² Hampp C.; Hartzema A.G.; Kauf, T.L.; *Cost-utility analysis of rimonabant in the treatment of obesity. Value Health*; (2008); 11; 389–399.

⁴³ Uslaner, J.M.; Parmentier-Batteur, S.; Flick, R.B.; Surles, N.O.; Lam, J.S.; McNaughton, C.H.; *Neuropharmacology*; (2009); 57; 531–538.

⁴⁴ Palomer A.; Cabre F.; Pascual J.; Trujillo M. A.; Entrena A.; Gallo M. A.; García L.; Mauleon D.; Espinosa A.; *J. Med. Chem.*; 45 (2002); 1402–1411.

sintetizado análogos del antibiótico ascomicina que contienen en su estructura el anillo de pirazol⁴⁵.

Por otra parte, el 3,5-dimetilpirazol (**75**) posee actividad **hipoglucémica**⁴⁶ debido a que un producto de su metabolismo, el correspondiente ácido 5-carboxílico, actúa sobre el tejido adiposo inhibiendo la lipólisis, promoviendo la conversión de glucosa en triglicérido y estimulando la glucogénesis. (**Figura 4**).

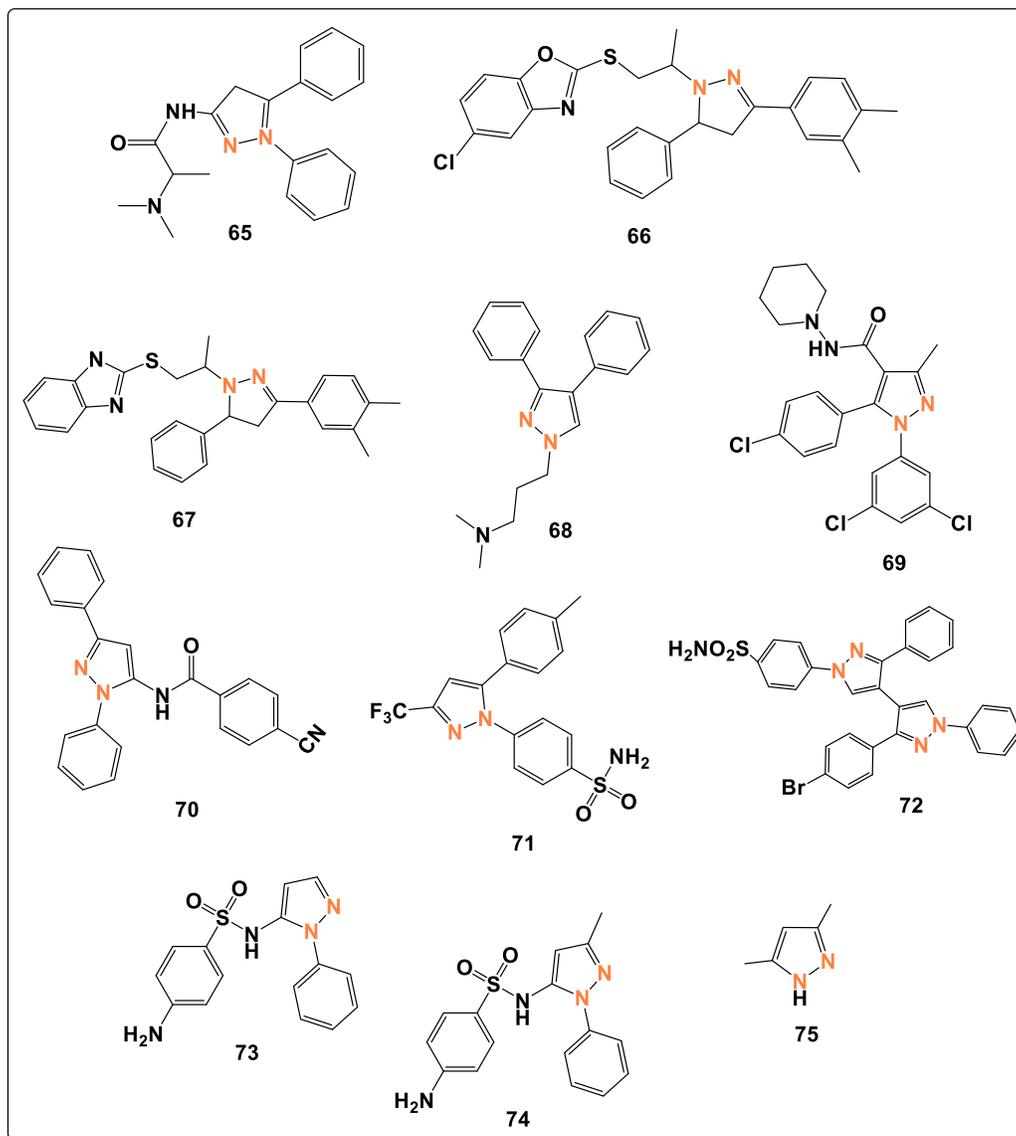


Figura 4.- Pirazoles utilizados en diferentes campos de aplicación.

⁴⁵ Or. Y. S.; Clark R. F.; Xie Q.; McAlpine J.; Whittern D. N.; Henry R.; Luly J. R.; *Tetrahedron.*; 49 (1993); 8771-8786.

⁴⁶ Windholz M.; *The Merck Index.*; 9° ed. Merck & Co.; Rahway.; New Jersey (1976).

1.2 Ferroceno.

El bis(η^5 -ciclopentadienil)-hierro (II), conocido como ferroceno (Fc) (**76**) es un compuesto órgano-metálico perteneciente a la familia de los metallocenos, de apariencia roja oscura, cuya estructura química tipo “sándwich” se conforma por dos anillos ciclopentadienilo (Cp) unidos a un átomo de hierro mediante una fuerte interacción covalente formando dos planos paralelos.

Uno de sus atributos es que puede aceptar y donar electrones, debido a que los anillos de ciclopentadienilo en el ferroceno son de carácter aromático, por ello tienen la propiedad de sufrir con facilidad reacciones de sustitución aromática produciéndose 1×10^6 veces más rápido que en el benceno, por lo cual el ferroceno se empleó para la producción de las materias primas⁴⁷.

El ferroceno se sintetizó en 1951 por Kealy y Pauson⁴⁸, su estructura cristalina fue determinada por Otto Fischer y Reinhard Jira en 1952⁴⁹ y confirmada correctamente por Wilkinson, Woodward y colaboradores en 1975⁵⁰. (**Figura 5**)

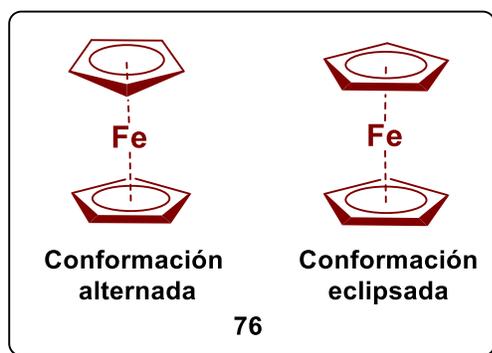


Figura 5.- Estructura del ferroceno propuesta por Wilkinson y Woodward.

1.2.1 Propiedades físicas y químicas del ferroceno.

El ferroceno es soluble en diclorometano, alcohol, éter etílico, benceno e insoluble en agua, con un punto de fusión de 173°C y sublima a 100°C . Las distancias interatómicas entre los enlaces carbono-carbono son de 1.41 \AA , y las distancias del hierro-ciclopentadienilo 1.65 \AA y el hierro-carbono 2.04 \AA . El compuesto es diamagnético, sin electrones desapareados y con un momento dipolar igual a cero. Se puede oxidar fácilmente para dar el catión ferricinio

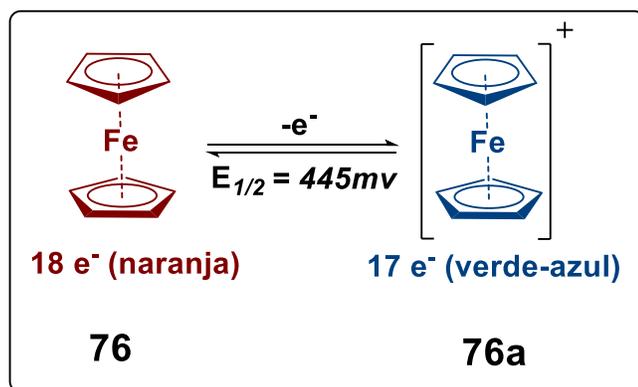
⁴⁷ Togni, A.; Tamio, H. *Ferrocenes*, VCH Publishers: Weinheim, (1995).

⁴⁸ Kealy, T. J.; Pauson, P.L. *Nature* (1951), 168, 1039.

⁴⁹ Fischer, E. O.; W Pfab; *Naturforsch; B7* (1952), 377-379.

⁵⁰ a) Wilkinson, G. J. *Organomet. Chem* (1975), 100, 273. b) Woodward, R.B.; Rosenblum, M. *J. Amer. Chem. Soc.* (1958), 80, 5443.

[diciclopentadienilhierro(III)] (**76a**) de color verde-azul en disoluciones diluidas. (**Esquema 22**).

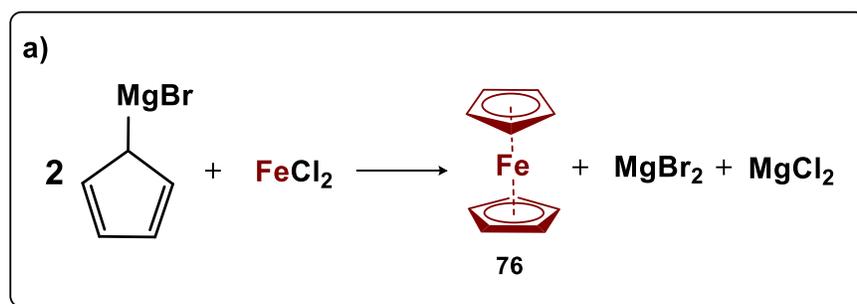


Esquema 22.- Oxidación del Ferroceno.

La oxidación del ferroceno se puede obtener electroquímicamente, fotoquímicamente o por agentes oxidantes tales como, HNO_3 , FeCl_3 , I_2 , Ag^+ y N-bromosuccinimida, obteniendo el catión ferricinio⁵¹ (**76a**).

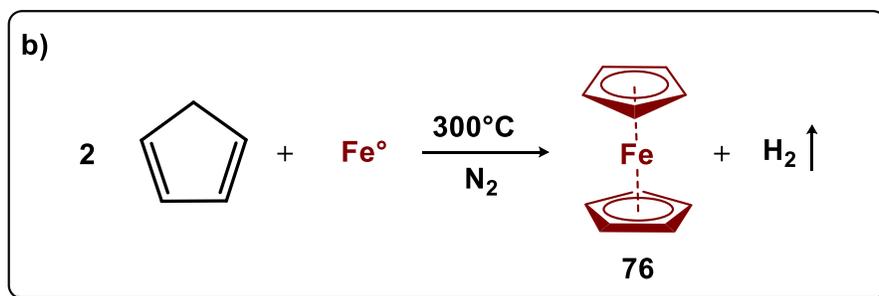
1.2.2 Síntesis del ferroceno.

En un intento por obtener el fulvaleno, a partir de la reacción propuesta por Kealy y Pauson⁴⁸ entre el ciclopentadienil magnesio y el cloruro ferroso, se sintetizó el ferroceno. (**Esquema 23a**). Más tarde, en 1952, Miller, Tebboth y Tremaine⁵² propusieron una síntesis alternativa partiendo de la reacción de los vapores de ciclopentadieno suspendido en nitrógeno con hierro elemental a 300°C. (**Esquema 23b**).



⁵¹ García R.; *Estudio computacional de la transferencia electrónica en triadas conjugadas-ferroceno-puente-aceptor*; (2015) Universidad de Murcia en España; Tesis Doctoral.

⁵² Miller, S.A.; Tebboth J.A.; Tremaine, J.F.; *J. Chem. Soc.*; 0 (1952);632-635.



Esquema 23: Síntesis del ferroceno: **a)** T. J. Kealy y P. L. Pauson, **b)** S. A. Miller, J. A. Tebboth, J. F. Tremaine.

1.2.3 Aplicaciones del ferroceno.

El ferroceno y sus derivados tienen un gran campo de aplicación y entre las más conocidas son: catálisis asimétrica⁵³, ciencia de materiales y óptica no lineal⁵⁴, preparación de biosensores⁵⁵, como componente de complejos para sistemas fotoquímicos⁵⁶, catálisis asimétrica⁵⁷ en el área biológica (catalizadores de paladio)⁵⁸ (**77**), agroquímica (ferroceniltriazoles con actividad antifúngica)⁵⁹ (**78**) y como propulsores de cohetes⁶⁰ (**79**). (Figura 6).

Se ha demostrado que la incorporación del ferroceno en diferentes moléculas orgánicas⁶¹ y fármacos⁶² reduce considerablemente su toxicidad. Además, se ha estudiado a fondo la actividad antitumoral in vitro e in vivo⁶³ de los derivados de

⁵³ Richards, C.J.; Locke, A.J.; *Tetrahedron: Assymetry* (**1998**), 9, 2377.

⁵⁴ Di Bella, S. *Chem Rev.* (**2001**), 30, 355.

⁵⁵ Beer, P.D. *Acc. Chem. Res.* (**1998**), 31, 71.

⁵⁶ Mallik, B.; Kuma, M.R. *Spectrochim. Acta* (**2005**), 61, 485.

⁵⁷ Biot C.; Glorian G.; Meciejewski L. A.; Brocard J. S.; Domarie O.; Blamplain G.; Millet P.; Georges A. J.; Abessolo H.; Dive D.; Lebibi J.; *J. Med. Chem.*; (**1997**); 40; 3751.

⁵⁸ Hanhan M. E.; Martínez-Mañez R.; Ros-Lis J. V.; *Tetrahedron Lett.*; 53; (**2012**); 2388-2391.

⁵⁹ Fang J. X.; Jin Z.; Li Z. M.; Liu W.; *Appl. Organomet. Chem.*; 17 (**2003**); 145-153.

⁶⁰ Sorádová Z.; Mazíková J.; Meciárová M.; Sebesta R.; *Tetrahedron Asymm.*; 26; (**2015**); 271-275.

⁶¹ **a)** Meunier P, Quattara I, Gautheron B, Tirouflet J, Camboli D, Besanson J, Boulay F *Eur J Med Chem.*; (**1991**); 26; 351. **b)** Popova LV, Babin VN, Belousov YuA, Nekrasov YuS, Snegireva AE, Borodina NP, Shaposhnikova GM, Bychenko OB, Raevskii PM, Morozova NB, Ilyina AI, Shitkov KG (**1993**); *Appl Organomet Chem.*; 7; 85. **c)** Snegur LV, Simenel AA, Nekrasov YuS, Morozova EA, Starikova ZA, Peregudova SM, Kuzmenko YuV, Babin VN, Ostrovskaya LA, Bluchterova NV, Fomina MM (**2004**); *J. Organomet. Chem.*; 689; 2473. **d)** Snegur LV, Nekrasov YuS, Sergeeva NS, Zhilina ZhV, Gumenyuk VV, Starikova ZA, Simenel AA, Morozova NB, Sviridova IK, Babin VN.; (**2008**); *Appl Organomet Chem.*; 22; 139. **e)** Simenel AA, Samarina SV, Snegur LV, Starikova ZA, Ostrovskaya LA, Bluchterova NV, Fomina MM.; (**2008**); *Appl Organomet Chem.*; 22; 276.

⁶² Yaschenko GN, Shashmurina AA, Gorelova GM, Evstigneeva NG, Alekseeva LV, Radina LB.; (**1978**); *Pharm. Chem. J.*; 12; 68.

⁶³ **a)** Snegur LV, Simenel AA, Nekrasov YS, Morozova EA, Starikova ZA, Peregudova SM, Kuzmenko YuV, Babin VN, Ostrovskaya LA, Bluchterova NV, Fomina MM.; (**2004**); *J. Organomet. Chem.*; 68; 2473. **b)** Oparin DA, Makhaev VD, Vilchevskaya VD, Zimatkina TI, Motylevich ZhV, Zimatkin SM, Zabrodskaya SV, Krylova AI, Gorelikova Yu.; (**1996**); *Pharm. Chem. J.* **c)** Kořpf-Maier P.; Kořpf H.; (**1987**); *Chem. Rev.*; 87; 1137. **d)** Kořpf-Maier P.; (**1994**); *Eur. J. Clin. Pharm.*; 47; 1. **e)** Babin VN, Raevskii PM, Shitkov KG, Snegur LV, Nekrasov YuS.; (**1995**); *Mendeleev. Chem. J.*; 39; 17. **f)** van Staveren DR, Metzler-Nolte N.; (**2004**); *Chem. Rev.*; 104;

ferroceno. Las sales de ferricinio (**76a**) son capaces de inhibir la síntesis de ADN mediante el bloqueo de la proliferación⁶⁴ o mediante la escisión de la hélice del ADN⁶⁵. El ferroceno incorporado en los compuestos heterocíclicos son eficaces contra los tumores sólidos de ratones^{63a,66} y las células tumorales humanas⁶².

Debido a su estructura única, las propiedades de permeación de la membrana, su estabilidad y no toxicidad, si el ferroceno se incorpora a menudo en las estructuras de compuestos potencialmente bioactivos puede mejorar sus actividades actuales o crear nuevas propiedades medicinales⁶⁷. (**Figura 6**).

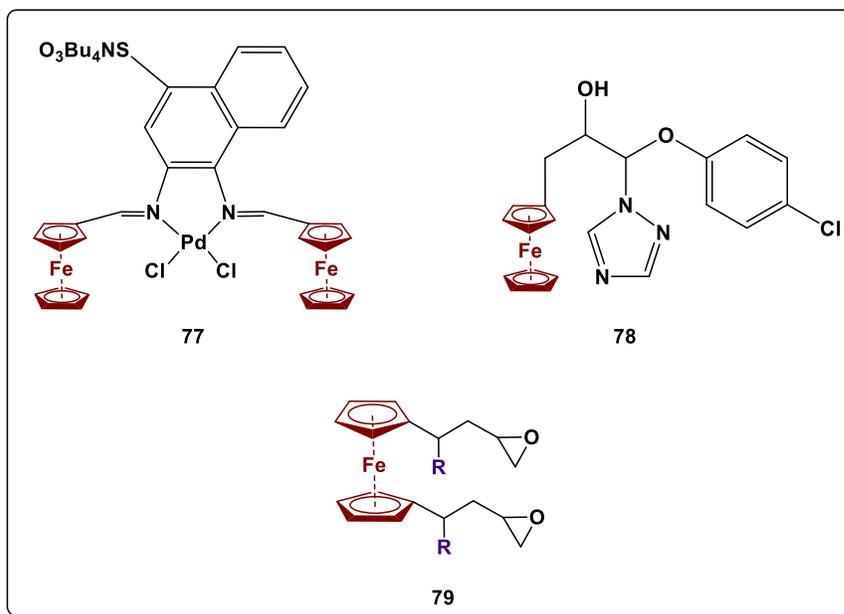


Figura 6.- Aplicaciones del ferroceno.

1.3 Ciclopropenonas y iones ciclopropenilo.

Las ciclopropenonas alifáticas o aromáticas, se han estudiado ampliamente⁶⁸. A continuación se presenta la información general sobre los métodos y las propiedades químicas de estos tipos de compuestos con sus análogos ferrocénicos.

5931. **g**) Neuse EW.; (2005); *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*; 15; 3. **h**) Schatzschneider U, Metzler-Nolte N.; (2006); *Angew. Chem. Int. Ed.*; 45; 1504.

⁶⁴ **a**) Jaouen G, Top S, Vessière A, Leclercq G, McGlinchey MJ.; (2004); *Curr. Med. Chem.*; 11; 2505. **b**) Vessière A, Top S, Beck W, Hillard E, Jaouen G.; (2006); *Dalton. Trans.*; 529; 19. **c**) Tabbi G, Cassino C, Cavigliolo G, Colangelo D, Ghiglia A, Viano I, Osella D.; (2002); *J. Med. Chem.*; 45; 5786.

⁶⁵ Tamura H., Miwa M.; (1997); *Chem. Lett.*; 26; 1177.

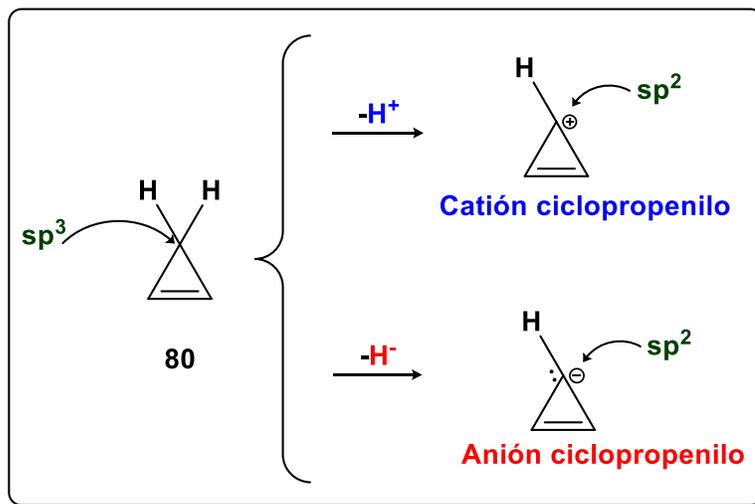
⁶⁶ Simenel AA, Morozova EA, Snegur LV, Zykova SI, Kachala VV, Ostrovskaya LA, Bluchterova NV, Fomina MM.; (2009); *Appl. Organomet. Chem.*; 23; 219.

⁶⁷ van Staveren D.R.; Metzler-Nolte N.; *Bioorganometallic chemistry of ferrocene.*; *Chem. Rev.*; 104 (2004) 5931-5985.

⁶⁸ Hong-Jian W.; Scheleyer P. V.; Wu J.; Wang Y.; Hai-Jun W.; *Int. J. Quantum. Chem.*; 111 (2011); 1031-1038.

1.3.1 Iones ciclopropenilos.

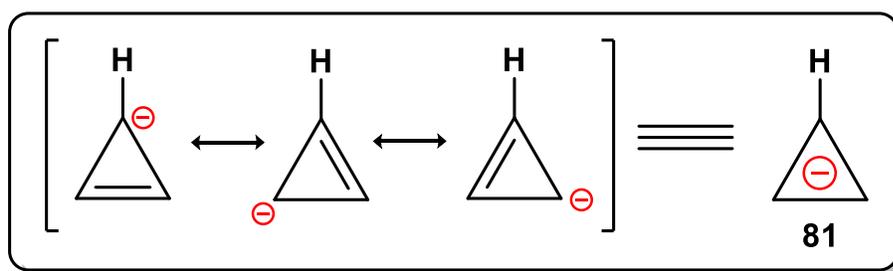
En el ciclopropeno (**80**), la hibridación del carbono **3** es sp^3 , si a este carbono se le abstrae un hidrógeno (H^+ o H^-), tendrá hibridación sp^2 y una continua deslocalización de los electrones π , que produce la formación de un anión o catión⁶⁹. (Esquema 24).



Esquema 24.- Iones ciclopropenílicos.

a) Anión ciclopropenilo.

El anión ciclopropenilo (**81**) es plano, tiene una deslocalización continua. Todos los carbonos del sistema cíclico tienen hibridación sp^2 y los orbitales "p" están disponibles para su deslocalización. (Esquema 25).



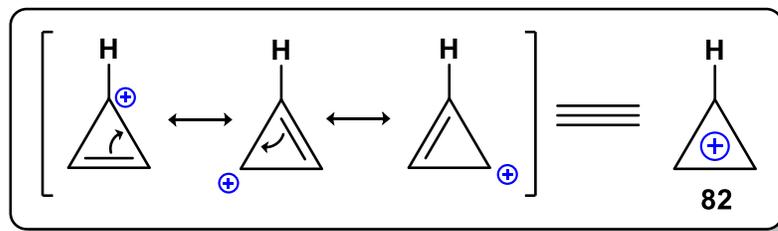
Esquema 25.- Anión ciclopropenilo.

El total de electrones deslocalizados es 4π y por lo tanto no cumple con la regla de Huckel, es antiaromático.

⁶⁹ Sánchez G. J.; *Estudio de la reactividad de las sales de diferrocenilciclopropenilo con bis-1,4-heteronucleófilos.*; (2018); UNAM; México; Tesis de doctorado.; 25-33.

b) Cation ciclopropenilo.

El catión ciclopropenilo (**82**), es plano, tiene una deslocalización de 2π electrones, por lo tanto, es aromático. Hay una deficiencia de electrones π dejando su estructura con carga (+). Todos los carbonos del sistema cíclicos son de hibridación sp^2 y los orbitales "p" están disponibles para su deslocalización, que le proporciona una estabilidad termodinámica, debido a su aromaticidad⁷⁰. (**Esquema 26**).



Esquema 26.- Cation ciclopropenilo.

1.3.2 Ciclopropenonas.

Desde la primera síntesis de la ciclopropenona (**83**) en 1959⁷¹, se ha recibido considerable atención debido a su aromaticidad. El anillo de tres miembros de la ciclopropenona tiene hibridación sp^2 , se caracteriza por tener alta estabilidad térmica⁷².

La química de la reactividad de las ciclopropenonas es explicada por los anillos electrofílicos sometidos a tensión. Y en reacciones con nucleófilos (**Esquema 27**), pueden existir en las siguientes posiciones:

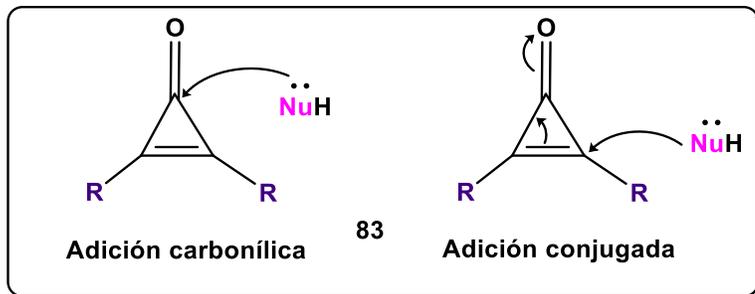
- Ataque nucleofílicos al átomo de carbono del grupo carbonílico con la obtención de productos de apertura o conservación del anillo de tres carbonos.
- Obtención de los productos por ataques nucleofílicos en C(2) o C(3) de átomos de carbono del anillo de ciclopropenonas con o sin conservación del anillo pequeño⁷³.

