



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**Síntesis de 2(5*H*)-furanonas empleando complejos  $[\eta^4\text{-vinilcetena}[\text{Fe}(\text{CO})_3]$ , con potencial actividad biológica.**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA**

**ARIEL OSWALDO CEDILLO MARTÍNEZ**



**Cd.Mx.**

**2020**



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:** JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET  
**VOCAL:** SIMÓN HERNÁNDEZ ORTEGA  
**SECRETARIO:** MARÍA DEL CARMEN VIRGINIA ORTEGA ALFARO  
**1er. SUPLENTE:** ELIZABETH REYES LÓPEZ  
**2° SUPLENTE:** MARÍA EUGENIA MENDOZA JASSO

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO DE PRECURSORES ORGANOMETÁLICOS, INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES, UNAM**

## **ASESOR DEL TEMA:**

**DRA. MARÍA DEL CARMEN VIRGINIA ORTEGA ALFARO**

## **SUSTENTANTE (S):**

**ARIEL OSWALDO CEDILLO MARTÍNEZ**

*<<Todos los caminos son lo mismo, no llevan a ninguna parte. Son caminos que van por el matorral. Puedo decir que en mi propia vida he recorrido caminos largos, largos, pero no estoy en ninguna parte. Ahora tiene sentido la pregunta de mi benefactor. ¿Tiene corazón este camino? Si tiene, el camino es bueno; si no, de nada sirve.>>*

*Carlos Castaneda (Don Juan <<Las enseñanzas de Don Juan>>)*

## **Agradecimientos y Dedicatorias**

### **A la Universidad Nacional Autónoma de México**

Por brindarme la oportunidad de comenzar mi vida profesional y académica.

### **A la Facultad de Química**

Por darme nuevas perspectivas y horizontes en mi vida.

### **A mi Familia**

Sin su apoyo incondicional no estaría dónde estoy

### **A PAPIIT (IN208117) y CONACyT (A1-S-26747)**

Por el apoyo económico otorgado

### **A la Dra. Carmen Ortega Alfaro**

Por darme la oportunidad de crecer bajo su tutela, por su apoyo, paciencia, confianza y sus enseñanzas.

### **Al Dr. José Guadalupe López Cortés**

Por sus enseñanzas y aportes a este proyecto.

### **A la Dra. Mayra Cuellar Cruz**

Por sus contribuciones para completar el proyecto.

### **A los alumnos del Dr. José Guadalupe López Cortés**

Por su disposición y apoyo desinteresado.

### **A los amigos que me acompañaron durante mi vida universitaria.**

### **A los miembros del H. Jurado**

Por otorgarme parte de su tiempo para leer y revisar este escrito.

# Contenido

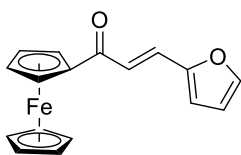
Compuestos Sintetizados .....	i
Abreviaturas y Símbolos .....	ii
Introducción .....	iii
<b>1. Antecedentes .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 2(5H) furanonas .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Estructura y propiedades.....	1
1.1.2 Métodos de síntesis.....	2
<b>1.2 Importancia del Ferroceno en Química Farmacéutica .....</b>	<b>4</b>
<b>1.3 Cetenas .....</b>	<b>5</b>
1.3.1 Estructura y propiedades.....	5
1.3.2 Síntesis de cetenas.....	6
1.3.3 Reactividad de cetenas.....	7
<b>1.4 Vinilcetenas.....</b>	<b>10</b>
1.4.1 Síntesis de vinilcetenas.....	10
1.4.2 Reactividad de vinilcetenas .....	11
1.4.3 Vinilcetenas coordinadas a metales de transición .....	12
1.4.4 Síntesis de Vinilcetenas coordinadas a metales de transición.....	13
1.4.5 Reactividad de complejos $\eta^4$ -[vinilcetena]Fe(CO) <sub>3</sub> .....	15
<b>1.5 Acoplamientos C-O mediados por Fe. ....</b>	<b>17</b>
<b>2. Planteamiento del problema.....</b>	<b>18</b>
<b>3. Hipótesis.....</b>	<b>19</b>
<b>4. Objetivos.....</b>	<b>19</b>
Objetivo General.....	19
Objetivos particulares .....	19
<b>5. Análisis y discusión de resultados .....</b>	<b>20</b>
<b>5.1 Síntesis de ferrocenilcetonas <math>\alpha,\beta</math>-insaturadas .....</b>	<b>20</b>

5.1.1 Espectroscopía de infrarrojo .....	22
5.1.2 Espectroscopía de <sup>1</sup> H-RMN.....	23
5.1.3 Espectroscopía de <sup>13</sup> C-RMN.....	24
<b>5.2 Síntesis de complejos tetracarbonil[η<sup>2</sup>-vinilcetona] hierro (0).....</b>	<b>24</b>
5.2.1 Espectroscopía de infrarrojo .....	26
5.2.2 Espectroscopía de <sup>1</sup> H-RMN.....	27
5.2.3 Espectroscopía de <sup>13</sup> C-RMN.....	28
5.2.4 Espectrometría de masas .....	29
5.2.5 Difracción de rayos X .....	30
<b>5.3 Síntesis de complejos tricarbonil[η<sup>4</sup>-vinilcetona] hierro (0) .....</b>	<b>33</b>
5.3.1 Espectroscopía de infrarrojo .....	35
5.3.2 Espectroscopía de <sup>1</sup> H-RMN.....	36
5.3.3 Espectroscopía de <sup>13</sup> C-RMN.....	38
5.3.4 Espectrometría de masas .....	39
5.3.5 Difracción de rayos X .....	40
<b>5.4 Síntesis de 2(5<i>H</i>)-furanonas. ....</b>	<b>43</b>
5.4.1 Espectroscopía de infrarrojo .....	44
5.4.2 Espectroscopía de <sup>1</sup> H-RMN.....	45
5.4.3 Espectroscopía de <sup>13</sup> C-RMN.....	46
5.4.4 Espectrometría de masas .....	48
<b>5.5 Síntesis de (Z)-4-hidroxi-but-2-enoatos de sodio. ....</b>	<b>49</b>
5.5.1 Espectroscopía de infrarrojo .....	50
5.5.2 Espectroscopía de <sup>1</sup> H-RMN.....	51
5.5.3 Espectroscopía de <sup>13</sup> C-RMN.....	52
5.5.4 Espectrometría de masas .....	54
<b>5.6 Pruebas Biológicas. ....</b>	<b>55</b>
<b>6. Conclusiones .....</b>	<b>57</b>
<b>7. Sección experimental .....</b>	<b>58</b>
<b>Metodología experimental .....</b>	<b>58</b>
<b>7.1 Reactivos y equipos. ....</b>	<b>58</b>

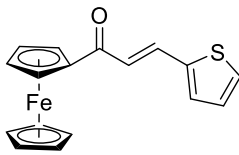
<b>Capítulo 8. Procedimiento experimental y datos espectroscópicos .....</b>	<b>61</b>
<b>8.1 Síntesis de cetonas <math>\alpha</math>, <math>\beta</math>-insaturadas .....</b>	<b>61</b>
(1a). ( <i>E</i> )-1-ferrocenil-3-(furan-2-il) prop-2-en-1-ona .....	61
(1c). ( <i>E</i> )-1-ferrocenil-3-(fenil) prop-2-en-1-ona .....	62
(1d). ( <i>E</i> )-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-ferrocenilprop-2-en-1-ona .....	62
<b>8.2 Síntesis de complejos tetracarbonil[<math>\eta^2</math>-(1-ferrocenil-3-arylprop-2<i>E</i>-en-1-ona)] hierro (0) .....</b>	<b>62</b>
(2a) $\eta^2$ -[( <i>E</i> )-3-furanil-1-ferrocenilprop-2-en-1-ona]tetracarbonilhierro (0).....	63
(2b) $\eta^2$ -[( <i>E</i> )-3-tiofenil-1-ferrocenilprop-2-en-1-ona]tetracarbonilhierro (0).....	63
(2c) $\eta^2$ -[( <i>E</i> )-3-fenil-1-ferrocenilprop-2-en-1-ona]tetracarbonilhierro (0) .....	63
(2d) $\eta^2$ -[( <i>E</i> )-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-ferrocenilprop-2-en-1-ona]tetracarbonilhierro (0).64	
<b>8.3 Síntesis de complejos <math>\eta^4</math>- [vinil cetena] Fe(CO)<sub>3</sub> (0).....</b>	<b>64</b>
(3a). $\eta^4$ -[( <i>E</i> )-1-ferrocenil-3-(furan-2-il) prop-2-en-1-ona]tricarbonilhierro.....	64
(3b). $\eta^4$ -[( <i>E</i> )-1-ferrocenil-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona]tricarbonilhierro .....	65
(3b). $\eta^4$ -[( <i>E</i> )-1-ferrocenil-3-(fenil)prop-2-en-1-ona]tricarbonilhierro .....	65
<b>8.4 Síntesis de 2(5<i>H</i>)-furanonas. ....</b>	<b>65</b>
(4a). 3-ferrocenil-5-(furan-2-il) furan-2(5 <i>H</i> )-ona.....	66
(4b). 3-ferrocenil-5-(tiofen-2-il) furan-2(5 <i>H</i> )-ona.....	66
(4c). 3-ferrocenil-5-(fenil) furan-2(5 <i>H</i> )-ona .....	67
<b>8.5 Síntesis de (<i>Z</i>)-4-aryl-4-hidroxi-2-ferrocenilbut-2-enoato de sodio.....</b>	<b>67</b>
(5a). ( <i>Z</i> )-4-(furan-2-il)-4-hidroxi-2-ferrocenilbut-2-enoato de sodio .....	67
(5b). ( <i>Z</i> )-4-(tiofen-2-il)-4-hidroxi-2-ferrocenilbut-2-enoato de sodio .....	68
(5c). ( <i>Z</i> )-4-(fenil)-4-hidroxi-2-ferrocenilbut-2-enoato de sodio.....	68
<b>8.6 Pruebas Biológicas. ....</b>	<b>68</b>



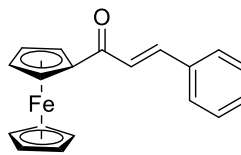
## Compuestos Sintetizados



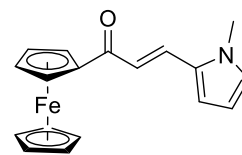
1a



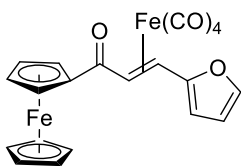
1b



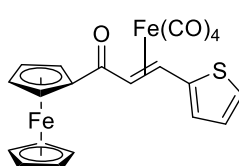
1c



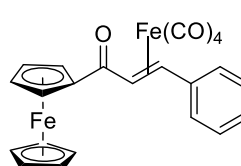
1d



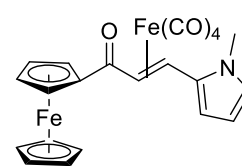
2a



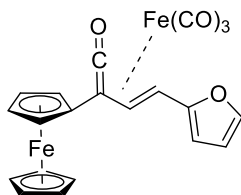
2b



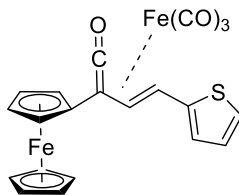
2c



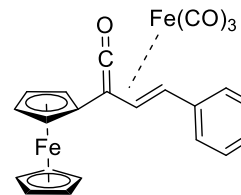
2d



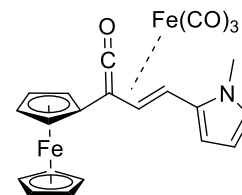
3a



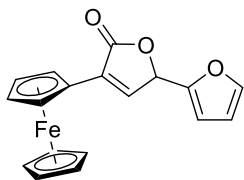
3b



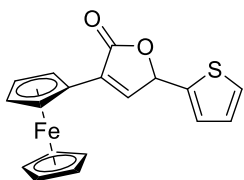
3c



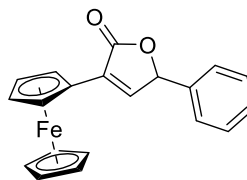
3d



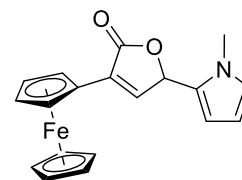
4a



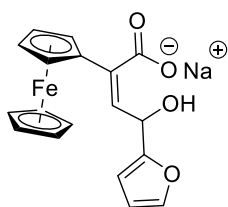
4b



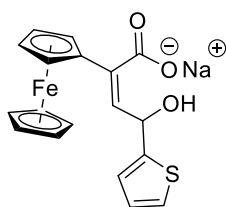
4c



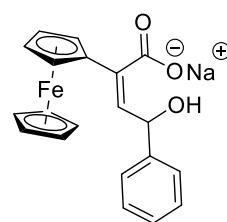
4d



5a



5b



5c

## Abreviaturas y Símbolos

<b>Å</b>	Amstrong	<b>L</b>	Ligante
<b>α</b>	alfa	<b>LUMO</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
<b>ATR</b>	Attenuated Total Reflection	<b>M</b>	metal
<b>β</b>	beta	<b>[M]<sup>+</sup></b>	Ion molecular
<b>Bu</b>	Butilo	<b>m/z</b>	masa/carga
<b>CCF</b>	Cromatografía Capa Fina	<b>Me</b>	Metilo
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	cloroformo deuterado	<b>MeLi</b>	Metil litio
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Diclorometano	<b>MeO</b>	Metoxilo
<b>cm<sup>-1</sup></b>	centímetros a la menos uno	<b>MHz</b>	Megahertz
<b>Cp</b>	Ciclopentadienilo	<b>μL</b>	microlitros
<b>δ</b>	Desplazamiento químico	<b>mg</b>	miligramo
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido	<b>mL</b>	mililitros
<b>eq</b>	Equivalente	<b>v</b>	número de onda
<b>Et</b>	Etilo	<b>n-BuLi</b>	n-butil litio
<b>Et<sub>2</sub>O</b>	Dietil éter	<b>n-Hex</b>	n-hexano
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	Trietilamina	<b>nm</b>	nanómetros
<b>EtO</b>	Etoxilo	<b>OD</b>	Optic Density
<b>FAB<sup>+</sup></b>	Fast Atom Bombardment	<b>ORTEP</b>	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
<b>Fc</b>	Ferrocenilo	<b>p<sub>desc</sub></b>	punto de descomposición
<b>Ft-IR</b>	Fourier transform infrared spectroscopy	<b>p.f.</b>	punto de fusión
<b>h</b>	Hora	<b>Ph</b>	Fenilo
<b>HOMO</b>	Highest Occupied Molecular Orbital	<b>ppm</b>	partes por millón
<b>Hz</b>	Hertz	<b>RMN</b>	resonancia magnética nuclear
<b>IE<sup>+</sup></b>	Impacto electrónico	<b>T.A.</b>	Temperatura ambiental
<b><i>i</i>-Pr</b>	Isopropilo	<b><i>t</i>-Bu</b>	Terbutilo
<b>IR</b>	Espectroscopía de infrarrojo	<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>J</b>	Constante de Acoplamiento	<b>YPD</b>	Yeast extract Peptone Dextrose
<b>K</b>	Kelvin		

## Introducción

Uno de los problemas más importantes de salud a nivel mundial es el reciente incremento en la morbilidad de enfermedades infecciosas oportunistas en medios nosocomiales, así como en pacientes inmunocomprometidos. Por lo que la demanda de agentes antimicrobianos novedosos se ha intensificado.

Dentro de los organismos patógenos oportunistas con mayor incidencia se encuentran diversas cepas de *Candida*. Se ha observado que las 2(5*H*)-furanonas, poseen actividad antifúngica en contra de dicho género de levaduras. Sin embargo, su obtención a partir de productos naturales o de métodos sintéticos representa un reto. Pues sus fuentes naturales son limitadas y los métodos sintéticos reportados requieren reactivos, catalizadores o condiciones de reacción de difícil acceso.

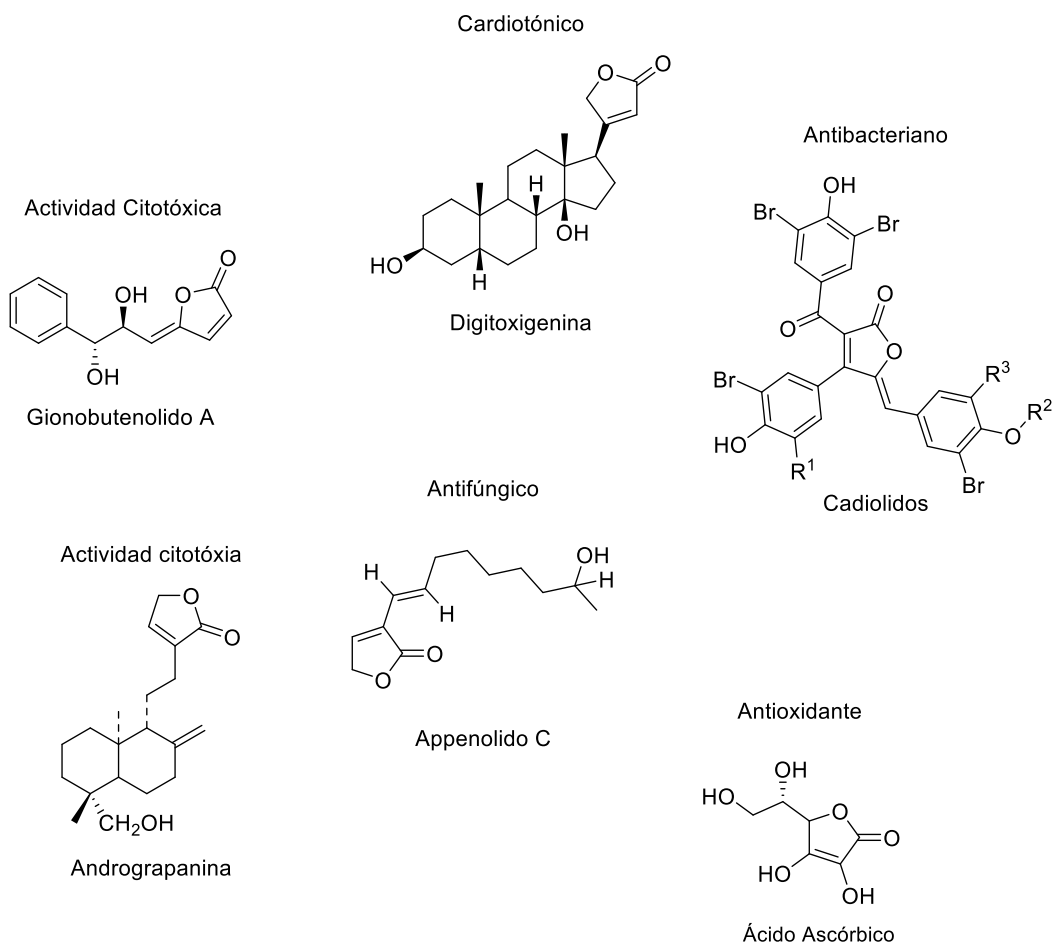
En el presente trabajo se muestra una ruta de síntesis, que parte de materias primas simples y de fácil acceso, así como de condiciones de reacción suaves. En dicha ruta sintética se resalta la formación de una familia de complejos intermediarios de tipo  $[\eta^4\text{-vinilcetena} [\text{Fe}(\text{CO})_3]$ , ya que es un excelente precursor para la formación de diversos heterociclos. Así mismo se muestra el posible potencial de los compuestos finales como agentes antifúngicos.

# 1. Antecedentes

## 1.1 2(5H) furanonas

### 1.1.1 Estructura y propiedades

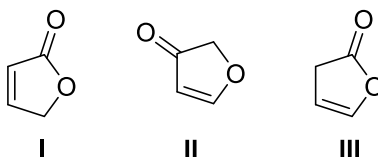
En química farmacéutica, existe un interés en el descubrimiento, diseño y optimización de moléculas pequeñas; en cuya estructura se encuentre un fragmento perteneciente a heterociclos de tipo furanona, pues se ha observado que dicho fragmento se localiza en una amplia diversidad molecular con heterogéneas aplicaciones terapéuticas (Figura 1).<sup>1</sup>



**Figura 1.** Diversas moléculas con variables actividades bilógicas con el fragmento furanona.

<sup>1</sup>a) A. Husain, S.A. Khan, F. Iram, M.A. Iqbal, M. Asif, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *171*, 66–92.

Las furanonas son sistemas heterocíclicos, derivadas del furano. Estas estructuras pueden ser clasificadas en tres tipos, dependiendo de la posición del carbonilo y la insaturación: 2(5*H*)-furanonas I, 3(2*H*)-furanonas II y 2(3*H*)-furanonas III (Figura 2).



**Figura 2.** Estructuras químicas de: 2(5*H*)-furanonas I, 3(2*H*)-furanonas II y 2(3*H*)-furanonas III.

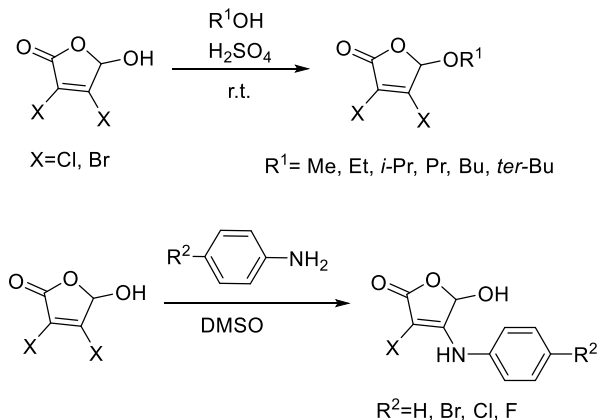
De forma más específica, las 2(5*H*)-furanonas, se presentan en compuestos con actividad antitumoral, antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiinflamatoria y antioxidante.<sup>2</sup>

### 1.1.2 Métodos de síntesis

La obtención de dicho fragmento tiende a ser limitada, pues se aísla ya formado en productos naturales o es sintetizado. Sin embargo, la mayoría de los métodos de síntesis son limitados, pues parten de 3,4-dicloro-5-hidroxi-2(5*H*)-furanona o de 3,4-dibromo-5-hidroxi-2(5*H*)-furanona<sup>2</sup> como materias primas, para posteriormente realizar reacciones de sustitución en las posiciones halogenadas<sup>3</sup> o alquilar el grupo hidroxilo<sup>2,3</sup> (Esquema 1).

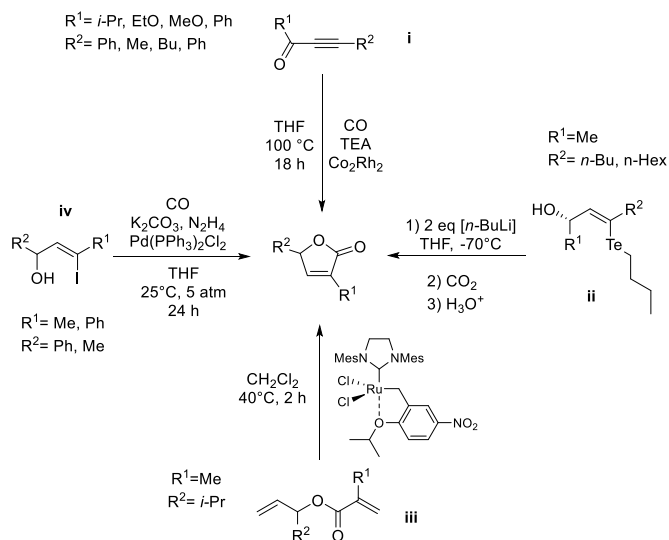
<sup>2</sup> a) A. Byczek-Wyrostek, R. Kitel, K. Rumak, M. Skonieczna, A. Kasprzycka, K Walczak. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 687–697. b) D. Kinchinaton, W.O. Ayuko, E. Lattmann, C.A. Langley, H. Singh, L. Karimi, M.J. Tisdale J. Pharm. Pharmacol. **2003**, *55*, 1259–1265.

<sup>3</sup> Y.C. Wu, S.H. Luo, W.J. Mei, L. Cao, H.Q. Wu, Z.Y. Wang. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *139*, 84–94.



**Esquema 1.** Obtención convencional de 3,4,5-2(5*H*)-furanonas sustituidas.

Por otro lado, varios grupos de investigación han propuesto diversas rutas sintéticas para la obtención de este *scaffold* partiendo de materias primas simples. Si bien la obtención del anillo heterocíclico no sustituido ha sido ampliamente optimizada, generar el heterociclo sustituido representa un reto sintético, dado que las condiciones y reactivos para su preparación son costosos<sup>4</sup> (Esquema 2).



**Esquema 2.** Métodos de síntesis para la obtención de 3,5-2(5*H*)-furanonas sustituidas

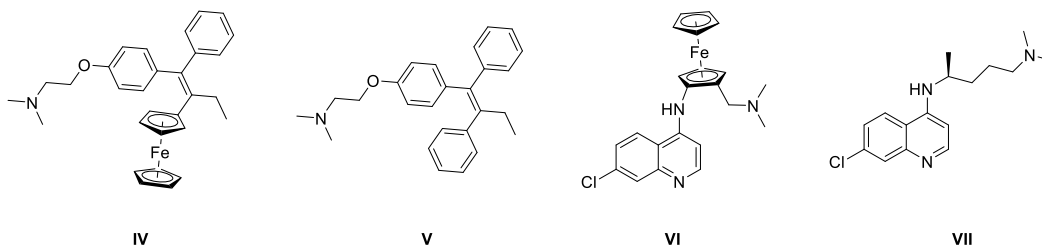
<sup>4</sup> a) K. H. Park, S. Y. Kim, Y. K. Chung, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 395-398. b) R. Ferrarini, A. Dos Santos, J. Comasseto. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51, 6843-6846. c) A. Michrowska, P. Bujok, S.

## 1.2 Importancia del Ferroceno en Química Farmacéutica

La inclusión de un fragmento organometálico en moléculas con actividad biológica resulta ser de especial interés para su diseño y optimización. Dentro de los fragmentos organometálicos más estudiados, con este fin, se encuentra el ferroceno.

Dicha entidad molecular de tipo sándwich ha atraído especial atención, ya que es estable en medios acuosos y aerobios. Además de poseer características óxido reducción reversibles en medios con pH fisiológico. En diversas publicaciones se ha enfatizado su papel en agentes antitumorales, antimaláricos y antifúngicos.<sup>5</sup>

Se sabe que en el caso de compuestos antitumorales con el fragmento ferrocénico, el principal mecanismo de acción se centra en la oxidación del hierro (II) para la formación de sales de ferrocenilo. Dichas sales presentan actividad antitumoral. El ferrocifeno **IV**,<sup>6</sup> análogo del tamoxifeno **V** (Figura 3), a diferencia de este último, presenta actividad contra cáncer de mama sin importar el receptor de estrógeno (ER $\alpha$  o ER $\beta$ ).



