



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

NUEVOS MÉTODOS DE SÍNTESIS DE HETEROCICLOS DIAZOICOS
CON DOS SUSTITUYENTES DIFERROCENILICOS

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:
ANA GABRIELA ALPIZAR MORA

TUTORA DRA. ELENA KLIMOVA
FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD UNIVERSITARIA CD. MX., MAYO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

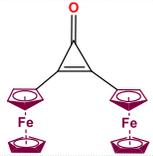
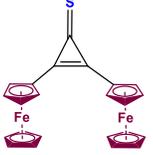
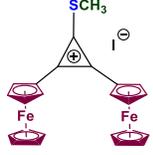
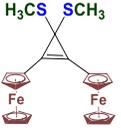
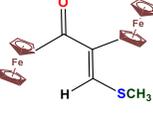
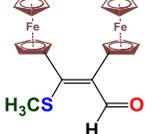
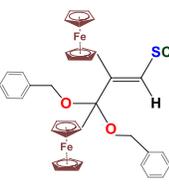
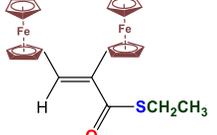
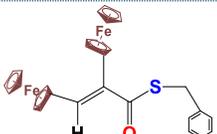
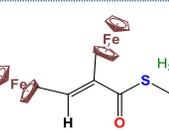
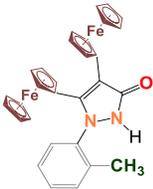
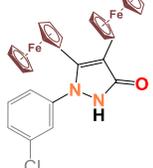
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

Contenido

1.	Introducción.....	4
2.	Antecedentes	4
2.1	El ferroceno.....	4
2.2	Ciclopropenona y sus reacciones de transformación en cationes ciclopropenios	5
2.2.1	2,3-diferrocenilciclopropenona	5
2.2.2	Transformaciones químicas de la 2,3-diferrocenilciclopropenona a los cationes 2,3-diferrocenilciclopropenios.....	5
2.3	Pirazoles	6
2.3.1	Ferrocenilpirazoles (Síntesis de pirazoles ferrocenilicos)	6
2.3.2	Aplicaciones de los pirazoles con sustituyentes ferrocenilicos	6
2.4	Pirazolona.....	7
2.4.1	Aplicaciones de las pirazolonas	7
3.	Justificación	8
4.	Hipótesis	8
5.	Objetivos.....	8
6.	Discusión de resultados	8
6.1	Sección A. Síntesis de los compuestos diferrocenilicos con ciclos de tres miembros en sus moléculas	8
6.2	Sección B. Síntesis de los compuestos insaturados lineales a partir de diferrocenilciclopropenonas, tiones y carbocationes	10
6.2.1	Estudio de las mejores condiciones de las reacciones de obtención de ésteres de ácido tioacrilico	12
a)	Características de los disolventes de reacción.	12
b)	Tiempo de reacción	12
c)	Relaciones estequiométricas	12
6.2.2	Síntesis de los diferrocenil-pirazoles a partir de cetonas, aldehídos y ésteres de ácido tioacrilico con los derivados de hidracinas	13
6.3	Sección C. Caracterización de los compuestos.....	14
a)	4,5-diferrocenilpirazol	15
b)	Diferrocenilpirazolonas funcionalizadas.....	16
6.4	Sección D: Propuestas de los mecanismos de las reacciones	18
6.4.1	Mecanismo de formación de la cis-1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [11].....	18
6.4.2	Mecanismo de formación del 1,1-bis-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropeno [9] y cis/trans-2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilcarbaldehído [13a +14a] ..	18
6.4.3	Mecanismo de formación de los cetales diferrocenilicos [15c-e].....	19
6.4.4	Mecanismo de formación de los ésteres de ácido diferroceniltioacrilico [17a-c].....	19
6.4.5	Mecanismo de formación de los 3,4-diferrocenilpirazoles a partir de los cetales de 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona	19
6.4.6	Mecanismo de formación de los diferrocenilpirazoles a partir de las 1,2-diferrocenil-3- alquiltio-2-propenonas.....	20
6.4.7	Mecanismo de formación de los 4,5-diferrocenilpirazoles a partir de los diferrocenilaldehídos	21
6.4.8	Mecanismo de la formación de las pirazolonas a partir de los diferrocenil tioésteres	21
7.	Sección experimental	21
7.1	Síntesis de las materias primas	22
7.2	Estudio de la reactividad del yoduro 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropenio, para obtener aldehídos y cetonas diferrocenilicas	22
7.2.1	Reactividad de la sal 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenio[7a] con agua [8a]	22
7.2.2	Reactividad de la sal 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenio[7a] con tert-butoxido[8b]	22
7.2.3	Reactividad de la sal 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenio [7a] con etóxido de sodio [8c], metóxido de sodio [8d] y bencilóxido de sodio [8e]	23
7.3	Síntesis de los ésteres de ácidos 2,3-diferroceniltioacrilicos	24
7.3.1	Síntesis de los diferrocenil pirazoles a partir de diferrocenilcetonas, cetales, aldehídos y ésteres de ácido tioacrilico.....	24
8.	Conclusiones	25
9.	Perspectivas a futuro	25

Lista de compuestos

1	Ferroceno		3	2,3-Diferrocenilciclopropenona	
6	2,3-Diferrocenilciclopropentiona		7a	Yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltio-ciclopropenio	
9	1,1-Bismetilitio-2,3-diferrocenilciclopropeno		10	(E)-1,2-Diferrocenil-1,1,3-trimetilitio-2-propeno	
11	Cis-1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona		12	Trans-1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona	
13a	Cis-2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído		14a	Trans-2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído	
15d	(E)-1,2-Diferrocenil-1,1-dimetoxi-3-metil-2-propeno		15e	(E)-1,1-Dibenciloxi-3-metil-1,2-diferrocenilpropeno	
17a	Cis-2,3-diferrocenil-tioacrilato de etilo		17a'	Trans-2,3-diferrocenil-tioacrilato de etilo	
17b	Cis-2,3-Diferrocenil-tioacrilato de bencilo		17c	Cis-2,3-Diferrocenil-tioacrilato de 2-tolueno	
19a	4,5-Diferrocenilpirazol		19b	4,5-Diferrocenil-1-o-tolil-3-pirazolona	
19c	4,5-Diferrocenil-1-(p-tolil)-3-pirazolona		19d	1-(3-Clorofenil)-4,5-diferrocenil-3-pirazolona	

1. Introducción

El interés que se tiene por la obtención de pirazoles di y tri ferrocenil sustituidos, se debe a que los pirazoles son una clase importante de heterociclos de cinco miembros que exhiben una amplia gama de propiedades biológicas como: antibacterianos,¹ antidepressivos,² antitumorales,³ entre otros.⁴ La incorporación del ferroceno en estructuras de compuestos potencialmente bioactivos como los pirazoles, puede favorecer sus actividades originales o crear nuevas propiedades medicinales.⁵ Además de que se pueden otorgar otras características valiosas a los nuevos compuestos sintetizados como: termoestabilidad, comportamiento magnético, conductividad eléctrica, etc.⁶ Cabe destacar que, aunque los pirazoles son uno de los compuestos más estudiados, el número de publicaciones de pirazoles ferrocenil sustituidos es limitado.⁷

En este proyecto de investigación se estudia la viabilidad del uso del catión 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropenio [7a] como materia prima en la síntesis de diferrocenil cetonas y aldehídos, ya que el compuesto [7a] tiene la capacidad de ser un electrófilo altamente reactivo, el cual puede experimentar la apertura de su ciclo de tres miembros cuando reacciona con diferentes nucleófilos.^{8,9} Así mismo, en el presente estudio se informa la síntesis de ésteres α , β insaturados con átomos de azufre en sus moléculas, a partir de la obtención de la 2,3-diferrocenilciclopropenona [3]. Las cetonas, aldehídos y tioésteres ferrocenil sustituidos sintetizados se emplearon como precursores en la síntesis de los diferrocenil pirazoles y pirazolonas.

2. Antecedentes

2.1 El ferroceno

El ferroceno y sus derivados son de gran importancia en el campo de la química médica por su utilidad potencial como agentes bioorganometálicos.¹⁰ El interés por este metaloceno se debe que es una molécula neutra, químicamente estable y no tóxica.¹¹ Por lo que, durante varios años, el uso del ferroceno ha ido creciendo rápidamente,¹² convirtiéndolo en la estructura de algunos candidatos a fármacos anticancerígenos, antibacterianos, antifúngicos y antiparasitarios.¹³

A pesar de que el ferroceno no es un compuesto citotóxico, sus derivados, incluidas las especies de ferricinio, han demostrado que sí lo son¹⁴ (Figura 1). Por lo que los conjugados de ferroceno que tienen diferentes restos orgánicos se han estudiado por sus propiedades medicinales,¹⁵ tal es el caso de los derivados funcionalizados con pirazoles. Estudios recientes han demostrado que la integración de un grupo ferrocenilo a las estructuras de los pirazoles, puede mejorar sus actividades biológicas.¹⁶

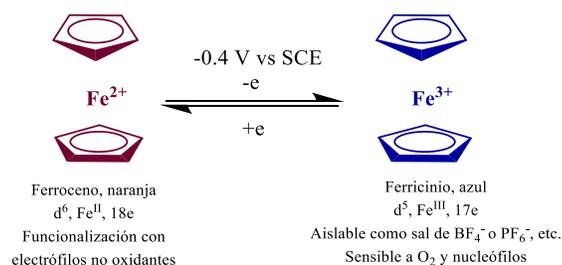


Figura 1. Oxidación del ferroceno

¹Daidone, G.; Maggio, B.; Plescia, S.; Raffa, D.; Musiu, C.; Milia, C. Perra, G.; Marongiu, M.E. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 375-382.

²Moore, K.W.; Bonner, K.; Jones, E.A.; Emms, F.; Leeson, P.D.; Marwood, R.; Patel, S.; Patel, S.; Rowley, M.; Thomas S. Carling, R.W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1285-1290.

³Stauffer, Shaun R.; Katzenellenbogen, John A. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 318-329

⁴Braga, S.S.; Silva, A. M. S. *Organometallics*. **2013**, *32*(20), 5626-5639.

⁵Van Staveren, D.R.; Metzler-Nolte, N. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5931-5986.

⁶Astruc, D. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 6-29.

⁷a) Zora, M.; Pinar, A. N.; Odabaşoğlu, M.; Büyükgüngör, O.; Turgut, G. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 145-154. b) Atmaca, H.; Özkan, A. N.; Zora, M. *Chem Biol Interact.* **2017**, *263*, 28-35.

⁸Klimova, B. T.; Klimova, E. I.; Méndez Stivalet, J. M.; Hernández Ortega, S.; Martínez García, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4406-4413.

⁹Klimova B. T.; Klimova, E. I.; Ortiz-Frade, L.; Hernández-Ortega, S.; Ruíz Ramírez, L.; Martínez García, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2872-2882.

¹⁰Maity, B.; Chakravarthi, B.V.S.K.; Roy, M.; Karande, A.A.; Chakravarty, A.R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 1379-1386

¹¹Dombrowski K.E.; Baldwin, W.; Sheats, J.E. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *302*, 281

¹²Fouda, M.F.R.; Abd-Elzaher, M.M.; Abdelsamaia, R.A.; Labib, A.A. *Appl. Organometal. Chem.* **2007**, *21* (8), 613-625.

¹³Patra, M.; Gasser, G. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *0066*, 1-12

¹⁴Hartinger, C. G.; Dyson, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 391-401.

¹⁵Van Staveren, D.R.; Metzler-Nolte, N. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (12), 5931-5

¹⁶Zora, M.; Görmen, M. J. *Org. Chem.* **2007**, *692*, 5026-5032

2.2 Ciclopropenona y sus reacciones de transformación en cationes ciclopropenios

La ciclopropenona es una molécula anfifílica (reacciona fácilmente tanto con reactivos nucleofílicos como electrofílicos), la cual está compuesta por un ciclo de tres carbonos con un grupo carbonilo. Desde su primera síntesis reportada en 1959 por Breslow *et al.*,¹⁷ y Vol'pin *et al.*,¹⁸ se ha estudiado extensivamente; ya que la termólisis o el ataque nucleofílico en el anillo C3 provocan la apertura del anillo, con el que se pueden obtener heterociclos de cinco o seis miembros que contengan un átomo nitrógeno.^{19,20} Por lo que las ciclopropenonas pueden actuar como un bloque de construcción de tres carbonos.²¹

El comportamiento químico de las ciclopropenonas se ve afectado en gran medida por su naturaleza polarizada, es decir, la contribución de la estructura de resonancia en la que se encuentra una carga negativa sobre el oxígeno y una carga positiva en el anillo, el cual posee aromaticidad de Hückel²² (**Figura 2**). Mientras que las propiedades físicas básicas de la ciclopropenona, pueden entenderse principalmente por la estabilización pseudo aromática²³.

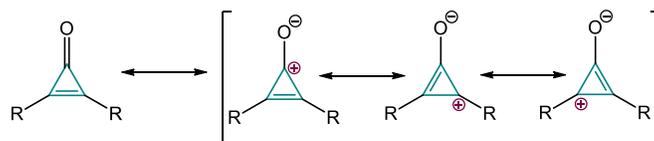


Figura 2. Estructura de resonancia de la ciclopropenona.

2.2.1 2,3-diferrocenilciclopropenona

a) Propiedades Físicas

La 2,3-diferrocenilciclopropenona [3], ($C_{23}H_{18}Fe_2O$) se caracteriza por ser un compuesto cristalino de color naranja oscuro, estable a temperatura ambiente, con una masa molar de 422.6 g/mol y punto de fusión de 182-183°C. Su estructura fue determinada por RMN de 1H , ^{13}C y por análisis de difracción de rayos X de un monocristal preparado por cristalización en hexano/diclorometano.²⁴

b) Propiedades Químicas

Los efectos de los fragmentos ferrocenilicos en la estabilidad del carácter aromático de la ciclopropenona, llevan a cabo reacciones regio y estereo selectivas con transformaciones químicas de las ciclopropenonas que son de gran interés, dado que se pueden producir compuestos que son accesibles como materia prima para la síntesis de diversos derivados funcionalizados con ferroceno.²⁵

2.2.2 Transformaciones químicas de la 2,3-diferrocenilciclopropenona a cationes 2,3-diferrocenilciclopropenios

Según la regla de Hückel,²⁶ el catión ciclopropenilo representa el sistema aromático más simple. Desde la síntesis del perclorato de trifenilciclopropenio por Breslow²⁷, los cationes ciclopropenio son objeto de muchos estudios en la química orgánica teórica, física y sintética.²⁸ A pesar de la aparente tensión molecular, inherente a un anillo tan pequeño con dos electrones π deslocalizados sobre tres orbitales 2p, ahora se sabe que este tipo de cationes tiene una estabilidad termodinámica considerable, debido a su aromaticidad.²⁹

¹⁷Breslow, R.; Haynie, R.; Mirra, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 247.