⁷⁰ Buphinder Mehta & ManjuMetha.; *Org. Chem.*; Ed. Eastern Economy.; (2000); 270-273.

⁷¹ Breslow R.; Haynie R.; Mirra J.; *J. Am. Chem. Soc.*; 81 (1959); 247-248.

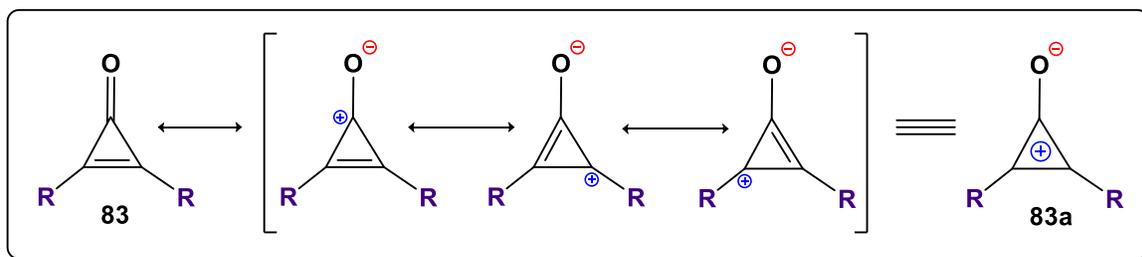
⁷² Poloukhine A. Popik.; V.V.; *J. Org. Chem.*; 68 (2003); 7833-7840.

⁷³ Komatsu K.; Kitawaga T.; *Chemical Reviews.*; 103 (2003); 1371-1427.



Esquema 27.- Reactividad de las ciclopropenonas.

El comportamiento químico de las ciclopropenonas (**83**) está afectado por su naturaleza polarizada. Una de las estructuras resonantes (**83a**) que permite explicar su reactividad es cuando existe una carga negativa en el oxígeno y una carga positiva en el anillo pequeño, que le confiere un carácter aromático de las ciclopropenonas. (**Esquema 28**).



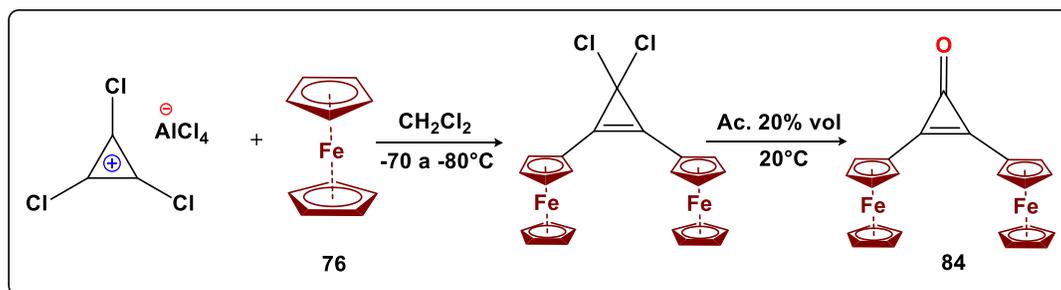
Esquema 28.- Reactividad de las ciclopropenonas.

a) Propiedades químicas de las ciclopropenonas.

Las ciclopropenonas son más básicas que las cetonas α,β -insaturadas. La introducción de sustituyentes olefínicos o aromáticos presentan conjugación en el anillo y disminuye la basicidad relativa.

1.3.3 2,3-diferrocenilciclopropenona.

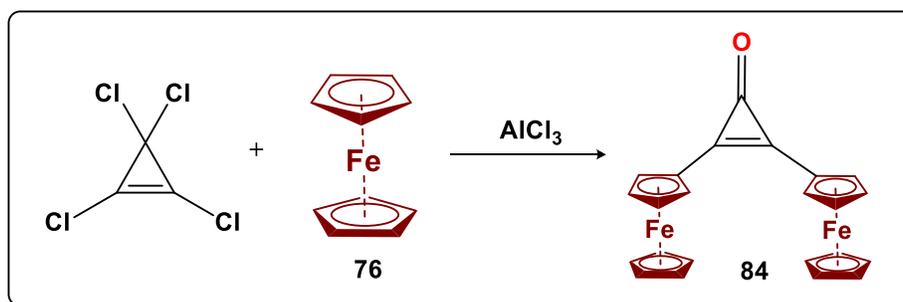
La primera síntesis de los derivados metalocenilciclopropenílicos sustituidos se llevó a cabo en 1975 por Agranat y colaboradores⁷⁴, que realizaron la síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**84**) a partir de las reacciones de sales de triclorociclopropenilo ($C_3Cl_3^+$, $AlCl_4^-$) en diclorometano con ferroceno (**76**), por agitación durante 5 horas a temperatura de entre -70 a $-80^\circ C$, después se le adicionó a la mezcla un 20% del volumen de solución de acetona y se mantuvo en agitación por 30 minutos a $20^\circ C$, se purificó en cromatografía de silica gel, con 7% de rendimiento. (Esquema 29).



Esquema 29.- Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona por Agranat.

En el año 2003 Klimova y colaboradores lograron obtener la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**84**) a partir de la alquilación del ferroceno⁷⁵ (**76**) con tetraclorociclopropeno en diclorometano con cloruro de aluminio a temperatura ambiente, con un rendimiento del 92% (Esquema 30).

Siendo un compuesto sólido, cristalino, de color rojo, estable a temperatura ambiente, se obtuvieron sus cristales en benceno y sus parámetros geométricos fueron demostrados por difracción de rayos X del monocristal (Figura 7).



Esquema 30.- Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona por Klimova.

⁷⁴ a) Agranat I.; Aharon-Shalom E.; *J. Am. Chem. Soc.*; 97-13 (1975); 3829-3820. b) Tobey S.W.; West.; *J. Am. Chem. Soc.*; 86 (1964); 4215-4216.

⁷⁵ Klimova E.; Klimova T.; Ramírez L.; Cinquantini A.; Corsini M.; Zanello D.; Hernández O. S.; Martínez M. G.; (2003); *Eur. J. Org. Chem.*; 4265.

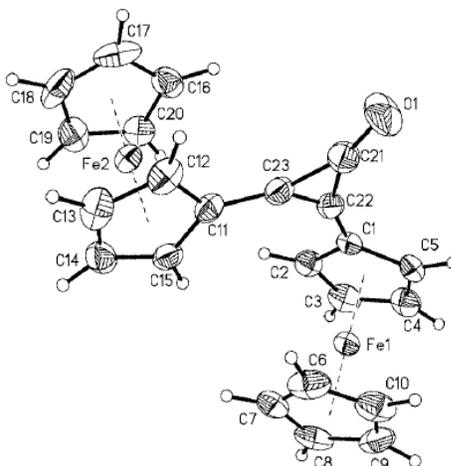
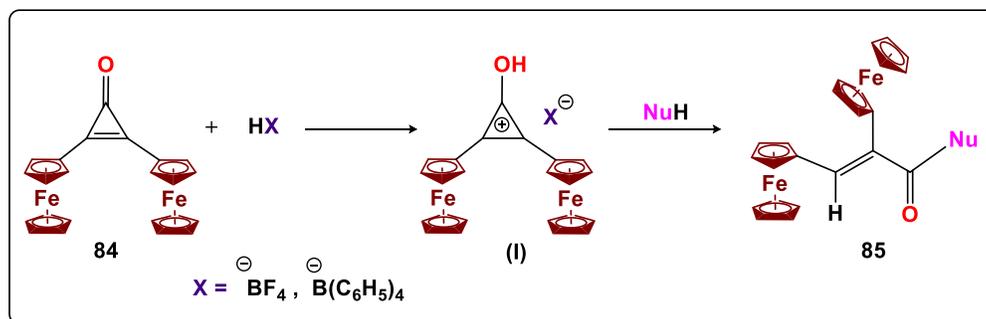


Figura 7.- Difracción de rayos X de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (CCDC 211050).

Los efectos de los fragmentos ferrocénicos en la estabilidad del carácter aromático de la ciclopropenona, se demuestran al llevar a cabo reacciones regio y estereoselectivas con transformaciones químicas de las ciclopropenonas que son de interés, porque se obtienen compuestos accesibles como materia prima para la síntesis de diversos derivados funcionalizados con ferroceno.

El carácter aromático de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**84**) se manifiesta por su estabilidad a la termólisis y la adición de diversos ácidos (AcOH, HCl)⁷⁶.

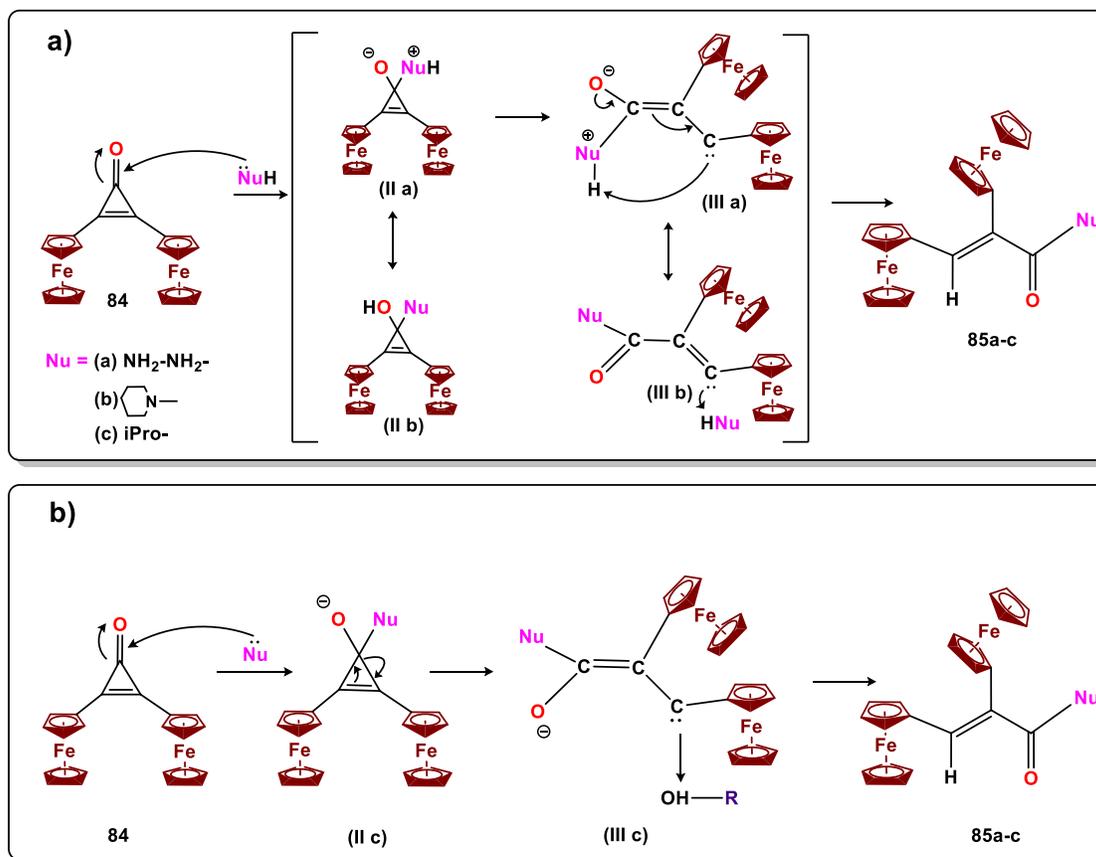
El tratamiento de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**84**) con HBF_4 ⁷⁵, $\text{HB}(\text{C}_6\text{H}_5)_4$, permite la formación rápida y fácil de los cationes hidroxi(diferrocenil)ciclopropenilo, los cuales son estables a temperatura ambiente y que reaccionan fácilmente con diferentes mononucleófilos con la desprotonación de la sal hidroxi(diferrocenil)ciclopropenilo (**I**) y la formación de derivados de ácidos 2,3-diferrocenilacrílicos (**85**) (**Esquema 31**).



Esquema 31.- Reacciones de formación de ácidos 2,3-diferrocenilacrílicos.

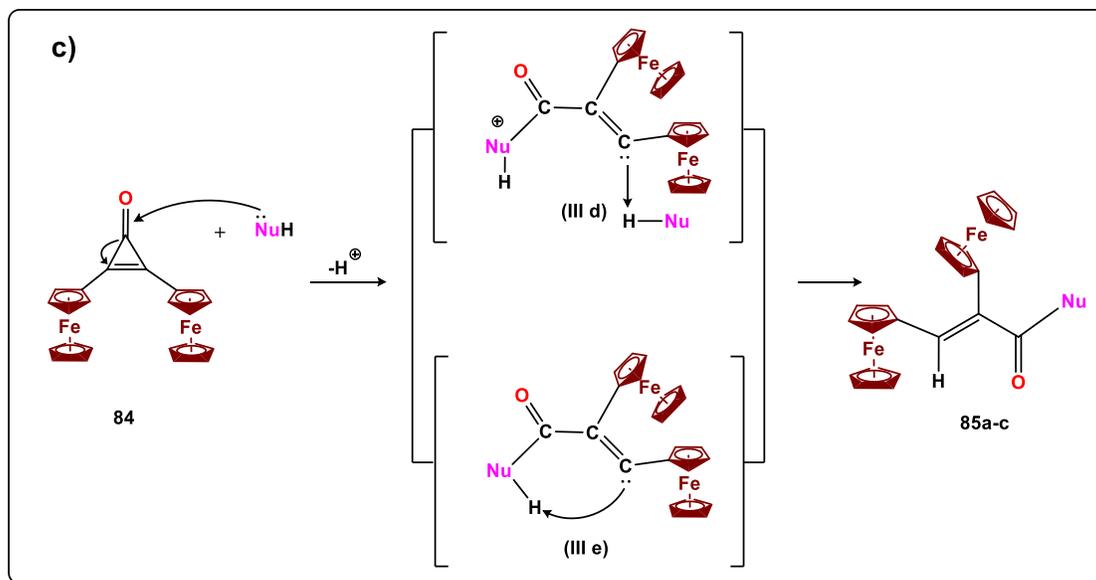
⁷⁶ Klimova E. I.; Klimova T.; Ruíz R. L.; Mendez S. J.M.; Hernández O. S.; Martínez G. M.; *Russian Chemical Bulletin, International Edition*; 53-4 (2004); 834-841.

También la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**84**) reacciona fácilmente con mononucleófilos tales como RNH₂, RONA, ArONa, RMgX^{75,77}, RLi⁷⁸, etc. Con estos nucleófilos se obtienen los productos de reacción como resultados de los ataques nucleofílicos en C(1) del átomo de carbono de la 2,3-diferrocenilciclopropenona, los productos intermediarios (**IIa,b**) que no son estables, sufren una rápida apertura del ciclo de tres miembros en vinilcarbenos (**IIIa-d**), (**Esquema 32 a,b,c**). Los intermediarios (**IIIa-c**), por las transformaciones intra o intermoleculares, se obtienen los derivados diferrocenilacrílicos⁷⁵ (**85a-c**).



⁷⁷ Klimova T.; Klimova E. I.; Mendez S. J.M.; Hernández O. S.; Martínez G. M.; *Eur J. Org. Chem.*; (**2005**);4406-4413.

⁷⁸ Klimova T.; Klimova E. I.; Hernández O. S.; Esquivelzeta R. M.; Ruiz R. L.; Martínez G. M.; *J. Org. Chem.*; **689** (**2004**); 2395-2400.



Esquema 32.- Reacciones de apertura del anillo de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.

En la **Figura 8**, se muestra la difracción de rayos X de monocristal de isopropil-2,3-diferrocenilacrilato (**85c**).

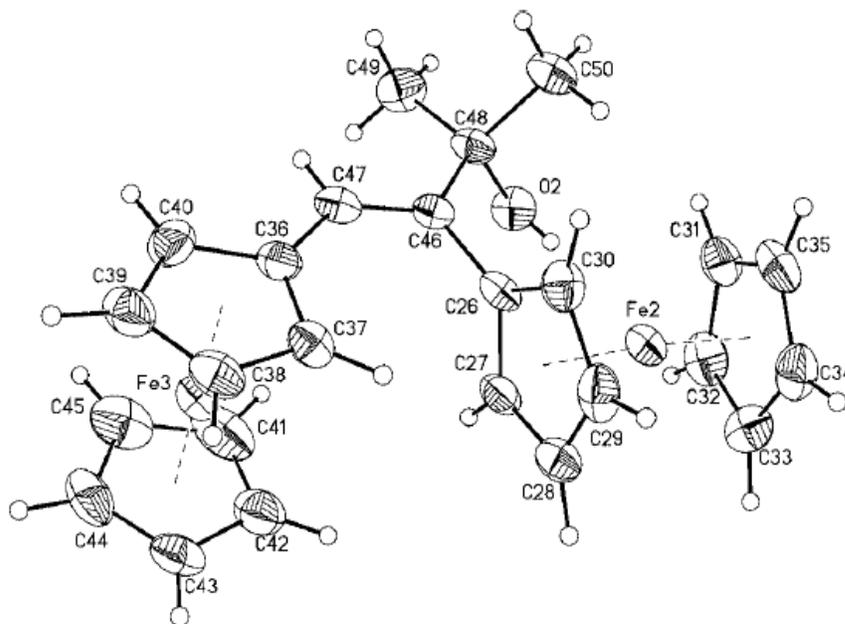
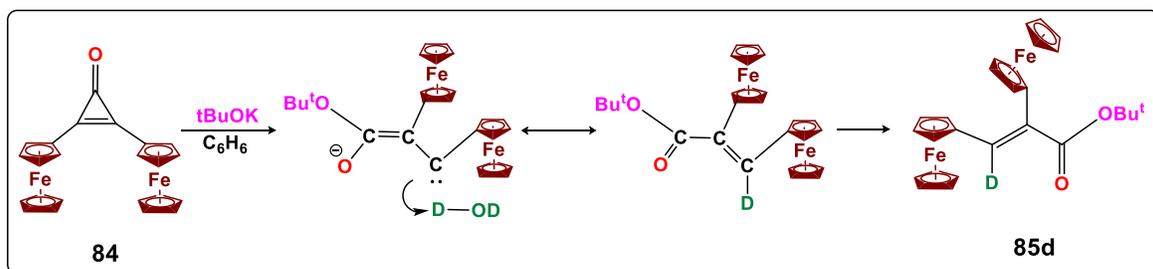


Figura 8.- Difracción de rayos X del isopropil-2,3-diferrocenilacrilato (**85c**).

La 2,3-diferrocenilciclopropenona (**84**) sufre reacciones de apertura del anillo, por ejemplo, si reacciona en presencia de *ter*-butóxido de potasio en benceno (o algún disolvente aprótico) y si a la mezcla de reacción se le adiciona D₂O, se obtiene

el producto *ter*butil-*cis*-2,3-diferrocenilacrilato (**85d**), confirmada por los datos de RMN de ^1H , contenido con un 85% de deuterio⁷⁵. (**Esquema 33**).



Esquema 33.- Reacción de obtención del *ter*butil-*cis*-2,3-diferrocenilacrilato.

Lo anterior se debe a que el alcóxido (*ter*-butóxido de potasio) es un nucleófilo suficientemente bueno como para producir una sustitución nucleofílica sobre los carbonos electrofílicos del anillo, es decir, esto ocurre en el carbono menos sustituido del anillo (apertura b o "normal"), debido a que el ataque procede mediante un mecanismo tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ donde los impedimentos estéricos y la mayor activación relativa del carbono metilénico favorecen el ataque sobre este último⁷⁹.

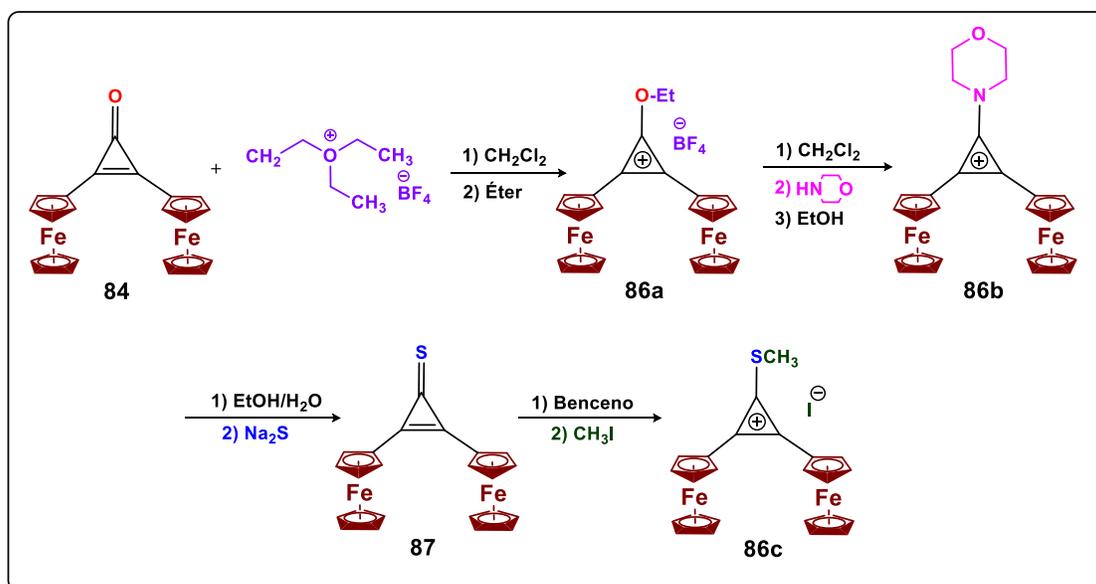
1.3.4 Síntesis de cationes diferrocenilciclopropenilos.

La obtención de las sales de 2,3-diferrocenilciclopropenilo (**86a-c**) se efectúa por medio de una serie de etapas, partiendo de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**84**) que es el punto de partida para la síntesis de los diferentes cationes⁶⁹: primero se obtiene el tetrafluoroborato de 2,3-diferrocenil-1-etoxiciclopropenilo (**86a**), a partir de la reacción de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**84**) con tetrafluoroborato de trietiloxonio en diclorometano como un sólido color rojo, estable a temperatura ambiente. A su vez, el 2,3-diferrocenil-1-etoxiciclopropenilo (**86a**), es materia prima para la formación del catión 2,3-diferrocenil-1-morfolinociclopropenilo (**86b**), obtenido por medio de la adición de morfolina en diclorometano y su posterior precipitación en etanol.

El catión 2,3-diferrocenil-1-morfolinociclopropenilo (**86b**) reacciona con Na_2S y se sintetiza la 2,3-diferrocenilciclopropentona (**87**).

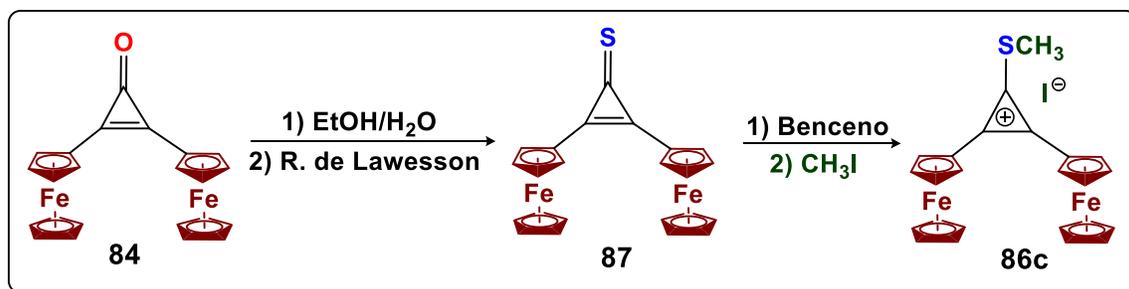
Finalmente, a la 2,3-diferrocenilciclopropentona (**87**), se le adiciona el yoduro de metilo y se obtiene el yoduro de 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo (**86c**). (**Esquema 34**).

⁷⁹ Allen Sir G.; Bevington J.C.; Tsuruta T.; Kawakami Y.; Boileau S.; "Comprehensive Polymer Science" Eds. Eastmond G.C.; Ledwith A.; Russo S.; Sigwalt P.; Pergamon Press, Oxford Vol. 3; (1989); 457, 467.



Esquema 34.- Síntesis de los cationes 2,3-diferrocenilciclopropenilo a partir de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.

Otra vía para la síntesis del yoduro de 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo (**86c**), es partiendo de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**84**) con reactivo de Lawesson en tolueno para la formación de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**87**), que a su vez se hace reaccionar con yoduro de metilo y como resultado de la formación del yoduro de 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo (**86c**). Esta ruta cumple con el punto de vista de la Química Verde, el cual sugiere la reducción del número de etapas en la vía de síntesis⁸⁰. (**Esquema 35**).



Esquema 35.- Síntesis vía reactivo de Lawesson del yoduro de 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo.

⁸⁰ Guerrero R. C.; *Heterociclos S-sustituídos diferrocenílicos, Síntesis y caracterización.*; (2018); UNAM; México; Tesis de licenciatura.; 19.

1.4 Ferrocenilpirazoles.

Los compuestos heterocíclicos que contienen uno o más sustituyentes ferrocenílicos, son precursores útiles para la síntesis de nuevos derivados metalocénicos. Son importantes por su potencial en la actividad biológica. Recientes publicaciones han logrado la combinación con *N*-heterociclos distintos de utilidad farmacológica activa entre ellos pirazolinas y pirazoles⁸¹. La integración de un grupo ferrocenilo en los pirazoles puede mejorar o generar nuevas actividades biológicas⁸², además de que los compuestos obtenidos disminuyen en gran medida su toxicidad en comparación con el compuesto inicial⁸³.