**Figura 3.** Estructuras químicas de: Ferrocifeno **IV**, Tamoxifeno **V**, Ferroquina **VI** y Cloroquina **VII**.

Otro caso relevante de la optimización de la actividad biológica con un fragmento ferrocénico corresponde a la ferroquina **VI**, análogo de la cloroquina **VII**. Ya que existen cepas resistentes al tratamiento con cloroquina de *Plasmodium falciparum*.

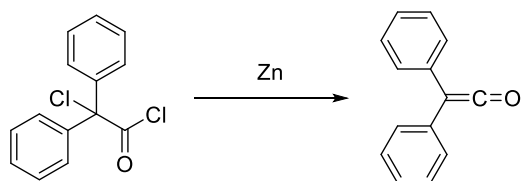
Harutyunyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9318–9325. d) A. Cowell, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4193–4198.

<sup>5</sup> A. Singh, I. Lumb, V. Mehrac, V. Kumar. *Dalton Trans* **2019**, *48*, 2840-2860

<sup>6</sup> S. Sansook, S. Hassell-Hart, C. Ocasio, J. Spencer. *J Organomet. Chem.* **2020**, *1*, 1210-17.

### 1.3 Cetenas

La primer cetena fue sintetizada por Hermann Staudinger en 1905,<sup>7</sup> partiendo del cloruro de 2-clorodifenilacetilo con zinc dando pie a la formación de la difenilcetena (Esquema 3). A partir de su hallazgo, múltiples investigaciones se han desarrollado al ser un sintón para la formación de una amplia gama de productos.<sup>8</sup>



**Esquema 3.** Obtención de difenilcetena.

#### 1.3.1 Estructura y propiedades

Las cetenas, son un grupo funcional de tipo cumuleno; es decir, posee dos dobles enlaces consecutivos: un enlace doble C-C y un enlace doble C-O. Debido a este arreglo, la cetena posee un carácter electrónico especial: la densidad electrónica se encuentra en mayor proporción en el C $\beta$  y el oxígeno, dejando al C $\alpha$  con un déficit.<sup>9</sup>

Aunado a esto, el orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) y el orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO) se encuentran perpendiculares entre sí, provocando que las reacciones de adición nucleofílicas ocurran en el plano del C $\alpha$  y las reacciones con electrófilos ocurran de forma perpendicular al plano del C $\beta$  del cumuleno (Figura 4).<sup>10</sup>

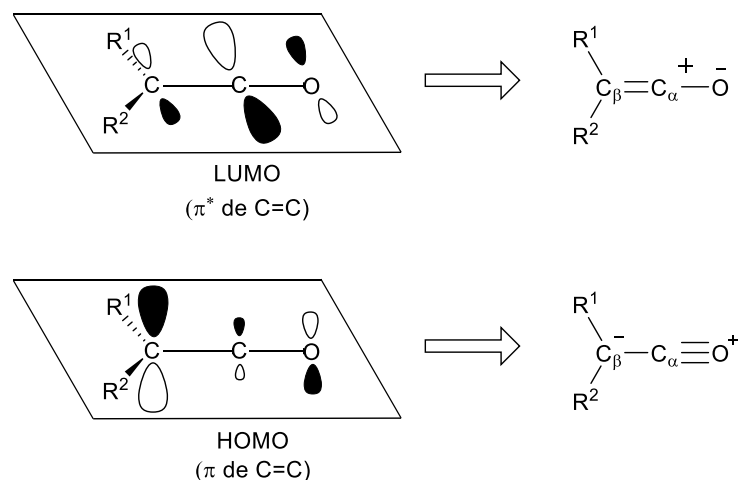
<sup>7</sup> Staudinger, H. *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 1735.

<sup>8</sup> a) M. Heravi, B. Talaie *Adv. Heterocycl. Chem.* **2015**, *115*, 1-79, b) A. Allen, J. Andraos, T. Tidwell. *J Org Chem.* **2014**, *79*, 679. c) A. Allen, T. Tidwell. *Chem Rev.* **2013**, *113*, 7287.

<sup>9</sup> a) T. Tidwell. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 273. b) T. Tidwell. *Ketenes II* John Wiley and Sons, Inc., New Jersey, **2006**.

<sup>10</sup> F. Cossio, J. Ugalde, X. López, B. Lecea, C. Palomo. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 995.





**Figura 4.** Orbitales moleculares de cetenas.

Por otro lado, la reactividad y estabilidad de una cetena depende de factores estéricos y electrónicos. En el caso de los factores estéricos, la reactividad de la cetena disminuye con la presencia de grupos funcionales voluminosos, al no permitir la interacción con otras especies.<sup>11</sup>

Además de los factores electrónicos, grupos funcionales  $\sigma$  donadores,  $\pi$  aceptores o electropositivos van a estabilizar a la cetena. Así mismo, fenómenos de conjugación o hiperconjugación favorecen la estabilidad.<sup>9,12</sup> Mientras que grupos  $\pi$  donadores o electronegativos van a desestabilizarla, debido a la repulsión de estos con el  $C\beta$ . Esto explica por qué la fluorocetena ( $CHF=C=O$ ) es la menos estable de todas.

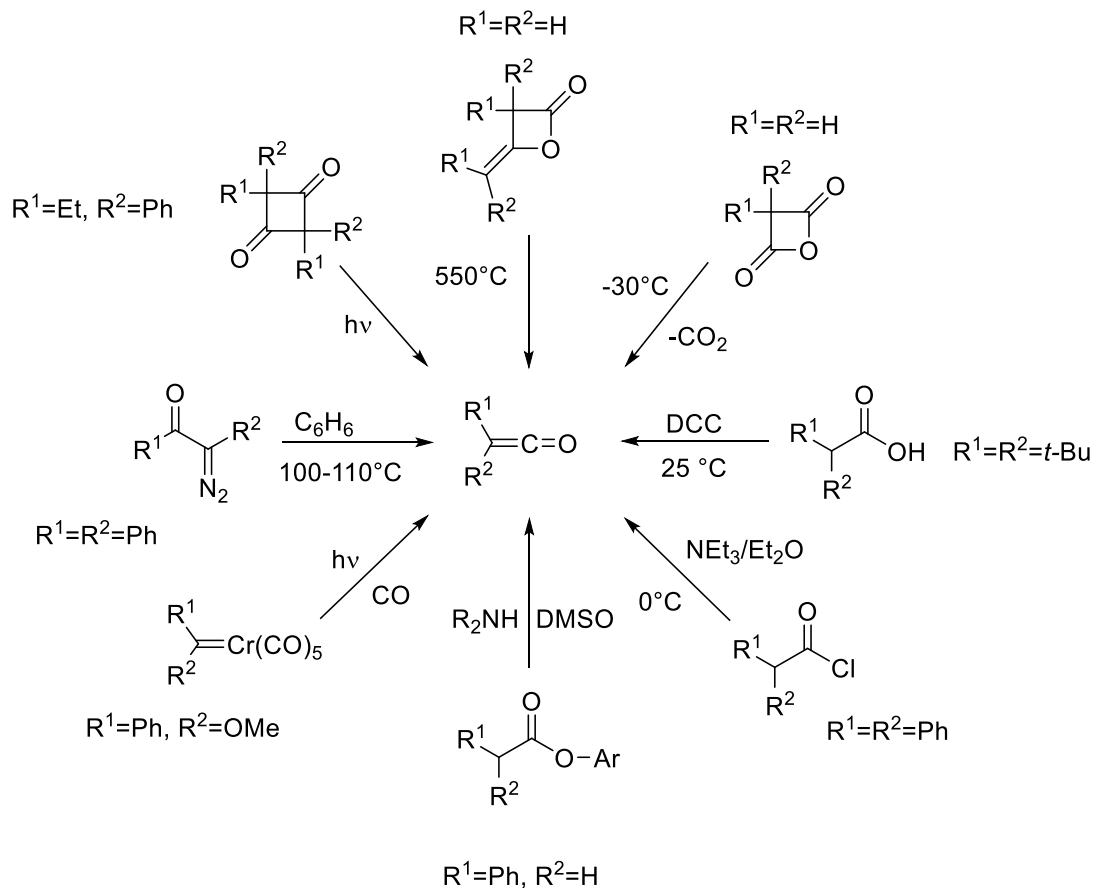
### 1.3.2 Síntesis de cetenas

Se ha mencionado la alta reactividad de estos intermediarios, por lo que no es posible aislarlos y caracterizarlos. Muchas de las transformaciones que involucran la presencia de una cetena, parten de su formación *in situ*.

<sup>11</sup> S. Patai *The Chemistry of Ketenes, Allenes, and Related Compounds*, Parte 1 y 2. John Wiley and Sons, Inc., New York, **1980**.

<sup>12</sup> L. Gong, M. McAllister, T. Tidwell. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6021-6028.

Para su formación, se han desarrollado diversas metodologías, por ejemplo: a partir de dímeros de cetena,<sup>13</sup> ácidos carboxílicos<sup>14</sup> y sus derivados,<sup>15,16</sup> de diazocetonas,<sup>17</sup> carbenos,<sup>18</sup> entre otras (Esquema 4).



**Esquema 4.** Métodos de síntesis de cetenas.

### 1.3.3 Reactividad de cetenas

Sin duda alguna, la reactividad más explorada y descrita de las cetenas, corresponde a las reacciones de cicloadición, destacando la predominancia de los

<sup>13</sup> S. Andreades, H.D. Carlson. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 679-684.

<sup>14</sup> G.A. Olah, A. Wu, O. Farooq. *Synthesis* **1989**, *7*, 568.

<sup>15</sup> H. Staudinger. *Chem. Ber.* **1911**, *44*, 1619-1623

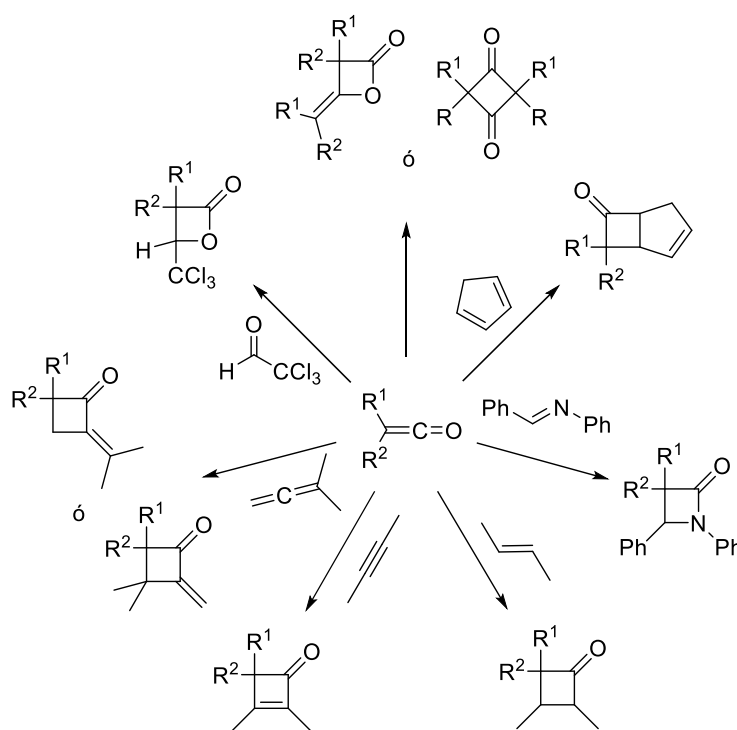
<sup>16</sup> B.R. Cho, N.S. Kim, Y.K. Kim, K.H. Son, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, *2*, 1914-1923.

<sup>17</sup> L.I. Smith, H.H. Hoehn. *Org. Syntheses, Coll. Vol. III*, Hornung E.C., Ed. Wiley, New York, **1955**, pp. 356-358.

<sup>18</sup> D.A. Merlic. B.C. Doroh, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6056-6059.

procesos [2+2], a pesar de la posibilidad de realizar otras reacciones de tipo [3+2] o [4+2].

La primera reacción de cicloadición, con cetenas orgánicas [2+2], fue estudiada por Chick y Wilsmore, quienes describen un proceso de dimerización para dar como producto una metilen-β-lactona.<sup>19</sup> Se continuó la exploración de esta reactividad, haciendo a las cetenas reaccionar con dienos,<sup>20</sup> iminas,<sup>21</sup> alquenos,<sup>22</sup> alquinos,<sup>23</sup> alenos<sup>24</sup> y carbonilos<sup>25</sup>(Esquema 5). Dando una diversa gama de productos.



**Esquema 5.** Reacciones de cicloadición [2+2] con cetenas orgánicas

Es importante destacar ciertas características en las reacciones de cicloadición con cetenas. Cuando la reacción ocurre con un alqueno, para la

<sup>19</sup> F. Chick, N.T.M. Wilsmore *J. Chem Soc* **1908**, 93, 946-950.

<sup>20</sup> H. Staudinger. *Chem. Ber.* **1907**, 40, 115-118.

<sup>21</sup> a) H. Staudinger, *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 51-123. b) H. Ulrich, *Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes*; Academic Press, New York, **1967**, pp. 38-109.

<sup>22</sup> S.K. Kim, C.S. Pak, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6829-6832.

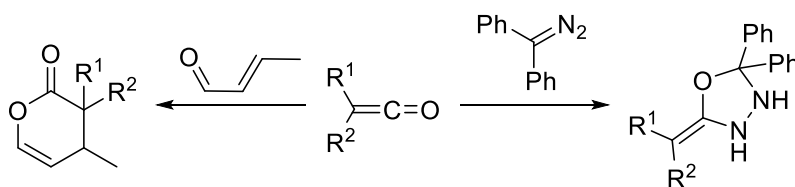
<sup>23</sup> R.L. Danheiser, S. Savariar, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3299-3302.

<sup>24</sup> H.W. Moore, M.D. Gheorghiu, *Chem. Soc. Rev.* **1981**, 10, 289-328.

<sup>25</sup> H. Wynberg, E.G.J. Staring, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1977-1979.

formación de una ciclobutenona, se ha descrito que el proceso es estereoespecífico; pues el isómero *Z* reacciona preferentemente al isómero *E*. Por otra parte, las adiciones con alenos, dan mezcla de productos, dependiendo de la identidad del doble enlace que realice el proceso; esto va a depender de la naturaleza de los sustituyentes del aleno. En el caso de las cicloadiciones con alquinos, es de vital importancia que estos se encuentren desactivados.

Enfocándonos en las reacciones con los diazocompuestos,<sup>26</sup> las cicloadiciones son de tipo [3+2] y con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, son del tipo [4+2]<sup>27</sup> (Esquema 6).



**Esquema 6.** Reacciones de cicloadición [3+2] y [4+2] con cetenas orgánicas.

Anteriormente se describió que las cetenas poseen carácter nucleófilo y electrófilo, por lo que son capaces de realizar reacciones de adición nucleofílica o electrofílica.

Las reacciones de adición nucleofílica ocurren en el  $\text{C}\alpha$ , obteniendo como productos: amidas (aminas primarias), ácidos carboxílicos (agua) y enolatos (reactivos de Grignard y organolitios).

Mientras que las reacciones de adición electrofílica van a ocurrir, habitualmente, en el  $\text{C}\beta$  o en el oxígeno. Produciendo el correspondiente ion acilo, el cual, puede sufrir una reacción de descarbonilación, dando como producto el alqueno correspondiente.<sup>28</sup>

<sup>26</sup> W. Kirmse, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 2357–2360.

<sup>27</sup> F.G. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1346–1348

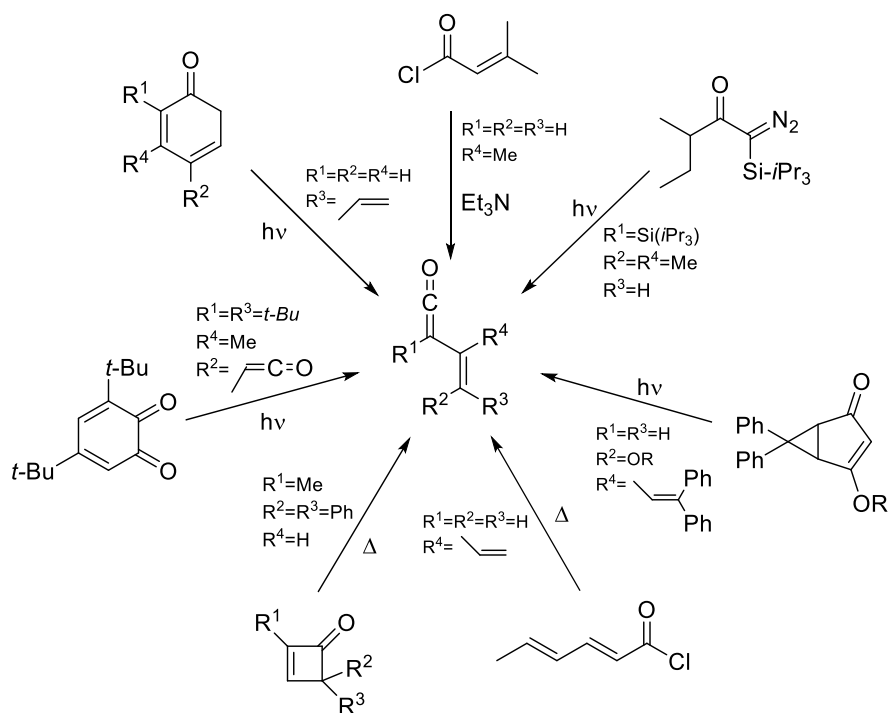
<sup>28</sup> G. A. Olah, M. Alemayehu, A. Wu, O. Farooq, G.K.S. Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8042–8045.

## 1.4 Vinilcetenas

Anteriormente, se mencionó que la estabilidad de las cetenas aumentaba al encontrarse conjugadas con otros sistemas. Tal es el caso de las vinilcetenas, las cuales se encuentran más estables en su forma *anti*.

### 1.4.1 Síntesis de vinilcetenas

La obtención de las vinilcetenas puede ser realizada mediante los métodos de síntesis de las cetenas, tales como: fotólisis<sup>29</sup> o termólisis<sup>30</sup> de derivados de ácidos carboxílicos<sup>31</sup> o diazocetonas.<sup>32</sup> Sin embargo, se han desarrollado otros métodos de obtención más eficientes, mediante la apertura de: ciclobutenonas,<sup>33</sup> *o*-benzoquinonas<sup>34</sup> y ciclohexadienonas<sup>35</sup> (Esquema 7).



Esquema 7. Métodos de síntesis de vinilcetenas orgánicas.

<sup>29</sup> H. E. Zimmerman, P. Sebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3677–3690.

<sup>30</sup> E.V. Dehmlow, M. Slopianka, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 170.

<sup>31</sup> E.J. Corey, B.E. Roberts, B.R. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 193–196.

<sup>32</sup> D. M. Bennett, I. Okamoto, R.L. Danheiser, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 641–644.

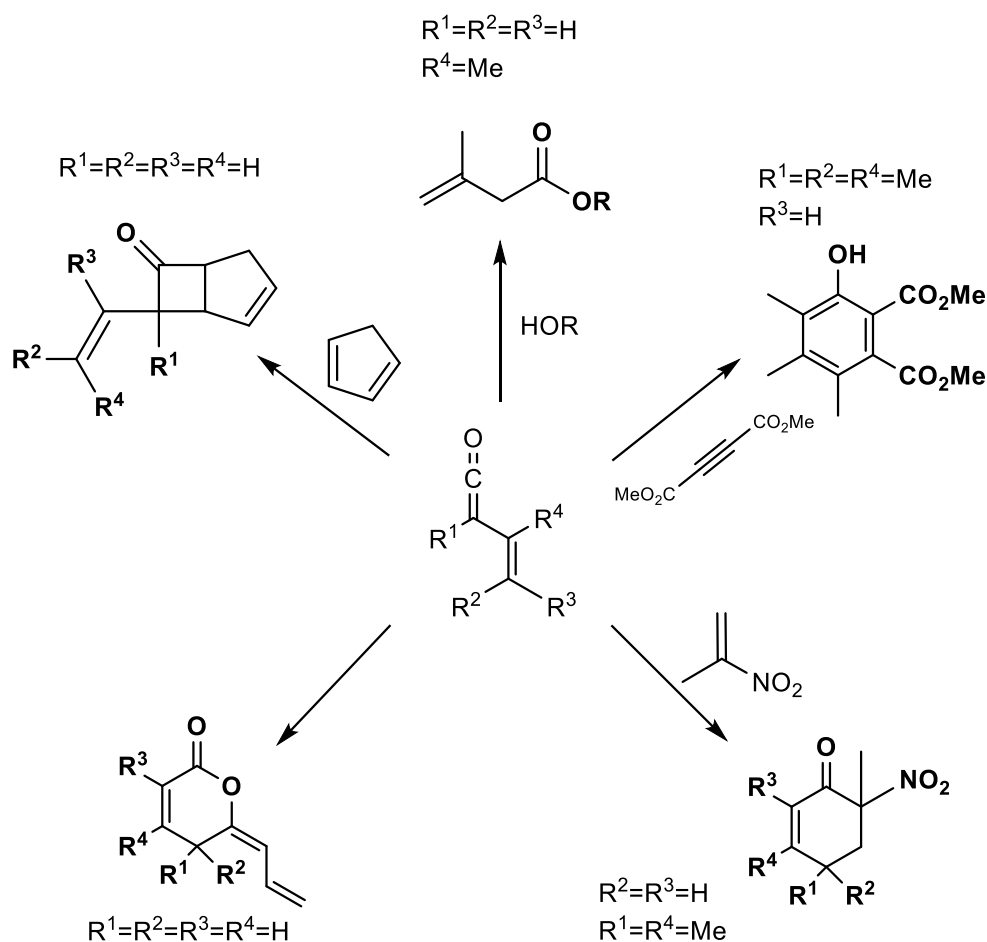
<sup>33</sup> M.T. Nguyen, T.-K. Ha, R.A. More O'Ferrall, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3251–3256.

<sup>34</sup> B. Alkenings, H. Bettermann, I. Dasting, H.-J. Schroers, *Spectrochim Acta* **1993**, *49A*, 315.

<sup>35</sup> a) D.H.R. Barton, G. Quinkert, *J. Chem. Soc.* **1960**, 1-9. b) M. Fernández-Zertuche, R. Hernández-Lamonedá, A. Ramírez-Solís, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5207-5211.

### 1.4.2 Reactividad de vinilcetenas

Las vinilcetenas, tendrán un comportamiento similar a las cetenas libres, no conjugadas. Es decir, las adiciones nucleofílicas serán en el C $\alpha$  de la cetena.<sup>27</sup> En el caso de las cicloadiciones, ante la presencia de alquinos o alquenos, se van a generar los productos [4+2], dando la formación de fenoles o ciclohexenonas,<sup>36</sup> respectivamente. Sin embargo, es posible que las vinilcetenas inestables se dimericen<sup>37</sup> o reaccionen con otros sustratos para formar los productos de cicloadiciones [2+2]<sup>38</sup> (Esquema 8).



**Esquema 8.** Reactividad de vinilcetenas orgánicas.

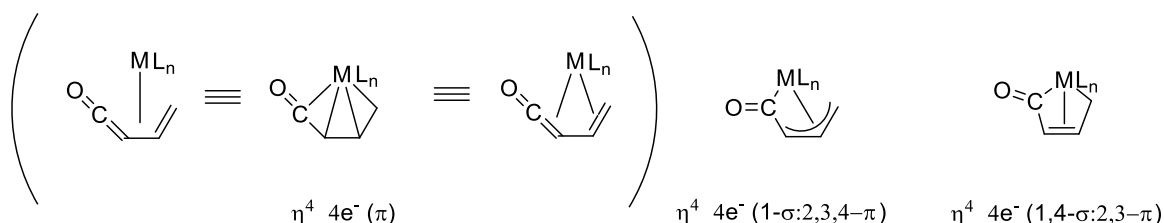
<sup>36</sup> a) J. L. Loebach, D. M. Bennett, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8380–8389. b) J. L. Loebach, D. M. Bennett, R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9690–9691.

<sup>37</sup> W.S. Trahanovsky, B.W. Surber, M.C. Wilkes, M.M. Preckel, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6779–6781.

<sup>38</sup> E.V. Dehmlow, M. Slopianka, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 170.

### 1.4.3 Vinilcetenas coordinadas a metales de transición

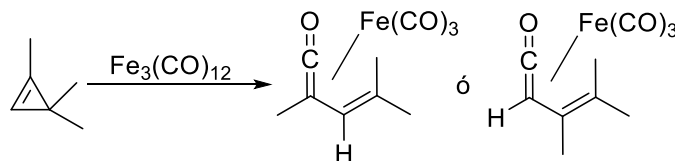
Las vinilcetenas usualmente se coordinan a metales en bajo estado de oxidación como el hierro (0), formando complejos  $\eta^4$ , los cuales se pueden representar mediante tres formas canónicas (Figura 5). En estas se sugiere una interacción entre el ligando y el centro metálico de tipo  $\eta^4$  únicamente con los electrones  $\pi$ .



**Figura 5.** Formas canónicas de representación de un complejo  $\eta^4$ -vinilcetena.

Adicionalmente, existen híbridos de resonancia correspondientes a complejos metal-alilacilo y a un complejo  $\eta^2$  con dos enlaces  $\sigma$  a los extremos de la vinilcetena. Dichas representaciones son útiles al proponer mecanismos de reacción. En la primera, cuando se llevan a cabo procesos de inserción en el enlace metal-acilo y la segunda, se propone para mostrar la descoordinación al doble enlace.

El primer complejo  $\eta^4$ -[vinilcetena] $\text{Fe}(\text{CO})_3$ , fue sintetizado por King en 1963,<sup>39</sup> a partir de 1,1,3-trimetilciclopropeno (Esquema 9). Desde entonces, múltiples estudios surgen haciendo uso de metales como: cromo, molibdeno, tungsteno, manganeso, vanadio, cobalto y hierro.<sup>40</sup>



**Esquema 9.** Síntesis del primer complejo  $\eta^4$ -[vinilcetena] $\text{Fe}(\text{CO})_3$ .

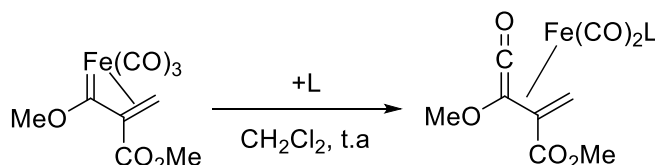
<sup>39</sup> R.B. King, *Inorg. Chem.* **1963**, 2, 641.

