



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**  
**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

Síntesis de heterociclos ferrocenilselenados

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Química Diana Laura Mata López

Dra. Elena Klimova  
Adscrita a la Facultad de Química

Ciudad de México, noviembre 2023



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**Síntesis de heterociclos ferrocenilselenados**

**TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**Química Diana Laura Mata López**



Ciudad de México, noviembre 2023



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**POSGRADO DE MAESTRÍA Y DOCTORADO  
EN CIENCIAS QUÍMICAS**

***Síntesis de heterociclos ferrocenilselenados***

***Tesis***

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

***Maestra en Ciencias***

**PRESENTA**

**Diana Laura Mata López**

**TUTORA: Dra. Elena Klimova**

**ASESORA TÉCNICA: Dra. Jéssica Jazmín Sánchez García**

**ADSCRITA A LA FACUTAD DE QUÍMICA**



**MÉXICO, CDMX.**

**AÑO 2023**

***PRESIDENTE:***                    **Dra. Lena Ruiz Azuara**

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

***VOCAL:***                            **Dra. Teresa Mancilla Percino**

***VOCAL:***                            **Dr. Pankaj Sharma**

***SECRETARIO:***                **Dr. Alfonso Ramón García Márquez**

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

***Asesor del tema:***

**Dra. Elena Klimova**

---

***Supervisor técnico:***

**Dra. Jessica Jazmín Sánchez García**

---

***Sustentante:***

**Diana Laura Mata López**

---

## AGRADECIMIENTOS

### **Por el apoyo institucional:**

A la Universidad Nacional Autónoma de México

### **A la Facultad de Química**

Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la UNAM

### **Financiamiento:**

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

Programa de Apoyo a la Investigación y el Posgrado Facultad de Química, UNAM (**PAIP-5000-9059**)

### **Por la beca otorgada durante la realización de los estudios de Maestría:**

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACyT (Registro No. **1139636**)

### **Por sus valiosas aportaciones para la mejora de este trabajo:**

A los miembros del H. Jurado

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

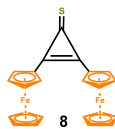
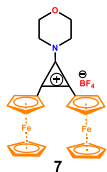
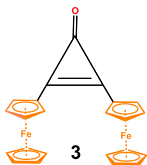
### **Por su apoyo y dirección durante la realización del proyecto de Investigación:**

A la Dra. Klimova, por ser la mejor investigadora, asesorar, sobre todo, la mejor persona. Por todas sus enseñanzas, tiempo y dedicación.

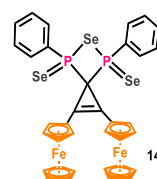
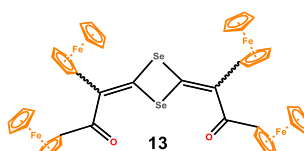
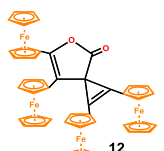
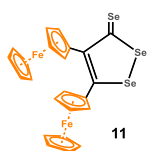
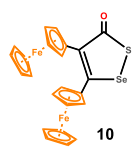
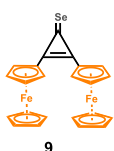
A la Dra. Jessica Jazmín Sánchez García por ser una gran persona, siempre cuidar de nosotros, no dejarnos solos y guiarnos en la vida. Por su tiempo y por su cariño.

## Compuestos sintetizados

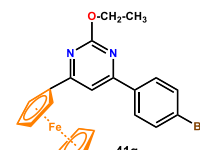
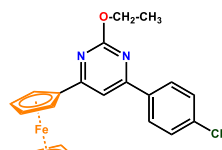
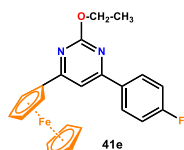
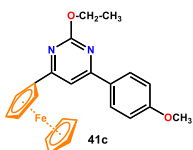
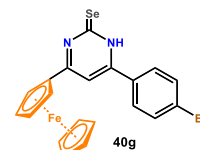
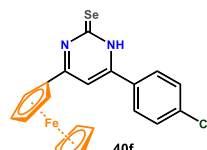
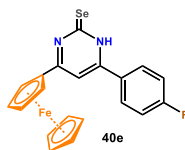
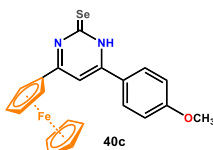
### Capítulo II:



### Capítulo III:



### Capítulo IV:



## Tabla de contenido

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	1
<b>Compuestos sintetizados</b> .....	2
<b>Abreviaturas</b> .....	6
<i>Tabla 2. Distancia de enlace en grupos orgánicos</i> .....	7
<b>Resumen</b> .....	8
<b>Introducción</b> .....	10
<b>Capítulo 1: El ferroceno como molécula con actividad biológica</b> .....	11
<b>1. Antecedentes</b> .....	11
1.1 Historia.....	11
1.2 Propiedades.....	11
1.3 El ferroceno en la medicina.....	12
<b>Capítulo 2: Selenio como elemento de importancia biológica</b> .....	19
2.1 Historia.....	19
2.2 Reactividad del selenio.....	21
2.2.1 Síntesis de derivados con Selenio electrofílico.....	21
2.2.3 Síntesis de compuestos organoselenados.....	23
2.2.4 Síntesis de derivados con Selenio nucleofílico.....	25
2.3 Electronegatividad.....	27
2.4 Importancia biológica del Selenio.....	27
2.4.1 Proteínas con selenio.....	28
2.4.2 Metabolismo de Selenio.....	29
2.4.3 Actividad biológica del selenio en la medicina.....	31
<b>Capítulo 3: Diferrocenilciclopropenona y cationes ciclopropenilo</b> .....	35
3.1 Ciclopropenona.....	35
3.1.1 Síntesis de ciclopropenonas.....	35
3.1.2 Ciclopropenonas funcionalizadas con ferroceno.....	36
3.2 Cationes diferrocenilciclopropenilos.....	36
3.2.2 Aplicaciones de las sales de 2,3-diferrocenilciclopropenio en la síntesis de carbo y heterociclos ferrocenílicos.....	37
<b>Capítulo 4: Síntesis de heterociclos diferrocenílicos con selenio</b> .....	39
Resumen:.....	39
Hipótesis.....	39
Objetivo General.....	39
Objetivos específicos.....	39
Sección experimental.....	39
Instrumentos.....	39
Resonancia Magnética Nuclear.....	40
Espectroscopia de Infrarrojo.....	40
Análisis Elemental.....	40
Espectrometría de masas.....	40
Difracción de rayos X de monocristal.....	40
Materiales y reactivos.....	41
Sección A. Síntesis de las materias primas.....	41
4.1 Importancia de los metalocenos.....	42
4.2 Especies biológicamente activas de selenio.....	43
4.3 Síntesis de 1,2-diselenoles.....	43
4.4 Reactivo de Woollins como agente selenante.....	45



Resultados y discusión.....	47
Sección B.....	47
<b>B1.</b> Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona y sus derivados con selenio elemental utilizando diferentes condiciones de reacción.....	47
a) Elección de disolvente y el mejor tiempo de reacción .....	47
b) Estudio de la influencia de aditivos .....	48
<b>B2</b> Estudio de las interacciones del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo ( <b>7</b> ) con selenio elemental utilizando diferentes condiciones de reacción .....	50
a) Estudio de las mejores condiciones de reacción.....	50
b) Estudio de la influencia de aditivos .....	50
<b>B3</b> Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona ( <b>3</b> ) y sus derivados con sales de selenio .....	52
<b>a)</b> Formación de las sales de selenio .....	52
<b>b)</b> Reactividad de las sales de selenio ( <b>NaHSe &amp; Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub></b> ) con la de 2,3-diferrocenilciclopropenona ( <b>3</b> ).....	53
<b>c)</b> Formación de las sales de selenio en medio básico.....	54
<b>d)</b> Formación de las sales de selenio con diferentes agentes reductores .....	54
<b>e)</b> Reactividad de las sales de selenio con el catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-ciclopropenilo ( <b>7</b> ).....	55
<b>B4</b> Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona ( <b>3</b> ) con el reactivo de Woollins.....	56
Caracterización espectroscópica de los compuestos .....	57
Procedimientos generales .....	73
Resultados espectroscópicos .....	76
<b>Compuestos sintetizados</b> .....	76
Mecanismos de reacción .....	79
Síntesis de los compuestos 10 y 11 .....	79
Síntesis del compuesto 12.....	80
Síntesis del compuesto 13.....	81
Síntesis de los compuestos 15a y 15b.....	81
Síntesis de los compuestos 9 y 17 .....	82
Conclusiones.....	83
<b>Capítulo 5: Ferrocenilselenopirimidinas</b> .....	84
Resumen:.....	84
Hipótesis.....	84
Objetivo General.....	84
Objetivos específicos.....	84
5.1 Pirimidinas.....	84
5.1.1 Síntesis de pirimidinas .....	85
5.2 Actividad biológica .....	86
5.2 Selenourea .....	88
5.2.1 Síntesis de heterociclos azoselenados .....	88
5.3 Compuestos ferrocenílicos azoselenados y su actividad biológica.....	89
Metodología.....	92
Sección C. Síntesis de las materias primas .....	92
Resultados y discusión.....	94
<b>B5</b> Estudio de las interacciones de derivados ferrocenílicos con selenourea utilizando diferentes condiciones de reacción .....	94

Sección B5. Estudio de las mejores condiciones de reacción, así como la reactividad de cetonas ferrocenílicas con selenoureaa.....	94
B5.1.1) Estudio de las mejores condiciones de reacción para las interacciones de cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocenílicas con selenourea. ....	94
B6) Estudio de la influencia de una familia de electroattractores y electrodonadores como sustituyentes en las cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocenílicas.....	95
B6.1) Estudio de la influencia de una familia de electroattractores como sustituyentes en las cetonas (Esquema 57 y Tabla 24).....	96
B5.2) Estudio de la influencia de una familia de electrodonadores como sustituyentes en las cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocenílicas (Esquema 58 y Tabla 25).....	96
Caracterización espectroscópica de compuestos .....	97
Procedimientos generales. ....	111
Síntesis de cetonas .....	111
Síntesis de selenohidropirimidinas y pirimidinas ferrocenílicas .....	111
Resultados espectroscópicos .....	112
<b>Compuestos sintetizados</b> .....	112
Mecanismos de reacción .....	114
Conclusiones.....	115

## Abreviaturas

Tabla 1 Abreviaturas

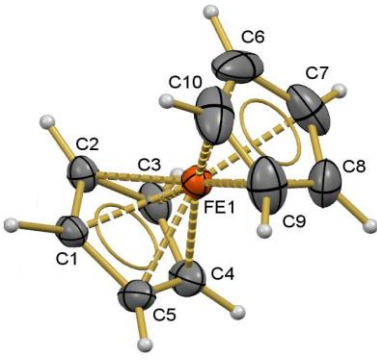
<i>Abreviatura</i>	<i>Significado</i>
APCI	Ionización química a presión atmosférica
q	Señal cuádruple
° C	Grados Celsius
C <sub>ipso</sub>	Carbono <i>ipso</i>
Cp	Ciclopentadienilo (s)
d	Señal doble
DMSO	Dimetil-sulfóxido
Fc	Ferroceno
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
M	Concentración molar (mol/L)
mmol	Milimol
nm	Nanómetros
m/z	Masa por unidad de carga
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN de <sup>1</sup> H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno 1
RMN de <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
δ	Desplazamiento químico
s	Señal de simple
t	Señal de triple
λ	Longitud de onda en nm
ν	Número de onda en cm <sup>-1</sup>
VC	Voltamperometría Cíclica
mV	Milivoltios
Ψ <sub>M</sub>	Potencial de membrana
E	Diferencia de potencial
I	Intensidad de corriente
TE	Transferencia de electrones
OTZ	Oltipraz
FQ	Ferroquina
ROS	Especies reactivas a oxígeno
GOD	Glucosa oxidasa
TAM	Tamoxifeno
GPx	Glutadión Peroxidasa
DIO	Yodotironina desyodasa
T3	Triyodotironina
Sec	Selenocisteína
SBP	Proteínas de unión a selenio
SIP	Selenoproteína P

Tabla 2. Distancia de enlace en grupos orgánicos

Enlaces sencillos*	Longitud de enlace (Å)
H-H	0.74
F-F	1.42
Cl-Cl	1.98
Br-Br	2.28
I-I	2.67
O-O	1.48
N-N	1.45
C-C	1.54
Enlaces con hidrógeno *	
H-F	0.92
H-Cl	1.27
H-Br	1.41
H-I	1.61
H-O	0.96
H-N	1.07
Enlaces con carbono *	
C-H	1.09
C-F	1.38
C-Cl	1.78
C-Br	1.90
C-I	2.14
C-I (en CH <sub>3</sub> I)	2.14
C-O	1.41
C-N	1.47
C-C	1.54
C-C (en C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> )	1.543
C-F (en CF <sub>4</sub> )	1.36
C-Si (en Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> )	1.93
C-S (en C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SH)	1.81
Enlaces triples *	
C≡C	1.20
C≡C (en C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> )	1.207
C≡N	1.16
N≡N	1.10
Enlaces con Selenio <sup>∞</sup>	
Se-Se	2.34
OCS <sub>e</sub>	1.7090
C-Se	1.93
Se=Se	2.19

Enlaces dobles*	Longitud de enlace (Å)
O=O	1.21
C=O (en aldehídos)	1.22
C=O (en cetonas)	1.21
C=O	1.20
C=C	1.35
C=C (en C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> )	1.353
C=N	1.28
C=S (en CS <sub>2</sub> )	1.55
N=N	1.25
Ferroceno $\phi$	



C1-C2	1.429±0.003
Fe-C	2.056±0.002
C1-H1	1.116±0.012
H-C-C5-plano $\phi$	
C1...C3	2.312
C1...H2	2.270
C1...H3	3.388
Distancia interanillo Cp $\phi$	
C1...C6	3.316
C1...C7	3.361
C1...C5	4.042
C1...H6	3.412
C1...H7	3.943
C1...H8	4.677

$\phi$  Datos recuperados de R. K. Bohn; A. Haaland; On the molecular structure of ferrocene Fe (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, *J. Organometallic Chem.* 5-5 (1966) 470-470.

\*Datos recuperados de T. L. Cottrell, *The Strengths of Chemical Bonds*, Butterworths, Londres, (1958), Tabla 11.5.1

<sup>∞</sup> Datos recuperados de S. C. Abrahams, *The stereochemistry of sub-group VIB of the periodic table*, Quarterly Reviews, *Chemical Society* (1956) 4, 428-434, Tablas 11 -17.

## Resumen

El selenio es un compuesto fundamental para los seres vivos, debido a que es un micronutriente esencial, con múltiples efectos en la salud humana al ser necesario para la actividad del glutatión peroxidasa (GPx), enzima encargada de proteger a las células del estrés oxidativo. Además, sus derivados presentan actividad biológica como anticancerígenos, antibacteriales, antivirales y fungicidas, principalmente. Por otro lado, el ferroceno presenta propiedades importantes gracias a su carácter lipofílico y a su potencial redox de transferencia de un solo electrón (SET), lo que le permite tener una mayor movilidad dentro de la membrana celular, lo que le permite interconvertirse en sales de ferricinio en condiciones fisiológicas. Sus derivados han sido aprobados como bioisómeros y profármacos, debido a que se ha demostrado que estos derivados poseen actividad anticancerígena contra células tumorales, propiedades antivirales, antiparasitarias y antifungicidas.

Con este trabajo se espera demostrar que, si se sintetiza una familia de moléculas que logren tener la sinergia entre el selenio y ferroceno, en forma de heterociclos ferrocenilselenados y selenohidropirimidinas que presenten una excelente actividad biológica. Por ello, en el presente trabajo de investigación se enfoca la síntesis y caracterización de diferentes heterociclos ferrocenilselenados y selenohidropirimidinas.

Con la finalidad de explicar el plan de trabajo seguido, esta tesis se divide en cinco capítulos: en el primer y segundo se describe el panorama general, la reactividad y la importancia biológica tanto del ferroceno y selenio respectivamente, en el tercer capítulo se describe la importancia, síntesis y reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona y sus derivados; el cuarto capítulo se enfoca en el estudio de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con selenio elemental y diferentes sales selenadas, como primer parte experimental, estudiando el comportamiento electrofílico de la 2,3-diferrocenilciclopropenona y sus derivados frente al selenio elemental y sus sales electrofílicas. Finalmente, el quinto capítulo se enfoca en el estudio de la reactividad de la selenourea con una familia de cetonas ferrocenilicas  $\alpha,\beta$ -insaturadas para la formación de selenohidropirimidinas y ferrocenilpirimidinas. Se estudiaron las condiciones de reacción para los diferentes experimentos, la influencia de los aditivos, donde se lograron obtener diversos heterociclos con uno, dos y tres selenios funcionalizados con ferroceno dentro de su molécula. Todos los compuestos sintetizados se caracterizaron por técnicas espectroscópicas convencionales como RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , infrarrojo, análisis elemental y estudios de difracción de rayos X.

Como resultados se sintetizaron los compuestos: heterociclosferrocenil selenados 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (**9**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**10**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (**11**), 2,2'-(1,3-diseletano-2,4-diiliden)bis(1,2-diferrocenil-1-ona) (**13**) y 1,2-diferrocenil-4,6-difenil-5-selen-4,6-difosfoespiro[2.3]hex-1-ene-4,6-diselenida (**17**); los compuestos de apertura E/Z-1,2-diferrocenilpropeno (**15a-b**) y E,Z-2,3-diferrocenilacrilato de isopropilo (**16a-b**); el compuesto de dimerización 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**); así como una familia de selenohidropirimidinas (**40g-h**) y ferroceniletoxipirimidinas (**41c-g**) con halógenos (F, Cl y Br).

## Abstract

Selenium is a fundamental compound for living beings, since it is an essential micronutrient, with multiple effects on human health as it is necessary for the activity of glutathione peroxidase (GPx), an enzyme responsible for protecting cells from oxidative stress. In addition, its derivatives have biological activity as anticancer, antibacterial, antiviral and fungicidal, mainly. On the other hand, ferrocene has important properties thanks to its lipophilic character and its single electron transfer (SET) redox potential, which allows it to have greater mobility within the cell membrane, allowing it to interconvert into ferrocene salts. ferricinium under physiological conditions. Its derivatives have been approved as bioisosteres and prodrugs because it has been shown that these derivatives have anticancer activity against tumor cells, antiviral, antiparasitic and antifungal properties.

With this work we hope to demonstrate that, if a family of molecules is synthesized that manages to have the synergy between selenium and ferrocene, in the form of ferrocenylselenated heterocycles and selenohydropyrimidines that present excellent biological activity. Therefore, the present research work focuses on the synthesis and characterization of different ferrocenylselenated heterocycles and selenohydropyrimidines.

In order to explain the work plan followed, this thesis is divided into five chapters: the first and second describe the general overview, reactivity and biological importance of both ferrocene and selenium respectively, and the third chapter describes the importance, synthesis and reactivity of 2,3-diferrocenylcyclopropenone and its derivatives; The fourth chapter focuses on the study of 2,3-diferrocenylcyclopropenone with elemental selenium and different selenium salts, as the first experimental part, studying the electrophilic behavior of 2,3-diferrocenylcyclopropenone and its derivatives against elemental selenium and its electrophilic salts. . Finally, the fifth chapter focuses on the study of the reactivity of selenourea with a family of  $\alpha, \beta$ -unsaturated ferrocenyl ketones for the formation of selenohydropyrimidines and ferrocenylpyrimidines. The reaction conditions for the different experiments were studied, as well as the influence of the additives, where it was possible to obtain various heterocycles with one, two and three seleniums functionalized with ferrocene within its molecule. All synthesized compounds were characterized by conventional spectroscopic techniques such as  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$ , infrared, elemental analysis and X-ray diffraction studies.

As results, the compounds were synthesized: heterocycloferrocenyl selenates 2,3-diferrocenylcyclopropenselenone (9), 4,5-diferrocenyl-1,2-diselenol-3-one (10), 4,5-diferrocenyl-1,2-diselenol-3-selenone (11), 2,2'-(1,3-diselethane-2,4-diylidene)bis(1,2-diferrocenyl-1-one) (13) and 1,2-diferrocenyl-4,6-diphenyl-5-selen-4,6-diphosphospiro[2.3]hex-1-ene-4,6-diselenide (17); the opening compounds E/Z-1,2-diferrocenylpropene (15a-b) and E,Z-2,3-isopropylidiferrocenylacrylate (16a-b); the dimerization compound 1,2,6,7-tetraferrocenyl-4-oxa Spiro[2.4]hepta-1,6-dien-5-one (12); as well as a family of selenohydropyrimidines (40g-h) and ferrocenylethoxypyrimidines (41c-g) with halogens (F, Cl and Br).

## Introducción

El carácter lipofílico del ferroceno le permite tener permeabilidad dentro de la membrana celular. Esta característica se ve favorecida gracias a su reacción de oxidación de un solo electrón reversible en condiciones fisiológicas. Se pueden formar especies reactivas de ferroceno y ROS (Especies Reactivas a Oxígeno) con posibles aplicaciones en el campo de la química médica, ya que en la actualidad se conocen derivados del ferroceno con propiedades antiparasitarias, antibacterial, antifúngico, antivirales, así como sus aplicaciones en materiales, principalmente como biosensores.

Por otro lado, el selenio es un micronutriente esencial que ejerce múltiples y complejos efectos sobre la salud humana. Se sabe que el selenio es un componente integral requerido para la actividad del GPx, esta es una enzima que juega un papel importante en la protección contra el daño oxidativo. Sus derivados se consideran biológicamente activos, por ejemplo: anticancerígenos, antiviral, antibacterial, antihipertensivos, fungicidas y diferentes propiedades que están implicados en el metabolismo de la tiroides, los procesos de envejecimiento, inflamación, defensa inmunitaria y la regulación del estado redox, entre otras funciones fisiológicas, por esta razón, se ha incrementado el interés por la síntesis de heterociclos selenados utilizando reactivos menos tóxicos, más estables y accesibles.

De forma que, si se sintetiza una familia de moléculas que logren tener la sinergia entre el selenio presente en una estructura con heterociclos ferrocenílicos, podrían mostrar una excelente actividad biológica. Por ello, en el presente trabajo de investigación se enfoca la síntesis y caracterización de diferentes heterociclos ferrocenilselenados.

Este trabajo se divide en cinco capítulos, en el primer y segundo capítulo se describe el panorama general del ferroceno y selenio respectivamente, en el tercer capítulo se describe la importancia y síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona y sus derivados, en el cuarto capítulo se enfoca en el estudio de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con selenio elemental y diferentes sales selenadas, el quinto capítulo se enfoca en el estudio de una familia de cetonas ferrocenílicas  $\alpha,\beta$ -insaturadas con selenourea.

Se estudiaron las condiciones de reacción para los diferentes experimentos, la influencia de los aditivos, donde se lograron obtener diversos heterociclos con uno, dos y tres selenios funcionalizados con ferroceno dentro de su molécula. Todos los compuestos sintetizados se caracterizaron por técnicas espectroscópicas convencionales como RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , infrarrojo, análisis elemental y estudios de difracción de rayos X.

Debido a la importancia biológica que presentan el ferroceno y el selenio por separado, se espera que los nuevos heterociclos ferrocenilselenados exhiban propiedades biológicas importantes debido a la sinergia de estas moléculas en su estructura.

# Capítulo 1: El ferroceno como molécula con actividad biológica

## 1. Antecedentes

### 1.1 Historia

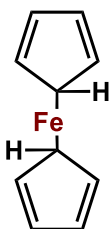


Figura 1  
Estructura propuesta por Keally, Pauson y Miller.

En 1951 Keally, Pauson y Miller publicaron por primera vez la formación del *ferroceno*; Pauson inclusive publicó la estructura de este sólido en la revista *Nature* como  $[\text{Fe}(\sigma\text{-C}_5\text{H}_5)_2]$  (Figura 1), sin embargo, esta estructura tenía un error, únicamente contaba con 10 electrones de valencia. Un año más tarde, en Harvard, mediante espectroscopía IR, Wilkinson y Woodward determinaron la primera estructura tipo sándwich: el ciclopentadienilo (Cp) de hierro, mejor conocido como *ferroceno*, gracias a este descubrimiento se les otorgó el premio Nobel en 1973. Este tipo de compuestos tipo sándwich no es único para el hierro, también se han utilizado otros metales de transición para generar compuestos similares a este, dando origen al estudio de compuestos que serían conocidos como *metallocenos*.<sup>1</sup>

### 1.2 Propiedades

#### 1.2.1 Físicoquímicas.

Es un polvo cristalino naranja estable al aire, que sublima a 184 °C a 1 atm. Sus propiedades químicas asociados a su estructura, que le confieren diversas aplicaciones en campos como catálisis homogénea, óptica no lineal, polímeros, líquidos o cristales iónicos al funcionalizar su estructura con sistemas altamente conjugados.

#### 1.2.2 Electroquímicas

Las reacciones electrofílicas en el ferroceno son más fáciles y rápidas que con el benceno, a excepción de electrófilos demasiado oxidantes, como  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o  $\text{HNO}_3$ .<sup>2</sup> A un potencial de 460 mV el ferroceno se oxida fácilmente al catión ferricinio (de color verde azulado en disoluciones diluidas y de color rojo intenso en disoluciones concentradas) (Esquema 1 y Figura 2), mediante una oxidación de un solo electrón. Este par es utilizado como estándar secundario en estudios electroquímicos.<sup>3</sup> Sin embargo, estas propiedades redox pueden ser afectadas alterando la naturaleza de los sustituyentes del ciclopentadienilo ya que el potencial depende de la electrodonación o de las habilidades de extracción de electrones de los sustituyentes.<sup>4</sup> Las sales de ferricinio son muy utilizadas como agentes oxidantes monoelectrónicos suaves. Además, las propiedades electroquímicas de este compuesto destacan su utilidad en campos como catálisis

<sup>1</sup> Astruc D. *Química Organometálica con ejercicios corregidos*. Editorial Reverté. (2003) 19-25.

<sup>2</sup> Dunitz, J. *In organic Chemistry: Its language and its satge of the art*. (1993)

<sup>3</sup> Kissinger, P.; Heineman, W. *J Chem Educ*, . (1983) 60.

<sup>4</sup> Mata, J.; Uriel, S.; Llusar, E.; Peris E. *Organometallics* 19, (2000) 3797.



homogénea, complejos de transferencia de carga, óptica no lineal, polímeros y cristales líquidos.<sup>5</sup>

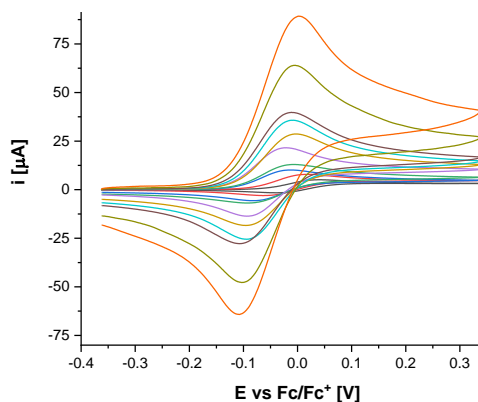
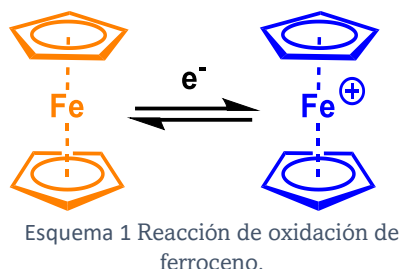


Figura 2 Voltamperometría cíclica de Ferroceno.<sup>6</sup>

### 1.3 El ferroceno en la medicina

La conjugación o incorporación del ferroceno en una molécula bioactiva se ha convertido en una estrategia con actividad terapéutica debido al carácter lipofílico del ferroceno le ayuda a atravesar las membranas celulares con facilidad, debido a que aumenta su permeabilidad dentro de la membrana celular. Esta característica se ve favorecida debido a su reacción de oxidación reversible de un solo electrón bajo la emisión de dicho electrón vía Fenton en condiciones fisiológicas, además, los derivados obtenidos de esta reacción son por lo general aire y agua, que son térmicamente estables.<sup>7,8</sup> Además, se forma el catión radical ferricinio correspondiente  $Fc^{2+}$  y ROS (Especies Reactivas de Oxígeno, por sus siglas en inglés), ofreciendo interesantes posibilidades de aplicación en el campo de la medicina química.

- Los niveles bajos de ROS pueden actuar como mensajeros de señalización celular a través de la modificación de la estructura de la proteína en células sanas.<sup>9,10</sup>
- Los niveles altos de ROS conducen a una interrupción de los procesos celulares normales a través de un ataque inespecífico de proteínas, lípidos y ADN.

A diferencia de las células sanas, las células cancerosas producen ROS debido a una mayor tasa metabólica, debido a la disfunción de las mitocondrias, expresión de oncogenes, mayor actividad de los peroxisomas y mayor señalización celular. Al reprogramar la glucólisis para asegurar un suministro adecuado de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP/NADPH), las células cancerosas pueden adaptarse de manera más eficiente a

<sup>5</sup> Mata, J.; Uriel, S.; Llusar, E.; Peris E. *Organometallics*, 616, (2000) 80.

<sup>6</sup> Garcia-Bassoco David. VC en [2 mM] BAHFP como electrolito soporte [0.1 M] en acetonitrilo. Arreglo de tres electrodos: Electrodo de carbón vítreo de  $r=0.05155$  cm (ET), alambre de platino de área equivalente (EA) y electrodo de Ag/AgCl (ER).

<sup>7</sup> Elguero, J.; Katritzky, A.; Rees, C.; Scriven, E.; *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (vol. 3) (1996), Pergamon Press, Oxford

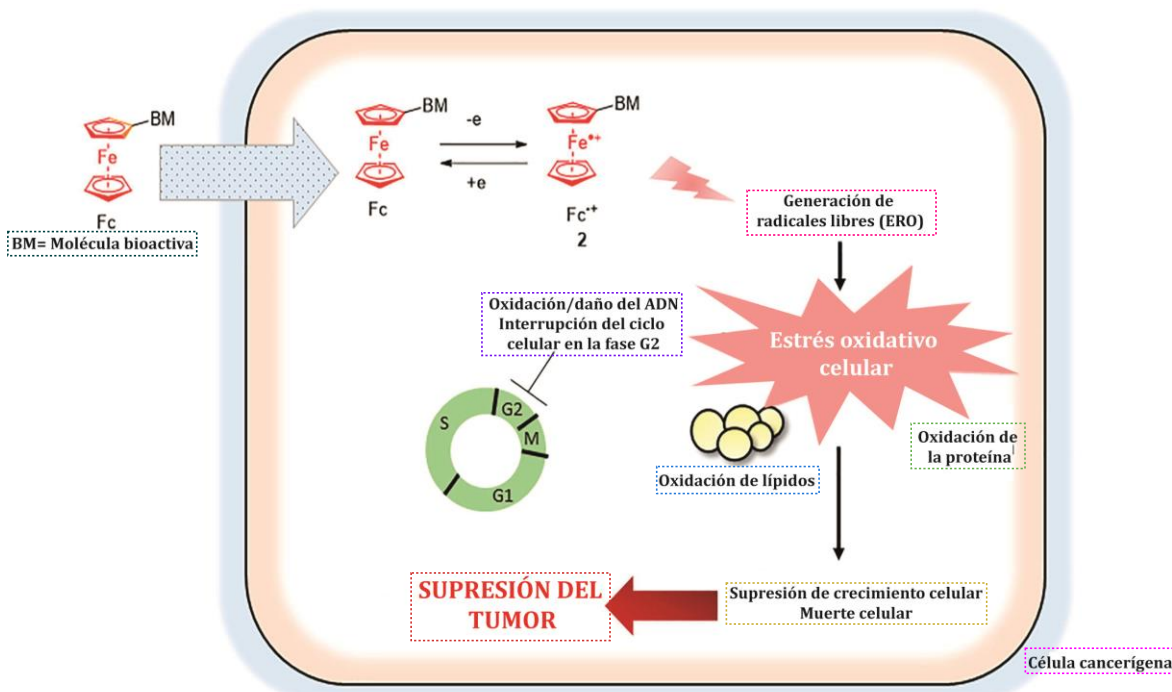
<sup>8</sup> a) Lan, R.; Liu, Q.; Fan, P.; Lin, S.; Fernando, S.; McCallion, D.; Pertwee, R.; Makriyannis. *J. Med. Chem.* 42, (1999) 769.

<sup>9</sup> Schumacker P.T. (2015) *Cancer Cell*. 27, 156–157. b) Ludwig B.S, Correia J.D.G., Kühn F. *Coordination Chemistry Reviews*. 396, (2019) 22–48. c) Wilkinson G., Rosenblum M., Whiting M.C., Woodward R.B., *J. Am. Chem. Soc.* 74, (1952) 2125–2126. d) Dunitz J.D., Orgel L.E., *Nature*. 171, (1953) 121.

<sup>10</sup> Raza M.H., Siraj S., Arshad A., Waheed U., Aldakheel F., Alduraywish S., Arshad M., J. (2017) *Cancer Res. Clin. Oncol.* 143, 1789–1809.

concentraciones más altas de ROS que las células no cancerosas.<sup>11,12</sup> Una concentración demasiado alta de ROS conduce a la citotoxicidad dentro de la célula cancerosa.<sup>24</sup>

El daño oxidativo del ADN se puede observar debido a las altas concentraciones de ROS. Debido al daño oxidativo del ADN de las reacciones de Fenton y ROS, el ciclo celular se detendrá en la fase G<sub>2</sub>. La activación de los linfocitos y la señalización activa redox también se producen debido al grupo ferrocénico (Esquema 2).



Esquema 2 Diagrama del proceso de estrés celular causado por una molécula funcionalizada con ferroceno.

Se conocen derivados del ferroceno con propiedades antiparasitaria, antibacteriana, antifúngica o que funcionan como agentes antivirales.<sup>13,14</sup> Por ejemplo, los pirazoles han ocupado una posición única en el diseño y síntesis de agentes biológicamente activos con una excelente actividad anticancerígena.<sup>15</sup>

La fototerapia para tratamiento de cáncer es una técnica que combina tres componentes; fuente de luz, fotosensibilizador y O<sub>2</sub> tisular para destruir las células cancerígenas. Dada la máxima permeabilidad de la piel, la luz usada en esta técnica se encuentra en un intervalo de 620 a 850 nm, por lo que se requieren fotosensibilizadores con bandas de absorción en este intervalo. Dichos fotosensibilizadores pueden ser compuestos sintetizados a partir de ferroceno. Muchos heteroferrocenos exhiben actividad biológica. Los derivados de la 6-aminopenicilina o el ácido

<sup>11</sup> Rivas F., Medeiros A., Rodríguez Arce E., Comini M., Ribeiro C.M., Pavan F.R., Gambino D., *J. Inorg. Biochem.* 187, (2018) 73–84.

<sup>12</sup> Biot C., Dive D., *Bioorganometallic chemistry and malaria*, in: G. Jaouen, N. Metzler-Nolte (Eds.), Medicinal Organometallic Chemistry, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, (2010) pp. 155–193.

<sup>13</sup> Biot, C.; Glorian, G.; Maviejewski, L.; Brocard, J. *J. Med. Chem.* 40, (1997) 3715.

<sup>14</sup> Tpo, S.; Tang, J.; Vessieres, A.; Carres, D.; Provot, C.; Jaouen, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1996) 955.

<sup>15</sup> Allardyce, C.; Docier, A.; Scolaro, C.; Dayso, P. *J. Appl. Organo-met. Chem.* 19, (2005) 1.

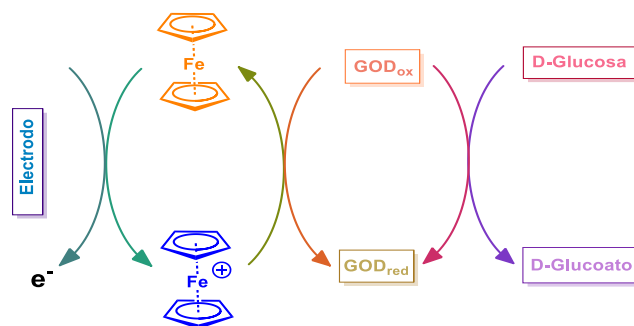
de la aminocefalosporina que contienen grupos ferrocenilicos son recomendados como antibióticos efectivos ya que son inhibidores de la betalactamasa.<sup>16, 17</sup>

### 1.3.1 Actividad fungicida, antimicrobiana y antiparasitaria.

Los derivados de tetrafluoroboratos y percloratos de benzotiazolio con sustituyentes ferrocenilicos inhiben a los grupos de estafilococos y estreptococos, demostrando tener actividad fungicida incluso contra la generación de *Candida*.<sup>18</sup> Los derivados de ferroceno que contienen fragmentos de diétil ésteres, fosfóricos y morfolina<sup>19</sup> exhiben actividad antimicrobiana antagonista contra microorganismos Gram positivos y Gram negativos.

### 1.3.2 Biosensores

La glucosa es el monosacárido que representa la principal fuente de energía para los humanos. El exceso o deficiencia de esta molécula en la sangre, deriva en problemas médicos, por lo que su regulación es importante. La oxidación de la glucosa por la enzima GOD (glucosa oxidasa) para formar gluconato es sensible y específica, lo que la hace ideal para permitir cuantificar la glucosa con sensores (Esquema 3); el resultado de la reacción de oxidación de glucosa puede ser evaluado al determinar la cantidad de O<sub>2</sub> consumido o la cantidad de peróxido formado. Por la oxidación de la forma reducida de la GOD se puede cuantificar la cantidad de glucosa transformada en gluconato, utilizando el par redox ferroceno/ferricinio, mediante ciclo electroquímicos encadenados.<sup>20</sup>



Esquema 3 Determinación de glucosa mediante el par redox ferroceno/ferricinio.

### 1.3.3 Agente antitumoral y anticancerígeno.

Diversos compuestos derivados del ferroceno, como las sales de ferricinio solubles en agua, han erradicado el tumor *Ehrlich Ascites* (70 y 100 %). El ferricinio inhibe el melanoma B16, *carcinoma colon 38* y el *carcinoma de pulmón de Lewis*. Estos derivados de ferroceno presentan la ventaja de ser menos tóxicos que los compuestos anticancerígenos que los convencionales de Platino (Pt).<sup>17</sup> El 3-ferrocenil-1-(2-furil)ciclopenteno se ha patentado ya como un agente

• <sup>16</sup> Edwards E. I., Epton R., Marr G. *J Organomet. Chem.* C49. (1976) 122.

<sup>17</sup> Edwards E. I., Epton R., Marr G. *J Organomet. Chem.* 168. (1979) 259.

<sup>18</sup> Boev V. I., Park A. L., Perepichko M. P., Volyanskii Yu. L. *Khim. Farm. Zh.* 17, (1983) 1197.

<sup>19</sup> Boev V. I., Drombovskii A. *Zh. Obshch. Khim.* 47, (1997) 2215.

<sup>20</sup> O'Connell, P.J., Guilbault, G.G. *Analytical Letters*, 34, 7, (2001) 1063.

contra la anemia inducida por la deficiencia de hierro en el organismo.<sup>21</sup> Las sales de ferricinio tienen solubilidad en agua y en solución fisiológica a pH 7.4<sup>22</sup>, lo que les proporciona una rápida distribución y disipación en fluidos acuosos del sistema.

La actividad citotóxica de los compuestos del ferroceno y de las sales de ferricinio está basada directamente con los enlaces del ADN. El mecanismo de acción es aún incierto con la participación del ADN nuclear<sup>23</sup>, la membrana celular y la enzima topoisomerasa II. La actividad antitumoral de los derivados del ferroceno, usualmente es asociada con los de las sales de ferricinio, ya que se ha observado que sus efectos antineoplásicos en células de Ehrlich (un tipo de tumor en ratones),<sup>24,25</sup> determinando que las sales de ferricinio pueden generar radicales hidroxilos en solución.<sup>26</sup>

### 1.3.3.1 Compuestos ferrocenílicos anticancerígenos

#### 1.3.3.1.1 Ferroquina FQ

La ferroquina (FQ) (Figura 3) es un derivado de la cloroquina que ha demostrado tener éxito en los ensayos clínicos fase II como profármaco potencial contra la malaria, además de ser activo contra las cepas resistentes a la cloroquina.<sup>27,28</sup> Se ha demostrado que la ferroquina induce la proliferación y la muerte de las células cancerígenas. Debido a sus alteraciones morfológicas que le permiten producir la muerte del carcinoma en la próstata, reduciendo la viabilidad inducida en la célula. También se estudió su efecto en el ciclo celular mediante un estudio de citometría de flujo, donde se observó que la FQ reduce proporcionalmente las células LNCaP en la fase celular S y G<sub>2</sub>/M, lo que induce la proliferación bloqueando la vía del ciclo celular en la fase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> (Figura 4).<sup>29</sup> Junto con fármaco artefenomel exhiben buenas propiedades antiparasitarias.<sup>30</sup>

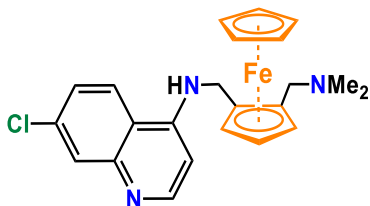


Figura 3 Estructura de la ferroquina.

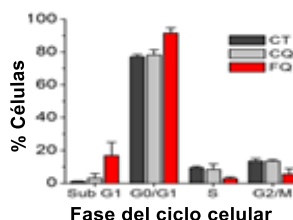


Figura 4 Inhibición del ciclo celular en fase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>.<sup>31</sup>

La FQ representa un compuesto organometálico que contiene una molécula de ferroceno en su estructura, que está unido covalentemente a la 4-aminoquinolina y una alquilamina básica.

<sup>21</sup> BRD P. 2453977. *Chem. Abstr.* 83, (1975) 640.

<sup>22</sup> Neuse E.W. Mbonzana C. W. N. *Inorganic and Metal-Containing Polymeric Materials*. Edit. Plenum Press. New York. (1990) 139.

<sup>23</sup> Vashisht Gopal Y.N, Jayaraju D., Kondapi A. K. *Arch. Biochem. Biophys.* 376, (2000) 229.

<sup>24</sup> Kovjazin R., Eldar T., Patya M., Vanichkin A., Lander H. M., Nogogrodsky. A. *Faseb j*, 17, (2003) 467.

<sup>25</sup> Top S., Tang J., Vessieres A., Carrez D., Provot C., Jaouen G. *Chem Commun*, 8, (1996) 955.

<sup>26</sup> Osella D., Ferrali M., Zanello P., Laschi F., *Inorg. Chem. Acta*, 306, (2000) 42.

<sup>27</sup> Dive D., Biot C., *Chem. Med.* 3, (2008) 383.

<sup>28</sup> Biot C., Taramelli D., Forfar-Bares I., Maciejewski L. S., *J. Mol. Pharmaceutics*, 2, (2005) 185.

<sup>29</sup> Dubar F., Slomianny C., Khalife K., Dive D., Kalamou H., Guérardel Y., Grellier P., Biot C. *Scientific Reports*. (2013) Volumen 125.

<sup>30</sup> US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* (2017).

<sup>31</sup> Kondratskyi. *Scientific Reports*. 7: (2017) 15896.

<sup>21,32,33,34</sup> Recientemente en *The Lancet Infectious Diseases* Held J. et al. reportó los resultados para la fase clínica II del estudio de una nueva tercera generación del fármaco antimalarial, ferroquina (FQ: SSR97193).<sup>35,36</sup>

La ferroquina resultó efectivo para reducir la viabilidad de las líneas de cáncer de próstata, páncreas y seno. Puesto que este medicamento ha tenido éxito en los estudios clínicos fase II para el tratamiento de cáncer, desde el 2018 Sanofi ha puesto a la venta este medicamento, con un precio aproximado de \$1050<sup>00</sup>/100 MN (Figura 5).<sup>37</sup>



Figura 5 Venta de Ferroquina por Sanofi.

#### 1.3.3.1.2 Ferrocifenos.

Los “ferrocifenos” que son derivados del tamoxifeno (agente quimioterapéutico cáncer de mama dependiente de hormonas, el metabolito activo es el hidroxitamoxifeno).

En los ferrocifenos se lleva a cabo la sustitución del grupo arilo por el ferroceno, lo que reduce la actividad del receptor estrogénico y cambia su biodisponibilidad. Esto sugiere un modo de acción dual para estos fármacos.

El estudio de la actividad redox se ha propuesto como el segundo modo de acción<sup>38</sup> el metabolito activo (hidroxiferrocifeno) se oxida fácilmente, en un intermediario un metiluro de quinona. Esta se activa mediante ataques nucleofílicos del metiluros de quinona del metal libre de 4-hidroxitamoxifeno que son estables durante horas en condiciones fisiológicas.

Esto se ha correlacionado con las propiedades electroquímicas de los ferrocifenos.<sup>39,40</sup> Como se muestra en la Figura 6, se piensa que los aductos de metabolitos como el tamoxifeno con glutatión y bases nitrogenadas son los responsables de su toxicidad y potencial mutagénico<sup>41</sup>

<sup>32</sup>Dive, D. & Biot, C. Ferroquine as an oxidative shock antimalarial. *Curr. Top. Med. Chem.* 14, (2014) 1684.

<sup>33</sup>Biot, C., Glorian, G., Maciejewski, L. A. & Brocard, J. S. *J. Med. Chem.* 40, (1997) 3715.

<sup>34</sup>Wani, W. A., Jameel, E., Baig, U., Mumtazuddin, S. & Hun, L. T. *Eur. J. Med. Chem.* 101, (2015) 534.

<sup>35</sup>Held. *Infect. Dis.* 15, (2015) 1409.

<sup>36</sup>Wells, T. N. & Hooft van Huijsduijnen, R. *Infect. Dis.* 15, (2015) 1365.

<sup>37</sup>Springer Nature Switzerland. (2018) Publicado el 02 de octubre del 2021. Recuperado de: <https://adis.springer.com/drugs/800019376>. Consultado el 05 de febrero del 2023.

<sup>38</sup>Hillard E., Vessieres A., Thouin L., Jaouen G., *Angewandte Chemie*. Edit. International, 45, (2006) 285.

<sup>39</sup>Nguyen A., Pigeon P., Huche M., Hillard E., Jaouen G. *J. Organomet. Chem.* 692, (2007) 1219.

<sup>40</sup>Hillard E., Pigeon P., Vessieres A., Amatore C., Jaouen G., *Dalton Trans.* (2007) 5073.

<sup>41</sup>Hillard E., de Abreu F. C., Ferreira D., Jaouen G., Goulart M. O. F. *Chem. Commun.* (2008) 2612.

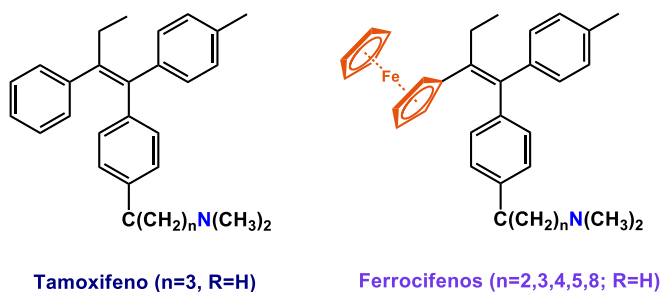
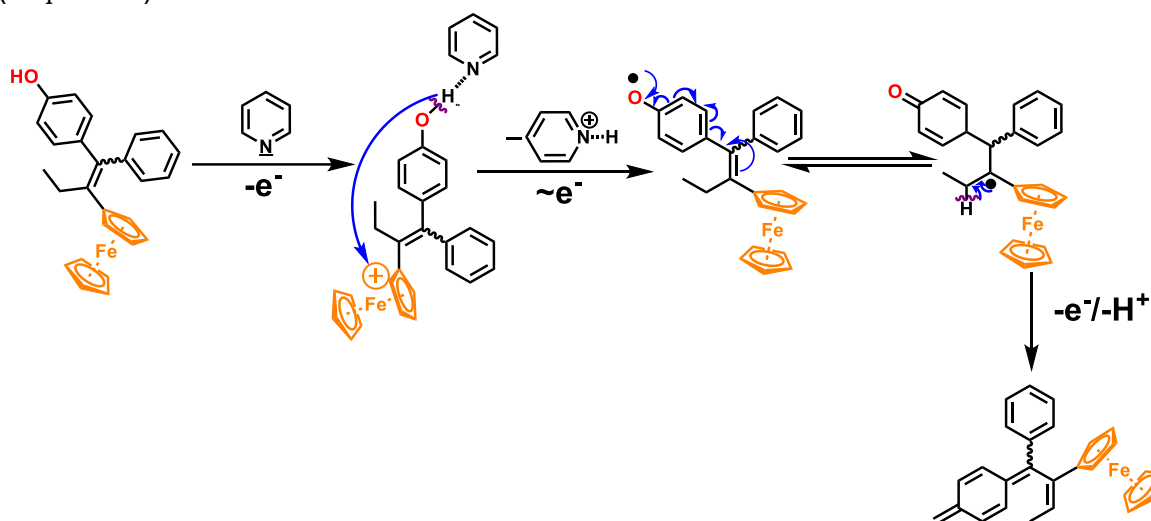


Figura 6 Tamoxifeno y su derivado (ferrocifenos).

Los efectos citotóxicos se atribuyen a la habilidad del ferroceno de transferir un electrón (en presencia de piridina). Basado en una serie de experimentos, el mecanismo de acción propuesto involucra la generación de la metinoquinona, lo que puede ser responsable de la citotoxicidad (Esquema 4).



Esquema 4 Mecanismo propuesto para el ferrocifenos con la metinoquinona, implicada en el efecto citotóxico.

La oxidación del ferroceno y la deslocalización del electrón en los sistemas  $\pi$  inducen la acidificación del protón en el grupo hidróxido, donde es abstraído por una base. Se encontró que la base juega un papel importante en el proceso de desprotonación donde la quinona es la especie más estable. Se puede dar una segunda oxidación seguida por la abstracción del protón del grupo etilo, lo que resulta de una metinoquinona. En la Figura 7 se muestra un resumen de la historia del ferroceno en la medicina.

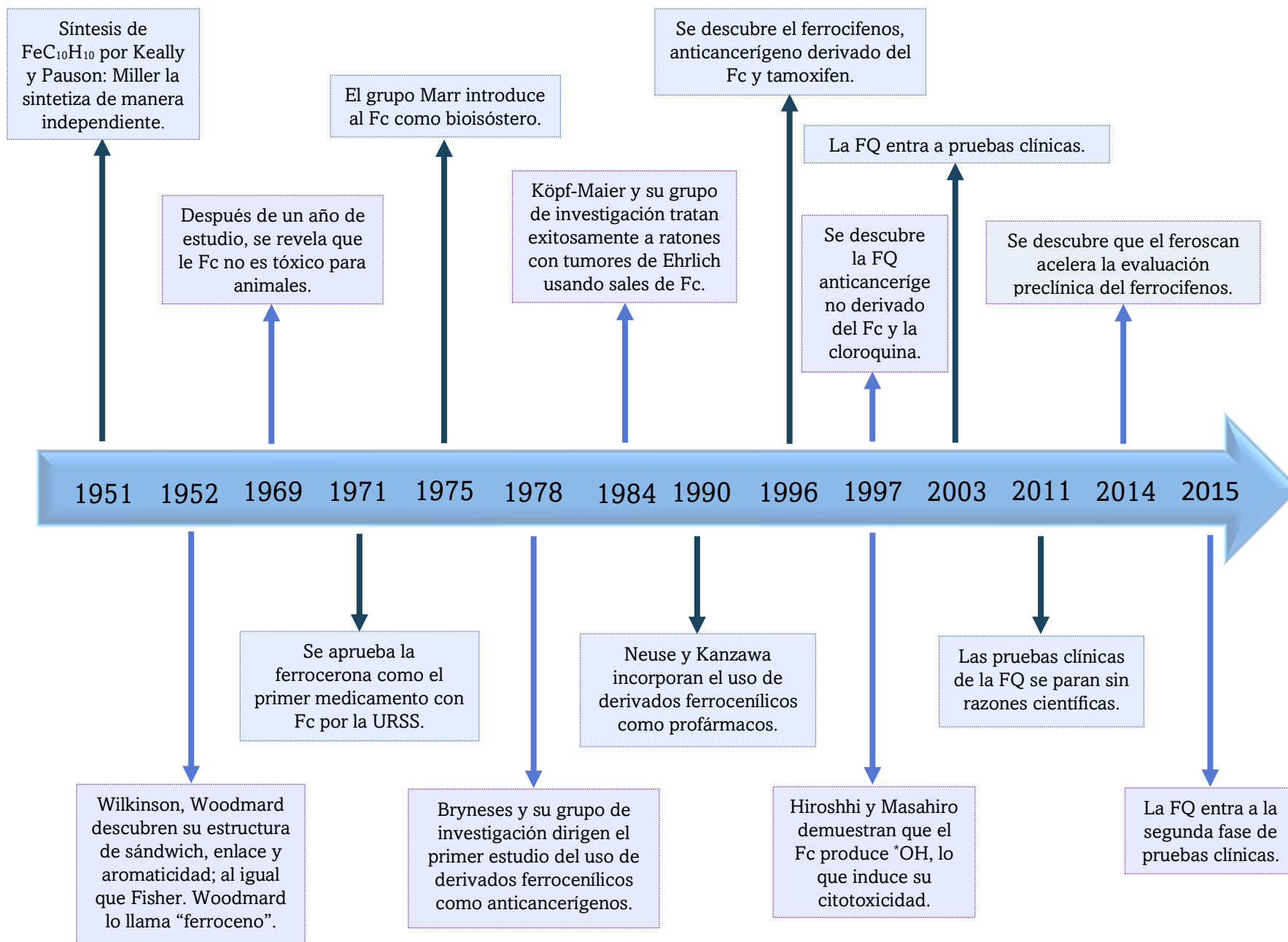


Figura 7 Línea del tiempo: Ferroceno con aplicaciones en medicina.