1.4.1 Síntesis de los ferrocenilpirazoles.

Las síntesis de pirazoles se basan principalmente en reacciones de 1,3 dicetonas con hidracinas o en la oxidación de 2-pirazolininas. Ambos métodos son prácticamente inaplicables a la preparación de ferrocenilpirazoles, ya que las 1,3-dicetonas con sustituyentes de ferrocenilo generalmente no son accesibles, y los métodos oxidativos pueden provocar la destrucción del sustituyente de metaloceno⁸⁴.

En los últimos años, se ha dedicado un gran esfuerzo a la síntesis de nuevos derivados de ferroceno, ya que estos adecuadamente funcionalizados podrían ser utilizados con un gran potencial antitumoral⁸⁵. Actualmente el estudio de los pirazoles sustituidos con ferrocenilo es muy limitado⁸⁶.

⁸¹ Kunar, V.; Zsoldos-Mády V.; Simon K.; Csámpai A.; Sohár P.; *J. Organomet. Chem.*; **(2005)**; 690; 4018-4026.

⁸² **a)** Xie Y.S.; Pan X.H.; Zhao B.X.; Liu J.T.; Shin D.S.; Zhang J.H.; Zheng L.W.; Zhao J.; Miao J.Y.; *J. Organomet. Chem.*; 693 **(2008)**; 1367-1374. **b)** Damljanovic I.; Vukicevic M.; Radulovic N.; Palic R.; Ellmerer E.; Ratkovic Z.; Joksovic M. D.; Vukicevic R. D.; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*; 19 **(2009)**; 1093-1096. **c)** Shen S.L.; Zhu J.; Li M.; Zhao B.X.; Miao J.Y.; *Eur. J. Med. Chem.*; 54 **(2012)**; 287-294. **d)** Joksovic M.D.; Markovic V.; Juranic Z.D.; Stanojkovic T.; Jovanovic L.S.; Damljanovic I.S.; Szecsenyi K.M.; Todorovic N.; Trifunovic S.; Vukicevic R.D.; *J. Organomet. Chem.*; 694 **(2009)**; 3935-3942. **e)** Pan X.H.; Liu X.; Zhao B.X.; Xie Y.S.; Shin D.S.; Zhang S.L.; Zhao J.; Miao J.Y.; *Bioorg. Med. Chem.*; 16 **(2008)**; 9093-9100.

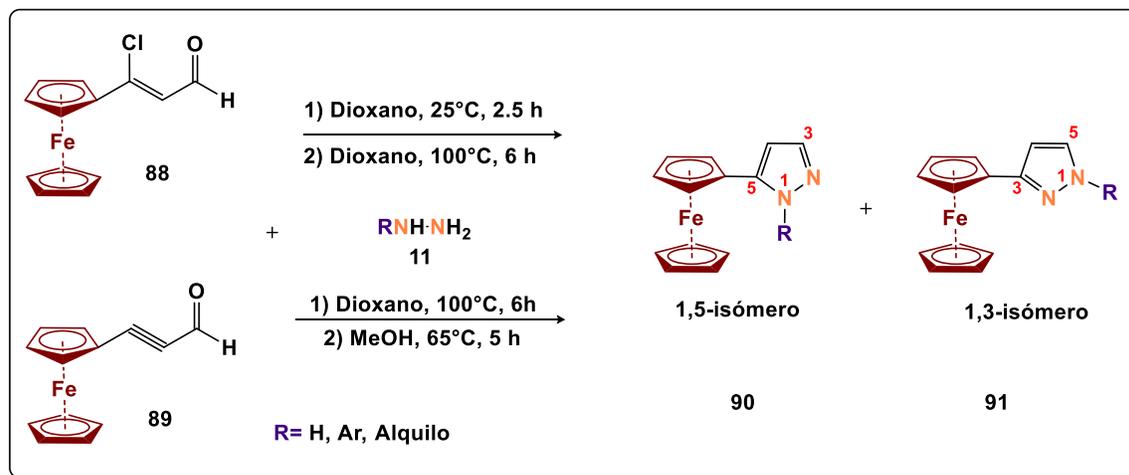
⁸³ Pervalova E. G.; Reshetova M. D.; Grandberg K. I.; *Methods of Organometallic Chemistry: Organoiron Compounds, Ferrocene*; Nauka; Moscow; **(1983)**; 484.

⁸⁴ Klimova E. I.; Vázquez L. E. A.; Klimova T.; *J. Heterocyclic Chem.*; 42 **(2005)**; 265-271.

⁸⁵ **a)** Thomas J.L.; Howarth J.; Hanlon K.; McGuirk D.; *Tetrahedron Lett.*; 41 **(2000)**; 413. **b)** Sierra M.A.; Mancheno M.J.; Vicente R.; Gomez-Galleo M.; *J. Org. Chem.*; 66 **(2001)**; 8920. **c)** Bonini B.F.; Femoni C.; Comes-Franchini M.; Fochi M.; Mazzanti G.; Ricci A.; Varchi G.; *Synlett*; **(2001)**; 1092. **d)** Zora M.; Gungor E.U.; *Tetrahedron Lett.*; 42; **(2001)**; 4733. **e)** Zora M.; Yucel B.; Peynircioglu N.B.; *J. Organomet. Chem.*; 656; **(2002)**; 11. **f)** Zora M.; Yucel B.; Acikalin S.; *Tetrahedron Lett.*; 44; **(2003)**; 2237. **g)** Zora M.; Kokturk M.; Eralp T.; *Tetrahedron*; 62; **(2006)**; 10344. **h)** Zora M.; Acikgoz C.; Tumay T.A.; Odabasoglu M.; Buyukgungor O.; *Acta Crystallogr., Sect. C*; 62; **(2006)**; m327. **i)** Zora M.; Acikgoz C.; Odabasoglu M.; Buyukgungor O.; *J. Organomet. Chem.*; 692; **(2007)**; 1571. **j)** Kivrak A.; Zora M.; *J. Organomet. Chem.*; 692; **(2007)**; 2346. **k)** Zora M.; Tumay T.A.; Buyukgungor O.; *Tetrahedron*; 63; **(2007)**; 4018.

⁸⁶ **a)** Hauser C.R.; Lindsay J.K.; *J. Org. Chem.*; 22; **(1957)**; 482. **b)** Niedenzu K.; Serwatowski J.; Trofimenko S.; *Inorg. Chem.*; 30; **(1991)**; 524. **c)** Puciova M.; Ertl P.; Toma S.; *Collect. Czech. Chem. Commun.*; 59; **(1994)**; 175. **d)** Almirante N.; Cerri A.; Fedrizzi G.; Marazzi G.; Santagostino M.; *Tetrahedron Lett.*; 39; **(1998)**; 3287. **e)**

Terent'ev y colaboradores⁸⁷, demostraron que con la reacción entre 3-cloro-3-ferrocenilacrilaldehído (**88**) e hidracinas (**11**) se pueden obtener 2-ferrocenilpirazoles. Sin embargo, en el año 2007 Metin Zora y colaboradores⁸⁸ investigaron nuevos derivados de pirazoles con aplicaciones farmacéuticas a partir del 3-cloro-3-ferrocenilacrilaldehído (**88**) y del (2-formil-1 clorovinil)ferroceno (**89**) con hidracina (**11**) obteniendo dos isómeros (**90** y **91**). (Esquema 36).



Esquema 36.- Isómeros de los derivados de los ferrocenilpirazoles.

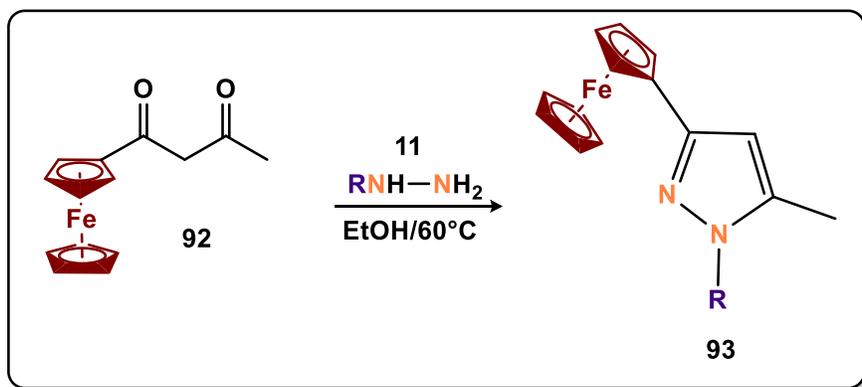
En la literatura existen pocos ejemplos de la síntesis de ferrocenilpirazoles sustituidos. La formación de estos a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos con hidracina o hidracinas sustituidas es el método más utilizado y se basa en el doble carácter nucleofílico de la hidracina (**11**) y sus derivados. Por ejemplo, cuando el acetoacetilferroceno⁸⁹ (**92**) reacciona con diferentes hidracinas, se forma el compuesto (**93**) (Esquema 37).

Burckhardt U.; Drommi D.; Togni A.; *Inorg. Chim. Acta.*; 296; (1999); 183. **f**) Abran A.; Csampai A.; Kotschy A.; Barabas O.; Sohar P.; *J. Mol. Struct.*; 569; (2001); 185. **g**) Tang L.F.; Jia W.L.; Wang Z.H.; Chai J.F.; Wang J.T.; *J. Organomet. Chem.*; 637–639; (2001); 209. **h**) Glas H.; Pleier A.K.; Herdtweck E.; Thiel W.R.; *J. Organomet. Chem.*; 684; (2003); 376. **i**) Lopez E.A.V.; Klimova E.I.; Klimova T.; Toledano C.A.; Ramirez L.R.; Toscano R.A.; Garcia M.M.; *Synthesis.*; (2004); 2471. **j**) Klimova E.I.; Lopez E.A.V.; Klimova T.; *J. Heterocycl. Chem.*; 42; (2005); 265. **k**) Joksovic M.; Ratkovic Z.; Vukicevic M.; Vukicevic R.D.; *Synlett.*; (2006); 2581. **l**) Shi Y.C.; Zhu B.B.; Sui C.X.; *Acta Crystallogr., Sect. E.*; 62; (2006); m2389. **m**) Shi Y.C.; Sui C.X.; Cheng H.J.; Zhu B.B.; *J. Chem. Crystallogr.*; 37; (2007); 407.

⁸⁷ Shvekhgeimer G.A.; Zvolinskii V.I.; Litim M.; Terent'ev P.B.; *Metall. Khim.*; 5 (1992); 376.

⁸⁸ Zora M.; Görmen M.; *J. of Organometallic Chemistry.*; 692; (2007); 5026-5032.

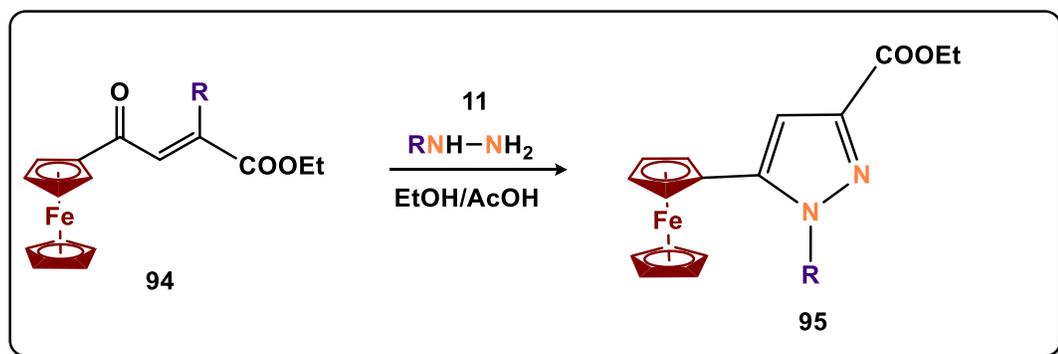
⁸⁹ Polyakov B. V.; Tverdokhlebov V. P.; Tselinskii I. V.; Bakstova N. B.; Frolova G. M.; *Zh Obshch Khim.*; (1983); 53; 2046.



Esquema 37.- Síntesis de ferrocenilpirazoles sustituidos a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos.

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

Sin embargo, otra estrategia es el uso de enaminocetonas⁹⁰, tales como en el etil éster del ácido β -ferrocenoilacrílico⁹¹ (**94**), el cual da lugar al 3-etoxicarbonil-5-ferrocenilpirazol (**95**). (**Esquema 38**).



Esquema 38.- Síntesis de ferrocenilpirazoles a partir de enaminocetonas.

Otra metodología de obtención de pirazoles consiste en sintetizar dihidropirazoles a partir de cetonas α,β -insaturadas e hidracinas, seguido de oxidación. Pero el empleo de agentes oxidantes para obtener los pirazoles

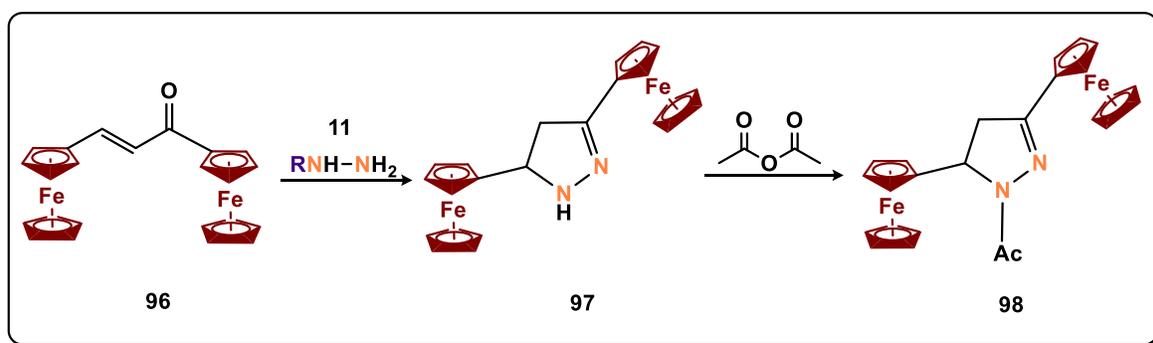
⁹⁰ a) Bunelle W. H.; Singam P. R.; Narayanan B. A.; Bradshaw C. W.; Lion J. S.; *Synthesis*; (1997); 439. b) Brederick H.; Sell R.; Effenberger F.; *Chem Ber.*; (1954); 87; 1175. c) Ling Y.; Lang S. A.; *J. Org. Chem.*; (1980); 45; 4857.

⁹¹ Lacan M.; Ropic V.; *Croat. Chem Acta.*; (1972); 44; 317.

ferrocenílicos a partir de dihidropirazoles no es aplicable tampoco, ya que resulta en la destrucción del sustituyente ferrocenílico.

El estudio de los dihidropirazoles ferrocenílicos es en sí mismo importante, ya que presenta una gama propia de reacciones en síntesis y algunos derivados presentan también actividad farmacológica como antivirales⁹² y antitumorales.

La forma más general de preparar un ferrocenildihidropirazol involucra la reacción entre las cetonas insaturadas $FcCR=CR_1-COR_2$ ó $FcCO-CH=CHR$ con hidracina o sus derivados. Como regla, un ferrocenildihidropirazol que porte un hidrógeno en el átomo de $N(1)$ es inestable y por eso se debe transformar en su derivado N -acetilado. Por ejemplo, cuando el dihidropirazol (**97**), obtenido a partir de la cetona insaturada (**96**) e hidracina (**11**), con anhídrido acético, se produce el derivado N -acetilado (Ac) (**98**) con un rendimiento del 72%-75%⁹³. (**Esquema 39**).



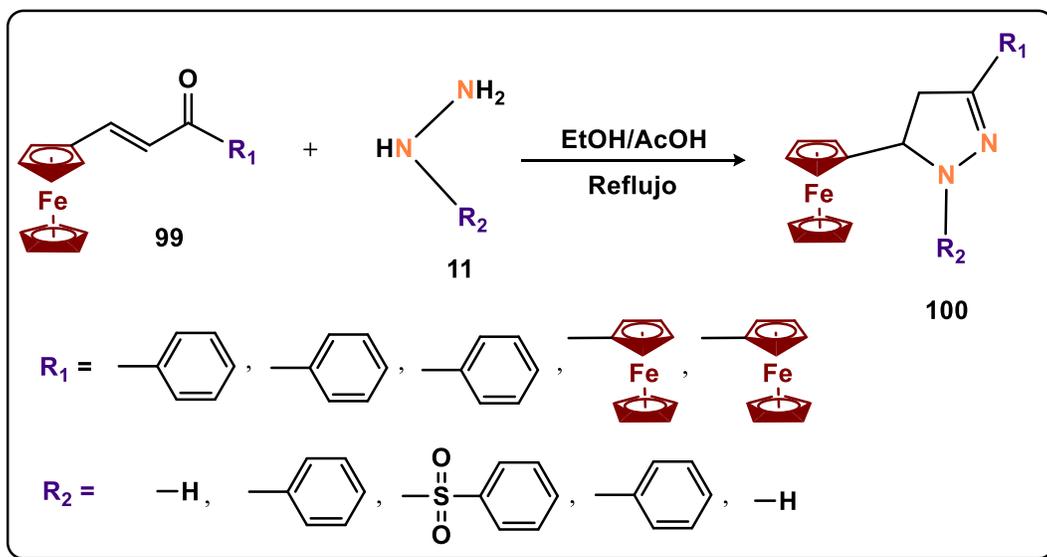
Esquema 39.- Síntesis de dihidroferrocenilpirazoles a partir de cetonas insaturadas.

Al respecto, las reacciones de las cetonas α,β -insaturadas (**99**) con hidracina (**11**) y sus derivados fueron investigados en una serie de estudios⁹⁴ en donde los dihidropirazoles (**100**) se obtuvieron con un 60%-95% de rendimiento. (**Esquema 40**).

⁹² Klimova E. I.; Ruiz Ramírez R.; Martínez García M.; Espinoza R. G.; Meleshonkova.; *Russ. Chem. Bull.*; (1996); 45; 2740.

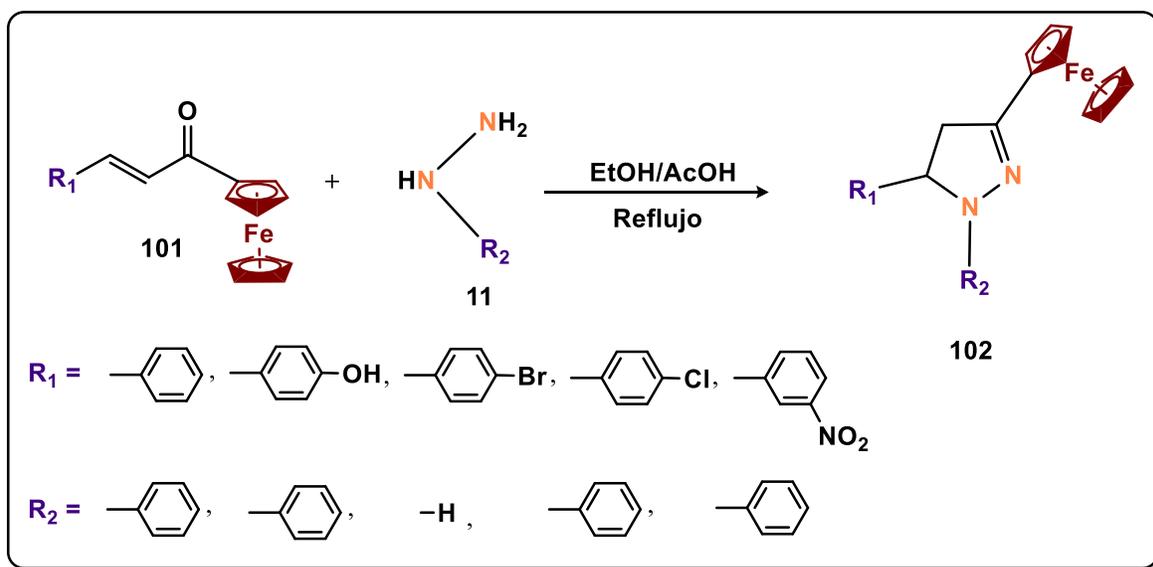
⁹³ Klimova E. I.; Postnov V. N.; Sazonova V. A.; *Dolk Akad.; Mauk. SSSR.*; (1982); 263; 358.

⁹⁴ **a**) Osman A. M.; Hassan Kh. M.; El-Maghraby M.A.; *Indian J. Chem. B.*; (1976); 14; 282. **b**) Hassan Kh. M.; Aly M. M.; El-Nagkar G. M.; *J. Chem. Tech. Biotechnol.*; (1979); 29; 515. **c**) Nesmeyanov A. N.; Sazonova V. A.; Postnov V. N.; Baran A. M.; Angelyuk Ya. A.; Surkov B. A.; *Dolk. Akad. Nauk SSSR.*; (1978); 241; 1099. **d**) Nesmeyanov A. N.; Postnov V. N.; Klimova E. I.; Sazonova V. A.; *Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim.*; (1979); 239. **e**) El-Maghraby M.A.; Hassan Kh. M.; *J. Indian. Chem. Soc.*; (1976); 53; 1030. **f**) Hassan Kh. M.; Khali Z. H.; *Z. Naturforsch. B. Chem. Sci.*; (1979); 34; 1326.



Esquema 40.- Síntesis de ferrocenilpirazoles a partir de cetonas α,β -insaturadas y una familia de hidracinas.

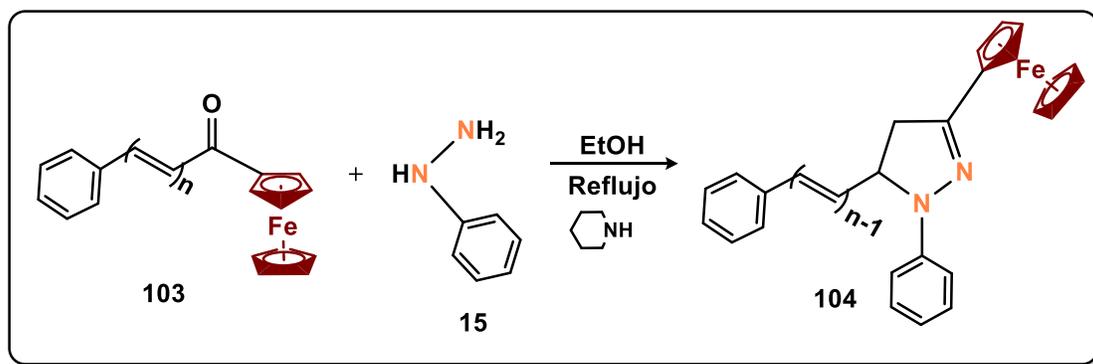
Los dihidropirazoles (**102**) con una disposición diferente de los sustituyentes fueron sintetizados por condensación de las cetonas α,β -insaturadas (**101**) con diferentes hidracinas^{94,95} (**11**), se obtuvieron con un rendimiento del 60%-95%. (**Esquema 41**).



Esquema 41.- Síntesis de ferrocenilpirazoles a partir de cetonas α,β -insaturadas y una familia de hidracinas con diferente disposición.

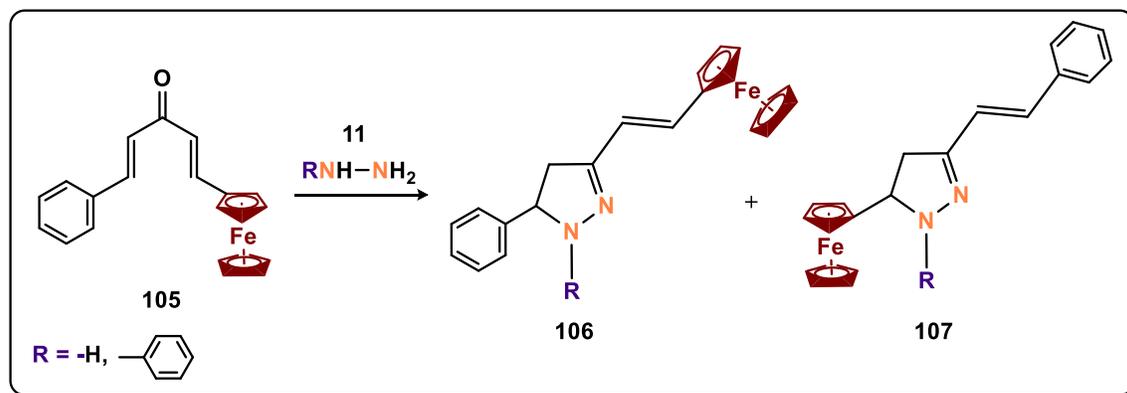
⁹⁵ Boev V. I.; Lyubich M. S.; Larina S. M.; Zh. Org. Khim.; (1985); 21; 2195.

El comportamiento de las cetonas poliénicas con hidracinas se ha estudiado y en el caso de la cetona (**103**), la cual posee dos o tres dobles enlaces conjugados, reacciona con fenilhidracina (**15**) produciendo el dihidropirazol (**104**) con un rendimiento de 86%-91%⁹⁶. (**Esquema 42**).



Esquema 42.- Síntesis de ferrocenilpirazoles a partir de cetonas poliénicas.

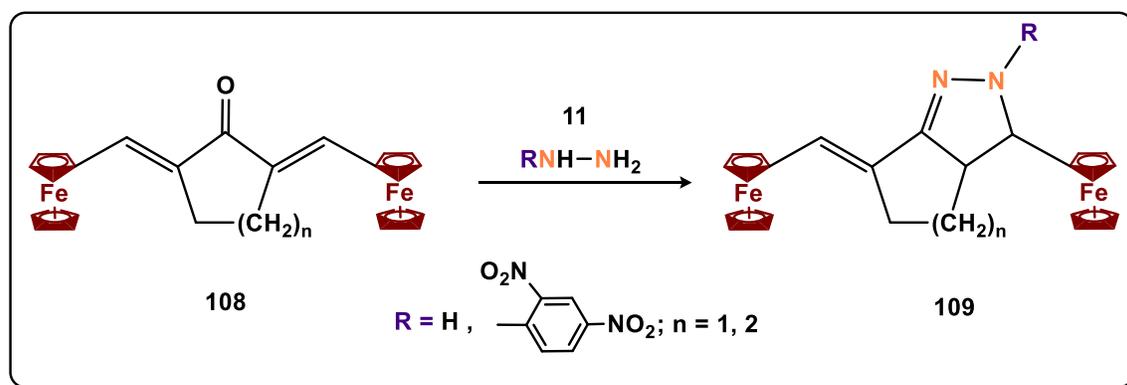
La adición de hidracina (**11**) o fenilhidracina a la cetona (**105**) produce la formación de dos isómeros de dihidropirazoles (**106 y 107**). La regioselectividad⁹³ a favor del compuesto **107** se ha explicado con base en la mayor capacidad donadora del ferroceno en comparación con el fenilo. (**Esquema 43**).