<sup>40</sup> S.E. Gibson, M.A. Peplow, *Adv. Organomet. Chem.* **1999**, 44, 275.

#### 1.4.4 Síntesis de Vinilcetenas coordinadas a metales de transición.

A continuación, únicamente se referirá a complejos  $\eta^4$ -[vinilcetena] coordinados con hierro (0). Pues es el área mayormente explorada y extensa, dada la estabilidad de estos complejos frente a las condiciones atmosféricas.

Para su preparación, es posible hacer uso de diversos métodos. Sin embargo, la mayoría converge en la formación de un intermediario  $\eta^3$ -[vinilcarbeno] y su posterior carbonilación. Esto fue demostrado por T. Mitsudo y Y. Watanabe, pues al hacer reaccionar a un vinilcarbeno de Fischer con fosfinas o bajo atmósfera de monóxido de carbono, se lograron aislar ciertos complejos  $\eta^4$ -[vinilcetena]<sup>41</sup> (Esquema 10).



**Esquema 10.** Síntesis de  $\eta^4$ -vinilcetena de hierro (0) vía carbonilación de vinilcarbenos.

Otro método de obtención es mediante la inserción del hierro en un ciclo propeno, propuesta planteada por King. En 1978, se modifica su método, ahora haciendo uso de nonacarbonilo de dihierro (0) a temperatura de reflujo de éter etílico<sup>42</sup> (Esquema 11). Adicionalmente, se ha descrito que los acilferratos<sup>43</sup> y los alquini-carbenos<sup>44</sup> de hierro, son capaces de formar las vinilcetenas de hierro (0).

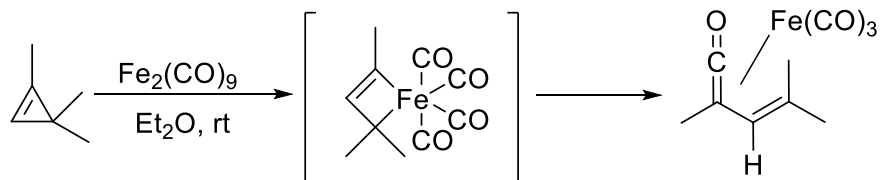
<sup>41</sup> a) T. Mitsudo, T. Sasaki, Y. Takegami, Y. Watanabe, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 6, 252-253. b) T. Mitsudo, H.S.T. Watanabe, Y. Takegami, Y. Watanabe, *Organometallics*, **1989**, 8, 368.

<sup>42</sup> P. Binger, B. Cetinkaya, C. Krüger, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 159, 63-72.

<sup>43</sup> T. Mitsudo, A. Ishihara, M. Kadokura, Y. Watanabe, *Organometallics*, **1986**, 5, 238.

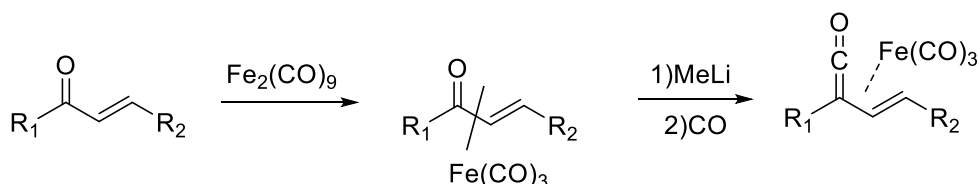
<sup>44</sup> J. Park, J. Kim, *Organometallics* **1995**, 14, 4431.





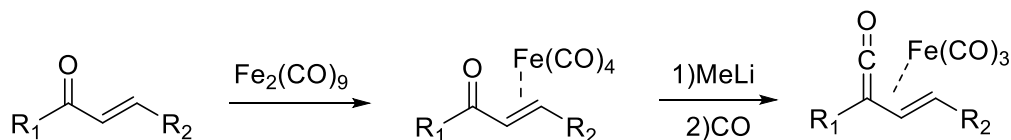
**Esquema 11.** Síntesis de un complejo  $\eta^4$ -vinilcetena de hierro vía inserción a ciclopropenos.

A pesar de que las metodologías, previamente descritas, resultaban ser interesantes. No es hasta 1988, cuando S.E. Thomas<sup>45</sup> reporta la síntesis de los complejos  $\eta^4$ -vinilcetena de hierro (0), tomando como base cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas  $\eta^4$  coordinadas al metal, para posteriormente hacerle reaccionar con alquil litados en atmósfera de CO (Esquema 12).



**Esquema 12.** Síntesis de un complejo  $\eta^4$ -vinilcetena de hierro a partir de complejos  $\eta^4$ -(cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada)Fe(CO)<sub>3</sub>.

Con esto en cuenta, en 2011, M.C. Ortega y A. Rosas<sup>46</sup> expanden la obtención de complejos  $\eta^4$ -vinilcetena, realizando modificaciones a la metodología de Thomas (Esquema 13).



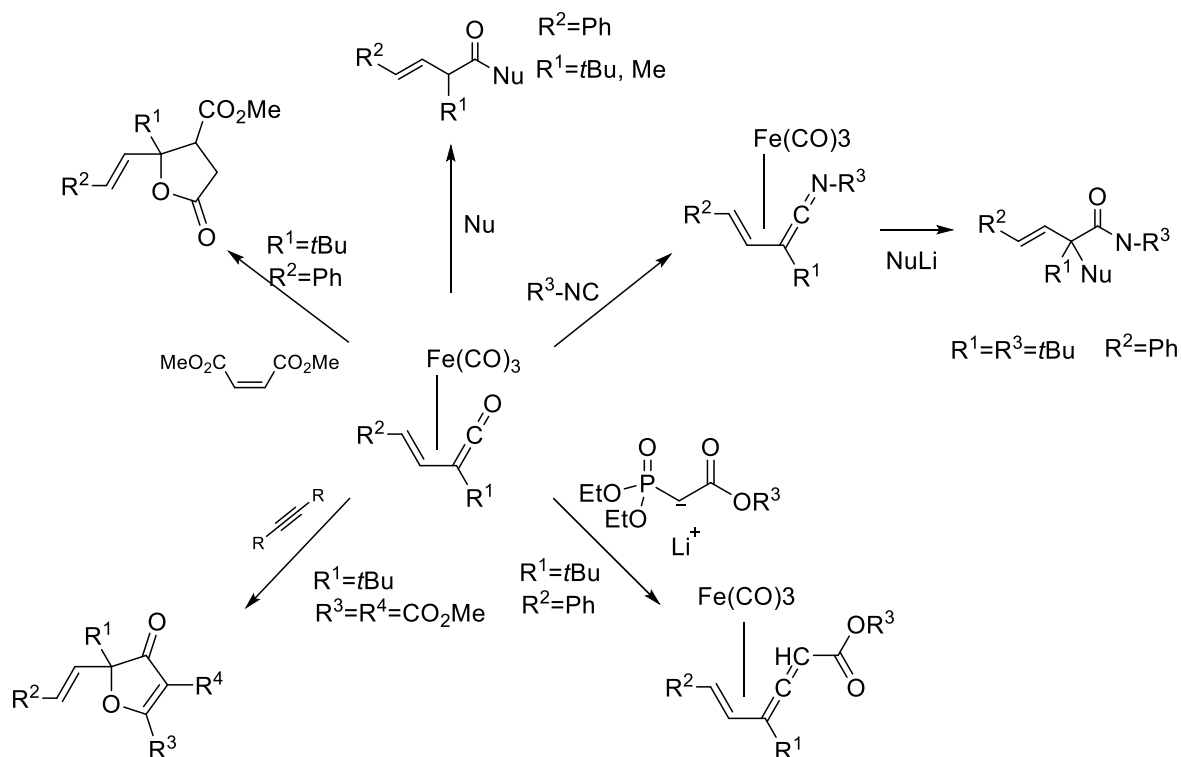
**Esquema 13.** Síntesis de un complejo  $\eta^4$ -vinilcetena de hierro a partir de complejos  $\eta^2$ -(cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada)Fe(CO)<sub>4</sub>.

<sup>45</sup> N.W. Alcock, T.N. Danks, C.J. Richards, S.E. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1, 21-22

<sup>46</sup> M.C. Ortega-Alfaro, A. Rosas-Sánchez, B.E. Zarate-Picazo, J.G. López-Cortés, F. Cortés-Guzmán, A.R. Toscano, *Organometallics* **2011**, 30, 48.

### 1.4.5 Reactividad de complejos $\eta^4$ -[vinilcetena]Fe(CO)<sub>3</sub>

La reactividad de estos complejos ha sido explorada dada su fácil obtención. Su reactividad engloba reacciones de adición nucleofílica y reacciones de inserción de compuestos insaturados como alquenos y alquinos (Esquema 14).



**Esquema 14.** Reactividad de complejos  $\eta^4$ -[vinilcetena]Fe(CO)<sub>3</sub>.

Frente a nucleófilos, se van a generar compuestos  $\beta,\gamma$ -insaturados.<sup>47</sup> En condiciones térmicas, van a reaccionar con isonitrilos para la formación de complejos  $\eta^4$ -vinilcetenimididas de hierro (0),<sup>48</sup> que en presencia de compuestos alquilitados se va a generar la amida correspondiente. Con el tratamiento de aniones fosfonoacetato, se producen, complejos derivados de vinilalenos.<sup>49</sup>

Al interactuar con alquinos, pueden realizar procesos de inserción, cuyos intermediarios derivan en la formación de 3(2*H*)-furanonas.<sup>50</sup> Se ha descrito que, al

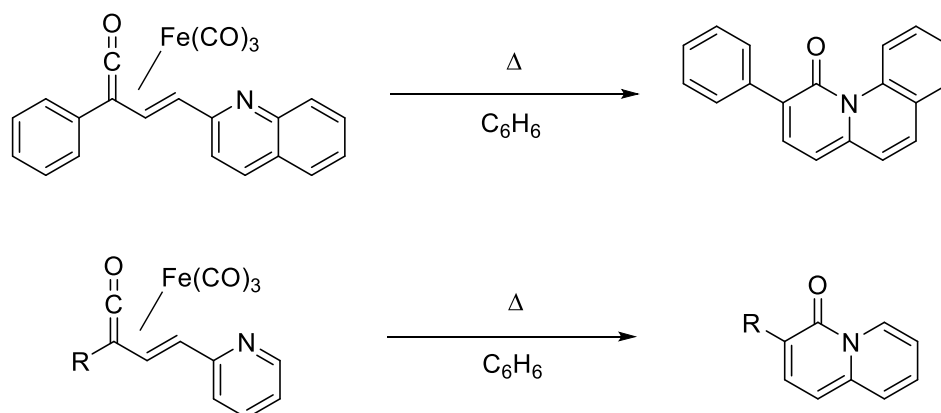
<sup>47</sup> A.C. Cano, R.A. Toscano, S. Bernés, O. García-Mellado, C. Álvarez-Toledano, H. Rudler, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 496, 153.

<sup>48</sup> C.J Richards, S.E. Thomas, *Tetrahedron Asymm.* **1992**, 3, 143.

<sup>49</sup> S.P. Saberi, S.E. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 259-265.

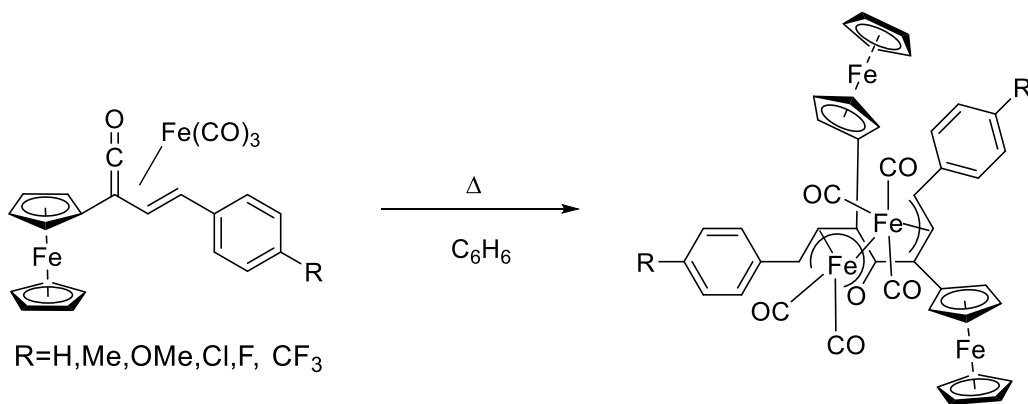
<sup>50</sup> K.G. Morris, S.P. Saberi, S.E. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 209-211.

realizar la inserción de alquenos activados, se puede dar la formación de lactonas sustituidas<sup>51</sup>.



**Esquema 15.** Síntesis de compuestos quinolizinas y quinolinas a partir de η<sup>4</sup>-[vinilcetenona]Fe(CO)<sub>3</sub>.

Subsecuentemente, en el grupo de investigación de M.C. Ortega, se ha explorado la reactividad de estos complejos para la formación de aza-heterociclos<sup>52</sup> (Esquema 15) y la formación de homo-dímeros<sup>53</sup> (Esquema 16).



**Esquema 16.** Homo-dimerización de η<sup>4</sup>-[vinilcetenona]Fe(CO)<sub>3</sub>.

<sup>51</sup> S.E. Gibson, S.P. Saberi, A.M.Z. Slawin, P.D. Stanley, M.F. Ward, D.J. Williams, P. Worthington, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 2147-2154.

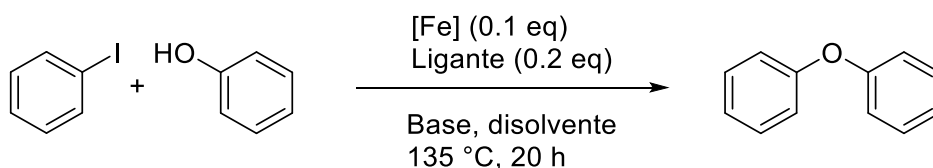
<sup>52</sup> A. Rosas-Sánchez, A.R. Toscano, J.G. López-Cortés, C. Ortega-Alfaro, *Dalton Trans.* **2015**, 44, 578.

<sup>53</sup> D.A. Reséndiz, M.C. Ortega Alfaro. *Homo-Dimerización de Complejos η<sup>4</sup>-[Fe(CO)<sub>3</sub>] de Vinil Cetenos.*; Tesis de Maestría UNAM, **2014**.

## 1.5 Acoplamiento C-O mediados por Fe.

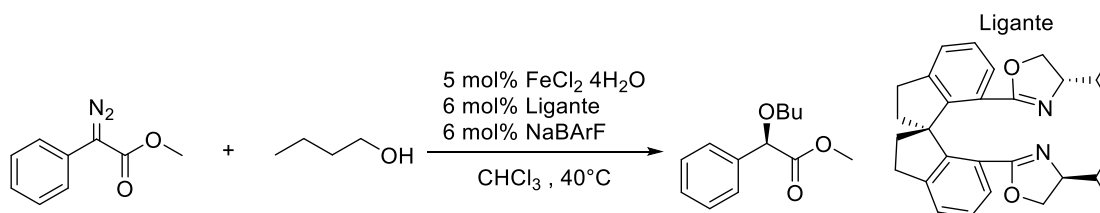
En años recientes, se ha explorado la capacidad del hierro para realizar reacciones de acoplamiento carbono-heteroátomo. Esto con el fin de tener alternativas de síntesis que tengan menor impacto al medio ambiente y cuyo costo no sea tan elevado.

Una de las primeras aproximaciones de esta área de la química de hierro, es la reacción de acoplamiento C-O entre haluros de arilo y fenoles, con el fin de obtener diaril éteres. Para ello, se hace uso de fuentes de hierro (III) en cantidades catalíticas<sup>54</sup> (Esquema 18).



**Esquema 18.** Acoplamiento C-O para la obtención de diaril éteres.

Por otro lado, se han realizado estudios para la obtención de ésteres  $\alpha$ -sustituidos enantioméricamente puros, empleando como sustratos de partida una  $\alpha$ -diazocetona, que posteriormente se va a transformar en un intermediario carbénico estabilizado por el hierro en condiciones catalíticas, el cual va a reaccionar con un alcohol para dar la formación de un éster enantiopuro<sup>55</sup> (Esquema 19).



**Esquema 19.** Obtención de  $\alpha$ -arilésteres catalizada por hierro (II).

<sup>54</sup> a) O. Bistri, A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 586-588. b) K. S. Sindhu, S.M. Ujwaldev, K.K. Krishnan, G. Anilkumar, *J. Catal.* **2017**, *348*, 146-150.

<sup>55</sup> S.F. Zhu, Y. Cai, H.X. Mao, J.H. Xie, Q.L. Zhou, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 546-551.

## 2. Planteamiento del problema.

En los recientes años, la demanda de agentes antifúngicos novedosos se ha intensificado debido a la resistencia de los microorganismos patógenos a los agentes comerciales. Por lo que la búsqueda de métodos de síntesis eficaces para su obtención es de vital importancia.

En el presente trabajo, tomando como base los antecedentes y los métodos de síntesis de  $\eta^4$ -[vinilcetena]Fe(CO)<sub>3</sub>. Se busca la obtención de una familia de 2(5H)-furanonas, con potencial actividad fungicida.

### 3. Hipótesis

Con base en lo anteriormente reportado, a través de intermediarios de tipo  $\eta^4$ -[vinilcetena]Fe(CO)<sub>3</sub>, se logrará llevar a cabo la síntesis de una familia de 2(5H)-furanonas en condiciones suaves. Buscando que el método hallado sea robusto y permita la obtención de una amplia gama de productos.

### 4. Objetivos

#### Objetivo General

- Sintetizar una familia de 2(5H)-furanonas con posible actividad biológica.

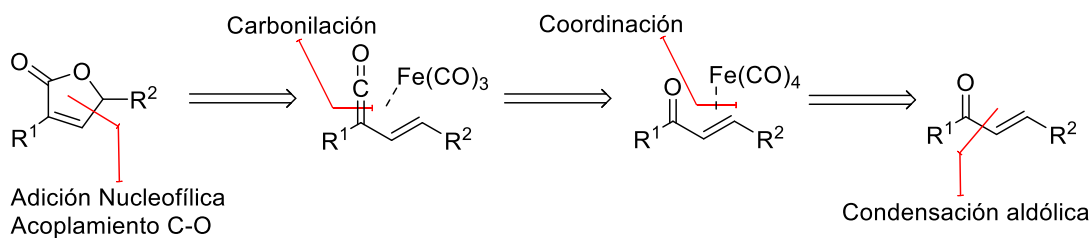
#### Objetivos particulares

- Realizar la síntesis de una familia de complejos  $\eta^4$ -vinilcetena Fe (0), empleando una reacción de carbonilación en condiciones suaves.
- Estandarizar las condiciones de reacción para la obtención de 2(5H)-furanonas, a través de una secuencia adición nucleofílica/acoplamiento carbono-oxígeno.
- Caracterizar los intermediarios y productos finales mediante técnicas espectroscópicas convencionales
- Realizar estudios preliminares de pruebas biológicas con tres cepas de *Candida*.

## 5. Análisis y discusión de resultados

Previamente, se hizo énfasis en la importancia de la metodología desarrollada en el grupo de investigación de la doctora Ortega, para la obtención de complejos  $\eta^4$ -[vinilcetena]Fe(CO)<sub>3</sub>. Dicha entidad molecular, resulta ser viable como materia prima para la obtención de 2(5H)-furanonas.

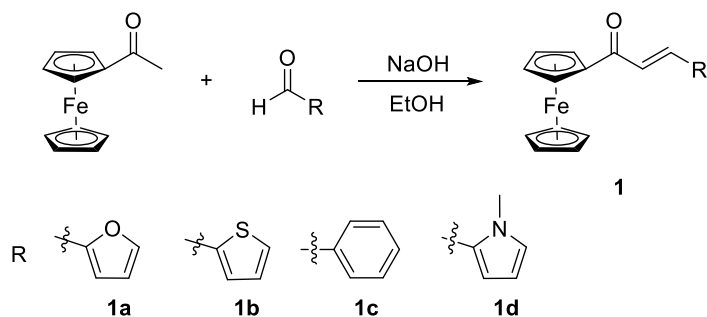
A continuación, se muestra un análisis retrosintético (Esquema 20), que plantea que los complejos  $\eta^4$ -[vinilcetena]Fe(CO)<sub>3</sub> pueden ser fácilmente obtenidos a partir de complejos  $\eta^2$ -[vinil cetona]Fe(CO)<sub>4</sub> en condiciones suaves de carbonilación. Estos intermediarios pueden ser sintetizados a través de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a una fuente apropiada de Fe (0).



**Esquema 20.** Análisis retrosintético para la formación de 2(5H)-furanonas.

### 5.1 Síntesis de ferrocenilcetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas

En primer término, se sintetizaron las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas propuestas en el esquema 21 en medio básico, mediante una reacción de condensación de Claisen-Schmidt (Esquema 21).



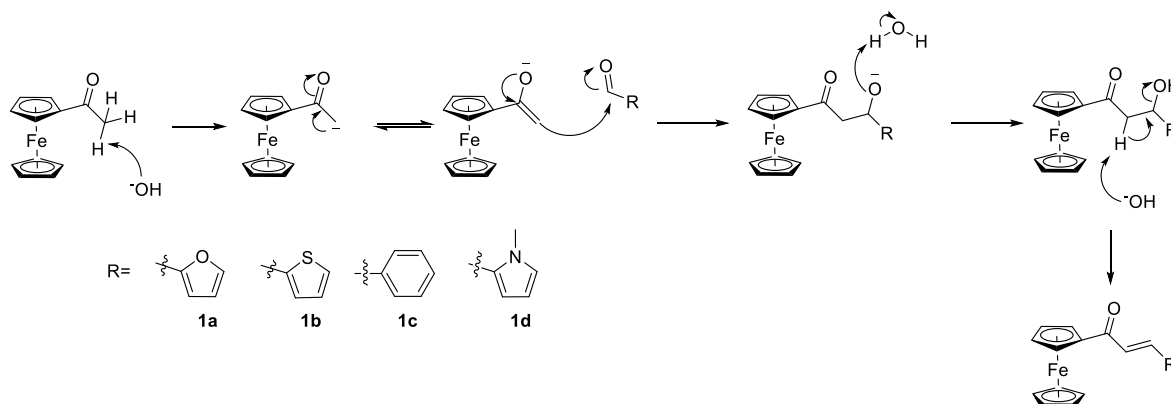
**Esquema 21.** Formación de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Dichas reacciones, fueron llevadas a cabo, haciendo reaccionar acetilferroceno (1 eq) y diferentes aldehídos de sistemas aromáticos (1.5 eq), con un exceso de NaOH (3 eq). Cabe destacar que los rendimientos para los compuestos **1a** y **1b**, fueron mejores que los reportados en la literatura.<sup>56</sup> Dicha comparación se encuentra en la tabla 1.

**Tabla 1.** Rendimientos y puntos de fusión de los compuestos **1a-d**

Compuesto	R	Experimental		Literatura	
		Rendimiento %	p.f (°C)	Rendimiento %	p.f (°C)
<b>1a</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	95	158-160	58	134-136
<b>1b</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	96	136-137	68	145-147
<b>1c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub>	92	134-135	90	130-132
<b>1d</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> )	91		40	128-130

El mecanismo para la formación de las ferrocenilcetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas se muestra en el esquema 22. La transformación, comienza con una reacción ácido base para la formación del enolato. Éste realiza un ataque nucleofílico al carbonilo del aldehído, que lleva a la formación de un enlace C-C. Para finalizar, se deshidrata el intermediario de tipo aldólico para dar lugar a la formación del producto  $\alpha,\beta$ -insaturado.



**Esquema 22.** Mecanismo para la formación de ferrocenilcetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

<sup>56</sup> a) G. Mlostoń, R. Hamera-Faldyga, H. Heimgartner. *J. Sulfur Chem.* **2018**, 39, 322–331. b) S. Toma, J. Federic, E. Solcaniova. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1981**, 46, 2531-2539



### 5.1.1 Espectroscopía de infrarrojo

En concreto, se pueden dividir las bandas de absorción, para los compuestos **1a-d** en tres secciones. La primera sección abarca el intervalo de 3107 a 3083  $\text{cm}^{-1}$ , donde se distinguen bandas de intensidad débil, correspondientes a las vibraciones de  $\nu(\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H})$  para los sistemas aromáticos. Posteriormente, en la región de 1648-1640  $\text{cm}^{-1}$ , presenta bandas definidas de fuerte intensidad que se relacionan con la vibración del enlace  $\nu(\text{C}=\text{O})$ . Finalmente, en la zona de 1594-1579  $\text{cm}^{-1}$ , se identifican bandas con intensidad variable que son asignadas a la vibración de dobles enlaces  $\nu(\text{C}=\text{C})$ . Para ejemplificar, se muestra el espectro de IR del compuesto **1b** (Figura 6).

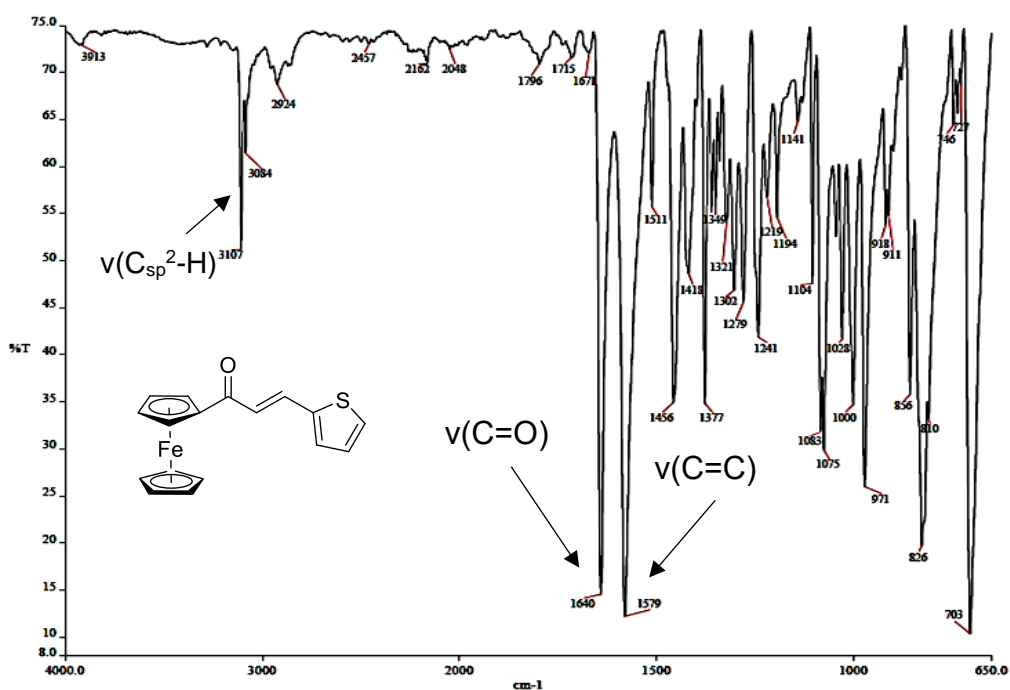


Figura 6. Espectro de IR del compuesto **1b**.