¹⁸Vol'pin, M. E.; Koreshkov, Yu. D.; Kursanov, D. N. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk. Chem. Abstr.* **1959**, *53*, 21799.

¹⁹Eicher, T.; Lerch, D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3751.

²⁰Yoneda, S.; Hirai, H.; Yoshida, Z. *Chem. Lett.* **1976**, *46*, 1051.

²¹Berestneva, T.; Klimova, E.; Flores-Alamo, M.; Backinowsky, L.; García, M. *Synth. (Stuttg.)* **2006**, 3706.

²²Manatt, S.L.; Roberts, J.D. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1336

²³Potts, K. T.; Baum, J. S. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 189.

²⁴Klimova, E.I.; Klimova, T., Ruiz-Ramirez, L., Cinquantini, A., Corsini, M.; Zanello, P., Hernandez-Ortega, S., Martinez-Garcia, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4265-4272.

²⁵Sánchez, J.J. *Estudio de la reactividad de las sales de diferrocenilciclopropenio con Bis-1,4-heteronucleófilos.* (2019), UNAM; México; Tesis de Doctorado.

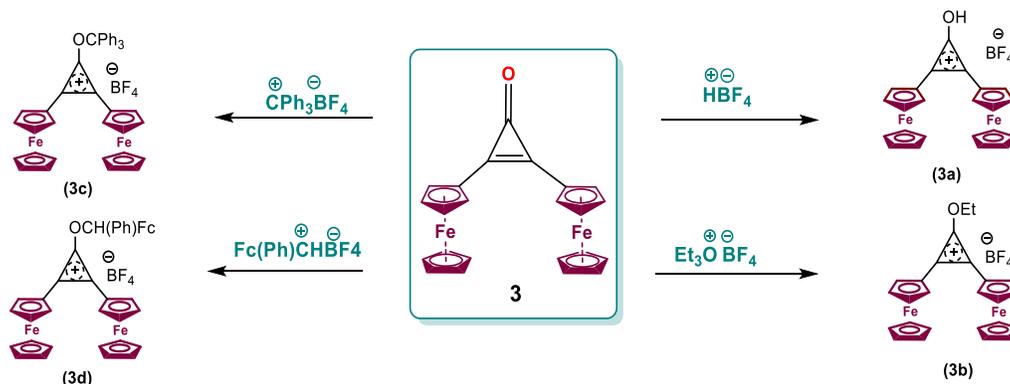
²⁶Hücke, E. *Physik, Z.* **1931**, *70*, 204.

²⁷Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5318

²⁸Komatsu, K.; Yoshida, Z. in: A. Meijere (Ed.), *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)*, vol. E 17d, Thieme, Stuttgart, **1996**, 3079.

²⁹Komatsu, K.; Kitagawa, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1371

La reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona **[3]** con electrófilos como: $[H] [BF_4]$ y $[Et_3O][BF_4]$ produce los correspondientes cationes de ciclopropenio **[3a, 3b]**.³⁰ Mientras que con los tetrafluoroboratos de trifenilmetilio y ferrocenil(fenil)metilio se pueden obtener los tetrafluoroboratos de alcoxi (diferrocenil) ciclopropenio³¹ **[3c, 3d]** (Esquema 1).



Esquema 1. Transformación de la 2,3-diferrocenilciclopropenona en cationes diferrocenil sustituidos.

2.3 Pirazoles

El pirazol es un heterociclo de cinco miembros ($C_3H_4N_2$), que al igual que su isómero estructural el imidazol (Figura 3), contiene un átomo de nitrógeno similar al pirrol y uno similar a la piridina, pero en posiciones contiguas 1 y 2 (1,2 diazol).³²

Este heterociclo pertenece a un grupo de sistemas de electrones π con un fuerte carácter aromático.^{33,34} Los electrones π en el pirazol, provoca que la sustitución electrófila se produzca preferiblemente en la posición 4 y que el ataque nucleófilico sea en la posición 3 o 5.³³

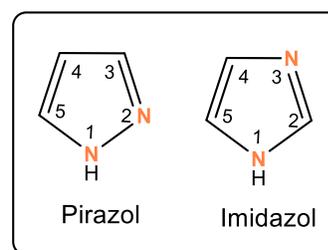


Figura 3. Heterociclos de cinco miembros

2.3.1 Ferrocenil pirazoles (Síntesis de pirazoles ferrocenilicos)

Aunque los pirazoles se han estudiado durante más de un siglo³⁵ como una importante clase de compuestos heterocíclicos, debido a la amplia gama de actividades biológicas que poseen,³⁶ el estudio de los pirazoles ferrocenil sustituidos es limitado.⁷ En general la síntesis de pirazoles se basa en reacciones de 1,3-dicetonas con hidracinas o en la oxidación de 2-pirazolininas. Ambos métodos no son accesibles a la preparación de ferrocenil pirazoles, ya que las 1,3-dicetonas con sustituyentes de ferroceno suelen ser difícilmente accesibles.³⁷

2.3.2 Aplicaciones de los pirazoles con sustituyentes ferrocenilicos

Los pirazoles ferrocenil sustituidos han ocupado una posición única debido a su amplia gama de actividades biológicas, tales como: actividades antimicrobianas, anticancerígenas, antiinflamatorias, antiangiogénicas, antibacterianas, antidepresivas, antioxidantes, antigripales y analgésicas (Tabla 1).

³⁰Lehrich, S.W; Hildebrandt, A.; Korb, M. y Lang, H. *J. Organomet. Chem.* **2017**, 847, 105-113.

³¹Klimova, E.I; Berestneva, T.K.; Ortega, S.H.; Iturbide, D.M.; Márquez, A.G. y García, M.M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690 (14), 3333–3339.

³²Eicher T.; Hauptmann S. *The Chemistry of Heterocycles*, **2003**, 179-184

³³Krygowski, T.M. and Cyrafiski, M.K., *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10255.

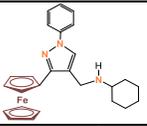
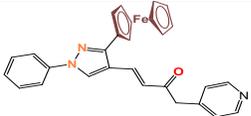
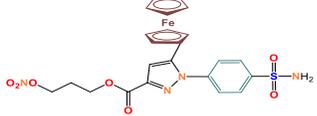
³⁴ Bird, C.W. *Tetrahedron*, 1985, 41, 1409, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 335.

³⁵ Knorr, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1883**, 16, 2597-2599

³⁶Nitulescu, G.M; Draghici, C.; Missir, A.V. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45 (11), 4914–4919

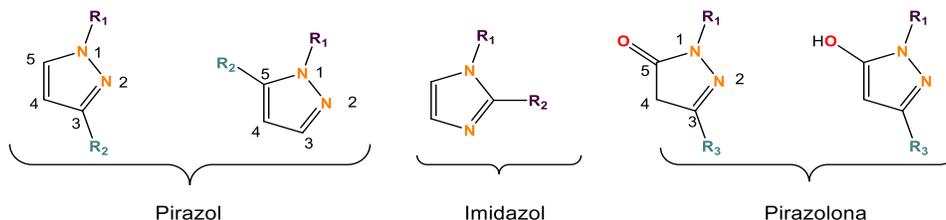
³⁷Lizardi, S. *Síntesis de diferrocenilpirazoles a partir del catión 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropenio con una familia de hidracinas.* (2019); UNAM; México; Tesis de licenciatura

Tabla 1. Aplicaciones de los compuestos de pirazol con fragmentos ferrocenicos que exhiben propiedades biológicas.

Año	Estructura molecular	Actividad
2009		Actividad Antimicrobiana. ³⁸
2010		Actividad contra la leucemia mielógena K562. ³⁹
2018		Actividades inhibitoras contra la COX-2 y antiproliferativas contra células Hela. ⁴⁰

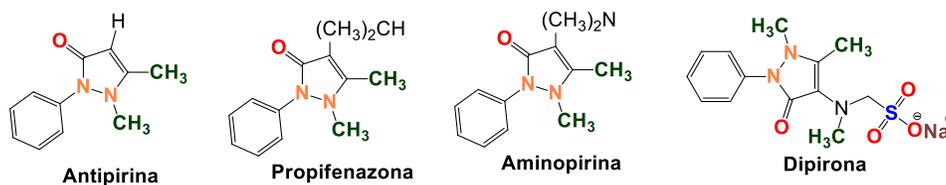
2.4 Pirazolona

Los compuestos heterociclos de cinco miembros que contienen dos átomos de nitrógeno adyacentes, pueden discutirse mejor según el número de dobles enlaces presentes. Los pirazoles contienen dos dobles enlaces dentro del núcleo, lo que les confiere un carácter aromático a estas moléculas. Además son compuestos estables y pueden mostrar las formas isoméricas, cuando se sustituyen adecuadamente. Los pirazoles son escasos en la naturaleza en comparación con los imidazoles, que están muy extendidos y tienen un papel central en muchos procesos biológicos.⁴¹ Las pirazolonas también contienen dos dobles enlaces, están predominantemente en forma ceto, aunque pueden también existen en la forma enol (**Figura 4**).⁴²

**Figura 4.** Heterociclos diazoicos.

2.4.1. Aplicaciones de las pirazolonas

Los derivados de pirazolona que incluyen dipirona, antipirina, aminopirina y propifenazona (**Figura 5**), son analgésicos ampliamente utilizados. La dipirona es la pirazolona más empleada. Se ha demostrado que la dipirona oral es más eficaz que una dosis igual de aspirina o paracetamol para aliviar el dolor postoperatorio.⁴³

**Figura 5.** Derivados de pirazolona

³⁸Damljanovic, I.; Vukic'evic, M.; Radulovic, N.; Palic, R.; Ellmerer, E.; Ratkovic, Z.; Joksovic, M.D.; Vukic'evic, R.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1093–1096

³⁹Ratković, Z.; Juranić, Z. D.; Stanojković, T.; Manojlović, D.; Vukićević, R. D.; Radulović, N.; Joksović, M. D. *Bioorganic Chemistry*. **2010**, *38*, 26–32

⁴⁰Ren, S.-Z.; Wang, Z.-C.; Zhu, D.; Zhu, X.-H.; Shen, F.-Q.; Wu, S.-Y.; Zhu, H. -L. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 909-924

⁴¹Bellina, F., Cauteruccio, S. y Rossi, R. *Tetraedro*. **2007**, *63* (22), 4571–4624.

⁴²Kornis, G. I. *Enciclopedia Kirk-Othmer de tecnología química*. **2000**, 1-27

⁴³Brogden, R. N. *Drugs*. **1986**, *32*, 60-70

3. Justificación

En la literatura, los pirazoles funcionalizados con ferroceno dentro de su molécula han reportado tener buenas propiedades biológicas, por lo que si se obtiene una familia de diferrocenil pirazoles, estos deberán de contar con propiedades biológicas interesantes y una buena actividad electroquímica. Así que, se buscará realizar la síntesis de precursores del tipo cetales, acetales y tioésteres con dos sustituyentes ferrocenilicos dentro de sus moléculas, para que puedan reaccionar con diferentes hidracinas y de esta manera obtener una familia de diferrocenil pirazoles con actividad biológica.

4. Hipótesis

La 2,3-diferrocenilciclopropenona (compuesto pseudoaromático) [3] y las sales de cationes 2,3-diferrocenilciclopropenilo [4, 5, 7a] son moléculas, que pueden sufrir *mono-* y *bis-*ataques nucleofílicos a los átomos de carbono C(1) y C(2) del anillo de tres miembros. Los *mono-*ataques nucleofílicos se llevan a cabo en las posiciones C(1) con la formación de los productos de sustitución(a través de los mecanismos de adición/eliminación) y en las posiciones C(2) con la formación de los productos de adición- ciclopropenos tetrasustituidos. Los *bis-*ataques nucleofílicos se llevan a cabo sobre los átomos de carbono C (1) (dos veces) o sobre los átomos C (1) y C (2) (secuencialmente, mediante los mecanismos de adición/eliminación + adición) con obtención productos bicíclicos. Muchos compuestos obtenidos en el curso de estas reacciones son inestables y se transforman intramolecularmente con la apertura de pequeños anillos y con la formación de moléculas carbonílicas α,β -insaturadas lineales, que pueden usarse en reacciones con hidracinas para obtener una familia de diferentes diferrocenilpirazoles.

5. Objetivos

Objetivo General

Sintetizar una familia de diferrocenil pirazoles a partir de cetales, acetales y tioésteres con diferentes hidracinas.

Objetivos particulares

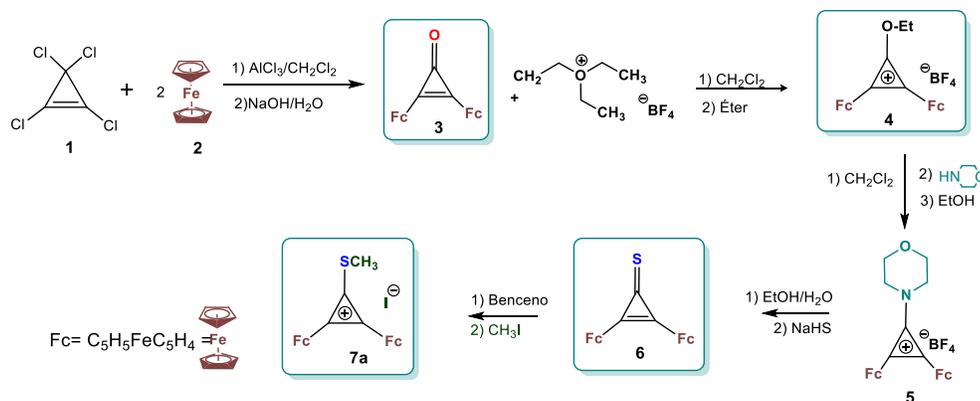
1. Demostrar que el catión 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenio funciona como bloque de construcción en la formación de heterociclos de cinco miembros.
2. Estudiar experimentalmente las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo el proceso de apertura del ciclo de tres miembros del catión 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenio y obtener los derivados de cetonas y aldehídos diferrocenilicos insaturados.
3. Investigar las reacciones de apertura del anillo de la 2,3-diferrocenilciclopropenona en presencia de diferentes alcóxidos, alquil y ariltioles.
4. Encontrar las mejores condiciones de reacción para obtener diferentes tioésteres diferrocenilacrilicos.
5. Investigar la reactividad de las cetonas, aldehídos y ésteres del ácido 2,3-diferroceniltioacrilico con una familia de hidracinas para obtener diferrocenil pirazoles.