Esquema 43.- Isómeros de dihidroferrocenilpirazoles.

También se han sintetizado dihidropirazoles bicíclicos (**109**) sustituidos a partir de *bis*-ferrocenilmetilidencetonas cíclicas (**108**). (**Esquema 44**).

⁹⁶ Nesmeyanov A. N.; Postnov V. N.; Baran A. M.; Sazonova V. A.; *Izv. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim.*; (1981); 222.



Esquema 44.- Síntesis de dihidropirazoles bicíclicos sustituidos.

1.4.2 Aplicaciones de los ferrocenilpirazoles.

En general, los compuestos que poseen al grupo ferrocenilo en su estructura exhiben actividad biológica diversa, actuando como **antiinflamatorios**⁹⁷, **analgésicos**⁹⁸ o **antivirales**⁹⁹. La vinculación del ferroceno y pirazol es una forma efectiva de obtener nuevos derivados organometálicos heterocíclicos con alto potencial biológico^{82b}. Sin embargo, en la actualidad, existe un número limitado de publicaciones¹⁰⁰.

En 2012, Shi-Li Shen y colaboradores¹⁰¹, reportaron derivados de diferrocenilpirazoles cuya evaluación biológica mostró que todos los compuestos podrían suprimir el crecimiento celular de **cáncer de pulmón**. Entre ellos, los compuestos (**110a-c**) fueron más efectivos y podrían realizar su acción mediante la detención del ciclo celular. Además, aunque las diferencias de inhibición entre los enantiómeros *R* y *S* en su mayoría no son tan significativas, (**R**)-**110b** mostró una inhibición más efectiva que (**S**)-**110b**.

Por otra parte, uno de los derivados de pirazol (**111a-b**) reportado en 2006 por Pál Sohár y colaboradores¹⁰² mostró atractivos efectos **antitumorales** in vitro en las células de leucemia humana. Estos derivados de ferrocenilo podrían clasificarse como un nuevo grupo de compuestos con propiedades antitumorales prometedoras.

En 2005, Elena Klimova y colaboradores⁸⁴, reportaron compuestos con actividad **antiinflamatoria** (**112a-b** y **113a-c**), y en 2010, se reporta la actividad

⁹⁷ a) Klimova E. I.; Posnov V.N.; Meleshonkova N.N.; Zaks A.S.; Yushkov V. V.; *Khim. Farm. Zh.*; 26(1992); 69.

b) Klimova E. I.; Posnov V.N.; Meleshonkova N.N.; Zaks A.S.; Chukichev E. M.; *Khim. Farm. Zh.*; 26(1992); 34.

⁹⁸ Klimova E. I.; Posnov V.N.; Meleshonkova N.N.; Martínez G.M.; Zaks A.S.; Chukichev E. M.; *Khim. Farm. Zh.*; 28(1994); 33.

⁹⁹ Klimova E. I.; Ruíz R.L.; Martínez G.M.; Espinoza R.G.; Meleshonkova N.N.; *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.*; (1996); 2743.

¹⁰⁰ a) M. Zora, M. Görmen, J. Organomet. Chem. 692 (2007) 5026–5032. b) M. Zora, A. Nur Pinar, M. Odabasoglu, O. Büyükgüngör, G. Turgut, J. Organomet.Chem. 693 (2008) 145–154.

¹⁰¹ Shen Sh-L.; Zhu J.; Li M.; Zhao B-X.; Mian J-Y.; *Eur. J. Med. Chem.*; 54 (2012); 287-294.

¹⁰² Zsoldos-Mády V.; Csámpai A.; Szabó R.; Mészáros-Alapi E.; Pásztor J.; Hudecz F.; Sohár P.; *Chem. Med. Chem.*; 1 (2006); 1119-1125.

biológica de ferrocenil-4,5-dihidropirazoles¹⁰³ (**114**). Los compuestos **115a-c**, **116a-b** revelaron actividades **antivirales**⁸⁴.

En 2009, I. Damljanovic´ y colaboradores^{82b}, reportaron derivados de ferrocenilpirazoles con propiedades **antimicrobianas** de los compuestos los compuestos **117a-b**. Como aplicación, promete un posible uso en el combate contra cepas de microorganismos resistentes a los antibióticos. (**Figura 9**).

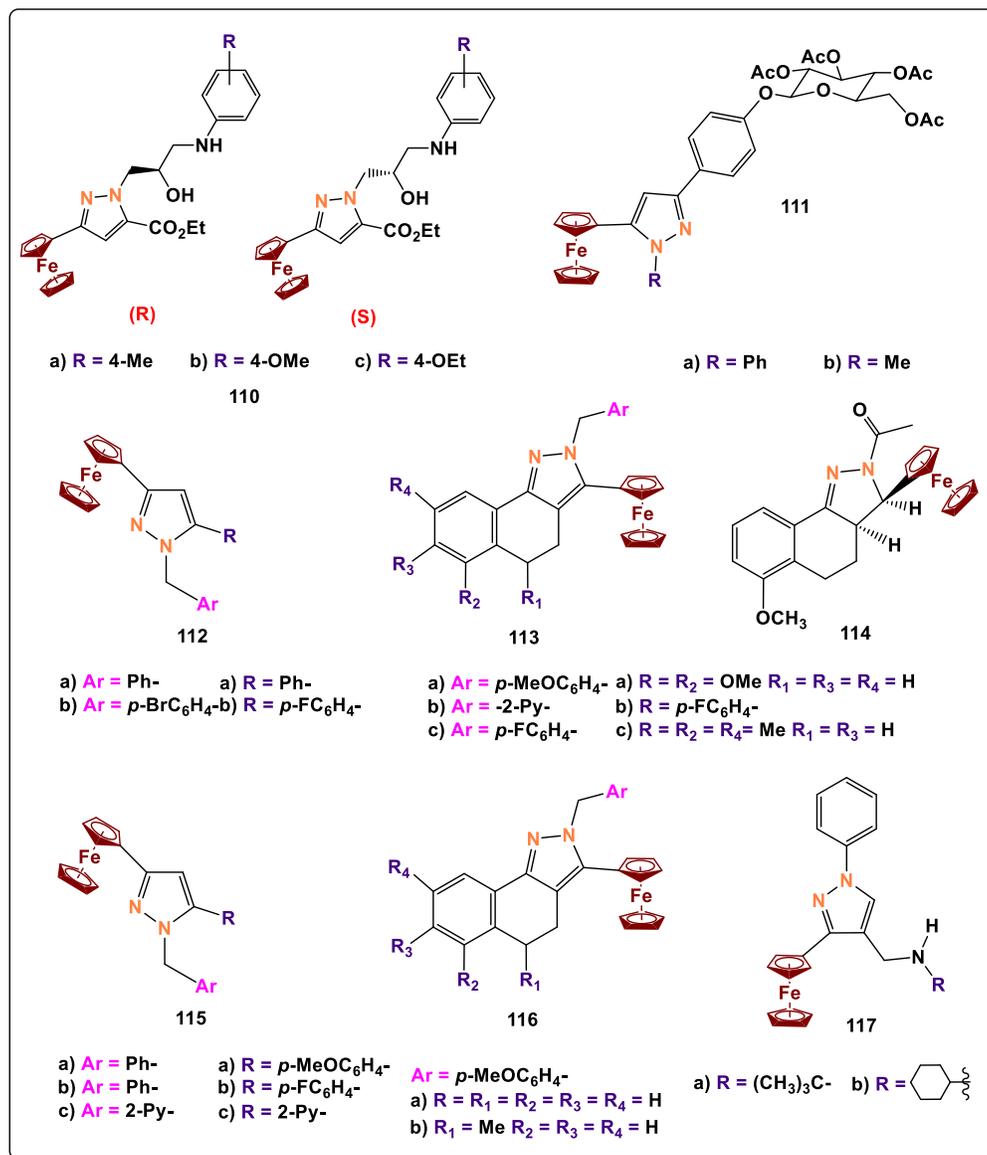


Figura 9.- Derivados de ferrocenilpirazoles con diferentes actividades biológicas.

¹⁰³ Vazquez L. E. A.; *Heterociclos diazólicos con sustituyentes ferrocenílicos.*; Tesis de doctorado en ciencias UNAM.; (2010); 29-31.

Justificación del trabajo.

En la literatura no hay informes sobre la síntesis de pirazoles con dos sustituyentes ferrocenílicos; de forma que el presente proyecto de investigación se enfoca en desarrollar un nuevo método de síntesis de pirazoles diferrocenilsustituidos, debido a que los métodos de síntesis de heterociclos son muy limitados.

Se propuso obtener derivados diferrocenílicos de cetonas y aldehídos, para que por medio de reacciones de condensación con hidracinas se obtengan los pirazoles diferrocenilsustituidos, todo esto con el fin de crear una sinergia entre dos moléculas; los pirazoles con una amplia gama de actividades biológicas y el ferroceno que maximiza sus aplicaciones debido a las propiedades redox que posee.

Hipótesis.

Los cationes 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo pueden sufrir reacciones de apertura de anillo para formar los compuestos *cis/trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído y *cis/trans* 1,2-diferrocenil-1-metilpropenona que en presencia de hidracinas pueden llevar a cabo reacciones de condensación para obtener diferrocenilpirazoles sustituidos.

Objetivo general.

Sintetizar una familia de diferrocenilpirazoles a partir de las transformaciones del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo con una familia de hidracinas.

Objetivos particulares.

- ✓ Sintetizar el catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo a partir de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.
- ✓ Investigar la reactividad de la sal del 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo con nucleófilos.
- ✓ Realizar la síntesis de los compuestos: 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído y el catión 1,2-diferrocenil-1-metilpropenona a partir del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo.
- ✓ Estudiar experimentalmente las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo el proceso de apertura del ciclo de tres miembros y obtener los derivados de aldehídos y cetonas ferrocenílicas.
- ✓ Investigar la reactividad de los cationes 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído y el catión 1,2-diferrocenil-1-metilpropenona con una familia de hidracinas para obtener los diferrocenilpirazoles.
- ✓ Realizar la caracterización de todos los compuestos por medio de técnicas espectroscópicas convencionales como RMN de ^1H y ^{13}C , análisis elemental, infrarrojo espectrometría de masas y estudios de difracción de rayos X por monocristal.

2. Procedimiento experimental.

2.1 Técnicas de caracterización.

Los equipos que se citan a continuación se encuentran dentro de 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.

2.1.1 Resonancia Magnética Nuclear.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de proton (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 VNMR-400, y 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).

2.1.2 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).

2.1.3 Análisis Elemental.

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

2.1.4 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 Xenon, y de bombardeo con átomos rápidos (FAB^+), en un equipo MAT90 en una matriz de 3-nitrobencilalcohol, y en el Espectrófotometro 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.

2.1.5 Difracción de rayos X de monocristal.

Los datos de difracción de rayos X de monocristal se colectaron en un difractómetro Oxford Diffraction Gemini A con un detector de área CDD y como fuente de radiación Mo-K α ($\lambda=0.7103 \text{ \AA}$) 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 Mínimos Cuadrados (Full Matrix Least Squares F²). Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (\AA) y los ángulos en grados ($^{\circ}$).

2.2 Materiales y reactivos.

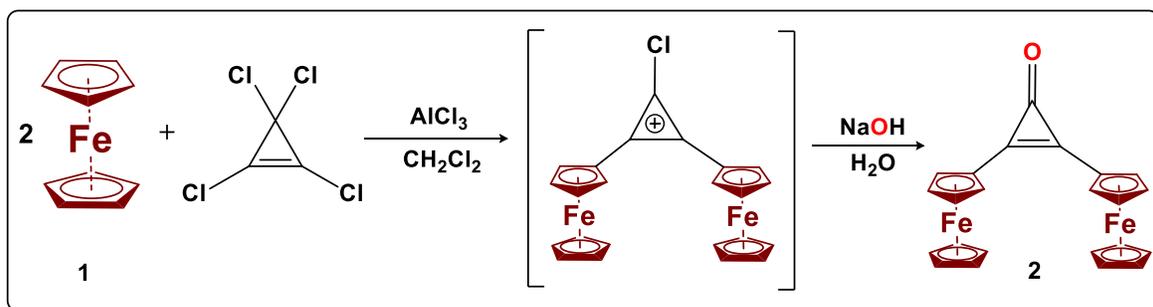
Los siguientes reactivos se adquirieron de Aldrich: ferroceno, 98%; cloruro de aluminio, 99.99%; tetraclorociclopropeno, *ter*-butóxido de potasio, 95%; yodometano, 99.5%, hidracina, *o*-tolilhidracina y *p*-tolilhidracina.

2.3 Síntesis de materias primas.

Esta sección inicia con la obtención de la 2,3-diferrocenilciclopropenona, (cuyas características fisicoquímicas se conocen en la literatura) y posteriormente se utilizó una nueva metodología para la síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona por medio del reactivo de Lawesson, lo que permitió desarrollar un método más eficiente para la obtención del yoduro de 1-metil-2,3-diferrocenilciclopropenilo.

2.3.1 Síntesis de 2,3-diferrocenilciclopropenona [2].

A una solución de ferroceno [1] que contiene 5 g (27 mmol) y 7.40 mL de tetraclorociclopropeno (60 mmol) en 300 mL de diclorometano anhidro con agitación constante, se le añade gradualmente 2.86 g de tricloruro de aluminio (AlCl_3 , 21 mmol). Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se le da un tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.1 M para después separar la fase orgánica de la acuosa realizando así, dos extracciones de 250 mL con diclorometano, para retirar los remanentes del producto en la fase acuosa. Se recolectan las fases orgánicas y se deja evaporar el disolvente al vacío. Finalmente, se efectúa una purificación por cromatografía en columna de Al_2O_3 , (actividad de Brockmann grado III) utilizándose como eluyente hexano-diclorometano 1:1, obteniéndose al fin la 2,3-diferrocenilciclopropenona [2] (19.5 g, 46 mmol). (Esquema 45).

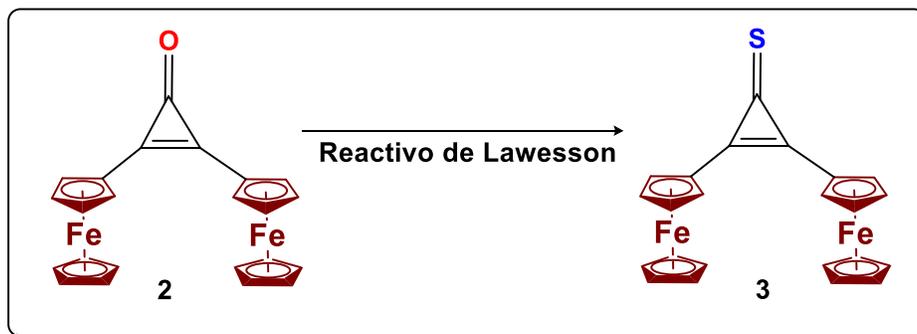


Esquema 45.- Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona [2].

2,3-diferrocenilciclopropenona [2]	
	Apariencia: Cristales color rojo
	Fórmula empírica: $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Fe}_2\text{O}$
	Peso molecular: 422 g/mol
	Rendimiento: 90%
	Punto de fusión: 182-183°C
Espectrometría de masas:	$m/z = 423 [\text{M}]^+$
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ_{H}ppm:	$\delta = 4.25$ (s, 10H, $2\text{C}_5\text{H}_5$); 4.58 (m, 4H, C_5H_4); 4.84 (m, 4H, C_5H_4).
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ_{C}ppm:	$\delta = 65.16$ ($2\text{C}_{\text{ipsoFc}}$); 70.0 ($2\text{C}_5\text{H}_5$); 70.90 ($2\text{C}_5\text{H}_5$); 144.85 (2C); 152.31 ($\text{C}=\text{O}$).
FTIR (KBr) / cm^{-1}	$\nu = 729, 821, 850, 887, 1100, 1474, 1614, 1848, 2924, 3093$.

2.3.2 Síntesis de 2,3-diferrocenilciclopropentiona [3].

Este compuesto se obtiene a partir de una solución de 5 g (11.8 mmol) de 2,3-diferrocenilciclopropenona [2] con 3 g (7.4 mmol) de reactivo de Lawesson en 15 mL de benceno en atmósfera de reacción (Argón) a reflujo continuo durante 8 horas. Finalmente, se realiza una purificación mediante cromatografía en columna de Al₂O₃ (actividad de Brockman grado III), obteniéndose así la 2,3-diferrocenilciclopropentiona [3]. (Esquema 46).

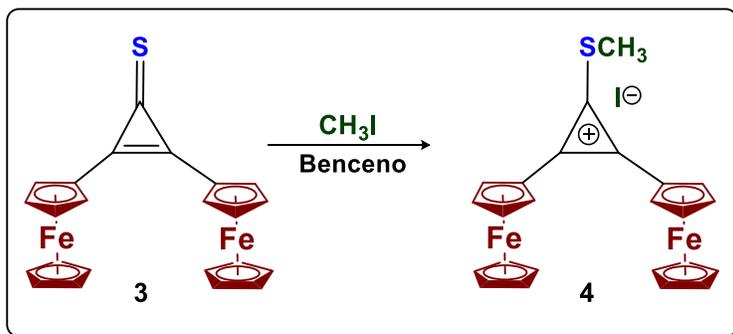


Esquema 46.- Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropentiona [3].

2,3-diferrocenilciclopropentiona [3]	
	Apariencia: Cristales color rojo oscuro
	Fórmula empírica: C ₂₃ H ₁₈ Fe ₂ S
	Peso molecular: 438 g/mol
	Rendimiento: 90%
	Punto de fusión: 208-209°C
Espectrometría de masas	m/z = 438 [M] ⁺
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ _H ppm:	δ = 4.27 (s, 10H, 2C ₅ H ₅); 4.69 (m, 4H, C ₅ H ₄); 4.98 (m, 4H, C ₅ H ₄).
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ _C ppm:	δ = 63.25 (2C _{ipso} Fe); 70.14 (2C ₅ H ₅); 71.29, 72.95 (2C ₅ H ₄); 152.66 (2C); 171.15 (C=S).
FTIR (KBr) / cm⁻¹	ν = 480, 823, 898, 999, 1030, 1058, 1105, 1166, 1211, 1311, 1341, 1375, 1485, 1616, 1645, 1800, 2041, 2968, 3098.

2.3.3 Síntesis del yoduro de 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4].

Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0.5 ml) a una solución de 2,3-diferrocenilciclopropeniona [3] (2 gramos, 4.6 mmol) en benceno seco (50 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera seca inerte durante tres horas. El precipitado rojo violeta de la sal [4] se filtró, se lavó con benceno y se secó en un desecador al vacío. (Esquema 47).



Esquema 47.- Síntesis del yoduro de 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4].

yoduro de 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4]	
	Apariencia: Cristales color rojo violeta
	Fórmula empírica: C ₂₄ H ₂₁ Fe ₂ IS
	Peso molecular: 580 g/mol
	Rendimiento: 80%
	Punto de fusión: 248-250°C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ _H ppm:	δ = 3.25 (s, 3H, CH ₃); 4.49 (s, 10H, 2C ₅ H ₅); 5.09 (m, 8H, 2C ₅ H ₄).
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ _C ppm:	δ = 21.26 (CH ₃); 58.79 (2C _{ipso} Fc); 72.26 (2C ₅ H ₅); 74.32, 77.50 (2C ₅ H ₄); 151.27 (2C); 152.30 (C-S).
FTIR (KBr) / cm⁻¹	ν = 480, 823, 898, 999, 1030, 1058, 1105, 1166, 1211, 1311, 1341, 1375, 1485, 1616, 1645, 1800, 2041, 2968, 3098.

2.4 Reactividad de la sal 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4] con diferentes nucleófilos.

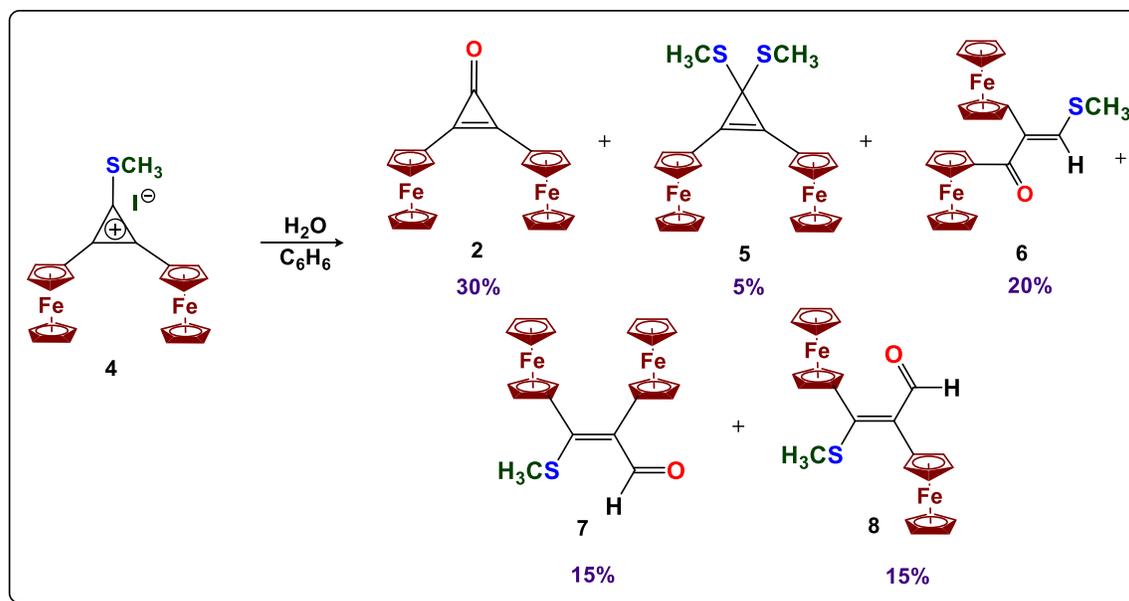
Una vez sintetizado el yoduro de 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4] se llevaron a cabo sus transformaciones químicas.

a) En presencia de agua.

A una solución de la sal del yoduro de 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4] (5 gramos, 8.6 mmol) en benceno (50 mL) se le adicionó 0.5 mL de agua destilada (27.7 mmol) la mezcla se mantuvo en reflujo y agitación constante por ocho horas.

Posteriormente el disolvente fue evaporado al vacío y el producto fue purificado por cromatografía en columna de Al₂O₃ (Actividad de Brockman III) con una mezcla de disolventes: hexano, hexano-éter (4:1), éter-diclorometano (4:1), hexano-diclorometano (4:1).

Se obtuvieron los siguientes productos: 2,3-diferrocenilciclopropenona [2], 1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropeno [5], 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6] y *cis/trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [7 y 8]. (Esquema 48).



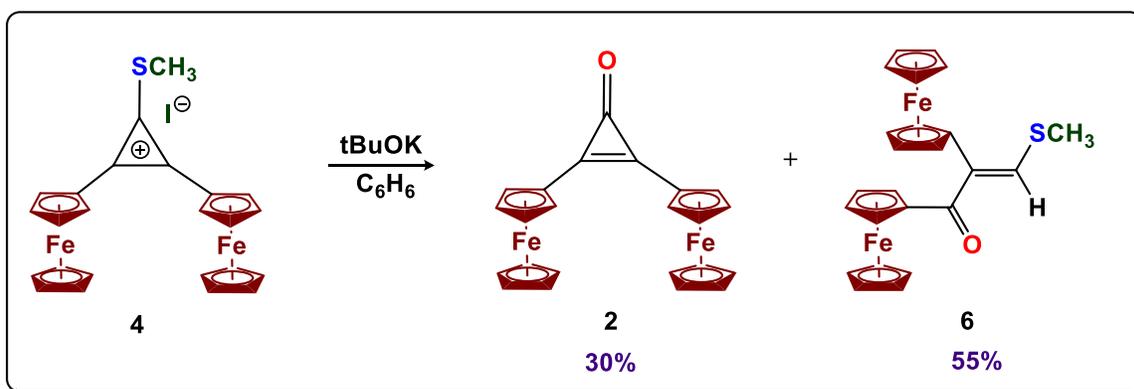
Esquema 48.- Reactividad de la sal 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4] con agua.

b) Con *ter*-butóxido de potasio.

A una solución de la sal del yoduro de 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4] (5 gramos, 8.6 mmol) en benceno (50 mL) se le adicionó *ter*-butóxido de potasio (3 gramos, 26.8 mmol) la mezcla se mantuvo en reflujo y agitación constante por ocho horas.

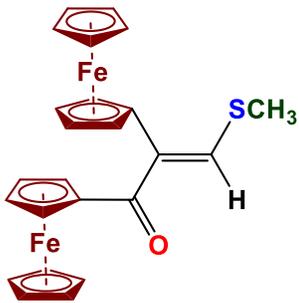
Posteriormente el disolvente fue evaporado al vacío y el producto fue purificado por cromatografía en columna de Al₂O₃ (Actividad de Brockman III) con una mezcla de disolventes: hexano, hexano-éter (4:1), éter-diclorometano (4:1), hexano-diclorometano (4:1).

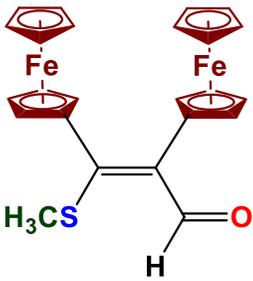
Se obtuvieron los siguientes productos 2,3-diferrocenilciclopropenona [2], 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6] (Esquema 49).



Esquema 49.- Reactividad de la sal 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4] con *ter*-butóxido de potasio.