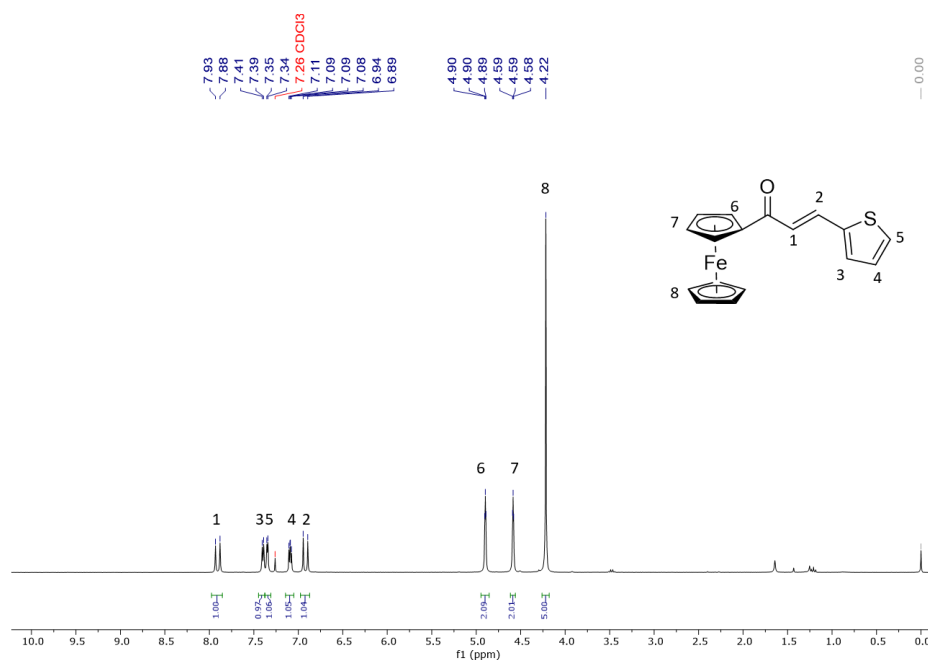
A continuación, se muestran las bandas representativas respectivas de los compuestos **1a-d** (Tabla 2).

**Tabla 2.** Datos espectroscópicos de infrarrojo para **1a-d**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ .

Compuesto	R	$\nu(\text{C}_{\text{sp}^2-\text{H}}$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{C})$
<b>1a</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	3083	1648	1588
<b>1b</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	3107	1640	1579
<b>1c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub>	3101	1648	1594
<b>1d</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> )	3107	1636	1572

### 5.1.2 Espectroscopía de <sup>1</sup>H-RMN

En general, las señales del grupo ferrocenilo son observables en el rango de 4.14-4.24 ppm, las de los anillos aromáticos se encuentran en la zona entre 7.41-7.66. Mientras que, los protones de los sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados, son observables en los rangos: de 7.93 a 7.77 ppm para el protón H $\alpha$  y de 6.91 a 7.13 ppm para el protón H $\beta$ . Cabe destacar que dichos sistemas poseen una constante de acoplamiento ( $J$ ) correspondiente a 15.0 Hz; a excepción del compuesto **1c**, cuya  $J$  es de 15.6 Hz. Dichas constantes, nos indican que la isomería geométrica de estos compuestos es *E*. Para ejemplificar lo anteriormente descrito, se muestra el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto **1b** (Figura 7).



**Figura 7.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN en CDCl<sub>3</sub> del compuesto **1b**.

### 5.1.3 Espectroscopía de $^{13}\text{C}$ -RMN

Análogo al comportamiento de  $^1\text{H}$ -RMN, las similitudes en los espectros de los compuestos **1a-d** es considerable. Las señales correspondientes al carbonilo de la cetona se encuentran en la zona de 193 ppm. Los carbonos  $\text{C}_\alpha$  y  $\text{C}_\beta$  se observan en los rangos de 133-145 y 127-130 ppm, respectivamente. Las señales pertenecientes a los ciclopentadienilos son observables en la zona de 69-80 ppm. Mientras que los sistemas aromáticos se encuentran entre 122 a 152 ppm. Para ejemplificar este comportamiento, se muestra el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **1b** (Figura 8).

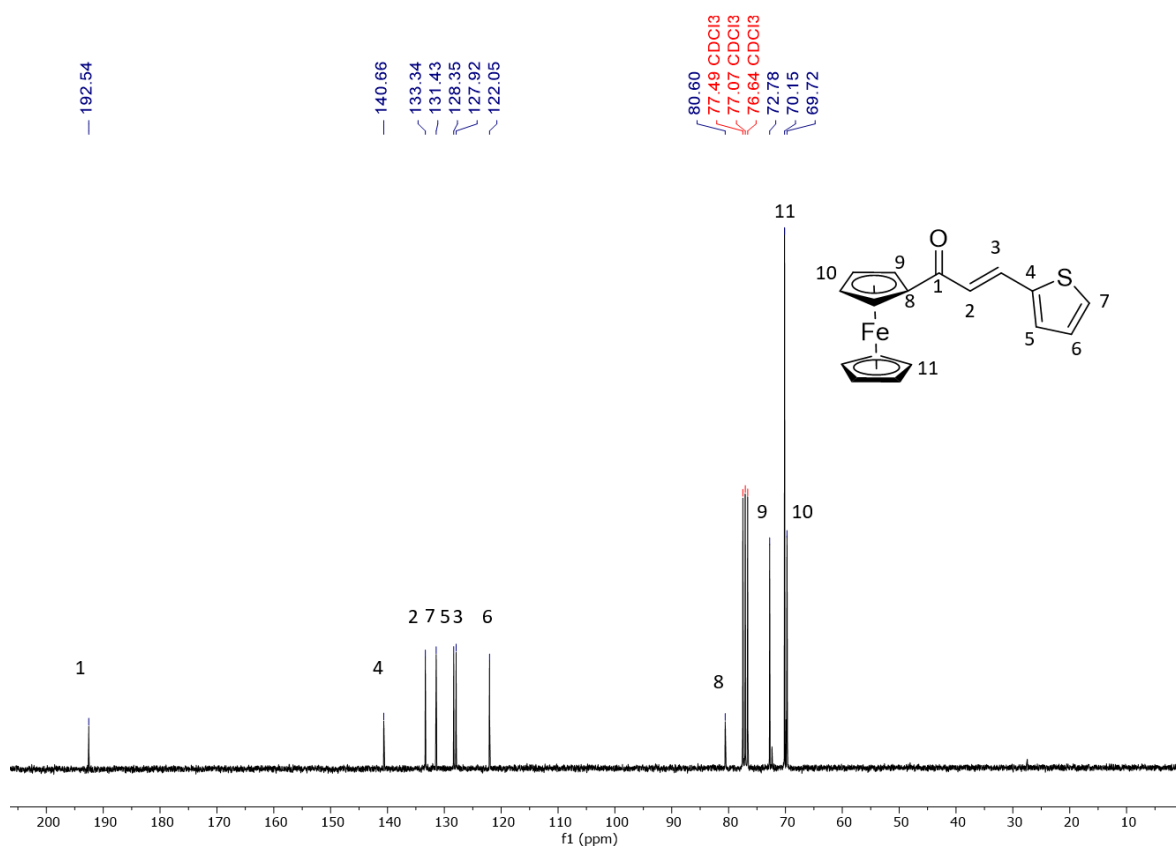


Figura 8. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **1b**.

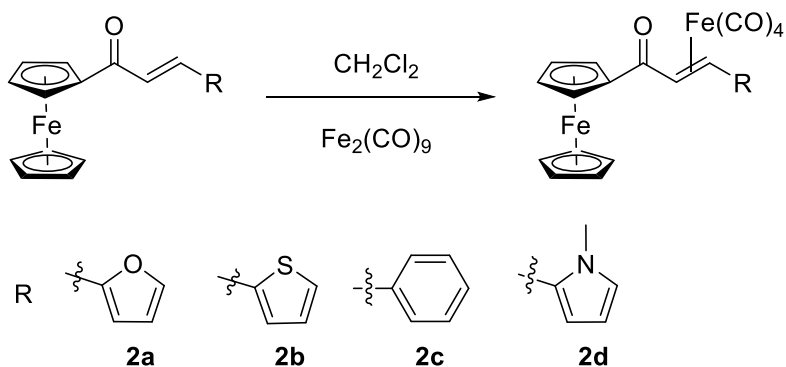
### 5.2 Síntesis de complejos tetracarbonil[ $\eta^2$ -vinilcetona] hierro (**0**)

El modo de coordinación de un metal a un ligante orgánico insaturado, puede describirse a través de la hapticidad. La hapticidad, representada por la letra griega  $\eta$ , es un descriptor que indica cuántos núcleos de carbono del ligante, se encuentran

unidos al metal. Es decir, si la interacción M-L, está dada, únicamente por un único átomo de carbono, se le define como un compuesto monohapto ( $\eta^1$ ). En este caso, el hierro está anclado al ligante por dos átomos de carbono, siendo así complejos de tipo  $\eta^2$ .

La obtención de los complejos  $\eta^2$ -[vinilcetona]  $\text{Fe}(\text{CO})_4$  fue realizada bajo la técnica descrita por Ortega<sup>46</sup>. La cual consiste en realizar la coordinación de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas con el complejo  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$  (Esquema 23). La preparación de este último es mediante la técnica descrita por Braye y colaboradores.<sup>57</sup>

Cabe destacar que el inicio de la reacción, ocurre por la formación de  $[\text{Fe}(\text{CO})_4]$ . Esta especie, al estar coordinativamente insaturada, va a interactuar con el doble enlace de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada para generar el complejo de interés.



**Esquema 23.** Formación de complejos  $\eta^2$ -[vinilcetona]  $\text{Fe}(\text{CO})_4$  (0).

En la tabla 3 se muestran los rendimientos obtenidos para los complejos **2a-d**, así como sus puntos de descomposición.

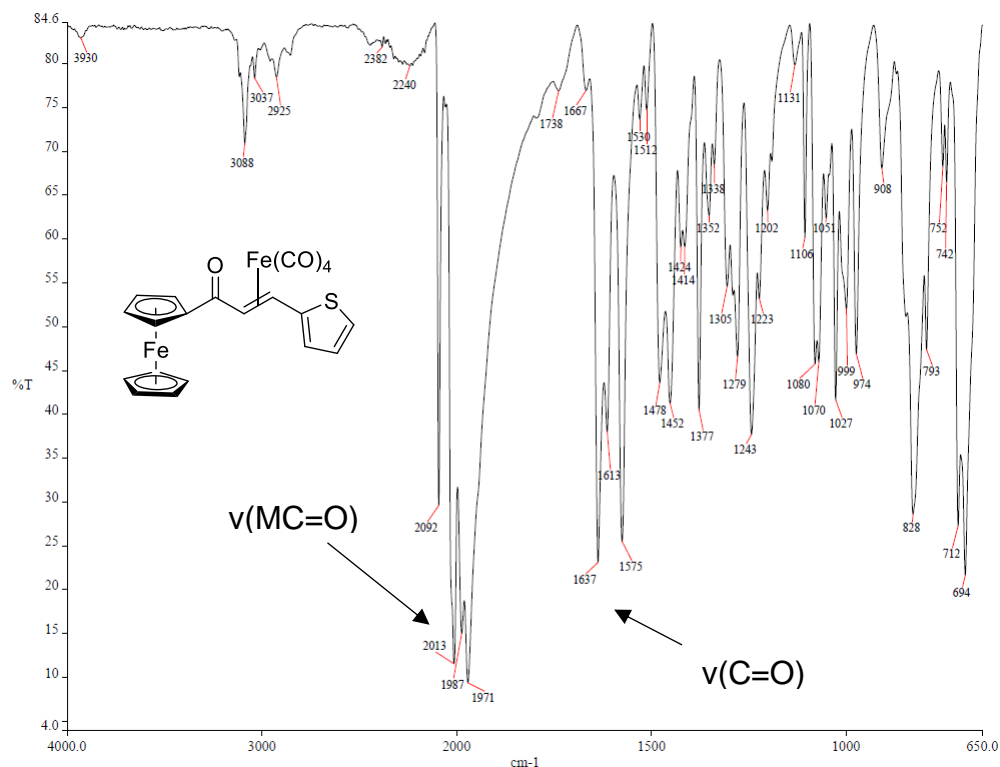
**Tabla 3.** Rendimientos y puntos de descomposición de los compuestos **2a-d**

	R	Rendimiento %	$p_{\text{desc}}$ (°C)
<b>2a</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$	95	124-126
<b>2b</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	96	72-74
<b>2c</b>	$\text{C}_5\text{H}_6$	92	134-135
<b>2d</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_3)$	91	52-54

<sup>57</sup> E. H. Braye, W. Hübel, M.D. Rausch, T.M. Wallace, *Inorg. Synth.* **1966**, 8, 178.

### 5.2.1 Espectroscopía de infrarrojo

Para esta serie de complejos, los espectros de IR se pueden dividir en dos principales zonas. La primera, se encuentra en el rango de 2090-1970  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a los carbonilos enlazados al centro metálico. La segunda, corresponde al carbonilo orgánico en la región de 1650  $\text{cm}^{-1}$ . Para ejemplificar, se muestra el espectro de IR del complejo **2b** (Figura 9).



**Figura 9.** Espectro de IR del compuesto **2b**.

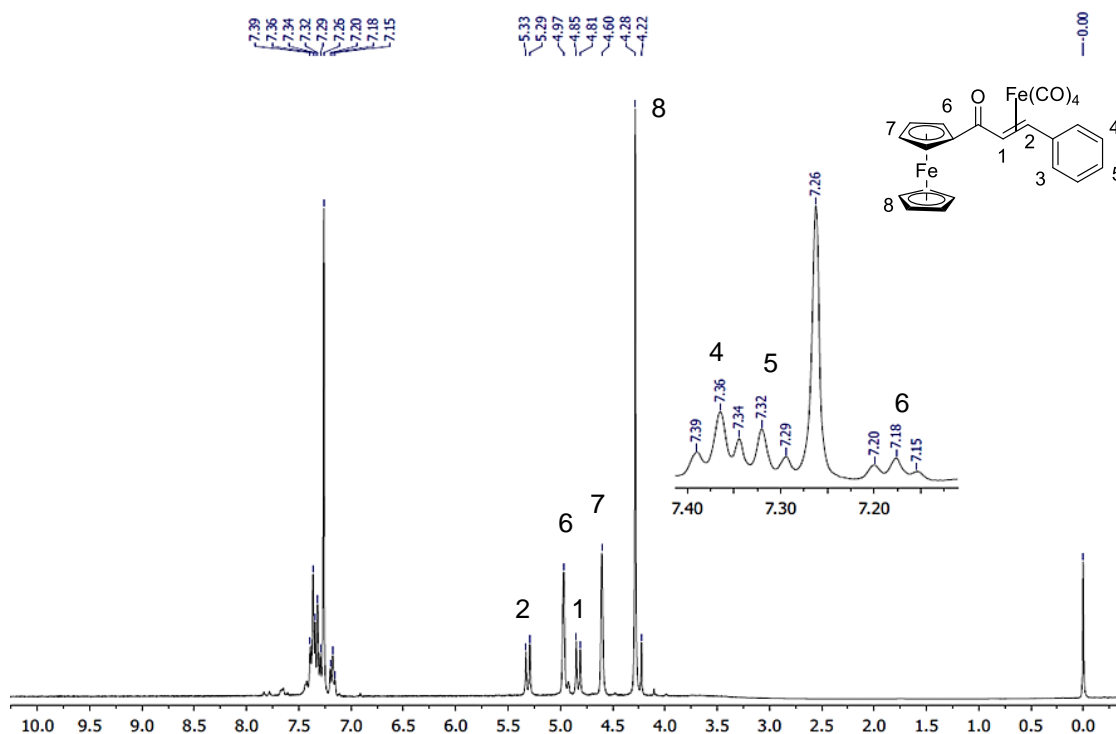
En la tabla 4 se muestran los datos espectroscópicos de IR obtenidos para los demás complejos.

**Tabla 4.** Datos espectroscópicos de infrarrojo para **2a-d**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ .

Compuesto	R	$\nu(\text{MC}=\text{O})$			$\nu(\text{C}=\text{O})$	
<b>2a</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$	2090	2009	1989	1968	1650
<b>2b</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	2092	2013	1987	1971	1637
<b>2c</b>	$\text{C}_5\text{H}_6$	2090	2024	2010	1980	1648
<b>2d</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_3)$	2086	2065	2003	1977	1642

## 5.2.2 Espectroscopía de $^1\text{H}$ -RMN

Únicamente se pudo realizar la caracterización del complejo **2c**, pues la estabilidad de los demás complejos en solución es muy baja. Sin embargo, es posible realizar comparaciones con el espectro de su precursor (Figura 10).

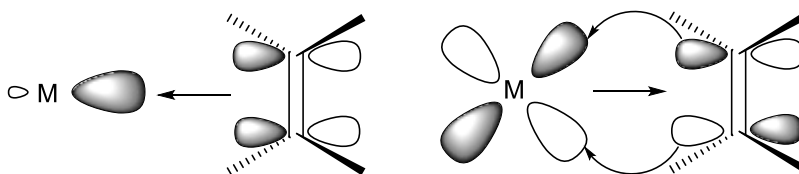


**Figura 10.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **2c**.

Es destacable el cambio en los desplazamientos químicos de los hidrógenos del sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado. En el complejo, es posible apreciar H1 y H2 a campo alto respecto a su precursor; en este caso las señales se encuentran en 4.85 ( $\Delta\delta=2.95$ ) y 5.33 ppm, respectivamente. Esto debido al efecto del metal sobre el doble enlace. De forma contraria, las del ferrocenilo, se desplazan a campo bajo ( $\Delta\delta=0.6$ ).

Dicho comportamiento es comprensible a través del modelo de Dewar-Chatt-Duncanson. Éste establece la existencia de la interacción de los orbitales híbridos

vacantes del metal, con los electrones del orbital de enlace  $\pi$  del C=C del ligante; generando enlaces  $\sigma$  metal carbono, los cuales donan densidad electrónica al centro metálico. Adicional a este fenómeno, los electrones de los orbitales  $d$  del metal van a interactuar con los orbitales de antienlace  $\pi^*$  del C=C del ligante; donando densidad electrónica, generando el efecto de retrodonación (Figura 11). Esto confiere la propiedad única a los ligantes orgánicos insaturados de actuar como ligantes  $\sigma$ -donadores y/o  $\pi$ -aceptores, dependiendo del estado de oxidación del metal y el ambiente electrónico del ligante.



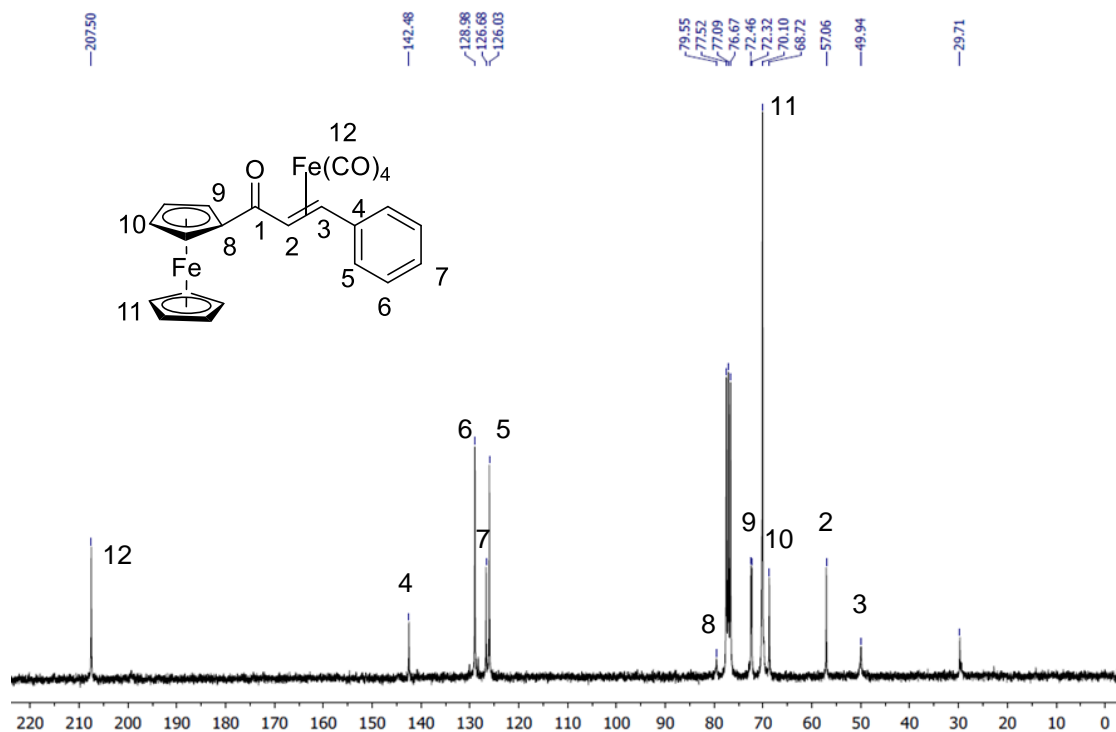
**Figura 11.** Representación de la interacción metal-ligantes orgánicos insaturados.

Dicho esto, cuando los metales se encuentran con un déficit de densidad electrónica, ya sea por su estado de oxidación u otros ligantes coordinados a este; los enlaces dobles se van a comportar como  $\sigma$  donadores, no produciendo un cambio en la longitud del enlace. En otras palabras, los carbonos enlazados al metal van a conservar su carácter de carbono  $sp^2$ .

De forma contraria, si el metal se encuentra rico en densidad electrónica, el efecto de retrodonación va a predominar, generando una elongación del enlace C=C. Modificando el orden de enlace del ligante, por lo que la hibridación de los carbonos  $sp^2$  tenderá a parecerse a la de un carbono  $sp^3$ .

### 5.2.3 Espectroscopía de $^{13}\text{C}$ -RMN

En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del complejo **2c** (Figura 12), se corrobora la coordinación del fragmento  $[\text{Fe}(\text{CO})_4]$ ; pues cerca de 210 ppm, se observa la señal correspondiente de los carbonilos metálicos. Así como en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN, es observable un cambio en el desplazamiento químico. Para el C1, cuya señal en el precursor correspondía a 123.1 ppm, en el complejo se encuentra en 57.1 ppm; para C2 se desplaza de 140.8 a 49.9 ppm.

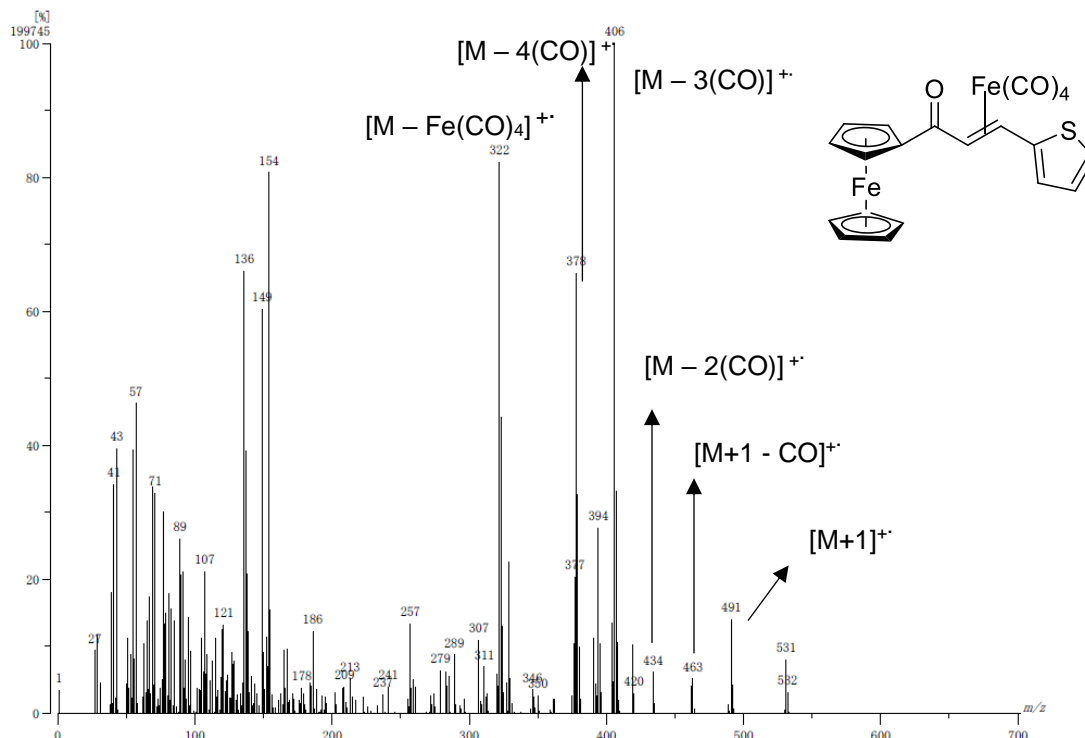


**Figura 12.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **2c**.

### 5.2.4 Espectrometría de masas

Los complejos fueron caracterizados mediante espectrometría de masas, usando la técnica de bombardeo rápido de átomos ( $\text{FAB}^+$ ). Se obtuvieron espectros en los que es observable el ion molecular más una unidad  $[\text{M}+1]^+$ . Posteriormente, son identificables pérdidas de carbonilos metálicos, en los fragmentos:  $[\text{M}+1 - \text{CO}]^+$ ,  $[\text{M} - 2(\text{CO})]^+$ ,  $[\text{M} - 3(\text{CO})]^+$  y  $[\text{M} - 4(\text{CO})]^+$ . Así como la pérdida del fragmento metálico  $[\text{M} - \text{Fe}(\text{CO})_4]^+$ . Para ejemplificar, se presenta el espectro del complejo **2b** (Figura 13).