6. Discusión de resultados

La parte de discusión de resultados se encuentra dividida en tres diferentes secciones (A, B y C) y propuestas de los mecanismos de reacción.

6.1. Sección A. Síntesis de los compuestos diferrocenilicos con ciclos de tres miembros en sus moléculas

Se realiza la síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona [3], 2,3-diferrocenilciclopropentona [6], diferrocenilciclopropenio carbocationes [4, 5, 7a].



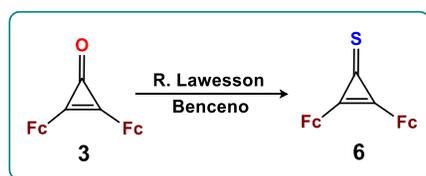
Esquema 2. Síntesis de la 2,3 diferrocenilciclopropenona y de las sales de 2,3-diferrocenilciclopropeneno.

La primera síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona [3] se llevó a cabo en 1975 por Agranat y *et al.*⁴⁴ Para ello, realizaron una sustitución electrofílica de los sustratos aromáticos por las sales de triclorociclopropeno ($[\text{C}_3\text{Cl}_3]^+[\text{AlCl}_4]^-$), (método de West y Tobey) en CH_2Cl_2 .^{44,45}

En 2003 Klimova *et al.*,⁴⁶ lograron simplificar y aumentar el rendimiento de 2,3-diferrocenilciclopropenona [3] al 92% cambiando las condiciones de reacción para la alquilación de ferroceno con tetraclorociclopropeno en CH_2Cl_2 a 20 °C en presencia de AlCl_3 .

Mientras que, el yoduro 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropeneno [7a] ha sido obtenido desde el año 2005 por el grupo de trabajo de la Dra. Klimova a partir de una secuencia de pasos, en la que se ha intercambiado diferentes nucleófilos en la posición C(1) del anillo de tres miembros (**Esquema 2**).

El método para la obtención de la 2,3-diferrocenilciclopropentiona [6] se modificó con la finalidad de reducir el número de etapas que implican la formación del yoduro 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropeneno [7a]. El cambio consistió en utilizar un agente tionante, como el Reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano-2,4-disulfuro) con la 2,3-diferrocenilciclopropenona en benceno (**Esquema 3**),⁴⁷ puesto que el reactivo de Lawesson permite la conversión del grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) al tiocarbonilo ($\text{C}=\text{S}$).⁴⁸



Esquema 3. Síntesis de la 2,3-diferroceniltiona con el reactivo de Lawesson.

En este proyecto de investigación, se llevó a cabo la síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona [3] por medio de una alquilación de Friedel-Crafts.⁴⁹ A partir de una tionación de [3] se obtuvo la 2,3-diferrocenilciclopropentiona [6] y finalmente, a través de una reacción de metilación de [6] se sintetizó el yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropeneno [7a], (**Esquema 4**).

⁴⁴Agranat, I.; Aharon-Shalom, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 13, 3829–3830

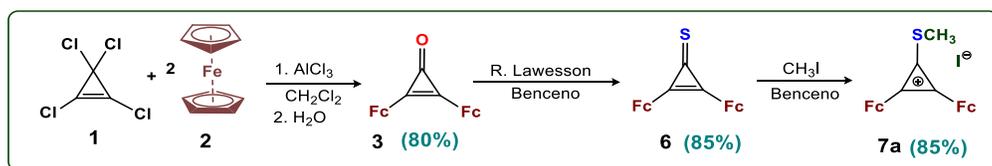
⁴⁵ West, R.; Zecher, D. C. Tobey, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 168

⁴⁶Klimova, E.I.; Klimova, T.; Ruiz-Ramirez L.; Cinquantini, A.; Corsini, M.; Zanello, P.; Hernandez-Ortega, S.; Martinez-Garcia, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4265–4272

⁴⁷Guerrero R. C. *Heterociclos S-sustituídos diferrocenilicos, Síntesis y caracterización.*; (2018); UNAM; México; Tesis de licenciatura.; 19.

⁴⁸(a) Cherkasov, R. A.; Kutryev, G. A.; Pudovik, A. N., *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 2567. (b) Cava, M. P.; Levinson, M. I., *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 5061.

⁴⁹Klimova T., Klimova E.I., Martínez García M., Alvarez Toledano C., Alfredo Toscano R., *J. Organomet. Chem.* **2003**, 665, (1-2), 23-28,

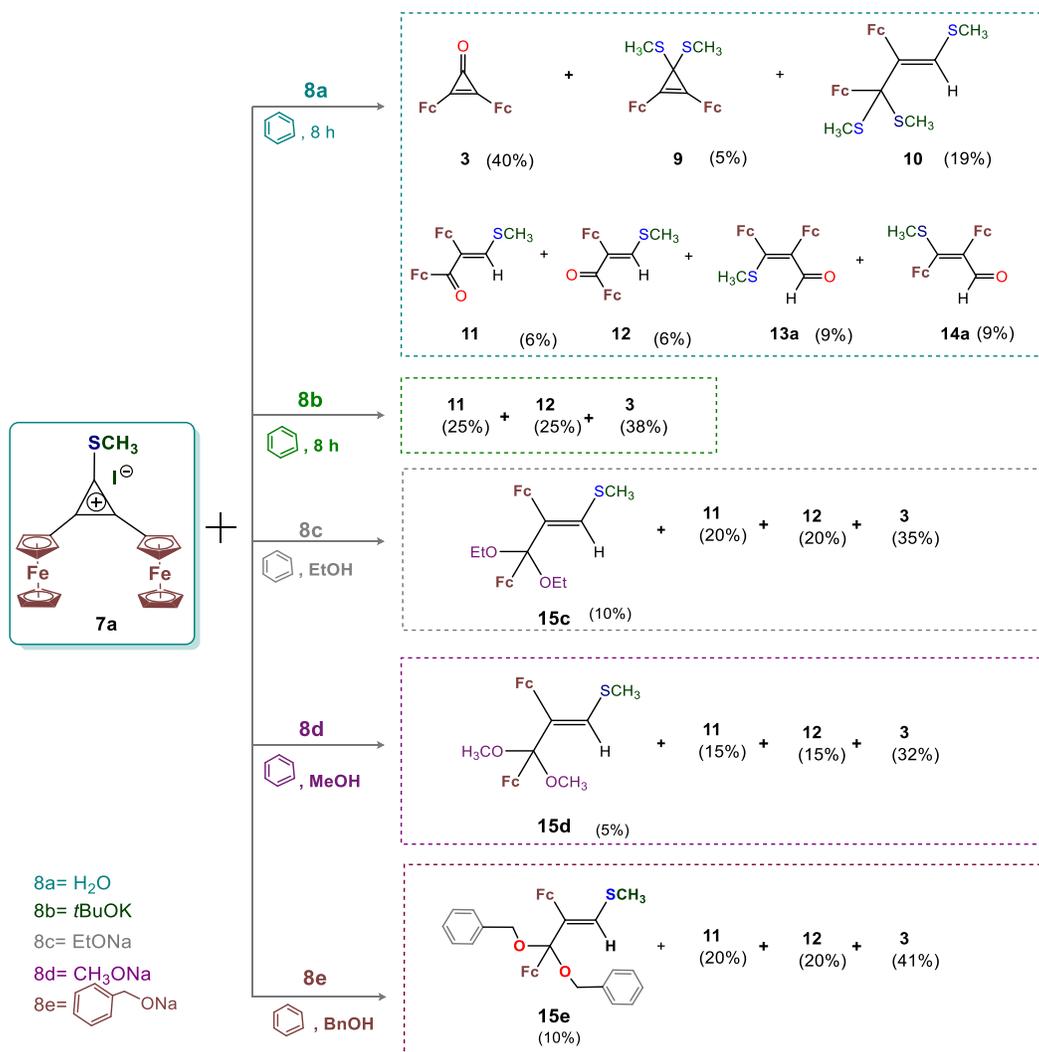


Esquema 4. Síntesis del catión 2,3-diferrocenil-1-metiltiocicloprenio.

Las estructuras de los compuestos [3], [6] y [7a] fueron caracterizadas por medio de espectroscopía de IR, de RMN ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas y análisis elemental. Las características físico-químicas de compuesto [3] se compararon con lo reportado en la literatura.⁴⁶

6.2. Sección B. Síntesis de los compuestos insaturados lineales a partir de diferrocenilciclopropenonas, tionas y carbocationes

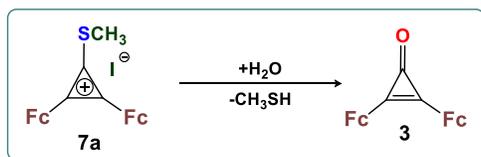
Se llevó a cabo la síntesis de yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltio-cicloprenio [7a] para estudiar sus transformaciones químicas en reacciones con agua, *tert*-butóxido de potasio y alcóxidos metálicos. En estas reacciones se obtuvieron diferrocenil cetonas [11, 12] y aldehídos [13a, 14a], así como sus alquil cetales [10, 15c-e] α,β -insaturados (**Esquema 5**). Se estudiaron las mejores condiciones para la preparación de estos compuestos y sus posibles aplicaciones en la síntesis de diferrocenil pirazoles, que son difíciles de acceder. Las estructuras de los compuestos [10, 11, 12, 13a, 14a, 15c-e] se establecieron con base a los datos de espectroscopía IR, RMN de ^1H y ^{13}C .



Esquema 5. Reactividad del yoduro 2,3-diferrocenil-1-metiltiocicloprenio en presencia de diferentes reactivos.

El **Esquema 5** muestra que la reacción entre el yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropeno [7a] con agua se obtiene las mezclas de isómeros (*cis* y *trans*) de las cetonas [11+12] y los aldehídos [13a+14a]. Esta reacción carece de selectividad. Los mejores resultados se obtienen con *tert*-butóxido de potasio [8b], con una conversión de las cetonas [11] y [12] cercana al 50%.

El subproducto recurrente es la 2,3-diferrocenilciclopropenona [3]. De manera que el catión 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropeno [7a], regresa a la materia prima principal (**Esquema 6**).



Esquema 6. Reactividad de la sal 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropeno [7a] con agua.

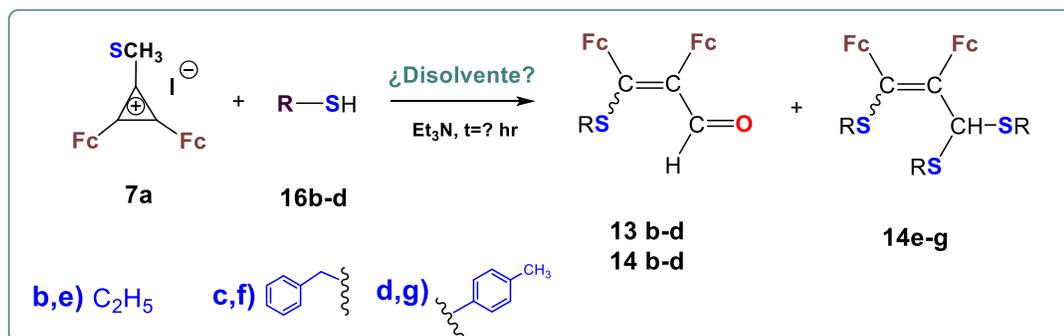
Los rendimientos obtenidos de la reactividad del yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropeno con diferentes reactivos se observa en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Rendimientos de los productos de la reactividad del [7a] con [8a-e].

[7a] + [8a-e]	Rendimientos de los compuestos obtenidos [%]							
Reactivos	[3]	[9]	[10]	[11]	[12]	[13a-e]	[14a-e]	[15a-e]
I. H ₂ O [8a]	40	5	19	6	6	9	9	-
II. tBuOK [8b]	38	-	-	25	25	-	-	-
III. EtONa [8c]	35	-	-	20	20	-	-	10
IV. CH ₃ ONa [8d]	32	-	-	15	15	-	-	5
V. C ₇ H ₇ NaO [8e]	41	-	-	20	20	-	-	10

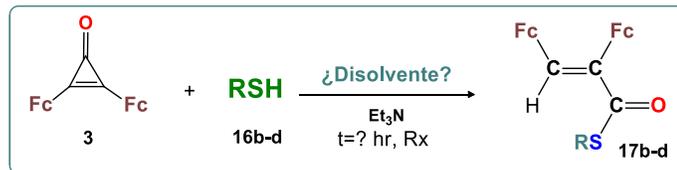
Reactivos: agua [8a], *tert*-butóxido de potasio [8b], etóxido de sodio [8c], metóxido de sodio [8d] y bencilóxido de sodio [8e].

En la **Tabla 2**, se puede observar los rendimientos obtenidos de las reacciones de transformación del yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropeno [7a] con diferentes reactivos [8a-e]. La mejor conversión se obtiene cuando se utiliza el *tert*-butóxido de potasio [8b]. Sin embargo, esta síntesis es poco viable por la inestabilidad y fácil descomposición del [8b]. De igual forma, se observó que el catión [7a] regresa a la materia prima principal [3] en todos los casos. Por lo anterior descrito, la siguiente estrategia de síntesis se enfocó en obtener compuestos lineales diferrocenilicos (3-alkiltio-2,3-diferrocenilaldehídos [13b-d+14b-d]), a partir de [7a] y alquil y ariltioles [16 b,d]. Se propone que las reacciones podrían llevarse a cabo como se muestra en los **Esquemas 7** y **8**.