1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropeno [5]									
	Apariencia:	Cristales de color naranja							
	Fórmula empírica:	C ₂₅ H ₂₄ Fe ₂ S ₂							
	Peso molecular:	500 g/mol							
	Rendimiento:	5%							
	Punto de fusión:	136-137°C							
	Espectrometría de masas	m/z = 500 [M] ⁺							
	Análisis elemental:	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>Teórico</th> <th>Encontrado:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C= 60%</td> <td>C= 59.88%</td> </tr> <tr> <td>H= 4.8%</td> <td>H= 4.82%</td> </tr> <tr> <td>S= 12.8%</td> <td>S= 12.89%</td> </tr> </tbody> </table>	Teórico	Encontrado:	C= 60%	C= 59.88%	H= 4.8%	H= 4.82%	S= 12.8%
Teórico	Encontrado:								
C= 60%	C= 59.88%								
H= 4.8%	H= 4.82%								
S= 12.8%	S= 12.89%								
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm:	δ = 2.31 (s, 6H, 2CH ₃); 4.29 (s, 10H, 2C ₅ H ₄); 4.43 (m, 4H, C ₅ H ₄); 4.55 (m, 4H, C ₅ H ₄).								

1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6]											
	Apariencia:	Cristales color café oscuro									
	Fórmula empírica:	C ₂₄ H ₂₂ Fe ₂ OS									
	Peso molecular:	470 g/mol									
	Rendimiento:	61%									
	Punto de fusión:	157-159°C									
	Espectrometría de masas	m/z = 500 [M] ⁺									
	Análisis elemental:	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Teórico</th> <th>Encontrado:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C = 61.3%</td> <td>C = 59.88%</td> </tr> <tr> <td>H = 4.72%</td> <td>H = 4.82%</td> </tr> <tr> <td>Fe = 23.75%</td> <td>Fe = 22.47%</td> </tr> <tr> <td>S = 6.83%</td> <td>S = 12.89%</td> </tr> </tbody> </table>	Teórico	Encontrado:	C = 61.3%	C = 59.88%	H = 4.72%	H = 4.82%	Fe = 23.75%	Fe = 22.47%	S = 6.83%
Teórico	Encontrado:										
C = 61.3%	C = 59.88%										
H = 4.72%	H = 4.82%										
Fe = 23.75%	Fe = 22.47%										
S = 6.83%	S = 12.89%										
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm:	δ = 2.50 (s, 3H, CH ₃); 4.18 (s, 5H, C ₅ H ₅); 4.19 (s, 5H, C ₅ H ₅); 4.27 (m, 2H, C ₅ H ₄); 4.48 (m, 2H, C ₅ H ₄); 4.69 (m, 2H, C ₅ H ₄); 4.73 (m, 2H, C ₅ H ₄); 7.05 (s, 1H, CH=).										
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm:	δ = 18.86 (CH ₃); 69.38, 70.10 (2C ₅ H ₅); 68.33, 68.80, 71.34, 71.84 (2C ₅ H ₅); 79.25, 80.06 (2C _{ipso} Fc); 135.16 (CH=); 135.59 (C); 197.57 (C=O).										
FTIR (KBr) / cm⁻¹	ν = 473, 486, 522, 742, 756, 822, 846, 1002, 1027, 1043, 1104, 1219, 1270, 1371, 1442, 1565, 1638, 1720, 1859, 2925, 3026, 3079.										

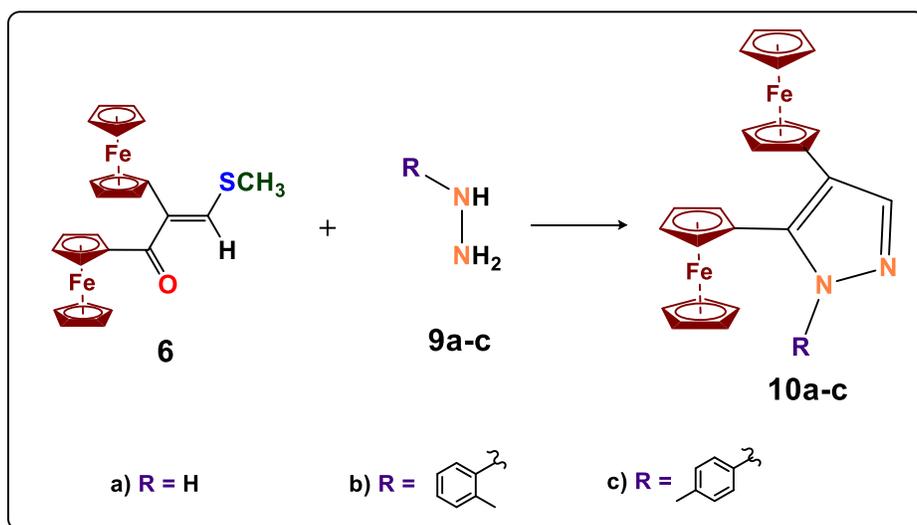
cis 2,3-diferrocenil-3-metilacrilaldehído [7]		
	Apariencia:	Polvo color naranja
	Fórmula empírica:	C ₂₄ H ₂₂ Fe ₂ OS
	Peso molecular:	470 g/mol
	Rendimiento:	15%
	Punto de fusión:	145-147°C
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm:	δ = 2.55 (s, 3H, CH ₃); 4.06 (s, 5H, C ₅ H ₅); 4.14 (s, 5H, C ₅ H ₅); 4.11, 4.16, 4.31, 4.38 (m, 2H, C ₅ H ₄); 10.15 (s, 1H, CH=O).	
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm:	δ = 23.80 (CH ₃); 68.50, 69.43 (2C ₅ H ₅); 68.05, 69.38, 69.54, 70.72 (2C ₅ H ₄); 82.79, 83.98, (2C _{ipso} Fc); 189.13 (CH=O); 132.44, 162.50 (2C).	
FTIR (KBr) / cm⁻¹	ν = 464, 472, 485, 522, 688, 742, 757, 809, 822, 846, 870, 960, 1003, 1017, 1026, 1043, 1057, 1101, 1220, 1270, 1305, 1355, 1372, 1412, 1443, 1454, 1565, 1637, 1734, 2928, 2956, 3006, 3028, 3079, 3100.	

trans 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [8]									
	Apariencia:	Polvo color naranja							
	Fórmula empírica:	C ₂₄ H ₂₂ Fe ₂ OS							
	Peso molecular:	470 g/mol							
	Rendimiento:	15%							
	Punto de fusión:	153-155°C							
	Espectrometría de masas	m/z = 470 [M] ⁺							
	Análisis elemental:	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Teórico</th> <th>Encontrado:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C = 61.31%</td> <td>C = 61.01%</td> </tr> <tr> <td>H = 4.72%</td> <td>H = 4.26%</td> </tr> <tr> <td>S = 6.81%</td> <td>S = 6.51%</td> </tr> </tbody> </table>	Teórico	Encontrado:	C = 61.31%	C = 61.01%	H = 4.72%	H = 4.26%	S = 6.81%
Teórico	Encontrado:								
C = 61.31%	C = 61.01%								
H = 4.72%	H = 4.26%								
S = 6.81%	S = 6.51%								
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ_Hppm:	δ = 1.97 (s, 3H, CH ₃); 4.19, 4.35 (s, 5H, C ₅ H ₅); 4.37, 4.57, 4.68, 4.84 (2C ₅ H ₄); 9.41 (s, 1H, CH=).								
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_Cppm:	δ = 19.96 (CH ₃); 69.83, 70.39 (2C ₅ H ₅); 69.71, 70.39, 71.64, 72.04 (2C ₅ H ₄); 82.37, 83.90 (2C _{ipso} Fc); 188.06 (CH=O); 134.55, 165.10 (2C).								
FTIR (KBr) / cm⁻¹	ν = 485, 522, 688, 742, 809, 822, 870, 960, 1003, 1026, 1043, 1101, 1220, 1270, 1355, 1372, 1412, 1443, 1454, 1565, 1637, 1734, 2928, 2920, 2956, 3006, 3028, 3079, 3100.								

2.5 Reactividad de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6] con diferentes *N,N*-nucleófilos.

A una solución de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6] (0.5 gramos, 1.06 mmol) en 30 mL de etanol se le adicionó respectivamente: hidracina [9a] (0.04 gramos, 1.06 mmol), *o*-tolilhidracina [9b] (0.13 gramos, 1.06 mmol) y *p*-tolilhidracina [9c] (0.13 gramos, 1.06 mmol). La mezcla reaccionante estuvo en agitación constante por seis horas.

Posteriormente, el disolvente fue evaporado al vacío y el producto fue purificado por cromatografía en columna de Al₂O₃ (Actividad de Brockman III) con diferentes disolventes: hexano, hexano-diclorometano (4:1). Se obtuvo el diferrocenilpirazol correspondiente (**Esquema 50**).

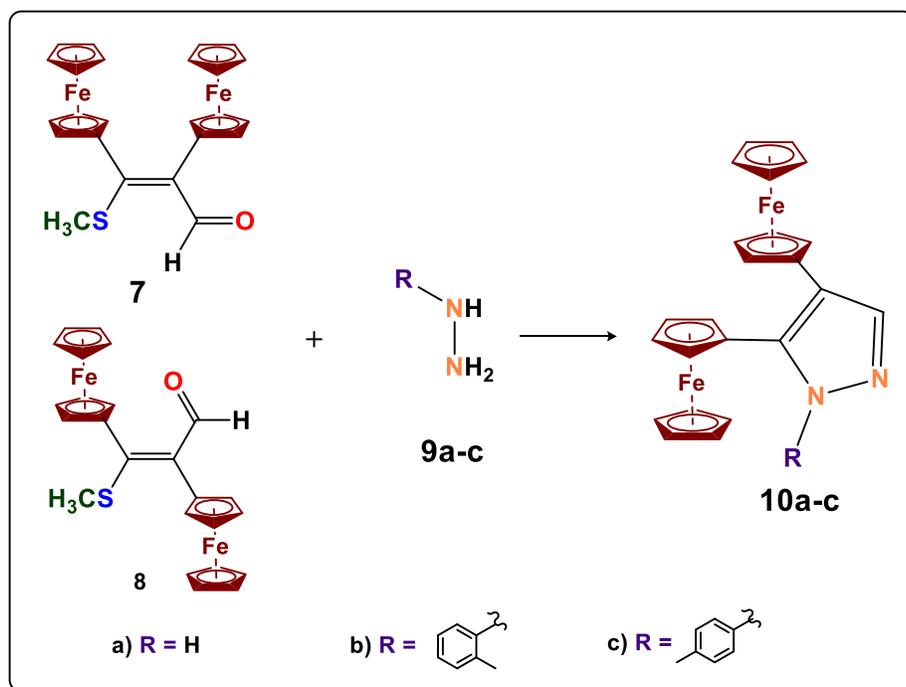


Esquema 50.- Reactividad de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6] con diferentes hidracinas [9a-c].

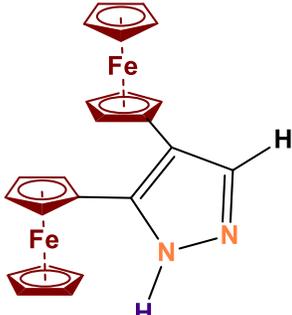
2.6 Reactividad del *cis/trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [7 + 8] con diferentes *N,N*-nucleófilos.

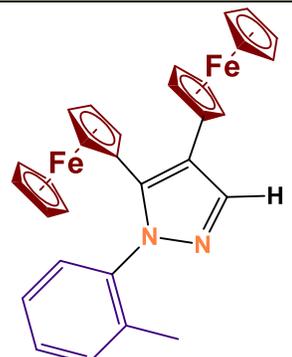
A una solución de la mezcla racémica *cis/trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [7 + 8] (0.5 gramos, 1.06 mmol) en 30 mL de etanol se le adicionó respectivamente: hidracina [9a] (0.04 gramos, 1.06 mmol), *o*-tolilhidracina [9b] (0.13 gramos, 1.06 mmol) y *p*-tolilhidracina [9c] (0.13 gramos, 1.06 mmol). La mezcla reaccionante estuvo en agitación constante por seis horas.

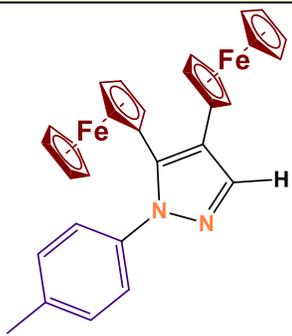
Posteriormente, el disolvente fue evaporado al vacío y el producto fue purificado por cromatografía en columna de Al₂O₃ (Actividad de Brockman III) con diferentes disolventes: hexano, hexano-diclorometano (4:1). Se obtuvo el diferrocenilpirazol correspondiente (Esquema 51).



Esquema 51.- Reactividad del *cis/trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [7 + 8] con diferentes hidracinas [9a-c].

4,5-diferrocenilpirazol [10a]		
	Apariencia:	Polvo color anaranjado
	Fórmula empírica:	$C_{23}H_{20}Fe_2N_2$
	Peso molecular:	436 g/mol
	Rendimiento:	60%
	Punto de fusión:	238-239°C
RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ_Hppm:	$\delta = 4.09$ (s, 5H, C_5H_5); 4.14 (s, 5H, C_5H_5); 4.21 (m, 2H, C_5H_4); 4.31 (m, 2H, C_5H_4); 4.39 (m, 2H, C_5H_4); 6.40 (bs, 1H, NH), 7.69 (s, 1H, CH=).	
RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ_Cppm:	$\delta = 69.20, 69.30$ ($2C_5H_5$); 67.68, 68.27, 68.49, 68.59 ($2C_5H_4$); 78.74, 78.40 ($2C_{ipso}Fc$); 116.52 (CH); 139.20, 140.34 (2C).	
FTIR (KBr) / cm^{-1}	$\nu = 461, 486, 763, 813, 849, 950, 998, 1104, 1403, 1549$.	

1-o-tolil-4,5-diferrocenilpirazol [10b]		
	Apariencia:	Polvo color anaranjado
	Fórmula empírica:	$C_{30}H_{26}Fe_2N_2$
	Peso molecular:	526 g/mol
	Rendimiento:	55%
	Punto de fusión:	145-147°C
RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ_Hppm:	$\delta = 2.40$ (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 5H, C_5H_5), 4.26 (s, 5H, C_5H_5), 4.04 (m, 2H, C_5H_4), 4.08 (m, 2H, C_5H_4), 4.33 (m, 2H, C_5H_4), 4.53 (m, 2H, C_5H_4) 7.20 (m, 4H, C_6H_4), 7.87 (s, 1H, CH).	
RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ_Cppm:	$\delta = 21.26$ (CH_3); 69.30, 69.37 ($2C_5H_5$); 67.81, 68.02, 69.75, 71.08 ($2C_5H_4$); 75.11, 80.40 ($2C_{ipso}Fc$); 118.12, 137.77, 138.45, 138.70 (C); 142.50 (CH); 129.35, 126.27 (C_6H_4).	

1-<i>p</i>-tolil-4,5-diferrocenilpirazol [10c]		
	Apariencia:	Polvo color anaranjado
	Fórmula empírica:	$C_{30}H_{26}Fe_2N_2$
	Peso molecular:	526 g/mol
	Rendimiento:	62%
	Punto de fusión:	135-137°C
RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ_{Hppm}:	$\delta = 2.06$ (s, 3H, CH_3), 3.86 (s, 5H, C_5H_5), 4.29 (s, 5H, C_5H_5), 3.97 (m, 2H, C_5H_4), 4.00 (m, 2H, C_5H_4), 4.35 (m, 2H, C_5H_4), 4.50 (m, 2H, C_5H_4) 7.30-7.38 (m, 4H, C_6H_4), 7.88 (s, 1H, CH).	
RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta_{C ppm}$:	$\delta = 17.50$ (CH_3); 69.10, 69.37 ($2C_5H_5$); 67.73, 68.13 ($2C$; C_5H_4); 71.13 ($4C$, C_5H_4); 74.30, 80.58 ($2C_{ipsoFc}$); 126.52, 128.20, 129.14, 130.83 (C_6H_4); 116.14 ($=CH$); 136.34, 139.61, 140.52, 142.62 (C).	

3. Discusión de resultados.

En investigaciones recientes, los cationes diferrocenilciclopropenilo se han utilizado en la síntesis de diferrocenilheterociclos que contengan diferentes heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Esta vía de síntesis ha sido una herramienta útil para la construcción de heterociclos con dos fragmentos de ferroceno.

Actualmente no se tienen antecedentes en la literatura de síntesis de pirazoles con dos fragmentos ferrocenílicos, ya que las metodologías conocidas solo adicionan un fragmento de ferroceno a la molécula.

Debido a lo anterior, el presente trabajo tiene por objetivo sintetizar una familia de diferrocenilpirazoles a partir de las transformaciones del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4] con una familia de hidracinas: hidracina [9a], *o*-tolilhidracina [9b] y *p*-tolilhidracina [9c].

Por tanto, el siguiente análisis de resultados será abordado en tres secciones.

Sección I: Síntesis de materias primas.

- I.a. Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.
- I.b. Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropentona.
- I.c. Síntesis del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo.

Sección II: Transformaciones del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo.

- II.a. Síntesis de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona.
- II.b. Síntesis del *cis/trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído.

Sección III: Síntesis de los diferrocenilpirazoles.

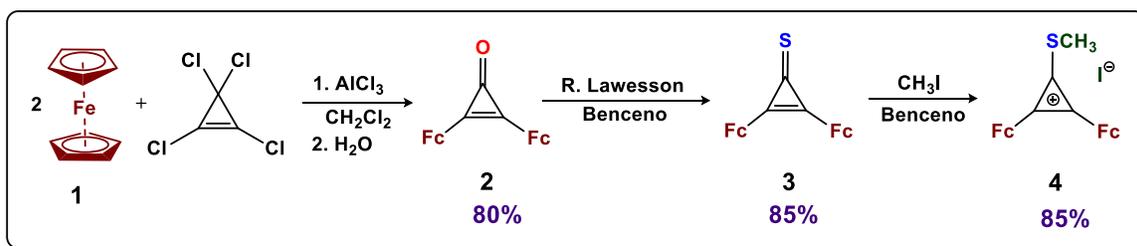
- III.a. Reactividad de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona con diferentes *N,N*-nucleófilos.
- III.b. Reactividad del *cis/trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído con diferentes *N,N*-nucleófilos.

3.1 Sección I: Síntesis de materias primas.

Para llevar a cabo la síntesis de los compuestos es necesario tener una unidad con dos fragmentos ferrocénicos dentro de su molécula; por lo cual se realiza la síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona **[2]** por medio de una alquilación de Friedel-Crafts.

Posteriormente a la 2,3-diferrocenilciclopropenona **[2]** se le realiza una reacción de tionación para obtener la 2,3-diferrocenilciclopropentiona **[3]**, y esta a su vez, por medio de una reacción de metilación permitió la formación del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo **[4]** (**Esquema 52**).

Los compuestos fueron caracterizados con base en los datos de espectroscopia de IR y de RMN ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas, análisis elemental y sus propiedades físicas. Además, se compararon con lo reportado en la literatura.



Esquema 52.- Síntesis de las materias primas.

3.1.1 Agentes tionantes.

El pentasulfuro de fósforo (**118**) había sido el principal agente tionante hasta 1978 cuando Lawesson¹⁰⁴ y colaboradores estudiaron la reactividad del 2,3-bis-(4-metoxifenil)-2,4-ditio-1,3,2,4-ditiadifosfetano (Reactivo de Lawesson) (**119**). Entre las ventajas que posee el reactivo de Lawesson, destaca su forma fácil y segura de preparar mediante los compuestos sulfonantes que participan en la reacción de pentasulfuro de fósforo (**118**) con anisol a reflujo. (**Figura 10**).

Fue hasta entonces cuando se popularizó como un agente tionante. Este reactivo, es un tionante versátil y que convierte eficientemente las funcionalizaciones de oxígeno en sus tio análogos. Su preferencia de reactividad ocurre convirtiendo grupos carbonilo en tiocarbonilos, cetonas en tiocetonas, amidas en tioamidas, ésteres en tioésteres¹⁰⁵.

¹⁰⁴ Scheibye S.; Pedersen B. S.; Lawesson S. O.; *Bull. Soc. Chim. Belg.*; 87; (1978); 223-227.

¹⁰⁵ Lawesson's Reagent. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents.*; (2010); John Wiley & Sons.; 1722.

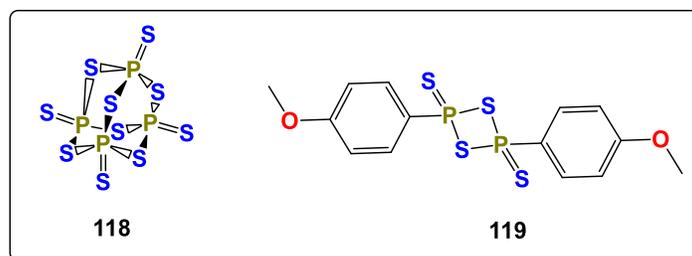
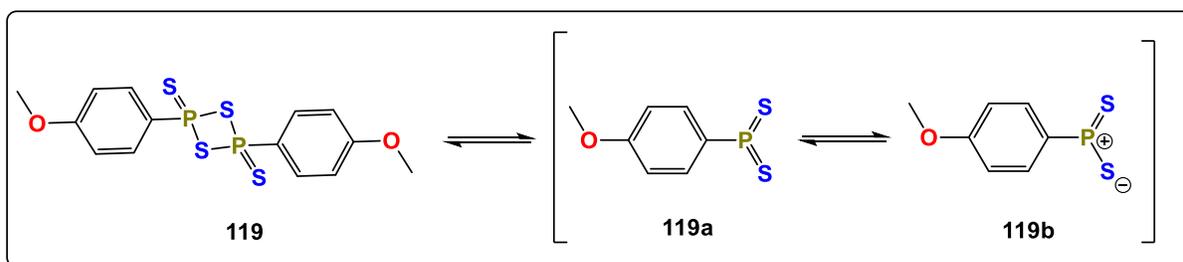
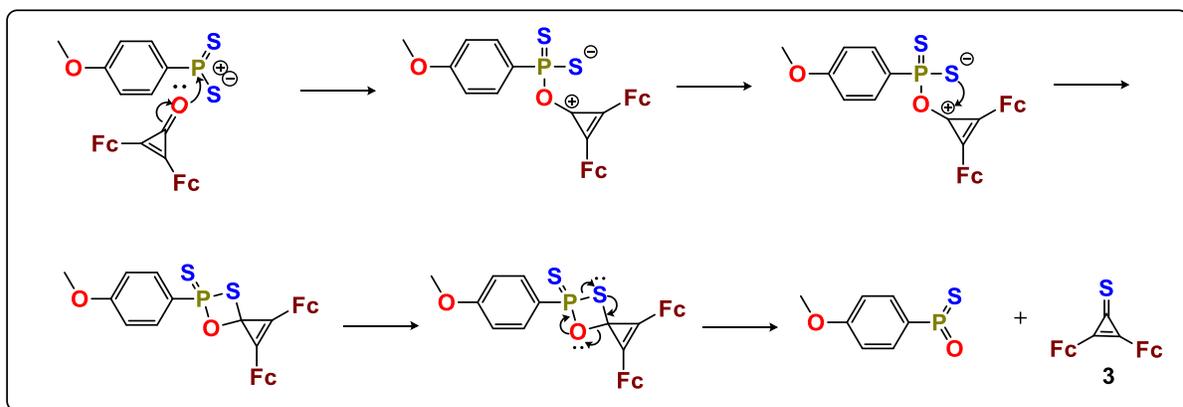


Figura 10.- Agentes tionantes.

El reactivo de Lawesson (**119**) en solución se encuentra en equilibrio químico con un segundo compuesto más reactivo (ditiofosfina), mostrado en el **Esquema 53**. La reacción con un carbonilo da lugar a un intermediario reactivo de tioxafosfetano. Este intermediario no es estable y cuando se estabiliza da lugar a la formación de un enlace O=P. De este modo, la síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropentiona **[3]** se realizó por este método “one-pot”, utilizando el reactivo de Lawesson (**119**), como se muestra en el **Esquema 54**.



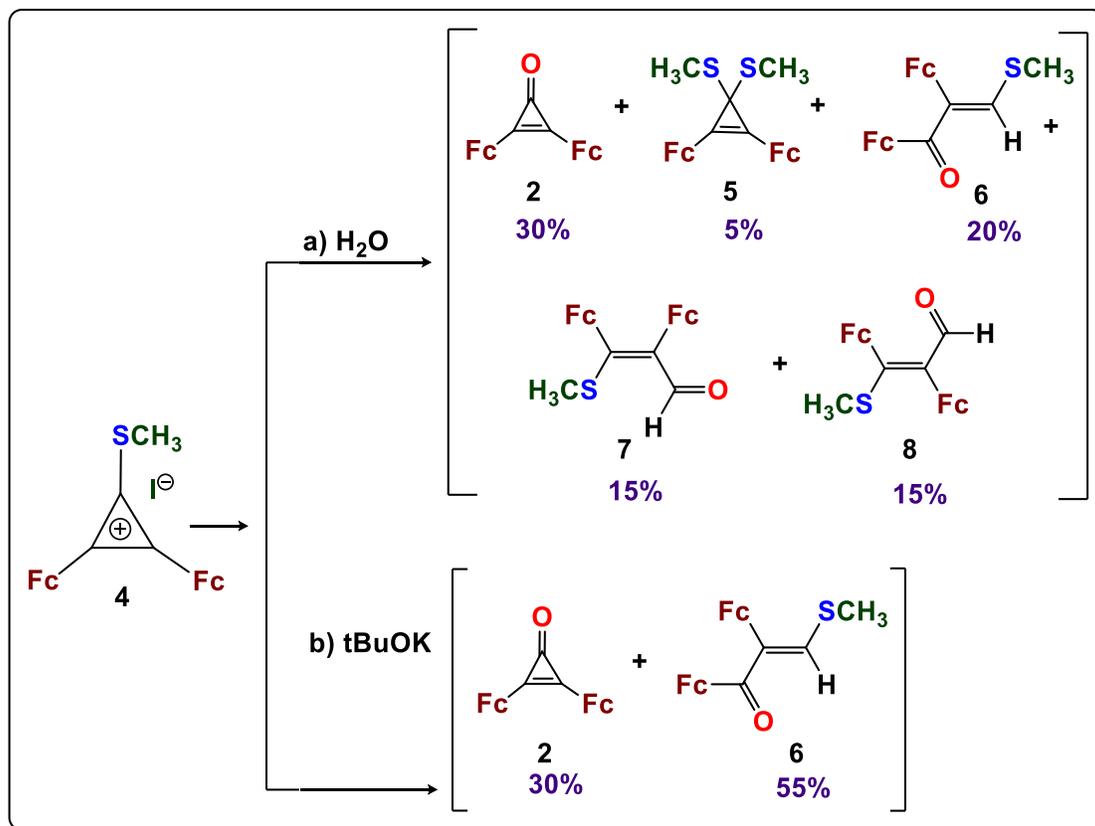
Esquema 53.- Disociación del reactivo de Lawesson en su especie reactiva.