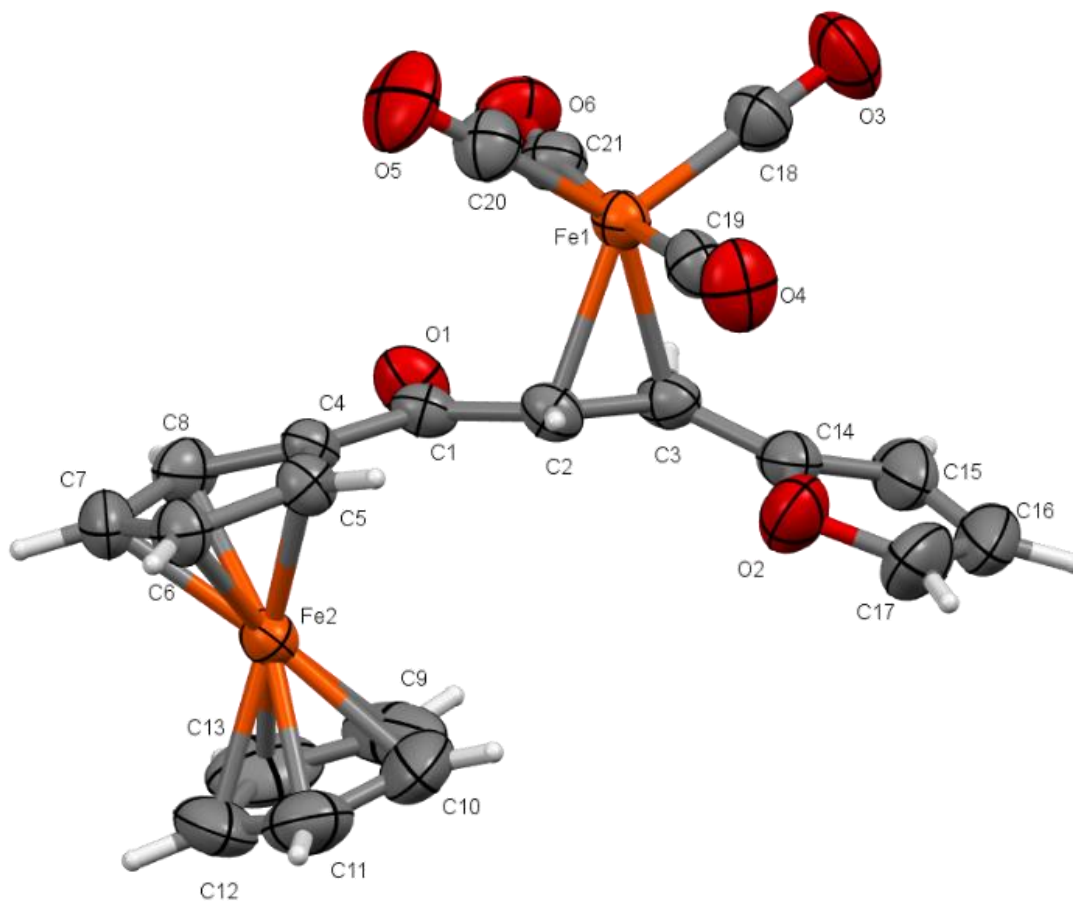
**Figura 13.** Espectrometría de masas del complejo **2b**.

### 5.2.5 Difracción de rayos X

La estructura del complejo **2a** fue corroborada mediante un estudio de difracción de rayos X. Se presenta la proyección de tipo ORTEP (Figura 14) y los datos cristalográficos en la tabla 5.

El complejo cristaliza en un sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/c$ . El poliedro de coordinación muestra una geometría de bipirámide trigonal ligeramente distorsionada alrededor del átomo de hierro.

Se presenta una distancia de enlace de los carbonos C2–C3 de 1.402(3) Å, que corresponde a una distancia mayor a la distancia típica de un enlace doble carbono- carbono (1.34 Å). Indicando la disminución del carácter  $\pi$  por la coordinación del metal al doble enlace. El metalaciclopropano formado por C2-Fe1-C3, está formado por las siguientes distancias de enlace: Fe1-C2, 2.112 (2) Å y Fe1-C3, 2.147 (2) Å.



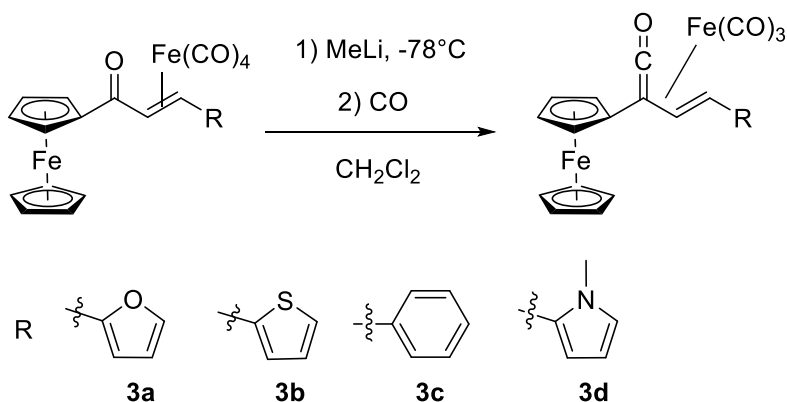
**Figura 14.** Proyección ORTEP para el complejo **2a**. Distancias de enlace (Å) selectas: Fe1-C2 2.112(2); Fe1-C3 2.147(2); C2-C3 1.402(3); C18-O3 1.132(3); C19-O4 1.126(3); C20-O5 1.126(3); C21-O6 1.123(3). Ángulos de enlace (°) selectos: C18-Fe1-C20 116.93(12); C18-Fe1-C19 89.54(11); C20-Fe1-C19 89.84(11); C18-Fe1-C21 85.89(11); C20-Fe1-C21 89.63(11); C19-Fe1-C21 174.58(11); C18-Fe1-C2 141.54(11); C20-Fe1-C2 101.54(11); C19-Fe1-C2 90.67(10); C21-Fe1-C2 94.73(10); C18-Fe1-C3 103.25(11); C20-Fe1-C3 139.61(11); C19-Fe1-C3 94.67(10); C21-Fe1-C3 89.23(10).

**Tabla 5.** Datos cristalográficos del complejo **2a**

Compuesto	<b>2a</b>	
<b>Fórmula</b>	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> Fe <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	
<b>Peso Molecular (g/mol)</b>	474.02	
<b>Temperatura</b>	298 K	
<b>Longitud de onda</b>	0.71073 Å	
<b>Sistema cristalino, grupo espacial</b>	Monoclínico, P2 <sub>1</sub> /c	
<b>Parámetros de celda (Å)</b>	a= 12.8485 (6)	α= 90
	b= 11.8320 (5)	β= 107.948 (1)
	c= 13.5014 (6)	γ= 90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	1952.65(15)	
<b>Z</b>	4	
<b>D<sub>calc</sub> (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.612	
<b>Coefficiente de Absorción (μ)</b>	1.521 mm <sup>-1</sup>	
<b>F(000)</b>	960	
<b>Tamaño del cristal (mm)</b>	0.352 x 0.316 x 0.292	
<b>Θ</b>	2.34-25.02°	
<b>Índice de Rangos</b>	-15 ≤ h ≤ 15, -14 ≤ k ≤ 14, -16 ≤ l ≤ 16	
<b>No. Reflexiones colectadas</b>	15505	
<b>No. Reflexiones independientes</b>	3427 [R(int)=0.0350]	
<b>Equipo de medición</b>	Difractómetro Brucker Smart Apex CCD	
<b>Corrección por Absorción</b>	Analítico	
<b>Máximo y mínimo de transmisión</b>	0.7027 y 0.5828	
<b>Goof en F<sup>2</sup></b>	0.960	
<b>R<sub>1</sub></b>	0.0322	
<b>wR<sub>2</sub></b>	0.0778	

### 5.3 Síntesis de complejos tricarbonil[ $\eta^4$ -vinilcetena] hierro (0)

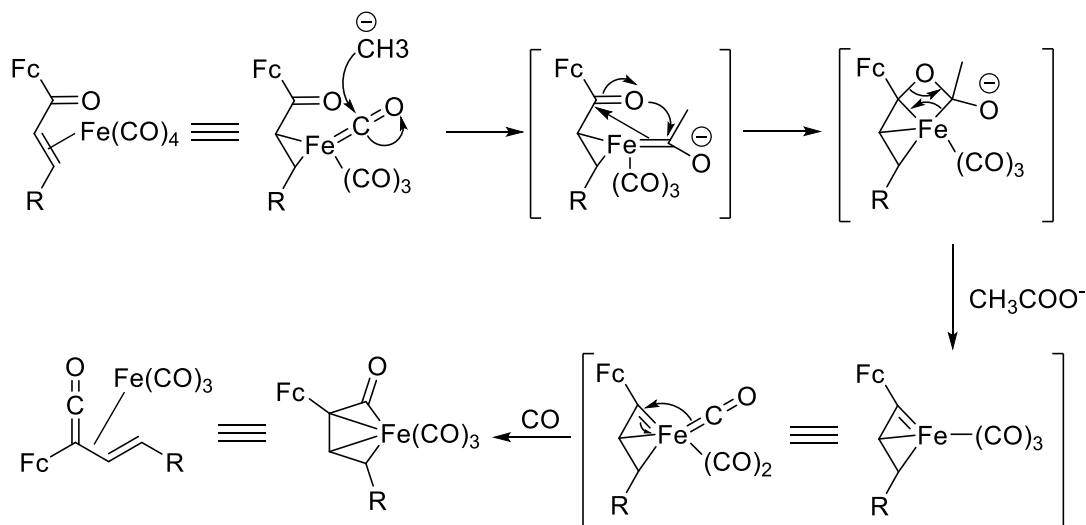
Una vez sintetizados los complejos  $\eta^2$ , se procedió a realizar la reacción de carbonilación para la obtención de los complejos  $\eta^4$ -[vinilcetena]  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  **3a-d** (Esquema 24). Para ello, se hizo reaccionar al precursor  $\eta^2$  con MeLi a  $-78^\circ\text{C}$  disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en atmósfera de Argón. Tras un lapso de 25 minutos, se realiza un cambio de atmósfera a CO a  $-20^\circ\text{C}$ . Realizado el intercambio, se deja la mezcla en agitación constante a temperatura ambiente por 4 horas.



**Esquema 24.** Síntesis de complejos  $\eta^4$ -[vinilcetena]  $\text{Fe}(\text{CO})_3$

En el esquema 25 se ilustra el mecanismo propuesto por Alcock y Thomas<sup>58</sup> para la formación del complejo  $\eta^4$ -[vinilcetena]  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  a partir de un precursor de tipo  $\eta^4$ -[vinilcetona]  $\text{Fe}(\text{CO})_4$ .

<sup>58</sup> N.W. Alcock, C.J. Richards, S.E. Thomas. *Organometallics* **1991**, 10, 231-238.



**Esquema 25.** Mecanismo para la formación de  $\eta^4$ -[vinilcetena]  $\text{Fe}(\text{CO})_3$

Este mecanismo propone un ataque nucleofílico preferente del organolitado a los carbonilos metálicos sobre el carbonilo orgánico. Posterior a la formación del acilmetalato correspondiente, se efectúa una reacción intramolecular de tipo metátesis entre el acilmetalato y el carbonilo orgánico. Esto conduce a la formación de un vinilcarbeno de hierro (0), el cual sufre una inserción de un carbonilo metálico para después, con la atmósfera de CO completar su esfera de coordinación y generar el complejo  $\eta^4$ -[vinilcetena]  $\text{Fe}(\text{CO})_3$ , coordinativamente saturado.

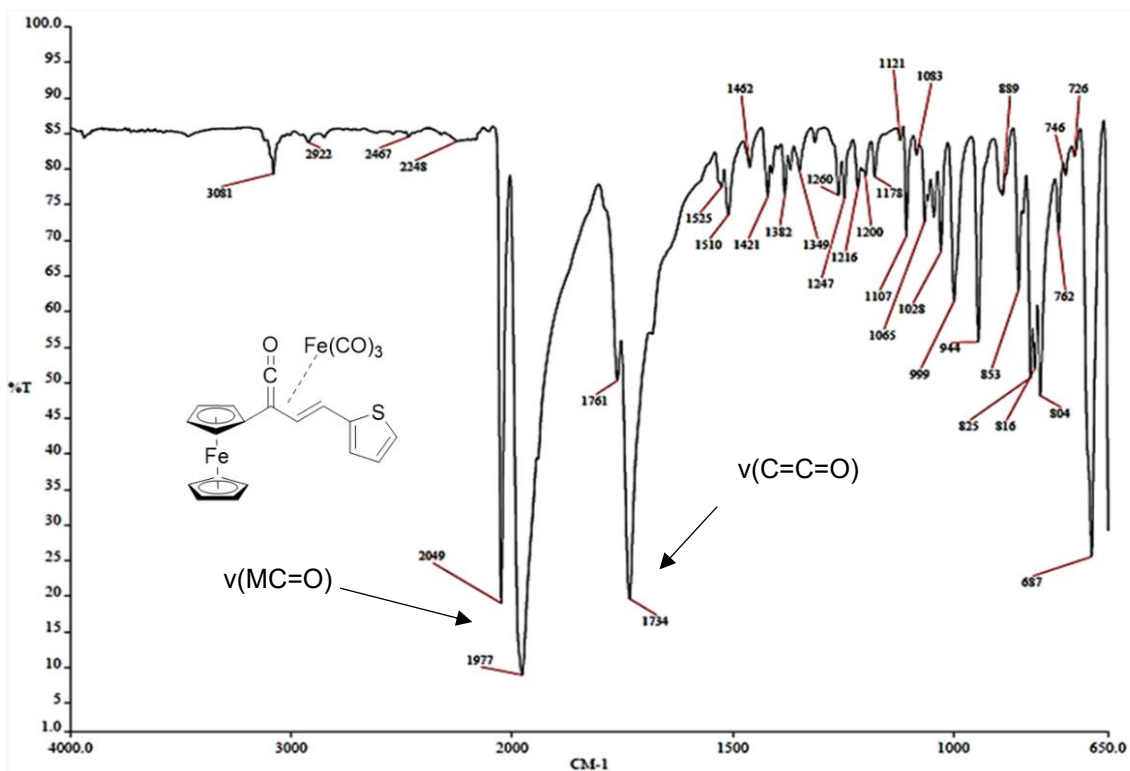
Todos los complejos, con excepción del **3d**, fueron aislados en rendimientos moderados (Tabla 6) y caracterizados en su totalidad. El complejo mencionado, a diferencia de sus análogos, es extremadamente inestable.

**Tabla 6.** Rendimientos y puntos de descomposición de los compuestos **3a-d**

Compuesto	R	Rendimiento %	$p_{\text{desc}}$ ( $^{\circ}\text{C}$ )
<b>3a</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$	63	134-136
<b>3b</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	54	72-74
<b>3c</b>	$\text{C}_5\text{H}_6$	78	109-110
<b>3d</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{N}(\text{CH}_3)$	---	----

### 5.3.1 Espectroscopía de infrarrojo

Los espectros de IR de los complejos **3a-c** pueden dividirse en dos zonas. La primera, que abarca un intervalo de 2050 a 1970  $\text{cm}^{-1}$ , en la que se encuentran las bandas pertenecientes a los carbonilos metálicos  $\nu(\text{MC}=\text{O})$ . La segunda, encontrándose en la zona de 1730  $\text{cm}^{-1}$ , perteneciente a la cetena  $\nu(\text{C}=\text{C}=\text{O})$ . Para ejemplificar, se muestra el espectro de IR del complejo **3b** (Figura 15).



**Figura 15.** Espectro de IR del compuesto **3b**.

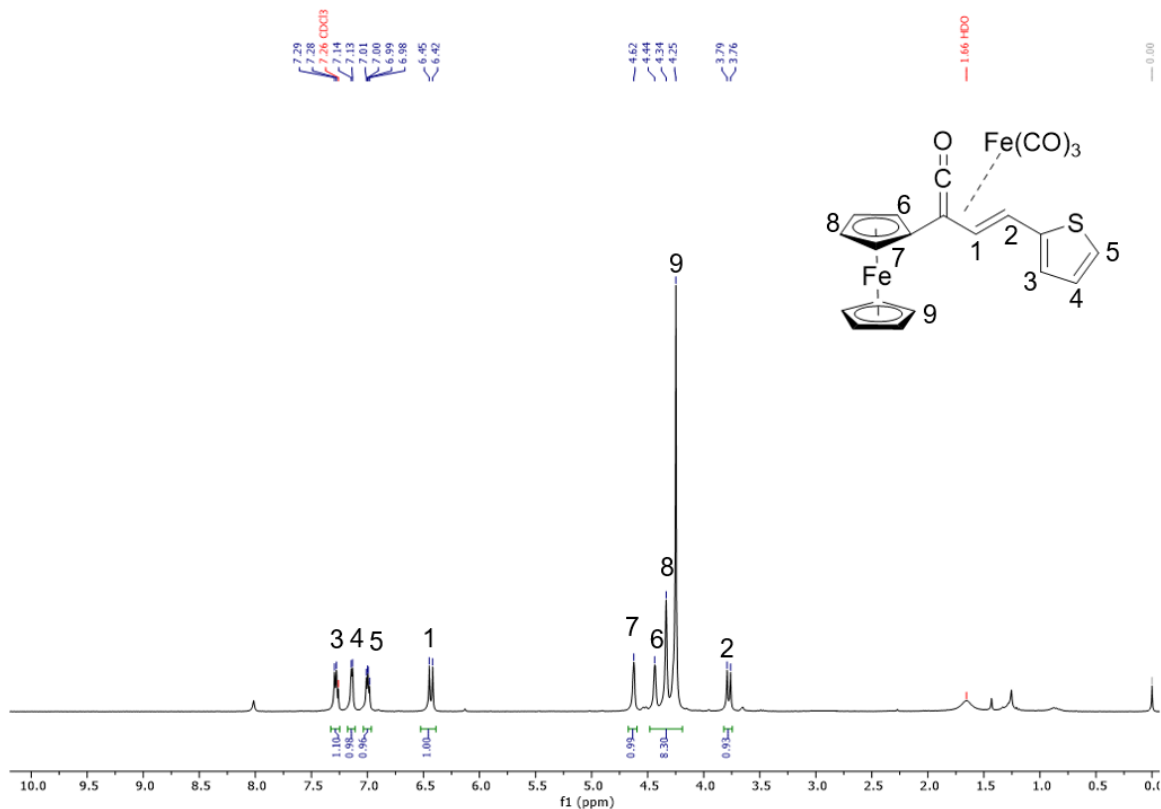
En la tabla 7 se muestran los datos espectroscópicos de IR obtenidos para los demás complejos.

**Tabla 7.** Datos espectroscópicos de infrarrojo para **3a-c**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ .

Compuesto	R	$\nu(\text{MC}=\text{O})$	$\nu(\text{C}=\text{C}=\text{O})$
<b>3a</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$	2052	1735
<b>3b</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	2049	1734
<b>3c</b>	$\text{C}_5\text{H}_6$	2051	1737

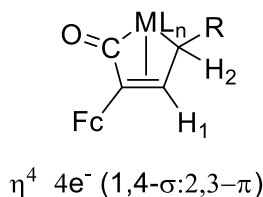
### 5.3.2 Espectroscopía de $^1\text{H}$ -RMN

Los desplazamientos químicos de los complejos **3a-c** son similares entre sí. Tomando como ejemplo el complejo **3b** (Figura 16), la señal de H1 se ubica en 6.47 ppm, desplazada a campo alto ( $\Delta\delta=1.46$ ) respecto al ligante libre. En el caso de H2, la señal del complejo se encuentra en 3.79 ppm, mientras que en el ligante se ubica en 6.95 ppm ( $\Delta\delta=6.16$ ).



**Figura 16.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **3b**.

Resulta destacable el cambio tan dramático en el desplazamiento de H2. Este fenómeno puede ser entendido a través de los híbridos de resonancia antes expuestos para los complejos  $\eta^4$ -[vinilcetena]. Si se plantea la estructura del híbrido cuyo cuarto carbono posee un enlace  $\sigma$  al metal, dicho carbono cambiaría su carácter de  $sp^2$  a  $sp^3$ . Por el contrario, H1 se encuentra unido a un carbono cuya interacción con el metal sigue siendo dada por los electrones  $\pi$  (Figura 17)



**Figura 17.** Estructura resonante del modelo de enlace aplicado para complejos  $\eta^4$ -[vinilcetena].

Otra característica notable, es la distinción de los protones H6 y H7, los cuales, no se diferencian en el ligante libre. Sin embargo, en el caso de estos hidrógenos se diferencian y aunque siguen siendo químicamente equivalentes, se sugiere que su ambiente magnético difiere, probablemente por la influencia del segundo centro metálico.

En la tabla 8 se muestran los desplazamientos químicos de H1 y H2 de los complejos, así como la diferencia respecto a sus ligantes libres.

**Tabla 8.** Comparativa de los desplazamientos de H1 y H2 entre los complejos  $\eta^4$ -[vinilcetena] y sus ligantes libres.

R	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O			C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S			C <sub>5</sub> H <sub>6</sub>		
Compuesto	1a	3a	$\Delta\delta$	1b	3b	$\Delta\delta$	1c	3c	$\Delta\delta$
$\delta$ H1 (ppm)	7.49	6.50	0.99	7.93	6.45	1.48	7.80	6.61	1.19
$\delta$ H2 (ppm)	6.97	3.70	3.27	6.95	3.79	3.16	7.13	3.41	3.72

Se observa un menor  $\Delta\delta$  para H2, así como el mayor  $\Delta\delta$  H1 en el complejo **3b**. Esto puede ser entendido por la donación de densidad electrónica de los sustituyentes al sistema vinílico. Se debe recordar que los anillos aromáticos de cinco miembros con un heteroátomo son fragmentos  $\pi$  excesivos, lo que conlleva a un aumento de la densidad electrónica en la interacción metal-ligante. Recordando lo expuesto del modelo de Dewar-Chatt-Duncanson, implicaría que el complejo **3c** posee una interacción más fuerte por retrodonación que sus análogos **3a**, **3b** y **3d**.

En el caso del grupo tienilo, la densidad electrónica se encuentra distribuida en todo el anillo; a diferencia del furanilo, que centra la densidad electrónica en el átomo de oxígeno. Esto explica porque las  $\Delta\delta$  del complejo **3a**.



### 5.3.3 Espectroscopía de $^{13}\text{C}$ -RMN

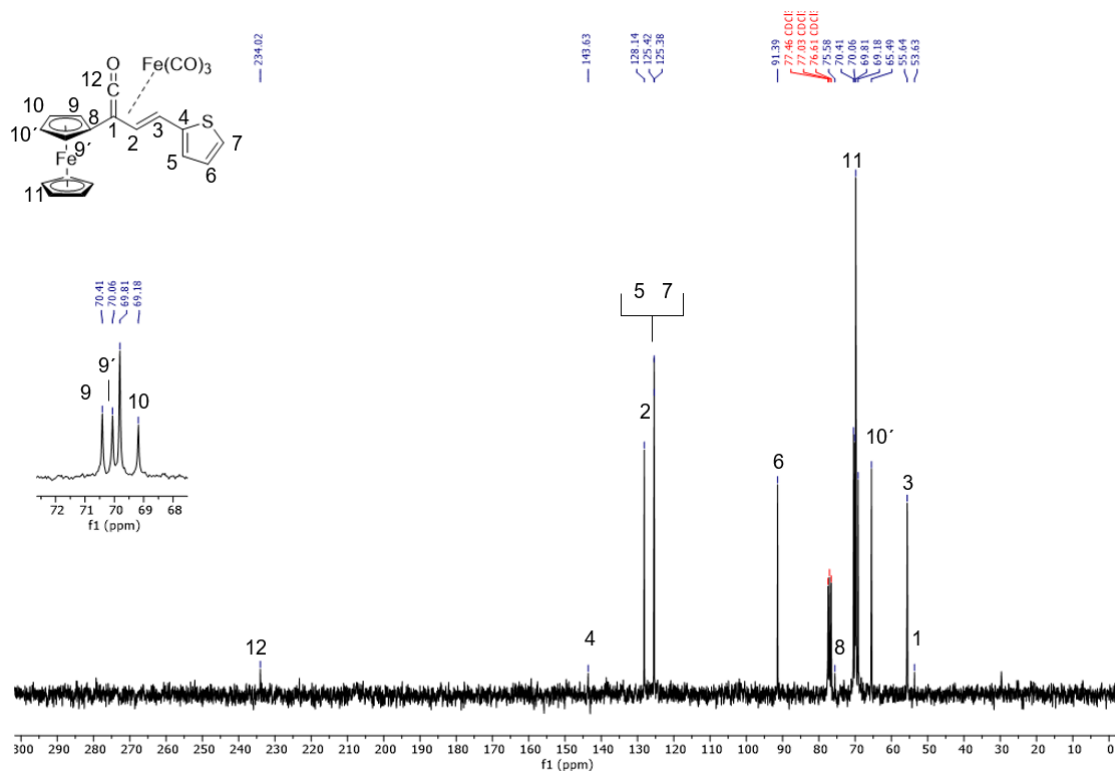
De forma general, para los complejos **3a-c**, se observa el carbono cumulénico (C13) de la cetena en la zona de 230 ppm, así como al carbono C1 en 53.6 ppm.

En el espectro del complejo **3b** (Figura 18), las señales correspondientes al vinilo experimentan un cambio en el desplazamiento destacable comparado con la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada: C2 experimenta un cambio en su desplazamiento, de 133.34 a 128.14 ppm ( $\Delta\delta=5.2$ ); mientras que C3 de 127.9 a 55.6 ppm ( $\Delta\delta=72.3$ ). Esto último es entendible bajo la explicación dada en la sección anterior.

Por otra parte, es apreciable la ausencia de la señal correspondiente de los carbonos de los carbonilos metálicos. Se podría pensar que es necesario un cambio en los parámetros de adquisición; sin embargo, este comportamiento no es nuevo.<sup>59</sup> Moulton y colaboradores, realizaron diversos experimentos con tiempos de adquisición y relajación largos; a pesar de ello, no era visible la señal de los carbonilos metálicos. Fue hasta que se disminuyó la temperatura que la señal fue visible, por lo que se propone un comportamiento fluxional en los carbonilos metálicos.