## Capítulo 2: Selenio como elemento de importancia biológica

### 2.1 Historia

Fue descubierto en 1817 por Jöns Jacob Berzelius en los depósitos rojizos que se formaron en las cámaras de plomo en su planta de ácido sulfúrico en Gripsholm en Suecia. Llamó al elemento selenio en honor a la diosa griega 'Selene' que significa luna.<sup>42</sup> Tiene aplicaciones en la medicina y en la biología. Forma parte del grupo 16 (O, S, Se, Te y Polonio) mejor conocidos como la familia de los calcógenos. Debido a su posición en la tabla periódica, se encuentra clasificado junto con metaloides como B, Si, Ge, As, Sb y Te. Sus estudios se han visto limitados por que sus compuestos se caracterizan por tener un mal olor, tóxicos e inestables, además de que se creía que, al estar muy cercano al azufre, su reactividad sería similar. Sin embargo, con el creciente estudio de la química organoselenada se descubrió que:

- I. Su papel en la química orgánica: Desde 1930 se ha utilizado como agente oxidante de compuestos orgánicos. El  $\text{SeO}_2$  se utilizó en síntesis orgánica hasta 1970, actualmente se ha permitido introducir sustratos orgánicos gracias a su capacidad de actuar como electrófilo, nucleófilo o como radical libre, de manera química, regio y estereoselectiva. Una vez incorporado, se puede convertir directamente en diferentes grupos funcionales o puede ser utilizado posteriormente para manipular la molécula.
- II. Química organometálica y ciencia de los materiales: Los primeros complejos metálicos con selenio como ligante fueron sintetizados hace más de un siglo, como por ejemplo el  $[\text{PtCl}_2(\text{R}_2\text{Se})_2]$  con  $\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}, \text{Ph}$ . Son pocos los complejos selenados reportados en los años de los 90's debido a procesos sintéticos poco desarrollados para los compuestos organoselenio deseados.
- III. Selenio en la biología: Este elemento era considerado un veneno, hasta que en 1957 Schwarz y Foltz lo identificaron como un micronutriente. 50 años después, se descubrió que la selenocisteína (AA 21) activaba el sitio de la glutatión peroxidasa (GPx). Desde entonces se han encontrado 40 selenoenzimas. Las selenoenzimas actúan sobre el GPx ha permitido desarrollar moléculas como Ebselen, que es un prometedor candidato oxidante, ya que forma varias especies de selenio catalíticas.<sup>43,44</sup>

Este se encuentra en diferentes formas alotrópicas, tanto amorfas como cristalinas a temperatura ambiente, adopta cualquier cadena polimérica helicoidal o estructuras de anillo para el  $\text{Se}_8$ . Tiene una densidad de 4.20 y 4.81 g/ml. Se conoce el selenio amorfo o  $\alpha$ -selenio (formas rojas y negras), selenio vítreo o vidrioso (forma comercial ordinaria), cristal monocíclico o  $\beta$ -selenio (rojo profundo) y trigonal gris o  $\gamma$ -selenio. Las distancias de enlace para selenio van desde los 2.24 hasta los 2.39 Å, dependiendo de la naturaleza del sustituyente; cuando se tiene R con grupos más electronegativos, la distancia de enlace se acorta. Las estructuras alotrópicas calculadas teóricamente se encuentran en la Tabla 3<sup>45</sup>.

<sup>42</sup> E. Watson-Williams, Br. (1919) *Med. J.*, 2, 463–464

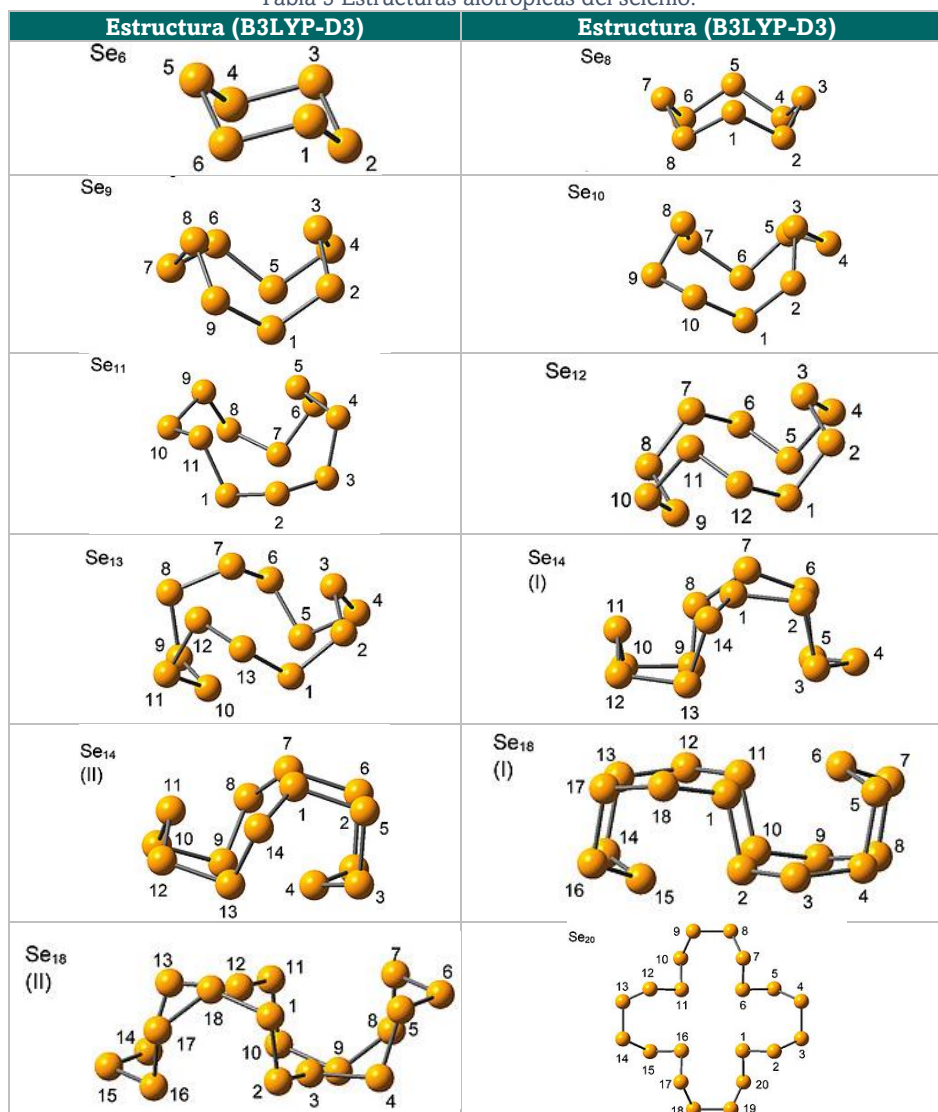
<sup>43</sup> Kumar V. Indira K. (2018) *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*. Ed. Royal Society of Chemistry. UK. 1

<sup>44</sup> T. Wirth, (2015) *Angew. Chem., Int. Ed.*, 54, 10074

<sup>45</sup> Gleiter R., Haberhauer G., Rominger F. (2019) *Eur. J. Inorg. Chem.* 3846–3853.



Tabla 3 Estructuras alotrópicas del selenio.



El selenio es un elemento traza esencia para los humanos y animales, siendo parte fundamental de enzimas, proteínas y aminoácidos como las selenocisteína (SeCys), considerado como el aminoácido esencial 21 en humanos. Forma más de 20 selenoenzimas y la mayoría de ellos son oxidoreductasas que catalizan procesos biológicos importantes.<sup>46</sup>

Por ejemplo, la selenometionina (SeMet) un aminoácido que sustituye libremente a su análogo el azufre (Met). Estos aminoácidos tienen un comportamiento antioxidante redox asociado con estos, han impulsado la investigación sobre selenio como posible agente antioxidante, quimiopreventivos y agentes anticancerígenos. Además, el selenio posee una mejor actividad redox comparado con el azufre, es por esta razón que los derivados selenados exhiben una actividad química y biológica más alta. Los potenciales de óxido-reducción estándar a 25 °C en una solución ácida (pH=0) que presenta el selenio son los siguientes (Figura 8):

<sup>46</sup> Hatfield, D.L., Yoo, M. - H., Carlson, B.A., and Gladyshev, V.N. (2009) *Biochim. Biophys. Acta*,

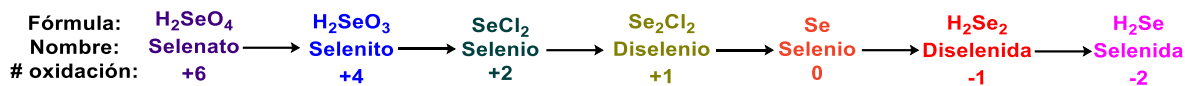


Figura 8 Estados de oxidación del selenio.

Dichos potenciales le permiten actuar como agente oxidante o reductor en muchas reacciones. Varias energías de enlace sencillo están involucradas, como el enlace Se-H (66 kcal/mol), Se-C (56 kcal/mol) o Se-Se (46 kcal/mol), son intermedios entre las energías correspondientes a los compuestos con azufre y telurio. Además, el selenio tiene excelentes propiedades antioxidante y diversos efectos en el sistema inmune.<sup>47</sup>

La primera aplicación práctica del selenio fue realizada en 1873 cuando se reportaron sus propiedades fotoconductoras. Desde entonces, se le ha encontrado muchas aplicaciones más, entre las cuales se encuentran: uso en máquinas fotocopiadoras y electrónicos, vidrio industrial, pigmentos, síntesis metalurgia, agricultura, actividad biológica destacable, entre otras.<sup>48,49, 50, 51, 52, 53, 54</sup>

## 2.2 Reactividad del selenio

### 2.2.1 Síntesis de derivados con Selenio electrofílico

#### 2.2.1.1 A partir de isoselenocianados de acilo

Los isoselenocianatos han servido como una herramienta poderosa para la síntesis de heterociclos selenados debido a que son fáciles de preparar y comprar, menos tóxicos y de manejo seguro. Estos compuestos se han estudiado debido a que funcionan como bloques de construcción para la síntesis de compuestos selenoorgánicos lineales<sup>55,56</sup> y cíclicos<sup>57, 58</sup>, utilizando diferentes nucleófilos.<sup>59,60,61,62</sup>

El método clásico para la síntesis de isoselenocianatos orgánicos involucra la adición de selenio elemental a isonitrilos<sup>63</sup> o bien, la síntesis partiendo de las correspondientes formamidas.<sup>64,65,66</sup>

<sup>47</sup> Ostrózká-Cieešlík A, Dolinska B, Ryszka F. (2020) *Molecules*, 25, 3592.

<sup>48</sup> D. M. Chizhikov, V. P. Shchastlivyi, (1968) *Selenium and Selenides*, (translated from Russian to English by E. M. Eltein), Collet's Publishers Ltd., London.

<sup>49</sup> Z. Cernosek, A. Ruzicka, J. Holubova, O. E. Cernoskova, (2007) *Main Group Met. Chem.*, 30, 231.

<sup>50</sup> Wirth T (2<sup>ed</sup>) (2012) *Organoselenium chemistry: synthesis and reactions*. Wiley-VCH, Weinheim

<sup>51</sup> Sydnes MO, Isobe M (2015) *Monatsh Chem* 146:351

<sup>52</sup> Razus AC, Birzan L, Hanganu A, Cristea M, Ungureanu E-M, Soare M-L, Buica G-O (2014) *Monatsh Chem* 145:1999

<sup>53</sup> Rvovic MD, Divac VM, Jankovic NZ, Bugarcic ZM (2013) *Monatsh Chem* 144:1227

<sup>54</sup> Filipovic N, Polovic N, Ras`kovic B, Misirlic`-Denc`ic S, Dulovic M, Savic M, Niks`ic M, Mitic D, And`elkovic K, Todorovic T (2014) *Monatsh Chem* 145:1089

<sup>55</sup> Garud DR, Koketsu M, Ishihara H (2007) *Molecules* 12:504 8.

<sup>56</sup> Ninomiya M, Garud DR, Koketsu M (2010) *Heterocycles* 81:2027

<sup>57</sup> Heimgartner H, Zhou Y, Atanassov PK, Sommen GL (2008) *Phosphorus Sulfur Silicon, and Relat. Elem* 183:840

<sup>58</sup> Koketsu M, Yamamura Y, Ishihara H (2006) *Heterocycles* 68:1191

<sup>59</sup> Koketsu M, Yamamura Y, Ishihara H (2006) *Synthesis* 16:2738

<sup>60</sup> Mohr F (2014) *J Heterocycl Chem* 51:1435

<sup>61</sup> Yavari I, Mosaferi S (2016) *Helv Chim Acta* 99:130

<sup>62</sup> Dinesh R, Mamoru K, Hideharu I (2007) *Molecules*, 12, 504-535

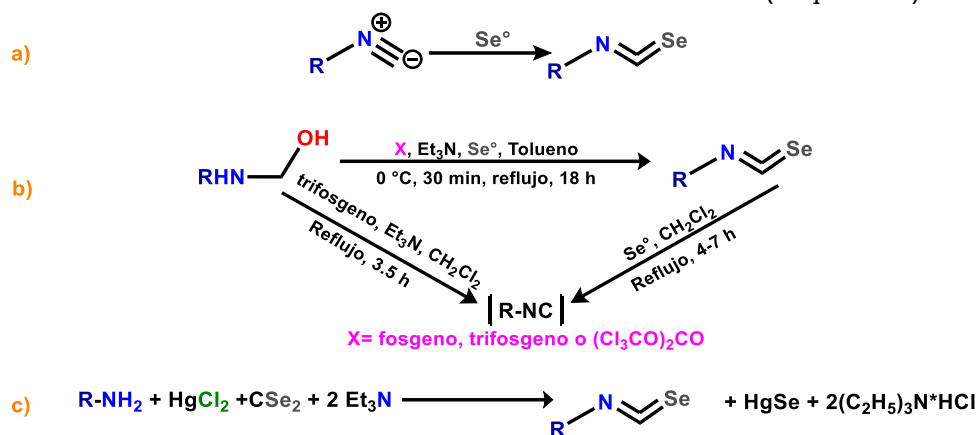
<sup>63</sup> (a) Bulka, E.; Ahlers, K.-D.; Tuček, E. (1967) *Chem Ber*, 100, 1367-1372; (b) Bulka, E. (1972) *Patai, S., Ed.; Wiley & Sons: New York.*

<sup>64</sup> Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tajbakhsh, M.; Theodorakis, E. A.; Tse, C.-L. (1994) *Tetrahedron*, 50, 639-654.

<sup>65</sup> (a) Bakhsh, M. T.; Behshtiha, Y. S.; Heravi, M. M. (1996). *J. Chem. Soc. Pak*, 18, 159; (b) Su, W. K.; Liang, X. R. (2003) *J. Indian Chem. Soc.*, 80, 645-647.

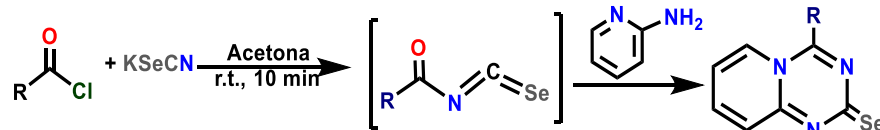
<sup>66</sup> Fernández-Bolaños, J. G.; López, Ó.; Ulgar, V.; Maya, I.; Fuentes, J. (2004) *Tetrahedron Lett*, 45, 4081- 4084.

Los métodos más eficientes consisten en la reacción de una amina primaria con cantidades equimolares de  $\text{CSe}_2$  y  $\text{HgCl}_2$  en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Sin embargo, este método tiene el inconveniente de la formación de la correspondiente selenourea y carbodiimina ( $\text{R-N=C=N-R}$ ) debido a la presencia en el medio de isoselenocianato y el aducto del cloruromercuroso de amina. Los métodos de síntesis más comunes de isoselenocianatos (Esquema 5):



Esquema 5 Reacciones de obtención de isoselenocianatos.

Se ha reportado la síntesis de los análogos selenados pirido[1,2-a][1,3,5]-triazina-2-selenona a partir del acilo de isoselenocianato y piridin-2-amina en acetona (Esquema 6).

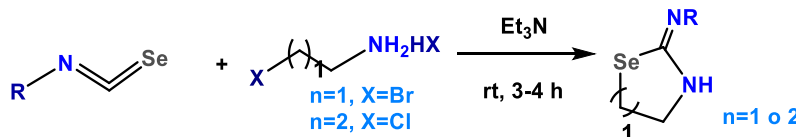


Esquema 6 Síntesis de pirido[1,2-a][1,3,5]-triazina-2-selenona.

Los compuestos obtenidos de la síntesis de pirido[1,2-a][1,3,5]-triazina-2-selenonas presentan una banda de absorción entre  $1265$  y  $1280 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C=Se}$ ) en espectroscopía IR (KBr), así como un desplazamiento entre  $190.1$  y  $192.8 \text{ ppm}$  ( $\text{C=Se}$ ) en espectroscopia de RMN de  $^{13}\text{C}$ .<sup>67</sup>

### 2.2.2.1.1 Reacción con aminas

La reacción entre acilisoselenocianatos con aminas fue reportada por Douglas en 1937.<sup>68</sup> La reacción entre  $\omega$ -halo-alkilaminas y 2 equivalentes de alquilisocianato en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$ , con disolventes orgánicos en presencia de una base fuerte (como  $\text{NaOH}$ ) produce la formación de la correspondiente 1,3-selenazolidin-2-iminas y 1,3-selenazopan-2-iminas (Esquema 7).<sup>69</sup>



Esquema 7 Reactividad del acilisoselenocianatos con aminas.

### 2.2.2.1.2 Reacción con alcoholes y tioles

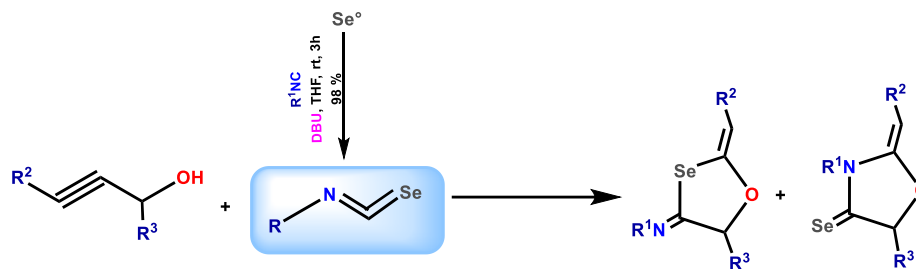
La reacción de isocianidas con selenio en presencia de la base 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undeceno forma isoselenocianatos, que pueden reaccionar con alqu-2-in-4-oles para formar los

<sup>67</sup> Wöhler, F.; Siemens, C. Ueber das Selenmercaptan. (1847), *Ann. Chem.* 61, 360-362.

<sup>68</sup> Douglas, I. B. (1937) *J. Am. Chem. Soc.* 59, 740-742.

<sup>69</sup> Dinesh R, Mamoru K, Hidedaru I. (2007) *Molecules*, 12.

heterociclos 2-imino-4-alkiliden-1,3-oxaselenolanos y los 2-selenoxo-1,3-oxolidinas (Esquema 8).<sup>70</sup>



Esquema 8 Reacción de obtención de 2-imino-4-alkiliden-1,3-oxaselenolanos y los 2-selenoxo-1,3-oxolidinas partiendo de isoselenocianatos en presencia de alqu-2-in-4-oles.

### 2.2.2.1.5 Reacciones de adición a dobles enlaces

#### 2.2.2.1.5.1 Reacciones de adición que involucran nucleófilos con centros de oxígeno

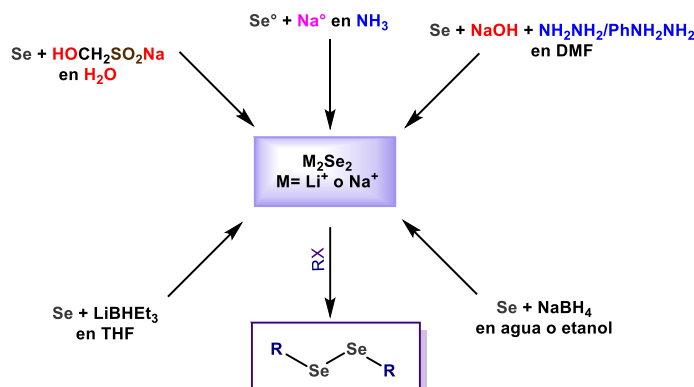
Las reacciones de adición a dobles enlaces son promovidas por agentes selenados electrofilicos suelen llevarse a cabo en presencia de un disolvente que pueda actuar como un nucleófilo externo. El procedimiento de introducir al oxígeno como nucleófilo se le denomina como oxiselenación; esto describe la introducción de grupos hidroxilo, alcoxi o acetoxi a la estructura selenada.

Los desarrollos en esta área de investigación se deben al uso de agentes electrofilicos ópticamente puros en la síntesis asimétrica de alcoxi e hidroxilo derivados. Además, se espera que la presencia de un segundo centro quiral pueda producir un efecto positivo en términos de diastereoselectividad.

### 2.2.3 Síntesis de compuestos organoselenados

#### 2.2.3.1 Diorganoselenidas

Estas poseen un color desde amarillo hasta rojizos-anaranjados. Son estables y son precursores importantes de la química sintética. Las más utilizadas son la difenildiselenida ( $\text{Li}_2\text{Se}_2$  o  $\text{Na}_2\text{Se}_2$ ) (Esquema 9).



Esquema 9 Reacciones de síntesis de diorganoselenidas.

<sup>70</sup> Asanuma, Y.; Fujiwara, S.; Shin-ike, T.; Kambe, N. (2004) *J. Org. Chem.*, 69, 4845-4848.

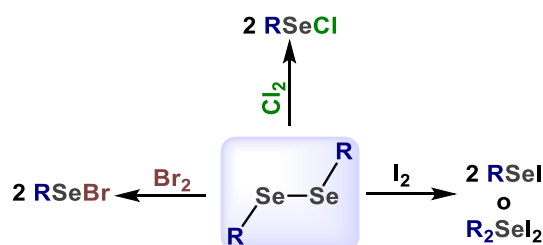
Diana Laura Mata López

Estos compuestos muestran un comportamiento redox remarkable, puede ser oxidado a estados electrofílicos ( $RSeX$  o  $RSeX_3$ ) y reducido a iones selenolato nucleófilos por enlaces Se-Se. Mediante voltamperometría cíclica se ha observado que las diselenidas cuentan con la transferencia reversible de un electrón, típico de la pareja selenol/diselenida, con carácter más negativo que el de la pareja tiol/disulfida.

La oxidación de un solo electrón promueve la formación de una especie intermedia de tipo catión radicalario, por ello, las diselenidas reaccionan con oxidantes de un electrón, formando el catión diselenida radicalario, que posee un máximo en 560 nm. Las diselenidas con derivados alquílicos dimerizan en especies dicatiónicas rectangulares con interacciones  $\pi^*-\pi^-$  y largos enlaces Se-Se. La deselenización de diselenidas se lleva a cabo bajo condiciones fotolíticas y termolíticas en presencia de fosfinas terciarias.<sup>71</sup>

### 2.2.3.1.1 Organoselenio halogenados

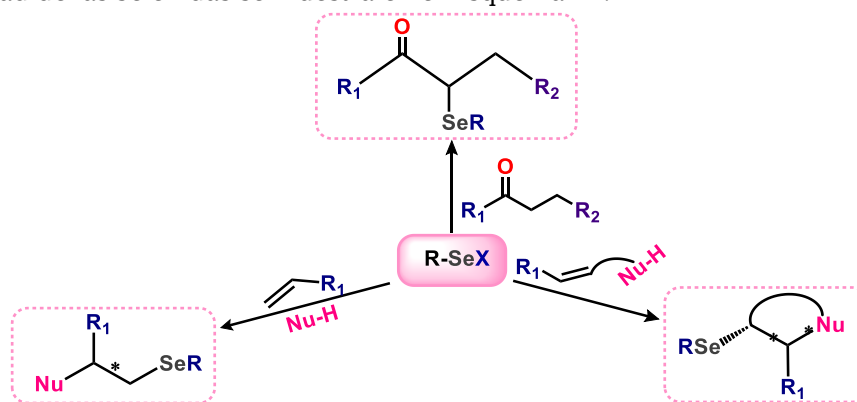
Estos compuestos son utilizados como agentes electrofílicos para introducir selenio a moléculas orgánicas desde 1950, cuando fueron descubiertos. Generalmente se encuentra en estado de oxidación  $Se^{+2}$  ( $RSeX$ ) o  $Se^{+4}$  ( $RSeX_3$ ,  $R_2SeX_2$  o  $R_3SeX$ ). Tienen el orbital desocupado más bajo en energía, es por ello que son poderosos electrofílicos, que pueden selenofuncionalizar a olefinas, ya que representa un método rápido para la introducción de grupos funcionales vecinales. Por ello, se agregan estereoespecíficamente a alquenos simples (Esquema 10).



Esquema 10 Síntesis de selenilhaluros.

Estos pueden ser utilizados para la  $\alpha$ -selenización de compuestos carbonílicos a través de los intermediarios  $\alpha,\beta$ -insaturados derivados de los 1,2-dicetonas obtenidos de la reacción.<sup>72,73</sup>

La reactividad de las selenidas se muestra en el Esquema 11.



Esquema 11 Reactividad de los agentes electrofílicos selenados.

<sup>71</sup> (a) T. G. Back M. V. Krishna, (1988) *J. Org. Chem.*, 53, 2533; (b) A. Ogawa, H. Yokoyama, K. Yokoyama, T. Masawaki, N. Kambe N. Sonoda, (1991) *J. Org. Chem.*, 56, 5721

<sup>72</sup> H. Özlü, G. Jenny, W. (1958) *Helv. Chim. Acta*, 41, 593-603.

<sup>73</sup> Reich, H.J. Wollowitz, S. (1993) *Org. React.*, 44, 1-296.

## 2.2.4 Síntesis de derivados con Selenio nucleofílico

### 2.2.4.1 Síntesis de selenoles

El selenio se ha utilizado como nucleófilo en síntesis orgánica desde su descubrimiento, en 1970. Desde entonces, sus aplicaciones como nucleófilo ( $RSe^-$ ) en la síntesis orgánica como en inorgánica se han investigado ampliamente.<sup>74,75,76</sup> Por ejemplo, se ha estudiado la adición nucleofílica de Se a epóxidos (para aperturas asimétricas del anillo y la sustitución nucleofílica de selenio en haluros o alcoholes activados).<sup>77,78,79,80</sup> Las reacciones más representativas de selenio como nucleófilo (Esquema 12).



Esquema 12 Reactividad nucleofílica del selenio.

Los compuestos nucleofílicos de selenio se utilizan para la síntesis de compuestos organoselenados, así como en complejos metálicos inorgánicos con selenolatos como ligantes, que pueden ser utilizados como medicamentos, imitadores de biomoléculas, materiales avanzados, etc., abarcando diversos campos en la química.

La aplicación más interesante recientemente descubierta es el desarrollo de reacciones acopladas entre reactivos selenados nucleofílicos, como el benzenoselenol ( $PhSeH$ ) y fenil tributilestanil selenida ( $PhSeSnBu_3$ ), y aril o alquil halogenadas catalizadas por complejos de transición metálicos.<sup>81,82,83,84</sup> Otro ejemplo de nuevas aplicaciones es la síntesis de clústeres metálicos conformados por selenolatos como ligantes mediante la reacción nucleofílica entre agentes selenados y compuestos metálicos.

#### 2.2.4.1.1 Propiedades de selenoles y selenolatos

El selenol tiene un valor de  $pK_a$  más bajo al del tiol y el anión correspondiente al selenolato es más nucleofílico que el anión tiolato.

#### 2.2.4.1.2 Tautomerismo de Selenoles

La constante de disociación ácida en agua de la selenida de hidrógeno ( $H_2Se$ ) es de  $pK_a = 3.89$  es menor a la del sulfuro de hidrógeno ( $H_2S$ )  $pK_a = 7.05$ , indican que el  $H_2Se$  es mucho más ácido. Los selenoles orgánicos ( $RSeH$ ) también son más ácidos que los tioles orgánicos ( $RSH$ ), como se puede observar en la Tabla 4<sup>85</sup>:

<sup>74</sup> Patai, S. Rappoport, Z. (eds) (1986) *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds vol. 1*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester.

<sup>75</sup> Paulmier, C. (1986), *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*. Pergamon Press, Oxford.

<sup>76</sup> Nicolaou, K.C. Petasis, (1984), *N.A. Selenium in Natural Products Synthesis CIS*, Philadelphia.

<sup>77</sup> Tomoda, S. Iwaoka, M. (1988), *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1283.

<sup>78</sup> Nishibayashi, Y., Singh, J.D., Fukuzawa, S., Uemura, S. (1995), *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2871.

<sup>79</sup> Wirth, T. (1999) *Tetrahedron*, 55, 1.

<sup>80</sup> Sun, J., Yang, M., Yuan, F., Jia, X., Yang, X., Pan, Y., Zhu, C. (2009) *Adv. Synth. Catal.*, 351, 920.

<sup>81</sup> Ajiki, K., Hirano, M., Tanaka, K. (2005) *Org. Lett.*, 7, 4193.

<sup>82</sup> Gao, G. - Y., Colvin, A.J., Chen, Y., Zhang, X.P. (2004) *J. Org. Chem.*, 69, 8886.

<sup>83</sup> Nishiyama, Y., Tokunaga, K., Kawamatsu, H., Sonoda, N. (2002) *Tetrahedron Lett.*, 43, 1507.

<sup>84</sup> Gujadhur, R.K. Venkataraman, D. (2002) *Tetrahedron Lett.*, 44, 81.

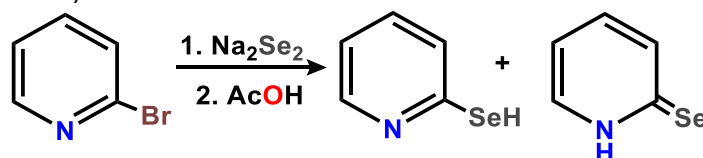
<sup>85</sup> Lide, D.R. (2005) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 86th ed. CRC Press, Taylor & Francis, FL.

Tabla 4 Acidez de Selenoles orgánicos VS. Tioles orgánicos

Selenol orgánico	pK <sub>a</sub>	Tiol orgánico	pK <sub>a</sub>
HSeCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	4.7	CH <sub>3</sub> SH	10.33
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SeH	5.9	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SH	6.61
		H <sub>2</sub> NCH(CO <sub>2</sub> H)CH <sub>2</sub> SH (L-cisteína)	8.7

Esto indica que los selenoles están predominantemente desprotonados como iones selenolatos en agua. Los selenoles usualmente son inestables en aire atmosférico debido a que oxidan con facilidad a diselenidas, por ello, es necesario trabajarlos en atmósfera inerte. Se han sintetizados alquil, aril, vinil<sup>86</sup>, alil<sup>87</sup>, propargil<sup>197</sup>, alenil<sup>88</sup> y alquinil<sup>198</sup> selenoles orgánicos. Cuando el selenol (SeH) ataca una doble ligadura C=C, se forma un enlace corto de Se-C, lo que sugiere que existe una conjugación significativa entre el par electrónico libre del átomo de selenio y los electrones  $\pi$  adyacentes al doble enlace.<sup>89</sup> En solución, el grupo SeH ataca a un enlace insaturado tautomerizándose a la correspondiente selenona (o selenocetona) de la que se obtiene el enlace C=Se; éstas existen discretamente como el tautomerismo ceto/enol.<sup>90</sup>

La formación de la selenona está favorecida debido a que la estructura se encuentra polarizada con una contribución resonante proveniente de la estructura zwitteriónica. La nucleofilicidad del átomo de selenio en el tautomerismo de la selenona se ha comprobado con la reacción con selenidas<sup>91</sup> (Esquema 13):



Esquema 13 Obtención de los derivados selenol y selenona.

Los selenocarbonilos como los selenoaldehídos (RC[=Se]H) y selenocetonas (RC[=Se]R') son, por lo general, inestables, a menos que se encuentren estéricamente protegidas por reacciones con otras moléculas. Por otro lado, la selenoamida (RC[=Se]NR'R'') y la selenourea (RR'NC[=Se]NR'R'') son altamente estables debido a también se encuentra en resonancia el par de electrones libres del nitrógeno.

#### 2.2.4.2 Reactivos orgánicos nucleofílicos selenados

##### 2.2.4.2.1 Preparación

Existen varios métodos para preparar agentes nucleofílicos orgánicos de selenio. La inserción de un átomo de selenio a un enlace metal-carbón (M-C) y la ruptura reductiva del enlace de diselenidas son los más frecuentes. Algunos agentes reductores utilizados para romper el enlace Se-Se son Na<sup>0</sup>, NaH, NaBH<sub>4</sub>, LiBEt<sub>3</sub>H, LiAlH<sub>4</sub>, Bu<sub>3</sub>P-NaOH, iBu<sub>2</sub>AlH y SmI<sub>2</sub>,<sup>92</sup> (Esquema 14).

<sup>86</sup> Guillemin, J.-C., Bouayad, A., Vijaykumar, D. (2000) *Chem. Commun.*, 1163.

<sup>87</sup> Riague, E.H. Guillemin, J.-C. (2002) *Organometallics*, 21, 68.

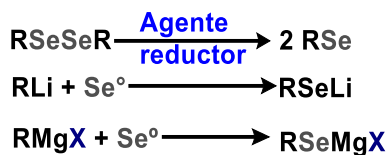
<sup>88</sup> Guillemin, J.-C., Bajor, G., Riague, E.H., Khater, B., Veszprémi, T. (2007) *Organometallics*, 26, 2507.

<sup>89</sup> Bajor, G., Veszprémi, T., Riague, E.H., Guillemin, J.-C. (2004) *Chem. Eur. J.*, 10, 3649.

<sup>90</sup> Laube, J., Jäger, S., Thöne, C. (2001) *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1983.

<sup>91</sup> Landry, V.K., Minoura, M., Pang, K., Buccella, D., Kelly, B.V., Parkin, G. (2006) *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 12490.

<sup>92</sup> Toru, T., Bolm, C., Cordova, A., Steinborn, D., Bandini, M., Umani-Ronchi, A., Song, C. E., Ackermann, L., Carreira, E. M., Kvaerno, L., Ding, K., Dai, L.-X., Thomas Wirth. Bhaskar J. Bhuyan. Govindasamy Mugesh (2012) *Organoselenium Chemistry*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstr. 12, 69469 Weinheim, Germany



Esquema 14 Reducción de seleniuros.

## 2.3 Electronegatividad

Debido a que el selenio se encuentra a la derecha de la tabla periódica, los enlaces químicos que forma con átomos metálico (M) e hidrógeno (H) está polarizados con una carga parcial negativa en el átomo de selenio (Se). Por ello, el átomo de selenio puede ser utilizado como nucleófilo con varios sustratos electrofílicos.

La nucleofilicidad del átomo de selenio está controlada debido a que la polarización se encuentra extendida en todo el enlace Se-M, por lo que dependerá de la electronegatividad del centro metálico: entre más electropositivo sea el centro metálico, más nucleofílico será el átomo de selenio.<sup>93,94,95,96,97,98</sup>

## 2.4 Importancia biológica del Selenio

El selenio (Se) es un micronutriente esencial que ejerce múltiples y complejos efectos sobre la salud humana. Es esencial para el bienestar humano en gran parte debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antivirales. En 1957, el trabajo pionero de Schwarz y colaboradores demostró que la necrosis hepática en ratas podía prevenirse mediante la suplementación con bajas concentraciones de selenio, lo que arrojó nueva luz sobre este microelemento y llevó al reconocimiento de selenio como un micronutriente esencial.<sup>99,100,101</sup>

Desde 1973 que se descubrió que el selenio era un componente integral requerido para la actividad del glutatión peroxidasa (GPx), una enzima que juega un papel importante en la protección contra el daño oxidativo,<sup>102, 103</sup> demuestran su papel sustancial en la salud y las enfermedades humanas.<sup>124</sup>

El selenio se distribuye en los tejidos del cuerpo de manera lenta, lo que implica numerosos procesos biológicos. Sin embargo, las concentraciones tanto altas como bajas de selenio en el organismo pueden tener consecuencias de salud graves.<sup>104,105, 106, 107</sup> Un claro ejemplo de ello es la regulación de la glándula de la tiroides mediada por selenio. Esto sucede debido a que la yodotironina desyodasa (DIO) dependientes de selenio están implicadas en la síntesis de la hormona tiroidea activa, la triyodotironina (T3), mientras que la GPx3 protege a las células

<sup>93</sup> Ricci, A. Comes-Franchini, M. (2002) *Sci. Synth.*, 4, 427.

<sup>94</sup> Ooi, T. Maruoka, K. (2004) *Sci. Synth.*, 7, 215.

<sup>95</sup> Comasseto, J.V. Guarezemini, A.S. (2007) *Sci. Synth.*, 39, 947.

<sup>96</sup> Polo, A. Real, J. (2007) *Sci. Synth.*, 39, 961.

<sup>97</sup> Kambe, N. (2007) *Sci. Synth.*, 39, 1059.

<sup>98</sup> Polo, A. Real, J. (2007) *Sci. Synth.*, 39, 1063.

<sup>99</sup> Schwarz, K., Stesney, J. A., and Foltz, C. M. (1959) *Metabolism* 8, 88–90

<sup>100</sup> Fairweather-Tait, S. J., Bao, Y., Broadley, M. R., Collings, R., Ford, D. (2011). *Antioxid Redox Signal.* 14, 1337–1383.

<sup>101</sup> Labunskyy, V. M., Hatfield, D. L., and Gladyshev, V. N. (2014). *Physiol. Rev.* 94, 739–777.

<sup>102</sup> El-Bayoumy, K. (2001). *Mutat. Res.* 475, 123–139.

<sup>103</sup> Hatfield, D. L., Tsuji, P. A., Carlson, B. A., and Gladyshev, V. N. (2014). *Trends Biochem. Sci.* 39, 112–120.

<sup>104</sup> Labunskyy, V. M., Lee, B. C., Handy, D. E., Loscalzo, J., Hatfield, D. L. (2011) *Antioxid. Redox Signal.* 14, 2327–2336.

<sup>105</sup> Rayman, M. P. (2012). *Lancet* 379, 1256–1268.

<sup>106</sup> Shanu, A., Groebler, L., Kim, H. B., Wood, S., Weekley, C. M. (2013) *Antioxid. Redox Signal.* 18, 756–769.

<sup>107</sup> Seale, L. A., Gilman, C. L., Hashimoto, A. C., Ogawa-Wong, A. N., and Berry, M. J. (2015) *Antioxid. Redox Signal.* 23, 761–774



Diana Laura Mata López

tiroideas del peróxido de hidrógeno.<sup>105</sup> También se ha reportado que la suplementación con selenio es efectiva contra la tiroiditis de Hashimoto, enfermedad tiroidea autoinmune muy común.<sup>108</sup>

La mayoría de los compuestos orgánicos e inorgánicos son obtenidos por medio de la dieta y posteriormente transportados al hígado. La absorción de especies de selenio ocurre principalmente en el intestino delgado e involucra varios mecanismos, frecuentemente compartidos con sus análogos de azufre, a pesar de que la identidad de los transportadores específicos responsables de la absorción de Selenio sigue sin conocerse con certeza.

También se ha demostrado que el selenio juega un papel importante en la fertilidad humana, a su vez, se ha demostrado que un nivel plasmático bajo de selenio en la etapa temprana del embarazo es un predictor confiable del bajo peso al nacer de un recién nacido.<sup>109</sup> La deficiencia de selenio provoca desordenes en los músculos cardiacos y esqueléticos, que se caracterizan por cambios en las fibras musculares que finalmente desencadenan un deterioro de la contracción y atrofia muscular.<sup>110</sup>

La ventana entre las cantidades normales de selenio, así como un exceso o deficiencia de este en la dieta humana, es muy estrecha, por ello, las cantidades recomendadas de ingesta de selenio son de 60 µg para hombres y 53 µg para mujeres por día<sup>106, 111, 112</sup>; y, de acuerdo con la Organización Mundial de Salud (OMS) la cantidad mínima requerida por día es de 19 µg para prevenir enfermedades asociadas a la deficiencia de selenio.<sup>113</sup> Los alimentos considerados como fuente de selenio son: granos de cereal, soja, carne, pescado, huevos y productos de consumo diario.<sup>207,114, 115</sup>

#### 2.4.1 Proteínas con selenio

Las proteínas de mamíferos que contienen selenio se pueden dividir actualmente en tres categorías: proteínas enzimáticas específicas con selenocisteína (Sec) incorporada en su centro activo, proteínas que contienen Se incorporado de forma no específica y proteínas de unión a selenio (SBP).<sup>101, 105, 116</sup> Se han identificado 25 selenoproteínas presentes en el cuerpo humano y se ha demostrado que la síntesis de éstas es sensible a la cantidad de selenio presente, sin embargo, no todas las selenoproteínas se ven afectadas de la misma manera.<sup>117,118</sup>

Por ejemplo, el nivel de ARN<sub>m</sub> de varias selenoproteínas como el tipo I de yodotironina deiodinasa (DIO1) y la selenoproteína P (SIP) se encuentran presentes aun cuando existe una deficiencia de selenio en el organismo, por otro lado, la presencia de proteínas como GPx1 decrece rápidamente cuando el suministro de selenio es bajo.<sup>118</sup> El papel del Se en la salud y el desarrollo humano parece estar mediado por la acción combinada de todas las proteínas que constituyen el selenoproteoma humano (Tabla 5).<sup>101, 103</sup>

<sup>108</sup> Toulis, K. A., Anastasilakis, A. D., Tzellos, T. G., Goulis, D. G., and Kouvelas, D. (2010) *Thyroid* **20**, 1163– 1173.

<sup>109</sup> Pieczynska, J. and Grajeta, H. (2015) *J. Trace Elem. Med. Biol.* **29**, 31– 38.

<sup>110</sup> Lescure, A., Rederstorff, M., Krol, A., Guicheney, P., and Allamand, V. (2009) *Biochim. Biophys. Acta* **1790**, 1569– 1574.

<sup>111</sup> Fairweather-Tait, S. J., Bao, Y., Broadley, M. R., Collings, R., Ford, D. (2011). *14*, 1337–1383.

<sup>112</sup> Wrobel, J.K., Power, R. and Toborek, M. (2016). *IUBMB Life*, 68: 97-105

<sup>113</sup> Thomson, C. D. (2004) *Eur. J. Clin. Nutr.* **58**, 391– 402.

<sup>114</sup> Thomson, C. D. (2004) *Eur. J. Clin. Nutr.* **58**, 391– 402.

<sup>115</sup> Patrick, L. (2004) *Altern. Med. Rev.* **9**, 239– 258.

<sup>116</sup> Jackson, M. I. and Combs, G. F. J. (2008) *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **11**, 718– 726.

<sup>117</sup> Davis, C. D., Tsuji, P. A., and Milner, J. A. (2012) *Annu. Rev. Nutr.* **32**, 73– 95

<sup>118</sup> Schomburg, L. and Schweizer, U. (2009) *Acta* **1790**, 1453– 1462.



Tabla 5 Función de las selenoproteínas en el cuerpo humano.

Selenoproteína	Función
<b>15 kDa selenoproteína (Sep15)</b>	Control de calidad del plegamiento de proteínas.
<b>Tipo I iodotironina deiodinasa (DIO1)</b>	Regulación de la actividad hormona tiroidea por desodinación reductora
<b>Tipo II yodotironina deiodinasa (DIO2)</b>	Regulación de la actividad hormona tiroidea por desodinación reductora
<b>Tipo III yodotironina deiodinasa (DIO3)</b>	Regulación de la actividad hormona tiroidea por desodinación reductora
<b>Glutación peroxidasa 1 (GPx1)</b>	Desintoxicación del peróxido de hidrógeno dependiente del glutatión (GSH)
<b>Glutación peroxidasa 2 (GPx2)</b>	Desintoxicación del peróxido de hidrógeno dependiente del glutatión (GSH)
<b>Glutación peroxidasa 4 (GPx3)</b>	Inhibición de la peroxidación de lípidos
<b>Glutación peroxidasa 6 (GPx6)</b>	Desintoxicación del peróxido de hidrógeno dependiente del glutatión (GSH)
<b>Selenoproteína H (SeIH)</b>	Regulación de la síntesis de GSH y la detoxificación de enzimas fase II
<b>Selenoproteína I (SeI)</b>	Función desconocida
<b>Selenoproteína K (SeIK)</b>	Degradación de proteínas mal plegadas en el RE
<b>Selenoproteína M (SeIM)</b>	Rearreglo de enlaces disulfida en las proteínas localizadas en el RE
<b>Selenoproteína N (SeIN)</b>	Regulación de la movilización de Ca intracelular
<b>Selenoproteína O (SeIO)</b>	Función desconocida
<b>Selenoproteína P (SeIP)</b>	Trasporte de selenio a tejidos periféricos y funciones antioxidantes
<b>Selenoproteína R (SeIR)</b>	Reparación de metioninas oxidadas en proteínas
<b>Selenoproteína S (SeIS)</b>	Degradación de proteínas mal plegadas en el RE
<b>Selenofosfato Sintetasa (SPS2)</b>	Síntesis de selenofosfato
<b>Selenoproteína T (SeIT)</b>	Regulación de la función pancreática-β-celular y homeostasis de glucosa
<b>Tioredoxina reductasa 1 (TXNRD1)</b>	Reducción de la oxidación de tioredoxina citosólica
<b>Tioredoxina reductasa 2 (TXNRD2)</b>	Formación/isomerización de enlaces disulfida durante la maduración del esperma
<b>Tioredoxina reductasa 3 (TXNRD3)</b>	Reducción de la oxidación de tioredoxina mitocondrial y glutaredoxina 2
<b>Selenoproteína V (SeIV)</b>	Función desconocida
<b>Selenoproteína W (SeIW)</b>	Regulación redox de la proteína 14-3-3 (familia de moléculas reguladoras conservadas que se expresan en todas las células eucariotas)

### 2.4.2 Metabolismo de Selenio

La mayoría de los compuestos selenados, tanto orgánicos como inorgánicos, son fácilmente absorbidos de la dieta y transportados al hígado.<sup>119</sup> La absorción de las especies selenadas ocurre en el intestino delgado involucrando diversos mecanismos, que, frecuentemente, se comparte con sus análogos azufrados; sin embargo, los identificadores de transportadores específicos responsables de la absorción de selenio de la dieta aún son desconocidos.<sup>111, 120</sup>

El hígado es el órgano encargado del metabolismo del selenio y es donde la mayoría de las proteínas con selenio son sintetizadas.<sup>111</sup> También se sabe que la hidrogenoselenida (H<sub>2</sub>Se) actúa como precursor de proteínas que contienen selenio en su estructura (orgánicos e inorgánicos).<sup>111, 121, 122</sup> Este se obtiene a partir de la selenita de sodio (Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>) vía selenodiglutatona (GS-Se-SG), a través de la reducción de tioles y de las reductasas

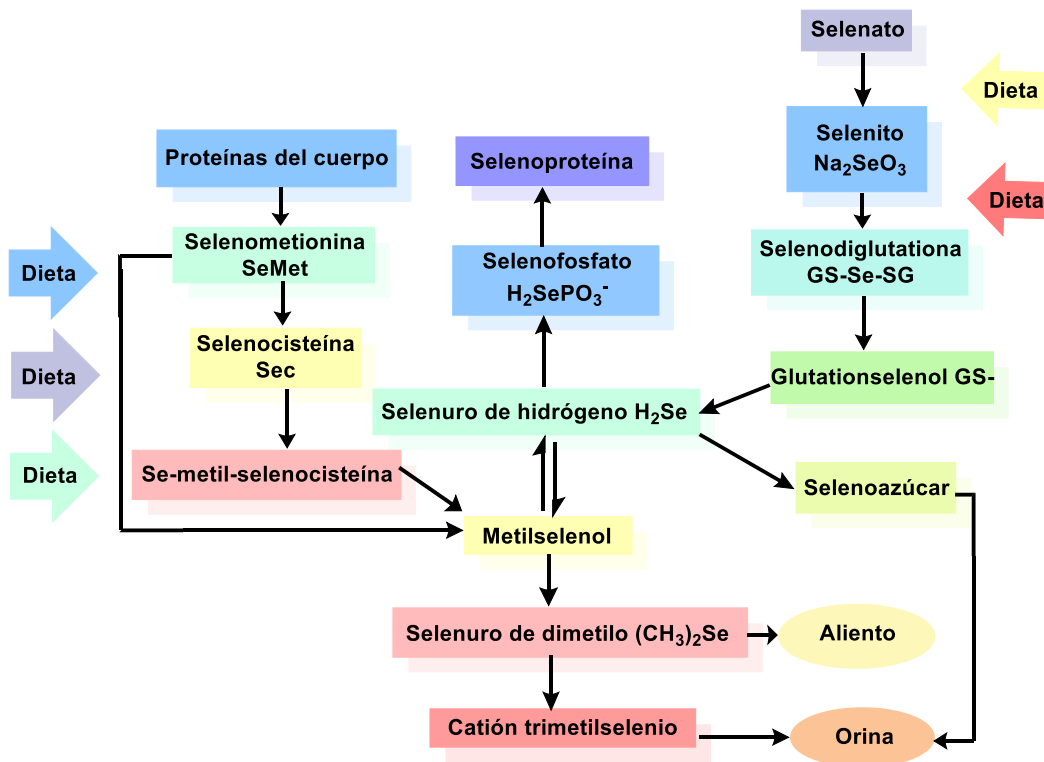
<sup>119</sup> Wallenberg, M., Misra, S., and Bjornstedt, M. (2014) *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 114, 377–386.

<sup>120</sup> Roman, M., Jitaru, P., and Barbante, C. (2014) *Metallomics.* 6, 25–54.

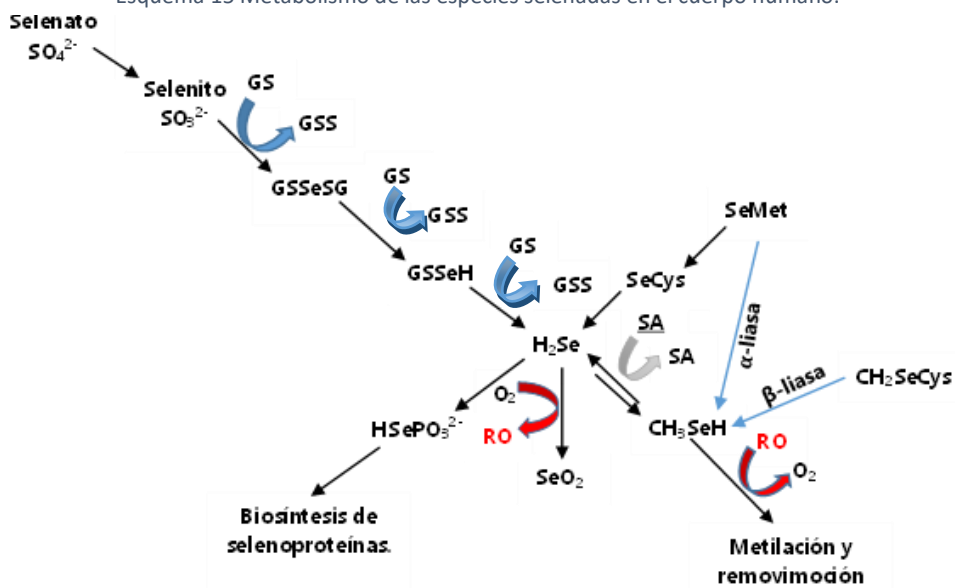
<sup>121</sup> Weekley, C. M. and Harris, H. H. (2013) *Chem. Soc. Rev.* 42, 8870–8894.

<sup>122</sup> Kasaikina, M. V., Hatfield, D. L., and Gladyshev, V. N. (2012) *Biochim. Biophys. Acta* 1823, 1633–1642.

dependientes de NADPH. Otra manera es mediante la dimetilación del metilselenol ( $\text{CH}_3\text{SeH}$ ) vía metiltransferasa o puede ser liberado por Sec mediante el mecanismo de trans-selenación (análogo al mecanismo de trans-sulfonación).<sup>111</sup> La hidrogenoselenida funciona como metabolito clave en la secreción de selenio, cuando la metilación de S-metiltransferasas genera diferentes formas metabólicas metiladas de Selenio que pueden ser exhaladas en el aliento o excretadas en la orina, contribuyendo a la homeostasis del selenio (Esquemas 15 y 16).



Esquema 15 Metabolismo de las especies selenadas en el cuerpo humano.



Esquema 16 Metabolismo de las especies orgánicas selenadas.

### 2.4.3 Actividad biológica del selenio en la medicina

Los compuestos selenados que poseen actividad biológica son análogos a los compuestos con actividad biológica del azufre, por ello, los compuestos azufrados se utilizan para encontrar especies naturales reactivas de selenio, por ejemplo, los compuestos de estructura RSeS se utilizan para el diseño de nuevas moléculas con actividad biológica. A su vez, los compuestos sintetizados con selenio presentan mayor actividad biológica que sus análogos azufrados.

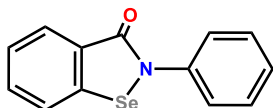


Figura 9 Compuesto de Ebselen.

Un ejemplo de esto es la molécula o compuesto de Ebselen (Figura 9), lo que desencadenó la primera ola de investigación química-biológica de selenio en la década de 1980 y 1990, como se muestra en el review de Mughes *et al.*, publicado en 2001 con sus avances. A pesar de la toxicidad del selenio, sus derivados han demostrado tener actividad anticancerígena<sup>123,124,125</sup> y otras propiedades medicinales<sup>126</sup>, así como sustancias biológicamente activas exhibiendo actividad antiviral<sup>127</sup>, antibacterial<sup>128</sup>, antihipertensiva<sup>129</sup> y propiedades fungicidas<sup>130</sup>; están implicadas en el metabolismo de la tiroides,<sup>131</sup> el proceso de envejecimiento,<sup>132</sup> la inflamación,<sup>133</sup> la defensa inmunitaria y la regulación del estado redox,<sup>119</sup> entre otras funciones fisiológicas (Esquema 17) por ello, se ha incrementado el interés por la síntesis de heterociclos selenados utilizando reactivos menos tóxicos, más estables y accesibles.