Esquema 7. Derivados de los 1-alkiltio-2,3-diferrocenilaldehídos.

Con la finalidad de obtener los compuestos carbonílicos α,β -insaturados [17 a-c] con los mejores rendimientos, se decidió estudiar a las reacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona [3] con alquil y ariltioles [16 b-d], bajo diferentes condiciones de reacción (Esquema 8).



Esquema 8. Derivados de los ésteres del ácido 2,3-diferroceniltioacrilico.

6.2.1. Estudio de las mejores condiciones de las reacciones de obtención de ésteres de ácido tioacrilico.

a) Características de los disolventes de reacción.

A continuación, se describen las mejores condiciones de reacción para obtener los diferentes ésteres del ácido 2,3-diferroceniltioacrilico. Para seleccionar las mejores condiciones de reacción, se utilizó el etanotiol con un exceso estequiométrico del 50% con respecto a la 2,3-diferrocenilciclopropenona [3], con diferentes disolventes (Tabla 3).

Tabla 3. Rendimiento de los productos de la reactividad de [3] con diferentes aril y alquiltioles [16 a-c].

3 + CH ₃ CH ₂ SH 16b 1:1.5	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
	Metanol	63	6	10
	Etanol	76	6	28
	Benceno	78	6	35
	Acetonitrilo	80	6	30
	Diclorometano	36	6	Sin reacción
	Cloroformo	65	6	Sin reacción
	Tolueno	108	6	Sin reacción

De acuerdo con los datos de la Tabla 3, el orden de la mejor reactividad con los disolventes utilizados es:

Benceno (35%) > CH₃CN (30%) > CH₃CH₂OH (28%)

b) Tiempo de reacción

Como siguiente etapa en la búsqueda del proceso de optimización de los rendimientos, se efectuó un estudio de los mejores tiempos de reacción empleando benceno como disolvente (Tabla 4).

Tabla 4. Rendimiento de los productos.

Compuesto	Disolvente	Tiempo(h)	Rendimiento(%)
3 + CH ₃ CH ₂ SH 16b 1:1.5	Benceno	4	20
		6	35
		8	36
		12	36
		18	38

De acuerdo con los resultados que se observan en la Tabla 4, el mejor rendimiento se obtiene con un tiempo de 18h. Sin embargo, es importante mencionar que el porcentaje de rendimiento de la 2,3-diferrocenilciclopropenona [3] al correspondiente éster de ácido tioacrilico, se mantiene prácticamente constante después de 8 horas reacción.

c) Relaciones estequiométricas

Se realizaron experimentos para analizar cuáles eran las cantidades estequiométricas requeridas para realizar la reacción con los mejores rendimientos, en benceno a reflujo por 8 horas (Tabla 5).

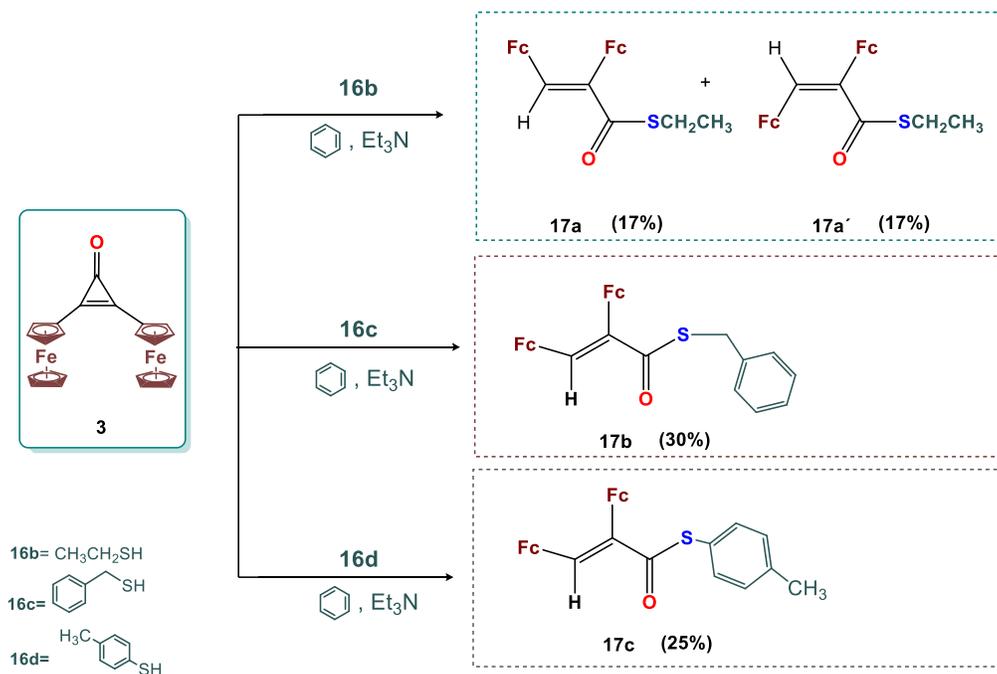
Tabla 5. Relación (3 +EtSH)

$3 + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$ 16b	Relación estequiométrica (3:16b)	Rendimiento(%)
	1:10	25
	1:1.3	26
	1:1.5	35
	1:20	34
1:2.5	34	

En la **Tabla 5** se observa que el mejor rendimiento se obtiene cuando hay un exceso estequiométrico del 50%. Con base en los resultados obtenidos las mejores condiciones de reacción son las que a continuación se presentan:

Disolvente: benceno, tiempo de reacción: 8 hr, exceso estequiométrico: 50%

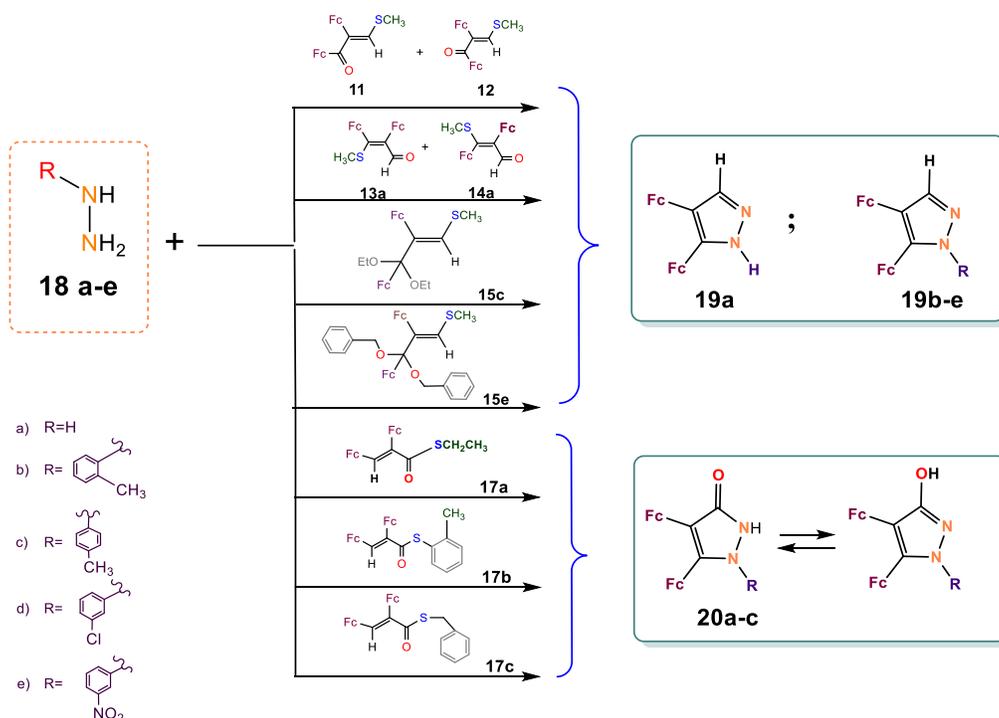
Las condiciones de reacción se establecieron a partir de los mejores resultados mostrados en las **Tablas 3-5** con el etanotiol para obtener los ésteres del ácido 2,3-diferrocenilthioacrilico (**Esquema 9**).

**Esquema 9.** Síntesis de los ésteres de ácido diferrocenilthioacrilico.

Una vez obtenidas las diferentes materias primas con las cuales se obtendrían los pirazoles, se procedió a realizar los experimentos e investigar su reactividad con hidracinas y arilhidracinas.

6.2.2. Síntesis de los diferrocenil-pirazoles a partir de cetonas, aldehídos y ésteres de ácido tioacrilico con los derivados de hidracinas

La síntesis de los diferentes diferrocenil pirazoles y pirazonas se efectuó en etanol, durante 8 horas de reacción, con las diferrocenil cetonas [**11**, **12**], aldehídos [**13a**, **14a**], cetales [**15c**, **15e**] y ésteres [**17a-c**]; con diferentes hidracinas (**Esquema 10**).



Esquema 10. Formación de pirazoles y pirazonas partir de cetonas, aldehídos y ésteres del ácido diferroceniltoacrilico.

Los resultados de los rendimientos obtenidos se encuentran en la **Tabla 6**, en donde se puede observar que hay hidracinas sin reaccionar. Estos experimentos deben de realizarse con más repeticiones y modificando las condiciones de reacción, con la finalidad de poder optimizar los rendimientos.

Tabla 6. Rendimientos de las reacciones de diferrocenil cetonas, aldehídos y ésteres del ácido diferroceniltoacrilico con hidracinas (**18a-e**).

Reactivos utilizados	Rendimiento de los pirazoles				
	a	b	c	d	e
Hidracinas 18a-e					
11 + 12	35	40	45	15	-
13a + 14b	30	25	28	10	-
15c	28	25	24	-	-
15e	29	24	26	-	-
17a	25	10	12	15	-
17b	20	17	19	14	-
17c	23	12	18	13	-

Los resultados [**Tabla 6**] muestran que los pirazoles fueron obtenidos a partir de hidroclouros de *o*-tolilhidracina, *p*-tolilhidracina y *m*-clorofenilhidracina. Sin embargo, si el anillo aromático de las arilhidracinas contiene un sustituyente electro aceptor fuerte, como un grupo nitro, las reacciones son ineficaces.

6.3. Sección C. Caracterización de los compuestos

Todos los compuestos obtenidos fueron purificados utilizando columna de cromatografía de Al₂O₃ (Brockman, grado III de actividad), usando como medio de elución diferentes disolventes: hexano, éter y diclorometano. Los compuestos obtenidos son sólidos cristalinos anaranjados a rojos. Las estructuras de los compuestos son determinadas por espectroscopía de infrarrojo, RMN de ¹H y ¹³C. Se logró obtener la estructura cristalográfica del 4,5-diferrocenilpirazol. A continuación se describen los espectros de RMN de ¹H y ¹³C representativos de los compuestos sintetizados.

a) 4,5-diferrocenilpirazol

En la **Figura 6** se encuentra el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **[19a]**, el cual muestra las señales que corresponden al grupo ferrocenilico de los C_p no sustituidos (C_5H_5) en 4.08 y 4.13 ppm, las señales de los C_p sustituidos (C_5H_4), la señal simple del protón del grupo imino (NH) con un desplazamiento químico en 6.40 ppm y una señal simple que corresponde al protón del fragmento ($=\text{CH}$) en 7.68 ppm.

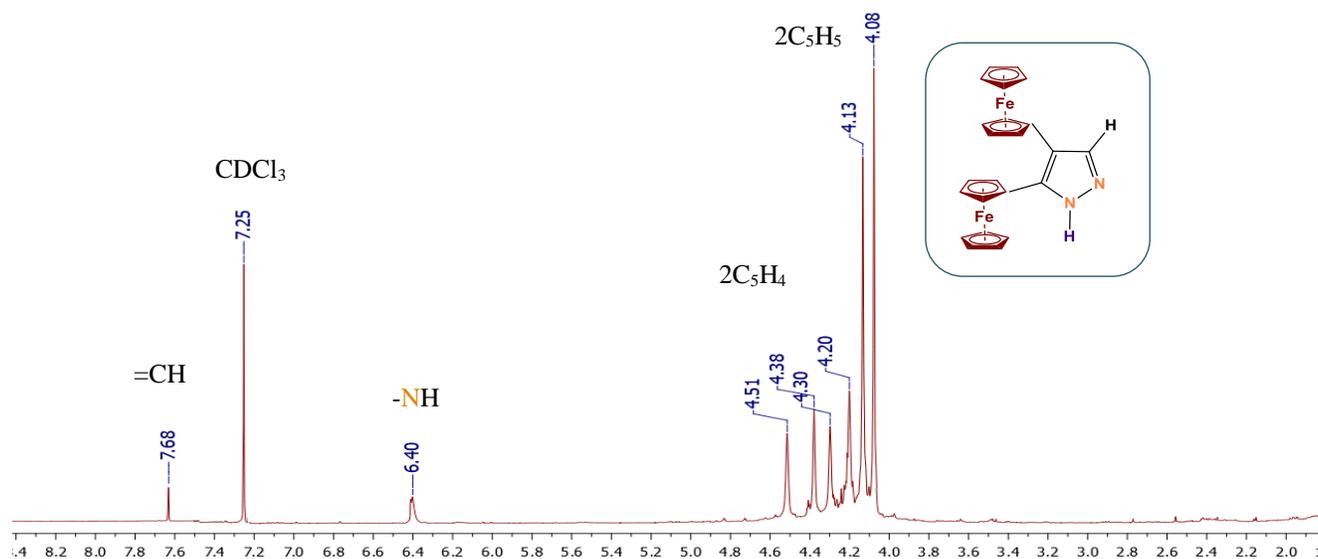


Figura 6. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) del 4,5-diferrocenilpirazol **[19a]**.

En la **Figura 7** se muestra el espectro de RMN ^{13}C para el 4,5-diferrocenilpirazol **[19a]**, donde se observan las señales que corresponden a los dos grupos ferrocenilicos de los C_p no sustituidos (C_5H_5) en 69.20 y 69.30 ppm, las señales de los C_p sustituidos (C_5H_4), las dos señales para los carbonos $C_{ipso}Fc$ en 78.40 y 78.74 ppm, la señal del fragmento ($\text{HC}=\text{C}$) en 116.52 ppm, las dos señales de los carbonos cuaternarios 139.20 y 140.20 ppm.