---

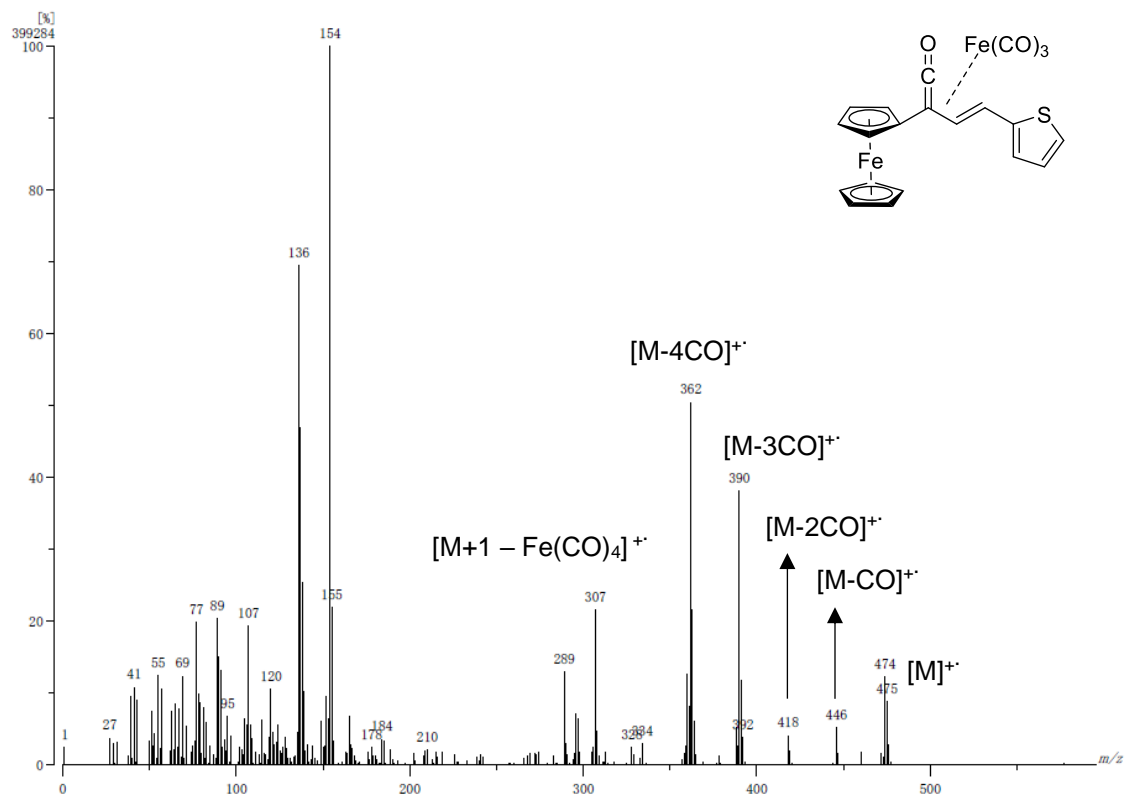
<sup>59</sup> B.E. Moulton, A.K. Duhme-Klair, I.J.S. Fairlamb, J.M. Lynam, A.C. Whitwood *Organometallics* **2007**, 26, 6354-6365.



**Figura 18.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **3b**.

### 5.3.4 Espectrometría de masas

Los complejos **3a-c** fueron caracterizados mediante espectrometría de masas, usando la técnica de bombardeo rápido de átomos ( $\text{FAB}^+$ ). Se obtuvieron espectros en los que es observable el ion molecular más una unidad  $[\text{M}]^+$ . Posteriormente, son identificables pérdidas de carbonilos metálicos, en los fragmentos:  $[\text{M} - \text{CO}]^+$ ,  $[\text{M} - 2(\text{CO})]^+$ ,  $[\text{M} - 3(\text{CO})]^+$  y  $[\text{M} - 4(\text{CO})]^+$ . Así como la pérdida del fragmento metálico  $[\text{M}+1 - \text{Fe}(\text{CO})_4]^+$ . Para ejemplificar, se presenta el espectro del complejo **3b** (Figura 19).



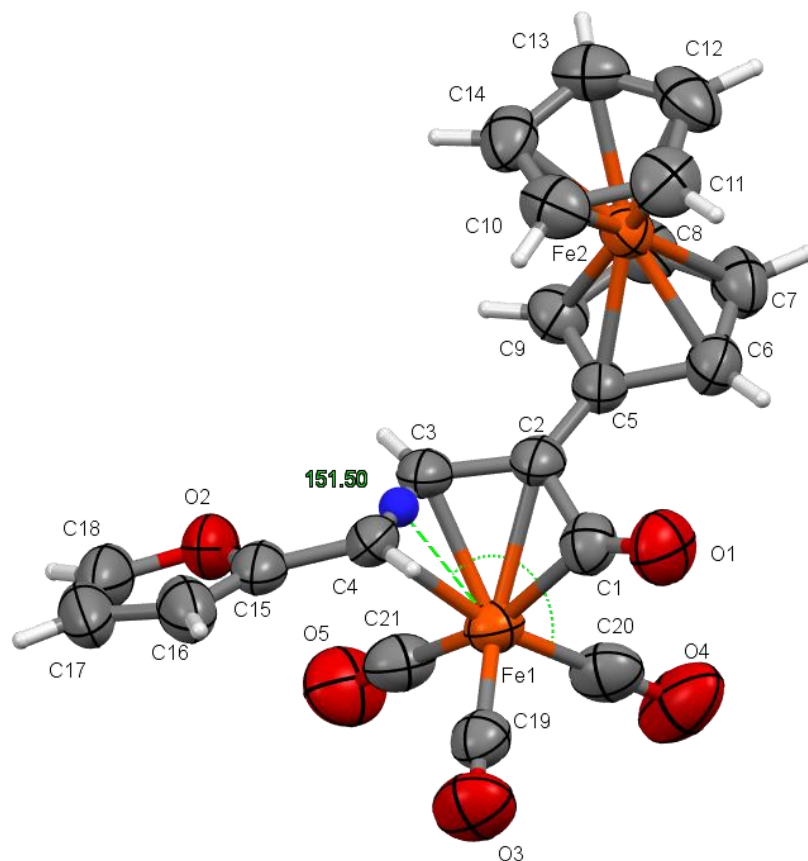
**Figura 19.** Espectrometría de masas del complejo **3b**.

### 5.3.5 Difracción de rayos X

La estructura del complejo **3a** fue corroborada mediante un estudio de difracción de rayos X. Se presenta su proyección de tipo ORTEP (Figura 20) y los datos cristalográficos en la tabla 9.

El complejo cristaliza en un sistema ortorrómbico con grupo espacial  $Pbca$ . El poliedro de coordinación muestra una geometría de bipirámide trigonal distorsionada alrededor del átomo de hierro (Fe1), esto por estar coordinado a tres unidades de CO y la coordinación  $\eta^4$  con la vinilcetena. Observando que en las posiciones axiales se encuentra el carbonilo metálico correspondiente a C20 y el vinilo de la cetena, esto se sustenta en que el ángulo formado entre el centroide del vinilo y el C20 es de  $151.50^\circ$ . En las posiciones ecuatoriales es posible encontrar a los otros carbonilos metálicos correspondientes a los átomos C19, C21, así como el carbonilo de la cetena (C1).

Al comparar las distancias de enlace de C2-C3 del complejo **2a** [1.402(3) Å] con las del complejo **3a** [C3-C4 1.398(4) Å], se observa una ligera disminución en la distancia de enlace entre los núcleos de carbono. Probablemente el centro metálico tuvo una ganancia en densidad electrónica por la presencia de la cetena.



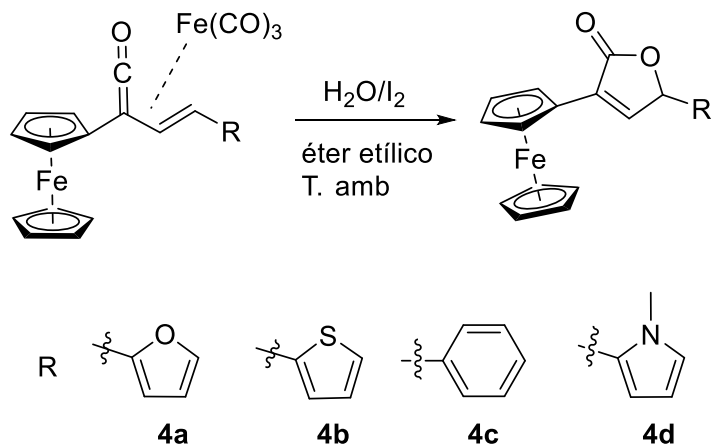
**Figura 20.** Proyección ORTEP para el complejo **3a**. Distancias de enlace (Å) selectas: Fe1-C1 1.917(3); Fe1-C2 2.147(3); Fe1-C3 2.097(3); Fe1-C4 2.185(3); Fe1-C19 1.786(4); Fe1-C20 1.765(4); Fe1-C21 1.844(4); C1-C2 1.463(4); C2-C3 1.405(4); C3-C4 1.398(4); O1-C1 1.199(3); O3-C19 1.133(3); O4-C20 1.146(4); O5-C21 1.136(4). Ángulos de enlace (°) selectos: C1-Fe1-C2 41.72(12); C1-Fe1-C4 81.18(12); C1-Fe1-C19 96.17(15); C1-Fe1-C20 89.81(15); C1-Fe1-C21 161.01(15); C2-Fe1-C19 133.04(14); C2-Fe1-C20 100.27(14); C2-Fe1-C21 119.47(13); C3-Fe1-C4 38.03(11); C3-Fe1-C19 126.16(14); C3-Fe1-C20 132.43(15); C3-Fe1-C21 92.80(13); C4-Fe1-C19 89.01(13); C4-Fe1-C20 168.79(14); C4-Fe1-C21 94.02(14); C19-Fe1-C20 98.64(15); C20-Fe1-C21 92.38(17).

**Tabla 9.** Datos cristalográficos-C del complejo **3a**

Compuesto	<b>3<sup>a</sup></b>	
<b>Fórmula</b>	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> Fe <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	
<b>Peso Molecular (g/mol)</b>	458.02	
<b>Temperatura</b>	298 K	
<b>Longitud de onda</b>	0.71073 Å	
<b>Sistema cristalino, grupo espacial</b>	Ortorrómbico, Pbc <sub>a</sub>	
<b>Parámetros de celda (Å)</b>	a= 15.1871 (7)	α= 90
	b= 10.0871 (5)	β= 90
	c= 25.1950 (10)	γ= 90
<b>Volumen (Å<sup>3</sup>)</b>	3859.7(3)	
<b>Z</b>	8	
<b>D<sub>calc</sub> (g/cm<sup>3</sup>)</b>	1.576	
<b>Coefficiente de Absorción (μ)</b>	1.532 mm <sup>-1</sup>	
<b>F(000)</b>	1856	
<b>Tamaño del cristal (mm)</b>	0.242 x 0.152 x 0.068	
<b>Θ</b>	2.56-24.56°	
<b>Índice de Rangos</b>	-18 ≤ h ≤ 18, -11 ≤ k ≤ 11, -29 ≤ l ≤ 29	
<b>No. Reflexiones colectadas</b>	29542	
<b>No. Reflexiones independientes</b>	3384 [R(int)=0.0655]	
<b>Equipo de medición</b>	Difractómetro Brucker Smart Apex CCD	
<b>Corrección por Absorción</b>	Analítico	
<b>Máximo y mínimo de transmisión</b>	0.9052 y 0.7423	
<b>Goof en F<sup>2</sup></b>	1.029	
<b>R<sub>1</sub></b>	0.0419	
<b>wR<sub>2</sub></b>	0.0406	

#### 5.4 Síntesis de 2(5*H*)-furanonas.

Obtenidos los complejos  $\eta^4$ -[vinilcetena]  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  **3a-d**, se procedió a la formación de los compuestos **4a-d** (Esquema 26). Para ello se disuelve el precursor en éter etílico y se adiciona agua (4.4 eq), una vez que la mezcla se homogeniza; se adiciona yodo (1.0 eq) a 15 °C y se deja reaccionar en un intervalo de cinco a siete horas en agitación constante a temperatura ambiente.

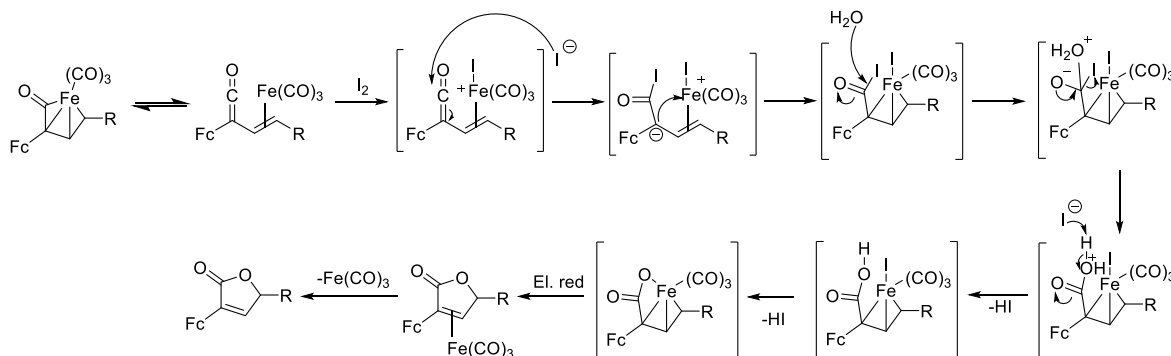


Todos los compuestos, con excepción del **4d**, fueron aislados en rendimientos moderados (Tabla 10) y caracterizados en su totalidad. El compuesto **4d** no fue obtenido en cantidades suficientes para su caracterización completa, debido al bajo rendimiento de la reacción.

**Tabla 10.** Rendimientos y puntos de fusión de los compuestos **4a-d**

Compuesto	R	Rendimiento %	p.f (°C)
<b>4a</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	65	118-120
<b>4b</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	58	124-126
<b>4c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub>	72	119-120
<b>4d</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> )	5	----

Se propone un mecanismo para la obtención de 2(5*H*)-furanonas partiendo de complejos  $\eta^4$ -[vinilcetena]  $\text{Fe}(\text{CO})_3$ , se plantea en el esquema 27.



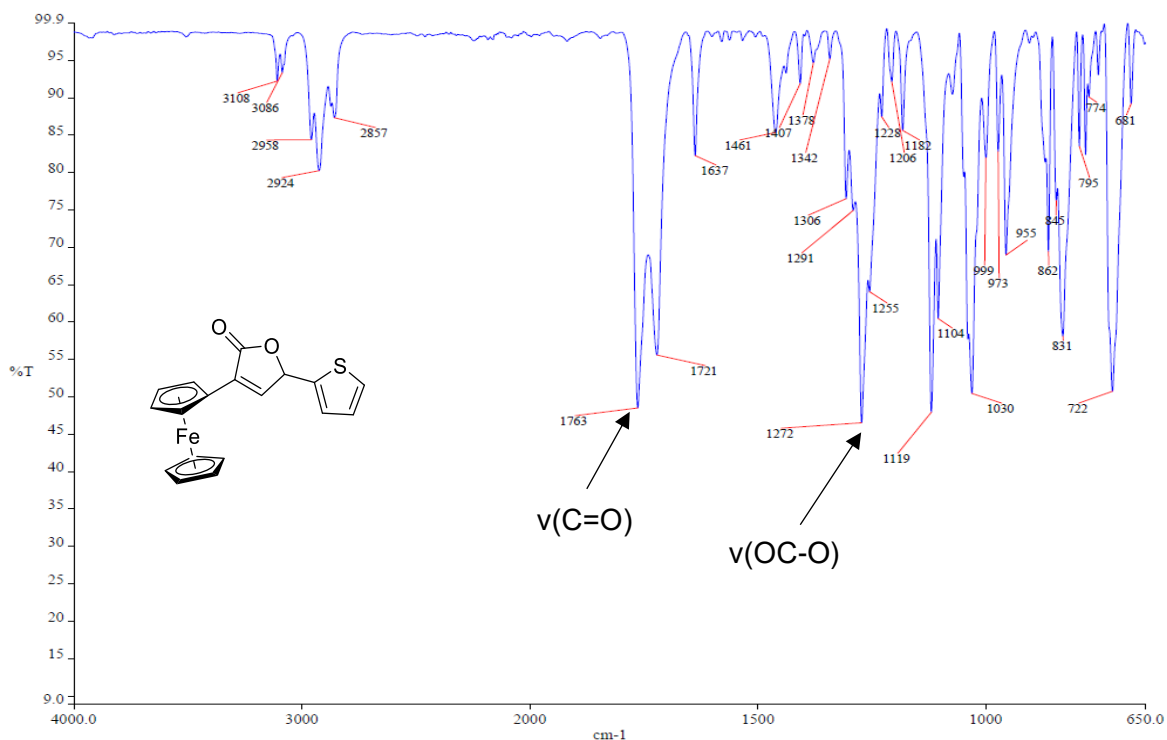
**Esquema 27.** Mecanismos de formación de 2(5H)-furanonas a partir de complejos  $\eta^4$ -[vinilcetena]  $\text{Fe}(\text{CO})_3$

Se plantea el inicio de la transformación mediante la descoordinación del fragmento metálico al bloque cumulénico. Posterior a ello, en presencia de yodo, ocurre un proceso de adición oxidante, pasando de un complejo de hierro (0) a uno de hierro (II). El yoduro generado tras la adición oxidante realiza un ataque nucleofílico al  $\text{C}_\alpha$  de la cetena, deslocalizando la carga en el  $\text{C}_\beta$  del cumuleno. Éste interactúa con el hierro para formar el complejo  $\eta^3$ - [vinil-yoduro de acilo] hierro (II).

Dicha especie, sufre un proceso de adición/eliminación por parte del agua, para la formación del ácido correspondiente; liberando en el proceso ácido yodhídrico. El nuevo complejo, mediante un proceso de metátesis, libera una segunda unidad del halo-ácido, formalizando el enlace hierro-oxígeno. Inmediatamente, ocurre una eliminación reductiva, dando lugar a la formación del heterociclo de interés, coordinado a un fragmento de hierro (0) coordinativamente insaturado. Finalizando el proceso con la liberación del fragmento orgánico.

#### 5.4.1 Espectroscopía de infrarrojo

Los espectros de IR de los compuestos **4a-c** pueden dividirse en dos zonas. La primera se encuentra en la zona de  $1750\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ , en la que se encuentran las bandas pertenecientes a los carbonilos de las lactonas  $\nu(\text{C}=\text{O})$ . La segunda, se ubica en la zona de  $1300\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$ , perteneciente a la vibración C-O de grupos éster  $\nu(\text{OC-O})$ . Para ejemplificar, se muestra el espectro de IR del compuesto **4b** (Figura 21).



**Figura 21.** Espectro de IR del compuesto **4b**.

En la tabla 11 se muestran los datos espectroscópicos de IR obtenidos para los demás compuestos.

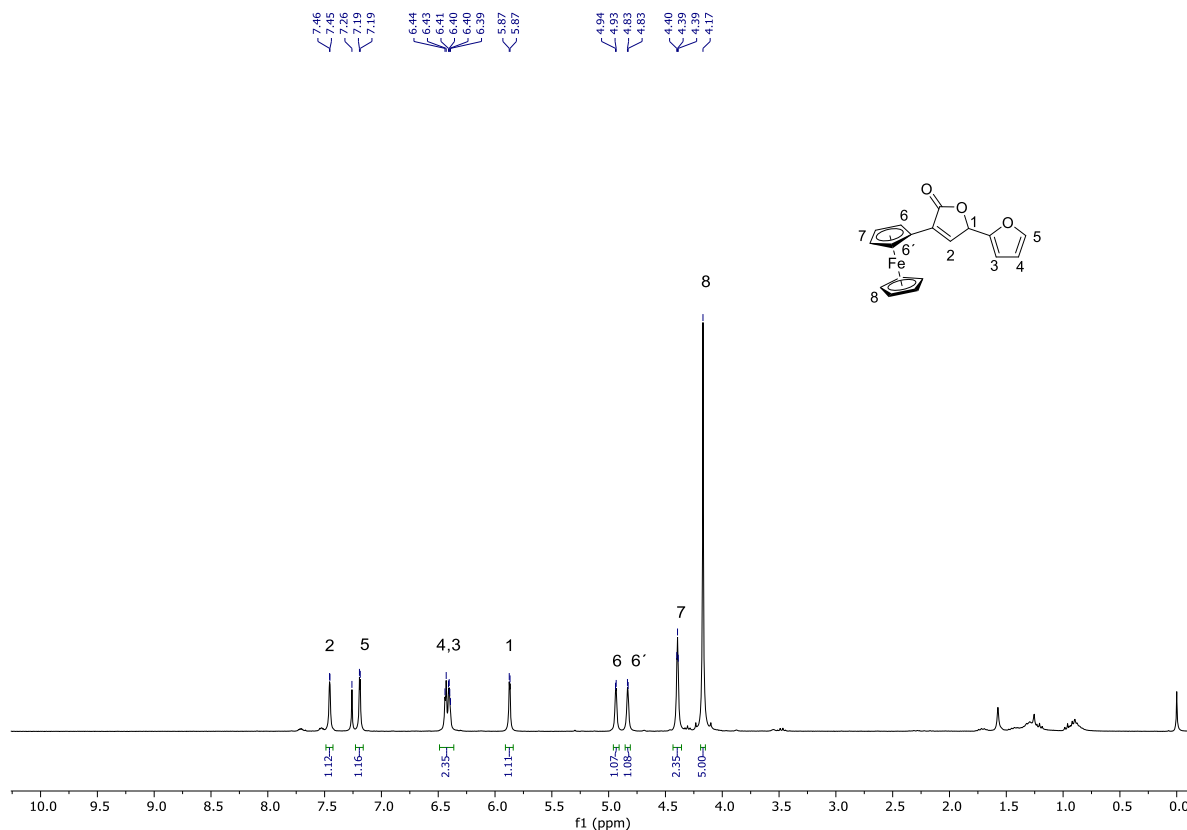
**Tabla 11.** Datos espectroscópicos de infrarrojo para **4a-c**  $v(\text{cm}^{-1})$ .

Compuesto	R	$v(\text{C=O})$	$v(\text{OC-O})$
<b>4a</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	1743	1281
<b>4b</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	1736	1272
<b>4c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub>	1741	1284

#### 5.4.2 Espectroscopía de <sup>1</sup>H-RMN

Los desplazamientos químicos de los compuestos **4a-c** son similares entre sí. Tomando como ejemplo el compuesto **4a** (Figura 22), se encuentra el hidrógeno de la olefina (H<sub>2</sub>) en 7.46 ppm, posteriormente se observan las señales correspondientes al anillo de furano. A continuación, podemos ver en 5.87 ppm el hidrógeno vecinal al oxígeno de la furanona. Adicionalmente, se diferencian las señales de H<sub>6</sub> y H<sub>6'</sub>, siendo éstas 4.94 y 4.83 ppm, respectivamente.





**Figura 22.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **4a**.

En la tabla 12 se muestran los desplazamientos químicos de H1 y H2 de las 2(5H)-furanonas.

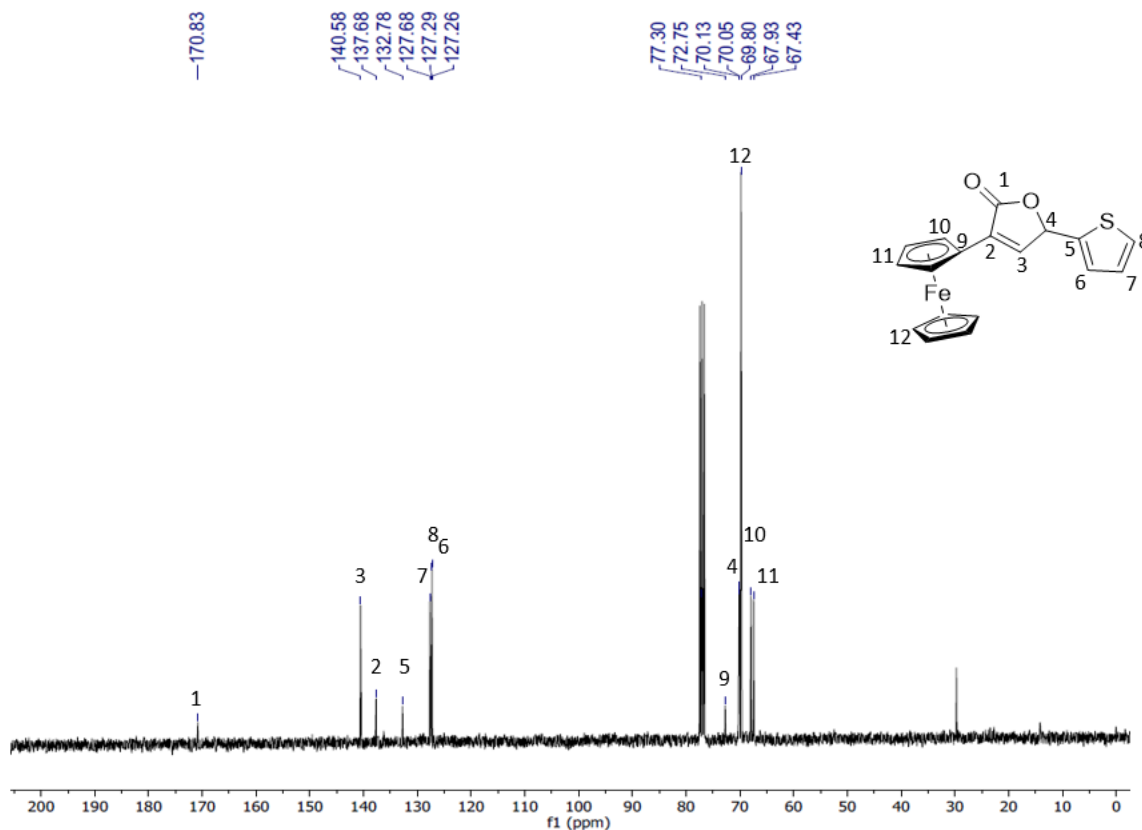
**Tabla 12.** Comparativa de los desplazamientos de H1 y H2 entre **4a**, **4b** y **4c**.

R	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
<b>Compuesto</b>	<b>4a</b>	<b>4b</b>	<b>4c</b>
$\delta\text{H1 (ppm)}$	5.87	6.11	5.86
$\delta\text{H2 (ppm)}$	7.46	7.40	7.40

#### 5.4.3 Espectroscopía de $^{13}\text{C}$ -RMN

En los compuestos **4a** y **4c**, se pueden observar las señales de los carbonos de los carbonilos en 170.8 y 171.8 ppm respectivamente. En el caso del compuesto **4b** no se observa una señal asociada a este grupo, probablemente no tenga el mismo proceso de relajación que el resto de la molécula.

En el espectro del compuesto **4b** (Figura 23), se observa: C3 en 140.6 ppm, C4 en 72.75 ppm; las señales del anillo de tiofeno se observan de 132.8 a 127.3 ppm, las señales del fragmento ferrocénico van de 77.3 a 67.4 ppm.