Esquema 54.- Mecanismo de reacción del reactivo de Lawesson.

3.2 Sección II: Transformaciones del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo.

Se investigó la reactividad del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo con diferentes nucleófilos, encontrándose los productos descritos en el **Esquema 55**. Todos los productos obtenidos se caracterizaron por técnicas de espectroscopia convencionales como RMN de ^1H y ^{13}C , infrarrojo, análisis elemental y de ser posible, difracción de rayos X.



Esquema 55.- Transformaciones del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4].

Para la reacción del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4] con agua se estudiaron las condiciones de reacción más favorables para obtener las cetonas ferrocenílicas o el diferrocenilaldehído como producto principal; en donde se realizaron modificaciones al disolvente empleado, tiempo de reacción y temperatura. (**Tabla 1**).

Disolvente	Temperatura	Tiempo de reacción	Rendimiento de los compuestos (%)			
	°C	Horas	[2]	[5]	[6]	[7+8]
CH ₂ Cl ₂	35	4	15	0	0	0
		8	30	0	0	0
CH ₃ CN	80	4	20	7	12	12
		8	30	10	10	15
Benceno	80	4	40	5	10	20
		8	30	5	20	30
Xileno	140	4	60	5	5	3
		8	70	5	8	5

Tabla 1.- Condiciones para la reacción del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo con agua [4].

Como se puede observar en la **Tabla 11**, las mejores condiciones de reacción para obtener como productos mayoritarios los compuestos 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6] y *cis/trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [7 + 8], son a reflujo de benceno durante 8 horas de reacción.

Con base en los resultados obtenidos de investigar las mejores condiciones de reacción, se observó que como subproducto de la reacción del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4] con agua, se obtiene la 2,3-diferrocenilciclopropenona [2]; así como también la influencia del disolvente, pues al ir variándolo se determina la temperatura de la reacción, favoreciéndose cuando se utiliza acetonitrilo o benceno. En cambio, si se utiliza un disolvente con altas temperaturas de ebullición no se favorece la reacción y como producto mayoritario tenemos la 2,3-diferrocenilciclopropenona [2].

Cuando se realiza la reacción del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4] con el *ter*-butóxido de potasio, se puede observar en este caso que la reacción es más selectiva para obtener la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6]; con un mayor rendimiento (55%). Cabe mencionar que las condiciones de reacción son en el medio de reflujo de benceno, con un exceso estequiométrico de *ter*-butóxido de potasio en relación (1:3).

Los productos que se obtienen son la 2,3-diferrocenilciclopropenona [2] y la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6], siendo este compuesto estable en condiciones ambientales.

Todos los compuestos fueron separados mediante una primera cromatografía de Al₂O₃ (Brockman Actividad III) y una posterior purificación en placa preparativa de SiO₂.

A continuación, se realiza una descripción de la caracterización que se realizaron a todos los productos de reacción, en el orden en que están esquematizados.

a) 1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropeno [5]

Cuando se investiga la reactividad del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo [4] se encontró el producto 1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropeno [5] siendo este compuesto cristales rojos, estable a temperatura ambiente.

En la caracterización por espectroscopia de RMN de ^1H se puede observar las señales características para un grupo metiltio (S-CH_3) en un desplazamiento químico de $\delta = 2.31$ ppm que integra para 6H, también se observan las señales de los ciclopentadienilos no sustituidos C_5H_5 en $\delta = 2.31$ ppm y las señales de los ciclopentadienilos no sustituidos C_5H_5 en $\delta = 2.31$ ppm. (Figura 11).

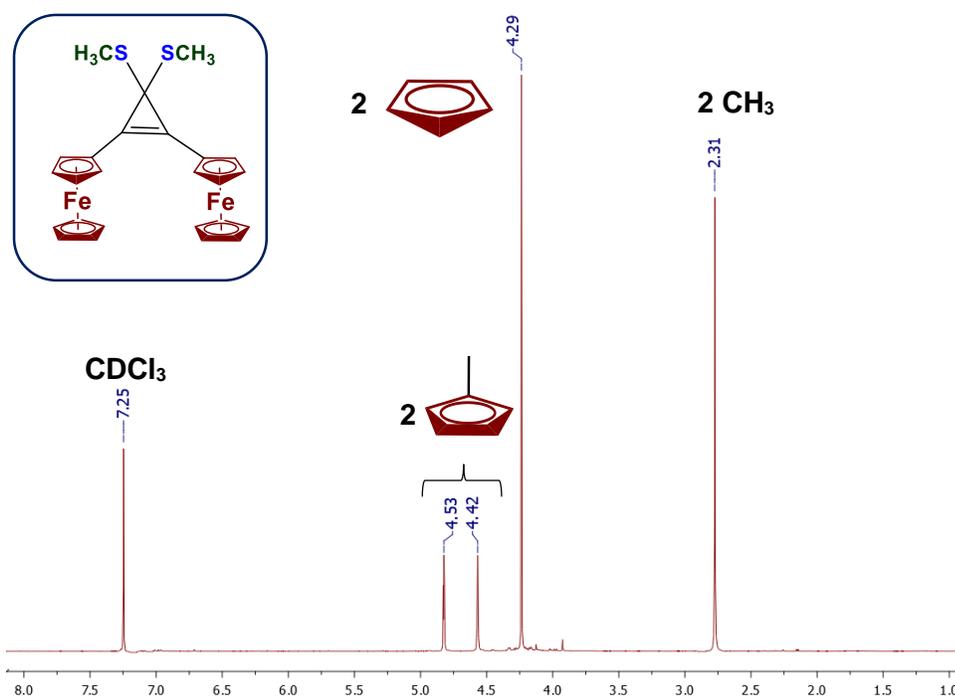


Figura 11.- RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) del 1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropeno [5].

Se logró obtener la estructura de difracción por rayos X del mono cristal en CH_2Cl_2 del compuesto 1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropeno [5]. La vista de la molécula del compuesto [5] se observa en la Figuras 12 y Figura 13, las distancias y ángulos de enlace en la Tablas 2 y Tabla 3;

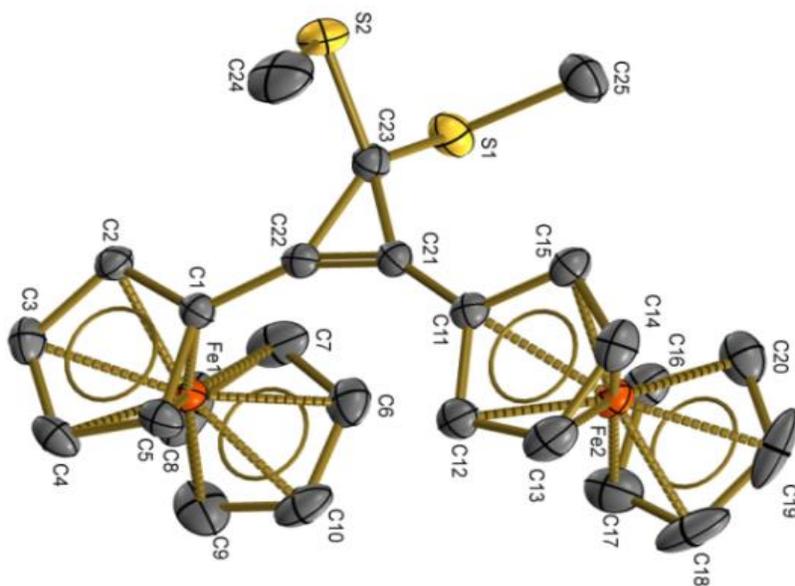


Figura 12. Estructura cristalográfica del 1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropano [5]

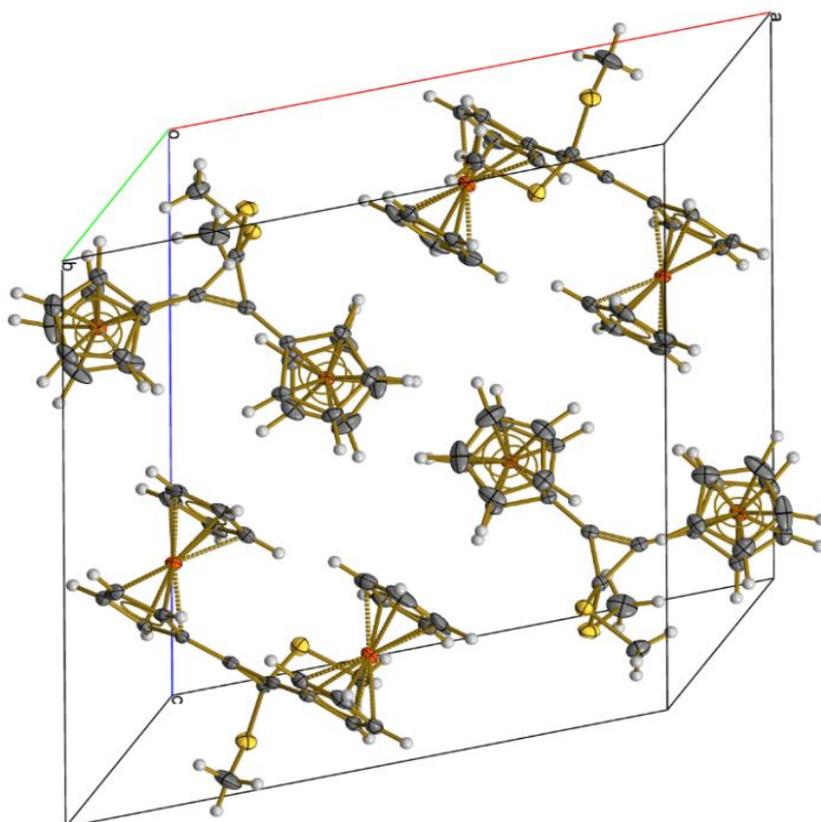


Figura 13. Celda unitaria del 1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropano [5].

1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropeno [5]	
Formula molecular	C ₂₅ H ₂₄ Fe ₂ S ₂
Peso molecular (g mol ⁻¹)	500
Temperatura (K)	298(2)
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Unidades de celda cristalina	<i>a</i> (Å) = 18.1690(3) <i>α</i> (°) = 90(1) <i>b</i> (Å) = 7.3990(9) <i>β</i> (°) = 114.316(12) <i>c</i> (Å) = 18.3060(7) <i>γ</i> (°) = 90(1)
Volúmen (Å ³)	2242.6(5)
Z	4
Densidad (mg mm ⁻³)	1.482
Longitud de onda (Å)	0.71073
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	1.489
<i>F</i> (000)	1032
<i>θ</i> Rango (°)	2.25-26.99
Reflexiones recolectadas	6188
Reflexiones independientes	4898
<i>R</i> _{int}	0.0436
Índices <i>R</i> finales [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0664, <i>wR</i> ₂ = 0.1199
Ajustes en <i>F</i> ²	1.053

Tabla 2.- Parámetros moleculares del 1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropeno [5].

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

Tabla 3.- Distancias y ángulos de enlace del 1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropeno.

b) 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6].

En la **Figura 14** se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6] que contiene las señales correspondientes en $\delta = 2.48$ ppm como una señal simple que integra para el grupo CH_3 metilo del fragmento S-CH_3 .

También se observa la señal simple para el protón olefínico (HC=) en un desplazamiento químico de $\delta = 7.04$ ppm y las dos señales del fragmento ferrocenílico en $\delta = 4.18$ y 4.19 ppm para los ciclopentadienilos no sustituidos ($2\text{C}_5\text{H}_5$); las señales que corresponden a los ciclopentadienilos sustituidos $\delta = 4.27$, 4.47 , 4.68 y 4.73 ppm, que integran en un total de 8H , para dos anillos ciclopentadienilicos sustituidos $2\text{C}_5\text{H}_4$.

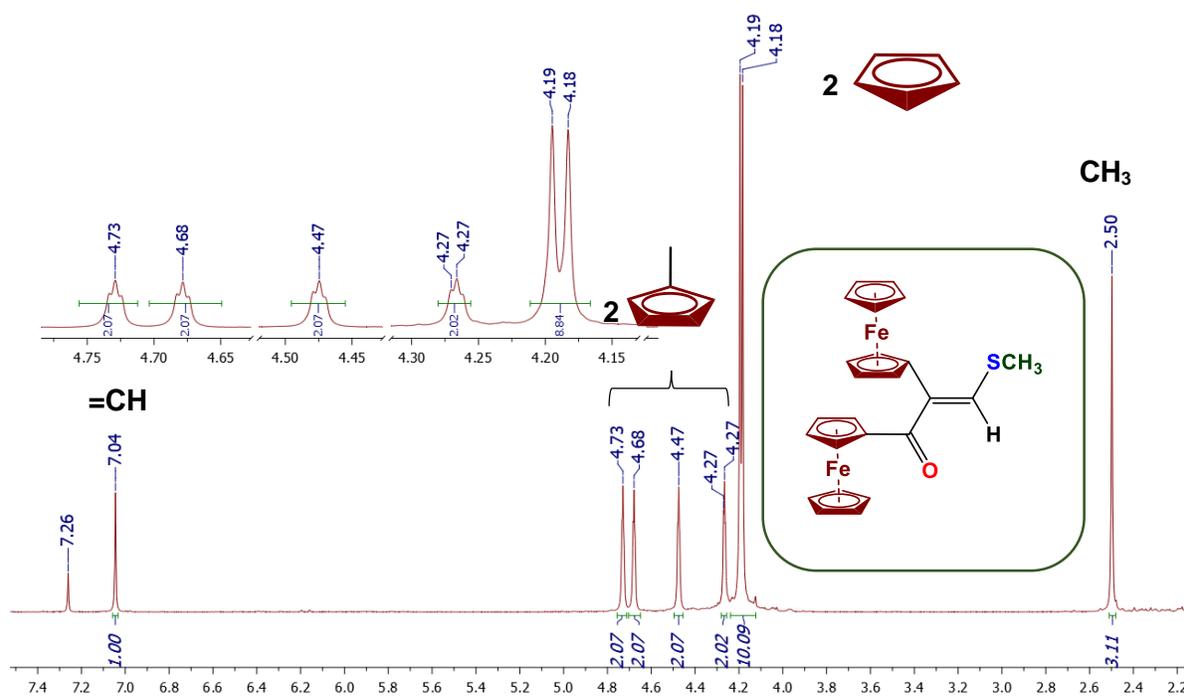


Figura 14.- RMN de ^1H de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6].

La **Figura 15** corresponde el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6], donde se muestra la señal correspondiente para el grupo metilo CH_3 en $\delta = 18.85$ ppm. Las dos señales de los grupos ferrocenílicos en $\delta = 69.38$ y 70.25 ppm ($2\text{C}_5\text{H}_5$) que corresponden para los Cp no sustituidos; las cuatro señales para los Cp sustituidos ($2\text{C}_5\text{H}_4$); dos señales para los $\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$ en $\delta = 79.28$ y 80.07 ppm; la señal para el carbono cuaternario en $\delta = 135.33$ ppm; la señal del carbono olefínico (HC=) en $\delta = 135.10$ ppm; la señal del grupo carbonilo (C=O) en $\delta = 197.54$ ppm.

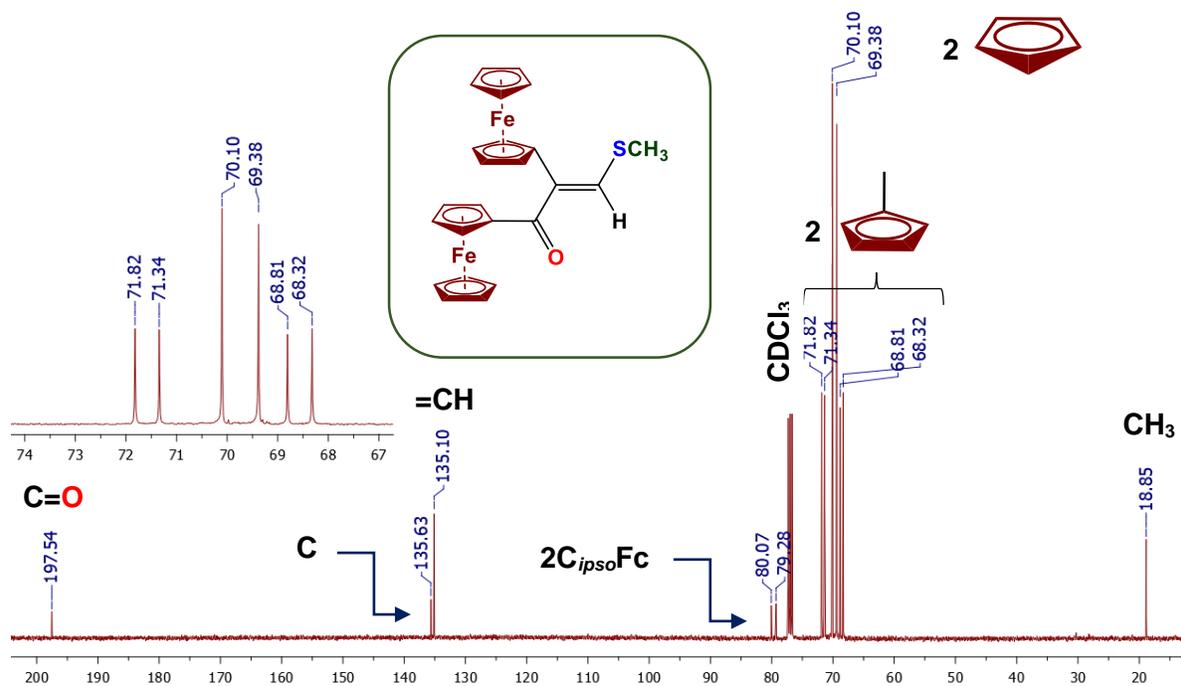


Figura 15.- RMN de ^{13}C de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6].

La estructura molecular del compuesto 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6] se confirma por los estudios de análisis por difracción de rayos X. La vista general de la molécula se puede observar en la Figura 16 y la celda unitaria en la Figura 17. Y donde los parámetros principales de la molécula se enlistan en la Tabla 4 y Tabla 5.

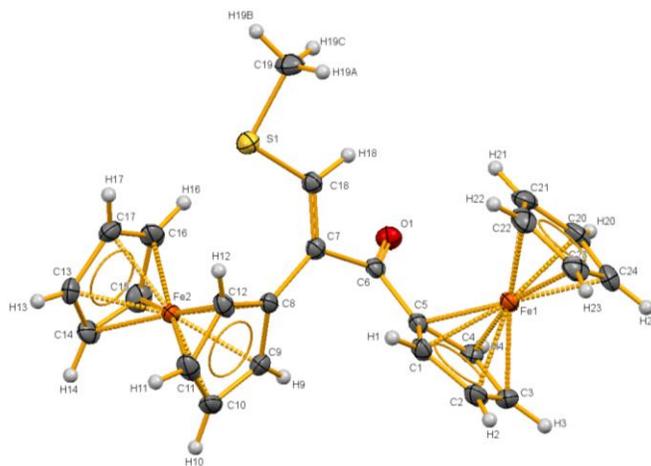


Figura 16.- Análisis elemental por difracción de rayos X de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6].

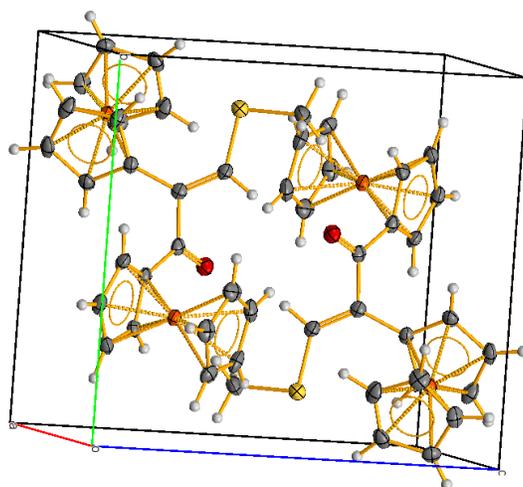


Figura 17.- Celda unitaria de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenoa [6].

1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenoa [6]	
Formula molecular	C ₂₄ H ₂₂ Fe ₂ OS
Peso molecular (g mol ⁻¹)	470.18
Temperatura (K)	293(2)
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	<i>P</i> 21/ <i>c</i>
Unidades de celda cristalina	a (Å) = 7.6252(4) α (°) = 85.724(1) b (Å) = 10.6547(6) β (°) = 74.659(1) c (Å) = 12.9373(7) γ (°) = 79.913(1)
Volúmen (Å ³)	997.52(9)
Z	2
Densidad (mg mm ⁻³)	1.565
Longitud de onda (Å)	0.71073
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	1.571
<i>F</i> (000)	484
θ Rango (°)	1.94-25.01
Reflexiones recolectadas	13850
Reflexiones independientes	7053
<i>R</i> _{int}	0.0385
Índices <i>R</i> finales [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0465, <i>wR</i> ₂ = 0.0718
Índices <i>R</i>	<i>R</i> ₁ = 0.0725, <i>wR</i> ₂ = 0.0768
Ajustes en <i>F</i> ²	1.009

Tabla 4.- Parámetros moleculares de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenoa [6].

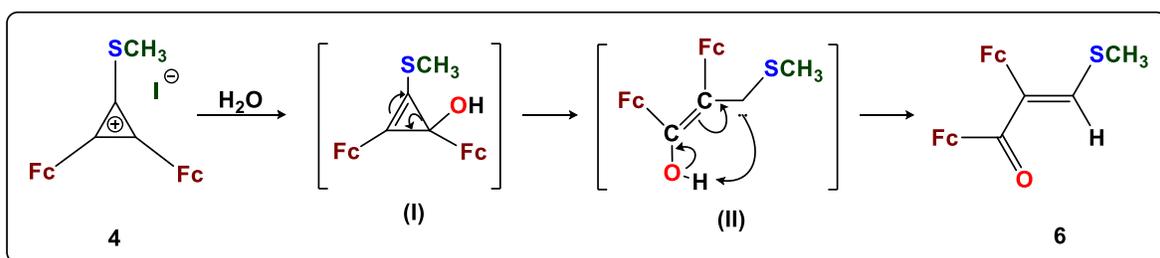
1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6]			
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
C(1)-C(4)	1.472(2)	C(4)-C(1)-C(2)	117.39(16)
C(1)-O(1)	1.217(2)	C(1)-C(2)-C(3)	115.17(15)
C(1)-C(2)	1.497(2)	C(2)-C(3)-S(1)	127.11(14)
C(2)-C(3)	1.340(2)	C(3)-S(1)-C(24)	100.44(10)
C(3)-S(1)	1.7288(18)	O(1)-C(1)-C(2)	121.19(17)
S(1)-C(24)	1.789(2)	O(1)-C(1)-C(4)	121.39(17)
C(2)-C(14)	1.472(2)	C(1)-C(2)-C(14)	117.06(15)
C(4)-C(5)	1.427(3)	C(1)-C(4)-C(5)	127.42(17)
C(14)-C(15)	1.423(3)		

Tabla 5.- Distancias y ángulos de enlace de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6].

c) Mecanismo de formación de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6].

En el **Esquema 56** se observa el mecanismo para la formación de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6], el cual se propone por un ataque nucleofílico (del agua presente) en la posición C(2) o C(3) del ciclo de tres miembros. Este ataque produce un producto intermediario inestable (I), que llevará a cabo la apertura del ciclo de tres miembros.

El intermediario (I) sufre un reordenamiento dando lugar a la formación de un carbeno (II) el cual por medio de una transformación intra o intermolecular dará lugar a la formación del producto 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [6].



Esquema 56.- Mecanismo de reacción para el compuesto [6].

d) *cis/trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [7 + 8].

Durante el proceso de purificación del compuesto 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído, este se obtuvo como una mezcla de ambos isómeros [7 + 8], a los cuales se les realizaron los estudios de RMN de ^1H . En la **Figura 18** se puede observar el espectro de RMN de ^1H en donde se muestra la mezcla racémica de los compuestos *cis/trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [7 + 8], los cuales, se volvieron a purificar mediante cromatografía en placa preparativa de SiO_2 y Al_2O_3 , para obtener los productos puros.

El espectro de RMN ^1H , contiene las señales correspondientes en $\delta = 2.55$ ppm como una señal simple para el grupo CH_3 ; las dos señales que corresponden a los grupos ferrocenílicos de los Cp no sustituidos (C_5H_5) en $\delta = 4.06$ y 4.14 ppm, las cuatro señales de los Cp sustituidos (C_5H_4) y la señal del grupo aldehído en $\delta = 10.15$ ppm.