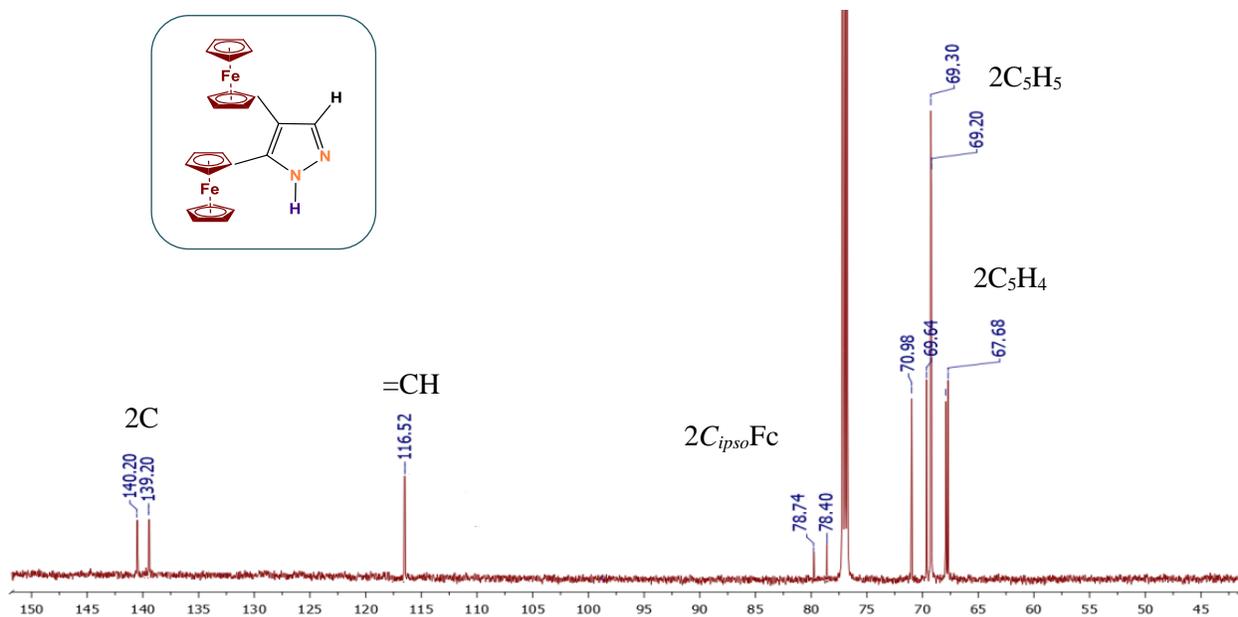


Figura 7. RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , TMS) del 4,5-diferrocenilpirazol **[19a]**.

En la **Figura 8** se muestra la estructura molecular del 4,5-diferrocenilpirazol [**19a**] que fue determinada por medio de un análisis de difracción de rayos X, y la celda unitaria se muestra en la **Figura 9**. Los parámetros principales de la molécula se enlistan en la **Tabla 7**.

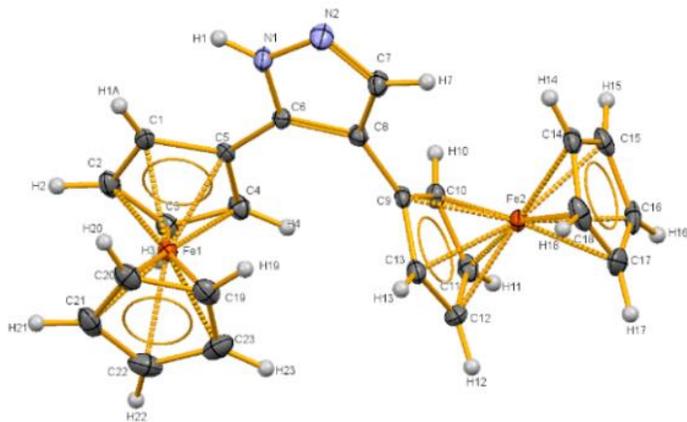


Figura 8. Estructura cristalografica del 4,5-diferrocenilpirazol [**19a**].

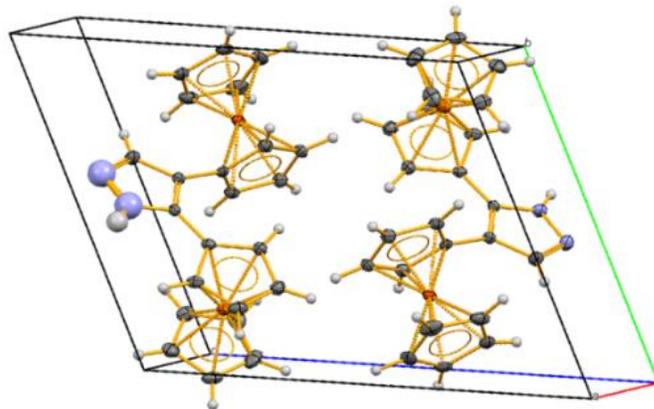


Figura 9. Celda unitaria del 4,5-diferrocenilpirazol [**19a**].

Tabla 7. Parámetros moleculares del 4,5-diferrocenilpirazol.

Fórmula molecular	C ₂₃ H ₂₀ Fe ₂ N ₂	Densidad (mg mm ⁻³)	1.614
Peso molecular (g mol ⁻¹)	436	Longitud de onda (Å)	0.71073
Temperatura (K)	293(2)	Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	1.626
Sistema cristalino	Triclinico	F(000)	448
Grupo especial	<i>P</i> 21/ <i>c</i>	Θ Rango (°)	3.20-29.45
Unidades de celdacristalina	a (Å) = 7.7322(4) α (°) = 65.966(5) b (Å) = 10.3295(5) β (°) = 81.944(4) c (Å) = 12.4447(7) γ (°) = 83.775(4)	Refracciones recolectadas	7473
		Reflexiones independientes	4163
		R _{int}	0.0197
Volúmen (Å ³)	897.37(8)	Índices R finales [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0281, wR ₂ = 0.0646
Z	2	Índices R	R ₁ = 0.0404, wR ₂ = 0.0673
		Ajustes en F ²	0.979

b) Diferrocenilpirazolonas funcionalizadas

En la **Figura 10** se encuentra el espectro de RMN de ¹H, del compuesto 1-(3-clorofenil)-4,5-diferrocenil-3-pirazolona [**19d**], donde se pueden observar las señales que corresponden al grupo ferrocenilico de los Cp no sustituidos (C₅H₅) en 3.95 y 4.10 ppm, las señales de los Cp sustituidos (C₅H₄), en 4.29, 4.31, 4.34, 4.64 ppm, las señales en 7.33 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, C₆H₄), 7.53 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, C₆H₄) y 7.763 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, C₆H₄), y señal en 7.64 (1H, s, NH) ppm.

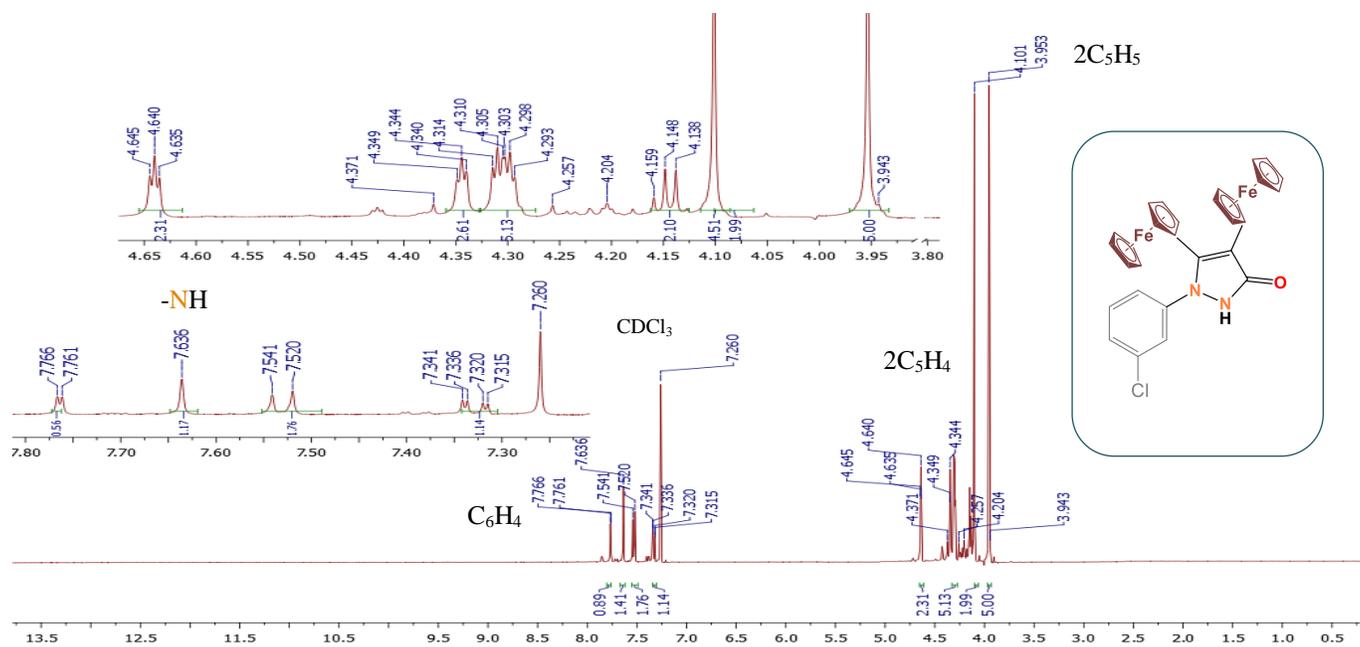


Figura 10. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) del 1-(3-clorofenil)-4,5-diferrocenil-3-pirazolona [19d].

En la Figura 11 se muestra el espectro de RMN ^{13}C para el 1-(3-clorofenil)-4,5-diferrocenil-3-pirazolona [19d], donde las señales que corresponden a los dos grupos ferrocenilicos de los Cp no sustituidos (C_5H_5) en 69.44 y 69.50 ppm, las señales de los Cp sustituidos (C_5H_4) en 67.93, 69.78, 70.70, 70.80 ppm, las dos señales para los carbonos $\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$ en 79.88 y 80.05 ppm, las señales de los carbonos del anillo aromático (C_6H_4) en 110.78, 119.60, 124.70, 136.84 ppm, la señal del carbonilo en ($\text{C}=\text{O}$) en 196.61 ppm y las cuatro señales de los carbonos cuaternarios en 121.61, 129.76, 143.15, 148.70 ppm.

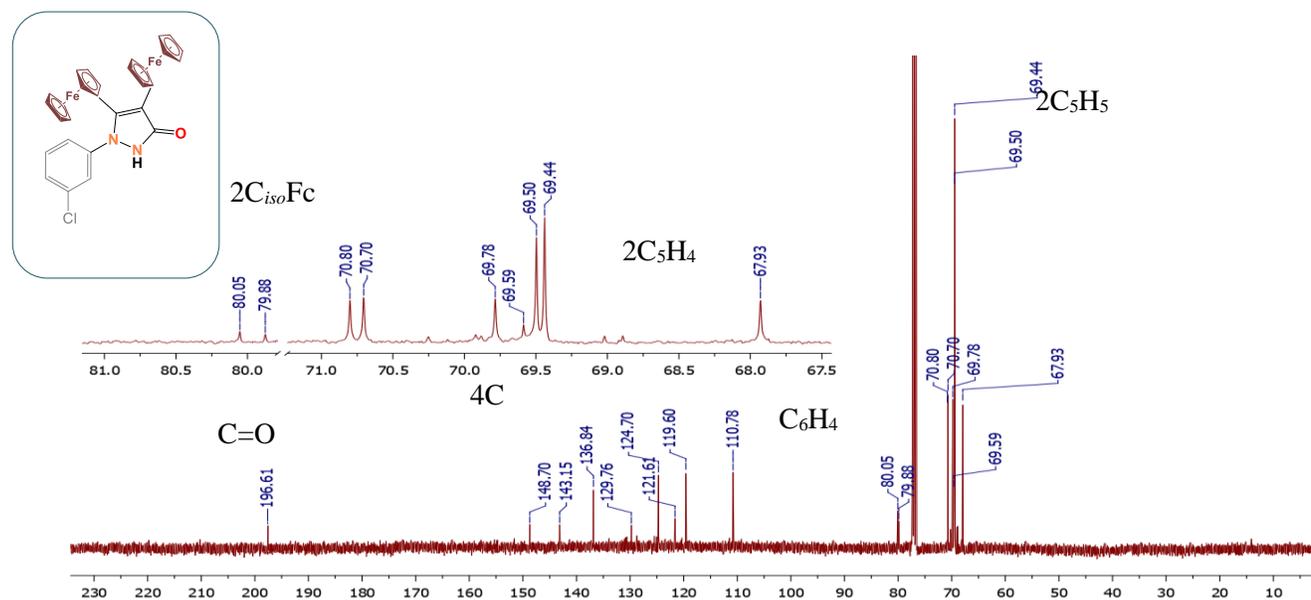
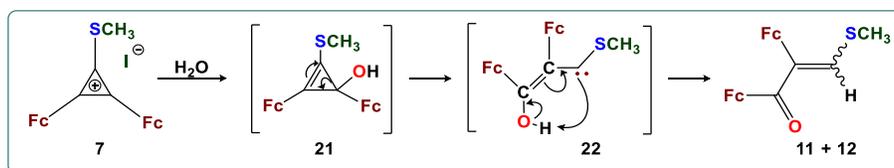


Figura 11. RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3 , TMS) del 1-(3-clorofenil)-4,5-diferrocenil-3-pirazolona [19d].