**Figura 23.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **4b**.

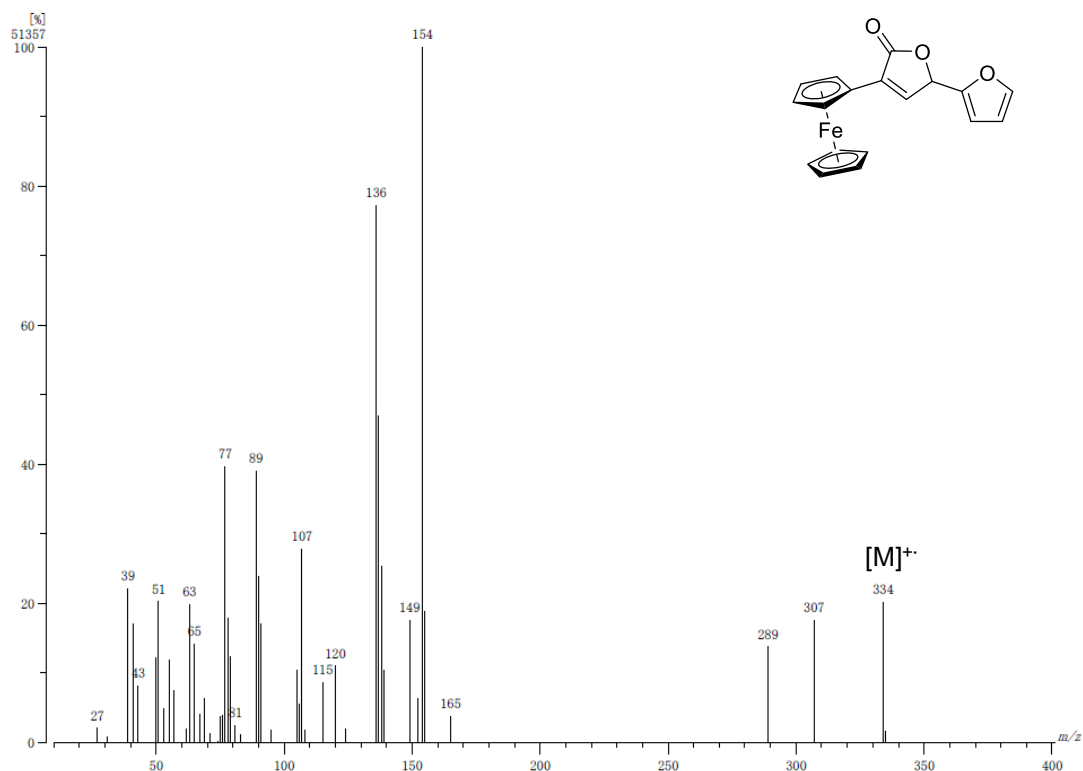
En la tabla 13 se muestran los desplazamientos correspondientes a los anillos de 2(5*H*)-furanona para los compuestos **4a-c**.

**Tabla 13.** Desplazamientos de los anillos de 2(5*H*)-furanona de los compuestos **4a-c**.

Compuesto	R	$\delta\text{C1}$ (ppm)	$\delta\text{C2}$ (ppm)	$\delta\text{C3}$ (ppm)	$\delta\text{C4}$ (ppm)
<b>4a</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$	----	138.18	143.88	75.13
<b>4b</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	170.83	132.78	140.58	70.13
<b>4c</b>	$\text{C}_5\text{H}_6$	171.70	135.24	142.63	82.3

#### 5.4.4 Espectrometría de masas

Se confirmaron las masas moleculares de los compuestos **4a-c** mediante FAB<sup>+</sup>, encontrando el fragmento [M]<sup>+</sup> en los tres casos. Se ejemplifica con el espectro del compuesto **4a** (Figura 24).



**Figura 24.** Espectrometría de masas del compuesto **4a**.

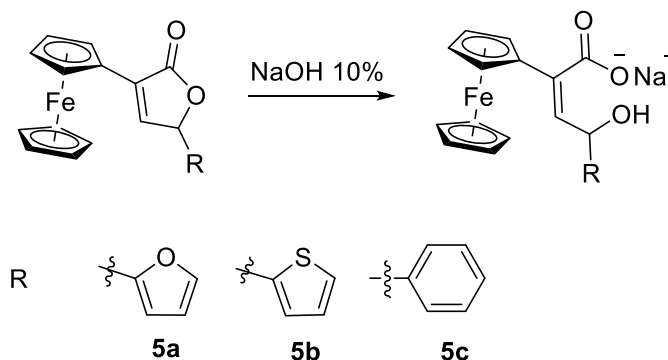
Adicionalmente, se determinaron las masas exactas de los tres compuestos. En la tabla 14 se muestran las masas correspondientes a los compuestos **4a-c**.

**Tabla 14.** Masas de los compuestos **4a-c**.

Compuesto	R	Masas baja resolución	Masas alta resolución calculada	Masas alta resolución observada
<b>4a</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	335	335.0371	335.0361
<b>4b</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	350	350.0064	350.0064
<b>4c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub>	344	344.0500	344.0495

## 5.5 Síntesis de (*Z*)-4-hidroxi-2-butenoatos de sodio.

Caracterizados los compuestos **4a-c**, se decidió realizar la apertura del anillo de furanona (Esquema 28). Esto con la finalidad de observar si la apertura podría modificar la actividad biológica de los compuestos anillados. Para ello se disuelven las furanonas en la mínima cantidad de alcohol etílico a 32 °C, se procede a adicionar una solución de NaOH 10% (2.0 eq). Se deja en agitación a la temperatura mencionada en un intervalo de 30 a 60 minutos.



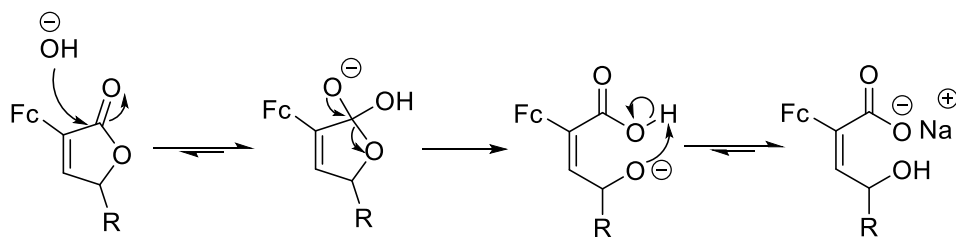
**Esquema 28.** Síntesis de (*Z*)-4-hidroxi-2-butenoatos de sodio

Todos los compuestos, fueron aislados en excelentes rendimientos (Tabla 15). La obtención de los puntos de fusión no fue determinable con el equipo Stuart Melting Point SMP10, debido a que no fundieron o descompusieron aun cuando la temperatura llegó cerca de los 300 °C.

**Tabla 15.** Rendimientos de los compuestos **5a-c**

Compuesto	R	Rendimiento %
<b>5a</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	98
<b>5b</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	95
<b>5c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub>	92

En el esquema 29, se propone un mecanismo de hidrólisis básica de estos ésteres cíclicos para la obtención de (*Z*)-4-hidroxi-2-butenoatos de sodio partiendo de 2(5*H*)-furanonas.



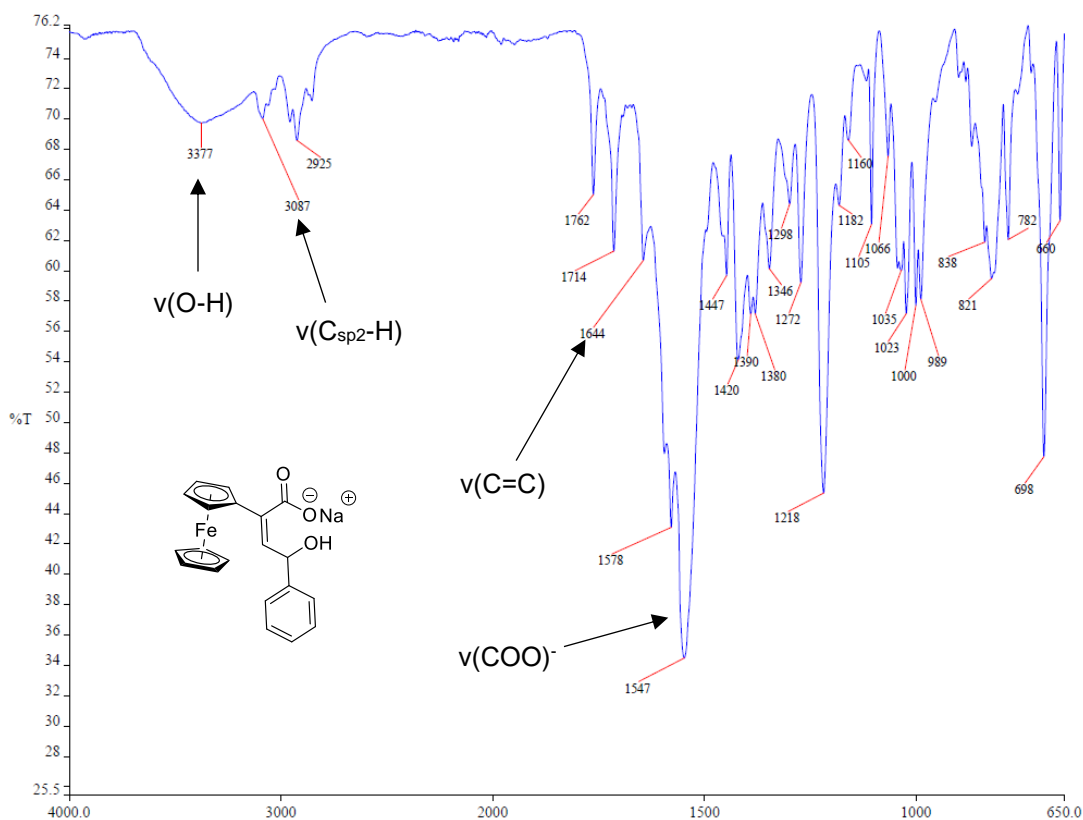
**Esquema 29.** Mecanismos de formación de (*Z*)-4-hidroxi-but-2-enoatos de sodio

La reacción con el ataque nucleofílico del ion hidróxido al carbonilo de la furanona, el par de electrones se deslocaliza al oxígeno. Dicho par se mueve para generar el doble enlace del carboxilato, realizando la ruptura del enlace tipo éster de la lactona. Posteriormente, ocurre un intercambio del protón del ácido carboxílico al alcóxido, formando la base conjugada más estable.

### 5.5.1 Espectroscopía de infrarrojo

Los espectros de IR de los compuestos **5a-c** pueden dividirse en dos zonas. La primera se encuentra en la zona de  $3300\text{ cm}^{-1}$ , en la que se encuentran las bandas pertenecientes a los grupos alcohol  $\nu(\text{O-H})$ . La segunda, se observa en el intervalo de  $1570\text{-}1547\text{ cm}^{-1}$ , perteneciente a la vibración de grupos carboxilo  $\nu(\text{COO})^-$ .<sup>60</sup> Para ejemplificar, se muestra el espectro de IR del compuesto **5c** (Figura 25).

<sup>60</sup> E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher. *Structure Determination of Organic Compounds*. Springer, Verlag Berlin Heidelberg, **2009**



**Figura 25.** Espectro de IR del compuesto **5c**.

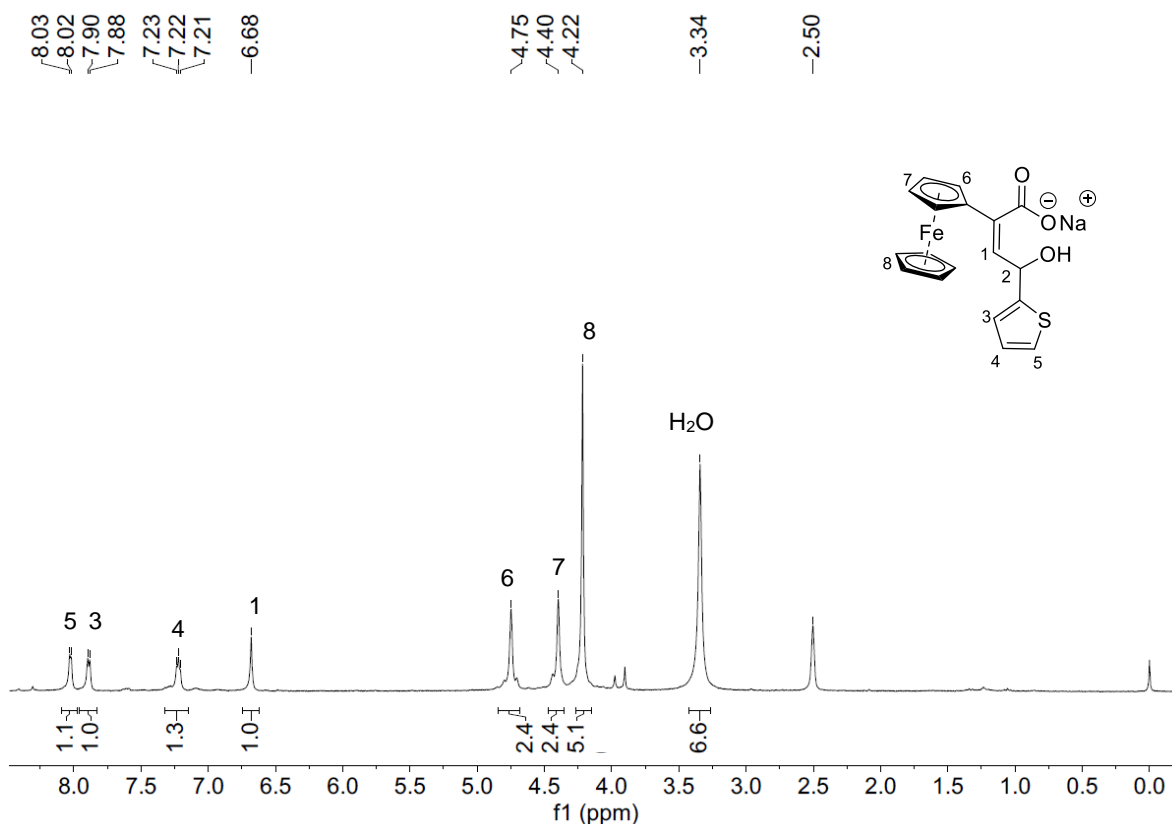
En la tabla 16 se muestran los datos espectroscópicos de IR obtenidos para los demás compuestos.

**Tabla 16.** Datos espectroscópicos de infrarrojo para **5a-c**  $v(\text{cm}^{-1})$ .

Compuesto	R	$v(\text{O-H})$	$v(\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H})$	$v(\text{C}=\text{C})$	$v(\text{COO}^-)$
<b>5a</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$	3500-2000	3096	1646	1570
<b>5b</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	3328	3115	1642	1562
<b>5c</b>	$\text{C}_5\text{H}_6$	3377	3087	1644	1547

### 5.5.2 Espectroscopía de $^1\text{H}$ -RMN

Los desplazamientos químicos de los compuestos **5a-c** son similares entre sí. Tomando como ejemplo el compuesto **5b** (Figura 26), se encuentran las señales correspondientes al anillo de tiofeno en el intervalo de 8.03 a 7.21 ppm, posteriormente se encuentra el hidrógeno de la olefina (H1) en 6.68 ppm.



**Figura 26.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN en  $\text{DMSO-d}_6$  del compuesto **5b**.

En la tabla 17 se muestran los desplazamientos químicos de H1 de (*Z*)-4-hidroxi-2-butenoatos de sodio.

**Tabla 17.** Comparativa de los desplazamientos de H1 entre **5a**, **5b** y **5c**.

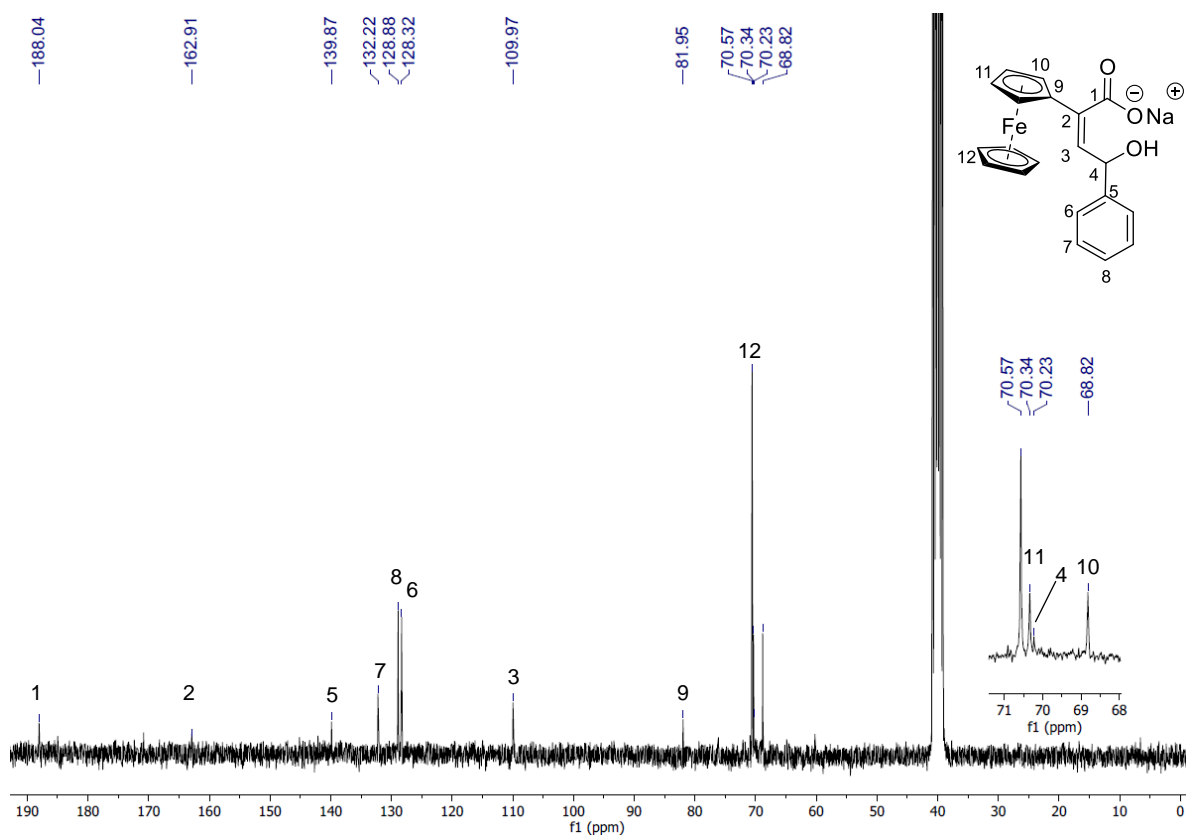
R	$\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$	$\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	$\text{C}_5\text{H}_6$
<b>Compuesto</b>	<b>5a</b>	<b>5b</b>	<b>5c</b>
<b><math>\delta\text{H1}</math> (ppm)</b>	6.34	6.68	6.73

Cabe destacar que el compuesto **5a** no fue soluble en los disolventes deuterados de uso común, por lo que no fue posible observar la multiplicidad de las señales.

### 5.5.3 Espectroscopía de $^{13}\text{C}$ -RMN

El comportamiento de los compuestos **5b** y **5c**, es similar entre sí. Se toma como ejemplo el espectro del compuesto **5c** (Figura 27), se observa: C1 en 188.0, C2 en 162.9, C3 en 110.0 ppm, C4 en 70.2 ppm; las señales del anillo de fenilo (C5-C8)

se observan de 139.87 a 128.32 ppm, las señales del fragmento ferrocénico (C9-C12) van de 81.95 a 60.82 ppm.



**Figura 27.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN en  $\text{DMSO-d}_6$  del compuesto **5c**.

En el caso del compuesto **5a**, debido a la baja solubilidad en  $\text{DMSO-d}_6$  e incluido en  $\text{D}_2\text{O}$  no fue posible obtener información de un espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN.

En la tabla 18 se muestran los desplazamientos correspondientes de los átomos C1 a C4 para los compuestos **5b** y **5c**.

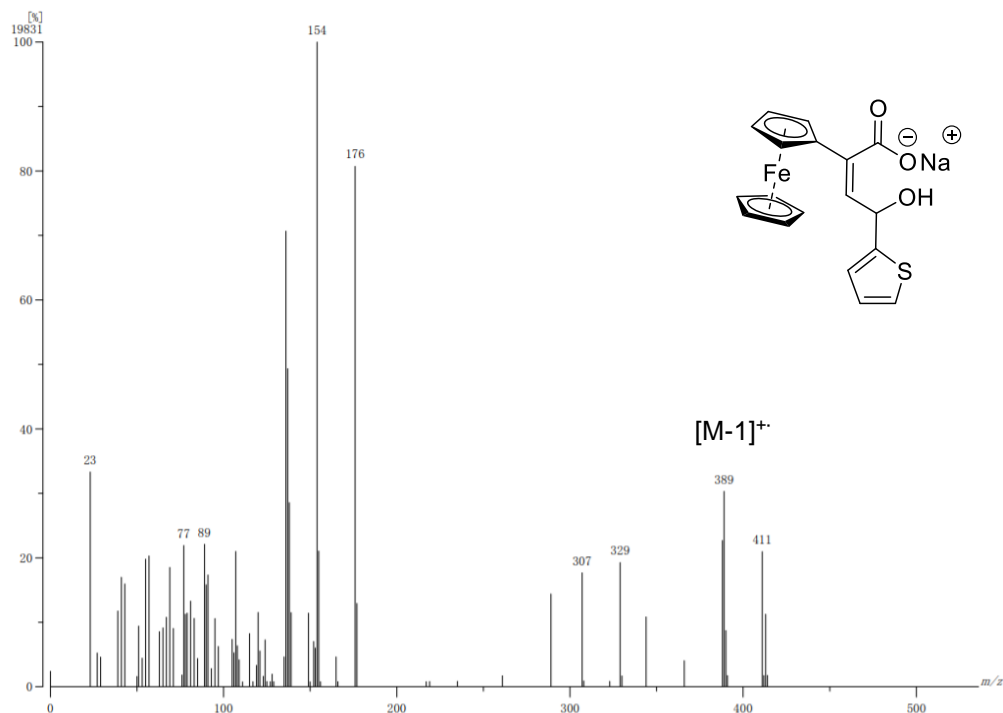
**Tabla 18.** Desplazamientos de C1 a C4 de los compuestos **5b** y **5c**.

Compuesto	R	$\delta\text{C1}$ (ppm)	$\delta\text{C2}$ (ppm)	$\delta\text{C3}$ (ppm)	$\delta\text{C4}$ (ppm)
<b>5b</b>	$\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$	180.63	163.33	109.95	70.43
<b>5c</b>	$\text{C}_5\text{H}_6$	188.04	162.91	109.97	70.23



#### 5.4.4 Espectrometría de masas

Se confirmaron las masas moleculares de los compuestos **5a-c** mediante FAB<sup>+</sup>, encontrando el fragmento [M-1]<sup>+</sup> en los tres casos. Se ejemplifica con el espectro del compuesto **5b** (Figura 28).



**Figura 28.** Espectrometría de masas del compuesto **5b**.

Adicionalmente, se determinaron las masas exactas de los tres compuestos. En la tabla 14 se muestran las masas correspondientes a los compuestos **5a-c**.

**Tabla 14.** Masas de los compuestos **5a-c**.

Compuesto	R	Masas baja resolución	Masas alta resolución calculada	Masas alta resolución observada
<b>4a</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O	374	374.0217	374.02320
<b>4b</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S	390	389.99890	389.99726
<b>4c</b>	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub>	384	384.04247	384.04263

## 5.6 Pruebas Biológicas.

Como se mencionó en los antecedentes, las furanonas presentan un amplio espectro de propiedades biológicas. De forma específica se ha visto que las 2(5H)-furanonas con sustitución en las posiciones tres y cinco, presentan una alta selectividad y potencia como agentes antifúngicos.<sup>1</sup>

Teniendo esto en mente se realizaron algunas pruebas biológicas preliminares en tres cepas de levaduras: *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. krusei*. Estas fueron escogidas como modelos biológicos debido a la alta morbilidad que provocan en medios nosocomiales y pacientes inmunocomprometidos.<sup>61</sup> Aunado a esto, el uso indiscriminado de agentes quimioterapéuticos ha generado esquemas de resistencia a los tratamientos disponibles en el mercado, siendo esta la segunda causa de micosis invasiva.<sup>62</sup>

Las pruebas fueron realizadas por el laboratorio de la Dra. Mayra Cuellar de la Universidad Autónoma de Guanajuato siguiendo el protocolo que a continuación se describe.<sup>63</sup>

Las cepas de *Candida* fueron obtenidas de la colección del Departamento de Microbiología, ENCB-IPN. Las levaduras fueron cultivadas en medio YPD cuya composición es la siguiente: 2% glucosa, 2% Peptona de gelatina, 1% Extracto de levadura y 2% Agar. De estos cultivos se sembró una asada en 250 mL de medio líquido YPD con la siguiente composición: 2% glucosa, 2% Peptona de gelatina y 1% extracto de levadura. Los cultivos de las levaduras fueron incubados a 28 °C durante 48 h y después diluidos en agua estéril desionizada hasta obtener una OD<sub>600nm</sub> de 1.0, 0.5 y 0.1 x 10<sup>6</sup> células. Las fases estacionarias fueron cultivadas en medio YPD por 48 h a 28°C, colocando discos impregnados con 50 µL de una

---

<sup>61</sup> (a) C.Y. Low, C. Rotstein, *F1000 Med. Rep.*, **2011**, 3. (b) M. Cuéllar-Cruz, G. Gutiérrez-Sánchez, E. López-Romero, E. Ruiz-Baca, J. C. Villagómez-Castro, L. Rodríguez-Sifuentes *Eur. J. Biol.* **2013**, *8(4)*, 337-345.

<sup>62</sup> (a) Ch.R Cruz., L.E. Piontelli, *Rev. Chilena Infectol.* **2011**, *28*, 123–129. (b) S. Silva, M. Negri, M. Henriques, R. Oliveira, D.W. Williams, J. Azeredo. *FEMS Microbiol. Rev.*, **2011**, *36*, 288– 305

<sup>63</sup> F. Ausubel, R. Brent, R.E. Kingston, D.D. Moore, J.G. Seidman, J.A. Smith, et al., *Current protocols in molecular biology*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY., **2001**

solución de los compuestos **5a-c** resuspendidos en DMSO en una concentración de 0.8 mM.

Las primeras pruebas fueron realizadas para los compuestos **5a-c**, al ser más solubles en un medio acuoso. En las imágenes incluidas en la figura 29, se observa que los compuestos de apertura de las furanonas generan halos de inhibición bien definidos, lo que nos hace estimar su potencial como antifúngicos. Como parte de las perspectivas de este trabajo se llevará cabo un estudio biológico detallado de la actividad antifúngica de estos compuestos y se determinará el posible mecanismo de acción.