Esquema 17 Propiedades biológicas de selenio.

<sup>123</sup> (a) Srivastava, P. C.; Robins, R. K. (1983) *J. Med. Chem.* 26, 445-448. (b) Wu, W.; Murakami, K.; Koketsu, M.; Yamada, Y.; Saiki, I. (1999) *Anticancer Res.* 19, 5375-5382.

<sup>124</sup> (a) El-Bayoumy, K.; Sinha, R. (2004) *Mutat. Res.* 551, 181-197; (b) Patrick, L. (2004) *Altern. Med. Chem.* 9, 239-258; (c) Block, E. (1996) *Adv. Exp. Med. Biol.* 401, 155-169; (d) Koketsu, M.; Ishihara, H.; Wu, W.; Murakami, K.; Saiki, I. (1999) *Eur. J. Pharm. Sci.* 9, 157-161.

<sup>125</sup> Block, E.; Bird, S.; Tyson, J. F.; Uden, P. C.; Zhang, X.; Denoyer, E. (1998) *Phosphorus Sulfur Silicon, and Relat. Elem.* 136, 1-10.

<sup>126</sup> May, S. W. (2002) *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 11, 1261-1269.

<sup>127</sup> Parnham, M. J.; Graf, E. (1991) *Prog. Drug. Res.* 36, 9-47.

<sup>128</sup> Koketsu, M.; Ishihara, H.; Hatsu, M. (1998) *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 101, 179-186.

<sup>129</sup> May, S. W.; Wang, L.; Gill-Woznichak, M. M.; Browner, R. F.; Ogonowski, A. A.; Smith, J. B.; Pollock, S. H. (1997) *J. Pharm. Exp. Ther.* 283, 470-477.

<sup>130</sup> (a) Göbel, T.; Gsell, L.; Hüter, O. F.; Maienfisch, P.; Naef, R.; O'Sullivan, A. C.; Pitterna, T.; Rapold, T.; Seifert, G.; Sern, M.; Szczepanski, H.; Wadsworth, D. J. (1999) *Pestic. Sci.* 55, 355-357; (b) El-Desoky, S. I.; Bondock, S. B.; Etman, H. A.; Fadda, A. A.; Metwally, M. A. (2003) *Sulfur Lett.* 2003, 26, 127-135; (c) Lamberth, C. (2004) *J. Sulfur Chem.* 25, 39-62; (d) Kedar, R. M.; Vidhale, N. N.; Chincholkar, M. M. (1996) *Orient. J. Chem.* 12, 301-304; (e) Metwally, M. A.; Abdel-Latif, E.; Amer, F. A.; Kaupp, G. (2004) *J. Sulfur Chem.* 25, 63-85; (f) Erol, D. D.; Aytemir, M. D.; Yulug, N. (1996) *Eur. J. Med. Chem.* 31, 731-734.

<sup>131</sup> Gorini F., Sabatino L., Pingitore A., Vassalle C. (2021) *Molecules.* 26, 7084.

<sup>132</sup> Cai Z.L., Zhang J.Z., Li H.J., (2019) *Aging Clin. Exp. Res.* 31, 1035-1047.

<sup>133</sup> Hariharan S., Dharmaraj S. (2020) *Inflammopharmacology.* 28 667-695.

Uno de los roles más importantes del selenio es como agente en la prevención del cáncer, así como también su participación como agente anticancerígeno. Estudios epidemiológicos han demostrado que, en regiones con suelos ricos en selenio, las muertes relacionadas con cáncer son menores, hecho que se ha sustentado mediante una correlación entre ciertos tipos de cáncer y el nivel de selenio presente en el plasma de la población.<sup>105, 134, 135</sup> Las propiedades anticancerígenas del selenio se presentan en niveles supranutricionales de suplementación, esto se ha demostrado mediante estudios in vitro en animales.<sup>102, 105, 136, 137</sup>

La suplementación con selenio a lo largo de las terapias convencionales de cáncer ha demostrado su eficacia como estándar en fármacos quimioterapéuticos, limitando sus efectos adversos y mejorando la condición general de los pacientes, sin reducir la efectividad del tratamiento.<sup>138, 139,</sup>

Los mecanismos propuestos implicados en la actividad anticancerígena de selenio incluyen alteraciones del metabolismo carcinógeno, estimulación de la reparación del ADN, modulación de las respuestas inflamatorias e inmunitarias, regulación del ciclo celular y atenuación de la proliferación celular, inhibición de la motilidad celular y la angiogénesis, así como la estimulación de la apoptosis (Esquema 18).<sup>140, 141, 142</sup>

Es posible que el selenio actúe a través de múltiples vías y todos estos mecanismos contribuyen a las propiedades anticancerígenas del selenio. Una mejor comprensión de la biología del selenio es un requisito crucial para orientar eficazmente la suplementación con selenio en la prevención y el tratamiento del cáncer.

---

<sup>134</sup> Brooks, J. D., Metter, E. J., Chan, D. W., Sokoll, L. J., Landis, P. (2001) *J. Urol.* **166**, 2034– 2038.

<sup>135</sup> Jung, H. J. and Seo, Y. R. (2010) *BioFactors* **36**, 153– 158.

<sup>136</sup> Song, H., Hur, I., Park, H. J., Nam, J., Park, G. B. (2009) *Immune Netw.* **9**, 236– 242.

<sup>137</sup> Chen, Y. C., Prabhu, K. S., Das, A., and Mastro, A. M. (2013) *Int. J. Cancer* **133**, 2054– 2064.

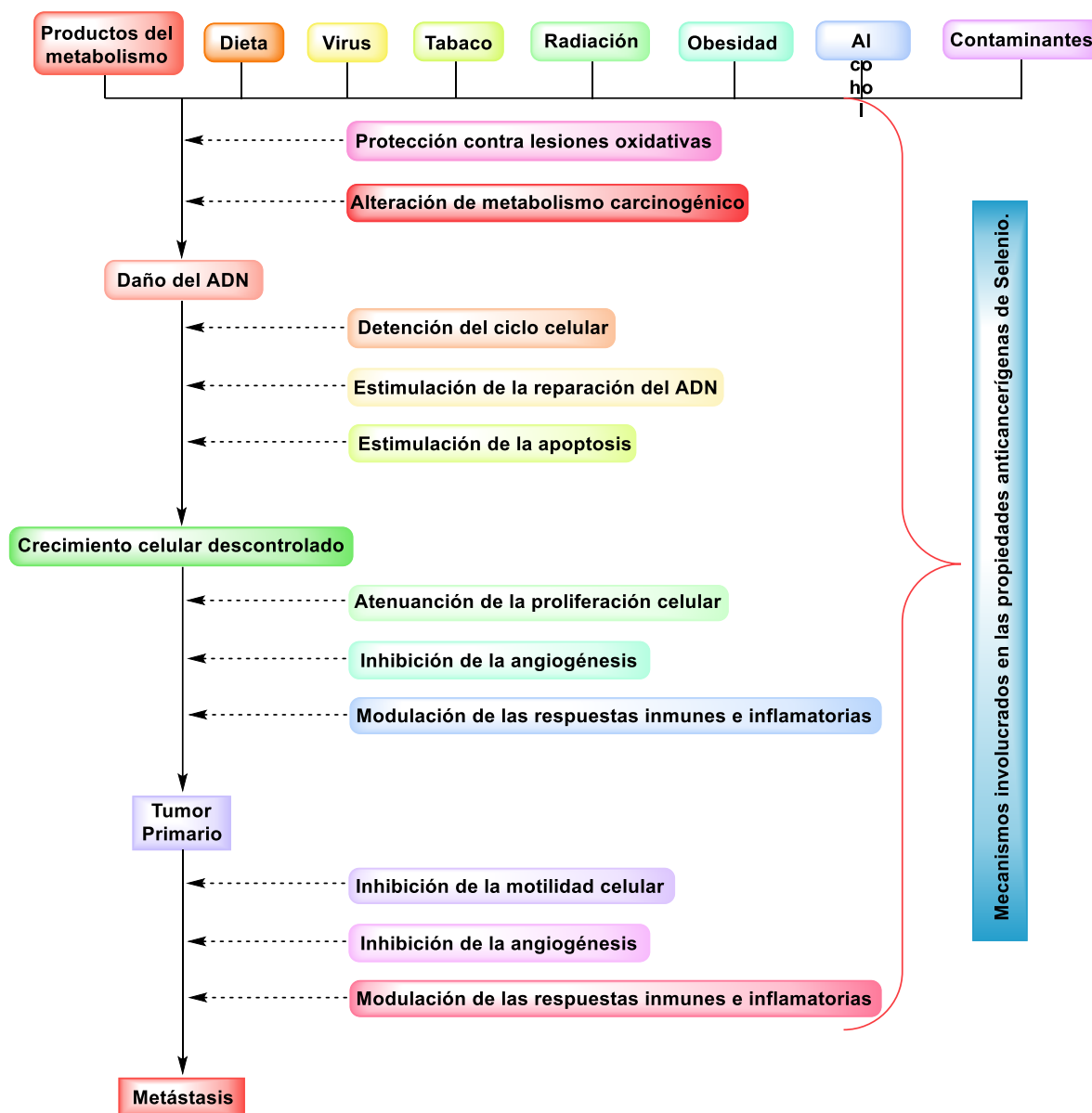
<sup>138</sup> Tan, Q., Li, J., Yin, H. W., Wang, L. H., Tang, W. C. (2010) *Invest. New Drugs* **28**, 205– 215.

<sup>139</sup> Puspitasari, I. M., Abdulah, R., Yamazaki, C., Kameo, S., Nakano, T. (2014) *Radiat. Oncol.* **9**, 125

<sup>140</sup> Patrick, L. (2004) *Altern. Med. Rev.* **9**, 239– 258.

<sup>141</sup> Meplan, C. (2015) *Nutrients* **7**, 3621– 3651.

<sup>142</sup> Fernandes, A. P. and Gandin, V. (2015) *Biochim. Biophys. Acta* **1850**, 1642–1660.



Esquema 18 Mecanismos involucrados en la actividad anticancerígena del selenio.

#### 2.4.3.1.1 Compuestos selenados con actividad biológica

El grupo de trabajo de la Dra. Lena Ruiz se han sintetizado mono y diselenoéteres a base de piridilo, utilizando  $KSeCN$  y dibromuro de alquilo para formar selenocianatos. Posteriormente, se sintetizan los compuestos  $BP_3Se_2$  y  $BP_4Se_2$  a partir de 2-vinilpirimidina y 1,3-diselenopropano o 1,4-diselenobutano, respectivamente, donde se genera in situ la reducción correspondiente de selenocianatos. También se obtuvo el  $BPSe$  a partir de la reacción entre 2-vinilpiridina con  $H_2Se$ . Estos compuestos (Figura 10) presentan propiedades interesantes como ligantes en potenciales sistemas catalíticos.<sup>143</sup>

<sup>143</sup> Hernández-Ayala L.F., Reina M., Flores-Álamo M., Ruiz-Azuara L. (2020) *Journal of Molecular Structure*. 1205 127449

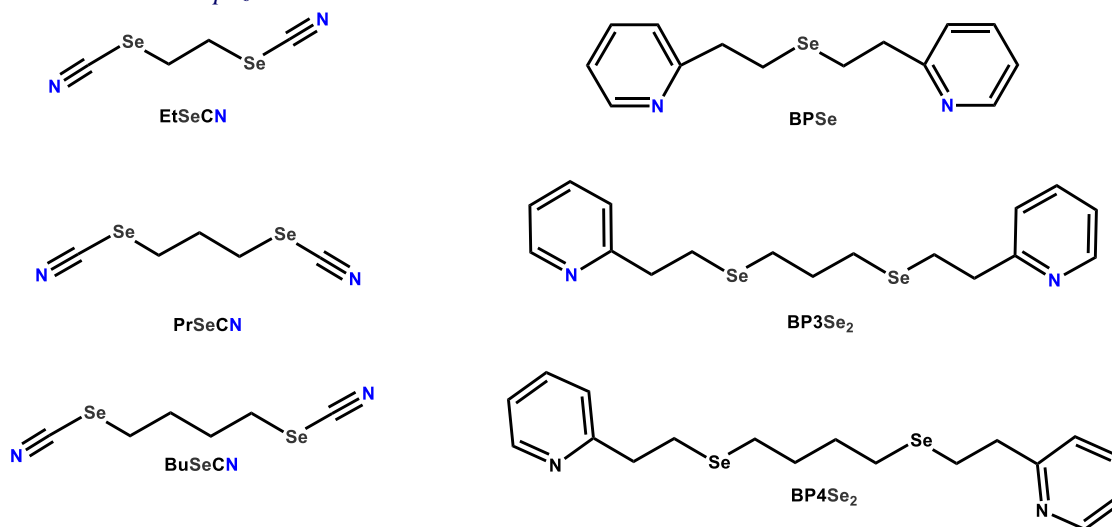
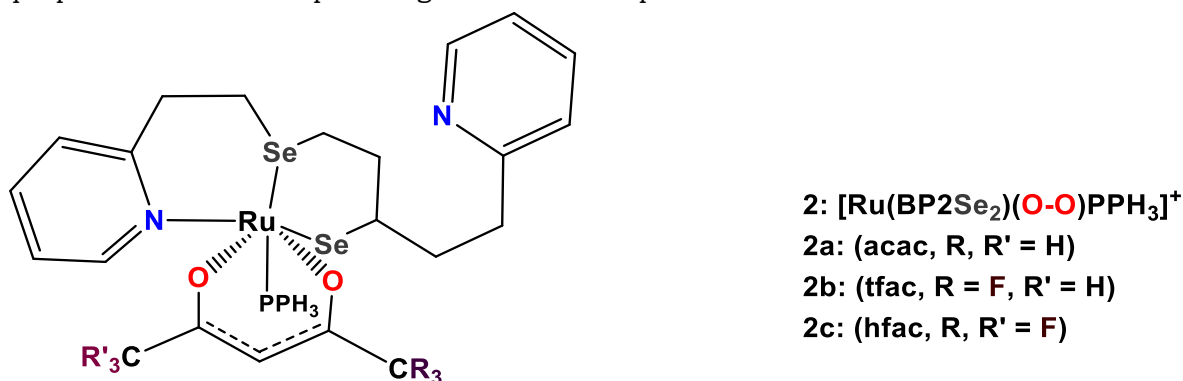


Figura 10 Mono y diselenoéteres a base de piridilo

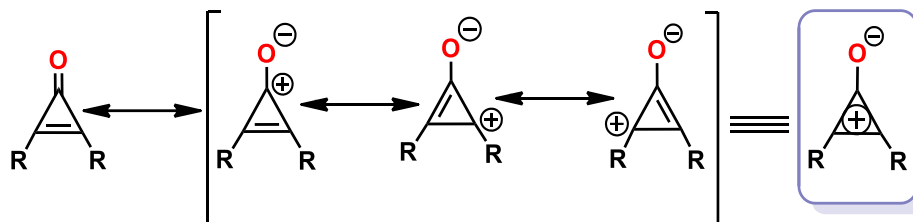
También en este grupo de trabajo se han sintetizado complejos mixtos de Ru (II) con donadores de diseleno-ligando y  $\alpha,\beta$ -dicetonas con actividad anticancerígena. Estos compuestos tienen la fórmula general  $[\text{Ru}(\text{BP}_3\text{Se}_2)(\text{O}-\text{O})\text{PPH}_3]\text{Cl}$ , donde se obtuvieron los compuestos  $\text{BP}_3\text{Se}_2$ , 1,9-bis-(2'-piridil)-3,7-diselenanona y O-O:  $\alpha,\beta$ -dicetonas (acac = acetilacetato, tfac = trifluoroacetilacetato y hfac = hexafluoroacetilacetato) (Figura 11). Estos compuestos se obtienen a partir de diclorotrisfenilfosfinuro (II) y complejos  $\alpha,\beta$ -dicetonas. En general, estos compuestos presentaron una actividad anticancerígena mayor que el cis-platino contra células humanas de cáncer de cérvix; esto se explica de mejor manera debido los potenciales redox que presentan estos compuestos gracias al rutenio presente en su estructura.<sup>144</sup>

Figura 11 Complejos mixtos de Ru (II) con donadores de diseleno-ligando y  $\alpha,\beta$ -dicetonas con actividad anticancerígena.<sup>144</sup> Hernández-Ayala L.F., Novoa-Ramírez C.S., Reina M., Ruiz-Azuara L. (2021) *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4856-4867.

## Capítulo 3: Diferrocenilciclopropenona y cationes ciclopropenilo

### 3.1 Ciclopropenona

La ciclopropenona es una molécula con una estructura cíclica de tres miembros formados por carbono, de los cuales solo de ellos posee un grupo carbonilo. A pesar de la aparente tensión molecular sobre el anillo, la ciclopropenona es una estructura semi-estable debido a la deslocalización electrónica del enlace  $\pi$ , lo que provoca que la molécula adquiera aromaticidad y cumpla con la regla de Hückel ( $4n + 2$ ,  $n = 0$ ), como se puede observar en el Esquema 19.<sup>145</sup>



Esquema 19 Estructuras de resonancia para las ciclopropenonas

El comportamiento químico de la ciclopropenona es consecuencia de las estructuras de resonancia las cuales le dan una naturaleza zwitteriónica. La parte aniónica se encuentra sobre el átomo de oxígeno aportándole un carácter nucleofílico a la mayor parte a la molécula, en comparación con compuestos carbonílicos ordinarios.

La parte catiónica del anillo de tres miembros se comporta como un electroattractor, por lo que la molécula puede sufrir ataques nucleofílicos sobre los carbonos 1 o 2.<sup>146</sup>

#### 3.1.1 Síntesis de ciclopropenonas

La primera ciclopropenona publicada fue la diarilciclopropenona en 1959 por Breslow<sup>147</sup> y Vol'Pin<sup>148</sup>. Actualmente se ha sintetizado ciclopropenonas con una gran variedad de sustituyentes alquílicos, arílicos, así como sus derivados halogenados y grupos amino.

También se han podido sintetizar compuestos análogos de las ciclopropenonas cambiando el grupo funcional carbonilo con átomos de los elementos de los grupos 15 y 16 como son S, Se, N o P.<sup>40</sup>

Hay diversos métodos para la síntesis de ciclopropenonas, sin embargo, se puede resumir en cuatro rutas sintéticas principales: Dos de estas rutas implica la hidrólisis de 3,3-disustituidos derivados de ciclopropenos en los que los sustituyentes pueden ser grupos halógeno o alcóxidos.

<sup>145</sup> Matsumoto K., Okada A., Girek T., Ikemi Y., Kim J. C., Hayashi N., Yoshida H., Kakehi A. (2002) *Heterocyclic Communications*, 8, 325-328

<sup>146</sup> Komatsu K, Kitagawa T. (2003) *Chem. Rev.*, 103, 1371-1428.

<sup>147</sup> Breslow R., Haynie R., Mirra J. (1959) *J. Am. Chem. Soc.* 81, 247

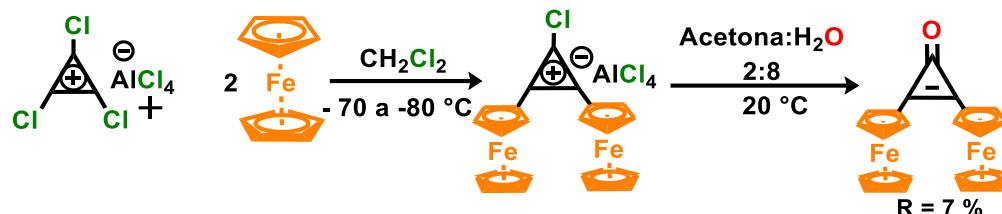
<sup>148</sup> Vol'pin Y. O., Koreshkov Yu., Kursanov D. N. (1959), 560; *Chem. Abstr.* 1959, 53, 21799.



El tercer método implica el cierre de anillo a partir de  $\alpha, \alpha'$ -dibromo cetonas y el cuarto método de basa en la contracción de anillo de las ciclobutenodionas.<sup>149</sup>

### 3.1.2 Ciclopropenonas funcionalizadas con ferroceno

La primera síntesis de derivados de metaloceniciclopropenilo sustituidos fue realizada en 1975 por Agranat *et al.* donde la síntesis de 2,3-diferroceniciclopropenona se realizó mediante la interacción de la sal de triclorociclopropenio ( $C_3Cl_3^+$ ,  $AlCl_4^-$ ) con ferroceno utilizando diclorometano como disolvente. Como resultado, se encontró que el complejo rojo obtenido en la mezcla de reacción se descompone rápidamente con la adición de acetona acuosa a  $-60^\circ C$ . El producto se purificó en cromatografía de sílica gel, con 7% de rendimiento (Esquema 20).<sup>150</sup> En el 2003 Klimova *et al.* logró obtener la 2,3-diferroceniciclopropenona a partir de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts de ferroceno con tetraclorociclopropeno y cloruro de aluminio en diclorometano a temperatura ambiente con un rendimiento del 92%.



Esquema 20 Síntesis de la 2,3-diferroceniciclopropenona por Agranat.

La 2,3-diferroceniciclopropenona es un sólido rojo estable a temperatura ambiente. Su estructura fue descrita mediante espectroscopía de RMN  $^1H$  y RMN  $^{13}C$  y los parámetros geométricos fueron obtenidos por difracción de rayos X de monocristal, como se muestra en la Figura 12.<sup>151</sup> El efecto de los fragmentos ferrocénlicos en el carácter aromático de las ciclopropenonas otorgan propiedades químicas únicas, como efectuar reacciones regio y estereoselectivas o sintetizar compuestos derivados de esta funcionalizados con ferroceno.

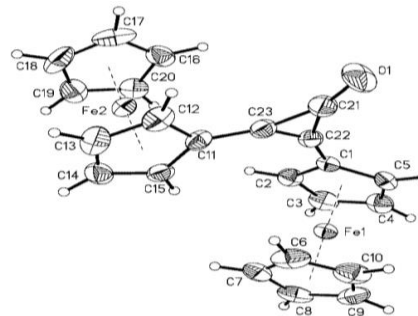


Figura 12 Estructura de Rayos X de la 2,3-diferroceniciclopropenona (CCDC 211050).

### 3.2 Cationes diferroceniciclopropenilos

El catión ciclopropenio es un anillo formado por tres átomos de carbono, un doble enlace y una carga positiva deslocalizada. Es el miembro más pequeño de los sistemas aromáticos de Hückel con  $2\pi$  electrones,  $n = 0$  (Esquema 21)<sup>152</sup>.

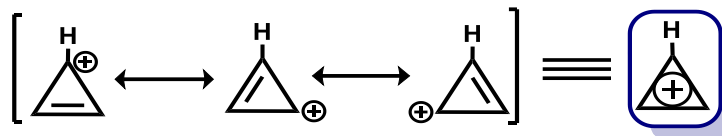
Todos los carbonos del sistema cíclicos son de hibridación  $sp^2$  y los orbitales p están disponibles para su deslocalización, que le proporciona una estabilidad termodinámica, cuyo valor de entalpia de descomposición es de 74 Kcal/mol.

<sup>149</sup> Potts K. T. Baum J. S. (1974) *Chem. Rev.* 74, 189–213

<sup>150</sup> Agranat I., Aharon-Shalom E. (1975), *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3829-3830, b) Tobey S. W.; (1964) *J. Am. Chem. Soc.* 86, 4215-4216

<sup>151</sup> Klimova E. I., Klimova T., Ruiz Ramirez L., Ciaquantini A., Corsini M., Zanello P., Hernández-Ortega S., Martínez García M., (2003), *Eur. J. Org. Chem.* 3, 4265-4272

<sup>152</sup> Bhupinder Mehta & ManjuMetha, (2000) *Organic Chemistry*, Ed. Eastern Economy. 270-273

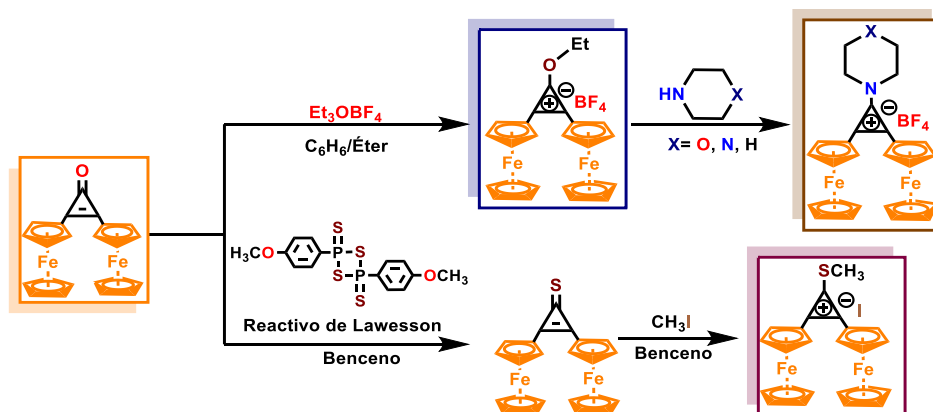


Esquema 21 Estructuras de resonancia del catión ciclopropenio.

Se ha demostrado que la diferrocenilciclopropenona se convierte en las correspondientes sales de hidrociclopropenio cuando se trata con cantidades equimolares de ácidos como el  $\text{HBF}_4$  o  $\text{HBPh}_4$ .

Para la síntesis de los diferentes cationes diferrocenilciclopropenilios se puede partir de la 2,3-ciclopropenona, debido a la alta reactividad que esta presenta con el tetrafluoroborato de trietiloxonio y el reactivo de Lawesson. Estas reacciones forman sales estables<sup>153</sup>.

La sal de 2,3-diferrocenil-1-etoxiciclopropenilio puede reaccionar con aminas secundarias como: morfolina, dietilamina, piperazina, por mencionar algunas, formando tetrafluoroboratos de 1-dialquilamino-2,3-diferrocenilpropenilio (Esquema 22).



Esquema 22 Síntesis de sales derivadas de cationes diferrocenilciclopropenilios.

Estas sales son compuestos cristalinos de color rojo-violeta. (Figura 11).<sup>151</sup>

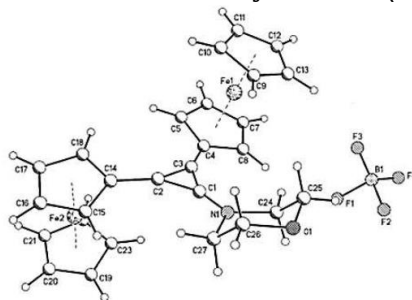


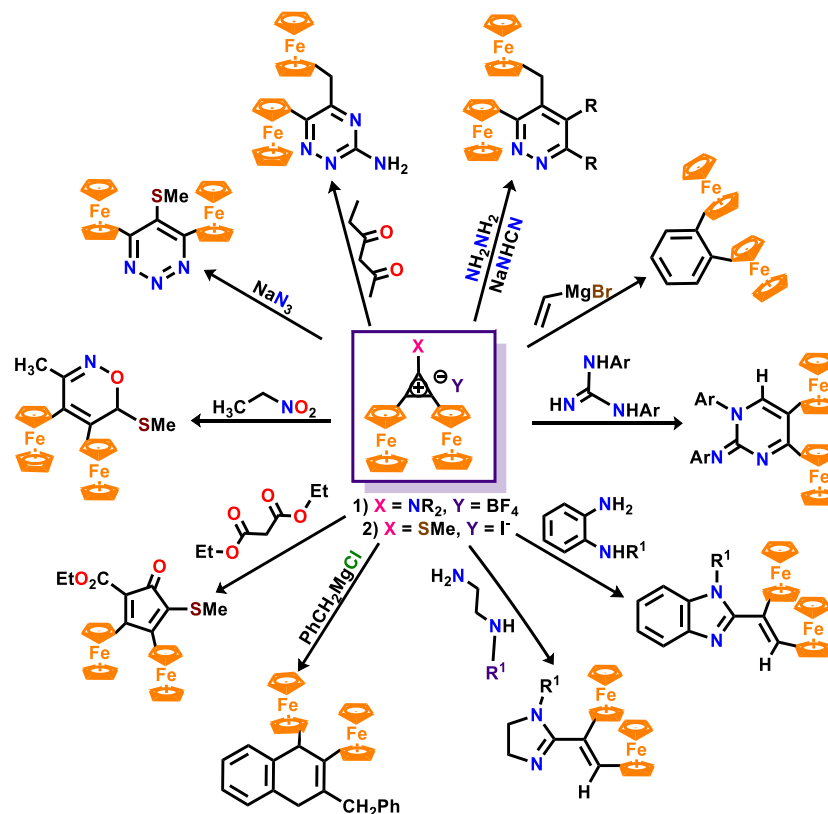
Figura 13 Cristalografía del compuesto tetrafluoroborato de diferrocenil(morfolina)ciclopropenilio.

### 3.2.2 Aplicaciones de las sales de 2,3-diferrocenilciclopropenio en la síntesis de carbo y heterociclos ferrocenílicos

Las sales de diferrocenilciclopropenio se empezaron a usar para la síntesis de heterociclos ferrocenílicos a partir del año 2005 en el departamento de Química Orgánica en Facultad de

<sup>153</sup> Klimova, E.; Berestneva, T. K.; Hernández S.O.; Méndez, I. D.; Márquez, A.G.; Martínez, M.G; J., (2005) *Organomet. Chem.*; 690, 3333-3339

Química UNAM. Con estos nuevos métodos fueron sintetizados los siguientes carbo y heterociclos diferrocenílicos presentados. (Esquema 23).



Esquema 23 Reactividad de los cationes 2,3-diferrocenilciclopropenios

En la literatura se han reportado la síntesis de diferrocenil carbo y heterociclos a partir de la diferrocenilciclopropenona con diferentes reactivos nucleofílicos en diferentes condiciones de reacción. Fueron obtenidos productos estables entre los que se encuentran derivados de diferrocenilnaftaleno<sup>154</sup>, ciclopentadiona<sup>155</sup>, oxazinas<sup>156</sup>, triazinas<sup>157</sup>, piridazinas<sup>158</sup>, difenilarenos<sup>159</sup>, pirimidinas<sup>160</sup>, imidazoles<sup>161</sup> y benzimidazoles<sup>162</sup>, azepinas<sup>163</sup>, tiacepinas<sup>164</sup>, etc.

<sup>154</sup> Klimova E., Klimova T., Cinquantini A., Corsini M., Zanella P., Toscano R. Hernández O. S., Martínez M. G. (2003) *Org. Biomol Chem.* 1, 4458

<sup>155</sup> Klimova E., Martínez M. G., Klimova T., Álvarez C. T., Toscano R., Backinoswsky L. (2006), *Eur. J. Org. Chem.* 4755.

<sup>156</sup> Klimova T., Klimova E., Flores M., Backinoswsky L. (2006) *Synthesis.*, 21,3706

<sup>157</sup> Klimova T., Klimova E., Flores M., Martínez M. G. (2009) *Molecules.*, 14, 3161.

<sup>158</sup> Klimova E., Vázquez E., Flores M., Klimova T., Martínez M. G. (2009) *Eur. J. Org. Chem.*, 4, 4332

<sup>159</sup> Klimova E., Klimova T., Backinoswsky L., Flores M., Ortiz-Frade L., Martínez M. G. J. (2010), *Mendeleev Comm.* 20, 312.

<sup>160</sup> Klimova E., Vázquez E., Flores M., Ortiz-Frade., Hernández G., Sótelo V., Martínez M. G. (2012) *J. Heterocyclic Chem.* 49, 115.

<sup>161</sup> Klimova E., Flores M., Cortez S, García J., Ortiz-Frade L., Stivalet M. (2013) *J. Organometallic Chem.*, 743, 24.

<sup>162</sup> Sánchez García J., Ortiz-Frade L., Martínez E., García J. C, Flores M., Ramírez A., Klimova E. I. (2014) *Op. J. Synthesis Theory and Applications.* 44

<sup>163</sup> Sánchez G.J, Toledano Y. M., Flores M., Martínez-Klimova E., Galinda R., Hernández L., Ortiz-Frade L., García J. C., Klimova E. I. (2017) *J. Bioinorg. Chem.* 160, 141.

<sup>164</sup> Klimova E. I., Gallardo M. A., Sánchez G.J, Flores M., Stivalet M. J. (2016) *Heterocyclic Chem.* 53, 1990.



## Capítulo 4: Síntesis de heterociclos diferrocenílicos con selenio

### Resumen:

En el presente capítulo se describe una nueva metodología, que permita la obtención de diferrocenilheterociclos funcionalizados con selenio.

Este trabajo se enfoca en el estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con selenio elemental o el reactivo de Woollins, con el propósito de obtener la 2,2-diferrocenilciclopropenselenona y derivados de diselenoles y triselenoles con dos sustituyentes ferrocenílicos y arílicos. Se realiza su caracterización espectroscópica por técnicas espectroscópicas convencionales como RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , infrarrojo, análisis elemental y difracción de rayos X por monocristal.

### Hipótesis

Al igual que su análogo, el azufre, el selenio puede promover ataques nucleofílicos sobre la 2,3-diferrocenilciclopropenona en las posiciones C1 y C2 de manera que se puede obtener una familia de heterociclos ferrocenílicos selenados.

### Objetivo General

Investigar la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona y sus derivados con selenio elemental y sus compuestos derivados, como un nuevo método de síntesis para obtener heterociclos diferrocenílicos con selenio.

### Objetivos específicos

1. Investigar la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona y sus derivados con selenio elemental o el reactivo de Woollins.
2. Estudiar las mejores condiciones de reacción con la finalidad de obtener los productos: 2,3-diferrocenil-3-selenona, 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-onas, 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenonas como productos principales.
3. Realizar la caracterización de los compuestos por técnicas espectroscópicas convencionales como RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , infrarrojo, análisis elemental y difracción de rayos X por monocristal.

## Sección experimental

### Instrumentos

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 y para las determinaciones de selenio mediante RMN  $^{77}\text{Se}$  se llevó a cabo en el Instituto de Química.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN de  $^1\text{H}$ ) y los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) se registraron en los equipos Agilent-Inova-300 y Varian VNMRS-400, mientras que los espectros de resonancia magnética nuclear de selenio (RMN de  $^{77}\text{Se}$ ) se registraron en el equipo Bruker Avance de 300 MHz, con una sonda de  $^{77}\text{Se}$  (57.1 MHz) y están reportados en partes por millón a menor campo que el tetrametilsilano (TMS) y se utilizó el TMS como referencia. Los datos están reportados de la siguiente forma: desplazamiento químico, integración, multiplicidad de señal (an=ancha, s=simple, d=doble, t=triple, c=cuádruple, m= múltiple, dd=doble de dobles), las constantes de acoplamiento están descritas en Hertz (Hz).

### Espectroscopia de Infrarrojo

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

### Análisis Elemental

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

### Espectrometría de masas

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

### Difracción de rayos X de monocristal

Los datos de difracción de rayos X de monocristal se colectaron en un difractómetro Oxford Diffraction Gemini A con un detector de área CDD y como fuente de radiación Mo-Ka ( $\lambda=0.7103\text{ \AA}$ ) a 298 K. Mientras que la resolución estructural de los compuestos se realizó por Métodos Directos mediante los programas SHELXL-97 y refinados por el método de Mínimo Cuadrados (Full Matrix Least Squares F2). Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms ( $\text{\AA}$ ) y los ángulos en grados ( $^\circ$ ).<sup>165</sup>

---

<sup>165</sup> Sheldrick, G. M.; (2008) *Acta Crystallogr.* A64, 112-122

## Materiales y reactivos

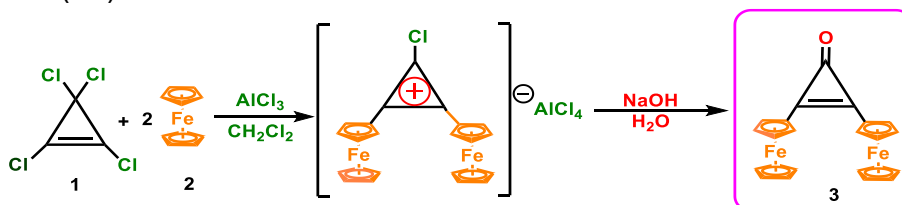
Todos los reactivos fueron obtenidos de Sigma-Aldrich y los disolventes Baker fueron utilizados sin purificar: tetraclorociclopropeno (98 %), ferroceno (98 %), tricloruro de aluminio (99 %), benceno anhidro (99.8 %), diclorometano (Anhidro), Se<sup>o</sup> (99.99%), reactivo de Lawesson (97%), tetrafluoroborato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

Las columnas cromatográficas se prepararon con alúmina Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Actividad III de Brockman) empleando como eluyente mezclas de diferentes disolventes (éter de petróleo, hexano, acetato de etilo, diclorometano, éter) en diferentes proporciones.

## Sección A. Síntesis de las materias primas

### Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**)

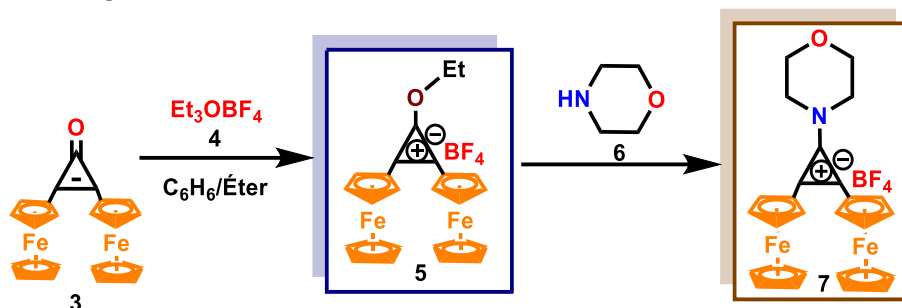
A una solución de ferroceno (**1**) de 20 g (107 mmol) y tetraclorociclopropeno 7.40 mL (60 mmol) en 300 mL de diclorometano anhidro con agitación constante, se adiciona parcialmente 2.86 g de tricloruro de aluminio (AlCl<sub>3</sub>, 20 mmol). La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Pasados los treinta minutos a la solución inicial se le da un tratamiento con una solución acuosa de hidróxido de sodio 0.1 M, posteriormente se separa la fase orgánica de la acuosa y de la fase acuosa se realizan dos extracciones de 250 mL con diclorometano, para extraer los restos del producto en fase acuosa. Se recolectan todas las fases orgánicas y se evapora el disolvente al vacío. Posteriormente se realiza una purificación por cromatografía en columna de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (actividad de Brockman grado III) obteniéndose la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) (19.5g, 46 mmol) (Esquema 24) usando por eluyente hexano-diclorometano (1:1).



Esquema 24 Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.

### Síntesis del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**)

Las sales de 2,3-diferrocenilciclopropenilo se obtienen por medio de una serie de etapas: a partir de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) (20 mmol) con 20 mL de ácido tetrafluorobórico en 30 mL diclorometano se obtiene el tetrafluoroborato de 2,3-diferrocenil-1-etoxiciclopropenilo (**5**), posteriormente, se adiciona morfolina (15 mL) en diclorometano, el producto precipita en etanol, para obtener el tetrafluoroborato de 2,3-diferrocenil-1-morfolinociclopropenilo (**7**) (Esquema 25). Sólido color rojo, estable a temperatura ambiente.

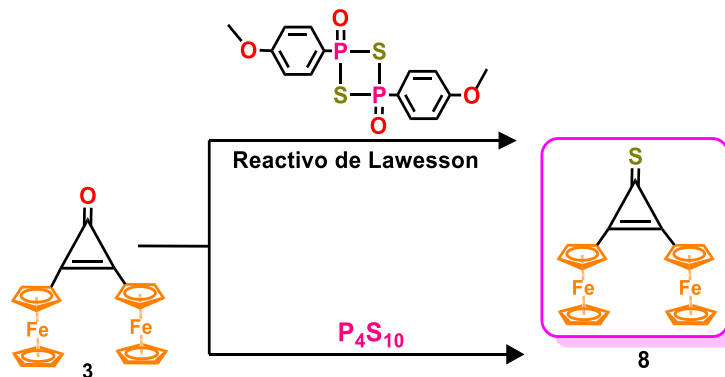


Esquema 25 Síntesis del catión tetrafluoroborato de 2,3-diferrocenil-1-morfolinociclopropenilo.

### Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropentiona

El reactivo de Lawesson es un excelente agente tionante para la conversión de grupos carbonilo (C=O) en tiocarbonílicos (C=S), es por ello, se utiliza para obtener 2,3-diferrocenilciclopropentiona a partir de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.<sup>166</sup>

A una disolución 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) (20 mmol) en 30 mL de benceno se le añade reactivo de Lawesson (20 mmol). Esta mezcla se mantiene en agitación constante por 12 h a reflujo; se realiza el seguimiento de reacción con placas de sílica gel (Esquema 26). Cuando la reacción se llevó a cabo el disolvente es evaporado al vacío y el producto se purifica por cromatografía en columna de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Brockmann actividad III) con una mezcla de diferentes disolventes: (hexano, hexano-éter, éter, éter-diclorometano) y cromatografía en placa preparativa de SiO<sub>2</sub> (sílica gel) que también debe someterse a diferentes mezclas de disolventes (hexano, hexano-éter, éter, éter, diclorometano, diclorometano-metanol con diferentes proporciones).



Esquema 26 Reacción de tionación de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.

## 4.1 Importancia de los metallocenos

En los últimos años los compuestos que contienen selenio han sido ampliamente explorados por sus propiedades terapéuticas debido a su papel en los procesos biológicos y a su modulación de diversos objetivos moleculares. Sin embargo, no existe una revisión hasta la fecha que se enfoque en el uso potencial de la sinergia de ferroceno con selenio para diseñar nuevos derivados terapéuticos. Sin embargo, se espera que esta clase de compuestos posean propiedades anticancerígenas y/o antimicrobianas.

<sup>166</sup> Pedersen B. S., Lawesson S.O. (1979), *Tetrahedron* 35, 2433.



Actualmente hay diez elementos metálicos considerados esenciales para los humanos (hierro, calcio, potasio, zinc, cromo, cobalto, manganeso, selenio, yodo y molibdeno) debido a que están involucrados en múltiples procesos fisiológicos, incluidos roles estructurales, transducción de señales y catálisis, además de formar parte de sitios activos en varias enzimas.<sup>167</sup> Se estima que alrededor del 30-40% de las proteínas, incluidas las metaloenzimas, requieren cofactores metálicos para plegarse correctamente en una estructura tridimensional (3D) activa.<sup>168</sup> Además, las desregulaciones en los niveles de metales debido a fuentes genéticas o ambientales podrían dar lugar a importantes problemas de salud y trastornos patológicos como el cáncer.<sup>169</sup> El ferroceno es una molécula bioactiva debido al carácter lipofílico del ferroceno le ayuda a atravesar las células con facilidad, pues gracias a su reacción de oxidación de un solo electrón reversible aumenta su permeabilidad dentro de la membrana celular bajo la emisión de dicho electrón vía Fenton en condiciones.<sup>7, 8</sup>

## 4.2 Especies biológicamente activas de selenio

Un aspecto interesante del átomo de selenio es que tiene una mejor capacidad de donación de electrones que otros elementos calcógenos típicamente utilizados en la formación de complejos metálicos, como el azufre (S) y el oxígeno (O). En este contexto, el selenio se clasifica como una base "blanda" de acuerdo con el principio de ácidos y bases duros y blandos (HSAB), desarrollado por Pearson,<sup>170</sup> que se basa en la polarizabilidad de los átomos.

Por lo tanto, el selenio es más polarizable ("más suave") que el azufre y el oxígeno, lo que da como resultado un poder nucleofílico más fuerte que permitiría que el átomo de selenio se coordine fácilmente con los iones de metales blandos, formando así complejos metálicos que contengan selenio podrían ser posibles fármacos.<sup>234</sup> En este sentido, se han publicado algunas revisiones recientes sobre el uso de compuestos de selenio como acilselenoureas, selenosemicarbazones y piridil-selenio como ligantes en química de coordinación.<sup>171, 172, 173</sup>

## 4.3 Síntesis de 1,2-diselenoles

Se ha informado que la reacción de la difenilciclopropenona con carboxamidas da productos de anillo abierto, derivados de O-(2fenilcinamoil)amida.<sup>174</sup> Por otro lado, la reacción de la difenilciclopropenona con tioamidas da productos ciclados, 5,6-dihidra-4H-1,3-tiazin-4-onas.<sup>175</sup>

Sin embargo, no se conoce ninguna reacción con respecto a las selenoamidas y compuestos relacionados. La primera transformación de difenilciclopropenona en heterociclos de selenio mediante la reacción de difenilciclopropenona con selenoamidas y sus derivados fue reportada en 1980 por Takahashi *et al.* Ellos esperaban que las selenoamidas reaccionaran con la difenilciclopropenona de forma similar a las tioamidas para obtener 1,3-selenazin-4-onas.

<sup>167</sup> Zoroddu, M.A. Aaseth J., Crisponi G, Medici S., Peana M., Nurchi V.M., (2019). *Inorg. Biochem.* 195, 120–129.

<sup>168</sup> Wittung-Stafshede, P. (2004) *Inorg. Chem.* 43, 7926–7933.

<sup>169</sup> Yaman M., Kaya G., Yekeler H., (2007) *World J. Gastroenterol.* 13 612–618.

<sup>170</sup> Pearson R.G., (1963) *J. Am. Chem. Soc.* 85, 3533–3539.

<sup>171</sup> Molter A., Kuchar J., Mohr F., (2022) *New J. Chem.* 46, 4534–4549.

<sup>172</sup> Cargnelutti R., Schumacher R.F., Belladonna A.L., Kazmierczak J.C. (2021) *Coord. Chem. Rev.* 426, 213537.

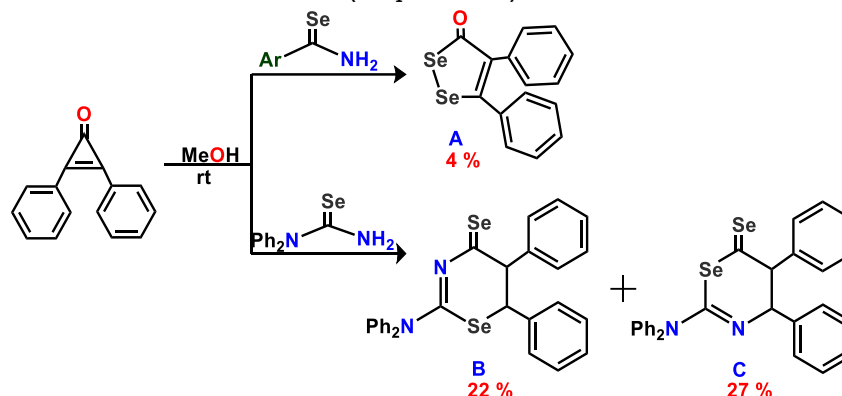
<sup>173</sup> Kedarnath G., Jain V.K. (2013) *Coord. Chem. Rev.* 257, 1409–1435.

<sup>174</sup> Toda F., Kataoka T., Akagi K., (1971) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, s, 244

<sup>175</sup> Walter W., Krohn J. (1971) *Liebigs Ann. Chem.* 752, 136

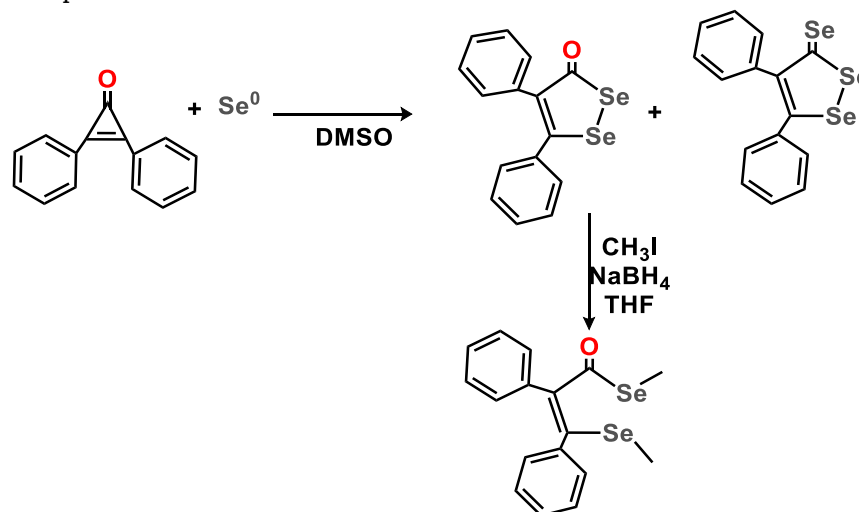


Inesperadamente, se incorporaron dos átomos de selenio en el anillo de ciclopropenona para producir 1,2-diselenoles (A), aunque este producto se obtuvo en bajos rendimientos (4%).<sup>176</sup> El tratamiento de difenilciclopropenona con benzoselenoamida en benceno a reflujo se obtiene los compuestos B y C con rendimientos del 22 % y 27 %, respectivamente. Los 1,2-diselenoles al reaccionar con hidrato de hidracina en metanol se obtiene el producto el 4,5-difenil-3-hidroxipirazol con un rendimiento del 42 %. Los 1,2-diselenoles también se obtuvieron con un rendimiento del 4 %, mediante la reacción de difenilciclopropenona con N,N-difenilselenourea en una solución de metanol, a reflujo durante 24 h donde se obtuvo como producto la 1,3-selenazina con un rendimiento del 38 % (Esquema 27).<sup>177</sup>



Esquema 27 Reacción de difenilciclopropenona con benzoselenoamida.

Se han obtenido derivados de diselenoles a partir de la 2,3-difenilciclopropenona con selenio elemental Esquema 28. Estas reacciones fueron estudiadas por Wang H. y Yana R. donde catalizaron la reacción con  $\text{FeCl}_2$  para aumentar los rendimientos.<sup>178, 276</sup> También se ha observado que la 5-diaril-3H-1,2-diselenol-3-ona en presencia de yoduros de alquilo forma los compuestos de apertura del anillo mediante una sustitución nucleofílica.<sup>179</sup>



Esquema 28 Síntesis de 5-diaril-3H-1,2-diselenol-3-onas y su reactividad.

<sup>176</sup> Silverman K. B. "The chemistry of 1,2-diselenole has been scarcely known". Klayman I., Gunther W. H. H. "Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology". (1973) Wiley Interscience, New York, p. 535.

<sup>177</sup> Takahashi M., Watanabe S., Kasai T. (1980) *HETEROCYCLES*. Vol. 14, No 12.

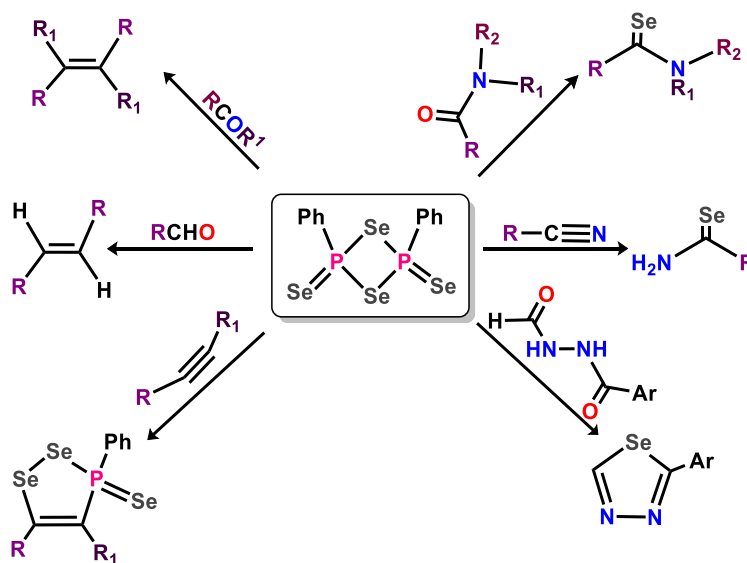
<sup>178</sup> Wang H., Yana R. (2022) *Adv. Synth. Catal.* 364, 715 – 719

<sup>179</sup> Wu J., Gao W-X., Huang W-B., Zhou Y-B, Liu M-C., Wu H-Y. (2020) *Org. Lett.* 22, 5555–5560.

#### 4.4 Reactivo de Woollins como agente selenante

Al reactivo de Woollins se le dio ese nombre en honor al Dr. John Derek Woollins, que es un destacado investigador en la comunidad científica, principalmente en la rama de la química inorgánica por sus estudios sobre la familia 15 y 16, donde destacan sus trabajos en la química de S, N, Se, Te y P. Es el creador del reactivo de Woollins ( $\text{Ph}_2\text{P}_2\text{Se}_4$ ) que es un polvo accesible y un excelente agente selenador.

La utilidad de los compuestos de selenocarbonilo como intermediarios en la síntesis de heterociclos y el creciente interés en la bioactividad de los compuestos de organoselenio requiere el desarrollo de nuevas técnicas para la introducción de selenio en moléculas orgánicas. Una manera sencilla de lograrlo es mediante el intercambio de un átomo de oxígeno de carbonilo para el selenio. En 1997 Hill *et al.* informaron el uso de reactivo de Woollins, obtenido a partir de  $(\text{PhP})_5$  y selenio elemental (P:Se relación 1:2).<sup>180</sup> Su reactividad se muestra en el Esquema 29.



Esquema 29 Reactividad del reactivo de Woollins.

Como se ha mencionado, el reactivo de Lawesson es un fuerte agente tionante, que permite realizar la transformación química del grupo carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ) a grupo tiona ( $\text{C}=\text{S}$ ) (Figura 12).

Para selenar, existe su análogo, el reactivo de Woollins (WR, por sus siglas en inglés), que permite realizar la conversión del grupo carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ) a grupo selenona ( $\text{C}=\text{Se}$ ).<sup>181</sup> Este reactivo ha sido sumamente importante en la química orgánica sintética de compuestos selenados.

<sup>180</sup> Baxter, I.; Hill, A. F.; Malget, J. M.; White, A. J. P.; Williams, D. J. (1997) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2049.