6.4. Sección D: Propuestas de los mecanismos de las reacciones

6.4.1. Mecanismo de formación de la *cis*-1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [11]

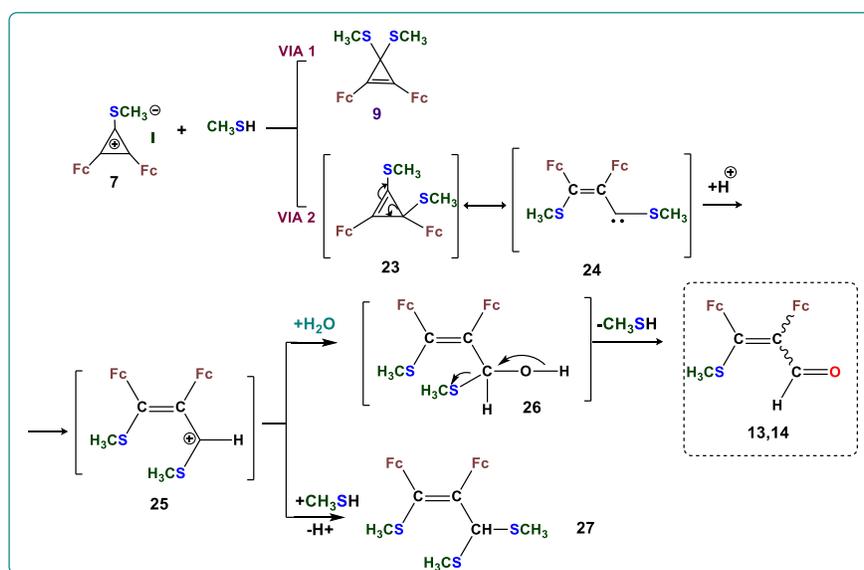
En el **Esquema 11** se presenta el mecanismo propuesto para la formación de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenona [11+12], en el cual se propone que por medio de un ataque nucleofílico (del agua presente) en la posición C(2) del ciclo de tres miembros del yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropeno [7a]. Este ataque da lugar a un producto intermediario inestable [21], que llevará a cabo la apertura del ciclo de tres miembros. El intermediario [21] sufre un reordenamiento dando lugar a la formación de un intermediario inestable del tipo carbeno [22], por medio de una transformación intramolecular da lugar a la formación de los productos *cis*-/*trans*-1,2-diferrocenil-3-metiltiopropenonas [11+12] (**Esquema 11**)



Esquema 11. Mecanismo de reacción para los compuestos [11+12].

6.4.2. Mecanismo de formación del 1,1-bis-metilitio-2,3-diferrocenilciclopropeno [9] y *cis*-/*trans*-2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilcarbaldehído [13a +14a]

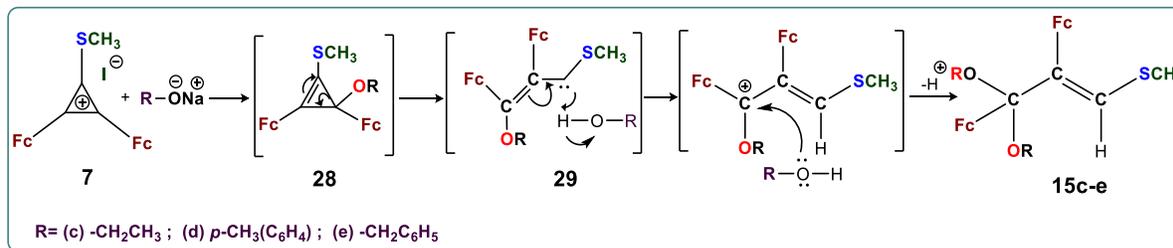
En el **Esquema 12** se muestra el mecanismo propuesto para la formación de los subproductos 1,1-bis-metilitio-2,3-diferrocenilciclopropeno [9] y *cis*-/*trans*-2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilcarbaldehído [13a+14a]. Los ataques nucleofílicos se llevan a cabo en dos diferentes vías. La primera “vía 1”: el ataque nucleofílico con el metantioil libre en el átomo de carbono C(1) del anillo de tres miembros se obtiene el compuesto [9]. La segunda “vía 2”: se realiza un ataque nucleofílico sobre el átomo de carbono C(2) y se obtiene un intermedio inestable de tres miembros [23], que abre el anillo de tres miembros con la formación de carbeno [24]. Posteriormente, el carbeno [24] se transforma en el catión alílico [25] por adición de un protón. El ataque nucleofílico del catión alílico [25] con moléculas de agua forma un intermedio [26], el cual pierde la molécula de metantioil, que conduce a la formación de compuestos [13a] y [14a].



Esquema 12. Mecanismo de reacción para los compuestos [9], [13a+14a] y [27].

6.4.3. Mecanismo de formación de los cetales diferrocenilicos [15c-e]

El mecanismo propuesto para la formación de los productos **15c-e**, se describe en el **Esquema 13**. El yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropenio [**7a**] reacciona con varios alcóxidos metálicos en presencia de alcoholes, donde se involucra una transformación intermolecular del carbeno (**29**) como intermediario.

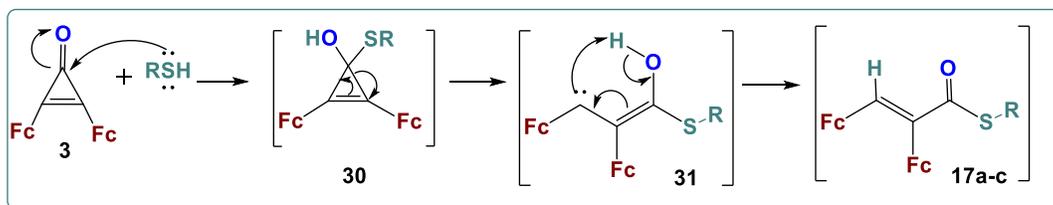


Esquema 13. Mecanismo de obtención de los cetales[**15c-e**].

6.4.4. Mecanismo de formación de los ésteres de ácido diferroceniltioacrílico [17a-c]

El **Esquema 14** muestra el mecanismo propuesto para la formación de los ésteres de ácido diferroceniltioacrílico [**17a-c**], en el cual se propone un ataque nucleofílico (de los alquyl y ariltioles) en la posición C(1) del ciclo de tres miembros. Este ataque produce un producto intermediario inestable [**30**], en el cual se produce la apertura del ciclo de tres miembros.

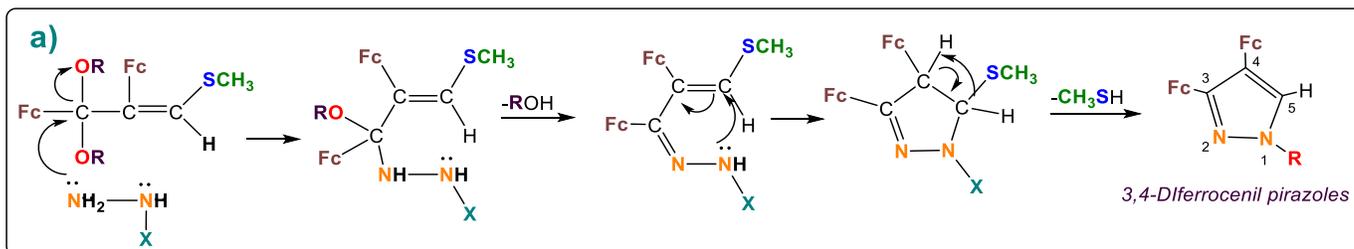
El intermediario [**30**] sufre un reordenamiento dando lugar a la formación de otro intermediario inestable del tipo carbeno [**31**], el cual por medio de una transformación intra o intermolecular dará lugar a la formación de los productos [**17a-c**] (**Esquema 14**).

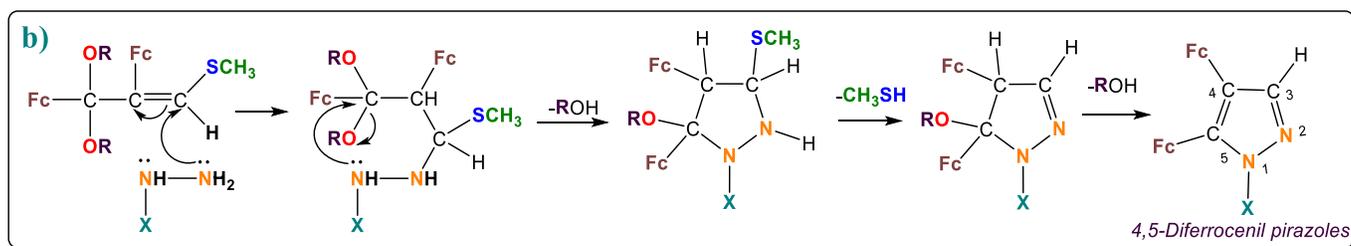


Esquema 14. Mecanismo de formación de los compuestos [**17a-c**].

6.4.5. Mecanismo de formación de los 3,4-diferrocenilpirazoles a partir de los cetales de 1,2-diferrocenil-3-metilciclopropenona

A continuación se proponen dos posibles mecanismos (**Esquemas 15a y 15b**) para la formación de pirazoles a través de los derivados **15c-e**. En el **Esquema 15a** se presenta el ataque nucleofílico de la hidracina al átomo de C-1, seguido de un segundo ataque nucleofílico de la hidracina al carbono C-3, mediante un reordenamiento intramolecular y la salida de la molécula de CH_3SH se obtiene el pirazol 3,4-diferrocenil sustituido. En el **Esquema 15b** se propone que el primer ataque nucleofílico de la hidracina ocurre al carbono C-3, posteriormente ocurre un segundo ataque nucleofílico al carbono C-1, con un reordenamiento intramolecular, lo que da lugar a la formación de pirazoles 4,5-diferrocenil sustituidos.





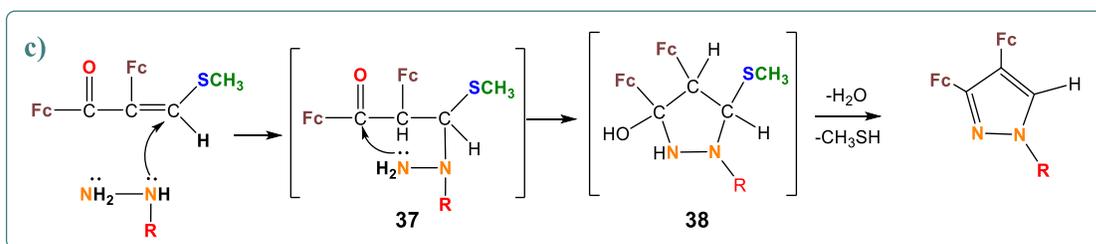
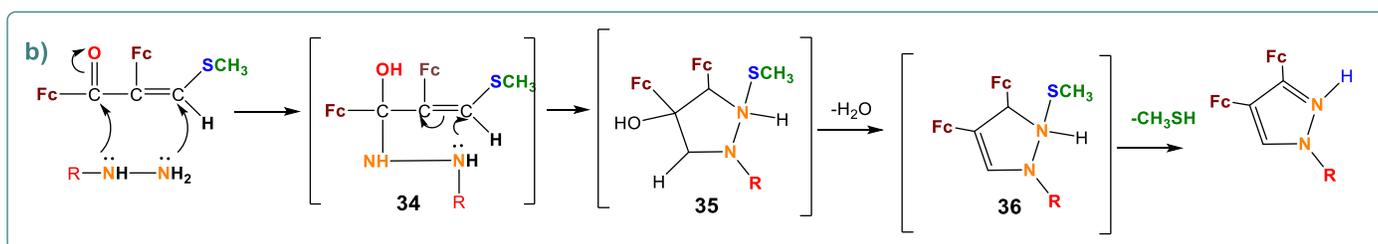
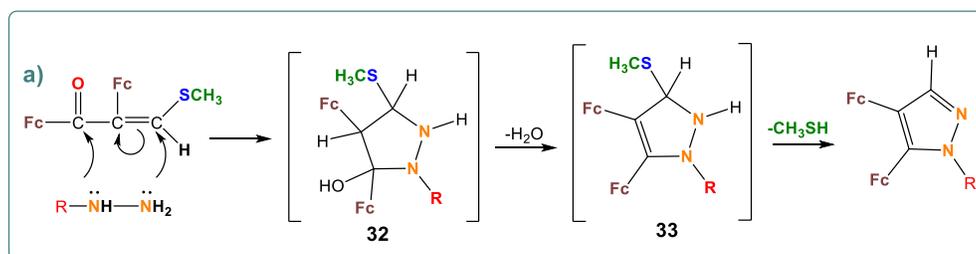
Esquemas 15a,b. Mecanismos posibles de formación de los pirazoles.

6.4.6. Mecanismo de formación de los diferrocenil pirazoles a partir de las 1,2-diferrocenil-3- alquiltio-2-propenonas

En los **Esquemas 16a-c** se proponen tres diferentes mecanismos para la formación de los pirazoles. En el **Esquema 16a**, se presenta por medio de dos ataques nucleófilos simultáneos de la hidracina a los sitios electrofílicos de la cetona con obtención del intermediario [32], el cual por pérdida de una molécula de agua se forma el intermedio [33]. Mediante la pérdida molécula de metanotiol se obtienen los diferrocenil pirazoles [19a-e].

En el **Esquema 16b** se presenta por medio de un primer ataque nucleófilo por parte del NH_2 de la hidracina al carbono del carbonilo, de esta manera se obtiene el intermediario [34], el cual sufrirá un segundo ataque nucleófilo por parte del fragmento NHR de la hidracina obteniendo el intermediario [35], que al perder una molécula de agua y una molécula del metanotiol del intermedio [36], de esta forma se obtienen los diferrocenil pirazoles.

En el **Esquema 16c** se presenta que por medio de un primer ataque nucleófilo por parte del nitrógeno de la hidracina al carbono (C-SCH_3), se obtiene el intermediario [37], el cual sufrirá un segundo ataque nucleófilo por parte del nitrógeno libre de la hidracina al carbono del carbonilo, obteniendo el intermediario [38], por medio de la pérdida de una molécula de agua y pérdida de una molécula de metanotiol y de esta manera se obtendrán los 4,5-diferrocenil pirazoles.

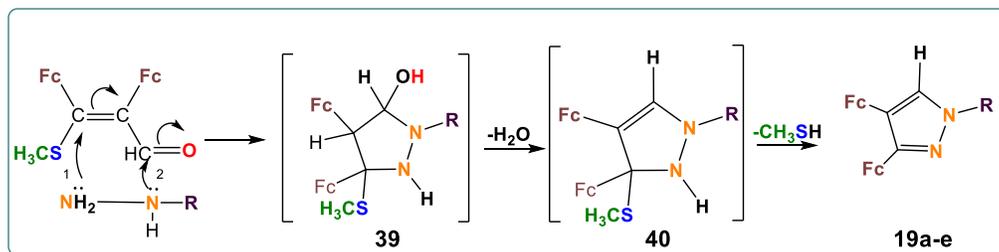


Esquemas 16a-c. Mecanismos de reacción propuestos para la obtención de diferrocenil pirazoles.