**Figura 29.** Halos de inhibición de los compuestos **5a-c** en cepas de *Candida* con D.O=1.0

## 6. Conclusiones

- Se sintetizó una familia de  $\eta^4$ -vinilcetena Fe (0), que incluyen en su estructura anillos heterocíclicos  $\pi$ -excesivos, empleando una reacción de carbonilación en condiciones suaves con rendimientos moderados.
- Se estandarizaron condiciones de reacción para la obtención de una familia de 2(5*H*)-furanonas con rendimientos moderados, mediante una secuencia adición nucleofílica/acoplamiento carbono-oxígeno.
- Se caracterizaron la mayoría de los intermediarios y productos finales mediante técnicas espectroscópicas convencionales.
- Se sintetizó y caracterizó una familia de derivados de 4-hidroxi-but-2-enoatos de sodio.
- Se realizaron pruebas preliminares para demostrar actividad antifúngica en cepas de *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. krusei*, con resultados prometedores.

## 7. Sección experimental

### Metodología experimental

El seguimiento de reacción es realizado mediante cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromato placas de gel de sílice en aluminio (Alugram Sil G/UV<sub>254</sub>) como fase estacionaria y sistemas de elución hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como fase móvil. Como reveladores se emplean luz ultravioleta ( $\lambda=254$  nm) y vapor de I<sub>2</sub>.

Para la purificación de ciertos precursores y productos, fue necesario el uso de cromatografía en columna, o bien, en placa preparativa. La cromatografía en columna fue realizada haciendo uso como fase estacionaria gel de sílice (malla 60-200) y mezclas de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como fase móvil. En el caso de la cromatografía en placa preparativa, los cromatofolios fueron elaborados con MN-Sílica Gel/UV<sub>254</sub> para cromatografía en capa fina para placas 20x20 cm.

### 7.1 Reactivos y equipos.

-Reactivos y disolventes-

Los reactivos (Sigma Aldrich®) y disolventes, con excepción del nonacarbonilo de dihierro, fueron adquiridos por proveedores comerciales y se utilizaron sin ningún tratamiento previo.

-Equipos-

La determinación de puntos de fusión se realizó con aparato Stuart Melting Point SMP10 y los valores no están corregidos.

La caracterización espectroscópica de RMN, tanto para <sup>1</sup>H (300 MHz) y <sup>13</sup>C (75 MHz), fue realizada en un equipo Bruker 300. Utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) con tetrametilsilano (TMS), como referencia. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales se reporta: simple (s), doble (d), doble de dobles (dd), triple (t) y múltiple (m).

Para la espectroscopía de masas fue utilizado el equipo JEOL JMS-AX505 a 70 eV, presión de  $10^{-5}$  mmHg a  $10^{-4}$  mmHg, utilizando la técnica de bombardeo rápido con átomos (FAB<sup>+</sup>, por sus siglas en inglés).

El análisis por difracción de rayos-X de monocristal se llevó a cabo en un difractómetro Brüker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de K $\alpha$  (071070 Å), mientras Cristales adecuados de los compuestos **2a** y **3a** adecuados para su estudio por difracción de rayos X se cultivaron por evaporación lenta de una mezcla de disolventes cloroformo/benceno a -5 °C. El análisis se llevó a cabo en un difractómetro Brüker SMART APEX CCD equipado con un detector de área de radiación monocromática de K $\alpha$  (071070 Å). Las ausencias sistemáticas y estadísticas de intensidad fueron utilizados en las determinaciones de los grupos espaciales. La resolución estructural de los compuestos se realizó por métodos directos<sup>64</sup> mediante el programa SHELXTL v6.10<sup>65</sup> y fue refinado por el método de mínimos cuadrados (Full Matrix Least-Squares F2). Las distancias interatómicas se expresan en (Å) y los ángulos en (°).

#### -Pruebas Biológicas-

Para realizar los ensayos se utilizaron cepas de *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. krusei*, obtenidas de la colección del Departamento de Microbiología, ENCB-IPN.

Las levaduras fueron cultivadas en medio YPD cuya composición es la siguiente:

- 2% glucosa
- 2% Peptona de gelatina
- 1% Extracto de levadura
- 2% Agar

---

<sup>64</sup> G. Altomare, C. Cascarano, A. Giacobazzo, M.C. Burla, G. Polidori, M. Canalli, *J. Appl. Crystallogr.*, **1994**, 27, 435-436.

<sup>65</sup> M. G. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112-122.

De estos cultivos se sembró una asada en 250 mL de medio líquido YPD con la siguiente composición:

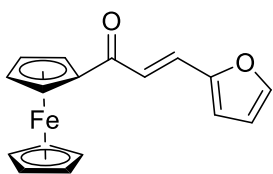
- 2% glucosa
- 2% Peptona de gelatina
- 1% Extracto de levadura

## Capítulo 8. Procedimiento experimental y datos espectroscópicos

### 8.1 Síntesis de cetonas $\alpha$ , $\beta$ -insaturadas

Se adicionan, en un matraz bola de 100 mL, los equivalentes de NaOH (3.0 eq.) disueltos en 30 mL de etanol (EtOH); posteriormente, en un baño de hielo se adiciona el aldehído (1.1 eq) y se adiciona el acetilferroceno (1.0 eq, 500 mg). La reacción se deja en agitación de 5 a 8 horas, llevando el seguimiento por CCF. Al término de la reacción, se concentra el crudo de reacción y se le realizan lavados con agua destilada, llegando a pH=7. El sólido resultante se deja secar en el vacío. Obteniendo rendimientos de 91 al 95%.

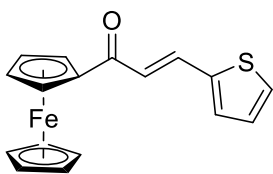
#### (1a). (E)-1-ferrocenil-3-(furan-2-il) prop-2-en-1-ona



**ATR-FTIR  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :** ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ ) 3083  $\text{cm}^{-1}$ , ( $\text{C}=\text{O}$ ) 1648  $\text{cm}^{-1}$ , ( $\text{C}=\text{C}$ ) 1588  $\text{cm}^{-1}$ ;  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 7.49 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.97 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 6.62

(d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 4.83 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 4.14 (s, 5H);  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 192.74, 151.881, 144.35, 127.13, 120.71, 115.40, 112.59, 80.72, 72.74, 70.12, 69.71. Sólido marrón (96%). p.f. (158-160 °C).

#### (1b). (E)-1-ferrocenil-3-(tiofen-2-il) prop-2-en-1-ona.

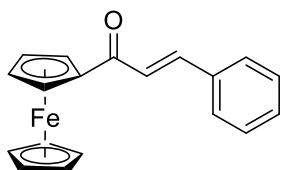


**ATR-FTIR  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :** ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ ) 3107  $\text{cm}^{-1}$ , ( $\text{C}=\text{O}$ ) 1640  $\text{cm}^{-1}$ , ( $\text{C}=\text{C}$ ) 1579  $\text{cm}^{-1}$ ;  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 7.93 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H),

6.95 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.60 (s, 2H) y 4.24 (s, 5H);  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 192.5, 140.7, 133.3, 131.4, 128.3, 127.9, 122.0, 80.6, 72.8, 70.2, 69.7. Sólido cristalino marrón (95%). p.f. (136-137 °C).



**(1c). (E)-1-ferrocenil-3-(fenil) prop-2-en-1-ona.**



**ATR-FTIR  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :** ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ )  $3101 \text{ cm}^{-1}$ , ( $\text{C}=\text{O}$ )  $1648 \text{ cm}^{-1}$ , ( $\text{C}=\text{C}$ )  $1594 \text{ cm}^{-1}$ ;  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $300 \text{ MHz}$ )  $\delta(\text{ppm})$ :** 7.80 (d, 1H, H3,  $J=15,6 \text{ Hz}$ ), 7.66 (s, 2H, H5), 7.42 (s, 3H, H6 y H7),

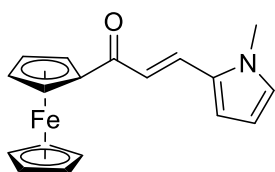
7.13 (d, 1H, H2,  $J=15,6\text{Hz}$ ), 4.91 (s, 2H, H9), 4.59 (s, 2H, H10), 4.22 (s, 5H, H11);

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $75 \text{ MHz}$ )  $\delta(\text{ppm})$ :** 193.0, 140.8, 135.3, 130.2, 129.0, 128.3, 123.1,

80.5, 72.8, 70.2, 69.8. **E.M. ( $\text{IE}^+$ ,  $70\text{eV}$ )  $m/z$  (%):** 316 (100)  $[\text{M}]^+$ ; 251 (16)  $[\text{M-Cp}]^+$ ;

121 (9)  $[(\text{Cp-Fe})]^+$ . Sólido morado (92%) p.f. ( $134\text{-}135 \text{ }^\circ\text{C}$ ).

**(1d). (E)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-ferrocenilprop-2-en-1-ona.**



**ATR-FTIR  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :** ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ )  $3107 \text{ cm}^{-1}$ , ( $\text{C}=\text{O}$ )  $1636 \text{ cm}^{-1}$ , ( $\text{C}=\text{C}$ )  $1572 \text{ cm}^{-1}$ ;  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $300 \text{ MHz}$ )  $\delta(\text{ppm})$ :** 7.77 (d,  $J=15.0 \text{ Hz}$ , 1H), 6.91 (d,  $J=15.0 \text{ Hz}$ , 1H), 6.81 (s, 2H), 6.23 (s,

1H), 4.89 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.20 (s, 5H), 3.78 (s, 3H);  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $75 \text{ MHz}$ )**

**$\delta(\text{ppm})$ :** 192.87, 144.89, 128.46, 127.09, 118.38, 111.18, 80.05, 72.39, 70.03,

69.57, 34.38.

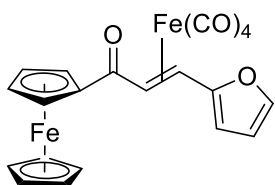
**8.2 Síntesis de complejos tetracarbonil $[\eta^2\text{-(1-ferrocenil-3-arylprop-2E-en-1-ona)]$  hierro (0).**

En un matraz de bola de 50 mL, previamente secado a  $120 \text{ }^\circ\text{C}$  en estufa, se coloca la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada (1.0 eq) con el complejo nonacarbonildihierro  $[\text{Fe}_2(\text{CO})_9]$  (1.5 eq). Una vez purgado el matraz con Argón, se adicionan 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro, dejándose en agitación por cuatro horas y media.

Una vez terminado el tiempo de reacción, se realiza una columna de filtración rápida, usando como fase estacionaria celita y como fase móvil  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La mezcla filtrada se concentra, dejando un sólido marrón correspondiente al complejo.

Los complejos **2a** y **2b** son inestables en solución, impidiendo así su caracterización por RMN. En el caso del complejo **2c**, al ser más inestable que los demás, fue llevado a las siguientes etapas sin aislarse.

**(2a)  $\eta^2$ -[(E)-3-furanil-1-ferrocenilprop-2-en-1-ona]tetracarbonilhierro (0).**



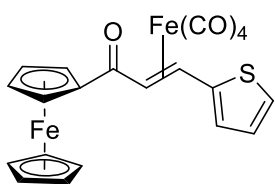
**ATR-FTIR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** (MC=O) 2090, 2009, 1989, 1968,

(C=O)1650. **MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 474 (20) [M]<sup>+</sup>, 446 (5) [M -

CO]<sup>+</sup>, 418 (10) [M -2CO]<sup>+</sup>, 390 (90) [M -3CO]<sup>+</sup>, 362 (55) [M -

4CO]<sup>+</sup>, 306 (75) [M -Fe(CO)<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. Sólido marrón (95%).  $p_{desc}$  (70-72 °C).

**(2b)  $\eta^2$ -[(E)-3-tiofenil-1-ferrocenilprop-2-en-1-ona]tetracarbonilhierro (0).**



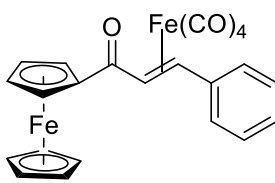
**ATR-FTIR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** (MC=O) 2092, 2013, 1987, 1971,

(C=O)1640. **MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 491 (15) [M+1]<sup>+</sup>, 463 (5)

[M+1-CO]<sup>+</sup>, 434 (5) [M -2CO]<sup>+</sup>, 406 (100) [M -3CO]<sup>+</sup>, 378 (63)

[M -4CO]<sup>+</sup>, 322 (80) [M -Fe(CO)<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. Sólido marrón (96%).  $p_{desc}$  (72-74 °C).

**(2c)  $\eta^2$ -[(E)-3-fenil-1-ferrocenilprop-2-en-1-ona]tetracarbonilhierro (0).**



**ATR-FTIR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** (MC=O) 2090, 2025, 2010, 1980,

(C=O)1624. **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 7.42 - 7.32

(m, 4H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 5.33 (d, 1H,  $J$  = 12.0 Hz), 4.97 (s,

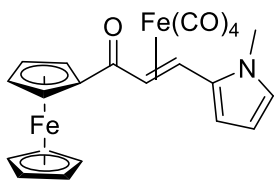
2H), 4.85 (d, 1H,  $J$  = 12.0 Hz), 4.60 (s, 2H), 4.28 (s, 5H). **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)**

**$\delta$  (ppm):** 207.5, 142.5, 129.0, 126.7, 126.0, 79.6, 72.5, 72.3, 70.1, 68.7, 57.1, 49.9.

**HR- MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$**  para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: calculada 484.9775, observada

484.9767. Error (ppm): -1.6. Sólido marrón (92%).  $p_{desc}$  (134-135 °C).

**(2d)  $\eta^2$ -[(E)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1-ferrocenilprop-2-en-1-ona]tetracarbonilhierro (0).**



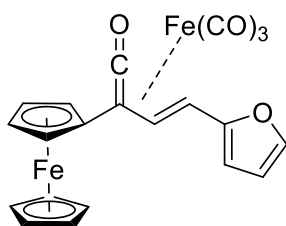
**ATR-FTIR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>):** (MC=O) 2086, 2065, 2003, 1977, (C=O)1642. **MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 487 (5) [M]<sup>+</sup>, 459 (5) [M+1-CO]<sup>+</sup>, 431 (8) [M -2CO]<sup>+</sup>, 403 (85) [M -3CO]<sup>+</sup>, 375 (55) [M -4CO]<sup>+</sup>, 319 (90) [M -Fe(CO)<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. Sólido marrón (91%).  $p_{desc}$  (52-54 °C).

**8.3 Síntesis de complejos  $\eta^4$ - [vinil cetena] Fe(CO)<sub>3</sub> (0).**

En un matraz de bola de dos bocas se coloca el complejo  $\eta^2$ - [vinil cetona] correspondiente (1.0 eq), se disuelve en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lleva la temperatura del sistema a -78 °C. Una vez llegada a dicha temperatura, se realiza la adición del MeLi (1.1 eq) a goteo, se deja en agitación a baja temperatura durante 20 minutos. Transcurrido el tiempo pertinente, se hace el intercambio de atmósfera de argón a CO a -20 °C, perpetrado el intercambio se lleva el sistema a temperatura ambiente y se deja reaccionar en agitación constante durante 4 horas.

La mezcla de reacción se filtra en una columna de celita y se eluye con el disolvente de la mezcla de reacción. Se concentra a presión reducida y se purifica por columna de gel de sílice como fase estacionaria y combinación de hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como fase móvil. Se obtiene compuestos sólidos, naranjas o marrones, estables a temperatura ambiente.

**(3a).  $\eta^4$ -[(E)-1-ferrocenil-3-(furan-2-il) prop-2-en-1-ona]tricarbonilhierro.**

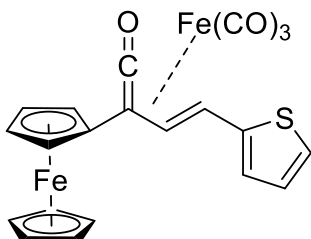


**ATR-FTIR  $\nu$ (cm<sup>-1</sup>):** (MC=O) 2052 and 1978, (C=C=O) 1735; **<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$ (ppm):** 7.40 (d, 1H), 6.50 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 4.54 (t, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.26 (d, 2H), 4.17 (s, 5H), 3.70 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta$ (ppm):** 234.51, 152.96, 142.99, 112.16, 89.29, 75.67, 70.34, 70.07, 69.79, 68.18, 65.49, 54.19, 50.51. **MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 458 (15) [M], 430 (10) [M -CO], 402 (52) [M -2CO], 374 (29) [M -3CO], 346 (92) [M -4CO], 290 (5)

[M -Fe(CO)<sub>4</sub>]. **HR- MS (FAB<sup>+</sup>) m/z** para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: calculada 457.9540, observada 457.9549. Sólido marrón (63%). p<sub>desc</sub> (134-136 °C).

**(3b). η<sup>4</sup>-[(E)-1-ferrocenil-3-(tiofen-2-il)prop-2-en-1-ona]tricarbonilhierro**



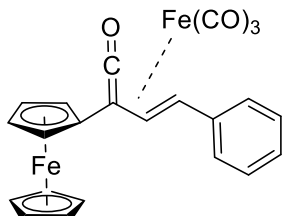
**ATR-FTIR v(cm<sup>-1</sup>):** (MC=O) 2049 y 1977, (C=C=O) 1734;

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ(ppm):** 7.29 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.45 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.25 (s, 5H), 3.79 (d, J=9.1 Hz, 1H);

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ(ppm):** 233.98, 143.62, 128.14, 125.37, 91.37, 70.41, 69.81, 69.18, 55.63, 53.61. **MS (FAB<sup>+</sup>) m/z (%):** 474 (12) [M]<sup>+</sup>, 446 (7) [M -CO]<sup>+</sup>, 418 (5) [M -2CO], 390 (40) [M -3CO], 362 (50) [M -4CO], 307 (20) [M -Fe(CO)<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

**HR- MS (FAB<sup>+</sup>) m/z** para C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>SFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup>: calculada 473.9312, observada 473.9305. Sólido naranja (54%). p<sub>desc</sub> (72-74 °C).

**(3b). η<sup>4</sup>-[(E)-1-ferrocenil-3-(fenil)prop-2-en-1-ona]tricarbonilhierro**



**ATR-FTIR v(cm<sup>-1</sup>):** (MC=O) 2051 y 1992, (C=C=O) 1737. **<sup>1</sup>H-**

**NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm):** 7.43 – 7.29 (m, 5H), 6.61 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.64 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.25 (s, 5H), 3.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz). **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75**

**MHz) δ (ppm):** 234.2, 138.4, 129.2, 127.6, 126.7, 91.0, 75.8, 70.4, 70.1, 69.8, 69.2, 65.5, 59.5, 54.0. **HR-MS (m/z)** para C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>5</sub> [M + OH]<sup>+</sup>: calculada 484.9775, observada 484.9769, Error (ppm): -1.2. Sólido rojo (78 %), p<sub>desc</sub> (109-110 °C).

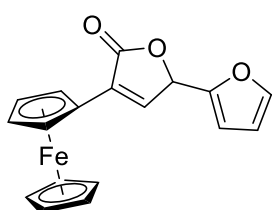
#### 8.4 Síntesis de 2(5H)-furanonas.

En un matraz de 50 mL, se pesa el complejo 3 a-c (1.0 eq.), el cual se disuelve en 15 mL de éter etílico. Se le adiciona (4.0 eq) de agua destilada y se deja homogenizar la mezcla por 5 minutos. Transcurrido este lapso se coloca el matraz

en un baño de agua a 15 °C y se procede a la adición por goteo de I<sub>2</sub> (1.0 eq) disuelto en 5 mL de éter. Tras 15 minutos, se retira el baño de agua y se deja reaccionar a temperatura ambiente en un rango de cinco a siete horas, llevando el seguimiento por CCF.

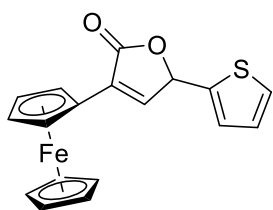
Al término de la reacción se filtra el crudo de reacción por una columna de celita y carbón activado. La mezcla obtenida, se concentra y se purifica mediante cromatografía en placa preparativa, con un sistema de elución 6:4 hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se obtiene compuestos sólidos, naranjas, estables a temperatura ambiente.

**(4a). 3-ferrocenil-5-(furan-2-il) furan-2(5H)-ona.**



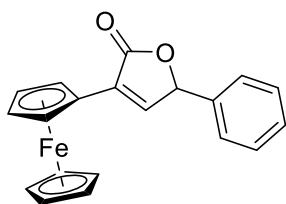
**ATR-FTIR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : (C=O) 1736, (OC-O) 1272; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ : 7.46 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.17 (s, 5H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ : 147.62, 143.88, 138.18, 133.42, 110.75, 110.25, 75.13, 72.80, 70.08, 69.83, 67.72, 67.56. **MS (FAB<sup>+</sup>)**  $m/z$  (%): 334 (35) [M]<sup>+</sup>. **HR-MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>FeO<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: calculada 335.03706, observada 335.03609. Sólido naranja cristalino (65%). p.f. (118-120 °C).

**(4b). 3-ferrocenil-5-(tiofen-2-il) furan-2(5H)-ona.**



**ATR-FTIR**  $\nu(\text{cm}^{-1})$ : (C=O) 1736, (OC-O) 1272; **<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ : 7.40 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.19 (s, 5H); **<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ : 170.83, 140.58, 137.68, 132.78, 127.68, 127.29, 127.26, 72.75, 70.13, 70.05, 69.80, 67.93, 67.43. **MS (FAB<sup>+</sup>)**  $m/z$  (%): 350 (35) [M]<sup>+</sup>. **HR-MS (FAB<sup>+</sup>)**  $m/z$  para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>SFeO<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: calculada 350.0064, observada 350.0064. Sólido naranja cristalino (58%). p.f. (124-126 °C).

**(4c). 3-ferrocenil-5-(fenil) furan-2(5H)-ona.**



**ATR-FTIR  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :** (C=O) 1741, (OC-O) 1640.  **$^1\text{H-NMR}$**

**( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  (ppm):** 7.42 (t, 2H), 7.40 (s, H), 7.33-

7.24 (m, 2H) , 5.87 (s, H), 4.86 (d, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.16 (s,

5H).  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  (ppm):** 171.8, 142.6, 135.3, 131.6, 129.2, 129.1,

126.6, 82.3, 73.1, 69.9, 69.7, 67.6. **HR- MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$**  para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FeO}_2$  [M + H]<sup>+</sup>:

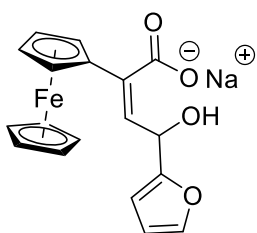
calculada 344.0500, observada 344.0495, Error (ppm): -1.4. Sólido naranja

cristalino (72%). p.f. (119 °C).

**8.5 Síntesis de (Z)-4-aril-4-hidroxi-2-ferrocenilbut-2-enoato de sodio.**

En un matraz de 50 mL, se pesa la furanona 4 a-c (1.0 eq.), la cual se disuelve en la mínima cantidad de etanol. Se adiciona 2.0 eq de NaOH al 10% y se eleva la temperatura del sistema a 32 °C. Se nota un cambio de coloración, de ser rojizo a un morado intenso, se deja en agitación constante por 2 horas y media. Al término de la reacción se observa un precipitado oscuro, correspondiente a la sal del producto deseado. Este precipitado se filtra y se le realizan lavados con éter etílico frío.

**(5a). (Z)-4-(furan-2-il)-4-hidroxi-2-ferrocenilbut-2-enoato de sodio**



**ATR-FTIR  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :** (O-H) 3500-2000, ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ ) 3096, (C=C)

1646, ( $\text{COO}^-$ ) 1570;  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$ , 300 MHz)  $\delta$ (ppm):** 8.53

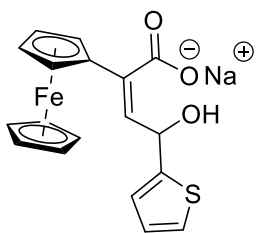
(1H), 7.92 (2H), 7.42 (2H), 6.68 (1H), 6.52 (1H), 6.34 (1H), 4.68

(2H), 4.42 (2H), 4.21 (5H), 4.05 (2H). **MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 374

(20) [M - 1]<sup>+</sup>. **HR- MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$**  para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FeO}_4\text{Na}$  [M + H]<sup>+</sup>: calculada

374.02174, observada 374.02320. Sólido negro (98%).

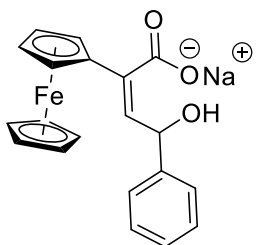
**(5b). (Z)-4-(tiofen-2-il)-4-hidroxi-2-ferrocenilbut-2-enoato de sodio**



**ATR-FTIR  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :** (O-H) 3328, ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ ) 3115, (C=C) 1642, ( $\text{COO}^-$ ) 1562;  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$ , 300 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 8.03 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.22 (s, 5H);  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$ , 75 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :**

180.63, 163.33, 147.98, 133.66, 131.45, 128.91, 109.05, 81.67, 70.63, 70.47, 70.23, 69.86, 68.85. **MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 389 (32)  $[\text{M} - 1]^+$ . **HR- MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$**  para  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FeO}_3\text{SNa}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calculada 389.99890, observada 389.99726. Sólido morado (95%).

**(5c). (Z)-4-(fenil)-4-hidroxi-2-ferrocenilbut-2-enoato de sodio**



**ATR-FTIR  $\nu(\text{cm}^{-1})$ :** (O-H) 3377, ( $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ ) 3087, (C=C) 1644, ( $\text{COO}^-$ ) 1547.  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$ , 300 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 8.00 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.22 (s, 5H);  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{C}_2\text{D}_6\text{SO}$ , 75 MHz)  $\delta(\text{ppm})$ :** 188.04, 162.91,

139.87, 132.22, 128.88, 128.32 109.97, 81.95, 70.57, 70.34, 70.23. **MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 384 (5)  $[\text{M}-1]^+$ . **HR- MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$**  para  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FeO}_3\text{Na}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : calculada 384.04247, observada 384.04263. Sólido negro (92%).

## 8.6 Pruebas Biológicas.

Los cultivos de *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. krusei* fueron incubados por 48 h a 28°C en medio YPD sólido. Posteriormente se tomó una asada para ser cultivada en medio YPD líquido, siendo cultivadas por 48 h a 28°C. Consecuentemente, fueron diluidos en agua estéril desionizada a 0.5, 1.0 y 1.5 unidades de densidad óptica en 600 nm.

Las fases estacionarias fueron cultivadas en medio YPD sólido por 48 h a 28°C, colocando discos impregnados con 50 µL de una solución de los compuestos **5a-c** resuspendidos en DMSO en una concentración de 0.8 mM.