<sup>181</sup> Bhattacharyya P. Woollins J.D. (2001) *Tetrahedron Letters*, 42, 5949–5951

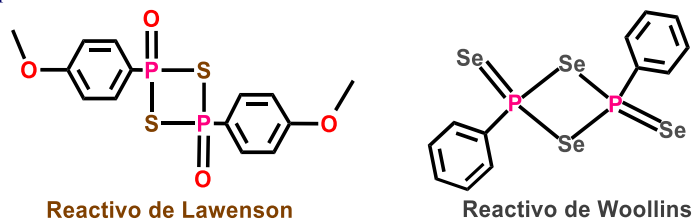
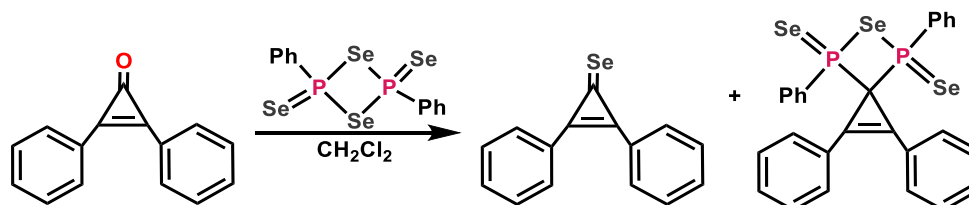


Figura 14 Reactivo de Lawesson y reactivo de Woollins.

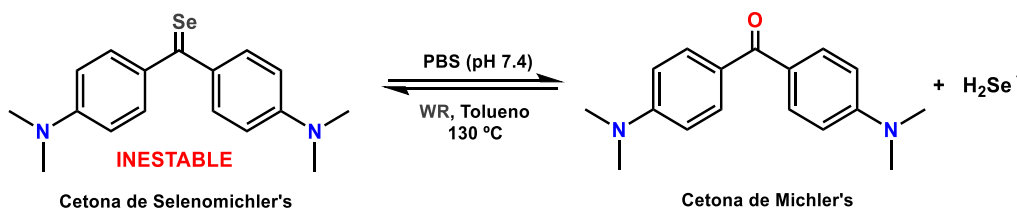
La reactividad de 2,3-diarilciclopropenonas con el reactivo de Woollins ya ha sido investigada. Se estudió la reactividad del reactivo de Woollins y difenilciclopropenona en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  (en un tubo sellado) dando como resultado una solución de color rojo oscuro más una pequeña cantidad de selenio negro.

La mezcla de reacción fue separada mediante cromatografía en columna (gel de sílice, tolueno) donde se obtuvo una fracción naranja, que fue el producto de selenación esperado: el compuesto de selenocarbonilo, seguida de una fracción púrpura (Esquema 30). Este se aisló con un rendimiento moderado (27%) como un sólido naranja y es un compuesto estable al aire.<sup>182</sup>



Esquema 30 Reactividad de la 2,3-diarilciclopropenona con el reactivo de Woollins.

Se ha utilizado el reactivo de Woollins para generar  $\text{H}_2\text{Se}$  en forma de gas, a partir de su reacción con la cetona de Michler's, (Esquema 31) donde se observó que el selenocarbonilo formado no era estable.<sup>183</sup>



Esquema 31 Síntesis de la cetona de Selenomichler's utilizando el reactivo de Woollins.

Con base en lo anterior en este capítulo se estudia la reactividad de los derivados de la 2,3-diferrocenilciclopropenona, con selenio elemental o con el reactivo de Woollins con la finalidad de estudiar las diferentes condiciones de reacción para obtener una serie de nuevos heterociclos ferrocenilselenados.

<sup>182</sup> Gray I.P., Bhattacharyya P., Slawin A.M., Woollins J.D. (2005) *Chem. Eur. J.* 11, 6221 – 6227

<sup>183</sup> Xueying K., Haojie H., Chenyang J., Longhui C., Yueqian S., Xuekang C., Yalun D., Lu S., Xin W., Zhen X., Long Y. (2022) *Journal of the American Chemical Society* 144 (9), 3957-3967

## Resultados y discusión

El análisis de los resultados se dividirá en cuatro secciones, donde se estudiarán la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con selenio elemental bajo diferentes condiciones de reacción, principalmente se llevaron a cabo los siguientes experimentos:

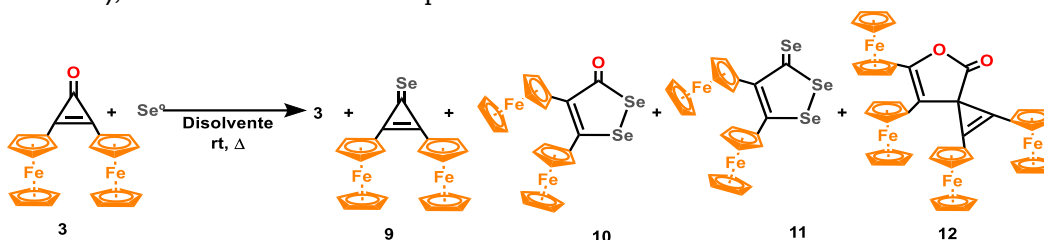
- B1.** Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona y sus derivados con selenio elemental utilizando diferentes condiciones de reacción.
- B2.** Estudio de las mejores condiciones de reacción para la 2,3 diferrocenilciclopropenona con selenio elemental.
- B3.** Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) y sus derivados con sales de selenio
- B4** Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con el reactivo de Woollins

### Sección B

**B1.** Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona y sus derivados con selenio elemental utilizando diferentes condiciones de reacción

#### a) Elección de disolvente y el mejor tiempo de reacción

Como primer paso para realizar el estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con selenio elemental, se establecen las condiciones de reacción que permitan optimizar con facilidad la reacción, de tal forma que se realiza la elección del mejor disolvente de reacción ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , isopropanol, benceno, tolueno, xileno, DMF y DMSO) con sus respectivas temperaturas de ebullición, con diferentes tiempos de reacción (8, 16, 24 y 48 h), con un exceso estequiométrico del 200 % de selenio elemental con respecto a la 2,3-diferrocenil-ciclopropenona (**3**), donde se obtienen los resultados de los productos: 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (**9**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**10**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (**11**), 1,2,6-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**), (Esquema 32), los rendimientos de los productos se encuentran en la Tabla 6.



Esquema 32. Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con Selenio.

Tabla 6 Estudio de las mejores condiciones de reacción.

Entrada	Disolvente	T (°C)	t (h)	%Rendimiento				
				9	10	11	12	3
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	28	8	-	-	-	-	97
			16	-	-	-	-	95
			24	-	-	-	-	93
			48	-	-	-	-	92
2	$\text{CHCl}_3$	80	8	-	-	-	-	85
	$\text{CHCl}_3$	80	16	-	-	-	-	82

			24	-	-	-	-	81
			48	-	-	-	-	80
<b>3</b>	CH <sub>3</sub> N	80	8	-	-	-	-	80
			16	-	-	-	-	78
			24	-	-	-	-	75
			48	-	-	-	-	72
			8	-	-	-	-	65
<b>4</b>	Isopropanol	80	16	-	-	-	-	62
			24	-	-	-	-	58
			48	-	-	-	-	55
			<b>8</b>	<b>Trazas</b>	<b>Trazas</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>60</b>
<b>5</b>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	<b>80</b>	<b>16</b>	<b>Trazas</b>	<b>Trazas</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>52</b>
			<b>24</b>	<b>Trazas</b>	<b>Trazas</b>	<b>7</b>	<b>20</b>	<b>43</b>
			<b>48</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>8</b>	<b>30</b>	<b>35</b>
			8	-	-	-	5	70
<b>6</b>	Tolueno	120	16	Trazas	Trazas	5	7	63
			24	Trazas	Trazas	7	15	55
			48	Trazas	Trazas	8	20	48
			8	-	-	-	7	68
<b>7</b>	Xileno	140	16	-	-	Trazas	9	60
			24	Trazas	Trazas	5	12	51
			48	Trazas	Trazas	6	15	44
			8	-	-	-	5	60
<b>8</b>	DMF	150	16	-	-	-	10	54
			24	-	-	-	18	44
			48	-	-	-	25	35
			8	-	-	-	8	55
<b>9</b>	DMSO	190	16	-	-	-	15	47
			24	-	-	-	23	33
			48	-	-	-	30	25

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **3** con 2 mmol de Se<sup>0</sup> en 20 mL de disolvente a reflujo durante (8, 16, 24 y 48 horas de reacción).

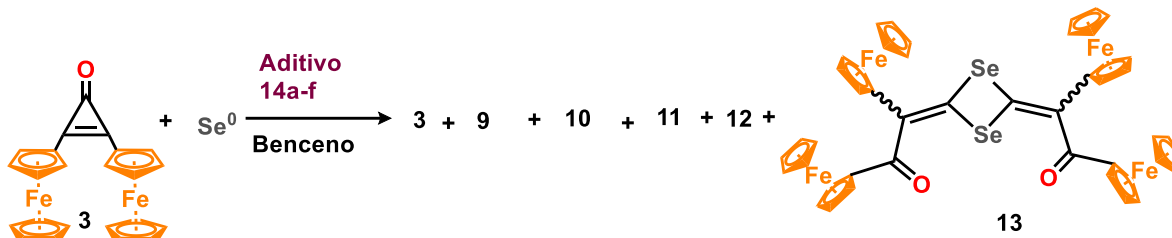
Con los resultados obtenidos en la Tabla 6, el mejor disolvente es el benceno, donde se observa la mayor formación de productos selenados en tiempos de reacción prolongados (48 h de reacción) para favorecer la formación de los compuestos selenados. Al usar disolventes con un mayor punto de ebullición, se observa la dimerización de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con la formación de la espirolactona tetraferrocenilica (1,2,6-tetraferrocenil-4-oxaesp[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**)). Resultados similares se han observado en la reacción análoga de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con azufre en el grupo de trabajo de la Dra. Klimova en el 2021.<sup>184</sup> Además, resultados similares se obtuvieron al estudiar la reactividad de la 2,3-difenilciclopropenona con azufre y selenio elemental en el 2020 por Jian Wu *et al.*<sup>177</sup>

Con base en estos resultados, se decidió utilizar benceno a 80°C durante 48 horas para el estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) como una condición de reacción constante para los siguientes experimentos.

#### b) Estudio de la influencia de aditivos

Para aumentar el rendimiento y la selectividad en la reacción, se decidió estudiar el uso de una serie de aditivos (**15a-f**) en una proporción de 10 % molar (Esquema 33) con 2 mmol de Se<sup>0</sup> y 1 mmol de 2,3-ciclopropenona (**3**) en 20 mL de benceno a reflujo y agitación, a diferentes tiempos de reacción (8, 16, 24 y 48 horas) (Tabla 7).

<sup>184</sup> Sánchez J.J., Joo-Cisneros RS, García-Bassoco D., Elena I. Klimova. (2021) *Journal of Organometallic Chemistry*. 944, 121809.



Aditivos: 14 a-f

a) KSeCN; b) HSeO<sub>3</sub>; c) I<sub>2</sub>; d) KF; e) KI; f) Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>

Esquema 33 Estudio de la influencia de aditivos en la reacción de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con Se<sup>0</sup>.

Tabla 7 Estudio de la influencia de diferentes catalizadores en la reacción de 2,3-ciclopropenona con Se<sup>0</sup>.

Entrada	Aditivo	t (h)	% Rendimiento					3
			9	10	11	12	13	
14a	KSeCN	8	-	-	-	8	-	50
		16	-	-	-	13	-	48
		24	-	-	-	25	-	43
		48	-	-	-	30	-	38
14b	H <sub>2</sub> SeO <sub>3</sub>	8	-	-	-	Trazas	-	47
		16	-	-	-	7	-	43
		24	-	-	-	13	-	37
		48	-	-	-	20	-	42
14c	I <sub>2</sub>	8	-	-	-	-	-	50
		16	-	Trazas	Trazas	-	-	43
		24	5	9	6	-	-	39
		48	5	11	10	-	-	36
14d	KF	8	-	12	-	-	-	45
		16	Trazas	Trazas	Trazas	-	-	38
		24	Trazas	8	8	-	-	33
		48	6	10	12	-	-	30
14e	KI	8	-	14	-	-	-	50
		16	Trazas	5	Trazas	-	-	42
		24	Trazas	9	Trazas	-	-	36
		48	5	12	6	-	-	29
14f	Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> Cl <sup>-</sup>	8	-	8	Trazas	-	-	60
		16	Trazas	16	7	-	-	52
		24	5	23	10	-	-	38
		48	8	30	15	-	5	21

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **3** con 2 mmol de Se<sup>0</sup> con 10 % de aditivo (**14a-f**) en 20 mL de benceno a reflujo por 48 h a 80 °C.

Los aditivos selenados promueven la dimerización de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**), mientras que los demás aditivos evitan esta dimerización (**12**). Se observó que el mejor aditivo es el Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> (**14f**) ya que los compuestos esperados se obtienen con mejores rendimientos. En la literatura se propone la formación de los compuestos 2,2'-(1,3-diseletano-2,4-diiliden)bis(1,2-diferrocenil-1-ona) (**13**)<sup>185</sup> (productos de dimerización de la selenona), sin embargo, únicamente se observó a nivel de trazas.

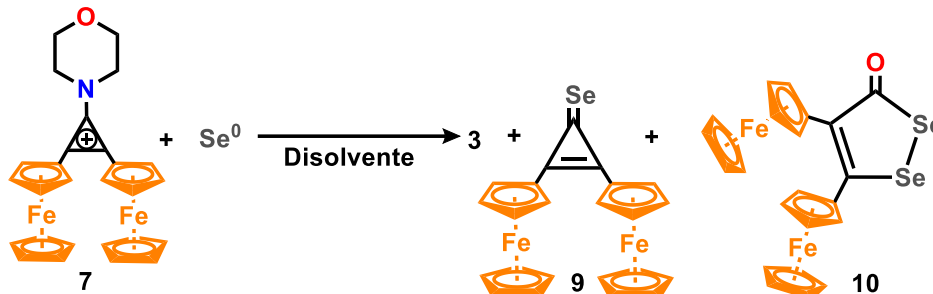
<sup>185</sup> Mlostón G., Wreczycki J., Robak A. (2023) *Journal of Fluorine Chemistry*. 270, 110170.

## B2 Estudio de las interacciones del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**) con selenio elemental utilizando diferentes condiciones de reacción

El catión 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo tiene una buena solubilidad en disolventes polares próticos (EtOH, isopropanol), una solubilidad media en benceno y dimetilformamida (DMF), por lo que se decidió estudiar diferentes disolventes a un mismo tiempo de reacción.

### a) Estudio de las mejores condiciones de reacción

Se estudió la reactividad del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**) con selenio elemental con una serie de diferentes disolventes (Tabla 8). (Esquema 34):



Esquema 34 Estudio de la reactividad del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**) con  $\text{Se}^0$ .

Tabla 8 Estudio de la reactividad del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**) con  $\text{Se}^0$ .

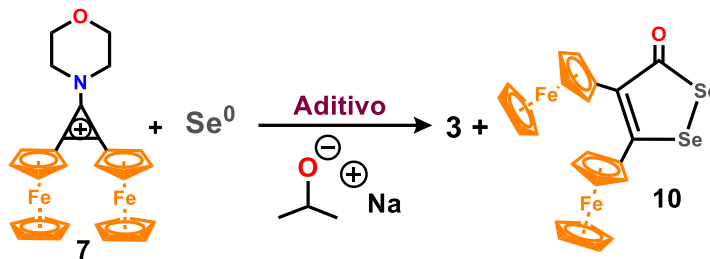
Entrada	Disolvente	T (°C)	t (h)	% Rendimiento		
				9	10	3
1	EtOH	80	48	-	-	90
2	Isopropanol	80	48	-	5	73
3	$\text{C}_6\text{H}_6$	80	48	6	15	37
4	DMF	150	48	Trazas	8	58

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **7** con 2 mmol de  $\text{Se}^0$  en 20 mL de disolvente a reflujo durante 48 h.

En esta reacción no se observa la formación de los compuestos heterocíclicos selenados, pues el catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**) pierde el grupo morfolino y regresa a la materia prima principal, la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**), esto se debe a que los disolventes empleados no estaban anhídridos. En el caso de la DMF, al mantenerse en reflujo a una temperatura de 150°, un % muy grande de ella fue destruido ya no se logró recuperar. Sin embargo, en presencia de disolventes no polares se observaron los compuestos 2,3-diferrocenil-3-ciclopropenselenona (**9**) y 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**10**) a nivel de trazas. Se decidió que para reacciones posteriores del estudio de la reactividad del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**) se utilizaría isopropanol, debido a que este presenta una mejor solubilidad en disolventes polares además de tener una mayor pureza.

### b) Estudio de la influencia de aditivos

Para continuar, se estudió la reactividad del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**) con  $\text{Se}^0$ , en presencias de diferentes aditivos. (Esquema 35). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 9.



Aditivos:

14= a)  $\text{KSeCN}$ ; g)  $\text{LiCO}_3$ ; h)  $\text{Zn}^0$

Esquema 35 Estudio de la influencia de aditivos en la reacción del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**) con  $\text{Se}^0$ .

Tabla 9 Estudio de la influencia de aditivos en la reacción del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**) con  $\text{Se}^0$ .

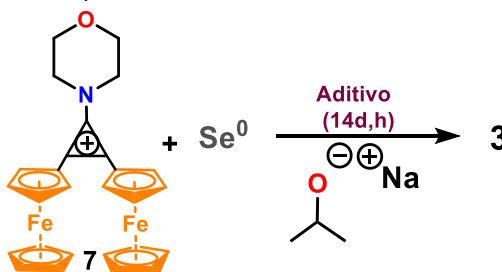
Aditivo	Disolvente	Aditivo	T (°C)	t (h)	% Rendimiento	
					10	3
14a	Isopropanol	$\text{Li}_2\text{CO}_3$	80	48	15	30
14g		$\text{Zn}^0$	80	48	10	47
14h		$\text{KSeCN}$	80	48	5	58

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **7** con 2 mmol de  $\text{Se}^0$  en 20 mL de isopropanol con 10 % mol de aditivo (**14a**, **g**, **h**) a reflujo durante 48 h.

En esta reacción se observa que hay selectividad, ya que únicamente se observa la formación del compuesto 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**12**), la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) se obtiene del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**), que, al reaccionar con el disolvente, se regresa a la materia prima principal de este trabajo.

### c) Estudio de la influencia de isopropóxido de sodio y aditivos en el medio

Con la finalidad de obtener una base fuerte, se añadió sodio elemental al isopropanol para formar isopropóxido de sodio (se busca favorecer las condiciones de un medio completamente soluble, anhidrido, ya que en experimentos anteriores se ha observado que en presencias de medios próticos, la reacción no ocurre y se tiene la materia prima inicial), de igual manera, se estudió si la influencia de aditivos en medio ayudaba a la formación de heterociclos diferrocenilicos selenados (Esquema 36 y Tabla 10).



Aditivos: 14d)  $\text{KF}$ ; 14h)  $\text{Zn}^0$

Esquema 36 Estudio de la influencia de aditivos en la reacción del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**) con  $\text{Se}^0$  en medio básico.



Tabla 10 Estudio de la influencia de aditivos en la reacción del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**) con  $\text{Se}^\circ$  en medios básicos.

Aditivo	Disolvente	Aditivo	T (°C)	t (h)	% R ( <b>3</b> )
-	Isopropóxido de sodio	-	80	12	80
<b>14b</b>		$\text{Zn}^\circ$	80	12	70
<b>14h</b>		KF	80	12	65

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **7** con 2 mmol de  $\text{Se}^\circ$  en 20 mL de isopropanol con 10 % mol de aditivo (**14b** o **14h**) a reflujo durante 48 h.

Con los resultados obtenidos en la Tabla 10, se puede observar que al cambiar el disolvente y adicionar un aditivo, esté no favorece la formación de heterociclos selenados, solo se observa la formación nuevamente de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) a partir del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**).

### B3 Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) y sus derivados con sales de selenio

Para favorecer las sustituciones nucleofílicas con compuestos orgánicos se puede aprovechar la reactividad de diversas sales de selenio preparadas *in situ* en el medio de reacción. Como primer paso se estudió la estabilidad de la formación de dichas sales en diversos medios de reacción y posteriormente se estudió su reactividad con la 2,3-diferrocenilciclopropenona, con la finalidad de tener selectividad y optimizar los rendimientos de la reacción.

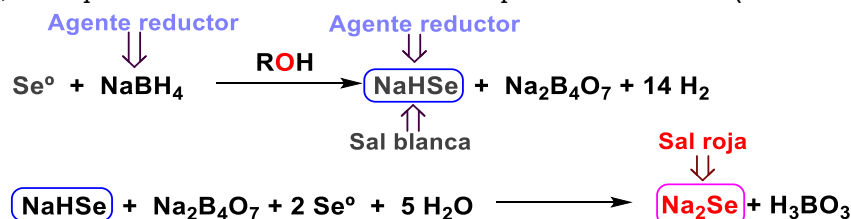
Este estudio se dividirá en tres etapas:

- La formación de las sales de selenio ( $\text{NaHSe}$ ,  $\text{Na}_2\text{Se}_2$ )
- Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con dichas sales
- Estudio de la reactividad de las sales de selenio en presencia de diferentes agentes reductores.
- Estudio de la reactividad de las sales de selenio con derivados de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (Esquema 37).

#### a) Formación de las sales de selenio

Como primer paso, se realiza la síntesis de la sal  $\text{NaHSe}$ , esta se caracteriza por ser un polvo blanco, estable en condiciones inertes, que se puede transformar a la sal  $\text{Na}_2\text{Se}$  de color rojizo al reaccionar con el selenio elemental presente en el medio (Esquema 37).

El método para obtener seleniuros de sodio es mediante la reducción del selenio, bajo atmosfera inerte de nitrógeno. Debido a que estas sales no se pueden almacenar debió a su alta inestabilidad, se requiere estudiar el disolvente ideal para estabilizarlos (Tabla 11).



Esquema 37 Reacciones de reducción de  $\text{Se}^\circ$ .

Se estudió la síntesis de seleniuros en diferentes disolventes, con la finalidad de observar que medio de reacción podría favorecer la reacción y la formación de las diferentes sales de selenio. Los resultados se encuentran en la Tabla 11.

Tabla 11 Estudio de disolventes para la reacción de formación de sales de selenio.

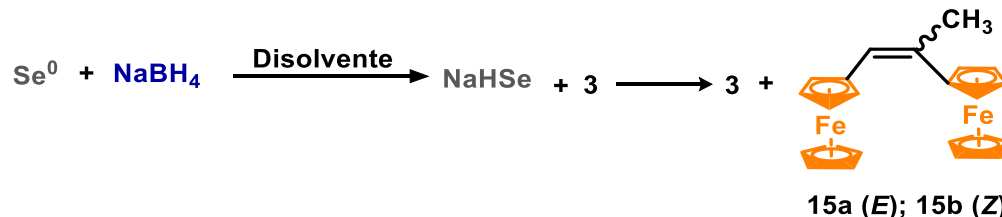
Entrada	Disolvente	T (°C)	t (h)	NaHSe	Na <sub>2</sub> Se
1	EtOH	80	12	✓	✓
2	Isopropanol	80	12	✓	✓
3	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80	12	✓	✓
4	DMF	150	12	✓	✓

a) Condiciones de reacción: 2 mmol de Se<sup>0</sup> en 20 mL de disolvente a reflujo durante 12 h.

Los seleniuros de sodio (NaHSe & Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>) se obtuvieron en los diferentes medios de reacción utilizados. Posteriormente se estudió su estabilidad y reactividad en estos medios de reacción.

**b) Reactividad de las sales de selenio (NaHSe & Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>) con la de 2,3-diferrocenilciclopropenona (3)**

A continuación, en el mismo disolvente donde se obtuvieron los seleniuros (NaHSe & Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>), se realizó el estudio de la reactividad de estas con la 2,3-diferrocenilciclopropenona (3), para observar que en que medio la reacción se veía favorecida (Esquema 38 y Tabla 12).



Esquema 38 Reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (3) con Se<sup>0</sup> (10) en presencia y ausencia de NaBH<sub>4</sub>.

Se observa que la presencia de un agente reductor el NaBH<sub>4</sub> en el medio no reduce solamente al selenio, si no que, el agente reductor presente en exceso reduce a la 2,3-diferrocenilciclopropenona (3), provocando la apertura del anillo de tres miembros, y la formación de la mezcla de los isómeros 15a (E) y 15b (Z).

Tabla 12 Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (3) con sales de selenio en diferentes disolventes.

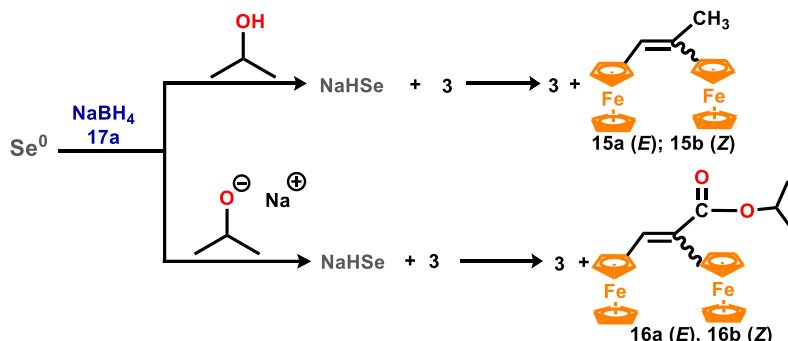
Entrada	Disolvente	T (°C)	t (h)	% Rendimiento		
				15a	15b	3
1	EtOH	80	4	10	10	13
			8	15	15	18
			16	20	20	30
2	Isopropanol	80	4	11	11	28
			8	18	18	13
			16	25	25	20
3	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80	4	5	5	5
			8	11	11	11
			16	20	20	20
4	DMF	150	4	Trazas	Trazas	5
			8	8	8	10
			16	15	15	18

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de 3 con 2 mmol de NaHSe en 20 mL de disolvente a reflujo durante 16 h.

En la Tabla 12 se observa que, en todos los disolventes, cuando se tiene la presencia de un agente reductor, este reduce a la 2,3-diferrocenilciclopropenona, con la formación de los isómeros: *E*-1,2-diferrocenilpropeno y *Z*-1,2-diferrocenilpropeno.

### c) Formación de las sales de selenio en medio básico

La reacción de reducción de selenio con NaBH<sub>4</sub> se lleva a cabo en isopropanol e isopropóxido de sodio (Esquema 39) En donde se obtiene un compuesto de apertura del anillo de tres miembros el *E*-1,2-diferrocenilpropeno y *Z*-1,2-diferrocenilpropeno. Los rendimientos de los productos obtenidos se muestran en la Tabla 13.



Esquema 39 Reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con Se<sup>0</sup> en presencia y ausencia de una base fuerte.

Tabla 13 Rendimientos de la reacción.

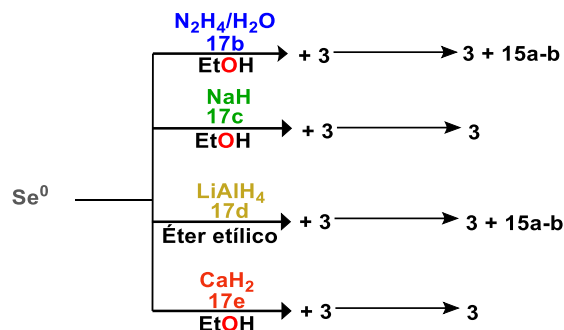
Entrada	Disolvente	T (°C)	t (h)	% Rendimiento				
				15a	15b	16a	16b	3
1	Isopropanol	80	12	25	25	-	-	20
			24	30	30	-	-	10
			48	33	33	-	-	~4
2	Isopropóxido de sodio	80	12	-	-	-	-	-
			24	~8	~8	~5	~5	~8
			48	15	15	10	10	15

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

La 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) se puede reducir fácilmente, realizando la apertura del anillo de tres miembros y con ello a la formación de la mezcla de los productos **15a** y **15b** (*E*-1,2-diferrocenilpropeno y *Z*-1,2-diferrocenilpropeno), por lo que se llega a la conclusión de que las condiciones de reacción son sumamente reductoras, que no favorecen una sustitución nucleofílica sobre el carbonilo de la ciclopropenona promovida por la sal de selenio, se observa la formación de los compuestos de reducción **15a-b**. Por otra parte, se observa que el isopropóxido de sodio, además de actuar como base en la reacción, actúa como nucleófilo, promoviendo la apertura del anillo de tres miembros dando lugar a los productos de adición nucleofílica con formación de ésteres ferrocénicos **16a-b** (*E*-1,2-diferrocenilacrilato de isopropilo y *Z*-1,2-diferrocenilacrilato de isopropilo).

### d) Formación de las sales de selenio con diferentes agentes reductores

Una vez que se observó que las sales de selenio (**NaHSe** & **Na<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>**) se forman exitosamente, se estudia su formación a partir de otros agentes reductores, con la finalidad de estudiar la fragmentación del anillo ciclopropenílico. Se probaron diferentes hidruros metálicos como agentes reductores. (Esquema 40 y Tabla 14).



Esquema 40 Reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con  $\text{Se}^0$  utilizando  $\text{N}_2\text{H}_4$  como agente reductor

Tabla 14 Rendimientos de la reacción.

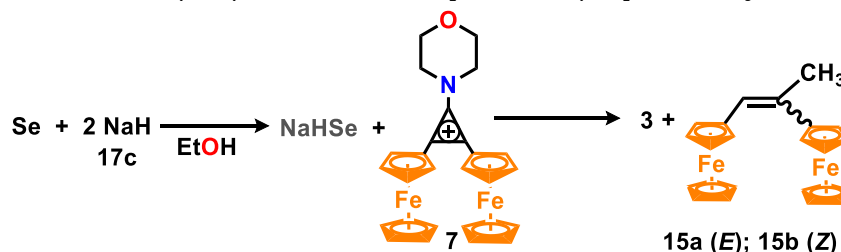
Entrada	Agente reductor	Disolvente	T (°C)	t (h)	% Rendimiento		
					15a	15b	3
17b	$\text{N}_2\text{H}_4$	EtOH	80	24	30	30	20
17c	NaH	EtOH	80	24	20	20	40
17d	$\text{LiAlH}_4$	Éter etílico	80	24	25	25	30
17e	$\text{CaH}_2$	EtOH	80	24	-	-	65

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **3** con 2 mmol de  $\text{NaHSe}$  y  $\text{Na}_2\text{Se}$  en 20 mL de disolvente con 10 % mmol de agente reductor (**23b-e**) a reflujo durante 48 h.

En la Tabla 14 se observa que, al usar diferentes agentes reductores, de los cuales el hidruro de sodio y el de calcio son los menos reactivos, pues reducen muy poco al selenio, obteniendo la sal  $\text{NaHSe}$  en mínimas cantidades, la cual no logró reducir a la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**). En contraste, se tienen dos agentes reductores muy fuertes como la hidracina y el  $\text{LiAlH}_4$  en éter etílico, donde se observa la reducción de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) formando los productos **15a-b**.

### e) Reactividad de las sales de selenio con el catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-ciclopropenilo (**7**)

Se decidió estudiar la reactividad del catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**) con hidruro de sodio  $\text{NaH}$  (**17c**) a diferentes temperaturas (Esquema 41 y Tabla 15).



Esquema 41 Reactividad de las sales de selenio con el catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-1-ciclopropenilo (**7**)

Tabla 15 Rendimientos de la reacción.

Entrada	T (°C)	t (h)	% Rendimiento		
			3	15a	15b
1	80	12	7	Trazas	-
		24	20	13	8
		48	50	25	15

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **7** con 2 mmol de  $\text{NaHSe}$  en 20 mL de EtOH a reflujo durante 48 h.

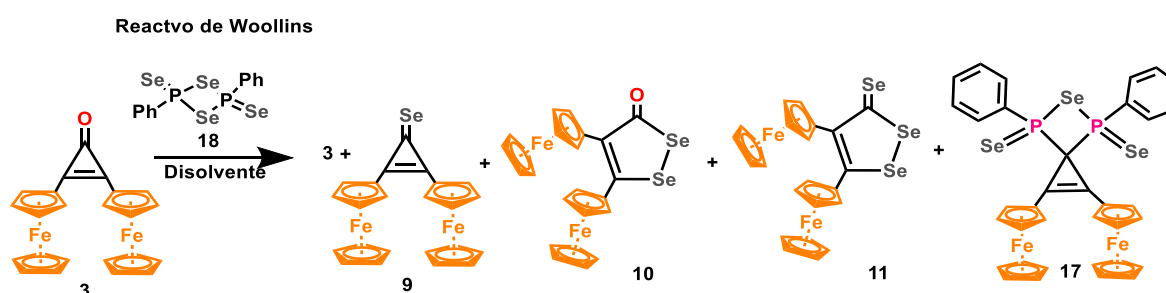
Se puede concluir que la formación de la sal  $\text{NaHSe}$  no funciona como un nucleófilo, y no es posible hacer una reacción de sustitución nucleofílica sobre el carbonilo de la 2,3-

diferrocenilciclopropenona (**3**), pero puede reducir y fragmentar al anillo de tres miembros y produce los productos de apertura del anillo **15a-b** & **16a-b**.

#### B4 Estudio de las interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con el reactivo de Woollins

Se ha estudiado en la literatura el reactivo de Woollins (**30**) con la 2,3-difenilciclopropenona obteniendo productos heterocíclicos selenados con bajos rendimientos.<sup>293</sup> Por lo que, como parte final de la metodología de investigación se estudió la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) con el reactivo de Woollins (**18**).

En un matraz se adicionan 2 mmol del reactivo de Woollins (**18**) y 1 mmol de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) en 20 mL de cada uno de los disolventes mostrados en la Tabla 16 (Esquema 42). La reacción se mantiene a la temperatura de ebullición del correspondiente disolvente durante 48 h, en atmósfera inerte de N<sub>2</sub>.



Esquema 42 Reactividad de la 2,3-ciclopropenona (**3**) con el reactivo de Woollins

Tabla 16 Determinación de las mejores condiciones de reacción.

Entrada	Disolvente	T (°C)	t (h)	%Rendimiento				
				9	10	11	17	3
1	Isopropanol	80	8	Trazas	5	Trazas	-	71
			16	5	8	5	-	68
			24	9	15	11	-	57
			48	10	20	15	-	42
2	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	80	8	Trazas	14	8	-	47
			16	6	24	13	-	34
			24	9	31	17	5	26
			48	12	38	20	8	20
3	Tolueno	120	8	-	7	Trazas	-	80
			16	Trazas	18	6	-	78
			24	7	24	12	-	75
			48	10	31	17	-	72
4	Xileno	150	8	-	6	Trazas	-	65
			16	-	11	5	-	62
			24	Trazas	19	10	-	58
			48	5	26	14	-	55

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **3** con 2 mmol de **10** en 20 mL de disolvente a reflujo durante 48 h.

Al usar el reactivo de Woollins, no existe la formación de la 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (**14**), pues es un agente selenante fuerte, que no permite la dimerización de la 2,3-diferrocenilciclopropenona, por lo que los rendimientos de la formación de los heterociclos ferrocenilselenados (**9**, **10** y **11**) se ve favorecida. Además, la síntesis de estos productos se ve favorecida en benceno, pues se obtienen mejores rendimientos.

## Caracterización espectroscópica de los compuestos

Las columnas cromatográficas se prepararon con alúmina  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Actividad III de Brockman) empleando como eluyente mezclas de diferentes disolventes (éter de petróleo, hexano, acetato de etilo, diclorometano, éter) en diferentes proporciones.

A continuación, se describirá brevemente los espectros de cada uno de los compuestos aislados y caracterizados.

### Caracterización del 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (9)

En las Figuras 15, 16 y 17 se pueden observar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{77}\text{Se}$  de la 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (9), mientras que en la Figura 18 se observa su espectro de IR.

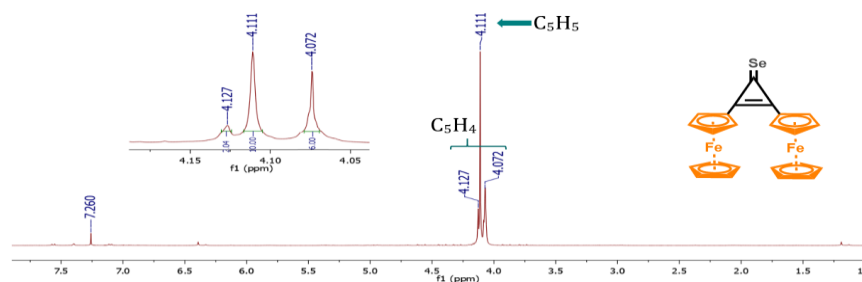


Figura 15 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (9).

El compuesto (9) fue inicialmente caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$ . En el espectro se presenta: a 4.11 ppm un singulete asignado a protones de los ciclopentadienilos no sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ), a 4.072 ppm y a 4.127 ppm dos singuletes correspondientes a los protones de los grupos ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ) de los ciclopentadienilos sustituidos, esto se debe a que la molécula es simétrica, por lo que las señales son iguales para ambos ferrocenos en la molécula (Figura 15).

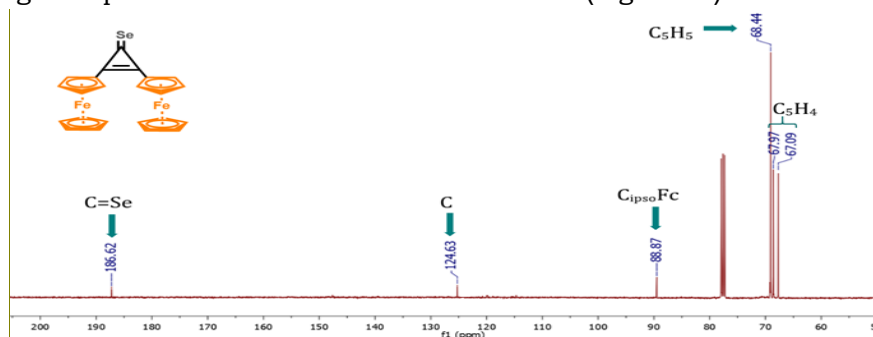


Figura 16 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (9).

Para confirmar la estructura, realizó la caracterización por RMN de  $^{13}\text{C}$ . En el espectro se presentan: las señales que corresponden a dos señales de los ciclopentadienilos no sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ) en  $\delta = 68.44$  ppm, las señales de los ciclopentadienilos sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ) se observan a  $\delta = 67.09$  y  $67.97$  ppm, la señal del  $\text{C}_{\text{ippoFc}}$  en  $\delta = 88.87$  ppm, la señal de los C cuaternarios del ciclo de tres miembros se encuentra a  $\delta = 124.63$  ppm y la señal más característica del grupo selenocarbonilo se encuentra en  $\delta = 186.62$  ppm para la 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (9) (Figura 16).

Diana Laura Mata López

Para confirmar la presencia del selenio se realizó la RMN del  $^{77}\text{Se}$ . El espectro se realizó en un equipo Bruker Avance de 300 MHz, con una sonda de  $^{77}\text{Se}$  (57.1 MHz) por 17 horas.

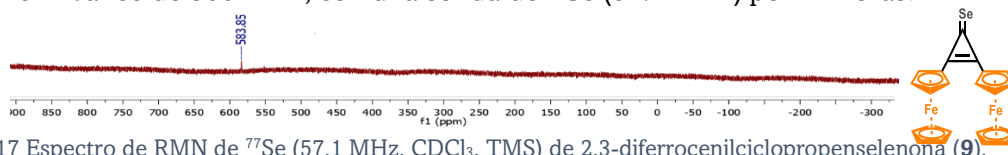


Figura 17 Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  (57.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (**9**).

En el espectro se presenta una señal ancha a 583.85 ppm que puede atribuirse al grupo C=Se (Figura 17).

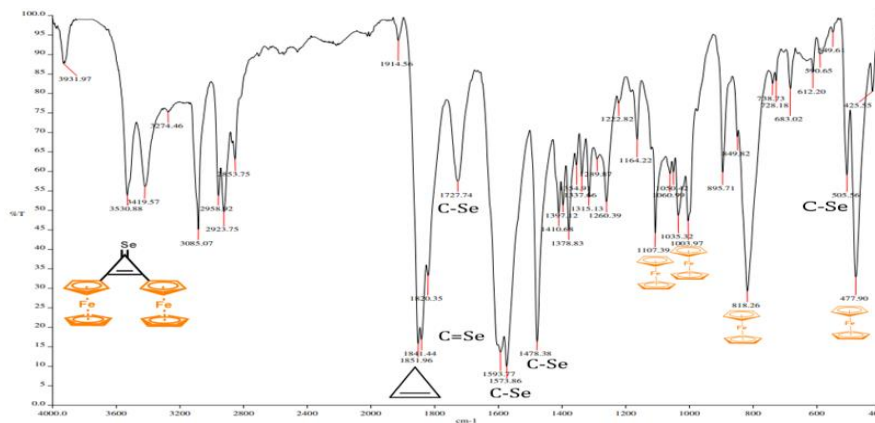


Figura 18 Espectro de Infrarrojo (KBr) de 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (**9**).

El espectro de infrarrojo de la 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (**9**) presenta las bandas características del grupo selenocarbonílico en  $1593\text{ cm}^{-1}$ , en  $477$ ,  $818$ ,  $1003$  y  $1107\text{ cm}^{-1}$  se observan señales características de los ferrocenos, las bandas observadas en  $1478$ ,  $1573$ ,  $1727\text{ cm}^{-1}$  corresponden al enlace C-Se, en  $1830$ ,  $1841$ , la banda confirmatoria del enlace C-Se se observa a  $505\text{ cm}^{-1}$  y  $1851\text{ cm}^{-1}$  se observan las bandas correspondientes al ciclopropeno (Figura 18).

### Caracterización del 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**10**)

En las Figuras 19, 20 y 21 se pueden observar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{77}\text{Se}$  de la 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**10**), mientras que en la Figura 22 se observa su espectro de IR. La vista general de la molécula se muestra en la Figura 23 y la celda unitaria se observa en la Figura 24. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las Tablas 17 y 18.

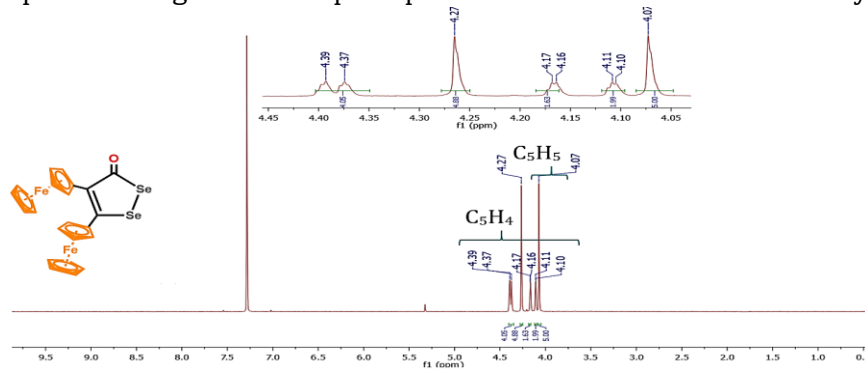


Figura 19 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**10**).

El compuesto **10** fue inicialmente caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  en el espectro se presenta; a  $4.07$  y  $4.27\text{ ppm}$  se observan dos singletes asignados a los protones de los ciclopentadienilos no sustituidos ( $2\text{C}_5\text{H}_5$ ), a  $4.10$ ,  $4.11$ ,  $4.16$ ,  $4.17$ ,  $4.37$  y  $4.39\text{ ppm}$  se observan seis singletes

correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos para la 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-2-ona (**10**) (Figura 19).

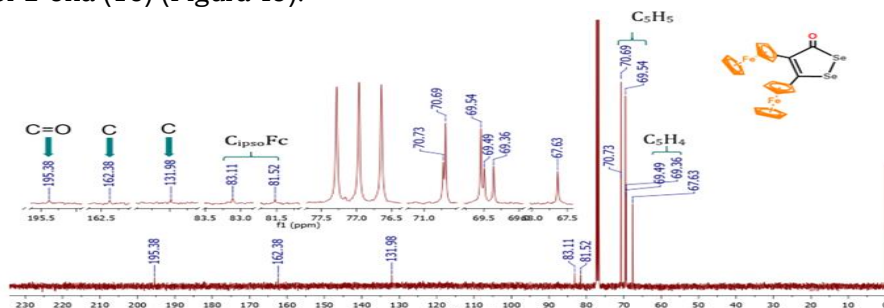


Figura 20 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**12**).

Posteriormente se realizó la caracterización mediante RMN de  $^{13}\text{C}$ , en este espectro se presentan: las señales que corresponden a dos ciclopentadienilos no sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ) en  $\delta = 69.54$  y  $70.69$  ppm las señales de los ciclopentadienilos sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ) se observan a  $\delta = 67.63$ ,  $64.49$ ,  $69.36$  y  $70.73$  ppm las señales de los  $\text{C}_{\text{ipsoFc}}$  en  $\delta = 81.52$  y  $83.1$  ppm, las señales de los C cuaternarios del ciclo de cinco miembros se encuentran a  $\delta = 131.98$  y  $162.38$  ppm y la señal más característica del grupo carbonilo que se encuentra en  $\delta = 195.38$  ppm para la 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-2-ona (**10**) (Figura 20).

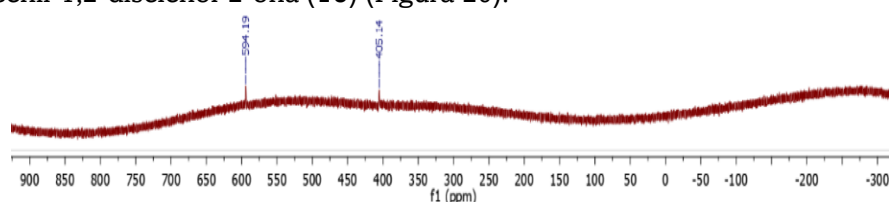


Figura 21 Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**12**)

La presencia de los dos átomos de selenio en el compuesto **12** se confirmó por RMN  $^{77}\text{Se}$ , donde se presentan las dos señales del C-Se en un  $\delta = 594.19$  y  $405.14$  ppm, la señal desplazada a campo más bajo corresponde al selenio adyacente al carbono carbonílico, mientras que la señal en campo más alto corresponde al selenio adyacente al carbono ferrocenílico (Figura 21).

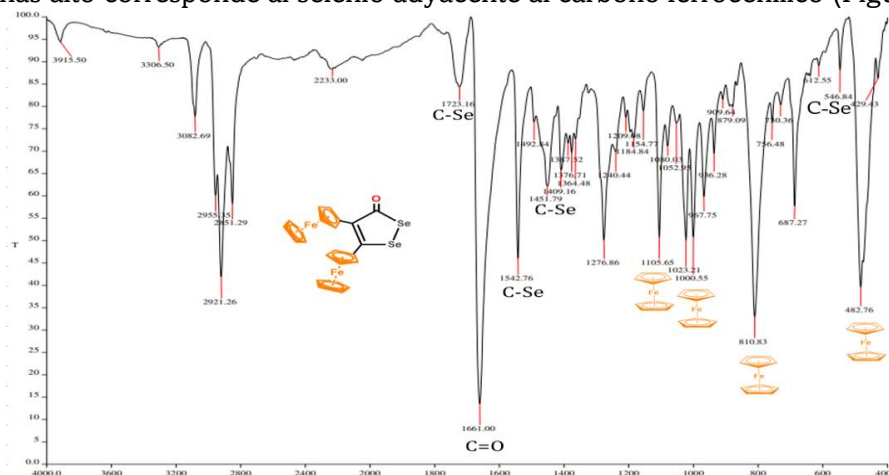


Figura 22 Espectro de Infrarrojo (KBr) de 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**10**).

En el espectro de infrarrojo de la 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**10**) se presentan las bandas características del grupo carbonílico en una región de  $1661\text{ cm}^{-1}$ , en una región de  $487$ ,  $810$ ,  $1000$ ,  $1276\text{ cm}^{-1}$  se presentan las bandas características de los ferrocenilos, las bandas en



1723, 1542 y 1451  $\text{cm}^{-1}$  corresponden al enlace C-Se, con una banda confirmatoria en 546  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 22).

La estructura espacial del 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**10**) se estableció a partir del análisis de difracción de rayos X de los cristales obtenidos por cristalización en una mezcla éter/hexano 1:1. La vista general de la molécula se muestra en la Figura 23 y la celda unitaria se observa en la Figura 24. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las Tablas 17 y 18.

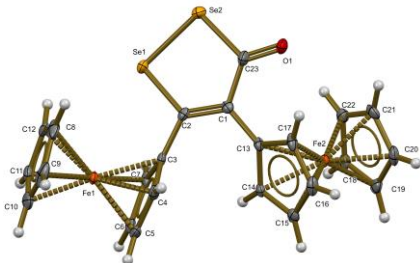


Figura 23 Estructura cristalográfica del compuesto 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**10**).

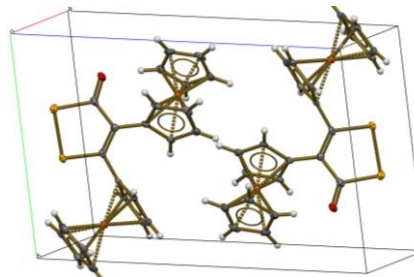


Figura 24 Celda unitaria del compuesto 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**10**).

Tabla 17 Parámetros moleculares de la 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**10**)

la 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona ( <b>10</b> )	
<b>Formula empírica</b>	$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Fe}_2\text{OSe}_2$
<b>Peso Molecular</b>	579.99
<b>Temperatura</b>	130(2) K
<b>Longitud de onda</b>	0.71073 Å
<b>Sistema Cristalino</b>	Triclínico
<b>Grupo Espacial</b>	P - 1
<b>Unidades de celda cristalina</b>	$a = 5.8863(3)$ Å $\alpha = 85.027(9)^\circ$ $b = 10.5822(13)$ Å $\beta = 79.212(7)^\circ$ $c = 15.5637(16)$ Å $\gamma = 84.498(7)^\circ$
<b>Volumen</b>	945.60(16) Å <sup>3</sup>
<b>Z</b>	2
<b>Densidad</b>	2.037 Mg/m <sup>3</sup>
<b>Coefficiente de Absorción</b>	5.395 mm <sup>-1</sup>
<b>F(000)</b>	568
<b><math>\theta</math> Rango (°)</b>	7.07 a 59.164 °.
<b>Refracciones recolectadas</b>	10634
<b>Reflexiones independientes</b>	4524
<b><math>R_{\text{int}}</math></b>	0.0270
<b>Ajuste en <math>F^2</math></b>	1.055

A continuación, se describen las distancias de enlace entre las moléculas del compuesto 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**10**) (Tabla 18).

Tabla 18 Distancias de enlace de la 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (**10**)

4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona ( <b>10</b> )			
Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
<b>O(1)-C(23)</b>	1.275(18)	<b>O(1)-C(23)-C(1)</b>	125.6(6)
<b>C(1)-C(2)</b>	1.355(3)	<b>O(1)-C(23)-Se(2)</b>	120.4(6)
<b>C(1)-C(23)</b>	1.496(4)	<b>C(1)-C(2)-Se(1)</b>	123.72(19)
<b>C(13)-C(1)</b>	1.472(3)	<b>C(1)-C(2)-C(3)</b>	125.3(5)
<b>C(2)-C(3)</b>	1.474(3)	<b>C(3)-C(2)-Se(1)</b>	110.75(7)
<b>C(2)-Se(1A)</b>	1.885(2)	<b>C(2)-C(1)-C(13)</b>	123.5(2)

<b>Se(2A)-C(23)</b>	1.938(4)	<b>C(2)-C(1)-C(23)</b>	116.5(2)
<b>Se(2A)-Se(1A)</b>	2.3049(5)	<b>C(13)-C(1)-C(23)</b>	119.9(2)
		<b>C(23)-Se(2)-Se(1)</b>	93.7(3)
		<b>C(2)-Se(1)-Se(2)</b>	90.87(18)
		<b>C(1)-C(23)-Se(2)</b>	113.9(6)

### Caracterización del 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (11)

En las Figuras 25, 26 y 27 se pueden observar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{77}\text{Se}$  de la 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (**11**), mientras que en la Figura 28 se observa su espectro de IR para este compuesto.

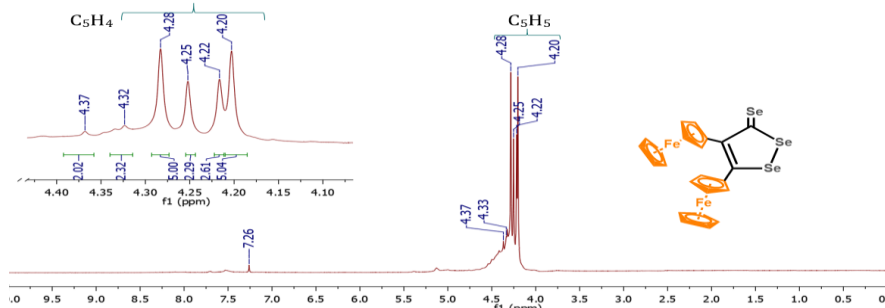


Figura 25 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (**11**).

El compuesto **11** fue inicialmente caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$ , en el espectro se presentan: en  $\delta = 4.20$  y  $4.28$  ppm las señales correspondientes a diez protones de los ciclopentadienilos no sustituidos ( $2\text{C}_5\text{H}_5$ ), en  $\delta = 4.22$ ,  $4.25$ ,  $4.33$  y  $4.37$  ppm se observan las señales correspondientes para los ocho protones ( $2\text{C}_5\text{H}_4$ ) de los ciclopentadienilos sustituidos (Figura 25).