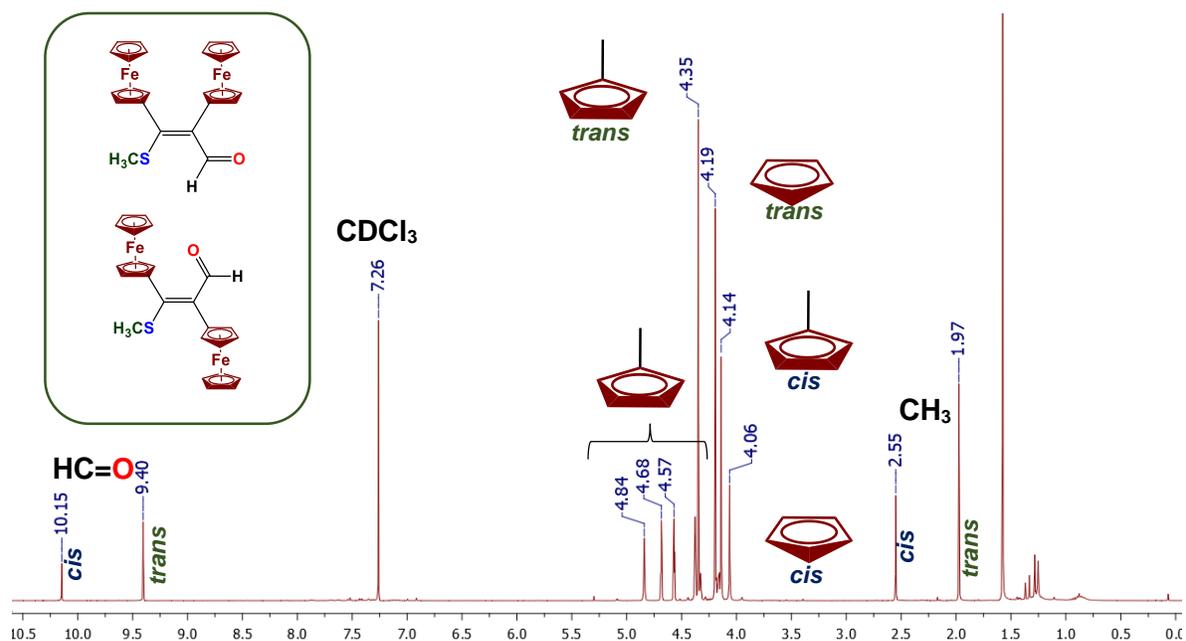


Figura 18.- RMN de ^1H del *cis/trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [7 + 8].

Cabe mencionar que para el compuesto *trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [8], la principal diferencia se puede observar en el desplazamiento químico de cada una de las señales, donde las señales se encuentran desplazadas en un campo más alto, como se puede observar en la **Tabla 6**.

#	CH ₃	C ₅ H ₅	C ₅ H ₄	HC=O
[7] cis	2.55	4.06	4.14	10.15
[8] trans	1.97	4.19	4.35	9.40

Tabla 6.- Desplazamientos químicos para los compuestos 7 y 8.

Después de múltiples purificaciones se logró obtener el compuesto puro en la forma *trans* [8], como se puede observar sus señales características en la espectroscopia de RMN de ¹H, donde se observan las señales características del aldehído CH=O, y de los dos grupos ferrocenilo. (Figura 19).

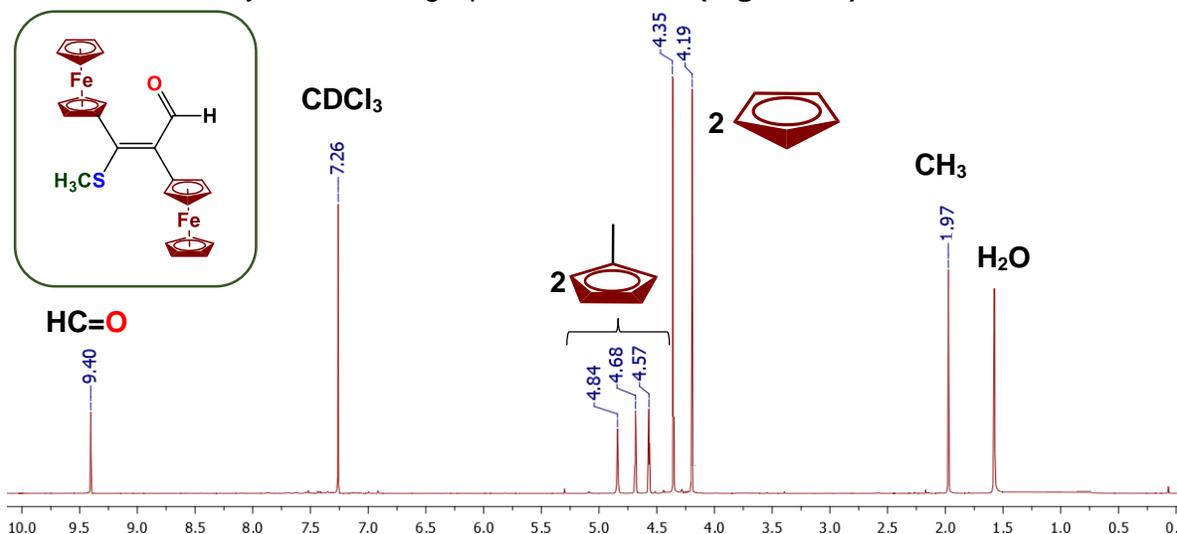


Figura 19.- RMN de ¹H del *trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [8].

Se logró obtener el monocristal del compuesto *trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [8], obtenido por cristalización en diclorometano.

La estructura molecular del compuesto 8 se confirma por los estudios de análisis de resultados de difracción de rayos X. La vista general de la molécula se puede observar en la Figura 20 y Figura 21, donde los parámetros principales de la molécula se enlistan en la Tabla 7 y Tabla 8.

Se puede observar en la Figura 20 que los grupos ferrocenílicos de la posición vinílica [C(22)-C(21)] se encuentran en posición *trans*. La distancia de enlace del C(1)-O(6) es de $\delta = 1.302(3) \text{ \AA}$, que es ligeramente más corta comparada con la distancia estándar $\delta = 1.338 \text{ \AA}$, las longitudes de los enlaces C-Fe y C-C en los sustituyentes ferrocenilo así como los parámetros geométricos de los sandwiches del ferroceno se encuentran en los valores estándar¹⁰⁶.

¹⁰⁶ Dunitz J.; Orgel L.; Rich A.; *The crystal structure of ferrocene. Acta Crystallographica.*; 9(1956); 373-5.

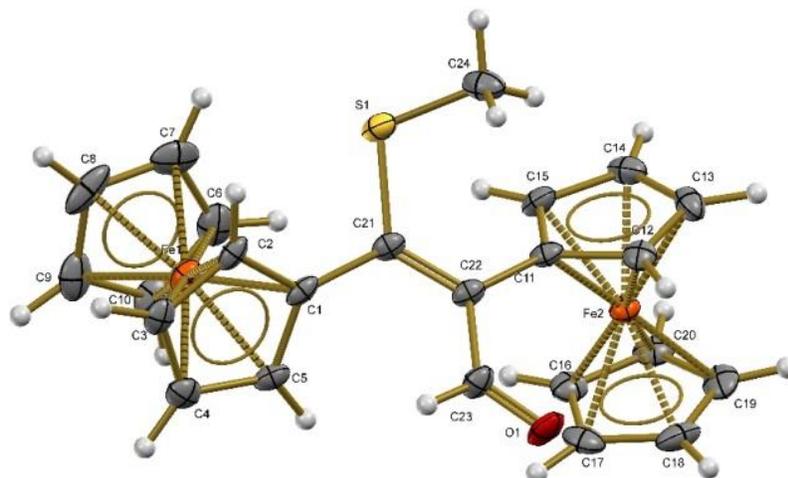


Figura 20.- Estructura cristalográfica del *(trans)*-2,3-diferrocenil-3-(metiltio)acrilaldehído [8]

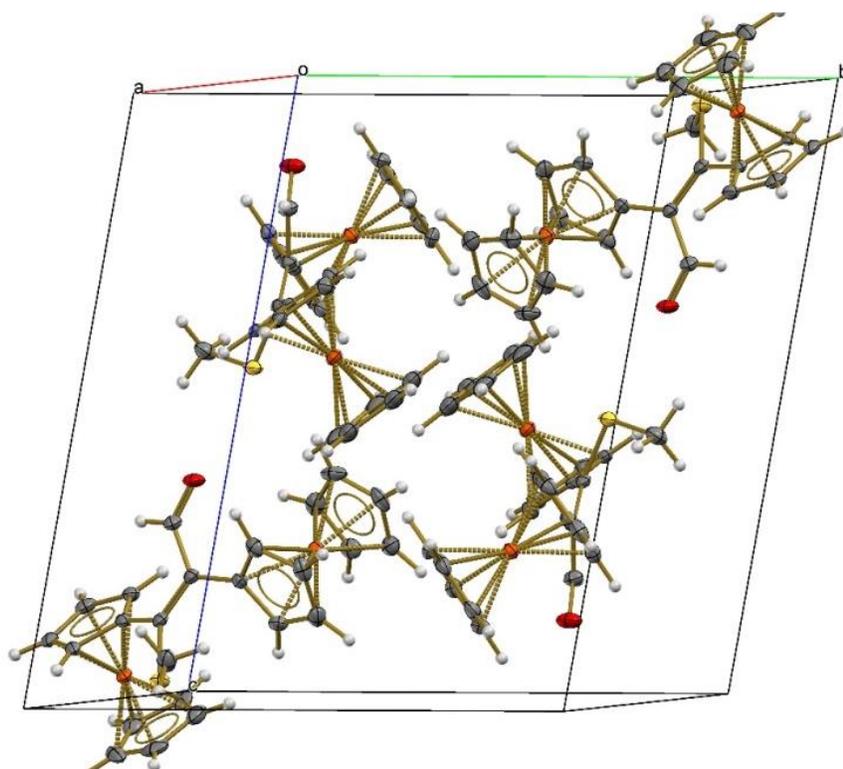


Figura 21.- Celda unitaria del *(trans)*-2,3-diferrocenil-3-(metiltio)acrilaldehído [8].

trans 2,3-diferrocenil-3-(metiltio)acrilaldehído [8]	
Formula molecular	C ₂₄ H ₂₂ Fe ₂ OS
Peso molecular (g mol ⁻¹)	470.
Temperatura (K)	130(2)
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P 2 ₁ /c
Unidades de celda cristalina	a (Å) = 10.2383(4) α (°) = 99.987(5) b (Å) = 13.4258(7) β (°) = 90.785(4) c (Å) = 15.6989(10) γ (°) = 11.779(4)
Volúmen (Å ³)	1966.34(19)
Z	4
Densidad (mg mm ⁻³)	1.588
Longitud de onda (Å)	0.71073
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	1.588
F(000)	968
θ Rango (°)	3.522-29.607
Reflexiones recolectadas	43740
Reflexiones independientes	9737
R _{int}	0.0636
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0679, wR ₂ = 0.1445
Índices R	R ₁ = 0.0979, wR ₂ = 0.1615
Ajustes en F ²	1.147

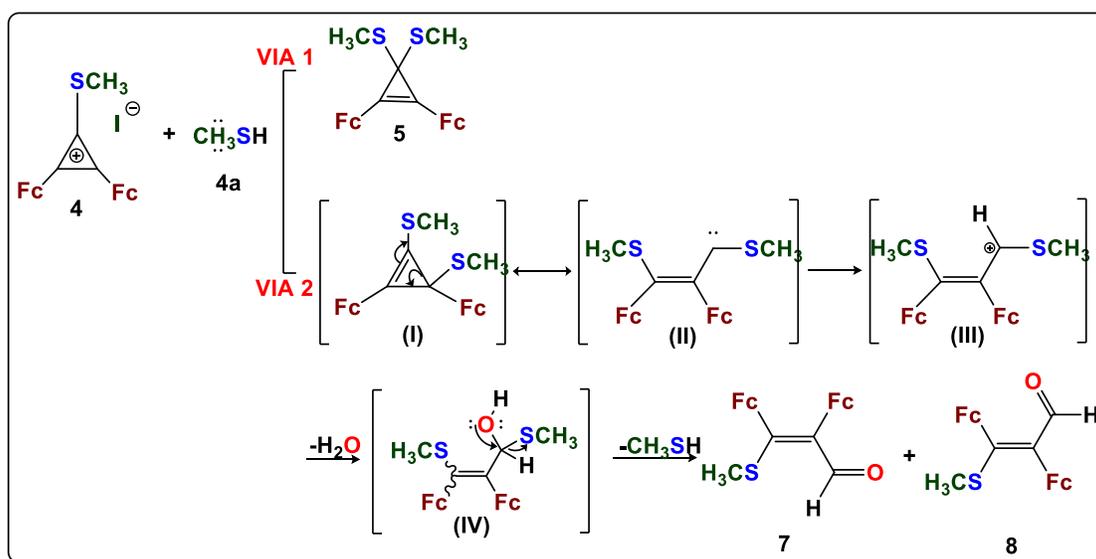
Tabla 7.- Parámetros moleculares del trans 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído.

trans 2,3-diferrocenil-3-(metiltio)acrilaldehído [8]			
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
C(1)-C(21)	1.474(5)	C(21)-S(1)-C(24)	104.7(3)
C(21)-C(22)	1.374(7)	C(1)-C(21)-S(1)	112.7(3)
C(11)-C(22)	1.477(5)	S(1)-C(21)-C(22)	123.6(4)
C(22)-C(23)	1.468(7)	C(1)-C(21)-C(22)	123.7(4)
O(1)-C(23)	1.217(6)	C(21)-C(22)-C(23)	117.8(4)
S(1)-C(21)	1.764(5)	C(22)-C(23)-O(1)	125.6(5)
S(1)-C(24)	1.804(4)	C(21)-C(22)-C(11)	122.7(4)
C(23)-H(23)	0.950(1)	C(11)-C(22)-C(23)	119.3(4)

Tabla 8.- Distancias y ángulos de enlace del trans 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído.

e) Mecanismo de reacción de los productos.

En el **Esquema 57** se muestra el mecanismo para la formación de los subproductos 1,1-bismetilio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropeno **[5]** y cis/trans 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído **[7 + 8]**, donde se propone una sustitución del fragmento S-Me del catión **4** por un nucleófilo y la formación del metilmercaptano libre (**4a**) como un nuevo nucleófilo. Posteriormente, el compuesto **4** sufre un ataque nucleofílico de **4a**. Los ataques nucleofílicos se llevan a cabo por dos vías distintas: el ataque por C(1) produce la obtención del compuesto **5**. El ataque por C(2) produce un reactivo intermediario inestable **(I)**. El intermediario **(I)** sufre un reordenamiento dando lugar a la formación de un carbeno **(II)** el cual por medio de una transformación intra o intermolecular dará lugar a la formación de los intermediarios reactivos **(III)** y **(IV)**. Dichos intermediarios dan lugar a la formación de los compuestos **7** y **8**.



Esquema 57.- Mecanismo de reacción para los compuestos **[5]** y **[7 + 8]**.

3.3 Sección III: Síntesis de los diferrocenilpirazoles.

Para realizar la obtención de los diferrocenilpirazoles, todas las reacciones de los compuestos 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona **[6]** y cis/trans 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído **[7 + 8]** se llevaron a cabo en reflujo de etanol por 6 horas con su respectiva hidracina: hidracina **[9a]**, *o*-tolilhidracina **[9b]** y *p*-tolilhidracina **[9c]**. Los productos de las reacciones fueron purificados primero por una columna de Al_2O_3 y posteriormente por placas preparativas de SiO_2 .

Con respecto a investigar la reactividad de la cetona o el aldehído, para obtener el diferrocenilpirazol, se puede observar de acuerdo a los rendimientos obtenidos que se muestran en la **Tabla 9**.

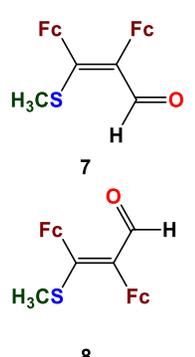
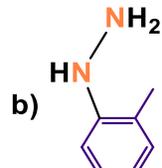
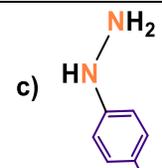
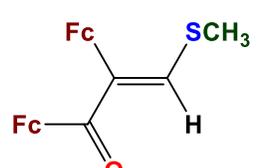
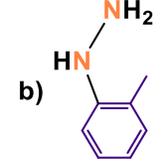
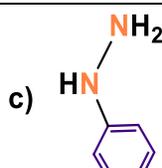
Compuesto	Hidracina	% Rendimiento
Aldehído	a) HNH—NH_2	55
 7 8 <i>cis/trans</i> 1,2-diferrocenil-3-metilacrilaldehído [7 + 8]	b) 	40
	c) 	35
Cetona	a) HNH—NH_2	60
 1,2-diferrocenil-3-metilpropenona [6]	b) 	55
	c) 	62

Tabla 9.- Comparación de la reactividad entre la cetona [6] y la mezcla racémica de aldehído [7 + 8].

De acuerdo a los resultados obtenidos, se observa que la 1,2-diferrocenil-3-metilpropenona [6] es más reactiva con las diferentes hidracinas utilizadas, obteniéndose en un mayor porcentaje de rendimiento.

Para obtener la caracterización de los diferrocenilpirazoles, estas se realizaron por técnicas convencionales de espectroscopia.

a) 4,5-diferrocenilpirazol.

En el espectro de RMN ^1H (**Figura 22**) se pueden observar las señales que corresponden al grupo ferrocénico de los Cp no sustituidos (C_5H_5) en $\delta = 4.09$ y 4.14 ppm, las señales de los Cp sustituidos (C_5H_4) y la señal del enlace NH en $\delta = 6.40$ ppm.

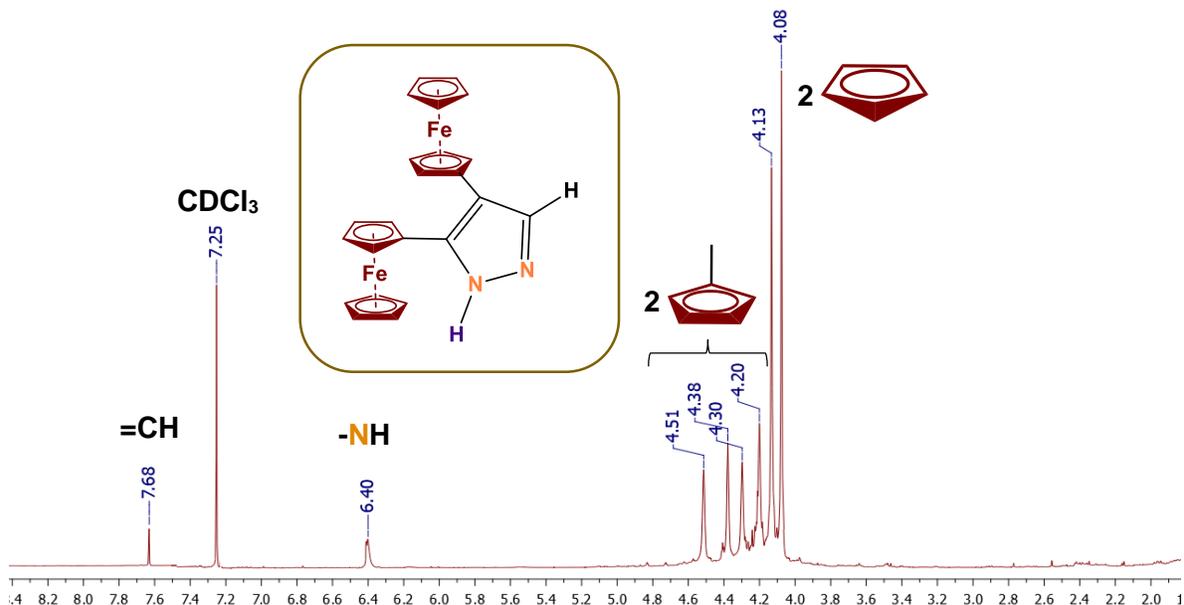


Figura 22.- RMN de ^1H del 4,5-diferrocenilpirazol [**10a**].

En la **Figura 23** se muestra el espectro de RMN ^{13}C para el 4,5-diferrocenilpirazol [**10a**], donde se observan las señales que corresponden a los dos grupos ferrocénicos de los Cp no sustituidos (C_5H_5) en $\delta = 69.20$ y 69.30 ppm, las señales de los Cp sustituidos (C_5H_4), las dos señales para los carbonos $\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$ en $\delta = 78.70$ y 78.74 ppm, la señal del carbono vinílico en ($\text{HC}=\text{C}$) en $\delta = 116.52$ ppm; las dos señales de los carbonos cuaternarios en $\delta = 139.20$ y 140.34 ppm.

En la **Figura 24** se muestra la caracterización de la espectroscopia por infrarrojo del 4,5-diferrocenilpirazol [**10a**], donde se observan las bandas correspondientes al ferroceno en $\nu = 461, 813, 998$ y 1104 cm^{-1} . Por otra parte, las bandas características del enlace N-N que corresponden al 4,5-diferrocenilpirazol [**10a**] se encuentran en $\nu = 763, 950$ y 1403 cm^{-1} .

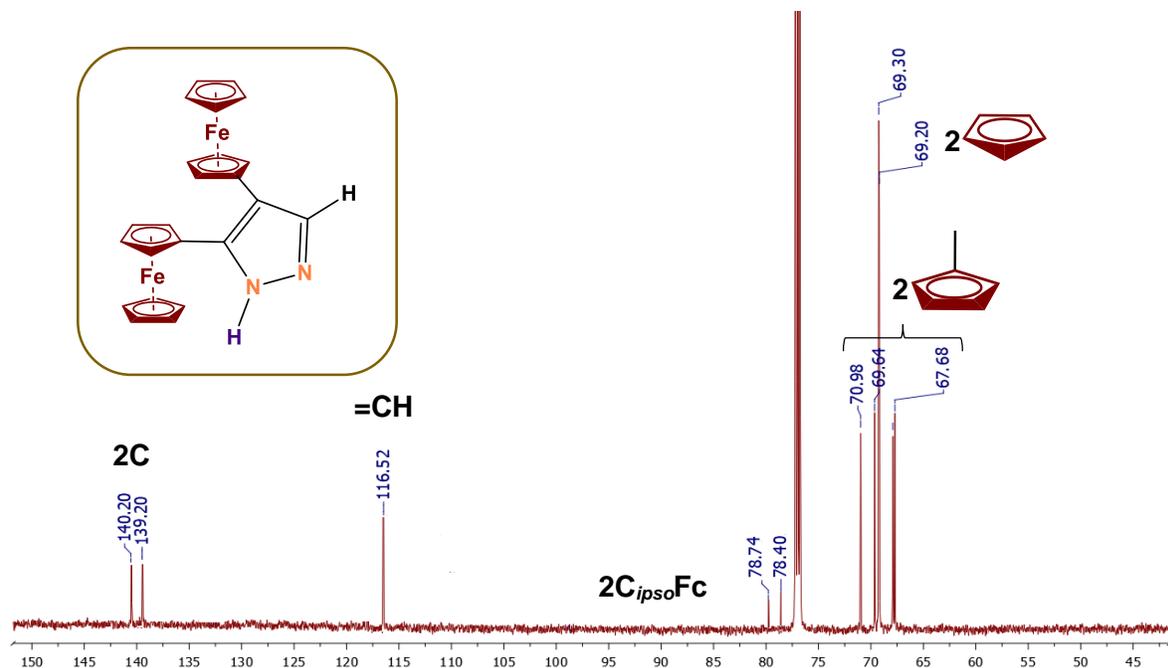


Figura 23.- RMN de ^{13}C del 4,5-diferrocenilpirazol [10a].

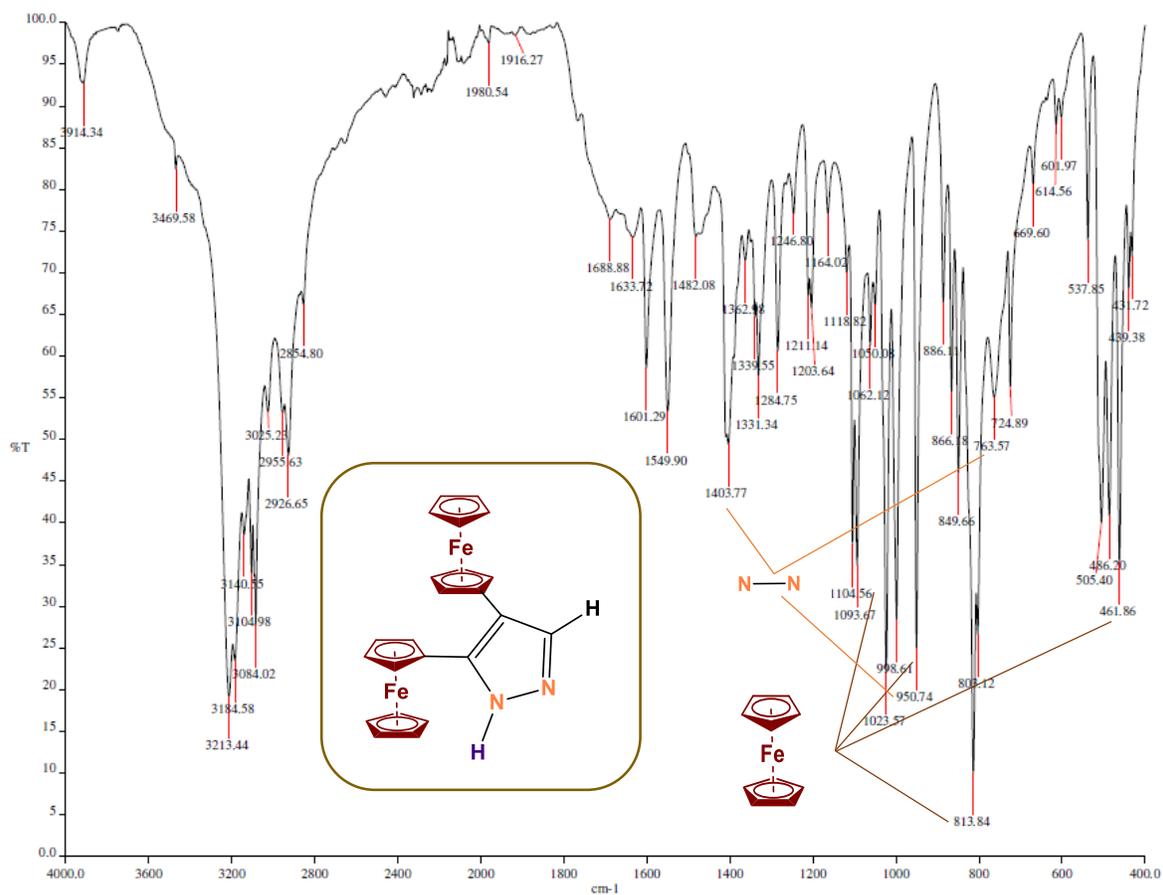


Figura 24.- Análisis IR del 4,5-diferrocenilpirazol [10a].