De acuerdo a los tres mecanismos propuestos y el producto obtenido por difracción de rayos X del compuesto [19a], el mecanismo más viable es el mostrado en el **Esquema 16a**.

6.4.7. Mecanismo de formación de los 4,5-diferrocenilpirazoles a partir de los diferrocenil aldehídos

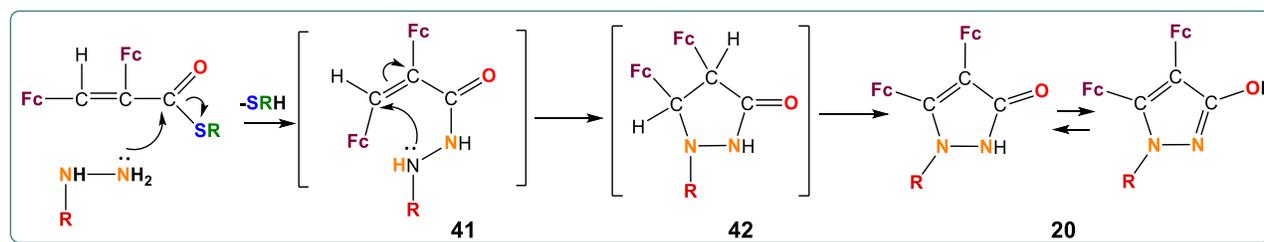
El **Esquema 17** presenta dos ataques nucleofílicos de la hidracina a los sitios electrofílicos del aldehído diferrocenilo de acuerdo con la regla de adición de Michael, las etapas de la reacción de obtención diferrocenil pirazoles **19a-e** a través de los intermediarios **[39]** y **[40]**, los cuales mediante de las pérdidas de las moléculas de agua y de metanotiol se obtienen los diferrocenil pirazoles **19a-e**.



Esquema 17. Mecanismos de reacción propuestos para la obtención de diferrocenil pirazoles a partir de aldehídos.

6.4.8. Mecanismo de la formación de las pirazolonas a partir de los diferrocenil tioésteres

En el **Esquema 18** se propone que por medio de un ataque nucleofílico de la hidracina al sitio electrofílico de los ésteres de ácidos diferrocenil tioacrilicos se obtienen los intermediarios **[41]** y **[42]** (reacción de anti-Michael), a través de la pérdida de la molécula de metanotiol. El reordenamiento del intermediario **[42]** permite la formación de las diferrocenil pirazolonas **20a-e**.



Esquemas 18. Mecanismos de reacción de la formación de pirazolonas a través de los ésteres del ácido diferrocenil tioacrilico.

7. Sección experimental

Todos los disolventes se secaron de acuerdo con los procedimientos estándar y se destilaron antes de su uso. La cromatografía en columna se llevó a cabo sobre alúmina (actividad III de Brockmann). Los equipos que se citan a continuación se encuentran dentro de las instalaciones de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación e Industria (USAI) en el edificio “Mario Molina” de la Facultad de Química UNAM. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizaron en un espectrómetro Unity Inova Varian (400 MHz y 100 MHz) para soluciones en CDCl_3 usando como estándar Me_4Si . Se informaron cambios químicos (δ en ppm) con respecto a los picos de disolvente residual como estándar interno (^1H : CDCl_3 , $\delta = 7,26$ ppm, ^{13}C : CDCl_3 , $\delta = 77,2$ ppm), los valores de δ se midieron con precisión de 0,01 ppm. Los espectros de IR se midieron en un espectrofotómetro FT-IR (instrumentos Spectrum RXI Perkin Elmer 400) usando como referencia KBr. Los espectros de masas se obtuvieron en un instrumento Varian MAT CH-6 (EI MS, 70 eV). Para los análisis elementales se utilizó un System LECO CHNS-900. Los siguientes reactivos se adquirieron de Aldrich: ferroceno, 98%; cloruro de aluminio, 99,99%; tetraclorociclopropeno, 98%, Reactivo de Lawesson, 97%; bencenoanhidro, 99,8%; monohidrato de hidracina, 98%; ferroceno, 98%; *ter*-butóxido de potasio, 95%; yodometano, 99,5%; monohidrato de hidracina 98%; clorhidrato de *o*-tolilhidracina 98% y clorhidrato de *p*-tolilhidracina 98%, clorhidrato de 3-clorofenilhidracina 97 %, clorhidrato de 3-nitrofenilhidracina 97%.

A continuación se presenta la metodología empleada en la síntesis de los diferrocenil pirazoles, la cual se dividirá en las siguientes secciones:

7.1. Síntesis de las materias primas

En esta sección se presenta la metodología con la cual se logró sintetizar a la 2,3-diferrocenilciclopropenona [3]. Una vez obtenida la materia prima, se empleó el procedimiento del equipo de la Dra. Klimova²⁴ en donde se utilizó el reactivo de Lawesson para la obtención de la 2,3-diferrocenilciclopropentona [6]. Finalmente, se describe la obtención del yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropenio [7a], compuesto con el cual se da inicio al estudio de su reactividad para la obtención de cetonas y aldehídos diferrocenilicos.

PASO 1. Síntesis de 2,3-diferrocenilciclopropenona [3]

La obtención de la 2,3-diferrocenilciclopropenona [3] se lleva a cabo cuando la solución de ferroceno [2] (5g, 27 mmol) con 7.40 mL (60 mmol) de tetraclorociclopropeno [1] en 300 mL de diclorometano anhidro con agitación constante, posteriormente se le añade gradualmente 2.86 g de tricloruro de aluminio (AlCl₃, 21 mmol). Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se le da un tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.1 M para posteriormente separar la fase orgánica de la acuosa, por medio de dos extracciones de 250 mL con diclorometano. Luego, las fases orgánicas evaporan al vacío. Finalmente, se efectúa una purificación por cromatografía en columna de Al₂O₃, (actividad de Brockmann grado III) utilizándose como eluyente hexano-diclorometano 1:1, obteniéndose la 2,3-diferrocenilciclopropenona [3] (19.5 g, 46 mmol).

PASO 2. Síntesis de 2,3-diferrocenilciclopropentona [6]

La 2,3-diferrocenilciclopropentona [6] se obtiene a partir de una solución de 5 g (11.8 mmol) de 2,3-diferrocenilciclopropenona [3] con 3.0 g (7.4 mmol) de reactivo de Lawesson en 15 mL de benceno en atmósfera de reacción (Argón) a reflujo continuo durante 8 horas. Finalmente, se cromatografía en columna de Al₂O₃ (actividad de Brockman grado III).

PASO 3. Síntesis del yoduro 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropenio [7a]

Para la obtención del yoduro 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropenio [7] se añade gota a gota yoduro de metilo (0.5 ml) a una solución de 2,3-diferrocenilciclopropentona [3] (2.0 gramos, 4.6 mmol) en benceno seco (50 ml). La mezcla se agita en una atmósfera seca inerte durante tres horas. El precipitado rojo violeta de la sal [7a] se filtra, se lava con benceno y se seca en un desecador al vacío.

7.2. Estudio de la reactividad del yoduro 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropenio, para obtener aldehídos y cetonas diferrocenilicas

7.2.1. Reactividad de la sal 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropenio [7a] con agua [8a]

La sal 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropenio [7a] (0.58 g, 1.0 mmol), se calentó a reflujo en una mezcla de agua (0.5 ml) y benceno (50 ml) durante 8 h. El disolvente se evaporó al vacío y al residuo se le realiza la cromatografía sobre alúmina (hexano-éter dietílico, 4:1). Con el procedimiento anteriormente descrito, se consiguió obtener 5% del compuesto 1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenilciclopropeno [9], 19% del (*E*)-1,2-diferrocenil-1,1,3-trimetiltio-2-propeno[10], 12% de la mezcla *cis* y *trans* de la 1,2-diferrocenil-3-metilciclopropenona [11] y [12] y 18% de la mezcla *cis* y *trans* de los 2,3-diferrocenil-3-metilcicloacrilaldehydos [13a] y [14a].

7.2.2. Reactividad de la sal 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropenio [7a] con *tert*-butoxido [8b]

La sal 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropenio [7a], (0.58 g, 1.0 mmol) se calentó a reflujo con una mezcla de *tert*-butoxido de potasio (0.34 g, 3.0 mmol) y benceno (50 ml) durante 8h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió sobre alúmina (hexano-éter dietílico, 4:1). Para obtener el 38% de la 2,3-diferrocenilciclopropenona [3] y el 50% de la mezcla *cis* y *trans* de la 1,2-diferrocenil-3-metilciclopropenona [11] y [12].

7.2.3. Reactividad de la sal 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropeno [7a] con etóxido de sodio [8c], metóxido de sodio [8d] y bencilóxido de sodio [8e]

A continuación se describe el procedimiento general para la obtención de las sales de los alcoholes primarios descritos como: etóxido de sodio [8c], metóxido de sodio [8d] o bencilóxido de sodio [8e].

La sal 2,3-diferrocenil-1-metiltio-2,3-diferrocenilciclopropeno [7a] (0.58 g, 1.0 mmol) se calentó a reflujo en una mezcla de la sal con alguno de los alcoholes primarios correspondientes [8c-e] en benceno (50 ml) durante 8 h. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se cromatografió sobre alúmina (hexano-éter dietílico, 4:1). De esta manera se obtuvieron como productos a la 2,3-diferrocenilciclopropeno [3], la mezcla *cis* y *trans* de la 1,2-diferrocenil-3-metiltiopropeno [11 y 12], el 1,2-diferrocenil-1,1-dietoxi-3-metiltio-2-propeno [15c] proveniente de la reacción con: etóxido de sodio [8c], el 1,2-diferrocenil-1,1-dimetoxi-3-metiltio-2-propeno [15d] de la reacción con metóxido de sodio [8d] y finalmente el 1,1-dibenciloxi-3-metiltio-1,2-diferrocenilpropeno [15e] de la reacción con bencilóxido de sodio [8e].

- **1,1-bismetiltio-2,3-diferrocenilciclopropeno [9]:** Cristales naranjas, p.f. 136-137 °C, **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.31 (s, 6H, 2CH₃), 4.29 (s, 10H, 2C₅H₅), 4.43 (m, 4H, C₅H₄), 4.55 (m, 4H, C₅H₄). Análisis elemental, Teórico para C₂₅H₂₄Fe₂S₂: C, 60.02; H, 4.84; S, 12.82; Encontrado: C, 60.14; H, 4.67; S, 12.63%.
- **(E)-1,2-Diferrocenil-1,1,3-trimetiltio-2-propeno [10]:** Cristales café oscuro, p.f. 192-194 °C, **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.60 (s, 6H, 2CH₃), 2.77 (s, 3H, CH₃), 4.08 (s, 5H, C₅H₅), 4.10 (s, 5H, C₅H₅), 4.03 (m, 2H, C₅H₄), 4.14 (m, 2H, C₅H₄), 4.28 (m, 2H, C₅H₄), 4.39 (m, 2H, C₅H₄), 6.31 (s, 1H, CH=). Análisis elemental para C₂₆H₂₈Fe₂S₃, Teórico: C, 56.94; H, 5.15; S, 17.54. Encontrado: C, 56.71; H, 5.11; S, 17.32%.
- **(Z)-1,2-Diferrocenil-3-metiltiopropeno [11]:** Cristales café oscuro, p.f. 157-159 °C, **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.50 (s, 3H, CH₃), 4.18 (s, 5H, C₅H₅), 4.19 (s, 5H, C₅H₅), 4.27 (m, 2H, C₅H₄), 4.48 (m, 2H, C₅H₄), 4.69 (m, 2H, C₅H₄), 4.73 (m, 2H, C₅H₄), 7.04 (s, 1H, CH=), **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 18.86 (CH₃), 69.38, 70.10 (2C₅H₅), 68.32, 68.81, 71.34, 71.82 (2C₅H₅), 79.28, 80.07 (2C_{ipso}Fc), 135.10 (CH=), 135.63 (C), 197.54 (C=O). Análisis elemental para C₂₄H₂₂Fe₂OS, Teórico: C, 61.31; H, 4.72; S, 6.81. Encontrado: C 59.88; H, 4.82, S, 6.67%.
- **(E)-1,2-diferrocenil-3-metiltiopropeno [12]:** Cristales rojo oscuro, p.f. 160-161 °C, **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.43 (s, 3H, CH₃); 4.07 (s, 5H, C₅H₅); 4.08 (s, 5H, C₅H₅); 4.22 (m, 4H, C₅H₄); 4.31 (m, 1H, C₅H₄); 4.43 (m, 3H, C₅H₄); 7.22 (s, 1H, CH=), **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 18.70 (CH₃); 69.40, 70.30 (2C₅H₅); 68.05, 68.90, 70.38, 71.80 (2C₅H₄); 79.30, 80.10 (2C_{ipso}Fc); 138.16 (CH=); 140.60 (C); 195.00 (C=O). Análisis elemental para C₂₄H₂₂Fe₂OS, Teórico: C, 61.31; H, 4.72; S, 6.81%.
- **Cis-2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [13a]:** Polvo color naranja, p.f. 145-147°C, **FTIR (KBr):** ν 464, 472, 485, 522, 688, 742, 757, 809, 822, 846, 870, 960, 1003, 1017, 1026, 1043, 1057, 1101, 1220, 1270, 1305, 1355, 1372, 1412, 1443, 1454, 1565, 1637, 1734, 2928, 2956, 3006, 3028, 3079, 3100. cm⁻¹, **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.55 (s, 3H, CH₃), 4.06 (s, 5H, C₅H₅), 4.14 (s, 5H, C₅H₅), 4.11, 4.16, 4.31, 4.38 (m, 2H, C₅H₄), 10.15 (s, 1H, CH=O), **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 23.80 (CH₃), 68.50, 69.43 (2C₅H₅), 68.05, 69.38, 69.54, 70.72 (2C₅H₄), 82.79, 83.98, (2C_{ipso}Fc), 189.13 (CH=O), 132.44, 162.50 (2C). Análisis elemental para C₂₄H₂₂Fe₂OS, Teórico: C, 61.31; H, 4.72; S, 6.81. Encontrado: C, 61.16; H, 4.85; S, 6.42%.
- **Trans-2,3-diferrocenil-3-metiltioacrilaldehído [14a]:** Polvo color naranja, p.f. 153-155°C, **FTIR (KBr):** ν 485, 522, 688, 742, 809, 822, 870, 960, 1003, 1026, 1043, 1101, 1220, 1270, 1355, 1372, 1412, 1443, 1454, 1565, 1637, 1734, 2928, 2920, 2956, 3006, 3028, 3079, 3100 cm⁻¹, **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 1.97 (s, 3H, CH₃), 4.19, 4.35 (s, 5H, C₅H₅), 4.37, 4.57, 4.68, 4.84 (2C₅H₄), 9.41 (s, 1H, CH=), **RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃):** δ 19.96 (CH₃), 69.83, 70.39 (2C₅H₅), 69.71, 70.39, 71.64, 72.04 (2C₅H₄), 82.37, 83.90 (2C_{ipso}Fc), 188.06 (CH=O), 134.55, 165.10 (2C). Análisis elemental para C₂₄H₂₂Fe₂OS, Teórico: C, 61.31; H, 4.72; S, 6.81. Encontrado: C, 61.01; H, 4.26; S 6.51 %.
- **(E)-2,3-Diferrocenil-1,1-dimetoxi-3-metiltio-2-propeno [15d]:** Cristales color naranja, p.f. 163-165°C, **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.47 (s, 3H, CH₃), 3.25 (s, 6H, 2CH₃), 4.08 (s, 5H, C₅H₅), 4.21 (s, 5H,