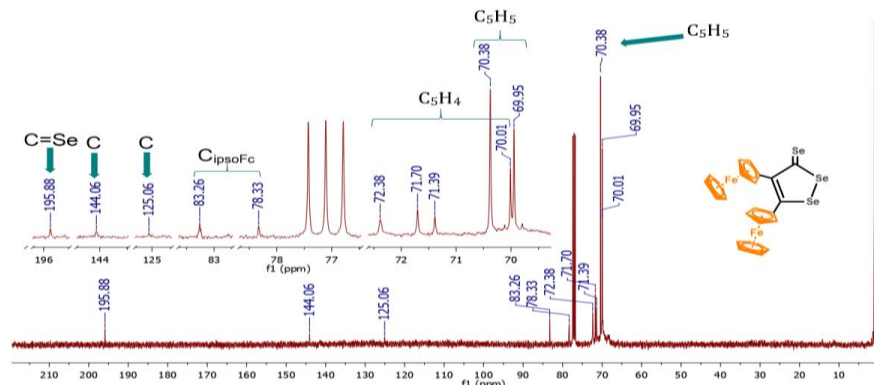


Figura 26 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (**11**).

Posteriormente, el compuesto **11** fue inicialmente caracterizado por RMN de  $^{13}\text{C}$ , en el espectro se presentan: a  $69.95$  y a  $70.38$  ppm, dos señales asignadas a los carbonos de los ciclopentadienilos no sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ), a  $70.01$ ,  $71.39$ ,  $71.70$  y  $72.8$  ppm cuatro señales asignadas a los carbonos de los ciclopentadienilos sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ), a  $78.33$  y  $83.26$  ppm dos señales de los  $\text{C}_{\text{ipso}}\text{Fc}$ , a  $125.06$  y  $144.06$  ppm se observan dos señales asignadas a los carbonos cuaternarios del ciclo de cinco miembros y a  $195.88$  ppm la señal más característica del grupo selenocarbonilo (Figura 26).

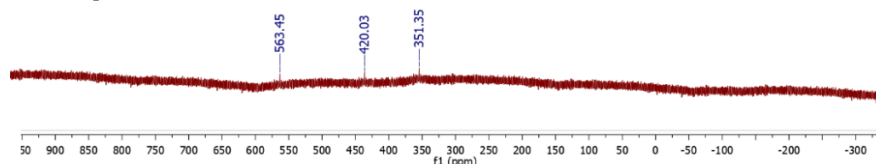


Figura 27 Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  (57.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) del 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (**11**)

La presencia de los tres átomos de selenio en el compuesto **11** se confirmó por RMN de  $^{77}\text{Se}$ , en el espectro se presentan las tres señales del C-Se en un  $\delta = 351.35$  ppm correspondiente al selenio adyacente al carbono ferrocenílico, una señal en  $\delta = 420.03$  para selenio adyacente al  $\text{C}=\text{Se}$ , y finalmente una señal en  $\delta = 563.45$  ppm que corresponde al  $\text{C}=\text{Se}$  (Figura 27).

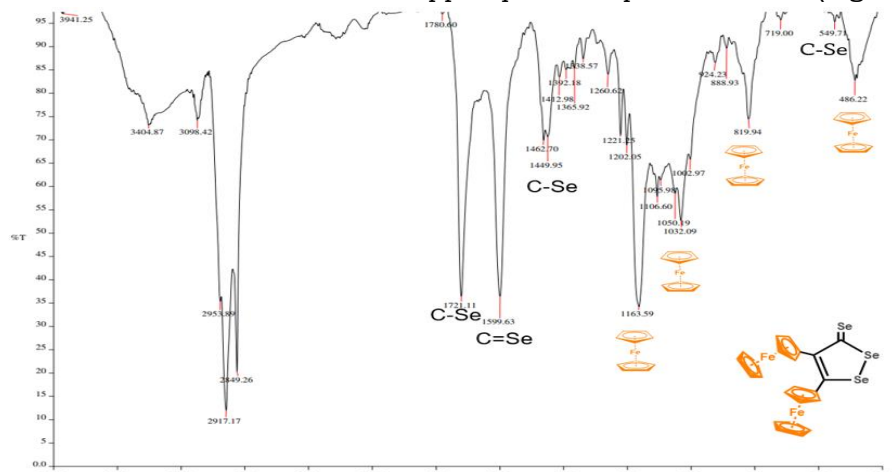


Figura 28 Espectro de Infrarrojo (KBr) de 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (**11**).

En el espectro de infrarrojo de la 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (**11**) se presentan las bandas características del grupo selenocarbonílico en una región de  $1599\text{ cm}^{-1}$ , las bandas en la región de  $486$ ,  $819$ ,  $1032$  y  $1163\text{ cm}^{-1}$  pertenecen a los ferrocenilos, las bandas en  $1449$ ,  $1462$  y  $1721\text{ cm}^{-1}$  corresponden al enlace C-Se, con una banda confirmatoria en  $549$  (Figura 28).

### Caracterización del 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**)

En las Figuras 29 y 30 se pueden observar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**), mientras que en la Figura 31 se observa su espectro de IR. La vista general de la molécula se muestra en la Figura 32 y la celda unitaria se observa en la Figura 33. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las Tablas 19 y 20.

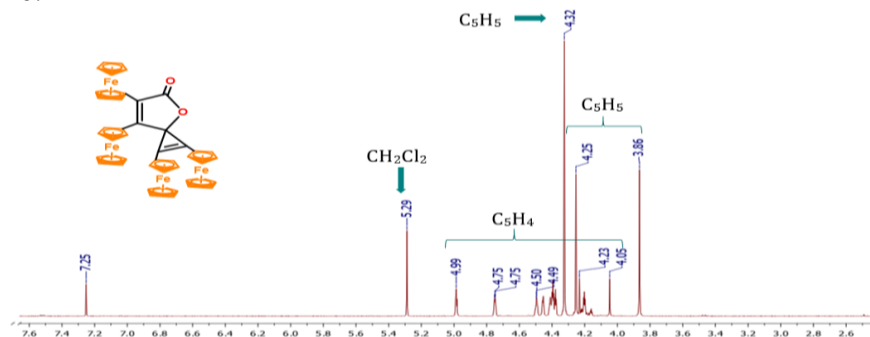


Figura 29 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de la 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**).

El compuesto **12** fue inicialmente caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$ , en el espectro se presentan: a 3.87, 4.25 y 4.32 ppm, tres singuletes asignados a los protones de los ciclopentadienilos no sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ), a 4.05, 4.263, 4.49, 4.50, 4.75, 4.75 y 4.99 ppm siete singuletes correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ) (Figura 29).

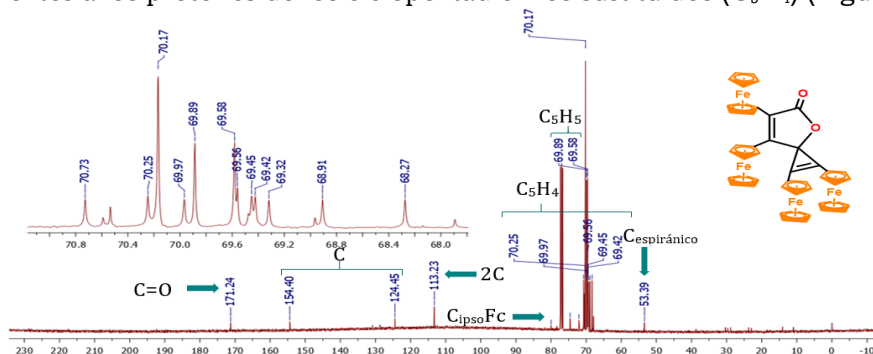


Figura 30 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de la 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**).

Posteriormente, el compuesto **12** fue caracterizado por RMN de  $^{13}\text{C}$ , en el espectro se presentan: las señales que corresponden a los sustituyentes ferrocenilicos con los ciclopentadienilos no sustituidos ( $4\text{C}_5\text{H}_5$ ) a  $\delta = 69.32$  y  $69.89$  ppm, los ciclopentadienilos sustituidos ( $4\text{C}_5\text{H}_4$ ) se observan a  $\delta = 69.58$ ,  $69.66$ ,  $69.89$  y  $70.17$  ppm, el  $\text{C}_{\text{espiro}}$  se observa a  $\delta = 53.39$  ppm, mientras que las señales para los dos  $\text{C}_{\text{ipso}}$  ferrocenilicos se encuentran en  $\delta = 78.33$ ,  $81.85$  y dos  $\text{C}_{\text{ipso}}$  en una sola señal a  $\delta = 79.98$  ppm, los carbonos cuaternarios se encuentran en  $\delta = 113.23$ ,  $124.45$ ,  $154.40$  ppm, donde la primera señal integra para dos carbonos cuaternarios, finalmente la señal del carbonilo se encuentra en  $\delta = 171.24$  ppm (Figura 30).

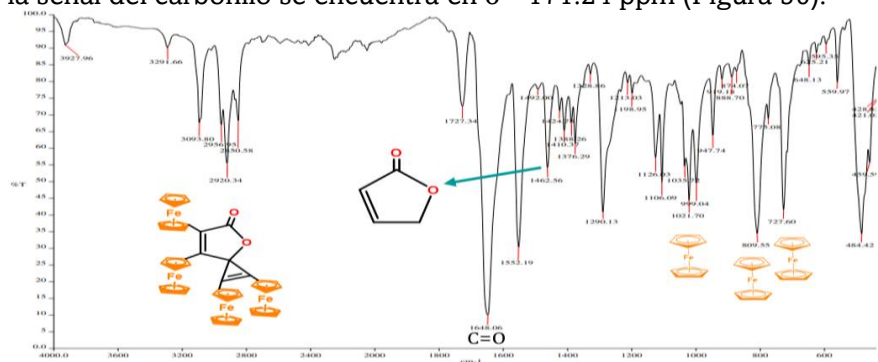


Figura 31 Espectro de IR (KBr) de la 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**).

En el espectro de IR se presentan las bandas correspondientes al grupo carbonilo  $\text{C}=\text{O}$  en  $1552\text{ cm}^{-1}$  y  $1648\text{ cm}^{-1}$ , la banda en  $1462\text{ cm}^{-1}$  corresponde a el ciclo correspondiente a la lactona y al grupo ciclopropeno en  $1727\text{ cm}^{-1}$ , las bandas de los ferrocenos se presentan a  $468$ ,  $809$ ,  $1021$  y  $1290\text{ cm}^{-1}$ , lo que nos confirmaba la estructura del 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**) (Figura 31).

La estructura espacial de la 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**) se estableció a partir del análisis de difracción de rayos X de los cristales obtenidos por cristalización en una mezcla éter/hexano 2:1. La vista general de la molécula se muestra en la Figura 32 y la celda unitaria se observa en la Figura 33. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las Tablas 17 y 18.

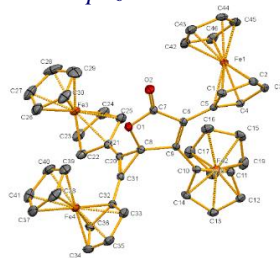


Figura 32 Estructura cristalográfica del compuesto 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**).

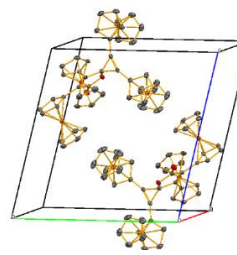


Figura 33 Celda unitaria del compuesto 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**).

Tabla 19 Parámetros moleculares de la 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**).

<b>1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (12).</b>	
<b>Peso molecular</b>	843.38 g/mol
<b>Temperatura</b>	130 K
<b>Longitud de onda</b>	0.71073
<b>Sistema cristalino</b>	Triclinico
<b>Grupo espacial</b>	P-1
<b>Unidades de celda cristalina</b>	a = 11.0707(6) Å      α = 100.860(4)° b = 13.6295(8) Å      β = 94.182(4)° c = 14.5947(6) Å      γ = 107.431(5)°
<b>Volumen</b>	2043.65(19) Å <sup>3</sup>
<b>Z</b>	2
<b>Densidad</b>	1.648 mg/m <sup>3</sup>
<b>Coefficiente de Absorción</b>	1.648
<b>F(000)</b>	1032.0
<b>θ Rango</b>	29.453°
<b>Refracciones recolectadas</b>	228.18
<b>Reflexiones independientes</b>	9688
<b>Rint</b>	0.0246
<b>Ajuste en F2</b>	1.043

A continuación, se describen las distancias de enlace entre las moléculas del compuesto 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**) (Tabla 20).

Tabla 20 Distancias y ángulos de enlace de la 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (**12**).

<b>1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (12).</b>					
<b>Distancias de enlace (Å)</b>		<b>Ángulos de enlace (°)</b>		<b>Ángulos de enlace (°)</b>	
<b>C(5)-C(6)</b>	1.466(2)	<b>C(6)-C(5)-Fe(1)</b>	126.09(14)	<b>C(20)-C(21)-Fe(3)</b>	124.72(13)
<b>C(5)-Fe(1)</b>	2.0571(19)	<b>C(9)-C(6)-C(5)</b>	131.87(17)	<b>C(32)-C(31)-C(8)</b>	141.81(18)
<b>C(6)-C(7)</b>	1.474(3)	<b>C(9)-C(6)-C(7)</b>	108.33(16)	<b>C(31)-C(32)-Fe(4)</b>	122.88(14)
<b>C(7)-O(2)</b>	1.211(2)	<b>C(5)-C(6)-C(7)</b>	119.79(16)	<b>C(21)-Fe(3)-C(23)</b>	68.43(8)
<b>C(7)-O(1)</b>	1.355(2)	<b>O(2)-C(7)-O(1)</b>	121.01(17)	<b>C(7)-O(1)-C(8)</b>	108.47(14)
<b>C(8)-O(1)</b>	1.464(2)	<b>O(2)-C(7)-C(6)</b>	129.65(18)		
<b>C(8)-C3(1)</b>	1.472(3)	<b>O(1)-C(7)-C(6)</b>	109.32(15)		
<b>C(8)-C(20)</b>	1.474(3)	<b>O(1)-C(8)-C(20)</b>	115.13(16)		
<b>C(20)-C(31)</b>	1.310(3)	<b>C(20)-C(21)-Fe(3)</b>	124.72(13)		
<b>C(20)-C(21)</b>	1.433(3)	<b>C(31)-C(8)-C(20)</b>	52.80(13)		
<b>C(21)-C(22)</b>	1.431(3)	<b>O(1)-C(8)-C(9)</b>	105.62(14)		
<b>C(8)-C(9)</b>	1.468(3)	<b>C(31)-C(8)-C(9)</b>	130.06(17)		
<b>C(9)-C(10)</b>	1.463(3)	<b>C(20)-C(8)-C(9)</b>	129.18(16)		
<b>C(10)-C(11)</b>	1.441(3)	<b>C(6)-C(9)-C(10)</b>	130.80(17)		
<b>C(10)-C(14)</b>	1.444(3)	<b>C(6)-C(9)-C(8)</b>	107.87(16)		
<b>C(10)-Fe(2)</b>	2.0506(17)	<b>C(10)-C(9)-C(8)</b>	121.12(16)		
<b>C(31)-C(32)</b>	1.435(3)	<b>C(31)-C(20)-C(21)</b>	154.60(19)		
<b>C(32)-Fe(4)</b>	2.0365(18)	<b>C(31)-C(20)-C(8)</b>	63.52(14)		
<b>C(21)-Fe(3)</b>	2.045(2)	<b>C(21)-C(20)-C(8)</b>	141.81(18)		

En las Figuras 34 y 35 se pueden observar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la 2,2'-(1,3-diseletano-2,4-diiliden)bis(1,2-diferrocenil-1-ona) (**13**), mientras que en la Figura 36 se observa su espectro de IR.

### Caracterización del 2,2'-(1,3-diseletano-2,4-diiliden)bis(1,2-diferrocenil-1-ona) (**13**)

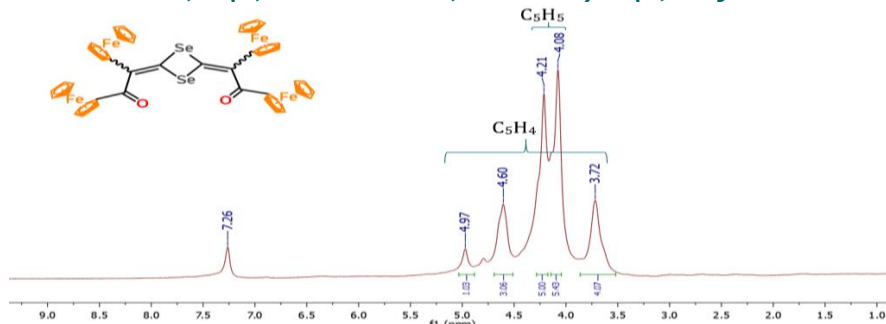


Figura 34 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de 2,2'-(1,3-diseletano-2,4-diiliden)bis(1,2-diferrocenil-1-ona) (**13**).

El compuesto **13** fue inicialmente caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$ , en el espectro se presentan; a 4.08 y 4.21 ppm dos señales anchas correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos no sustituidos ( $2\text{C}_5\text{H}_5$ ), a 3.72, 4.60 y 4.97 ppm tres señales anchas correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos ( $2\text{C}_5\text{H}_4$ ) (Figura 34).

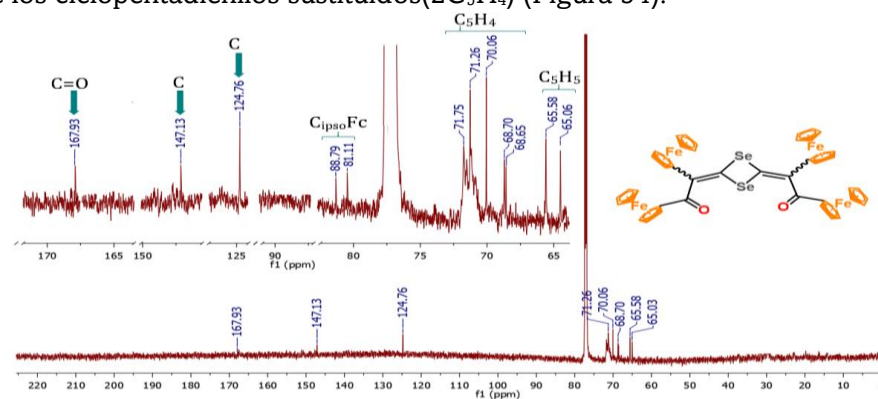


Figura 35 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de 2,2'-(1,3-diseletano-2,4-diiliden)bis(1,2-diferrocenil-1-ona) (**13**).

Posteriormente, el compuesto **13** fue caracterizado por RMN de  $^{13}\text{C}$ , en el espectro se presentan: las señales que corresponden a los sustituyentes ferrocenilicos con los ciclopentadienilos no sustituidos ( $4\text{C}_5\text{H}_5$ ) a  $\delta = 65.06, 65.58$  ppm, los ciclopentadienilos sustituidos ( $4\text{C}_5\text{H}_4$ ) se observan a  $\delta = 68.65, 68.70, 70.06, 71.26, 71.75$  ppm, mientras que las señales para los dos  $\text{C}_{\text{ipso}}$  ferrocenilicos se encuentran en  $\delta = 81.11$  y  $88.79$ , los carbonos cuaternarios se encuentran en  $\delta = 124.76$  y  $147.13$  (2C) y la señal del carbonilo en  $\delta = 167.93$  ppm (Figura 35).

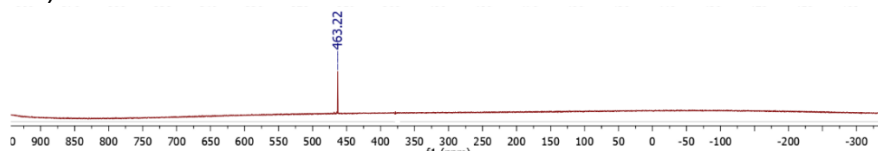


Figura 36 Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  (57.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de la 2,2'-(1,3-diseletano-2,4-diiliden)bis(1,2-diferrocenil-1-ona) (**13**).

Diana Laura Mata López

La presencia del selenio en el compuesto **13** se confirmó por RMN  $^{77}\text{Se}$ , donde se puede observar claramente la señal del C-Se en un  $\delta = 463.22$  ppm (Figura 36).

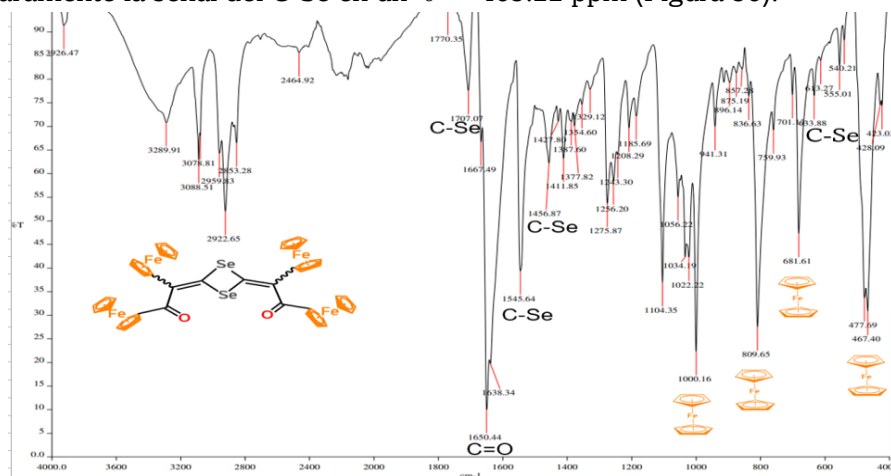


Figura 37 Espectro de Infrarrojo (KBr) de la 2,2'-(1,3-diseletano-2,4-diiliden)bis(1,2-diferrocenil-1-ona) (**13**).

En el espectro infrarrojo de la 2,2'-(1,3-diseletano-2,4-diiliden)bis(1,2-diferrocenil-1-ona) (**13**) en una región de 467, 681, 809 y 1000  $\text{cm}^{-1}$  se presentan las bandas características del ferroceno, las bandas en 1456, 1545 y 1707  $\text{cm}^{-1}$  corresponden al enlace C-Se con una banda confirmatoria en 555  $\text{cm}^{-1}$ , en 1650  $\text{cm}^{-1}$  se observan las señales correspondientes al grupo carbonilo (Figura 37).

### Caracterización del *E/Z*-1,2-diferrocenilpropeno (**15a-b**)

La mezcla de compuestos 15a-b, ya habían sido reportadas con anterioridad por el grupo de trabajo de la Dra. Elena Klimova<sup>186</sup>, de tal forma que, en este trabajo solo se muestran los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , en donde se comprueban dichos resultados, además de tener los resultados de difracción de rayos X.

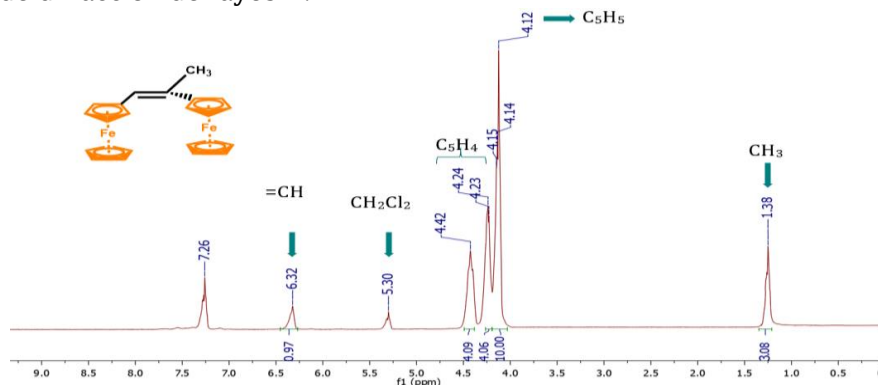


Figura 38 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de *E*-1,2-diferrocenilpropeno (**15a**).

<sup>186</sup> Klimova E.I., Klimova-Berestneva T., Ruiz Ramirez L., Cinquantini A., Corsini M., Zanello P., Hernández-Ortega S. Martínez-García M. (2003) *Eur. J. Org. Chem.* 4265-4272.

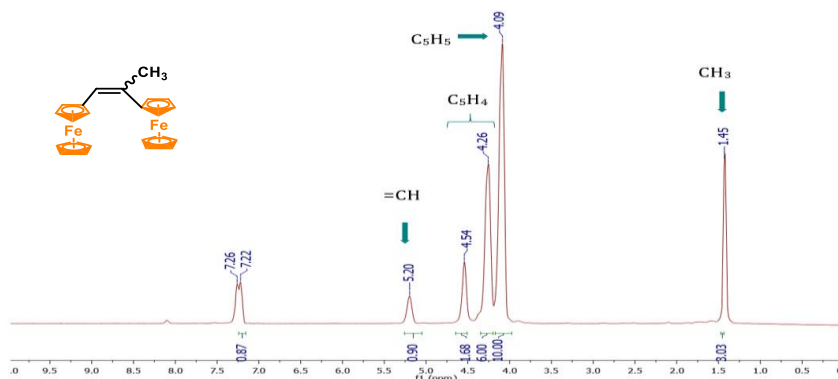


Figura 39 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de Z-1,2-diferrocenilpropeno (**15b**).

Los compuestos **15a** y **15b** fueron inicialmente caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ , en el caso del compuesto **15a** en el espectro se presentan: a 1.38 ppm un singulete asignado a los protones del metilo, a 4.12 ppm un singulete correspondiente a los protones de los ciclopentadienilos no sustituidos ( $2\text{C}_5\text{H}_5$ ), a 4.23 Y 4.42 ppm dos señales anchas correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos ( $2\text{C}_5\text{H}_4$ ), a 6.32 ppm una señal ancha correspondiente el protón del vinilo, mientras que en el caso del compuesto **15b** en el espectro se presentan: a 1.45 ppm un sigulete asignado a los protones del metilo, a 4.12 ppm un singulete correspondiente a los protones de los ciclopentadienilos no sustituidos ( $2\text{C}_5\text{H}_5$ ), a 4.26 Y 4.54 ppm dos señales anchas correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos ( $2\text{C}_5\text{H}_4$ ), a 7.22 ppm una señal ancha correspondiente el protón del vinilo (Figura 38 y 39).

La estructura espacial del E-1,2-diferrocenilpropeno (**15a**) se estableció a partir del análisis de difracción de rayos X de los cristales obtenidos por cristalización en hexano. La vista general de la molécula se muestra en la Figura 40 y la celda unitaria se observa en la Figura 41. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las Tablas 21 y 22.

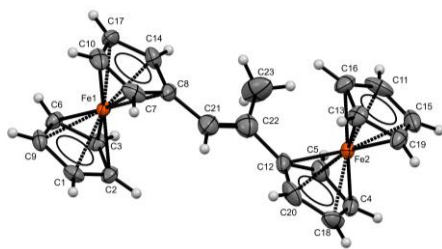


Figura 40 Estructura cristalográfica de E-1,2-diferrocenilpropeno (**15a**).

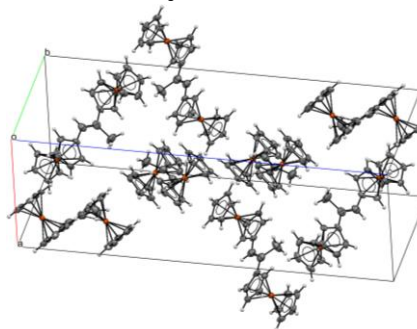


Figura 41 Celda cristalográfica de E-1,2-diferrocenilpropeno (**15a**).



Tabla 21 Parámetros moleculares del E-1,2-diferrocenilpropeno (**15a**)

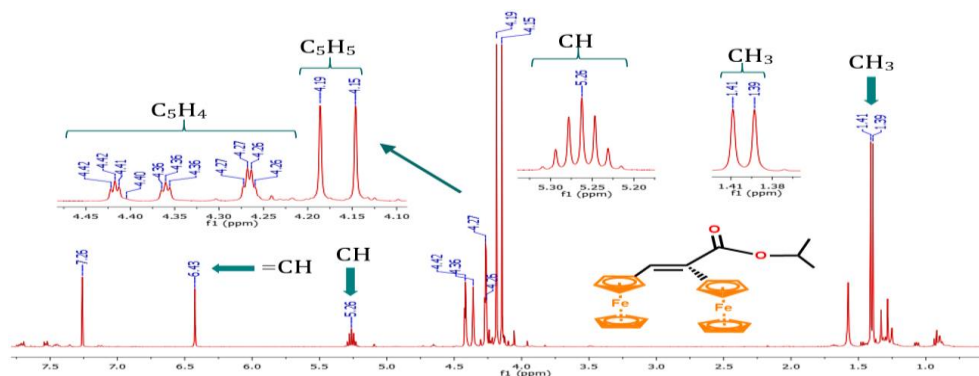
<b>E-1,2-diferrocenilpropeno (15a)</b>	
<b>Formula empírica</b>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> Fe <sub>2</sub>
<b>Peso Molecular</b>	410.10
<b>Temperatura</b>	130(2) K
<b>Longitud de onda</b>	0.71073 Å
<b>Sistema Cristalino</b>	Ortorrómbico
<b>Grupo Espacial</b>	P b c a
<b>Unidades de celda cristalina</b>	a = 10.1152(12) Å      α = 90°. b = 11.4951(10) Å      β = 90°. c = 29.841(4) Å      γ = 90°.
<b>Volumen</b>	3469.8(7) Å <sup>3</sup>
<b>Z</b>	8
<b>Densidad</b>	1.570 Mg/m <sup>3</sup>
<b>Coefficiente de Absorción</b>	1.673 mm <sup>-1</sup>
<b>F(000)</b>	1696
<b>θ Rango (°)</b>	3.799 a 29.655°.
<b>Refracciones recolectadas</b>	11903
<b>Reflexiones independientes</b>	4204
<b>R<sub>int</sub></b>	0.0330
<b>Ajuste en F<sup>2</sup></b>	1.078

A continuación, se describen las distancias de enlace entre las moléculas del compuesto E-1,2-diferrocenilpropeno (**15a**) (Tabla 22).

Tabla 22 Distancias de enlace del E-1,2-diferrocenilpropeno (**15a**)

<b>E-1,2-diferrocenilpropeno (15a)</b>			
<b>Distancias de Enlace (Å)</b>		<b>Ángulos de enlace (°)</b>	
<b>C(8)-C(21)</b>	1.469(7)	<b>C(22)-C(21)-C(8)</b>	130.2(6)
<b>C(12)-C(22)</b>	1.524(7)	<b>C(21)-C(22)-C(12)</b>	121.2(6)
<b>C(21)-C(22)</b>	1.263(8)	<b>C(21)-C(22)-C(23)</b>	121.0(6)
<b>C(22)-C(23)</b>	1.558(8)	<b>C(12)-C(22)-C(23)</b>	117.8(5)

En las Figuras 42 y 43 se pueden observar los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de la E-2,3-diferrocenilacrilato de isopropilo (**16a**) mientras que en el espectro de IR se muestra en la Figura 44.

Figura 42 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) del E-2,3-diferrocenilacrilato de isopropilo (**16a**).

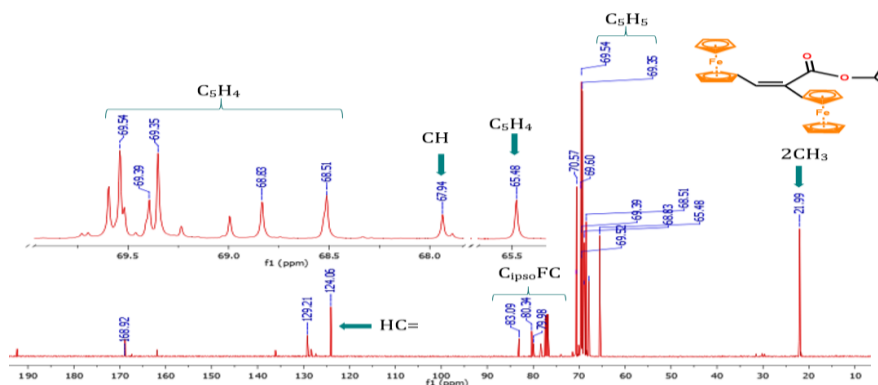


Figura 43 Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) del E-2,3-diferrocenilacrilato de isopropilo (**16a**).

Los compuestos **16a** y **16b** fueron inicialmente caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ , en el caso del compuesto **16a** en el espectro se puede observar; a 1.39 y 1.41 ppm dos singuletes asignados a los protones de los metilos, a 4.15 y 4.19 ppm dos singuletes correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos no sustituidos ( $2\text{C}_5\text{H}_5$ ), a 4.27 ppm un singulete asignado a los protones del grupo  $\text{CH}_2\text{-O}$ , a 4.36 Y 4.42 ppm dos singuletes correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos( $2\text{C}_5\text{H}_4$ ), a 5.26 un quintuplete asignado al protón del grupo CH, a 6.43 ppm una señal ancha correspondiente el protón del vinilo. En el caso del compuesto **16b** en el espectro se puede observar; a 1.44 y 1.45 ppm dos singuletes asignados a los protones de los metilos, a 4.07 y 4.19 ppm dos singuletes correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos no sustituidos ( $2\text{C}_5\text{H}_5$ ), a 4.73 ppm un singulete asignado a los protones del grupo  $\text{CH}_2\text{-O}$ , a 4.25 y a 4.48 ppm dos singuletes correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos( $2\text{C}_5\text{H}_4$ ), a 5.26 un quintuplete asignado al protón del grupo CH, a 6.43 ppm una señal ancha correspondiente el protón del vinilo (Figuras 42 y 43).

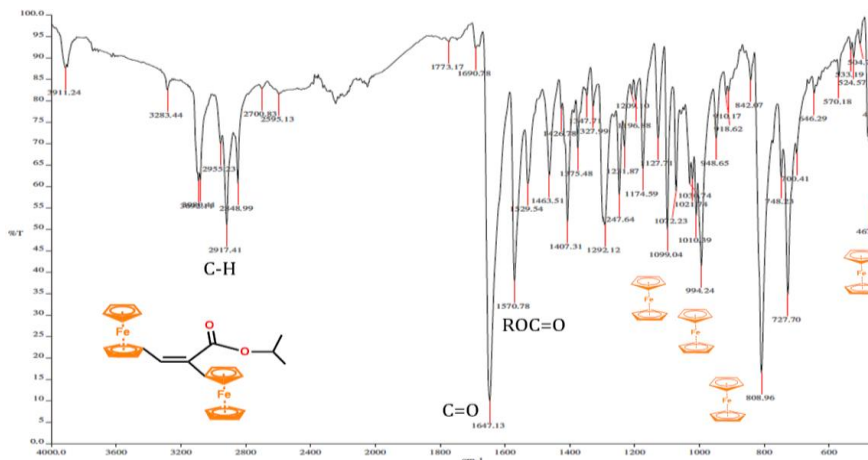


Figura 44 Espectro de infrarrojo (KBr) de E-2,3-diferrocenilacrilato de isopropilo (**16a**).

En el espectro infrarrojo del compuesto E-2,3-diferrocenilacrilato de isopropilo (**16a**) se presentan las señales correspondientes al grupo ferroceno en 467, 808, 994 y 1099  $\text{cm}^{-1}$ , la banda característica del carbonilo  $\text{C}=\text{O}$  en 1647  $\text{cm}^{-1}$ , la banda del éster a 1570  $\text{cm}^{-1}$  y la banda de los metilos en 2917.  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 44).

En la Figura 45 se pueden observar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del E-2,3-diferrocenilacrilato de isopropilo (**16a**), mientras que en la Figura 46 se observa su espectro de IR.



**Caracterización del 1,2-diferrocenil-4,6-difenil-5-selen-4,6-difosfoespiro[2.3]hex-1-ene-4,6-diselenida (17)**

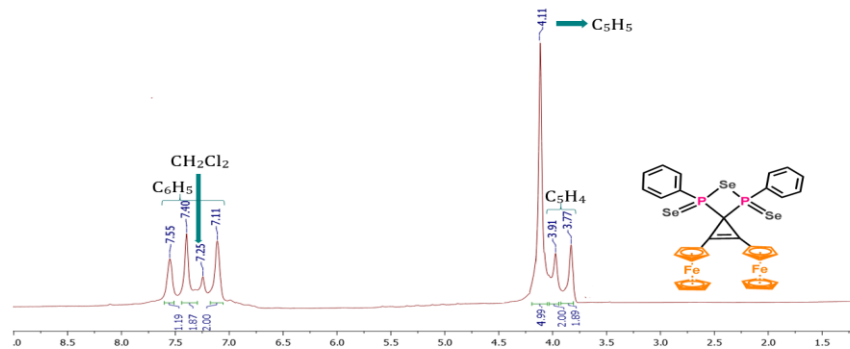


Figura 47 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de 1,2-diferrocenil-4,6-difenil-5-selen-4,6-difosfoespiro[2.3]hex-1-ene-4,6-diselenida (17).

El compuesto **17** fue inicialmente caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$ , en el espectro se presentan: a 4.15 y 4.19 ppm dos singletes correspondientes a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos ( $2\text{C}_5\text{H}_4$ ), a 4.11 ppm un singlete correspondiente a los protones de los ciclopentadieno sustituido ( $2\text{C}_5\text{H}_5$ ), a 7.11, 7.40 y a 7.55 ppm tres señales anchas correspondientes a los protones de los anillos aromáticos (Figura 47).

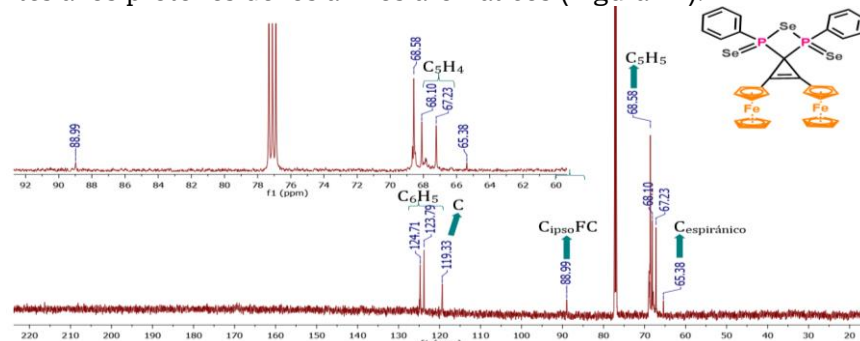


Figura 48 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de 1,2-diferrocenil-4,6-difenil-5-selen-4,6-difosfoespiro[2.3]hex-1-ene 4,6-diselenida (17).

Posteriormente, el compuesto **17** se caracterizó mediante RMN de  $^{13}\text{C}$ , en el espectro se presentan: las señales que corresponden a los sustituyentes ferrocenilicos con los ciclopentadienilos no sustituidos ( $4\text{C}_5\text{H}_5$ ) a  $\delta=68.58$  ppm, los ciclopentadienilos sustituidos ( $4\text{C}_5\text{H}_4$ ) se observan a  $\delta=67.23$  y  $68.10$  ppm, el  $\text{C}_{\text{espiro}}$  se observa a  $\delta=65.38$  ppm, mientras que la señal para el  $\text{C}_{\text{ipso}}$  ferrocenilico se encuentra en  $\delta=89.99$  ppm, en  $\delta=119.33$  ppm se observa la señal de los C cuaternarios que integra para tres C del ciclopentadienilo, los carbonos aromáticos se encuentran en  $\delta=123.71$  y  $124.71$  ppm (Figura 48).

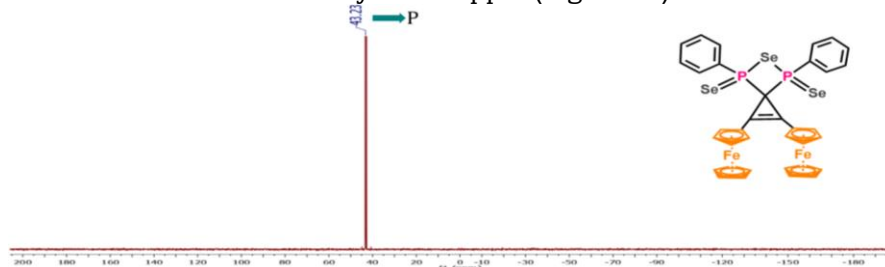


Figura 49 Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de 1,2-diferrocenil-4,6-difenil-5-selen-4,6-difosfoespiro[2.3]hex-1-ene-4,6-diselenida (17).

Diana Laura Mata López

Para confirmar la presencia del fósforo se realizó la RMN de  $^{31}\text{P}$  se presenta una única señal de fósforo a  $\delta = 45.23$  ppm que integra para dos fósforos debido a que el compuesto es simétrico (Figura 49).

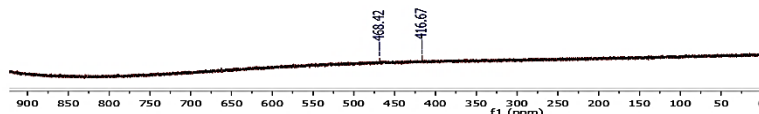


Figura 50 Espectro de RMN  $^{77}\text{Se}$  (57.1 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de 1,2-diferrocenil-4,6-difenil-5-selen-4,6-difosfoespiro[2.3]hex-1-ene-4,6-diselenida (**17**).

De igual manera se confirmó la presencia del Se en la estructura mediante RMN de  $^{77}\text{Se}$  donde se presentan las dos señales del C-Se en un desplazamiento químico de  $\delta = 416.67$  ppm correspondiente al enlace P-Se y una señal a campo más bajo en  $\delta = 468.42$  ppm para el enlace P=Se, debido a que este enlace se encuentra más polarizado (Figura 50).

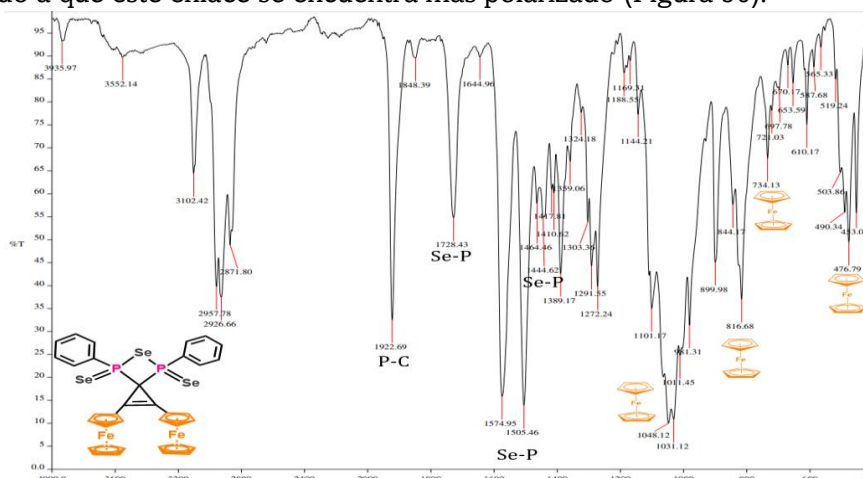


Figura 51 Espectro de IR (KBr) 1,2-diferrocenil-4,6-difenil-5-selen-4,6-difosfoespiro[2.3]hex-1-ene-4,6-diselenida (**17**).

En el espectro de IR se presentan las bandas correspondientes al enlace P-C a  $1922\text{ cm}^{-1}$  y  $1648\text{ cm}^{-1}$ , las bandas en  $1728$ ,  $1574$ ,  $1505$  y  $1444\text{ cm}^{-1}$  corresponden a los enlaces Se-P, se presentan en  $1048$ ,  $816$ ,  $734$  y  $476\text{ cm}^{-1}$  las bandas de los ferrocenos, lo que nos confirma la estructura del 1,2-diferrocenil-4,6-difenil-5-selen-4,6-difosfoespiro[2.3]hex-1-ene-4,6-diselenida (**17**) (Figura 51).

La formación de compuestos espiránicos al utilizar el reactivo de Woollins ya ha sido reportado con anterioridad por el Dr. Woollins *et al.* en el 2005, donde se observó la formación análoga a este compuesto al estudiar la reactividad de la 2,3-difenilciclopropenona con este agente selenante.<sup>180, 187</sup>

<sup>187</sup> Hua G., Woollins D. (2019) *Physical Sciences Reviews*. 2017132



## Procedimientos generales

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

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

A una solución de 1 mmol (422 mg) de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) se le añaden 2 mmol (157.92 mg) de selenio elemental en 20 ml del respectivo disolvente (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>N, Isopropanol, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, Tolueno, Xileno, DMF o DMSO). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por un periodo de 8-48 horas, a temperaturas de 30°-150 °C. El monitoreo constante de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina de SiO<sub>2</sub>.

Posteriormente el disolvente de las reacciones se evapora a vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna utilizando Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> como fase estacionaria y usando como eluyentes: éter de petróleo, hexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, metanol y acetona, lográndose aislar los productos 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (**9**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenil-3-ona (**10**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3- selenona (**11**) y 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespiro [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (**12**). (Esquema 44).

### ***Estudio de la reactividad de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con selenio elemental en presencia de aditivos***

A una solución de 1 mmol (422 mg) de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) se le añaden 2 mmol (157.92 mg) de selenio elemental en 20 ml de benceno con 10 mmol de aditivo (**14a-f**) (KSeCN (1440 mg), H<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub> (1289.7 mg), I<sub>2</sub> (2538 mg), KF (5810 mg), KI (1660 mg), Zn<sup>o</sup> (653.8 mg), Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (738.91 mg) o Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> (2779.2 mg)). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por un periodo de 8-48 horas, a una temperatura de 80 °C. El monitoreo constante de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina de SiO<sub>2</sub>.

Posteriormente el disolvente de las reacciones es evaporado a vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna utilizando Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> como fase estacionaria y usando como eluyentes: éter de petróleo, hexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, metanol y acetona, lográndose aislar los productos 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (**9**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenil-3-ona (**10**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3- selenona (**11**), 1, 2, 6,7-tetraferrocenil-4-oxaespiro [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona (**12**) y 2,2'-(1,3-diseletano-2,4-diiliden)bis(1,2-diferroceniletan-1-ona) (**13**). (Esquema 44).

### ***Estudio de la reactividad del tetrafluoroborato de 2,3-diferrocenil-1-morfolinociclopropenilo con selenio elemental***

A una solución de 1 mmol (579 mg) de tetrafluoroborato de 2,3-diferrocenil-1-morfolinociclopropenilo (**7**) se le añade 2 mmol (157.92 mg) de selenio elemental en 20 ml del respectivo disolvente (EtOH, isopropanol, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, DMF). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por un periodo de 8-48 horas, a temperaturas de 30°-150 °C. El monitoreo constante de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina de SiO<sub>2</sub>.

*Diana Laura Mata López*

Posteriormente el disolvente de las reacciones es evaporado vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna utilizando  $\text{Al}_2\text{O}_3$  como fase estacionaria y usando como eluyentes: éter de petróleo, hexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, metanol y acetona, lográndose aislar los productos 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (**9**) y 4,5-diferrocenil-1,2-diselenil-3-ona (**10**) (Esquema 45).

#### ***Estudio de la reactividad del tetrafluoroborato de 2,3-diferrocenil-1-morfolino ciclopropenilo con selenio elemental en presencia de aditivo***

A una solución de 1 mmol (579 mg) de tetrafluoroborato de 2,3-diferrocenil-1-morfolino ciclopropenilo (**7**) se le añade 2 mmol (157.92 mg) de selenio elemental en 20 ml del respectivo disolvente (EtOH, isopropanol,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , DMF). Se añade una proporción de 10 mmol de aditivo a la reacción ( $\text{LiCO}_3$  (738.91 mg),  $\text{Zn}^\circ$  (653.8 mg), KF (5810 mg), KSeCN (1440 mg)). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por un periodo de 8-48 horas, a temperaturas de 30°-150 °C. El monitoreo constante de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina de  $\text{SiO}_2$ .

Posteriormente el disolvente de las reacciones es evaporado vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna utilizando  $\text{Al}_2\text{O}_3$  como fase estacionaria y usando como eluyentes: éter de petróleo, hexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, metanol y acetona, lográndose aislar los productos 2,3-diferrocenilciclopropenselenona (**9**) y 4,5-diferrocenil-1,2-diselenil-3-ona (**10**) (Esquema 46).

#### ***Reactividad de las sales de selenio ( $\text{NaHSe}$ & $\text{Na}_2\text{Se}_2$ ) con la de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**)***

En tubo Schlenk se le adicionan 4 mmol (315.84 mg) de selenio elemental con 20 ml del respectivo disolvente (EtOH, isopropanol,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , DMF), se añaden 8 mmol  $\text{NaBH}_4$  (302.64 mg), se mantiene en agitación constante, liberando continuamente el hidrogeno formado. Una vez obtenida la sal blanca de selenio ( $\text{NaHSe}$ ), se añade 1 mmol (422 mg) de 2,3-diferrocenilciclopropenona (**3**) previamente solubilizada en el mismo disolvente de la reacción. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por un periodo de 12 horas, a temperatura de 80-150°C. El monitoreo constante de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina de  $\text{SiO}_2$ .

Posteriormente el disolvente de las reacciones es evaporado a vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna utilizando  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , como fase estacionaria y usando como eluyentes: éter de petróleo, hexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, metanol y acetona. Obteniendo los productos tales que son E-1,2-diferrocenilpropeno (**15a**) y Z-1,2-diferrocenilpropeno (**15b**). (Esquema 39).

#### ***Reactividad de las sales de selenio con el catión 1-morfolino-2,3-diferrocenil-ciclopropenilo (**7**)***

En tubo Schlenk se le adicionan 4 mmol (315.84 mg) de selenio elemental con 20 ml de EtOH, con 10 mmol (239.97 mg) de NaH como agente reductor. La reacción se mantiene en agitación liberando continuamente el hidrogeno formado. Una vez obtenida la sal blanca de selenio ( $\text{NaHSe}$ ), se añade 1 mmol (579 mg) el catión tetrafluoroborato de 2,3-diferrocenil-1-morfolinociclopropenona (**7**) solubilizada en su etanol caliente (40°C). La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por un periodo de 12 horas, a temperatura de 80-150°C.



El monitoreo constante de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina de SiO<sub>2</sub>.

Posteriormente el disolvente de las reacciones es evaporado a vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna utilizando Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, como fase estacionaria y usando como eluyentes: éter de petróleo, hexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, metanol y acetona. Se obtuvieron los productos E-1,2-diferrocenilpropeno (**15a**) y Z-1,2-diferrocenilpropeno (**15b**) (Esquema 42).

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

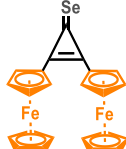
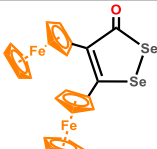
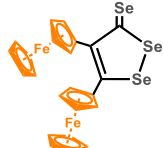
En tubo Schlenk se le adicionan una disolución de 1 mmol (422 mg) de 2,3-diferrocenilciclopropenona (3) en 20 mL de disolvente (isopropanol, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, Tolueno o Xileno) con 1 mmol (532.04 mg) de Reactivo de Woollins. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo y agitación constante por un periodo de 8-48 horas, en atmosfera inerte de Nitrógeno, a una temperatura de 80° a 150°C. El monitoreo constante de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina de SiO<sub>2</sub>.

Posteriormente el disolvente de las reacciones es evaporado a vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna utilizando Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, como fase estacionaria y usando como eluyentes: éter de petróleo, hexano, éter etílico, acetato de etilo, diclorometano, metanol y acetona. Los compuestos obtenidos son **9**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenil-3-ona (**10**), 4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (**11**) y 3-selenuro de 4,5-diferrocenil-3-fenil-1,2,3-diselenafosfol (**17**) (Esquema 43).

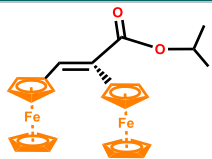
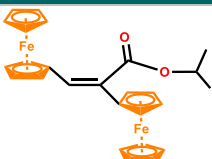
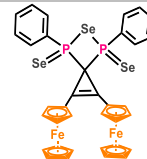


## Resultados espectroscópicos

## Compuestos sintetizados

2,3-diferrocenilciclopropenselenona (11)		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> Fe <sub>2</sub> Se
	<b>Peso molecular:</b>	485.034 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	15 %
	<b>Punto de descomposición:</b>	238 °C
	<b>Apariencia:</b>	Aceite amarillo
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	4.11 (s, 10H, 2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.072 (m, 6H, 2C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.127(m, 2H, 2C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ).	
<b>RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	67.09, 67.97 (2C, 2C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 68.44 (2C, 2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 88.87 (2C <sub>ipso</sub> Fc), 123.65, 124.63 (2C), 186.62 (C=Se).	
<b>RMN de <sup>77</sup>Se (57.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	583.85 (C=Se)	
<b>FTIR (KBr)/cm<sup>-1</sup></b>	477, 505, 818, 1107, 1378, 1478, 1573, 1593, 1727, 1820, 1841, 1851, 2853, 2923, 2958, 3085, 3419, 3530.	
4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-ona (12)		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> Fe <sub>2</sub> OSe <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular:</b>	580 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	30 %
	<b>Punto de fusión:</b>	144-145 °C
	<b>Apariencia:</b>	Cristales rojos
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	4.07 (s, 5H, 2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.27 (s, 5H, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.10 (m, 2H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.11(m, 2H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.16 (m, 2H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.37 (m, 2H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ).	
<b>RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	67.63, 69.36, 69.49, 70.73 (4C, 2C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 69.54, 70.69 (2C, 2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 81.52, 83.11 (2C <sub>ipso</sub> Fc), 131.98, 162.38 (2C), 195.38(C=O).	
<b>RMN de <sup>77</sup>Se (57.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	405.14, 594.19 (C-Se)	
<b>FTIR (KBr)/cm<sup>-1</sup></b>	482, 546, 687, 810, 1000, 1023, 1105, 1276, 1409, 1451, 1542, 1661, 1723, 2921, 2955, 3082.	
4,5-diferrocenil-1,2-diselenol-3-selenona (13)		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> Fe <sub>2</sub> Se <sub>3</sub>
	<b>Peso molecular:</b>	642.954 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	25 %
	<b>Punto de descomposición:</b>	157 °C
	<b>Apariencia:</b>	Polvo morado
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	4.20 (s, 5H, 2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.28 (s, 5H, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.22 (m, 2H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.25 (m, 2H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.32 (m, 2H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.37 (m, 2H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ).	
<b>RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	70.01, 71.39, 71.70 y 72.38 (4C, 2C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 69.95, 70.38 (2C, 2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 78.33 y 83.26 (2C <sub>ipso</sub> Fc), 125.06 y 144.06 (2C), 195.88 (C=Se).	
<b>RMN de <sup>77</sup>Se (57.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	351.35, 420.03 (C-Se); 563.45 (C=Se)	
<b>FTIR (KBr)/cm<sup>-1</sup></b>	486, 549, 819, 1032, 1163, 1449, 1599, 1721.	