En la **Figura 25** se confirma la estructura molecular del 4,5-diferrocenilpirazol [**10a**] por estudios de análisis elemental por difracción de rayos X y la celda unitaria se muestra en la **Figura 26**. Los parámetros principales de la molécula se enlistan en la **Tabla 10** y **Tabla 11**.

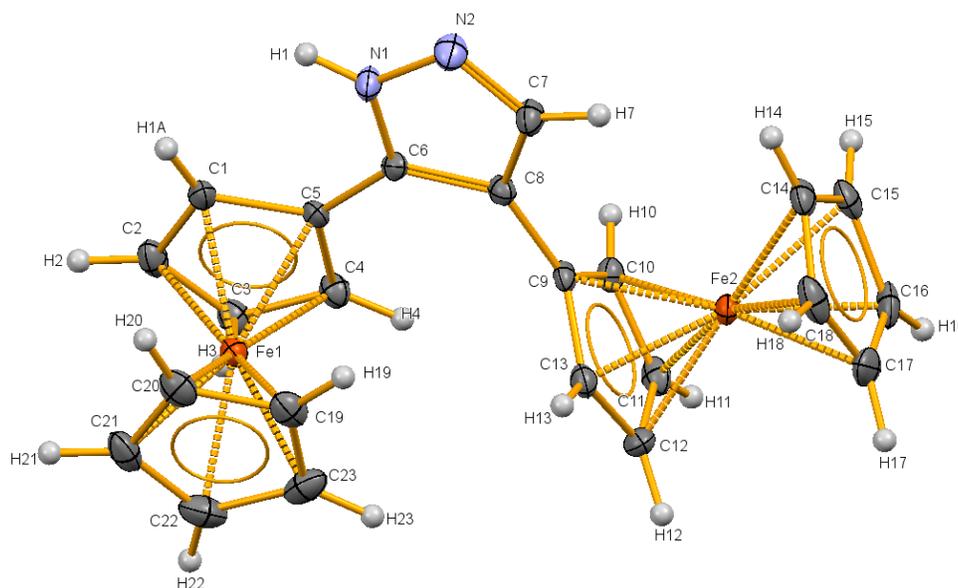


Figura 25.- Análisis elemental por difracción de rayos X del 4,5-diferrocenilpirazol [**10a**].

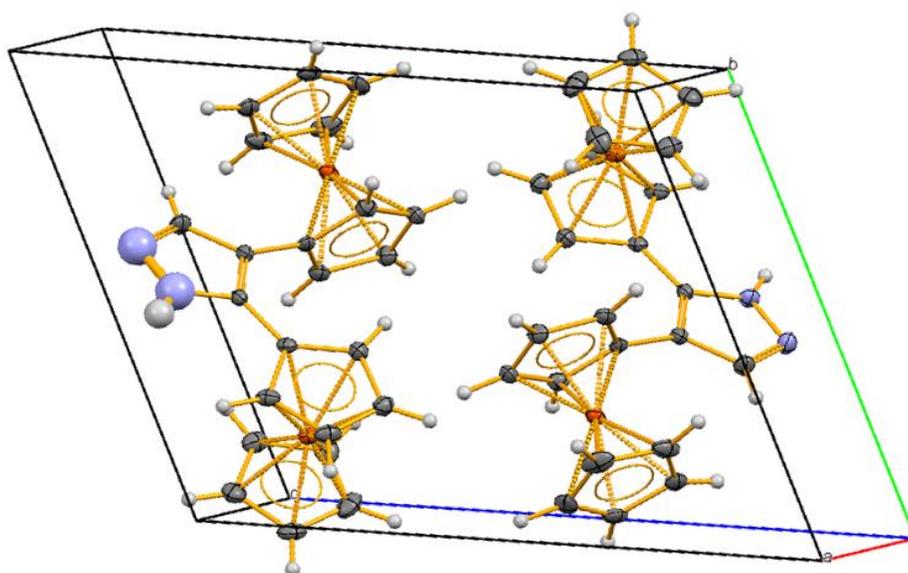


Figura 26.- Celda unitaria del 4,5-diferrocenilpirazol [**10a**].

4,5-diferrocenilpirazol [10a]	
Formula molecular	C ₂₃ H ₂₀ Fe ₂ N ₂
Peso molecular (g mol⁻¹)	436
Temperatura (K)	293(2)
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P 2 ₁ /c
Unidades de celda cristalina	a (Å) = 7.7322(4) α (°) = 65.966(5) b (Å) = 10.3295(5) β (°) = 81.944(4) c (Å) = 12.4447(7) γ (°) = 83.775(4)
Volúmen (Å³)	897.37(8)
Z	2
Densidad (mg mm⁻³)	1.614
Longitud de onda (Å)	0.71073
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	1.626
F(000)	448
θ Rango (°)	3.20-29.45
Reflexiones recolectadas	7473
Reflexiones independientes	4163
R_{int}	0.0197
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0281, wR ₂ = 0.0646
Índices R	R ₁ = 0.0404, wR ₂ = 0.0673
Ajustes en F²	0.979

Tabla 10.- Parámetros moleculares del 4,5-diferrocenilpirazol.

4,5-diferrocenilpirazol [10a]			
Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
C(11)-C(21)	1.458(2)	C(22)-C(21)-C(11)	132.48(16)
C(21)-N(1)	1.342(2)	N(1)-C(21)-C(22)	106.50(15)
N(1)-H(1)	0.8837	C(21)-N(1)-H(1N)	126.4
N(1)-N(2)	1.354(2)	N(2)-N(1)-H(1N)	120.6
C(23)-N(2)	1.330(2)	C(23)-N(2)-N(1)	103.95(15)
C(23)-H(23)	0.9300	N(2)-C(23)-H(23)	123.8
C(23)-C(22)	1.395(3)	C(22)-C(23)-H(23)	123.8
C(21)-C(22)	1.390(2)	C(21)-C(22)-C(23)	104.19(15)

Tabla 11.- Distancias y ángulos de enlace del 4,5-diferrocenilpirazol.

b) Diferrocenilpirazoles funcionalizados.

Con respecto a la síntesis de los diferrocenilpirazoles funcionalizados se realizaron las reacciones con la *o*-tolilhidracina [9b] y *p*-tolilhidracina [9c].

Para obtener los pirazoles, en la **Figura 27** y **Figura 28**, se pueden observar los dos espectros de RMN de ^1H para ambos pirazoles donde se encuentra un desplazamiento de las señales correspondientes.

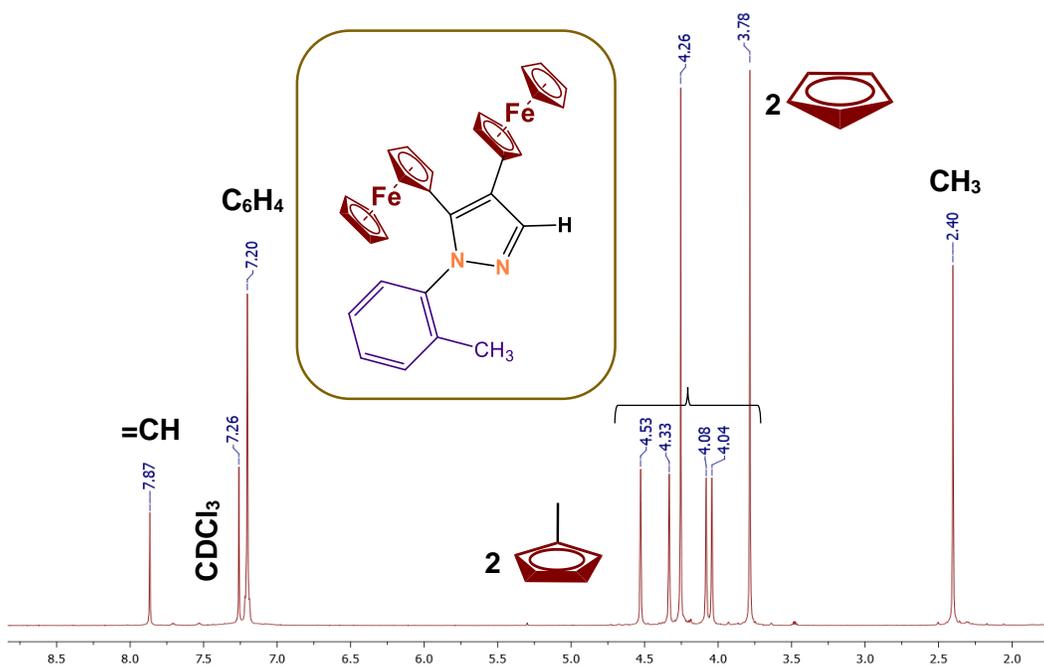


Figura 27.- RMN de ^1H del 1-*o*-tolil-4,5-diferrocenilpirazol [10b].

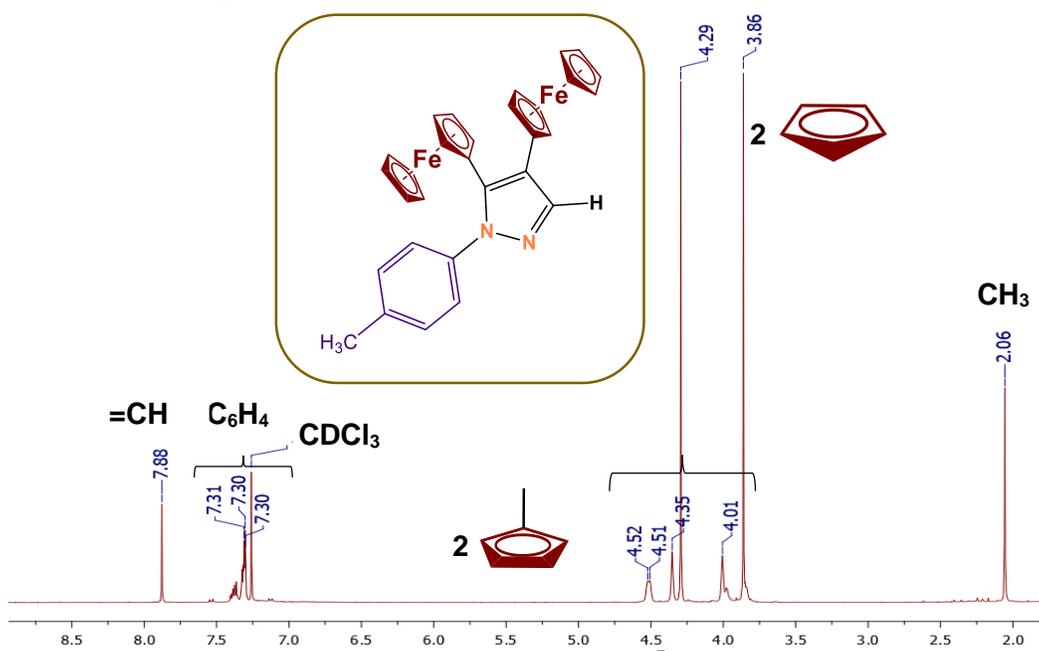


Figura 28.- RMN de ^1H del 1-*p*-tolil-4,5-diferrocenilpirazol [10c].

Como puede observarse en la **Tabla 12**, los desplazamientos químicos son muy parecidos debido a que son dos compuestos funcionalizados muy semejantes.

#	CH ₃	C ₅ H ₅	Ar	CH=
[10b]	2.40	4.26	3.78	7.87
[10c]	2.06	4.29	3.86	7.88

Tabla 12.- Desplazamientos químicos para los compuestos **10b** y **10c**.

Con respecto a la caracterización por medio de la RMN de ¹³C, se puede observar en la **Figura 29** las señales para el grupo CH₃ en δ = 21.26 ppm; las dos señales de los Cp no sustituidos (C₅H₅) y las cuatro señales de los Cp sustituidos (C₅H₄) de los grupos ferrocenílicos; las dos señales de los C_{ipso}Fc en δ = 75.11 y 80.40 ppm; las señales de los carbonos cuaternarios y los aromáticos correspondientes.

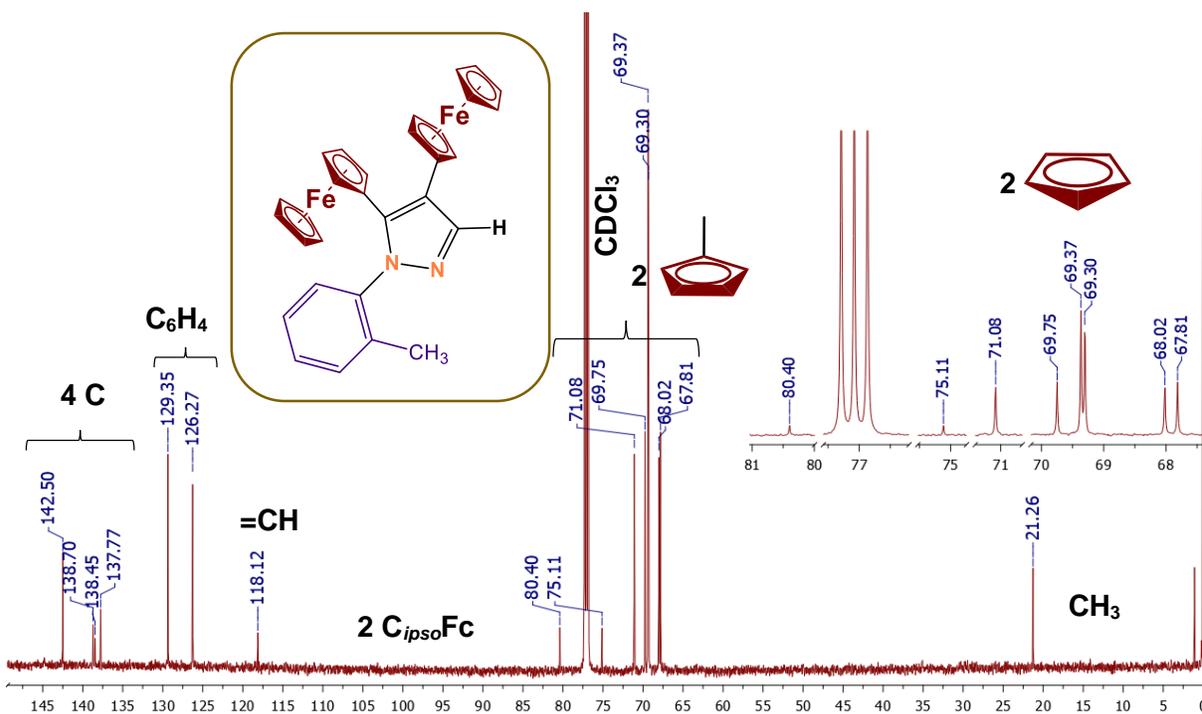
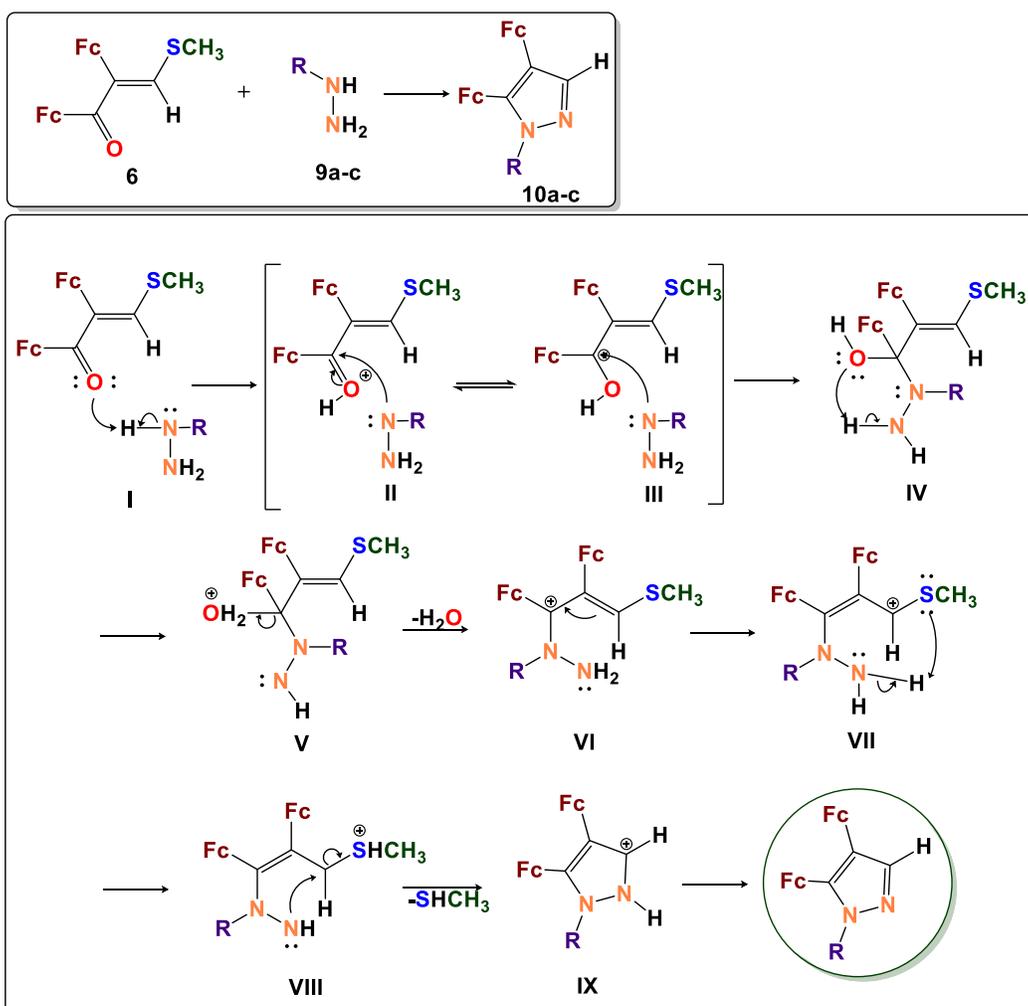


Figura 29.- RMN de ¹³C del 1-o-tolil-4,5-diferrocenilpirazol [10b].

c) Mecanismo de formación de los 4,5-diferrocenilpirazoles a partir de las diferrocenilcetonas.

En el **Esquema 58** se propone el posible mecanismo de reacción con 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona **[6]**, el cual inicia con un ataque nucleofílico por parte del grupo carbonilo al nitrógeno ácido de la hidracina **[9a-c]** (**I**) para llevar a cabo la protonación del oxígeno al carbonilo (**II y III**). Posteriormente, se lleva a cabo un ataque nucleofílico por parte del nitrógeno de la hidracina (**IV**) con la inmediata pérdida de una molécula de agua (**V**) como grupo saliente, para llevar a cabo la formación de una imina (**VI**) como intermediario.

Se llevará a cabo una estabilización en la carga del nitrógeno (**VII**) y por medio de un arreglo intramolecular, se tendrá el carbocatión (**VIII**), donde se formará inmediatamente la especie SH-CH₃ que actuará como un buen grupo saliente (**IX**) y dando origen a un 4,5-diferrocenilpirazol sustituido **[10a-c]**.



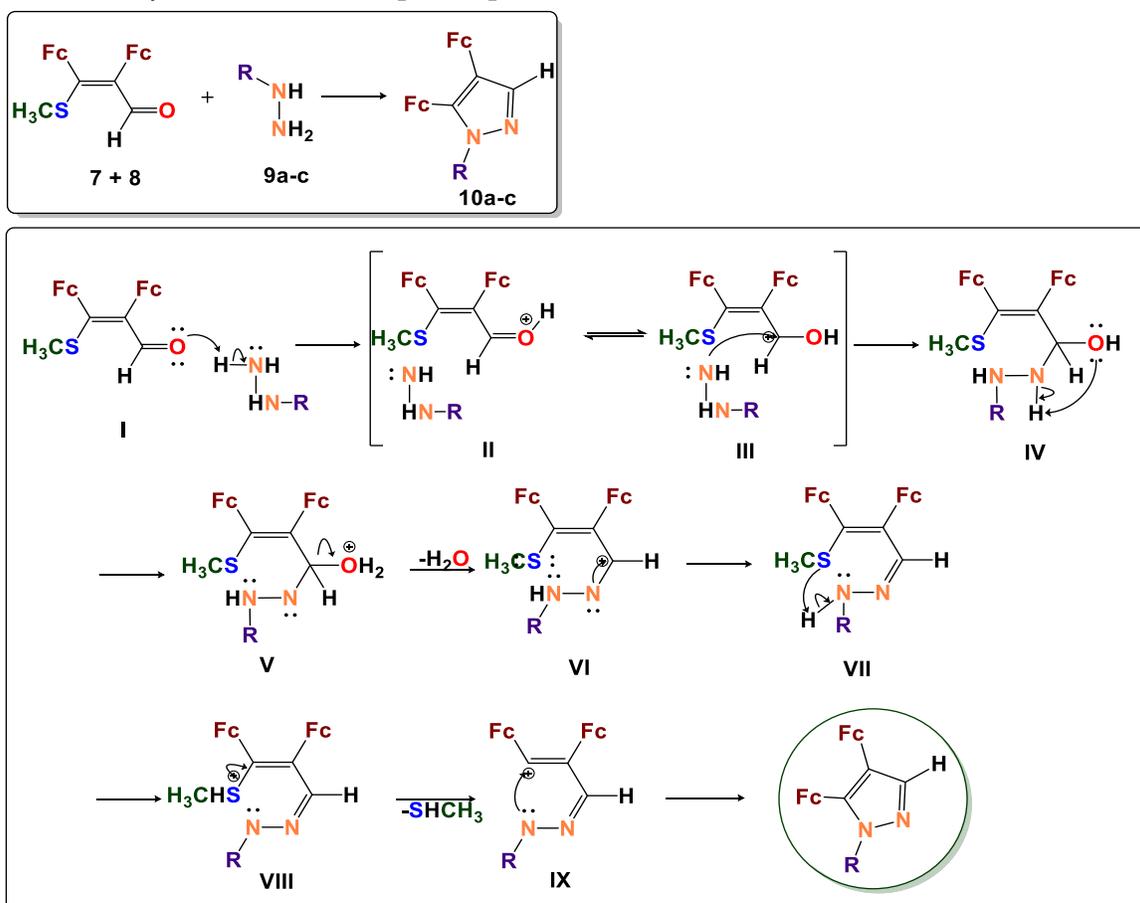
Esquema 58.- Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de 4,5-diferrocenilpirazoles **[10a-c]** a partir de 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona **[6]**.

d) Mecanismo de formación de los 4,5-diferrocenilpirazoles a partir de los diferrocenilaldehídos.

En el **Esquema 59** se propone el posible mecanismo de reacción con 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [**7 + 8**], el cual inicia con un ataque nucleofílico por parte del grupo carbonilo al nitrógeno no sustituido ácido de la hidracina [**9a-c**] (**I**) para llevar a cabo la protonación del oxígeno al carbonilo (**II y III**).

Posteriormente, se lleva a cabo un ataque nucleofílico por parte del nitrógeno de la hidracina (**IV**) con la inmediata pérdida de una molécula de agua (**V**) como grupo saliente, para llevar a cabo la formación de una imina (**VI**) como intermediario.

El grupo SCH₃, realizará un ataque nucleofílico al segundo hidrógeno ácido del nitrógeno de la hidracina (**VII**), donde posteriormente, se llevará a cabo una estabilización en la carga del nitrógeno y por medio de un arreglo intramolecular, se tendrá el carbocatión (**VIII**), donde se formará inmediatamente la especie SH-CH₃ que actuará como un buen grupo saliente (**IX**) y dando origen a un 4,5-diferrocenilpirazol sustituido [**10a-c**].



Esquema 59.- Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de 4,5-diferrocenilpirazoles [**10a-c**] a partir del *cis/trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [**7 +8**].

4. Conclusiones.

1. Se estudió la reactividad del catión 1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropenilo **[4]** con agua y *ter*-butóxido de potasio.
2. Los productos obtenidos de la reacción de **4** con agua fueron la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona **[6]** y la mezcla racémica de los aldehídos *cis/trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído **[7 + 8]**. El producto obtenido de la reacción de **4** con *ter*-butóxido de potasio fue la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona **[6]** reportándose la obtención de este compuesto con un mayor rendimiento.
3. Como subproductos de la reacción de **4** con agua se reportan la 2,3-diferrocenilciclopropenona **[2]** y el 1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenil-2-ciclopropeno **[5]**, mientras que con *ter*-butóxido de potasio se obtuvo también la 2,3-diferrocenilciclopropenona **[2]**.
4. Los productos **[6]** y **[7 + 8]** (cetona y mezcla racémica de aldehídos) se obtuvieron por cromatografía preparativa.
5. Los compuestos **[6]** y **[7 + 8]** se pusieron a reaccionar con una familia de hidracinas **[9a-c]**, obteniendo una respectiva de diferrocenilpirazoles **[10a-c]**.
6. Para identificar las estructuras de todos los compuestos obtenidos, se caracterizaron por técnicas convencionales de IR, análisis elemental, espectrometría de masas, RMN de ^1H y ^{13}C y análisis de difracción de Rayos X.
7. Se proponen y discuten los 4 mecanismos de reacción posibles para la formación de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona **[6]**, la mezcla racémica de los aldehídos *cis/trans* 2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído **[7 + 8]**, la formación de los 4,5-diferrocenilpirazoles **[10a-c]**, con una familia de hidracinas **[9a-c]** a partir del compuesto **[6]** y **[7 + 8]**.
8. Los diferrocenilpirazoles obtenidos con un mejor rendimiento fueron a partir de la mezcla de aldehídos **[7 + 8]**.
9. Se desarrolló un nuevo método para la síntesis de diferrocenilpirazoles a partir de cetonas y aldehídos sustituidos con dos moléculas de ferroceno.