C₅H₅), 4.07 (m, 2H, C₅H₄), 4.19 (m, 2H, C₅H₄), 4.23 (m, 2H, C₅H₄), 4.73 (m, 2H, C₅H₄), 6.75 (s, 1H, CH=), **RMN de ¹³C(100 MHz, CDCl₃):** δ 19.20 (SCH₃), 49.76 (2OCH₃), 69.08, 69.26 (2C₅H₅), 66.80, 67.36, 68.37, 69.61 (2C₅H₄), 82.11, 91.61 (2C_{ipso}Fc), 128.99 (CH=), 103.74, 131.33 (2C). Análisis elemental para C₂₆H₂₈Fe₂OS, Teórico: C, 60.49; H, 5.47; S, 6.21. Encontrado: Experimental: C, 60.62; H, 5.36; S, 6.32 %.

- **(E)-1,1-Dibenciloxi-3-metil-1,2-diferrocenil-2-propeno [15e]:** Cristales color naranja, p.f. 174-176 °C, **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.24 (s, 6H, 2CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃), 4.09 (s, 5H, C₅H₅), 4.30 (s, 5H, C₅H₅), 4.19 (m, 1H, C₅H₄), 4.42 (m, 1H, C₅H₄), 4.47 (m, 1H, C₅H₄), 4.50 (m, 1H, C₅H₄), 4.63 (m, 2H, C₅H₄), 5.01 (m, 2H, C₅H₄), 7.86 (s, 1H, CH=), 6.79-7.17 (m, 8H, 2Ar). Análisis elemental para C₃₈H₃₆Fe₂OS, Teórico: C, 68.28; H, 5.43; S, 4.80. Encontrado: C, 68.74; H, 5.21; S, 4.94%.

7.3. Síntesis de los ésteres de ácidos 2,3-diferrocenil-2-acrílicos

La 2,3-diferrocenilciclopropenona [3] (0.58g, 1.0mmol) se hizo reaccionar con su respectivo alquil y ariltil: etanotiol [16a], bencilmercaptano [16b], *o*-toluol [16c] en benceno y Et₃N a reflujo por 8 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre alúmina (hexano-éter dietílico, 4:1). Con el procedimiento antes descrito se obtuvo la mezcla *cis* y *trans* de los 2,3-diferrocenil-2-acrilatos de etilo [17a] y [17a'], el 2,3-diferrocenil-2-acrilato de bencilo [17b] y 2,3-diferrocenil-2-acrilato de 2-metilfenilo [17c].

- ***cis*-2,3-Diferrocenil-2-acrilato de etilo [17a]:** Cristales color rojo oscuro, p.f. 157-158°C, **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 1.43 (t, 3H, *J*= 6.9 Hz, CH₃), 3.05 (q, 2H, *J*=8.0 Hz, CH₂), 4.11 (s, 5H, C₅H₅), 4.14 (s, 5H, C₅H₅), 4.09 (m, 2H, C₅H₄), 4.28 (m, 4H, C₅H₄), 4.48 (m, 2H, C₅H₄), 7.32 (s, 1H, CH=). Análisis elemental para C₂₅H₂₄Fe₂OS. Teórico: C, 60.02; H, 4.84; S, 6.41%.
- ***trans*-2,3-Diferrocenil-2-acrilato de etilo [17a]:** Cristales color rojo oscuro, p.f. 157-158°C, **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 1.40 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz, CH₃), 3.04 (q, 2H, *J*= 7.2 Hz, CH₂), 4.08 (s, 5H, C₅H₅), 4.11 (s, 5H, C₅H₅), 4.23 (m, 2H, C₅H₄), 4.24 (s, 4H, C₅H₄), 4.44 (m, 2H, C₅H₄), 7.23 (s, 1H, CH=). Análisis elemental para C₂₅H₂₄Fe₂OS. Teórico: C, 60.02; H, 4.84; S, 6.41 %.
- ***cis*-2,3-Diferrocenil-2-acrilato de bencilo [17b]:** Cristales color rojo oscuro, p.f. 190-192°C, **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 1.33 (m, 3H, CH₃), 4.06 (s, 5H, C₅H₅), 4.07 (s, 5H, C₅H₅), 4.23 (m, 2H, C₅H₄), 4.26 (m, 4H, C₅H₄), 4.37 (d, 2H, δ=12 Hz, CH₂), 4.47 (m, 2H, C₅H₄), 7.28 (s, 1H, CH=), 7.54 (m, C₆H₅), 7.69 (d, 2H, δ= 8.0 Hz, C₆H₅). Análisis elemental para C₃₀H₂₆Fe₂OS. Teórico: C, 65.70; H, 4.78; S, 5.85%.
- ***cis*-2,3-Diferrocenil-2-acrilato de 2-metilfenilo [17c]:** Cristales color rojo oscuro, p.f. 190-192°C, **RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃):** δ 1.33 (m, 3H, CH₃), 4.06 (s, 5H, C₅H₅), 4.07 (s, 5H, C₅H₅), 4.23 (m, 2H, C₅H₄), 4.26 (m, 4H, C₅H₄), 4.37 (d, 2H, δ=12 Hz, CH₂), 4.47 (m, 2H, C₅H₄), 7.28 (s, 1H, CH=), 7.54 (m, C₆H₅), 7.69 (d, 2H, δ= 8.0 Hz, C₆H₅). Análisis elemental para C₃₀H₂₆Fe₂OS. Teórico: C, 65.70; H, 4.78; S, 5.85%.

7.3.1. Síntesis de los diferrocenilpirazoles a partir de diferrocenilcetonas, cetales, aldehídos y ésteres de ácido acrílico

a) Reactividad de [11+12], [13a+14a] o [17a-c] con diferentes bis-N,N'-nucleófilos [18a-e]

Una solución de la mezcla *cis/trans* de la 1,2-diferrocenil-3-metilpropenona [11 y 12], aldehídos *cis/trans*-2,3-diferrocenil-3-metilacrilaldehído [13a+14a], cetales [15c,e] o [17a-c] (5 mmol) en 30 mL de etanol se le adicionó respectivamente: hidrato de hidracina [18a], hidroclouros de *o*-tolilhidracina [18b], *p*-tolilhidracina [18c], 3-clorofenil hidracina [18d], (3-nitrofenil)hidracina [18e]. Cada una de las mezclas estuvo en agitación constante por seis horas. Posteriormente, el disolvente fue evaporado al vacío y el producto fue purificado por cromatografía en columna de Al₂O₃ (Actividad de Brockman III) con diferentes disolventes: hexano, hexano-diclorometano (4:1). De esta manera se obtuvieron cada uno de los diferrocenil pirazoles y pirazolonas correspondientes.

- **4,5-Diferrocenilpirazol [19a]** (a partir de **11-14**, **15c**, **15e**): Polvo color anaranjado, p.f. 238-239°C, **FTIR (KBr)**: ν 461,486, 763, 813, 849, 950, 998, 1104, 1403, 1549 cm^{-1} , **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ 4.09 (s, 5H, C_5H_5), 4.14 (s, 5H, C_5H_5), 4.21 (m, 2H, C_5H_4), 4.31 (m, 2H, C_5H_4), 4.39 (m, 2H, C_5H_4), 6.40 (s, 1H, NH), 7.69 (s, 1H, CH=), **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)**: δ 69.20, 69.30 ($2\text{C}_{5\text{H}_5}$), 67.68, 68.27, 68.49, 68.59 ($2\text{C}_5\text{H}_4$), 78.74, 78.40 ($2\text{C}_{\text{ipsoFc}}$), 116.52 (CH), 139.20, 140.34 (2C). Análisis elemental para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Fe}_2\text{N}_2$. Teórico: C, 63.34; H, 4.62; N, 6.42. Experimental: C, 63.48; H, 4.27; N, 6.30%.
- **4,5-Diferrocenil-(1-*o*-tolil)-3-pirazolona [19b]**: Polvo anaranjado, p.f. 145-147 °C, **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ 2.40 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 5H, C_5H_5), 4.26 (s, 5H, C_5H_5), 4.04 (m, 2H, C_5H_4), 4.08 (m, 2H, C_5H_4), 4.33 (m, 2H, C_5H_4), 4.53 (m, 2H, C_5H_4) 7.20 (m, 4H, C_6H_4), 7.87 (s, 1H, NH), **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)**: δ 21.26 (CH_3); 69.30, 69.37 ($2\text{C}_5\text{H}_5$); 67.81, 68.02, 69.75, 71.08 ($2\text{C}_5\text{H}_4$); 75.11, 80.40 ($2\text{C}_{\text{ipsoFc}}$); 118.12, 137.77, 138.45, 138.70 (4C); 126.27, 129.35 (C_6H_4), 192.50 (C=O). Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{Fe}_2\text{N}_2\text{O}$. Teórico: C, 66.45; H, 4.83; N, 5.16%.
- **4,5-Diferrocenil-1-(*p*-tolil)-3-pirazolona [19c]**: Polvo anaranjado, p.f. 135-137°C, **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ 2.06 (s, 3H, CH_3), 3.86 (s, 5H, C_5H_5), 4.29 (s, 5H, C_5H_5), 3.97 (m, 2H, C_5H_4), 4.00 (m, 2H, C_5H_4), 4.35 (m, 2H, C_5H_4), 4.50 (m, 2H, C_5H_4) 7.30-7.38 (m, 4H, C_6H_4), 7.88 (s, 1H, NH), **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)**: δ 19.50 (CH_3); 69.10, 69.37 ($2\text{C}_5\text{H}_5$); 67.73, 68.13 (C_5H_4), 71.13 (C_5H_4), 74.30, 80.58 ($2\text{C}_{\text{ipsoFc}}$), 126.52, 128.20, 129.14, 130.83 (C_6H_4), 198.12 (C=O), 136.34, 139.61, 140.52, 142.62 (4C). Análisis elemental para $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{Fe}_2\text{N}_2\text{O}$. Teórico: C, 66.45; H, 4.83; N, 5.16%.
- **1-(3-Clorofenil)-4,5-diferrocenil-3-pirazolona [19d]**: Polvo color amarillo, p.f. 160-162 °C, **RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3)**: δ 3.95 (s, 5H, C_5H_5), 4.10 (s, 5H, C_5H_5), 4.18 (m, 2H, C_5H_4), 4.30 (m, 2H, C_5H_4), 4.34 (m, 2H, C_5H_4), 4.64 (m, 2H, C_5H_4), 7.31-7.76 (m, 4H, C_6H_4), 7.63 (s, 1H, NH), **RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3)**: δ 69.44, 69.50 ($2\text{C}_5\text{H}_5$), 67.93, 69.78, 70.70, 70.80 ($2\text{C}_5\text{H}_4$), 79.88, 80.05 ($2\text{C}_{\text{ipsoFc}}$), 110.78, 119.60, 124.70, 136.84 (C_6H_4), 121.61, 129.76, 143.15, 148.70 (4C), 196.52 (C=O). Análisis elemental para $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{ClFe}_2\text{N}_2\text{O}$. Teórico: C, 64.24; H, 4.28; N, 5.16%.

8. Conclusiones

1. Se desarrollaron nuevos métodos de síntesis de los compuestos de partida lineales, con dos sustituyentes ferrocenilicos, que pueden ser aplicados para la preparación de diferentes tipos de heterociclos.
2. Se desarrollaron nuevos métodos de preparación de cetonas y aldehídos α,β -insaturados diferrocenilicos a partir del yoduro del 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropenionio [**7a**], los cuales fueron usados en la síntesis los pirazoles y pirazolonas diferrocenilicos, que no podían ser obtenidos por métodos convencionales.
3. La 2,3-diferrocenilciclopropenona [**3**] y el yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metilciclopropenionio [**7a**], pueden sufrir *mono*- y *bis*-ataques nucleofílicos a los átomos de carbono C(1) y C(2) del anillo de tres miembros, dando lugar a la apertura del ciclo en presencia de diferentes alcóxidos, alquil y ariltioles.
4. Como resultado de las investigaciones se sintetizaron derivados diferrocenilicos de pirazoles y pirazolonas, se encontró que hay una alta regio selectividad de estos tipos de heterociclos. Las estructuras están confirmadas por análisis de espectroscopía convencional y análisis de rayos X del cristal de pirazol [**19a**].

9. Perspectivas a futuro

Los estudios de actividad biológica de los pirazoles y pirazolonas sintetizadas en el presente proyecto, no se llevaron a cabo. Sin embargo, debido a que en la literatura existe evidencia de que los pirazoles y pirazolonas exhiben propiedades medicinales, resulta de un gran interés continuar con esta línea de investigación para determinar la actividad biológica con su correlación electroquímica de estos productos.