1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (14)		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>46</sub> H <sub>44</sub> Fe <sub>4</sub> O <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular:</b>	852.21 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	30 %
	<b>Punto de fusión:</b>	186-187 °C
	<b>Apariencia:</b>	Cristales negros
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	3.86 (s, 5H, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.25 (s, 5H, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.32 (s, 10H, 2C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.05 (m, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.23 (m, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.39 (m, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.41 (m, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.42 (m, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.49 (m, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.50 (m, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.75 (m, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.99 (m, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 5.29 (d, 2H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ).	
<b>RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	78.33, 81.85 (2C <sub>ipso</sub> Fc), 79.98 (C <sub>ipso</sub> Fc), 53.39 (C <sub>espiro</sub> ), 69.66 (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 70.17 (2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 69.58, 69.89 (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 69.32, 69.42, 69.45, 69.56, 69.97, 70.25, 70.53, 70.73, (C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 11.23 (2C), 124.45, 154.40 (4C) 171.24 (C=O).	
<b>FTIR (KBr)/cm<sup>-1</sup></b>	484, 727, 809, 947, 999, 1021, 1106, 1126, 1290, 1376, 1410, 1462, 1552, 1648, 1727, 2920, 2850, 3093.	
<b>Análisis elemental:</b>	<b>Teórico</b>	<b>Encontrado</b>
	% C: 64.83, % H: 5.20 %Fe: 26.21	% C: 64.58 % H: 5.59 %Fe:
1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaespиро[2.4]hepta-1,6-dien-5-ona (14)		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>46</sub> H <sub>36</sub> Fe <sub>4</sub> O <sub>2</sub> Se <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular:</b>	1002.068 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	8 %
	<b>Punto de fusión:</b>	Mayor a 400 °C
	<b>Apariencia:</b>	Cristales negros
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	4.08 (s, 5H, 2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.21 (s, 5H, 2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 3.72 (s, 4H, 2C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.60 (s, 3H, 2C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.97 (m, 1H, 2C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ).	
<b>RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	88.79 (C <sub>ipso</sub> Fc), 81.11 (C <sub>ipso</sub> Fc), 81.11, 88.79 (C <sub>ipso</sub> Fc), 65.05 (2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 65.58 (2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 69.58, 69.89 (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 68.65, 68.70, 70.06, 71.26, 71.75(C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 124.76, 147.13 (2C), 167.93 (C=O).	
<b>RMN de <sup>77</sup>Se (57.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	463.22 (C-Se).	
<b>FTIR (KBr)/cm<sup>-1</sup></b>	467, 555, 681, 809, 1000, 1456, 1545, 1650, 1707.	
(E)-1,2-diferrocenilpropeno (15a)		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> Fe <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular:</b>	409.69 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	11 %
	<b>Punto de fusión:</b>	167-168 °C
	<b>Apariencia:</b>	Cristales anaranjados
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	δ 1.33 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 4.16 (s, 5 H, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.19 (s, 5 H, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.08 (m, 1 H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.15(m, 1 H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.21 (m, 2 H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.34 (m, 2 H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.55 (m, 2 H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 6.02 (s, 1 H, CH=).	
<b>Análisis elemental:</b>	<b>Teórico</b>	<b>Encontrado</b>
	%C: 64.76 %H: 5.44, %Fe: 23.16	%C: 64.58 %H: 5.59 %Fe: 23.37
(E)-1,2-diferrocenilpropeno (15b)		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> Fe <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular:</b>	409.69 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	11 %
	<b>Punto de fusión:</b>	167-168 °C
	<b>Apariencia:</b>	Cristales anaranjados
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	δ 1.45 (s, 3 H, CH <sub>3</sub> ), 4.09 (s, 5 H, 2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.26 (m, 6 H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.54 (m, 1 H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 5.20 (s, 1 H, CH=).	
<b>Análisis elemental:</b>	<b>Teórico</b>	<b>Encontrado</b>
	%C: 64.76 %H: 5.44, %Fe: 23.16	%C: 64.58 %H: 5.59 %Fe: 23.37

<b>(E)-2,3-diferrocenilacrilato de isopropilo (16°)</b>		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> Fe <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular:</b>	482.18 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	5 %
	<b>Punto de fusión:</b>	173-174°C
	<b>Apariencia:</b>	Cristales anaranjados
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	δ 1.40 (6H, d, J=8.0Hz, 2CH <sub>3</sub> ), 4.15 (5H, s, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.19 (5H, s, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.26 (2H, m, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.27 (2H, m, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.36 (2H, m, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.42 (2H, m, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 5.26 (1H, m, CH), 6.43 (1H, s, HC=)	
<b>RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	21.99 (2CH <sub>3</sub> ), 67.94 (CH), 65.48, 68.51, 68.83, 69.39 (2C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 69.35, 69.54 (2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 80.34, 83.09 (2C <sub>ipso</sub> Fc), 124.06 (HC=), 129.21, 168.84 (2C)	
<b>FTIR (KBr)/cm<sup>-1</sup></b>	415, 424, 468, 700, 727, 748, 809, 948, 994, 1010, 1072, 1099, 1127, 1174, 1247, 1292, 1375, 1407, 1463, 1529, 1570, 1647, 2848, 2917, 2955, 3283	
<b>(Z)-2,3-diferrocenilacrilato de isopropilo (16b)</b>		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> Fe <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular:</b>	482.18 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	5 %
	<b>Punto de fusión:</b>	173-174°C
	<b>Apariencia:</b>	Cristales anaranjados
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	δ 1.45 (6H, d, J=6.4 Hz, 2CH <sub>3</sub> ), 4.07 (10H, s, 2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.21 (2H, m, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.23 (2H, m, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.25 (2H, m, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.48 (2H, m, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 5.22 (1H, m, CH), 7.23 (1H, s, HC=)	
<b>RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	22.12 (2CH <sub>3</sub> ), 67.93 (CH), 67.86 (2C), 69.42 (2C), 70.52 (4C, 2C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 69.22, 69.38 (2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 79.80, 79.84 (2C <sub>ipso</sub> Fc), 127.26 ©, 136.06 (CH=), 167.34 (C=O)	
<b>FTIR (KBr)/cm<sup>-1</sup></b>	423, 482, 494, 730, 773, 816, 894, 999, 1027, 1053, 1104, 1126, 1187, 1207, 1241, 1254, 1291, 1371, 1462, 1550, 1608, 1646, 1704, 1769, 2870, 2932, 2975, 3091, 3276.	
<b>Análisis elemental:</b>	<b>Teórico</b>	<b>Encontrado</b>
	%C: 64.76 %H: 5.44, %Fe: 23.16	
<b>1,2-diferrocenil-4,6-difenil-5-selen-4,6-difosfaespiro[2.3]hex-1-en 4,6-diselenida (17)</b>		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>35</sub> H <sub>38</sub> Fe <sub>2</sub> P <sub>2</sub> Se <sub>3</sub>
	<b>Peso molecular:</b>	869.174 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	5 %
	<b>Punto de fusión:</b>	Aceitoso
	<b>Apariencia:</b>	Polvo café
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	4.11 (10H, s, 2C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 3.77 (2H, m, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 3.91 (2H, m, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 7.11 (2H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.40 (2H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.55 (1H, m, C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	
<b>RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	88.99 (2C <sub>ipso</sub> Fc), 65.38 (C <sub>espiro</sub> ), 68.58 (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 67.23, 68.10 (C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 119.33 (3C), 123.79, 124.71 (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ).	
<b>RMN de <sup>31</sup>P (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	43.23 (2P, CPSe <sub>2</sub> Ph).	
<b>RMN de <sup>77</sup>Se (57.1 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ C ppm</b>	463.22 (C-Se).	
<b>FTIR (KBr)/cm<sup>-1</sup></b>	476, 743, 816, 1031, 1048, 1389, 1444, 1505, 1574, 1728, 1922, 2871, 2926, 2957, 3102	

## Mecanismos de reacción

### Síntesis de los compuestos 10 y 11

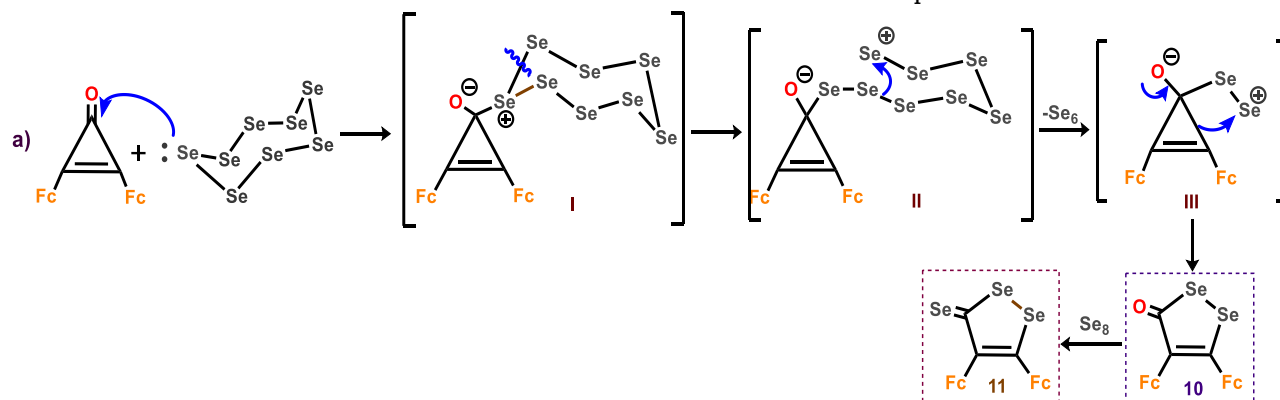
Los posibles mecanismos para la formación de los compuestos **9**, **10**, **11** y **12** se muestra en el esquema **43a-d**, en donde el selenio elemental puede actuar como nucleófilo, (Esquema **43a-c**) o como electrófilo (Esquema **43d**).

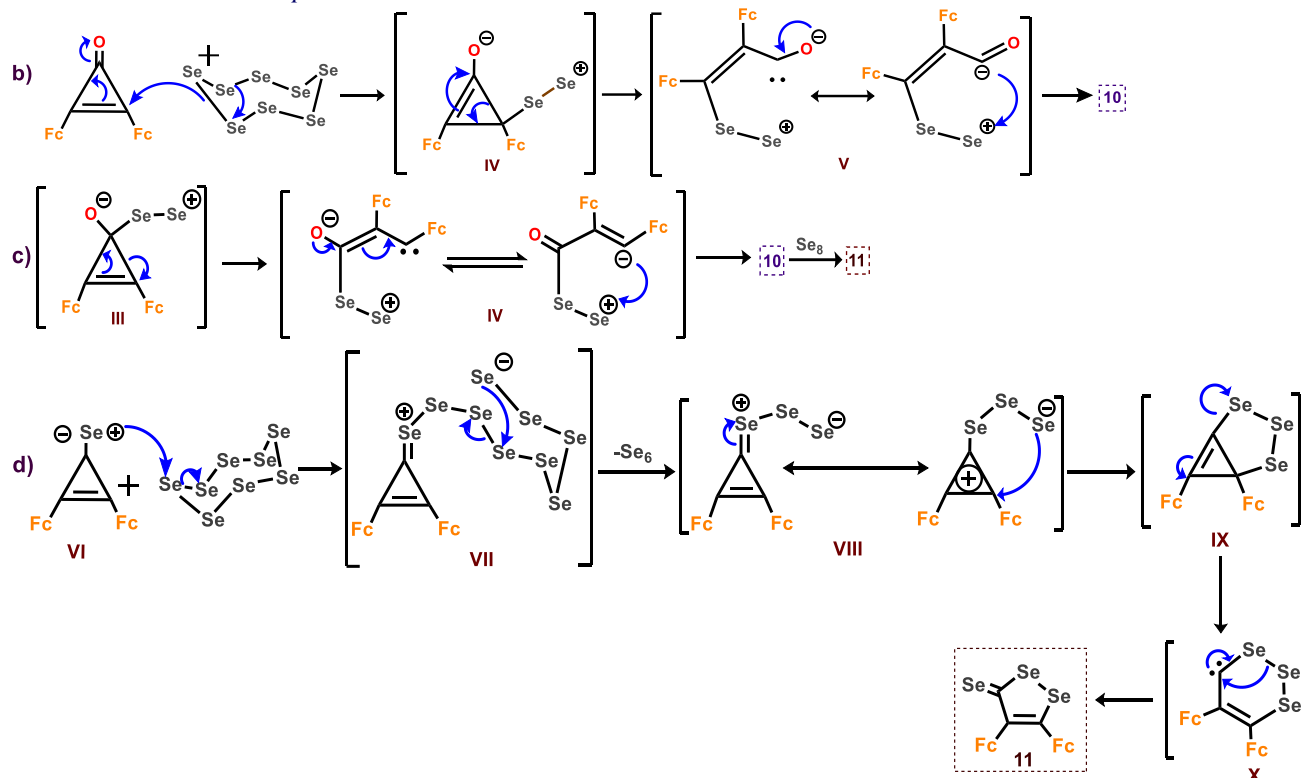
En el esquema **43a** se describe un ataque por parte de los electrones de la molécula de selenio elemental hacia los átomos de carbono C(1) de las ciclopropenonas, obteniendo el intermediario **I**. Por una pérdida de la molécula de selenio ( $\text{Se}_6$ ) da como resultado las especies intermediarias **III**, las cuales por medio de un arreglo intramolecular forman el producto (**10**); posteriormente, en presencia de un exceso de selenio elemental se realiza el cambio de grupo funcional de carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ) a selenona ( $\text{C}=\text{Se}$ ) para obtener el compuesto (**11**).

En el esquema **43b** se propone como primer paso, un ataque nucleofílico por parte de la molécula de selenio sobre el átomo de C(2) del anillo de tres miembros, obteniendo el intermediario **IV**, el cual no es estable, lo que promueve la apertura del ciclo de tres miembros, formando el intermediario **V**, el cual no es estable y conducirá a una posterior formación de un ciclo de cinco miembros, de donde se obtiene el compuesto (**11**).

El Esquema **43c** muestra que la posible formación de los productos de los compuestos **10** y **11** involucran el intermediario inestable inicial **III**, que experimenta una apertura de anillo de tres miembros dando como resultado la especie intermediara vinilcarbeno **IV**, cuyas transformaciones intramoleculares posteriores dan lugar los productos **10** y **11**.

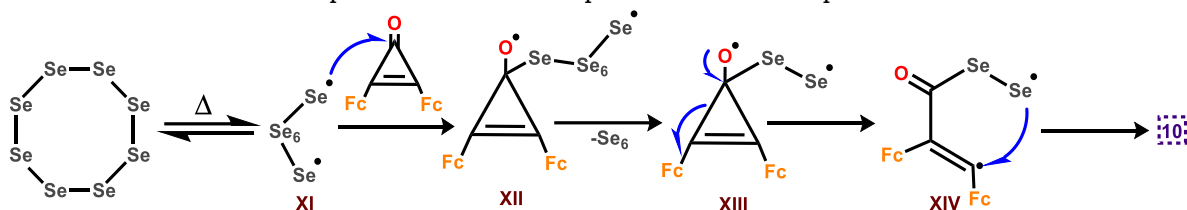
Además, el selenio puede actuar como electrófilo y llevar a la formación del compuesto **11** (Esquema **43d**) ya que los ataques nucleofílicos se llevan del átomo de selenio del grupo selenona ( $\text{C}=\text{Se}$ ) del anillo de tres miembros (compuesto **VI**) hacia los átomos de selenio  $\text{Se}_8$  (que funcionan como electrófilos) dando como resultado los intermediarios **VII**. La pérdida de la molécula de  $\text{Se}_6$  conduce a la formación de los intermediarios **VIII**, que estabilizan y llevan a cabo la formación del intermediario bicíclico **IX**. La estabilización del compuesto bicíclico con la apertura del anillo de tres miembros dará como resultado la formación del intermediario **X**, este mediante una transformación intramolecular se obtienen el compuesto **11**.





Esquema 43 (a-d) Posibles mecanismos para la formación de los compuestos 9, 10, 11 y 12 mediante ataques nucleofílicos y electrofílicos por parte de los átomos de selenio.

En el Esquema **44** se observa otra alternativa para la formación del compuesto **10**, mediante una cicloadición. Como primer paso, el selenio  $\text{Se}_8$  sufre una ruptura homolítica en alguno de los enlaces Se-Se en presencia de calor (**XI**), favoreciendo la formación del selenio biradical. Este biradical ataca al carbonilo, formando el intermediario **XII**, que, al perder una molécula de  $\text{Se}_6$  forma el intermediario **XIII**. Finalmente, el intermediario **XIII** sufre un rearrreglo intramolecular donde se aparean los radicales para formar el compuesto **10**.

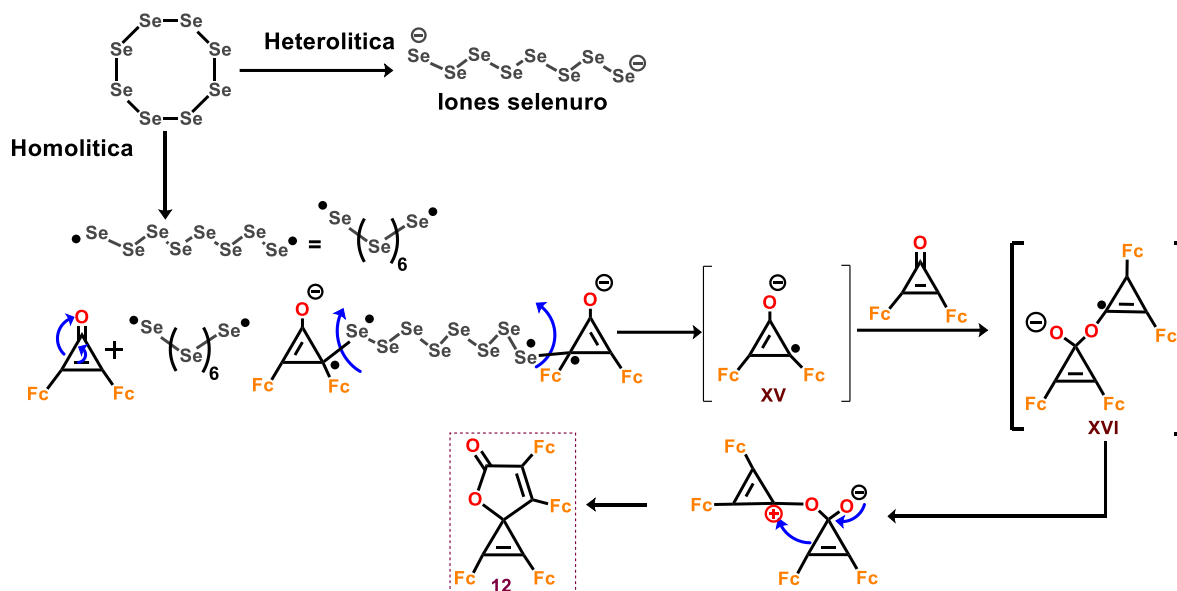


Esquema 44 Posible mecanismo para la formación del compuesto 10 mediante la formación de radicales libres en los átomos de selenio.

## Síntesis del compuesto 12

El selenio puede sufrir dos tipos de rupturas: homolíticas o heterolíticas. Después de sufrir una ruptura homolítica el selenio ataca a una molécula de ciclopropenona, lo cual favorece la formación de un radical libre en la molécula de la ciclopropenona.

Posteriormente este intermediario **XV** atacará nuevamente a otra molécula de ciclopropenona formándose el intermediario **XVI** que por medio de arreglos intramoleculares formará la espirolactona tetrasustituida (**12**) (Esquema **45**).

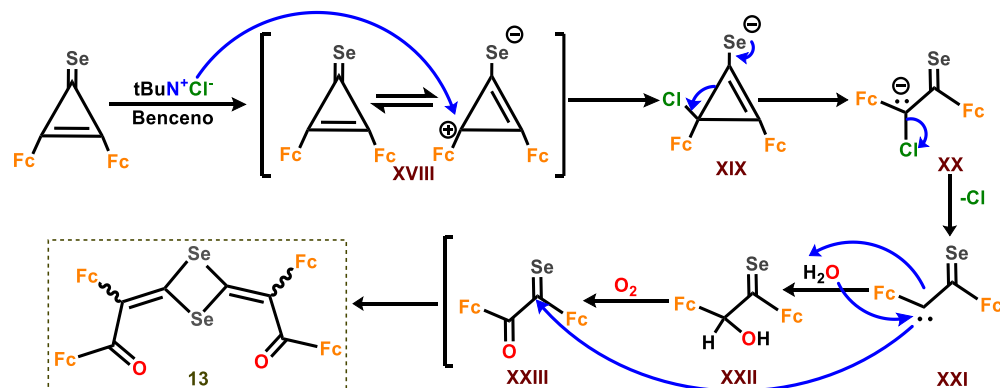


Esquema 45 Posible mecanismo para la generación del 1,2,6,7-tetraferrocenil-4-oxaspiro [2.4] hepta-1,6-dien-5-ona.

### Síntesis del compuesto 13

En presencia de cloruro de tetrabutilamonio, la 2,3-diferrocenilciclopropenona se encuentra estéricamente impedida, promoviendo la dimerización al formar el carbeno reactivo **XX**. Posteriormente, este carbeno reacciona con el agua presente del medio convirtiéndose rápidamente en la  $\alpha$ -hidroxi selenocetona **XXI**. Esta se oxida *in situ* para formar la  $\alpha$ -oxo selenocetona **XXII**; esta oxidación puede suceder gracias a la oxidación directa del carbeno **XX** con el oxígeno en presencia del cloruro de tetrabutilamonio.

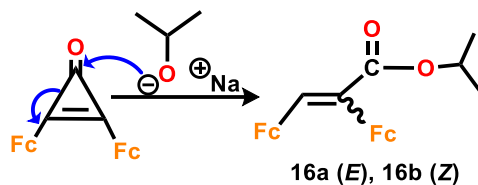
Finalmente sucede una cicloadición [2+2] de las selenocetonas formando los derivados (E,Z) y (Z,Z)-1,3-diselenoles, en este caso, solo se observó la formación del compuesto **13** (Esquema 46).



Esquema 46 Posible mecanismo para la formación del compuesto 13.

### Síntesis de los compuestos 15a y 15b

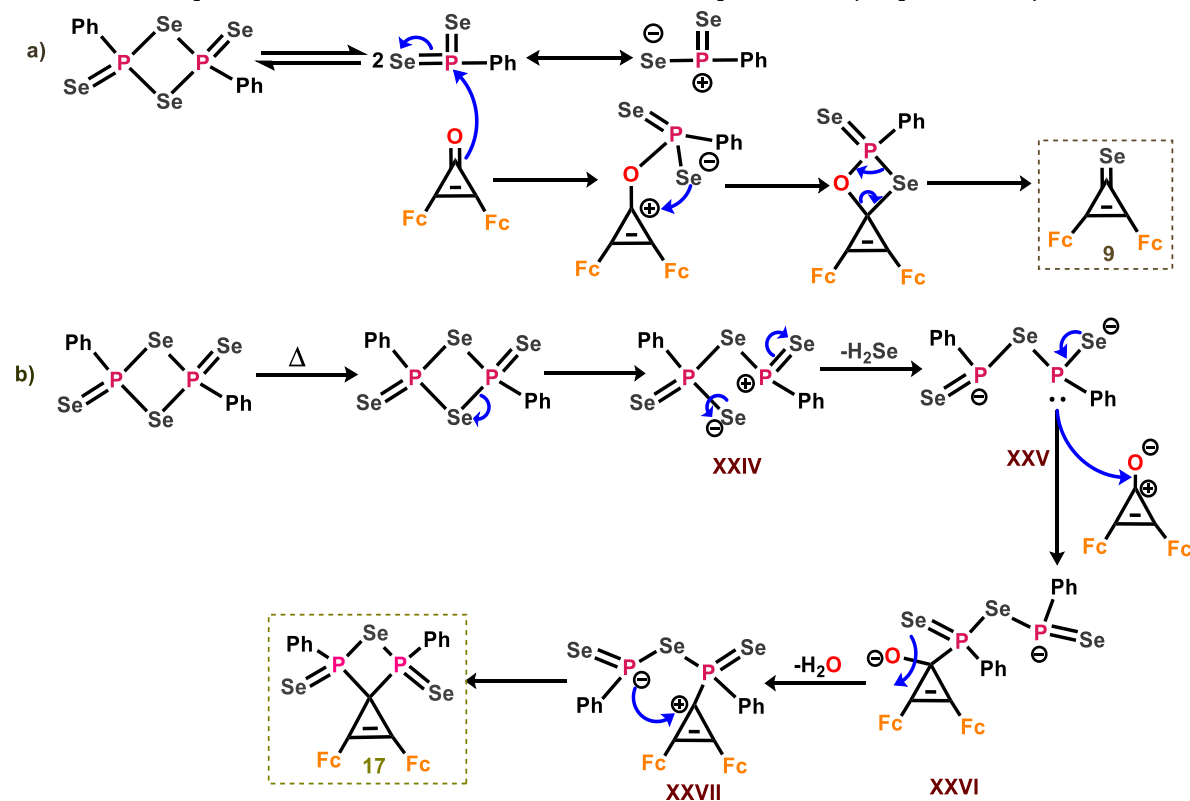
La base formada (isopropóxido de sodio) promueve un ataque nucleofílico al enlace C=O, provocando la ruptura (reducción) del ciclo de tres miembros, dando como resultado la formación de los productos **15a** y **15b** (Esquema 47).

Esquema 47 Posible mecanismo para la formación de los compuestos **15a** y **15b**.

## Síntesis de los compuestos **9** y **17**

El reactivo de Woollins puede fragmentarse homolíticamente, donde el fósforo se encuentra electrodeficiente, por lo que la cetona puede atacarlo electrofílicamente formando el enlace O-P, por lo que un par electrónico del enlace P-Se migra al selenio, formando una carga negativa sobre el selenio. Dicho selenio puede atacar el carbocatión formado adyacente al enol. Posteriormente se rompe el enlace C-O del enol, y se forma un doble enlace C-Se, formando el compuesto **9** (Esquema **48a**).

El reactivo de Woollins se fragmenta al aumentar la temperatura, formando el intermediario XXIV, la selenida formada reacciona con protones del medio por lo que se pierde una molécula de ácido selenhídrico, dejando al fósforo con un par electrónico libre que puede atacar nucleofílicamente al carbono deficiente de electrones (C1) de la 2,3-diferrocenilciclopropenona. El oxígeno de la ciclopropenona también reacciona con protones del medio y se libera en forma de agua, dejando un carbono electrodeficiente que nuevamente sufre un ataque nucleofílico por el otro fósforo presente en la molécula, formando el compuesto **17** (Esquema **48b**).

Esquema 48a-b Posible mecanismo para sintetizar los compuestos **9** y **17**.



## Conclusiones

- Es posible obtener heterociclos ferrocenilselenados a partir de la 2,3-diferrocenilciclopropenona con selenio elemental en medios no polares.
- La reactividad del selenio es similar a la del azufre, pues ambos pueden realizar reacciones de sustitución nucleofílica sobre el grupo cetona de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.
- El selenio puede actuar como electrófilo, nucleófilo o radical libre de manera que podemos obtener los diversos productos heterocíclicos ferrocenilselenados como la 2,3-diferrocenilciclopropenselenona, 1,2-diselenol-3-ona, y 1,2-diselenol-3-selenona (**9**, **10**, **11** y **13**).
- El selenio puede atacar las posiciones del C2 y C1 de la ciclopropenona, por lo que se pueden obtener los productos **9**, **10** y **11**.
- El reactivo de Woollins es un excelente agente selenante, pues permitió obtener los productos **9**, **10** y **11** en mayores proporciones, además, se obtuvo el producto espiránico **13**.
- Se obtuvo la difracción de rayos X, por medio de monocristales de los compuestos **10**, **12** y **15a**.



## Capítulo 5: Ferrocenilselenopirimidinas

### Resumen:

Las pirimidinas y sus derivados constituyen una clase muy importante de heterociclos, estas estructuras heterocíclicas se pueden encontrar en ácidos nucleicos, en vitaminas y diferentes fármacos, se conoce que la presencia de un sustituyente ferrocenílico en los heterociclos, puede proporcionar diversas características importantes como una mayor actividad biológica, y tener propiedades electroquímicas importantes. El selenio por su parte en moléculas puede tener actividades biológicas importantes debido a su importancia para los seres vivos.

De forma que, si se tienen moléculas que se conoce que por su estructura pueden tener actividades biológicas importantes, en conjunto con la sinergia del ferroceno y selenio, podemos obtener una familia de moléculas que puedan ser estudiadas para tener actividades electroquímicas y biológicas trascendentales.

En el presente capítulo se describe la metodología que permita la obtención de selenohidropirimidinas y pirimidinas funcionalizados con ferroceno. Posteriormente, este trabajo se enfoca en el estudio de la reactividad de las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocenílicas con selenourea, con el propósito de obtener selenohidropirimidinas. Se realiza su caracterización espectroscópica por técnicas espectroscópicas convencionales como RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , infrarrojo, análisis elemental y difracción de rayos X por monocristal.

### Hipótesis

La selenourea puede promover ataques nucleofílicos sobre la forma enólica de las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocenílicas de manera que se puede obtener una familia de heterociclos ferrocenílicos selenados.

### Objetivo General

Investigar la reactividad de las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocenílicas con selenourea, estudiando las mejores condiciones de reacción, así como la influencia de grupos electroattractores o electrodonadores en el anillo aromático

### Objetivos específicos

1. Estudiar las mejores condiciones de reacción con la finalidad de obtener como producto principal la selenohidropirimidinas.
2. Realizar la caracterización de los compuestos por técnicas espectroscópicas convencionales como RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , infrarrojo, análisis elemental y difracción de rayos X por monocristal.

### 5.1 Pirimidinas

Las pirimidinas son heterociclos aromáticos con dos átomos de nitrógeno, en las posiciones 1 y 3 del anillo de 6 miembros, difícilmente puede sufrir sustitución electrofílica aromática debido

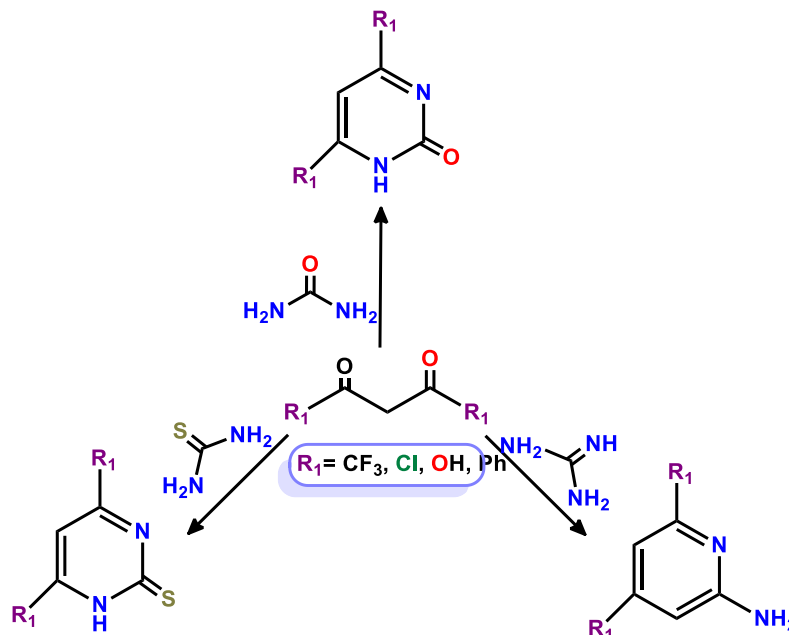
a que los átomos de nitrógeno en el anillo aumentan la deslocalización de los electrones  $\pi$  y la hacen menos energética, pero son susceptibles a sustituciones nucleofílicas aromáticas.<sup>188</sup>

### 5.1.1 Síntesis de pirimidinas

En la actualidad se conocen tres métodos diferentes para la obtención de pirimidinas: i) condensación de una unidad con tres átomos de carbono a una especie que tenga el enlace N-C-N, ii) condensación de la formamida con compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos o con sus precursores a temperaturas elevadas y iii) adición de un fragmento C-N a una molécula que contenga la secuencia de C-C-C-N.

#### 5.1.1.1 Condensación de una unidad con tres átomos de carbono a una especie que tenga el enlace N-nitrilo

Esta puede ser:  $\beta$ -dialdehído,  $\beta$ -cetoéster, éster malónico  $\beta$ -cetoaldehído  $\beta$ -cetonitrilo o cualquier otra combinación de estos dos grupos funcionales. Mientras que la especie con enlace N-nitrilo puede ser tiourea, amidina, urea o guanidina,<sup>189</sup> utilizando el método de síntesis de Pinner, quien comenzó a estudiar la reactividad de las pirimidinas desde 1884 (Esquema 49).<sup>190</sup>



Esquema 49 Modificaciones a la síntesis de Pinner.

#### 5.1.1.2 Condensación de la formamida con compuestos $\beta$ -dicarbonílicos o con sus precursores a temperaturas elevadas

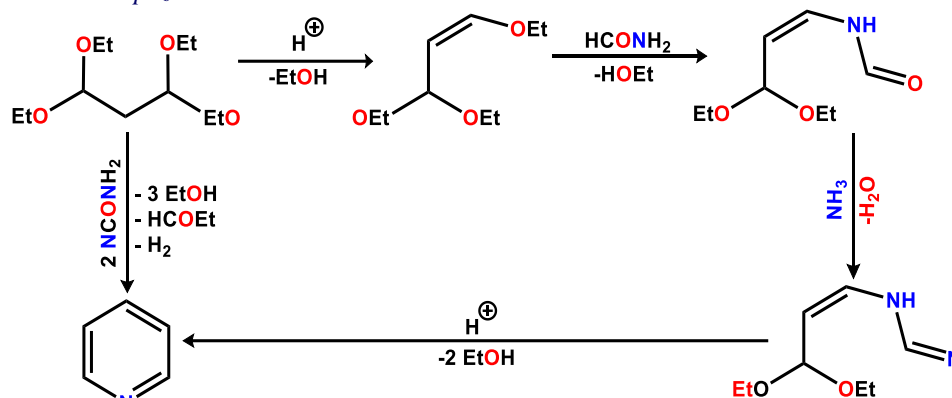
La condensación se puede utilizar para obtener pirimidinas sustituidas en posición 2, mediante la condensación de la formamida con compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos o con sus precursores a temperaturas elevadas. Por ejemplo, la síntesis de Berereck (Esquema 50), en la cual se condensa el 1,1,3,3-tetraetoxipropano con formamida en fase gaseosa a 210 °C.<sup>191</sup>

<sup>188</sup> Gilchrist, Thomas Lonsdale G. (1997) "Heterocyclic Chemistry". Edit. Longman TL, Nueva York.

<sup>189</sup> Paquette Leo A. (1999) "Fundamentos de Química Heterocíclica". Edit. Limusa. 310 pp.

<sup>190</sup> Palanki MS, Erdman PE, Gayo-Fung LM. (2000) *J Med Chem.* 43, 3995-4004.

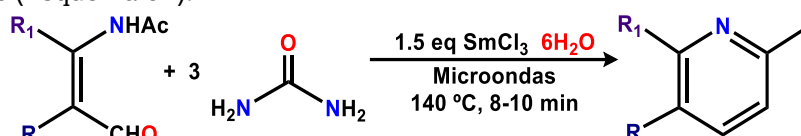
<sup>191</sup> Bredereck H, Gompper L.R., Herlinger H. (1958) *Volume. 91*, 2832-2849



Esquema 50 Síntesis de Berereck para obtener pirimidinas.

### 5.1.1.3 Adición de un fragmento C-N a una molécula que contenga la secuencia de C-C-C-N.

Es un método de síntesis de pirimidinas a partir de  $\beta$ -formilnamida utilizando urea como fuente de amoníaco, se utiliza  $\text{SmCl}_3$  para catalizar la reacción que se lleva a cabo mediante radiación de microondas (Esquema 51).<sup>192</sup>

Esquema 51 Síntesis de pirimidinas a partir de  $\beta$ -formilnamida.

## 5.2 Actividad biológica

Las pirimidinas siguen siendo atractivas en numerosas investigaciones por su versátil actividad biológica, principalmente en purinas, quinazolininas, piridopirimidinas, triazolopirimidinas, pirazolpirimidinas, pirimidiazinas, furopirimidinas y piralopirimidinas. De estas, destacan las triazolopirimidinas debido a la cantidad de fármacos que se han derivado de esta, así como su actividad biológica, principalmente en la farmacéutica veterinaria.<sup>193, 194, 195</sup>

Las pirimidinas y sus derivados son considerados importantes en el ámbito farmacéutico, fertilizantes y plaguicidas. Se ha reportado que gran número de derivados de pirimidinas muestran propiedades antimicrobianas,<sup>196, 197</sup> antitumorales,<sup>198</sup> antivirales,<sup>199</sup> anticancerígenas,<sup>200</sup> antibacterianas,<sup>201</sup> sedantes, relajantes musculares, anticonvulsivos,<sup>202, 203</sup> antiinflamatorias,<sup>204</sup> antioxidantes,<sup>205</sup> antiepilépticas,<sup>206</sup> analgésicas<sup>207</sup> y fungicidas<sup>208</sup>.

<sup>192</sup> Barthakur M. G., Borthakur M., Devi P., Saikia C. J., Saikia A., Bora U., Chetia A., Boruah R. C. (2007) *Synlett*. 223-226.

<sup>193</sup> Om P., Rajesh K., Ravi K., Prikshit T., Kuhad R.C. (2007) *Eur J Med Chem*. 42, 868-872.

<sup>194</sup> Guetzoyan Lucie J., Spooner Robert A., Lord Mike J., Roberts Lynne M., Clarkson Guy J. (2010) *Eur J Med Chem*. 45, 275-283.

<sup>195</sup> Sunderhaus J.D., Dockendorff C., Martin S.F. (2009) *Tetrahedron*. 65 (33), 6454-6469.

<sup>196</sup> Baraldi P.G., Pavani M.G., Nunez M. (2002) *Bioorg Med Chem*. 10, 449-456.

<sup>197</sup> Kumar N., Singh G., Yadav A.K. (2001) *Heteroat Chem*. 12, 52-56.

<sup>198</sup> Gangjee A., Vidwans A., Elzein E., McGuire J.J., Queener S.F., Kisliuk R.L. (2001) *J Med Chem*. 44, 1993-2003.

<sup>199</sup> Nasr M.N., Gineinah M.M. (2002) *Arch Pharm*. 335, 289-295.

<sup>200</sup> Fathalla O.A., Zeid I.F., Haiba M.E., Soliman A.M., Abd-Elmoez S.I., El-Serwy W.S. (2009) *World J Chem*. 4, 127-132.

<sup>201</sup> Ravi K., Reshmi Saurabh R.N., Sudha D., Jitender K.S., Om P. (2009) *Eur J Med Chem*. 44, 2260-2264.

<sup>202</sup> Hossein H., Marjan N.A. (2003) *BMC Pharmacol*. 3, 1-6.

<sup>203</sup> Mohana N., Prasanna Kumar N., Mallesha L. (2013) *Drug Invention Today's*. 5, 216-222.

<sup>204</sup> Sun X.Y., Hu C., Deng X.Q., Wei C.X., Sun Z.G., Quan Z.S. (2010) *Eur J Med Chem*. 45, 4807-4812.

<sup>205</sup> Shih M.H., Ke F.Y. (2004) *Bioorg Med Chem*. 12, 4633-4643.

<sup>206</sup> Castel-Branco M.M., Alves G.L., Figueiredo I.V., Falcao A.C., Caramona M.M. (2009) *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 31, 101-106.

<sup>207</sup> Sondhi S.M., Johar M., Rajvanshi S. (2001) *Aust J Chem*. 54, 69-74.

<sup>208</sup> Kumar A., Sinha S., Chauhan P.M. (2012) *Bioorg Med Chem Lett*. 12, 667-669.

Las pirimidinas son constituyentes esenciales de células para todos los seres vivos.<sup>209</sup> En la naturaleza podemos encontrar compuestos que contienen pirimidina en su estructura (Figura 52), por ejemplo, en ácidos nucleicos como uracilo, timina y citosina (fundamentales para el ADN), también el ácido orótico, que es un intermediario en la biosíntesis de muchas pirimidinas existentes en la naturaleza, a su vez, puede ser empleado como fármaco en el tratamiento de desórdenes metabólicos. La pirimidina es fundamental en la estructura de vitaminas, un ejemplo es la tiamina (vitamina B1). Algunas pirimidinas naturales tienen propiedades como antibióticos, como la bacimetrina. Las pirimidinas también pueden formar alcaloides, como la vasicina, que posee actividad broncodilatadora.

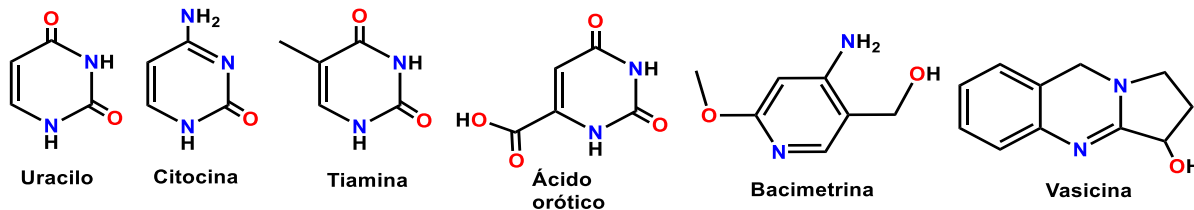


Figura 52 Pirimidinas naturales con actividad biológica.

Debido al papel esencial que desempeñan los ácidos nucleicos como metabolitos en los procesos de la división celular, se han diseñado antimetabolitos con base en estos, por lo que son un tema de gran interés en la síntesis de nuevos fármacos, gracias a que las pirimidinas pueden emplear terapéuticamente como agentes antineoplásicos o antivíricos. Por ejemplo, el 5-fluorouracilo es un inhibidor de la enzima timidilato sintetasa, responsable de la biosíntesis del ácido timidílico que inhibe la duplicación celular. Este compuesto se utiliza terapéuticamente como agente antitumoral, especialmente para combatir cáncer de mama, colon y recto.

Las pirimidinas son hidrofóbicas y, en el pH fisiológico neutro de las células, son relativamente insolubles en agua, pero al basicificar o acidificar el pH, las purinas y pirimidinas se convierten a su forma cargada ionizada, por lo que su solubilidad incrementa.<sup>210</sup>

A partir de los principios moleculares que inspiraron a la síntesis del 5-fluorouracilo, se diseñaron diversos nucleósidos análogos de las pirimidinas, de los cuales, algunos presentaron actividad antiviral. Los compuestos 5-bromodesoxiurina, 5-yododesoxiuridina y 5'-amino-5-yododesoxiuridina son algunos de los más representativos.

La 5-fluorocitosina se ha utilizado como antileucémico y agente antifúngico. La gemcitabina es un nucleósido derivado de la citosina y de la 2,2-difluorodesoxirribosa con propiedades antitumorales, debido que es un derivado trifosforilado en posición 5' es una antimetabolito de la biosíntesis de ADN. En general, los derivados de estos compuestos son antimetabolitos (Figura 53).<sup>211</sup>

<sup>209</sup> Sasada T., Kobayashi F., Sakai N., Konakahara T. (2009) *Org. Lett.* 11 (10), 2161–2164.

<sup>210</sup> Takahashi S., Sugimoto N. (2020) *Chem. Soc. Rev.* 49, 8439.

<sup>211</sup> Delgado A., Minguillon C., Joglar, J. (2003) *Introducción a la Química Terapéutica*. 2ª Edición, Editorial Diaz Santos, Madrid, 29, 497.

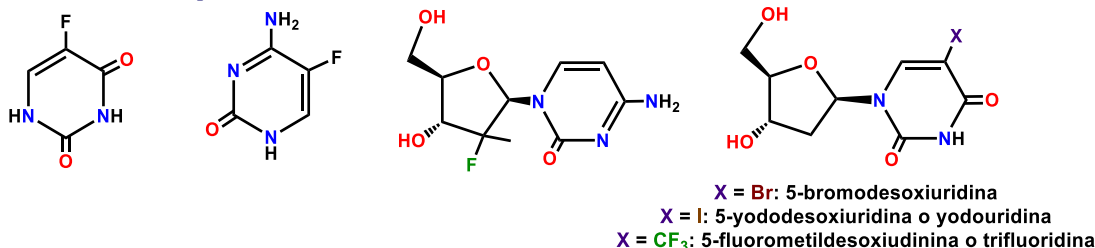


Figura 53 Antimetabolitos de ácidos nucleicos.

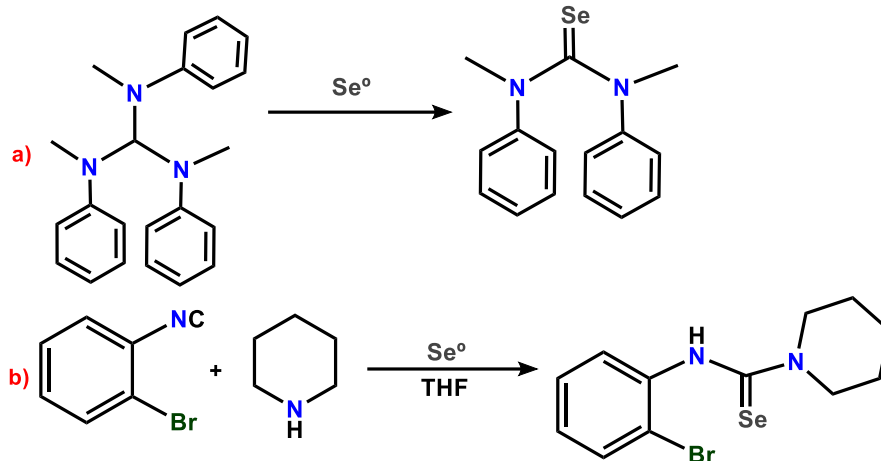
## 5.2 Selenourea

Las selenoureas son compuestos organoselenados que tienen dos grupos aminos a ambos lados del grupo funcional selenocarbonil ( $\text{C}=\text{Se}$ ). Fue sintetizada por primera vez en 1884 por el químico francés Auguste Victor Louis Verneuil partiendo de hidrogenoseleniuro y cianamida. Actualmente, se conocen diversos métodos de síntesis para selenourea y sus derivados.<sup>212, 213, 214</sup> Las selenoureas se han utilizado como precursores para la síntesis de heterociclos que contienen selenio.<sup>215, 216, 217</sup> Se ha encontrado que los derivados de este compuesto presentan actividad medicinal y farmacéutica debido a las diversas propiedades biológicas que los compuestos selenados poseen.<sup>218, 219, 220</sup>

### 5.2.1 Síntesis de heterociclos azoselenados

#### 5.2.1.1 Usando selenio elemental

La manera más simple de sintetizar selenoureas es utilizando selenio elemental (Esquema 52), además de que permite obtener una gran variedad de N,N'-disustituidas selenoureas cíclicas, en reacciones libres de disolvente y a altas temperaturas.



<sup>212</sup> Hope A.A. (1964) *Acta Chem Scand.* 18, 1800.

<sup>213</sup> Koketsu M., Ishihara H. (2006) *Curr Org Synth.* 3, 439-4555.

<sup>214</sup> Thomas W. (2011) "Organoselenium chemistry: Synthesis and Reactions". Wiley-VCH Verlag and CO. KGaA ed.

<sup>215</sup> Muges G., du Mont W., Sies H. (2001) *Chem Rev.* 101, 2125-2179.

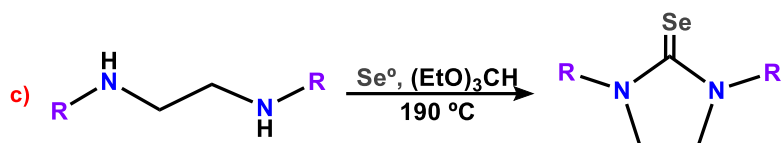
<sup>216</sup> Ninomiya M., Garud DR., Koketsu M. (2010) *Heterocycles.* 81, 2027-2055.

<sup>217</sup> Sekov IV., Serove TM., Proshin AN., Bachurin SO. (2015) *Russ J Org Chem.* 51, 471-490.

<sup>218</sup> Koketsu M., Ishihara H. (2003) *Curr Org Chem.* 7, 175-185.

<sup>219</sup> Ninomiya M., Garud DR., Koketsu M. (2011) *Coor Chem Rev.* 255, 2968-2990.

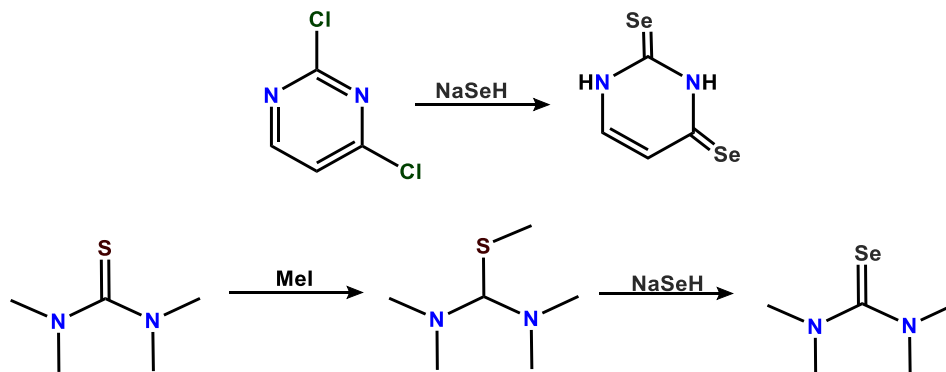
<sup>220</sup> Hussin RA., Badshah A., Shah A. (2014) *Appl Organometal Chem.* 28, 61-73.



Esquema 52a-c Síntesis de selenourea utilizando Se°.

### 5.2.1.1 Usando hidroselenida de sodio

En 1956 se sintetizó la primera selenopirimidina utilizando 2,4-dicloropirimidina con NaSeH (especie nucleofílica de selenio)<sup>221</sup>. Además, en compuestos tionados, permite realizar la sustitución nucleofílica de S por Se, ya que se busca sustituir el átomo de S por el ion HSe<sup>-</sup>, como reportó Daniel L. Klayman y Robert J. Shine (Esquema 53).<sup>222</sup>



Esquema 53 Síntesis de selenourea utilizando NaSeH.

## 5.3 Compuestos ferrocenílicos azoselenados y su actividad biológica

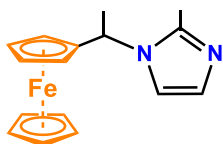


Figura 54 Estructura del ferrocenilazoles.

Los compuestos metalados son fundamentales en procesos biológicos, por ello, son más estudiados que las moléculas base libres, un ejemplo de esto son las sales de los ferrocenilalquiazoles (Figura 54) que tienen aplicaciones anticancerígenas, antimicrobianas, propiedades derivadas de los heterociclos ferrocenílicos, ya que estos presentan actividad biológica ligada a una catálisis actividad biológica puede ser anti-anémica, antibacterial, antitumoral o fungicida.<sup>223, 224</sup>

En cuanto a sus aplicaciones en la medicina, su incorporación entre compuestos orgánicos se ha convertido en un valioso conjunto de herramientas para desarrollar derivados eficientes para tratar una variedad de enfermedades,<sup>265, 225, 226, 227</sup> incluidos los selenocompuestos.

Se estudiado la inclusión del átomo de Se mediante estructuras N-heterocíclicas de selenazoles y selenadiazoles para el desarrollo de complejos antibacterianos. También se han informado algunos compuestos en los que el átomo de Se y ferroceno están unidos a través de una interacción de enlace directo que forma un grupo selenoéter.

<sup>221</sup> Mautner HG. (1956) *J Am Chem Soc.* 78, 5292-5294.

<sup>222</sup> Klayman DL., Shine RJ. (1968) *Chem Commun.* 137, 372-374.

<sup>223</sup> Xie, Y.; Pan, X.; Zhao, B.; Liu, J.; Shin, D.; Zhang, J.; Zheng, L.; Miao, J. *Organomet. Chem.* 693, (2008) 1367.

<sup>224</sup> Ludwig, B.; Correia, J.; Kühn, F. *Coordination Chemistry Reviews.* 396, (2019) 22.

<sup>225</sup> Braga, S.S. and Silva, A.M.S. (2013) *Organometallics.* 32, 5626-5639.

<sup>226</sup> Peter S, Aderibigbe BA. (2019) *Molecules.* 24, 3604.

<sup>227</sup> Ludwig B., Correia J., Kühn F. (2019). *Coordination Chemistry Reviews.* 396, 22-48.

Existe una serie de conjugados de carbohidrato de ferroceno con puente de calcógeno-triazol con una actividad citotóxica mejorada de los conjugados que contenían selenio en comparación con sus análogos azufrados (Figura 55).<sup>228</sup>

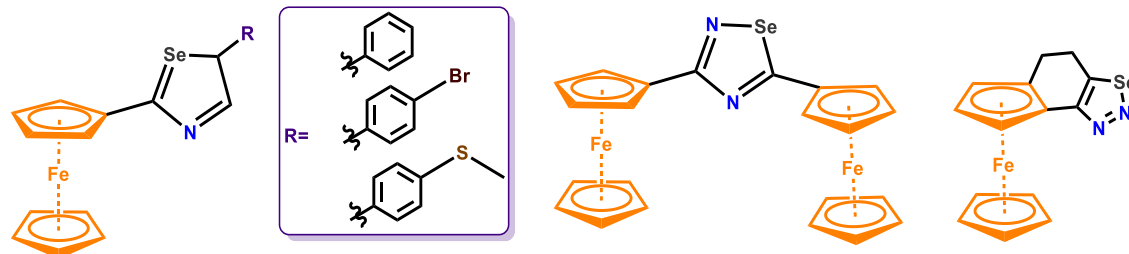


Figura 55 N-Heterociclos ferrocenilselenados

Se demostró que la nueva combinación de ferroceno y selenazoles/selenadiazoles es favorable para la actividad biológica, ya que se descubrió que estos compuestos tenían actividad biológica, especialmente contra *E. coli* y *P. aeruginosa*, uno de ellos obtuvo un valor MIC comparable al del cloranfenicol.<sup>229</sup> Posteriormente se estudió la contribución de un anillo de ferroceno fusionado a un selenadiazol y su comparación con su análogo orgánico. Este compuesto no solo fue más potente que el derivado fusionado con benzo, sino que también mostró un efecto antiproliferativo en las células de cáncer de ovario, con una actividad similar a la producida por el cisplatino.<sup>230</sup>

En el grupo de trabajo del investigador Pankaj Sharma se han sintetizado nuevas sales de imidazolio que contienen calcógenos (Se y Te) coordinados a compuestos ferrocenilicos. Estas sales de imidazolio se utilizaron como precursores para la síntesis de ferrocenil-NHC selenonas (Figura 56), Ag-NHC y complejos iónicos de paladio (II) donde el ligante de imidazolio actúa como catión. Para la síntesis del complejo Pd-NHC (Se, CNHC) a partir de sales de imidazolio es necesaria la formación de carbenos, para lograr acoplamiento C-C. Posteriormente se estudió el empleo de estos compuestos como catalizadores en reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura<sup>231</sup>

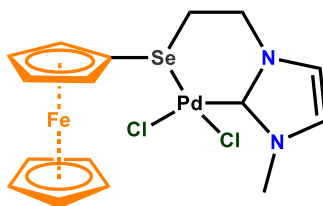


Figura 56 ferrocenil-NHC selenona coordinada a cloruro de Pd (II).

A su vez, el grupo de trabajo del investigador López-Cortés ha estudiado la actividad biológica y la utilidad sintética que presentan los compuestos ferrocenilselenados. Han reportado la síntesis de compuestos anfífilicos  $\pi$ -conjugados como la ferrocenilselenoamida (Figura 57), donde el grupo ferrocenilo es un grupo donante que forma un sistema  $\pi$  conjugado con el selenio. Estos dos compuestos formaron monocapas de Langmuir (L) en la interfaz aire-agua.<sup>232</sup>

<sup>228</sup> Panaka S., Trivedi R., Jaipal K., Giribabu L., Sujitha P., Kumar C.G., Sridhar B. (2016) *J. Organomet. Chem.* 813, 125–130.

<sup>229</sup> Al-Rubaie A.Z., Al-Jadaan S.A.S., Muslim S.K., Saeed E.A., Ali E.T., Al-Hasani A.K.J., Al-Salman H.N.K., Al-Fadal S.A.M., (2014) *J. Organomet. Chem.* 774, 43–47.

<sup>230</sup> Pasinszki T., Dzsotjan D., Lajgut G.G., Harmat V., Bor A., Zupko I., Csampai A. (2018) *J. Organomet. Chem.* 863, 70–76.

<sup>231</sup> Gonzalez R., Azpiroz R., Sharma P., Villamizar C., Anzaldo B., Pérez-Flores F.J., Toscano R.A. (2020) *Inorganica Chimica Acta.* 506, 119531

<sup>232</sup> Lazo-Jiménez R.E., Ortega-Alfaro M.C., López-Cortés J.G., Chávez-Carvayar J.A., Ignés-Mullol J., Sagués F., Álvarez-Venicio V., Carreón-Castro M.P. (2014) *MRS Online Proceedings Library* 1613, 67–72

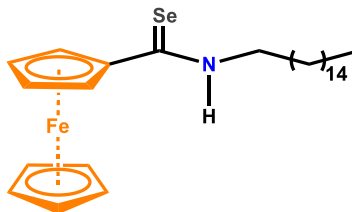


Figura 57 ferrocenilselenoamida.

También han sintetizado ferrocenilselenoamidas ( $\text{FcSeNH}-(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2(\text{R})\text{OH}$ ,  $n = 1, 2, 3$  y  $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$ ) mediante desmetalización selectiva de complejos de aminocarbeno de Fischer. Los resultados de los ensayos de SRB muestran que estos compuestos tienen una buena potencia anticancerígena superior al tamoxifeno y al cisplatino, con valores de  $\text{IC}_{50}$  que oscilan entre 4.5 y 13.32  $\mu\text{M}$  frente a líneas celulares de cáncer de mama humano.

El diseño molecular de estos compuestos bioactivos considera que estos sistemas podrían formar una interacción de enlace de hidrógeno débil,<sup>233</sup> porque esta interacción podría proporcionar un equilibrio entre una conformación cerrada, mejorando sus propiedades lipofílicas y aumentando su permeabilidad a través de la membrana celular, mientras que, en la conformación abierta los grupos polares podrían solvotarse y, por lo tanto, ser más solubles en agua. También se encontró que el grupo hidroxilo es esencial para su actividad citotóxica ya que podría permitir una interacción específica con el objetivo molecular.<sup>234</sup>

El compuesto N-(2-Hidroxietil)-N-metilferroceneselenoamida presentó una excelente actividad biológica (Figura 58).<sup>235</sup>

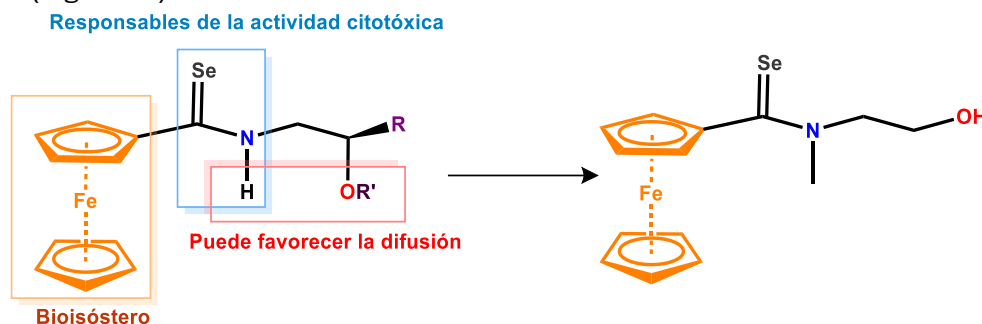


Figura 58 N-(2-hidroxietil)-N-metilferroceneselenoamida: compuesto con actividad biológica.

Sintetizaron una serie de aril y heteroaril(hidroxil)etilselenoamidas, en una secuencia one pot basada en la desmetalización aminólisis/selenativa de los complejos de etoxicarbeno de Fischer, para obtener pequeñas moléculas citotóxicas. Sin embargo, la ferrocenilselenoamida (Figura 59) sintetizada no presentó una actividad biológica destacable.<sup>236</sup>

<sup>233</sup> Jeffrey, G.A. (1997) "An Introduction to Hydrogen Bonding". Oxford University Press: Oxford.

<sup>234</sup> (a) Steiner, T. (2002) *Angew. Chem., Int. Ed.* 41, 48–76. (b) Ju, J.; Park, M.; Suk, J.; Lah, M. S.; Jeong, K.-S. (2008) *Chem. Commun.* 3546–3548. (c) Kuhn, B.; Mohr, P. Stahl M. (2010) *J. Med. Chem.* 53, 2601–2611.

<sup>235</sup> Gutiérrez-Hernández A.I., López-Cortés J.G., Ortega-Alfaro M.C., Ramírez-Apan M.T., Cázares-Marinero J.J., Toscano R.A. (2012) *Med. Chem.* 55, 10, 4652–4663.

<sup>236</sup> García-López J. G., Gutiérrez-Hernández A.I., Toscano R. A., Ramírez-Apan M. T., Terrón J. A., Ortega-Alfaro M. C., López-Cortés J. G. (2021) *Arkivoc.*13-24.



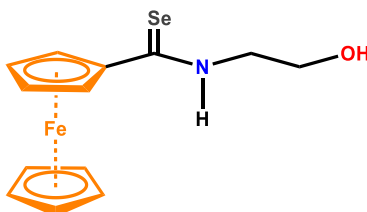
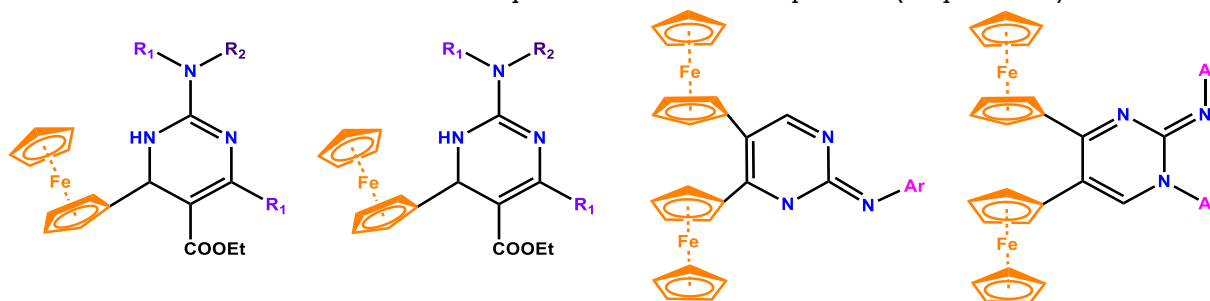


Figura 59 ferrocenilselenoamida.

En el grupo de trabajo de la Dra. Klimova se ha investigado la actividad biológica de etil-2-amino-6-ferrocenil-1,6-dihidropirimidina-5-carboxilatos y etil-2-amino-6-ferrocenilpirimidinas 5-carboxilatos<sup>237</sup>, así como 2-arilimino(diferrocenil)- y (di-*p*-anisil)dihidropirimidinas, donde además se estudió la actividad electroquímica de dichos compuestos (Esquema 53).<sup>238</sup>

Esquema 54 Síntesis de etil-2-amino-6-ferrocenil-1,6-dihidropirimidina-5-carboxilatos, etil-2-amino-6-ferrocenilpirimidinas-5-carboxilatos, 2-arilimino(diferrocenil)- y (di-*p*-anisil)dihidropirimidinas.

## Metodología

### Sección C. Síntesis de las materias primas

Las condensaciones de Claisen-Schmidt son el método más común para sintetizar cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas bajo condiciones homogéneas, utilizando alcoholes como medio de reacción e hidróxido de sodio como base.<sup>239, 240</sup> Las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas son compuestos importantes dentro de la química orgánica ya que tienen una estructura que poseen muchos productos naturales, así como diversos fármacos. Las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas o 1,3-diaril-2-propen-1-onas han demostrado poseer actividad biológica como fungicida,<sup>241, 242, 243</sup> antimicrobiano,<sup>244, 245</sup>

<sup>237</sup> Klimova E.I., Sanchez García J.J., Klimova T., Ramírez Apan T., Vázquez López E.A., Flores-Alamo M., Martínez García M. (2012) *Journal of Organometallic Chemistry*. 708-709, 37-45.

<sup>238</sup> Klimova E.I., Vázquez López E.A., Flores-Alamo M., Ortiz-Frade L.A., Hernández-Sánchez G., Sotelo Domínguez V.H., Martínez García M. (2011) *J Heterocyclic Chem.* 49, 1156-1163.

<sup>239</sup> Méndez D., Klimova E., Klimova T., Fernando L., Hernández S., Martínez M. (2003) *J. Organomet. Chem.* 679, 10-13.

<sup>240</sup> Delgado-Rivera SM. (2017) *Inorganica Chimica Acta*. 468, 245-251.

<sup>241</sup> Bag S., Ramar S., Degani MS. (2009) *Med Chem Res.* 18, 309-316.

<sup>242</sup> Lahtchev KL., Batovska DI., Parushev SP., Ubiyovk VM., Sibirny AA. (2008) *Eur J Med Chem.* 43, 2220-2228.

<sup>243</sup> Mostahar S., Katun P., Islam A. (2007) *J Biol Sci.* 7, 514-519.

<sup>244</sup> Yayli N., Ucuncu O., Yasar A., Kucuk M., Akyuz E., Karaoglu SA. (2006) *Turk J Chem.* 30, 505-514.

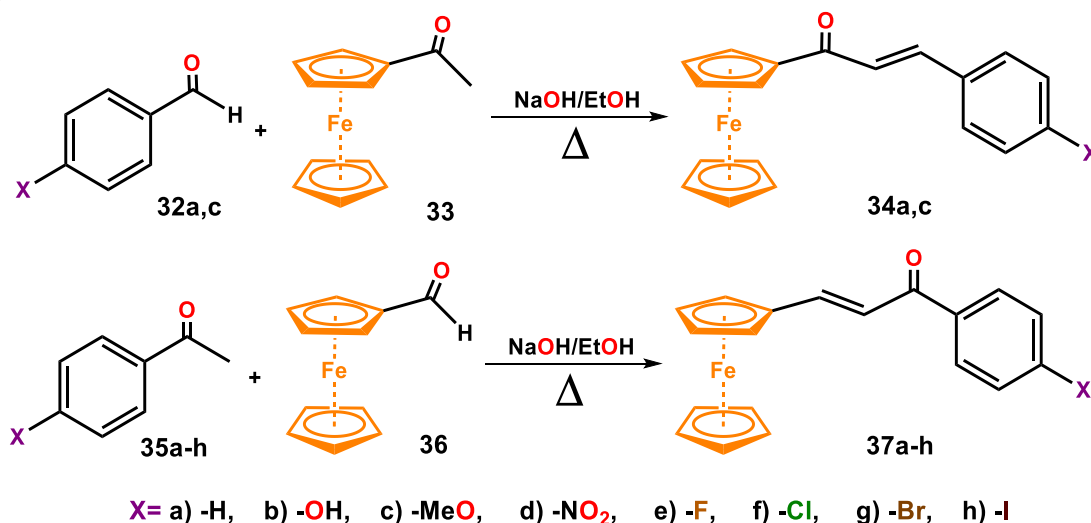
<sup>245</sup> Trivedi AR., Dodiya DK., Ravat NR., Shah VH. (2008) *Arkivoc.* (XI), 131-141.

## Síntesis de heterociclos ferrocenilselenados

246, 247, 248 anticonvulcionante,<sup>249</sup> antioxidante,<sup>250, 251, 252, 253</sup> antiprotozoario,<sup>254</sup> antitricomonal,<sup>255</sup> antimalárico,<sup>256, 257, 258, 259, 260</sup> antiinflamatorio,<sup>261</sup> inhibidor de tripsina<sup>262</sup> y anticancerígeno.<sup>263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271</sup>

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

Para realizar la síntesis de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocenilicas se realiza a partir de acetilferroceno o ferrocenilcarbaldehído con su respectiva 4-R-acetofenona en 20 mL de etanol con NaOH 1M. La reacción se mantiene a reflujo y agitación durante 1 hora. Posteriormente el producto se purifica recristalizándolo en EtOH frío y filtrando el producto a vacío. (Esquema 55).<sup>272</sup>



Esquema 55 Síntesis de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocenilicas.

- <sup>246</sup> Sivakumar PM., Ganesan S., Veluchamy P., Doble M. (2010) *Chem Biol Drug Des.* 76, 407–411
- <sup>247</sup> Opletalova V. (2000) *Cesk Slov Farm.* 49, 278–284.
- <sup>248</sup> Katade S., Phalgune U., Biswas S., Wakharkar R., Deshpande N. (2008) *Indian J Chem.* 47B, 927–931.
- <sup>249</sup> Kaushik S., Kumar N., Drabu S. (2010) *Pharm Res.* 3, 257–262.
- <sup>250</sup> Vasilev RF., Kancheva VD., Fedorova GF., Batovska DI., Trofimov AV. (2010) *Kinet Katal.* 51, 507–515.
- <sup>251</sup> Sivakumar PM., Prabhakar PK., Doble M. (2010) *Med Chem Res.* 19, 1–17.
- <sup>252</sup> Vogel S., Ohmayer S., Brunner G., Heilmann J. (2008) *Bioorg Med Chem.* 16, 4286–4293.
- <sup>253</sup> Cheng JH., Hung CF., Yang SC., Wang JP., Won SJ., Lin CH. (2008) *Bioorg Med Chem.* 16, 7270–7276.
- <sup>254</sup> Lunardi F., Guzela M., Rodrigues AT., Corre R., Eger-Mangrich I., Steindel M., Grisard EC., Assreyu J., Calixto JB., Santos ARS. (2003) *Antimicrob Agents Chemother.* 47, 1449–1451.
- <sup>255</sup> Oyedapo AO., Mankanju VO., Adewunmi CO., Iwalewa EO., Adenowo TK. (2004) *Afr J Trad CAM.* 1, 55–62
- <sup>256</sup> Motta LF., Gaudio AC., Takahata Y. (2006) *Internet Electron J Mol Des.* 5, 555–569.
- <sup>257</sup> Awasthi SK., Mishra N., Kumar B., Sharma M., Bhattacharya A., Mishra LC., Bhasin VK. (2009) *Med Chem Res.* 18, 407–420.
- <sup>258</sup> Lim SS., Kim HS., Lee DU. (2007) *Bull Korean Chem Soc.* 28, 2495–2497.
- <sup>259</sup> Wu X., Wilairat P., Go MN. (2002) *Bioorg Med Chem Lett.* 12, 2299–2302
- <sup>260</sup> Liu M., Wilairat P., Go ML. (2001) *J Med Chem.* 44, 4443–4452.
- <sup>261</sup> Yadav HL., Gupta P., Pawar PS., Singour PK., Patil UK. (2010) *Med Chem Res.* 19, 1–8.
- <sup>262</sup> Maliar T., Jedinak A., Kadrova J., Sturdik E. (2004) *Eur J Med Chem.* 39, 241–248.
- <sup>263</sup> Achanta G., Modzelewska A., Feng L., Khan SR., Huang P. (2006) *Mol Pharmacol.* 70, 426–433.
- <sup>264</sup> Romagnoli R., Baraldi PG., Carrion MD., Cara CL., Cruz-Lopez O., Preti D. (2008) *Bioorg Med Chem.* 16, 5367–5376.
- <sup>265</sup> Echeverria C., Santibanez JF., Donoso-Tauda O., Escobar CA., Tagle RR. (2009) *Int J Mol Sci.* 10, 221–231.
- <sup>266</sup> Szliska E., Czuba ZP., Mazur B., Sedek L., Paradyz A., Krol W. (2009) *Int J Mol Sci.* 11, 1–13.
- <sup>267</sup> Ilango K., Valentina P., Saluja G. (2010) *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 1, 354–359.
- <sup>268</sup> Wattenberg LW., Coccia JB., Galhaith AR. (1994) *Cancer Lett.* 83, 165–169.
- <sup>269</sup> Edwards ML., Stemerick DM., Sunkara SP. (1988) *European Patent Application.* EP, 288,794
- <sup>270</sup> Kumar D., Kumar NM., Akamatsu K., Kusaka E., Harada H., Ito T. (2011) *Bioorg Med Chem Lett.* 20, 3916–3919.
- <sup>271</sup> Seo WD., Ryu YB., Curtis-Long MJ., Lee CW., Ryu HW., Jang KC. (2010) *Eur J Med Chem.* 45, 2010–2017.
- <sup>272</sup> Klimova E.I., Gallardo-Vega M.A., Sánchez-García J.J., Flores-Alamo M., Méndez-Stivalet J.M. (2016) *J. Heterocyclic Chem.*, 53, 1990-1998.

## Resultados y discusión

El análisis de los resultados se dividirá en dos secciones:

**B5.** Estudio de reactividad de las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas con selenourea para determinar que posición es más reactiva, así como las mejores condiciones de reacción.

**B5.1** Estudio de la influencia de funcionalizar el anillo aromático con grupos electrodonadores o electroattractores sobre la reactividad de las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

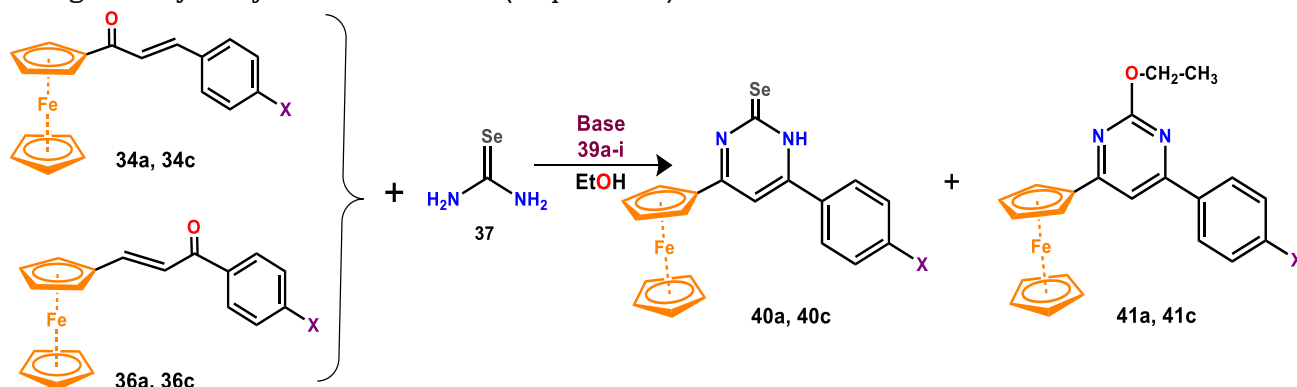
### B5 Estudio de las interacciones de derivados ferrocenílicos con selenourea utilizando diferentes condiciones de reacción

#### Sección B5. Estudio de las mejores condiciones de reacción, así como la reactividad de cetonas ferrocenílicas con selenourea

A continuación, se describirán diversos métodos de síntesis que se realizaron para probar la reactividad de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocenílicas con diferentes reactivos y condiciones de reacción.

##### B5.1.1) Estudio de las mejores condiciones de reacción para las interacciones de cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocenílicas con selenourea.

Para realizar las reacciones de las dihidroselenopirimidinas y sus respectivas pirimidinas ferrocenílicas se estudiarán las mejores condiciones de reacción, a partir de la reacción de  $\alpha,\beta$ -insaturada ferrocenílica correspondiente (**34a**, **34e**, **36a** y **36e**) con una base correspondiente de ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{ZnCO}_3$ ,  $\text{NaH}$ ,  $\text{CaH}_2$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{tBuO}^-\text{K}^+$ ). La reacción se deja en agitación y reflujo durante 96 horas (Esquema 56).



X= a) -H, c) OMe Base: 39 a)  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , b)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , d)  $\text{CaCO}_3$ , e)  $\text{ZnCO}_3$ , f)  $\text{NaH}$ , g)  $\text{CaH}_2$ , h)  $\text{NEt}_3$ , i)  $\text{tBuO}^-\text{K}^+$

Esquema 56 Estudio de las mejores condiciones de reacción para las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocenílicas con selenourea.

Se realiza el estudio de las mejores condiciones de reacción con el uso de diferentes bases usadas como catalizadores (Tabla 23).

Tabla 23 Estudio de las mejores condiciones de reacción para las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocenilicas con selenourea.

#	Base	MP	t(h)	%Rendimiento			
				40a	40e	41a	41e
<b>39a</b>	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>34a</b>	72	-	-	-	-
		<b>34e</b>	96	-	-	-	-
		<b>36a</b>	<b>72</b>	-	-	-	-
		<b>36e</b>	<b>96</b>	-	-	-	-
<b>39b</b>	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>34a</b>	<b>72</b>	-	-	-	-
		<b>34e</b>	96	<b>5</b>	<b>15</b>	-	-
		<b>36a</b>	<b>72</b>	-	-	-	-
		<b>36e</b>	<b>96</b>	-	-	-	-
<b>39c</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<b>34a</b>	72	-	-	-	-
		<b>34e</b>	96	<b>Trazas</b>	<b>10</b>	-	-
		<b>36a</b>	<b>72</b>	-	-	-	-
		<b>36e</b>	<b>96</b>	-	-	-	-
<b>39d</b>	CaCO <sub>3</sub>	<b>34a</b>	72	-	-	-	-
		<b>34e</b>	96	-	-	-	-
		<b>36a</b>	<b>72</b>	-	-	-	-
		<b>36e</b>	<b>96</b>	-	-	-	-
<b>39e</b>	NaH	<b>34a</b>	72	-	-	-	-
		<b>34e</b>	96	-	-	-	-
		<b>36a</b>	<b>72</b>	-	-	-	-
		<b>36e</b>	<b>96</b>	-	-	-	-
<b>39f</b>	CaH <sub>2</sub>	<b>34a</b>	72	-	-	-	-
		<b>34e</b>	96	-	-	-	-
		<b>36a</b>	<b>72</b>	-	-	-	-
		<b>36e</b>	<b>96</b>	-	-	-	-
<b>39g</b>	tBuO <sup>-</sup> K <sup>+</sup>	<b>34a</b>	72	-	-	-	-
		<b>34e</b>	96	-	-	-	-
		<b>36a</b>	<b>72</b>	-	-	-	-
		<b>36e</b>	<b>96</b>	-	-	-	-
<b>39h</b>	ZnCO <sub>3</sub>	<b>34a</b>	72	-	-	-	-
		<b>34e</b>	96	<b>20</b>	<b>15</b>	-	-
		<b>36a</b>	<b>72</b>	-	-	-	-
		<b>36e</b>	<b>96</b>	-	-	-	-
<b>39i</b>	NEt <sub>3</sub>	<b>34a</b>	72	-	-	-	-
		<b>34e</b>	96	-	-	-	-
		<b>36a</b>	<b>72</b>	-	-	-	-
		<b>36e</b>	<b>96</b>	-	-	-	-

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **34a-b, g-h** o **36a-b, g-h** con 2 mmol de **37** en 20 mL EtOH con 10 % mol de aditivo (**39a-j**) a reflujo durante 96 h.

Se determinó que las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas adyacentes al ferroceno no son reactivas (**36a** y **36c**), por lo que se decidió ampliar el estudio de la reactividad de las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas adyacentes al arilo (familia de compuestos **34a-h**). También se encontró que es necesario utilizar bases muy fuertes para desprotonar la selenourea, por lo que las reacciones posteriores únicamente serán estudiadas utilizando Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base.

### B6) Estudio de la influencia de una familia de electroattractores y electrodonadores como sustituyentes en las cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocenilicas

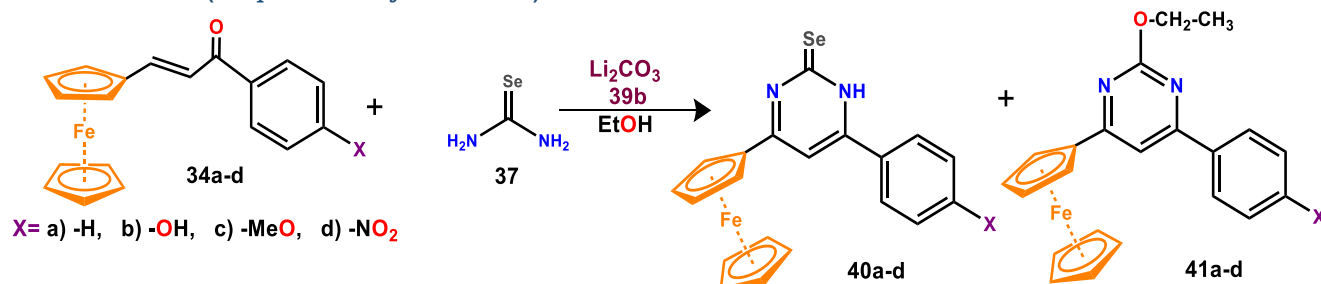
Este estudio se realizó para determinar si los grupos electroattractores o electrodonadores tienen influencia en la reactividad de la cetona. Además, se determinará cual cetona (si la adyacente al ferroceno o la adyacente al arilo) es más reactiva. Por último, se estudiará cual es

Diana Laura Mata López

la mejor base para la desprotonación de la selenourea. También se usó un ácido para observar si se afectaba la reactividad de la reacción.

Estos estudios de las reacciones se dividen en electroattractores y como electrodonadores en las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocénicas

B6.1) Estudio de la influencia de una familia de electroattractores como sustituyentes en las cetonas (Esquema 57 y Tabla 24)



Esquema 57 Estudio de las interacciones de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocénicas con selenourea.

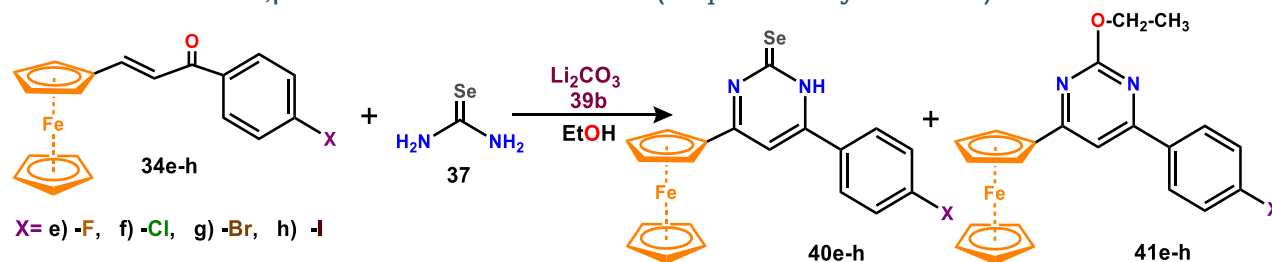
Tabla 24 Estudio de las mejores condiciones de reacción.

#	Sustituyente	%Rendimiento		
		40	41	34
34a	H	-	-	65
34b	OH	-	-	55
34c	MeO	-	25	33
34d	NO <sub>2</sub>	-	-	42

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **34a-d** con 2 mmol de **37** en 20 mL EtOH con 2 mmol de Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a reflujo durante 96 h.

Lo que se observa es que no se lleva a cabo la reacción cuando se tienen grupos electrodonadores, únicamente con el grupo electrodonador metoxi que es un activante moderado. Esto se debe a que mediante el efecto resonancia y el efecto inductivo positivo se puede producir donación de electrones al anillo, por lo que la cetona se encuentra desprotegida y es por ello que permite que la reacción se lleve a cabo. Principalmente, se observó que el disolvente, mediante una reacción de solvólisis, promueve una sustitución nucleofílica sobre la selenona del ciclo formado, adicionándose a la estructura y desplazando al selenio, formando un éter, dando como resultados los productos **41c**.

B5.2) Estudio de la influencia de una familia de electrodonadores como sustituyentes en las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocénicas (Esquema 58 y Tabla 25).



Esquema 58 Estudio de la influencia de electroattractores en la reacción.

Tabla 25 Estudio de la influencia de electroattractores en la reacción.

#	Sustituyente	%Rendimiento		
		40	41	34
<b>34e</b>	F	Trazas	30	33
<b>34f</b>	Cl	6	23	38
<b>34g</b>	Br	9	17	40
<b>34h</b>	I	-	-	65

a) Condiciones de reacción: 1 mmol de **34c-h** con 2 mmol de **37** en 20 mL EtOH con 10 % mol de aditivo (**39i**) a reflujo durante 96 h.

Se comprobó que los grupos electrodonadores ayudan a mejorar la reactividad de las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y que entre mayor sea la electronegatividad del grupo electrotractor, mayor será la reactividad de la cetona debido a que tiene mayor carga parcial negativa en el grupo carbonilo de la cetona, promoviendo la adición de la selenourea, debido a esto, la cetona  $\alpha,\beta$  insaturada de flúor (**34c**) fue con la que mejor se obtuvieron resultado, el producto **41e** se obtuvo de manera cristalina. Sin embargo, únicamente se observó la formación de las hidropirimidinas (6-ferrocenil-4-(4-clorofenil)hidropirimidina-2(1H)-selenona **40f**, y 6-ferrocenil-4-(4-bromofenil)hidropirimidina-2(1H)-selenona **40g**) con rendimientos muy bajos, debido a que también se observó una reacción de solvólisis sobre la selenona del ciclo formado, adicionándose a la estructura formando los productos 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-halogenfenil)pirimidina (**41e-g**).

## Caracterización espectroscópica de compuestos

Todos los compuestos obtenidos se purificaron por medio de una columna cromatográfica de  $Al_2O_3$  (Brockman, Grado de Actividad III), las estructuras de los compuestos son determinadas por espectrometría de masas, infrarrojo, RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  y análisis elemental.

A continuación, se realizará una breve descripción de los espectros de RMN de  $^1H$   $^{13}C$ , IR y las estructuras de difracción de rayos X por monocristal obtenidas para los compuestos más representativos sintetizados.

Como las 6-ferrocenil-4-(4-halogenfenil)hidropirimidina-2(1H)-selenonas (**40f** y **40g**) se obtuvieron con muy bajos rendimientos, a continuación, se muestra la RMN de  $^1H$  donde se observó la formación de estas en el medio de reacción (Figura 60).

### Caracterización de selenohidropirimidinas.

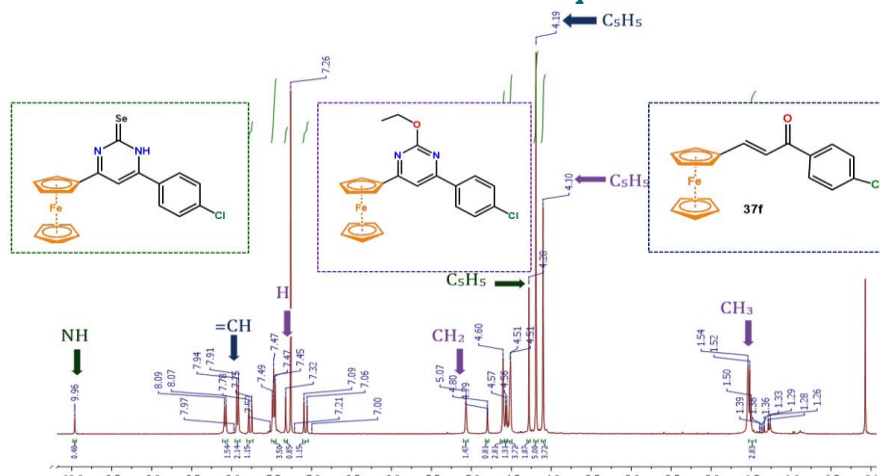


Figura 60 Espectro de RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS) de la mezcla de reacción.

Diana Laura Mata López

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se presenta la mezcla de reacción de la materia prima (**34g**), de la selenohidropirimidina (**40g**) y de la ferrocenilpirimidina (**41g**), a continuación, se realizará una breve descripción de las señales, que sirvieron para lograr identificar cada uno de los compuestos.

En la Figura 58 se presentan las señales correspondientes a la materia prima (*E*)-3-ferrocenil-1-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona (**34g**), en  $\delta = 4.19$  ppm se presentan los ciclopentadienilos no sustituidos y en  $\delta = 7.91$  y  $7.94$  ppm los protones olefínicos de la chalcona, para el compuesto 6-ferrocenil-4-(4-clorofenil)hidropirimidina-2(1H)-selenona (**40g**) se presentan en  $\delta = 4.28$  ppm los ciclopentadienilos no sustituidos y en  $\delta = 9.96$  ppm el protón de la amina secundaria de la hidropirimidina, mientras que para la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina se presentan las señales características de los ciclopentadienilos no sustituidos en  $\delta = 4.10$  ppm, las señales del grupo etoxi aparecen en  $\delta = 1.52$  ppm para el  $\text{CH}_3$  y  $\delta = 5.07$  ppm para el  $\text{CH}_2$ , además el protón de la pirimidina se presentan en  $\delta = 7.32$  ppm. Mientras que la hidropirimidina es la que se observa en menor cantidad, por lo que se propone que la solvólisis de selenona ocurre rápidamente, formando la 2-etoxi-6-pimidina correspondiente (Figura 60).

Posteriormente la mezcla de los compuestos se separa en placa preparativa de sílice DC-Fertingplatten SIL G-00 UV MACHEREY-NAGEL de 2 mm de grosor y 20 x 20 cm de área eluida en mezcla de diferentes solventes (éter de petróleo, hexano, éter y diclorometano). Por lo que se puede observar el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la 6-ferrocenil-4-(4-clorofenil)hidropirimidina-2(1H)-selenona (**40g**) puro en la Figura 61.

#### Caracterización del 6-ferrocenil-4-(4-clorofenil)hidropirimidina-2(1H)-selenona (**40g**)

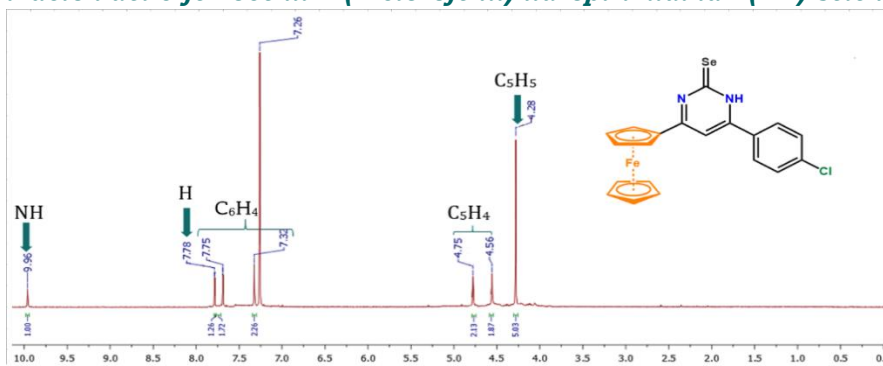


Figura 61 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de la 6-ferrocenil-4-(4-clorofenil)hidropirimidina-2(1H)-selenona (**40g**).

El compuesto **40g** se caracterizó únicamente mediante RMN de  $^1\text{H}$ , donde en el espectro se presentan: a 4.28 ppm un singulete asignado a los protones de los ciclopentadienilos no sustituidos, a 4.56 y 4.57 ppm dos singuletes correspondientes a los protones ciclopentadienilos sustituidos, a 7.32 un singulete asignado al protón de la hidropirimidina, a 7.75 y 7.78 ppm dos singuletes asignados a los protones del anillo aromático y finalmente a 9.96 ppm un singulete, asignado al protón de la amina secundaria de la hidropirimidina (Figura 61).

### Caracterización del 6-ferrocenil-4-(4-bromofenil)hidropirimidina-2(1H)-selenona (40h)

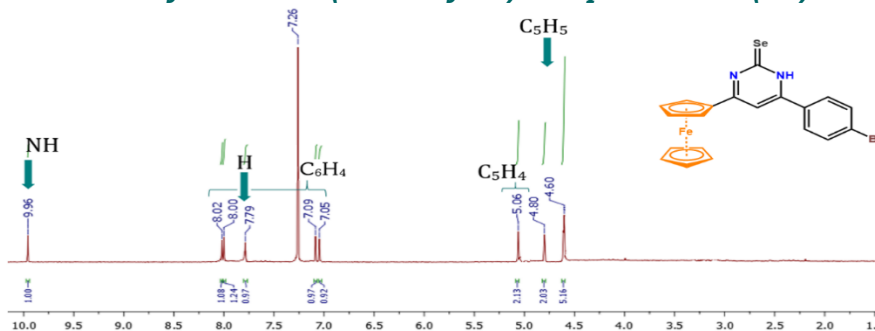


Figura 62 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de la 6-ferrocenil-4-(4-bromofenil)hidropirimidina-2(1H)-selenona (**40h**).

El compuesto **40h** únicamente se pudo caracterizar mediante RMN de  $^1\text{H}$ , donde en el espectro se presentan: a 4.60 ppm un singulete asignado a los protones del grupo ciclopentadienilo no sustituido y a 4.80 y 5.06 ppm dos singuletes correspondientes a los protones del ciclopentadienilo sustituido, a 7.79 un singulete asignado a el protón de la hidropirimidina, a 7.05 y a 8.00 ppm se observan dos dobletes asignados a los protones de los anillos aromáticos, a 9.96 ppm se observa un singulete asignado a el protón de la amina secundaria de la hidropirimidina (Figura 62).

En las Figuras 63 y 64 se pueden observar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , el compuesto 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina (**41c**), mientras que en la Figura 65 se observa su espectro de IR. La vista general de la molécula se muestra en la Figura 66 y la celda unitaria se observa en la Figura 67. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las Tablas 26 y 27.

### Caracterización del 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina (41c)

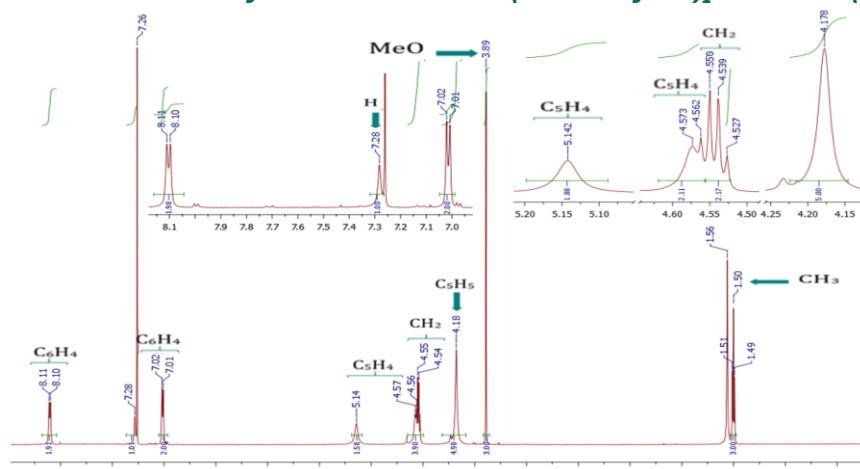


Figura 63 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina (**41c**).

Primero se caracterizó el compuesto **41c** mediante RMN de  $^1\text{H}$ , donde en el espectro se presentan: a 1.50 ppm se observa un triplete correspondiente a los protones del metilo terminal del grupo etoxi, a 3.89 ppm se observa un singulete asignado a los protones del metilo del grupo metoxi unido al anillo aromático, a 4.18 un singulete correspondiente a los protones del ciclopentadienilo no sustituido ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ), de 4.54, a 4.57 ppm un multiplete debido a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ), a 5.14 ppm se observa una señal ancha asignada a



los protones del grupo CH<sub>2</sub> del etoxi, mientras que en a 7.28 un singulete asignado a el protón correspondiente a la ciclo de la pirimidina, finalmente a 7.01, 7.02, 8.10 y 8.11 se observan dos dobletes asignados a los protones de los anillos aromáticos (Figura 63).

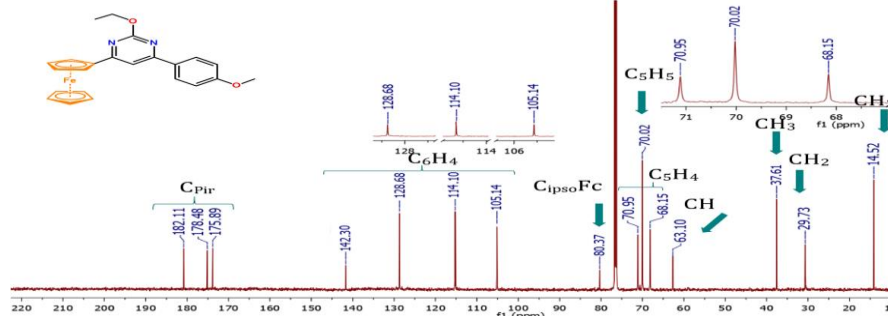


Figura 64 Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina (**41c**).

En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C, se presentan: las señales que corresponden a dos señales de los ciclopentadienilos no sustituidos (C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>) en  $\delta = 70.02$  ppm, las señales de los ciclopentadienilos sustituidos (C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>) se observan a  $\delta = 68.15$  y  $70.95$  ppm, la señal de las señales de los C aromáticos se encuentran a  $\delta = 105.14$ ,  $114.10$ ,  $128.68$  y  $142.30$  ppm, los metilos del grupo etoxi y metoxi se encuentra en  $\delta = 14.52$  y  $29.73$  ppm, mientras que el grupo etoxi del anillo aromático se encuentra a  $\delta = 37.61$  ppm, los carbonos de la pirimidina se encuentra en  $\delta = 175.89$ ,  $178.48$  y  $182.11$  ppm, el C unido al H de la pirimidina se encuentra a  $\delta = 63.10$  ppm para la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina (**41c**) (Figura 64).

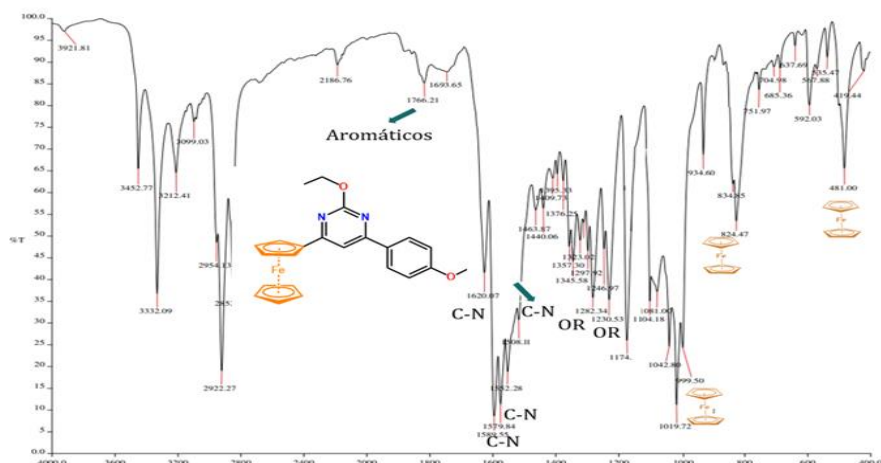


Figura 65 Espectro de Infrarrojo (KBr) de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina (**41c**).

En el espectro infrarrojo de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina (**41c**) se presentan las bandas características del grupo etílico en una región de  $1104$  y  $1259$  cm<sup>-1</sup>, en una región de  $479$ ,  $804$  y  $1019$  cm<sup>-1</sup> se presentan las bandas características de los ferrocenilos, las bandas correspondientes a la pirimidina se presentan en  $1152$ ,  $1579$  y  $1589$  cm<sup>-1</sup> para los enlaces C-N, mientras que el enlace C=N se observa en  $1620$  cm<sup>-1</sup> (Figura 65).

La estructura espacial de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina (**41c**) se estableció a partir del análisis de difracción de rayos X de los cristales obtenidos por cristalización en una mezcla acetato de etilo/hexano 2:1. La vista general de la molécula se muestra en la Figura 66 y la celda unitaria se observa en la Figura 67. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las Tablas 26 y 27.

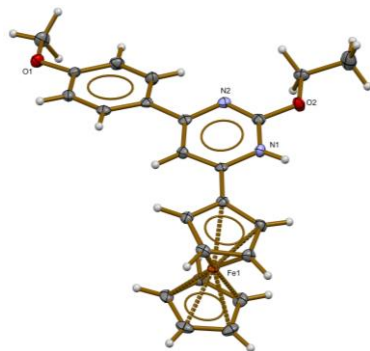


Figura 66 Estructura cristalográfica del compuesto 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina (**41c**).

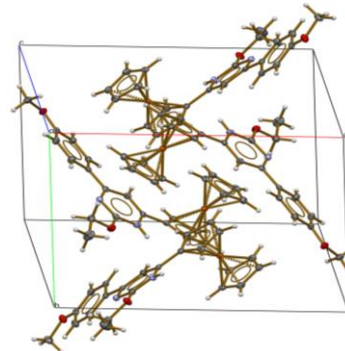


Figura 67 Celda unitaria del compuesto 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina (**41c**).

Tabla 26 Parámetros moleculares de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina (**41c**).

4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina ( <b>41c</b> )	
<b>Formula empírica</b>	C <sub>23</sub> H <sub>23</sub> FeN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
<b>Peso Molecular</b>	415.28
<b>Temperatura</b>	130(2) K
<b>Longitud de onda</b>	0.71073 Å
<b>Sistema Cristalino</b>	Monoclínica
<b>Grupo Espacial</b>	P 21/c
<b>Unidades de celda cristalina</b>	a = 14.3790(14) Å      α = 90°. b = 11.6317(11) Å      β = 101.958(9)°. c = 11.5621(10) Å      γ = 90°.
<b>Volumen</b>	1891.8(3) Å <sup>3</sup>
<b>Z</b>	4
<b>Densidad</b>	1.458 Mg/m <sup>3</sup>
<b>Coefficiente de Absorción</b>	0.819 mm <sup>-1</sup>
<b>F(000)</b>	868
<b>θ Rango (°)</b>	3.503 a 29.559°.
<b>Refracciones recolectadas</b>	10797
<b>Reflexiones independientes</b>	4496
<b>R<sub>int</sub></b>	0.0409
<b>Ajuste en F<sup>2</sup></b>	1.047

A continuación, se describen las distancias de enlace entre las moléculas del compuesto 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina (**41c**) (Tabla 26).

Tabla 27 Distancias de enlace de 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina (**41c**).

4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina ( <b>41c</b> )					
Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)		Ángulos de enlace (°)	
<b>O(1)-C(8)</b>	1.365(3)	<b>C(8)-O(1)-C(22)</b>	117.33(19)	<b>O(1)-C(8)-C(18)</b>	125.1(2)
<b>O(1)-C(22)</b>	1.431(3)	<b>C(9)-O(2)-C(20)</b>	117.04(19)	<b>O(1)-C(8)-C(15)</b>	115.6(2)
<b>O(2)-C(9)</b>	1.354(3)	<b>C(9)-N(1)-C(5)</b>	115.3(2)	<b>C(18)-C(8)-C(15)</b>	119.3(2)
<b>O(2)-C(20)</b>	1.446(3)	<b>C(9)-N(1)-H(1)</b>	122.3	<b>N(2)-C(9)-N(1)</b>	128.6(2)
<b>N(1)-C(9)</b>	1.339(3)	<b>C(5)-N(1)-H(1)</b>	122.3	<b>N(2)-C(9)-O(2)</b>	119.2(2)
<b>N(1)-C(5)</b>	1.346(3)	<b>C(9)-N(2)-C(10)</b>	115.7(2)	<b>N(1)-C(9)-O(2)</b>	112.2(2)
<b>N(1)-H(1)</b>	0.8800	<b>C(12)-C(1)-C(2)</b>	107.8(2)	<b>N(2)-C(10)-C(7)</b>	120.9(2)
<b>N(2)-C(9)</b>	1.317(3)	<b>C(3)-C(2)-C(5)</b>	124.7(2)	<b>N(2)-C(10)-C(4)</b>	115.9(2)
<b>N(2)-C(10)</b>	1.357(3)	<b>C(1)-C(2)-C(5)</b>	127.6(2)	<b>C(7)-C(10)-C(4)</b>	123.2(2)
<b>C(2)-C(5)</b>	1.466(3)	<b>C(21)-C(4)-C(6)</b>	117.9(2)	<b>C(12)-C(11)-C(3)</b>	108.2(2)
<b>C(3)-C(11)</b>	1.422(3)	<b>C(21)-C(4)-C(10)</b>	119.7(2)		
<b>C(4)-C(21)</b>	1.397(3)	<b>C(6)-C(4)-C(10)</b>	122.3(2)		
<b>C(4)-C(6)</b>	1.404(3)	<b>N(1)-C(5)-C(7)</b>	121.2(2)		

<b>C(4)-C(10)</b>	1.477(3)	<b>N(1)-C(5)-C(2)</b>	116.1(2)		
<b>C(5)-C(7)</b>	1.392(3)	<b>C(7)-C(5)-C(2)</b>	122.6(2)		
<b>C(7)-C(10)</b>	1.388(3)	<b>C(15)-C(6)-C(4)</b>	120.5(2)		
<b>C(8)-C(18)</b>	1.393(3)	<b>C(10)-C(7)-C(5)</b>	118.2(2)		
<b>C(8)-C(15)</b>	1.399(4)				

En las Figuras 68 y 69 se pueden observar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**) mientras que en la Figura 70 se observa su espectro de IR. La vista general de la molécula para la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**) se muestra en la Figura 71 y la celda unitaria se observa en la Figura 72. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las Tablas 28 y 29.

### Caracterización del 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**)

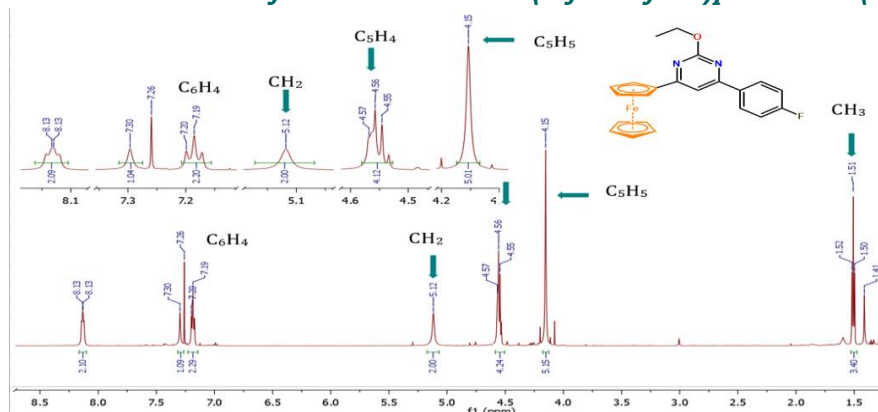


Figura 68 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**).

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se presentan: a 1.51 ppm un triplete correspondiente a los protones del metilo terminal del grupo etoxi, a 4.15 un singlete correspondiente a los protones del ciclopentadienilo no sustituido ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ), de 4.55 a 4.57 ppm un multiplete debido a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ), a 5.12 ppm se observa una señal ancha asignada a los protones del grupo  $\text{CH}_2$  del etoxi, mientras que a 7.30 se presenta un singlete asignado a el protón correspondiente a la ciclo de la pirimidina, finalmente a 7.02, y 8.10 ppm se presentan dos dobletes asignados a los protones de los anillos aromáticos de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**) (Figura 68).

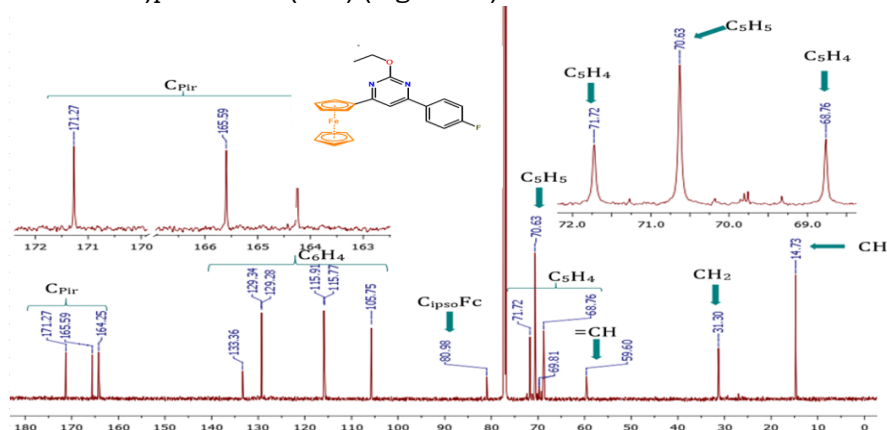


Figura 69 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**).

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , se presentan: las señales que corresponden a dos ciclopentadienilos no sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ) en  $\delta = 70.67$  ppm, las señales de los ciclopentadienilos sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ) se presentan a  $\delta = 63.30$  y  $68.76$  ppm, la señal del  $\text{C}_{\text{ipso}}$  ferrocenílico se encuentra en  $\delta = 80.98$  ppm, la señal de las señales de los C aromáticos se encuentran a  $\delta = 105.75, 115.77, 115.91, 129.28, 129.34$  y  $133.36$  ppm, el grupo  $\text{CH}_3$  del etoxi encuentra en  $\delta = 14.73$  y el grupo  $\text{CH}_2$  del etoxi se encuentra en  $\delta = 31.30$  ppm, los carbonos de la pirimidina se encuentra en  $\delta = 105.75, 115.77, 115.91, 129.28, 129.34, 133.36$  ppm el C unido al H de la pirimidina se encuentra en  $\delta = 59.60$  ppm, las señales de los C de la pirimidina se encuentra en  $\delta = 164.25, 165.59, 171.27$  ppm para la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**) (Figura 69).

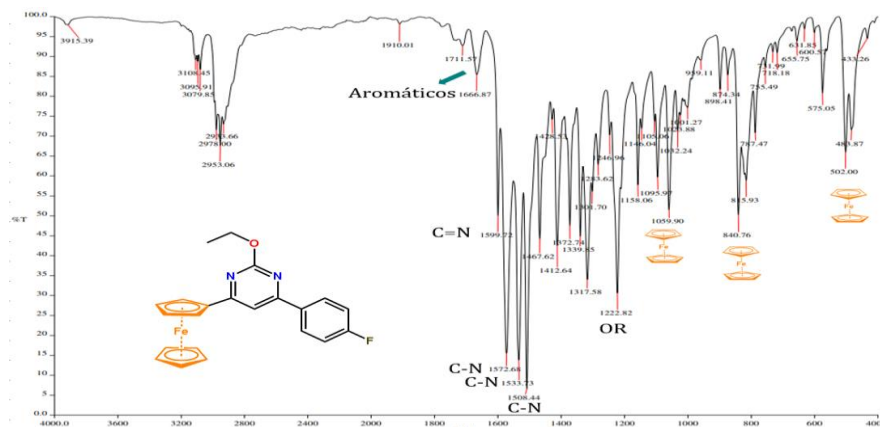


Figura 70 Espectro de Infrarrojo (KBr) de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**).

En el espectro infrarrojo de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**) se presentan las bandas características del grupo etílico en una región de  $1222\text{ cm}^{-1}$ , en una región de  $502, 840, 1059\text{ cm}^{-1}$  se presentan señales características de los ferrocenilos, las bandas correspondientes a la pirimidina se presentan en  $1508, 1533$  y  $1572\text{ cm}^{-1}$  para los enlaces C-N, mientras que el enlace C=N se presenta en  $1599\text{ cm}^{-1}$  (Figura 70).

La estructura espacial de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**) se estableció a partir del análisis de difracción de rayos X de los cristales obtenidos por cristalización en una mezcla acetato de etilo/hexano 2:1. La vista general de la molécula se muestra en la Figura 71 y la celda unitaria se observa en la Figura 72. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las Tablas 28 y 29.

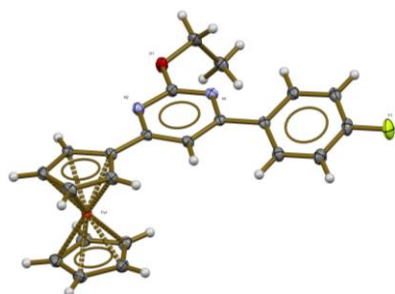


Figura 71 Estructura cristalográfica del compuesto 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**).

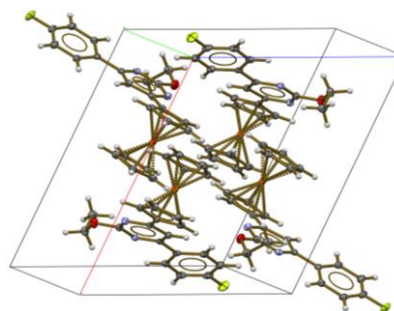


Figura 72 Celda unitaria del compuesto 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**).

Tabla 28 Parámetros moleculares de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**).

4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina ( <b>41e</b> ).	
<b>Formula empírica</b>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> FFeN <sub>2</sub> O
<b>Peso Molecular</b>	402.24
<b>Temperatura</b>	130(2) K
<b>Longitud de onda</b>	0.71073 Å
<b>Sistema Cristalino</b>	Monoclínica
<b>Grupo Espacial</b>	P 21/c
<b>Unidades de celda cristalina</b>	a = 14.5478(8) Å      α = 90°. b = 11.5554(4) Å      β = 112.560(6)°. c = 11.3885(5) Å      γ = 90°.
<b>Volumen</b>	1767.97(16) Å <sup>3</sup>
<b>Z</b>	4
<b>Densidad</b>	1.511 Mg/m <sup>3</sup>
<b>Coefficiente de Absorción</b>	0.877 mm <sup>-1</sup>
<b>F(000)</b>	832
<b>θ Rango (°)</b>	3.399 a 30.737°.
<b>Refracciones recolectadas</b>	41706
<b>Reflexiones independientes</b>	5240
<b>R<sub>int</sub></b>	0.0384
<b>Ajuste en F<sup>2</sup></b>	1.070

A continuación, se describen las distancias de enlace entre las moléculas del compuesto 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**). (Tabla 29).

Tabla 29 Distancias de enlace de 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina (**41e**).

4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina ( <b>41e</b> ).			
Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
<b>C(1)-C(2)</b>	1.399(2)	<b>C(2)-C(1)-C(6)</b>	118.76(13)
<b>C(1)-C(6)</b>	1.4019(19)	<b>C(2)-C(1)-C(7)</b>	121.56(12)
<b>C(1)-C(7)</b>	1.4871(18)	<b>C(6)-C(1)-C(7)</b>	119.68(12)
<b>C(2)-C(3)</b>	1.391(2)	<b>C(3)-C(2)-C(1)</b>	121.07(14)
<b>C(3)-C(4)</b>	1.380(2)	<b>C(4)-C(3)-C(2)</b>	118.16(14)
<b>C(4)-F(1)</b>	1.3663(17)	<b>F(1)-C(4)-C(3)</b>	118.61(14)
<b>C(4)-C(5)</b>	1.381(2)	<b>F(1)-C(4)-C(5)</b>	118.49(14)
<b>C(5)-C(6)</b>	1.392(2)	<b>C(3)-C(4)-C(5)</b>	122.89(14)
<b>C(7)-N(1)</b>	1.3486(17)	<b>C(4)-C(5)-C(6)</b>	118.34(14)
<b>C(7)-C(8)</b>	1.3898(19)	<b>C(5)-C(6)-C(1)</b>	120.77(14)
<b>C(8)-C(9)</b>	1.4034(18)	<b>N(1)-C(7)-C(8)</b>	121.12(12)
<b>C(9)-N(2)</b>	1.3444(17)	<b>N(1)-C(7)-C(1)</b>	115.71(12)
<b>C(9)-C(13)</b>	1.4693(19)	<b>C(8)-C(7)-C(1)</b>	123.15(12)
<b>C(10)-N(1)</b>	1.3291(18)	<b>C(7)-C(8)-C(9)</b>	117.61(12)
<b>C(10)-N(2)</b>	1.3406(18)	<b>N(2)-C(9)-C(8)</b>	121.80(12)
<b>C(10)-O(1)</b>	1.3454(17)	<b>N(2)-C(9)-C(13)</b>	116.57(12)
<b>C(11)-O(1)</b>	1.4510(17)	<b>C(8)-C(9)-C(13)</b>	121.56(12)
<b>C(11)-C(12)</b>	1.510(2)	<b>N(1)-C(10)-N(2)</b>	128.25(13)
		<b>N(1)-C(10)-O(1)</b>	118.93(12)
		<b>N(2)-C(10)-O(1)</b>	112.81(12)
		<b>O(1)-C(11)-C(12)</b>	112.32(13)

En las Figuras 73 y 74 se pueden observar los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**) mientras que en la Figura 75 se observa su espectro de IR.

La vista general de la molécula para la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**) se muestra en la Figura 76 y la celda unitaria se observa en la Figura 77. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las Tablas 30 y 31.

**Caracterización del 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (41f)**

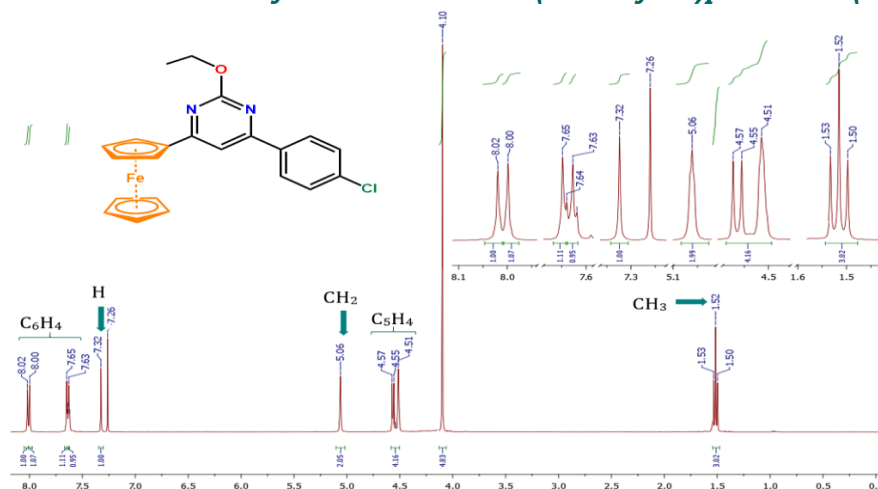


Figura 73 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**).

En el espectro de  $^1\text{H}$  de RMN a en  $\delta = 4.10$  ppm se presentan: a 1.52 ppm se observa un triplete correspondiente a los protones del metilo terminal del grupo etoxi, a 4.10 un singulete correspondiente a los protones del ciclopentadienilo no sustituido ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ), de 4.55, a 4.57 ppm un multiplete debido a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ), a 5.06 ppm se observa una señal ancha asignada a los protones del grupo  $\text{CH}_2$  del etoxi, mientras que en a 7.32 un singulete asignado a el protón correspondiente a la ciclo de la pirimidina, finalmente a 7.63, y a 8.10 ppm se observan dos dobletes asignados a los protones de los anillos aromáticos del 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**) (Figura 73).

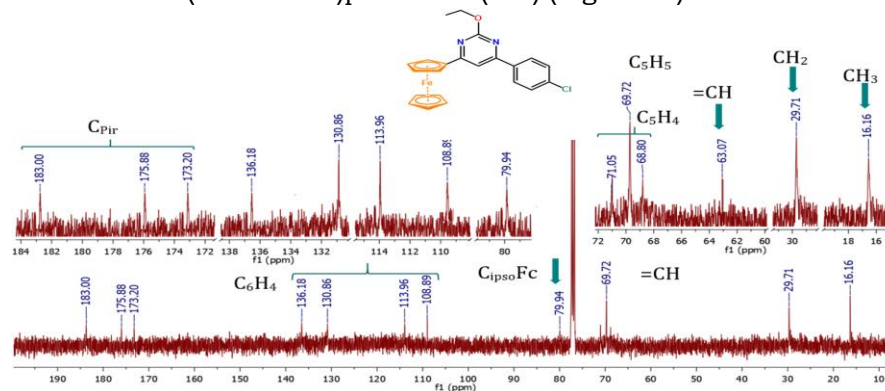


Figura 74 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**).

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , se presentan: las señales que corresponden a dos señales de los ciclopentadienilos no sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ) en  $\delta = 69.72$  ppm, las señales de los ciclopentadienilos sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ) se presentan a  $\delta = 68.80$  y  $71.05$  ppm, el  $\text{C}_{\text{ipso}}$  ferrocenilico se presenta a  $\delta = 79.94$  ppm, las señales de los C aromáticos se presentan a  $\delta = 108.89$ ,  $113.96$ ,  $130.86$ ,  $16.18$  ppm, el grupo  $\text{CH}_3$  del etoxi encuentra en  $\delta = 16.16$  y el grupo  $\text{CH}_2$  del etoxi se encuentra en  $\delta = 29.71$  ppm, los carbonos de la pirimidina se encuentra en  $\delta = 173.20$ ,  $175.88$  y  $183.00$

ppm el C unido al H de la pirimidina se encuentra en  $\delta = 69.72$  ppm para la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**) (Figura 74).

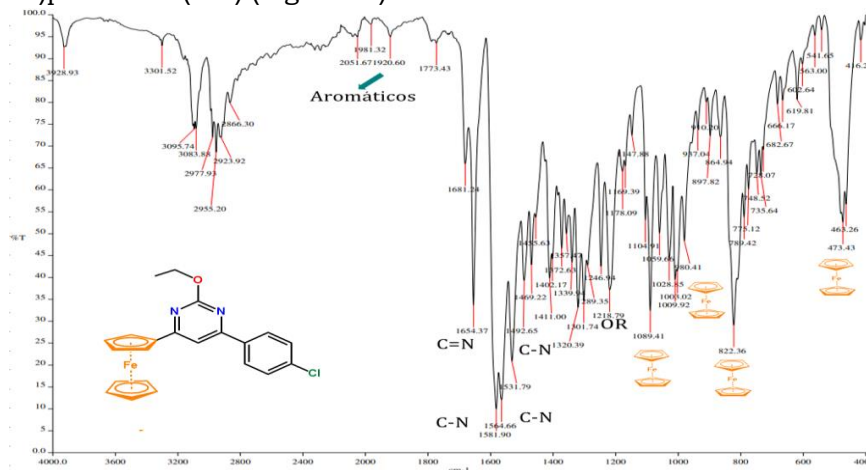


Figura 75 Espectro de Infrarrojo (KBr) de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**).

En el espectro infrarrojo de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**) se presentan las bandas características del grupo etílico en una región de  $1218 \text{ cm}^{-1}$ , en una región de 473, 822,  $1009, 1089 \text{ cm}^{-1}$  se presentan señales características de los ferrocenilos, las bandas correspondientes a la pirimidina se presentan en  $1531, 1564$  y  $1581 \text{ cm}^{-1}$  para los enlaces C-N, mientras que el enlace C=N se presenta en  $1654 \text{ cm}^{-1}$  (Figura 75).

La estructura espacial de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**) se estableció a partir del análisis de difracción de rayos X de los cristales obtenidos por cristalización en una mezcla acetato de etilo/hexano 2:1. La vista general de la molécula se muestra en la Figura 76 y la celda unitaria se observa en la Figura 77. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las Tablas 30 y 31.

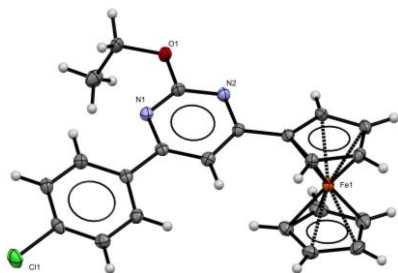


Figura 76 Estructura cristalográfica del compuesto 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**).

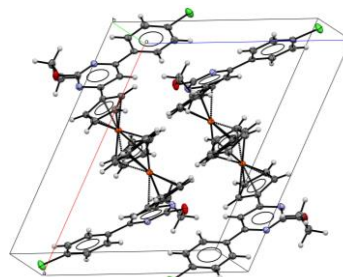


Figura 77 Celda unitaria del compuesto 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**).

Tabla 30 Parámetros moleculares de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**).

4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina ( <b>41f</b> ).	
<b>Formula empírica</b>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> ClFeN <sub>2</sub> O
<b>Peso Molecular</b>	418.69
<b>Temperatura</b>	130(2) K
<b>Longitud de onda</b>	0.71073 Å
<b>Sistema Cristalino</b>	Monoclínica
<b>Grupo Espacial</b>	P 21/c
<b>Unidades de celda cristalina</b>	a = 14.552(2) Å      α = 90°. b = 11.4867(18) Å    β = 114.190(19)°. c = 11.9613(18) Å    γ = 90°.
<b>Volumen</b>	1823.8(5) Å <sup>3</sup>
<b>Z</b>	4
<b>Densidad</b>	1.525 Mg/m <sup>3</sup>



<b>Coefficiente de Absorción</b>	0.988 mm <sup>-1</sup>
<b>F(000)</b>	864
<b>θ Rango (°)</b>	3.367 a 29.420°.
<b>Refracciones recolectadas</b>	19766
<b>Reflexiones independientes</b>	4546
<b>R<sub>int</sub></b>	0.0316
<b>Ajuste en F<sup>2</sup></b>	1.063

A continuación, se describen las distancias de enlace entre las moléculas del compuesto 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**). (Tabla 31).

Tabla 31 Distancias de enlace de 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**).

<b>4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (41f).</b>			
<b>Distancias de Enlace (Å)</b>		<b>Ángulos de enlace (°)</b>	
<b>C(4)-C(8)</b>	1.381(2)	<b>C(8)-C(4)-C(12)</b>	118.78(16)
<b>C(4)-C(12)</b>	1.389(2)	<b>C(8)-C(4)-H(4)</b>	120.6
<b>C(4)-H(4)</b>	0.9500	<b>C(12)-C(4)-H(4)</b>	120.6
<b>C(5)-C(12)</b>	1.396(2)	<b>C(12)-C(5)-C(14)</b>	118.73(15)
<b>C(5)-C(14)</b>	1.400(2)	<b>C(12)-C(5)-C(9)</b>	121.87(15)
<b>C(5)-C(9)</b>	1.489(2)	<b>C(14)-C(5)-C(9)</b>	119.40(15)
<b>C(8)-C(17)</b>	1.383(2)	<b>C(4)-C(8)-C(17)</b>	121.85(15)
<b>C(8)-Cl(1)</b>	1.7457(17)	<b>C(4)-C(8)-Cl(1)</b>	118.92(13)
<b>C(9)-N(1)</b>	1.346(2)	<b>C(17)-C(8)-Cl(1)</b>	119.22(13)
<b>C(9)-C(18)</b>	1.387(2)	<b>N(1)-C(9)-C(18)</b>	121.23(14)
<b>C(12)-H(12)</b>	0.9500	<b>N(1)-C(9)-C(5)</b>	115.61(14)
<b>C(13)-N(1)</b>	1.324(2)	<b>C(18)-C(9)-C(5)</b>	123.16(15)
<b>C(13)-N(2)</b>	1.337(2)	<b>C(4)-C(12)-C(5)</b>	121.02(15)
<b>C(13)-O(1)</b>	1.344(2)	<b>C(4)-C(12)-H(12)</b>	119.5
<b>C(14)-C(17)</b>	1.390(2)	<b>C(5)-C(12)-H(12)</b>	119.5
<b>C(14)-H(14)</b>	0.9500	<b>N(1)-C(13)-N(2)</b>	128.44(15)
<b>C(15)-N(2)</b>	1.346(2)	<b>N(1)-C(13)-O(1)</b>	118.93(15)
<b>C(15)-C(18)</b>	1.401(2)	<b>N(2)-C(13)-O(1)</b>	112.63(14)
<b>C(17)-H(17)</b>	0.9500	<b>C(17)-C(14)-C(5)</b>	120.66(16)
<b>C(18)-H(18)</b>	0.9500	<b>C(8)-C(17)-H(17)</b>	120.5
<b>C(20)-O(1)</b>	1.448(2)	<b>C(8)-C(17)-C(14)</b>	118.94(16)
<b>C(20)-C(22)</b>	1.507(3)	<b>N(2)-C(15)-C(1)</b>	116.47(14)
<b>C(22)-H(22C)</b>	0.9800	<b>C(5)-C(14)-H(14)</b>	119.7
		<b>C(9)-C(18)-C(15)</b>	117.50(15)
		<b>C(9)-C(18)-H(18)</b>	121.3
		<b>C(15)-C(18)-H(18)</b>	121.3
		<b>O(1)-C(20)-C(22)</b>	111.76(15)
		<b>C(14)-C(17)-H(17)</b>	120.5
		<b>C(18)-C(15)-C(1)</b>	121.67(14)
		<b>C(17)-C(14)-H(14)</b>	119.7
		<b>N(2)-C(15)-C(18)</b>	121.81(14)

En las Figuras 78 y 79 se pueden observar los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina (**41g**) mientras que en la Figura 80 se observa su espectro de IR. La vista general de la molécula para la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina (**41g**) se muestra en la Figura 81 y la celda unitaria se observa en la Figura 82. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las Tablas 32 y 33.



### Caracterización del 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina (**41g**)

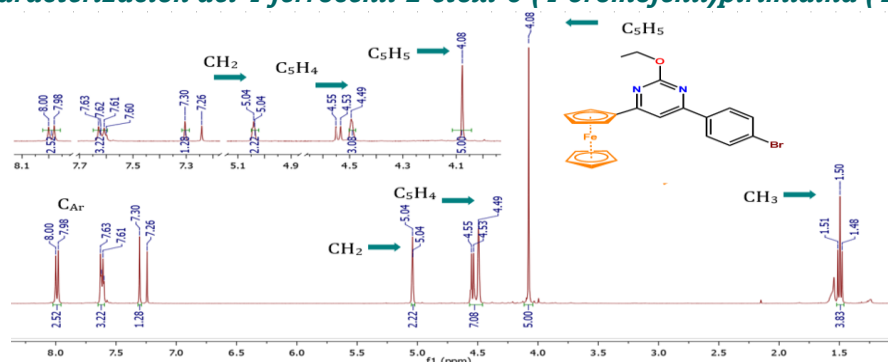


Figura 78 Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina (**41g**).

En el espectro de  $^1\text{H}$  de RMN se presentan: a 1.50 ppm se observa un triplete correspondiente a los protones del metilo terminal del grupo etoxi, a 4.08 un singlete correspondiente a los protones del ciclopentadienilo no sustituido ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ), de 4.49, a 4.53 ppm un multiplete debido a los protones de los ciclopentadienilos sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ), a 5.04 ppm se observa una señal ancha asignada a los protones del grupo  $\text{CH}_2$  del etoxi, mientras que a 7.30 un singlete asignado a el protón correspondiente a la ciclo de la pirimidina, finalmente a 7.61, y a 8.98 ppm se observan dos dobletes asignados a los protones de los anillos aromáticos de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina (**41g**) (Figura 78).

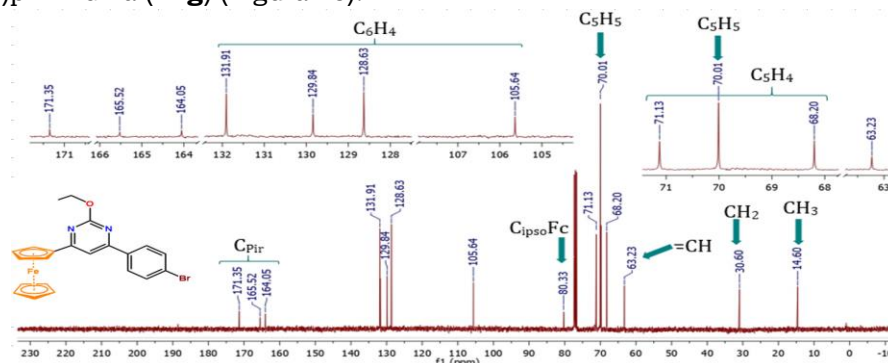


Figura 79 Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina (**41g**).

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , se presentan: las señales que corresponden a dos señales de los ciclopentadienilos no sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_5$ ) en  $\delta = 70.01$  ppm, las señales de los ciclopentadienilos sustituidos ( $\text{C}_5\text{H}_4$ ) se presentan a  $\delta = 68.20$  y  $71.13$  ppm, el Cipso ferrocenilico se encuentra a  $\delta = 80.33$  ppm, la señal de las señales de los C aromáticos se encuentran a  $\delta = 105.64$ ,  $128.63$ ,  $129.84$  y  $131.91$  ppm, el grupo  $\text{CH}_3$  del etoxi encuentra en  $\delta = 14.60$  y el grupo  $\text{CH}_2$  del etoxi se encuentra en  $\delta = 30.60$  ppm, los carbonos de la pirimidina se encuentra en  $\delta = 164.05$ ,  $165.52$  y  $171.35$  ppm el C unido al H de la primidina se encuentra en  $\delta = 63.23$  ppm para la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina (**41g**) (Figura 79).

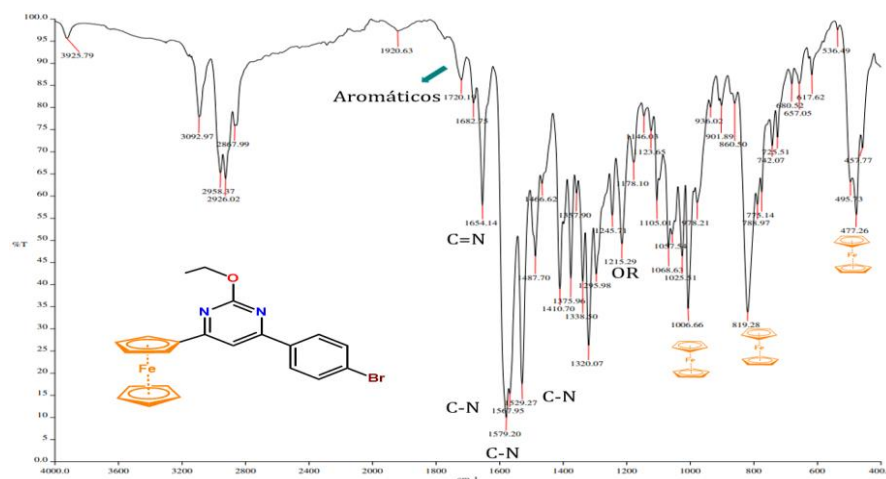


Figura 80 Espectro de Infrarrojo (KBr) de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina (**41g**)

En el espectro infrarrojo de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina (**41g**) se presentan las bandas características del grupo etílico en una región de  $1215\text{ cm}^{-1}$ , en una región de  $477, 819$  y  $1006\text{ cm}^{-1}$  se presentan señales características de los ferrocenilos, las bandas correspondientes a la pirimidina se presentan en  $1529, 1567$  y  $1579\text{ cm}^{-1}$  para los enlaces C-N, mientras que el enlace C=N se presentan en  $1654\text{ cm}^{-1}$  (Figura 80).

La estructura espacial de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina (**41g**) se estableció a partir del análisis de difracción de rayos X de los cristales obtenidos por cristalización en una mezcla acetato de etilo/hexano 2:1. La vista general de la molécula se muestra en la Figura 81 y la celda unitaria se observa en la Figura 82. Los parámetros geométricos principales se enumeran en las Tablas 32 y 33.

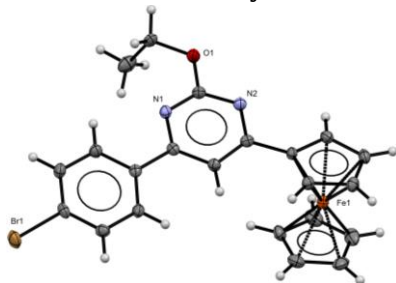


Figura 81 Estructura cristalográfica del compuesto 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina (**41g**).

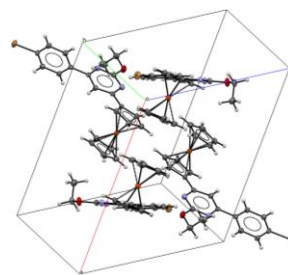


Figura 82 Celda unitaria del compuesto 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina (**41g**).

Tabla 32 Parámetros moleculares de la 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina (**41g**).

4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina ( <b>41g</b> ).	
<b>Formula empírica</b>	$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrFeN}_2\text{O}$
<b>Peso Molecular</b>	463.15
<b>Temperatura</b>	130(2) K
<b>Longitud de onda</b>	$0.71073\text{ \AA}$
<b>Sistema Cristalino</b>	Monoclónica
<b>Grupo Espacial</b>	P 21/c
<b>Unidades de celda cristalina</b>	$a = 14.587(3)\text{ \AA}$ $\angle = 90^\circ$ $b = 11.551(2)\text{ \AA}$ $\angle = 114.01(4)^\circ$ $c = 12.054(4)\text{ \AA}$ $\angle = 90^\circ$
<b>Volumen</b>	$1855.3(10)\text{ \AA}^3$
<b>Z</b>	4
<b>Densidad</b>	$1.658\text{ Mg/m}^3$
<b>Coefficiente de Absorción</b>	$2.981\text{ mm}^{-1}$

<b>F(000)</b>	936
<b><math>\theta</math> Rango (°)</b>	3.359 a 29.558°.
<b>Refracciones recolectadas</b>	18786
<b>Reflexiones independientes</b>	4618
<b>R<sub>int</sub></b>	0.0441
<b>Ajuste en F<sup>2</sup></b>	1.032

A continuación, se describen las distancias de enlace entre las moléculas del compuesto 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-bromofenil)pirimidina (**41g**). (Tabla 33).

Tabla 33 Distancias de enlace de 4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (**41f**).

4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina ( <b>41f</b> ).					
Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)		Ángulos de enlace (°)	
<b>Br(1)-C(4)</b>	1.902(2)	<b>C(4)-C(1)-C(3)</b>	119.2(2)	<b>C(8)-C(9)-C(13)</b>	123.4(2)
<b>C(1)-C(4)</b>	1.380(3)	<b>C(4)-C(1)-H(1)</b>	120.4	<b>N(1)-C(11)-N(2)</b>	128.2(2)
<b>C(1)-C(3)</b>	1.381(3)	<b>C(3)-C(1)-H(1)</b>	120.4	<b>N(1)-C(11)-O(1)</b>	119.3(2)
<b>C(1)-H(1)</b>	0.9500	<b>C(4)-C(2)-C(5)</b>	118.9(2)	<b>N(2)-C(11)-O(1)</b>	112.4(2)
<b>C(2)-C(4)</b>	1.386(3)	<b>C(4)-C(2)-H(2)</b>	120.6	<b>N(2)-C(12)-C(8)</b>	122.0(2)
<b>C(2)-C(5)</b>	1.388(3)	<b>C(5)-C(2)-H(2)</b>	120.6	<b>N(2)-C(12)-C(7)</b>	116.1(2)
<b>C(2)-H(2)</b>	0.9500	<b>C(1)-C(3)-C(13)</b>	121.1(2)	<b>C(8)-C(12)-C(7)</b>	121.8(2)
<b>C(3)-C(13)</b>	1.398(3)	<b>C(1)-C(3)-H(3)</b>	119.5	<b>C(5)-C(13)-C(3)</b>	118.5(2)
<b>C(3)-H(3)</b>	0.9500	<b>C(13)-C(3)-H(3)</b>	119.5	<b>C(5)-C(13)-C(9)</b>	119.7(2)
<b>C(5)-C(13)</b>	1.398(3)	<b>C(1)-C(4)-C(2)</b>	121.5(2)	<b>C(3)-C(13)-C(9)</b>	121.9(2)
<b>C(8)-C(9)</b>	1.391(3)	<b>C(1)-C(4)-Br(1)</b>	119.04(18)	<b>O(1)-C(19)-C(22)</b>	111.7(2)
<b>C(8)-C(12)</b>	1.394(3)	<b>C(2)-C(4)-Br(1)</b>	119.41(17)	<b>C(11)-N(1)-C(9)</b>	116.44(19)
<b>C(8)-H(8)</b>	0.9500	<b>C(2)-C(5)-C(13)</b>	120.9(2)	<b>C(11)-N(2)-C(12)</b>	114.8(2)
<b>C(9)-N(1)</b>	1.352(3)	<b>C(2)-C(5)-H(5)</b>	119.5	<b>C(11)-O(1)-C(19)</b>	117.97(19)
<b>C(9)-C(13)</b>	1.483(3)	<b>C(13)-C(5)-H(5)</b>	119.5		
<b>C(11)-N(1)</b>	1.319(3)	<b>C(12)-C(7)-Fe(1)</b>	128.08(15)		
<b>C(11)-N(2)</b>	1.343(3)	<b>C(9)-C(8)-C(12)</b>	117.8(2)		
<b>C(11)-O(1)</b>	1.346(3)	<b>C(9)-C(8)-H(8)</b>	121.1		
<b>C(12)-N(2)</b>	1.345(3)	<b>C(12)-C(8)-H(8)</b>	121.1		
<b>C(19)-O(1)</b>	1.449(3)	<b>N(1)-C(9)-C(8)</b>	120.6(2)		
<b>C(19)-C(22)</b>	1.510(3)	<b>N(1)-C(9)-C(13)</b>	115.93(19)		



## Procedimientos generales.

### Síntesis de cetonas

Las síntesis de las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas se realizó de acuerdo con los procedimientos establecidos en la literatura. Las condensaciones de Claisen-Schmidt son el método más común para sintetizar cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas bajo condiciones homogéneas, utilizando alcoholes como medio de reacción e hidróxido de sodio como base.<sup>237, 238</sup>

Para realizar la síntesis de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ferrocenilicas se realiza a partir de acetilferroceno o ferrocenilcarbaldehído con su respectiva 4-R-acetofenona en 20 mL de etanol con NaOH 1M. La reacción se mantiene a reflujo y agitación durante 1 hora. Posteriormente el producto se purifica recristalizándolo en EtOH frío y filtrando el producto a vacío.<sup>270</sup> Se obtuvieron las siguientes materias primas.

Compuesto	Nombre	p.f. teórico	P.f. exp
<b>34a</b>	1-Ferrocenil-3-fenil-2-propen-1-ona	140-141, <sup>273</sup> 137-140, <sup>274</sup> 122. <sup>275</sup>	120-122
<b>34c</b>	1-Ferrocenil-3-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona	148-150, <sup>276</sup> 122-13. <sup>277</sup>	138-140
<b>37a</b>	3-Ferrocenil-1-fenil-2-propen-1-ona	144. <sup>278</sup>	133-134
<b>37b</b>	3-Ferrocenil-1-(4-hidroxifenil)-2-propen-1-ona	225. <sup>278</sup>	218-220
<b>37c</b>	3-Ferrocenil-1-(4-metoxifenil)-2-propen-1-ona	134, <sup>279</sup> 139, <sup>280</sup> 137-138. <sup>281</sup>	137-138
<b>37d</b>	3-Ferrocenil-1-(4-nitrofenil)-2-propen-1-ona	194-195 <sup>281</sup> , 214. <sup>278</sup>	196-198
<b>37e</b>	3-Ferrocenil-1-(4-fluorofenil)-2-propen-1-ona	118, <sup>279</sup> 146-148, <sup>281</sup> 140-145. <sup>282</sup>	118-120
<b>37f</b>	3-Ferrocenil-1-(4-clorofenil)-2-propen-1-ona	152, <sup>280</sup> 122-124. <sup>281</sup>	166-167
<b>37g</b>	3-Ferrocenil-1-(4-bromofenil)-2-propen-1-ona	160-165 <sup>281</sup> , 168. <sup>278</sup>	161-162

### Síntesis de selenohidropirimidinas y pirimidinas ferrocenilicas

En un matraz se adicionan 20 mL de EtOH absoluto, con 1 mmol de selenourea (**37**) y 1 mmol de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada ferrocenilica correspondiente (**34a-f**), añadiendo 2 mmol de la base correspondiente ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{ZnCO}_3$ , NaH,  $\text{CaH}_2$ ,  $\text{NEt}_3$  y  $\text{tBuO}^-\text{K}^+$ ). La reacción mantiene en agitación y reflujo durante 96 horas (Esquemas 57 y 58).

<sup>273</sup> Yu-Ting L. (2013) *Research on Chemical Intermediates*. 39(7), 2971-2977.

<sup>274</sup> Vishal H.P. (2007) *Journal of Chemical Research*. (7), 426-428.

<sup>275</sup> Humaira P. (2010) *European Journal of Medicinal Chemistry*. 45(8), 3497-3503.

<sup>276</sup> Jun L., Yu Yingyong H.Y. (2003), *CAplus*, c3. 15(2), 265-266.

<sup>277</sup> Xiang W. (2006) *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. CAplus, 27(2-3), 175-187.

<sup>278</sup> Humairav P., Aiyed Suliman A.R., Nadia Hussein E.S., Sadaf H., Sayeed M., Khan A.U. (2017) *Arabian Journal of Chemistry*. 10(8), 1098-1106

<sup>279</sup> Parveen H., Mukhtar S., Azam A. (2016) *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 53, 473-478.

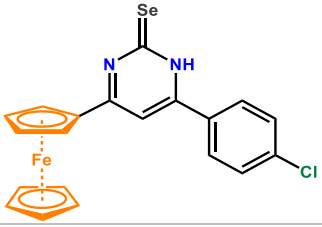
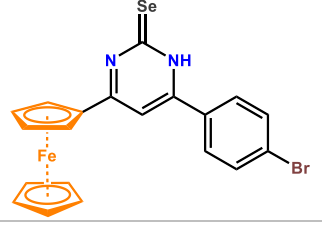
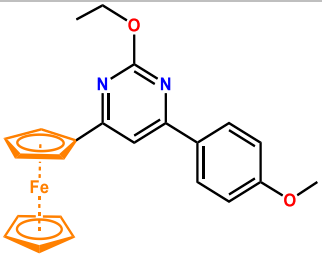
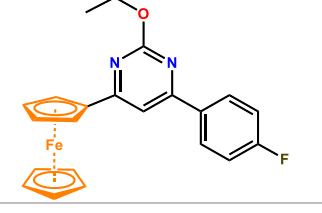
<sup>280</sup> Suyambulingam A., Nair S., Chellapandian K. (2022) *Journal of Molecular Structure*. 1268, 133708-133714.

<sup>281</sup> Huang J., Huang Y.Z. (1991) *Journal of Organometallic Chemistry*. 414, 49-53.

<sup>282</sup> Yadava D.K., Tripathia K.P., Kaushika P., Pankaj, Ranaa V.S., Kamilc D., Khatriid D., Shakil N.A. (2021) *JOURNAL OF ENVIRONMENTAL SCIENCE AND HEALTH*, VOL. 56, NO. 1, 82-97, Parte B.

## Resultados espectroscópicos

## Compuestos sintetizados

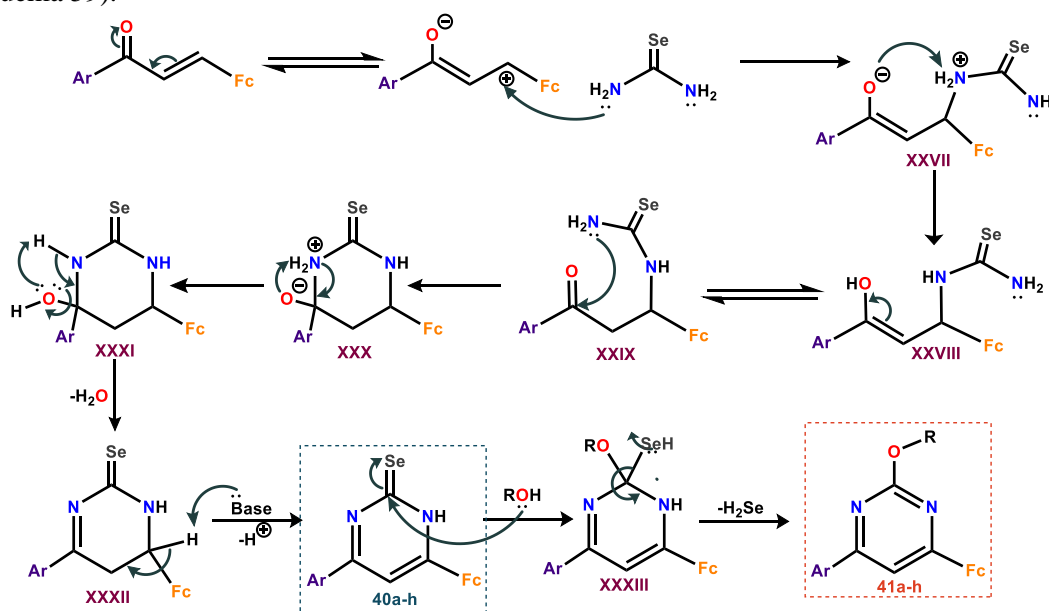
6-ferrocenil-4-(4-clorofenil)hidropirimidina-2(1H)-selenona (40g)		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> ClFeN <sub>2</sub> Se
	<b>Peso molecular:</b>	453.61 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	10 %
	<b>Punto de descomposición:</b>	-
	<b>Apariencia:</b>	Aceite amarillo
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	4.25 (s, 5H, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.56 (m, 2H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.75 (m, H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 7.32 (m, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.75 (m, 2H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.78 (s, H, H=C), 9.96 (s, H, NH).	
6-ferrocenil-4-(4-bromofenil)hidropirimidina-2(1H)-selenona (40h)		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> BrFeN <sub>2</sub> Se
	<b>Peso molecular:</b>	533.487 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	10 %
	<b>Punto de fusión:</b>	144-145 °C
	<b>Apariencia:</b>	Cristales rojos
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	4.60 (s, 5H, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.80 (m, 2H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 5.06 (m, H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 7.05 (s, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.09 (s, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.00 (s, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.02 (s, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.79 (s, H, H=C), 9.96 (s, H, NH).	
4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-metoxifenil)pirimidina (41c)		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> FeO <sub>2</sub> N <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular:</b>	180 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	18 %
	<b>Punto de descomposición:</b>	189 -190 °C
	<b>Apariencia:</b>	Cristales color rojo
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	1.50 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.89 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.18 (s, 5H, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.54 (s, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.55 (s, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.56 (s, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.57 (s, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 5.14 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.01, 7.02 (d, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.10, 8.11 (d, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.28 (s, H, H=C).	
<b>RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	14.52 (CH <sub>3</sub> ), 29.73 (CH <sub>2</sub> ), 37.71 (CH <sub>3</sub> ), 70.02 (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 68.15, 71.96 (C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 91.75 (C <sub>ipso</sub> FC), 63.10 (=CH), 105.14, 114.10, 128.68, 142.30 (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 175.89, 178.48, 182.11 (C <sub>Pir</sub> ).	
<b>FTIR (KBr)/cm<sup>-1</sup></b>	481, 824, 999, 1019, 1230, 1282, 1508, 1552, 1579, 1589, 1620, 1693, 1766.	
4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-fluorofenil)pirimidina		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> FeFON <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular:</b>	402.213 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	30 %
	<b>Punto de carbonización:</b>	126-128 °C
	<b>Apariencia:</b>	Cristales morados
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	1.11 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.15 (s, 5H, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.53 (s, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.55 (s, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.56 (s, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.57 (s, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 5.12 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.17, 7.19 (d, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.12, 8.13 (d, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.30 (s, H, H=C).	
<b>RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	14.73 (CH <sub>3</sub> ), 31.30 (CH <sub>2</sub> ), 70.67 (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 63.30, 68.76 (C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 80.98 (C <sub>ipso</sub> FC), 59.60 (=CH), 105.75, 115.77, 129.29, 133.36 (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 164.25, 165.59, 171.27 (C <sub>Pir</sub> ).	
<b>FTIR (KBr)/cm<sup>-1</sup></b>	502, 840, 1059, 1222, 1508, 1533, 1572, 1599	

4-ferrocenil-2-etoxi-6-(4-clorofenil)pirimidina (41f)		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> FeClON <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular:</b>	418.675 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	25 %
	<b>Punto de fusión:</b>	138 - 140 °C
	<b>Apariencia:</b>	Cristales rojos
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	1.50 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.10 (s, 5H, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.51 (m, 2H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.57 (m, 2H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 5.06 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.32 (s, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.63, 7.65 (d, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 8.00, 8.02 (d, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.32 (s, H, H=C).	
<b>RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	16.16 (CH <sub>3</sub> ), 29.71 (CH <sub>2</sub> ), 69.72 (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 68.80, 71.05 (C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 79.94 (C <sub>ipso</sub> Fc), 69.72 (=CH), 108.89, 113.96, 130.89, 136.18 (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 173.20, 175.88, 183.00 (C <sub>Pir</sub> ).	
<b>FTIR (KBr)/cm<sup>-1</sup></b>	473, 822, 1009, 1089, 1218, 1492, 1531, 1564, 1581, 1654, 1773.	
(E)-2,3-diferrocenilacrilato de isopropilo (16a)		
	<b>Formula mínima:</b>	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> FeBrON <sub>2</sub>
	<b>Peso molecular:</b>	383.22 g/mol
	<b>Rendimiento:</b>	20 %
	<b>Punto de fusión:</b>	159 - 161 °C
	<b>Apariencia:</b>	Cristales rojos
<b>RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>H</sub> ppm</b>	1.50 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.08 (s, 5H, C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 4.49 (s, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.53 (s, 2H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 4.55 (s, 1H, C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 5.04 (s, H, CH <sub>2</sub> ), 7.61, 7.63 (s, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.89, 8.00 (d, 1H, C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 7.30 (s, H, H=C)	
<b>RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ<sub>C</sub> ppm</b>	14.60 (CH <sub>3</sub> ), 30.60 (CH <sub>2</sub> ), 70.01 (C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> ), 68.20, 71.13 (C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> ), 80.33 (C <sub>ipso</sub> Fc), 63.23 (=CH), 105.64, 128.63, 129.84, 131.91 (C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ), 164.05, 165.52, 171.35 (C <sub>Pir</sub> ).	
<b>FTIR (KBr)/cm<sup>-1</sup></b>	477, 819, 1006, 1215, 1529, 1567, 1579, 1654	

## Mecanismos de reacción

La cetona se encuentra en equilibrio ceto-enólico, dejando un carbono electrodeficiente que es susceptible a ataques nucleofílicos por parte de un par electrónico libre de la amina de la selenourea, formando una amina cuaternaria. El enol de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada retira un protón de la amina cuaternaria formada previamente, formando un alcohol, que se encuentra en equilibrio con su forma enólica, el carbono de la cetona es electrodeficiente por lo que puede reaccionar con un par electrónico libre de la amina primaria de la selenourea, formando un ciclo de 6 miembros (dihidropirimidina) con una amina cuaternaria, al cual el enol, le extrae ambos protones de esta, por lo que, tras una pérdida de agua, puede reaccionar con una base, para abstraer el protón  $\alpha$  al ferroceno, dando como resultado la formación de los compuestos de **40a-h**.

Estos compuestos pueden llevar a cabo una reacción de solvólisis, donde el disolvente puede sustituir nucleofílicamente selenio de la selenocetona. El selenio abstrae un protón del medio, formando el selenol correspondiente, al reaccionar con un segundo protón de medio, finalmente se elimina de la molécula de selenio en forma de dihidrogenoselenida y formando la familia de pirimidinas **41a-h** (Esquema 59).



Esquema 59 Posible mecanismo para la formación de hidropirimidinas y pirimidinas.



## Conclusiones.

- Es posible obtener heterociclos ferrocenílicos a partir de la reacción entre cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y selenourea, pasando por la formación de las selenohidropirimidinas correspondientes.
- La selenourea puede atacar nucleofílicamente a las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas cuando se encuentra en su equilibrio ceto-enol, para obtener las selenohidropirimidinas (**40a-h**).
- Las reacciones entre la selenourea y las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas está favorecida cuando las cetonas son adyacentes al anillo aromático.
- En las hidropirimidinas, el selenio sufre una sustitución nucleofílica al reaccionar con el disolvente, mediante una reacción de solvólisis, con la formación de una familia de compuestos **41a-h** de ferrocenilpirimidinas.
- La velocidad de reacción entre la selenourea y las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas incrementa si el anillo aromático se encuentra sustituido con agentes electrodonadores.
- La formación de las pirimidinas está favorecida, pues las selenohidropirimidinas se encontraron con rendimientos muy bajos, por lo tanto, la reacción de solvólisis se lleva a cabo rápidamente.



## Referencias

1. Astruc D. Química Organometálica con ejercicios corregidos. Editorial Reverté. (2003) 19-25.
2. Dunitz, J. In organic Chemistry: Its language and its satge of the art. (1993)
3. Kissinger, P.; Heineman, W. J Chem Educ. . (1983) 60.
4. Mata, J.; Uriel, S.; Llusar, E.; Peris E. Organometallics 19, (2000) 3797.
5. Mata, J.; Uriel, S.; Llusar, E.; Peris E. Organometallics, 616, (2000) 80.
6. García-Bassoco David. VC en [2 mM] BAHFP como electrolito soporte [0.1 M] en acetonitrilo. Arreglo de tres electrodos: Electrodo de carbón vítreo de  $r = 0.05155$  cm (ET), alambre de platino de área equivalente (EA) y electrodo de Ag/AgCl (ER).
7. Elguero, J.; Katritzky, A.; Rees, C.; Scriven, E.; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (vol. 3) (1996), Pergamon Press, Oxford
8. a) Lan, R.; Liu, Q.; Fan, P.; Lin, S.; Fernando, S.; McCallion, D.; Pertwee, R.; Makriyannis. J. Med. Chem. 42, (1999) 769.
9. Schumacker P.T. (2015) Cancer Cell. 27, 156–157. b) Ludwig B.S, Correia J.D.G., Kühn F. Coordination Chemistry Reviews. 396, (2019) 22–48. c) Wilkinson G., Rosenblum M., Whiting M.C., Woodward R.B., J. Am. Chem. Soc. 74, (1952) 2125–2126. d) Dunitz J.D., Orgel L.E., Nature. 171, (1953) 121.
10. Raza M.H., Siraj S., Arshad A., Waheed U., Aldakheel F., Alduraywish S., Arshad M., J. (2017)Cancer Res. Clin. Oncol. 143, 1789–1809.
11. Rivas F., Medeiros A., Rodriguez Arce E., Comini M., Ribeiro C.M., Pavan F.R., Gambino D., J. Inorg. Biochem. 187, (2018) 73–84.
12. Biot C., Dive D., Bioorganometallic chemistry and malaria, in: G. Jaouen, N. Metzler-Nolte (Eds.), Medicinal Organometallic Chemistry, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, (2010) pp. 155–193.
13. Biot, C.; Glorian, G.; Maviejewski, L.; Brocard, J. J. Med. Chem. 40, (1997) 3715.
14. Tpo, S.; Tang, J.; Vessieres, A.; Carres, D.; Provot, C.; Jaouen, G. J. Chem. Soc., Chem commun, (1996) 955.
15. Allardyce, C.; Docier, A.; Scolaro, C.; Dayso, P. J. Appl. Organo-met. Chem. 19, (2005) 1.
16. Edwards E. I., Epton R., Marr G. J Organomet. Chem. C49. (1976) 122.
17. Edwards E. I., Epton R., Marr G. J Organomet. Chem. 168. (1979) 259.
18. Boev V. I., Park A. L., Perepichko M. P., Volyanskii Yu. L. Khim. Farm. Zh. 17, (1983) 1197.
19. Boev V. I., Drombovskii A. Zh. Obshch. Khim. 47, (1997) 2215.
20. O'Connell, P.J., Guilbault, G.G. Analytical Letters, 34, 7, (2001) 1063.
21. BRD P. 2453977. Chem. Abstr. 83, (1975) 640.
22. Neuse E.W. Mbonyana C. W. N. Inorganic and Metal-Containing Polymeric Materials. Edit. Plenum Press. New York. (1990) 139.
23. Vashisht Gopal Y.N., Jayaraju D., Kondapi A. K. Arch. Biochem. Biophys. 376, (2000) 229.
24. Kovjazin R., Eldar T., Patya M., Vanichkin A., Lander H. M., Nogogrodsky. A. Faseb j, 17, (2003) 467.
25. Top S., Tang J., Vessieres A., Carrez D., Provot C., Jaouen G. Chem Commun, 8, (1996) 955.
26. Osella D., Ferrali M., Zanello P., Laschi F., Inorg. Chem. Acta, 306, (2000) 42.
27. Dive D., Biot C., Chem. Med. 3, (2008) 383.
28. Biot C., Taramelli D., Forfar-Bares I., Maciejewski L. S., J. Mol. Pharmaceutics, 2, (2005) 185.
29. Dubar F., Slomianny C., Khalife K., Dive D., Kalamou H., Guérardel Y., Grellier P., Biot C. Scientific Reports. (2013) Volumen 125.
30. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov (2017).
31. Kondratskyi. Scientific Reports. 7: (2017) 15896.
32. Dive, D. & Biot, C. Ferroquine as an oxidative shock antimalarial. Curr. Top. Med. Chem. 14, (2014) 1684.
33. Biot, C., Glorian, G., Maciejewski, L. A. & Brocard, J. S. J. Med. Chem. 40, (1997) 3715.
34. Wani, W. A., Jameel, E., Baig, U., Mumtazuddin, S. & Hun, L. T. Eur. J. Med. Chem. 101, (2015) 534.
35. Held. Infect. Dis. 15, (2015) 1409.
36. Wells, T. N. & Hooft van Huijsduijnen, R. Infect. Dis. 15, (2015) 1365.



37. Springer Nature Switzerland. (2018) Publicado el 02 de octubre del 2021. Recuperado de: <https://adis.springer.com/drugs/800019376>. Consultado el 05 de febrero del 2023.
38. Hillard E., Vessieres A., Thouin L., Jaouen G., *Angewandte Chemie. Edit. International*, 45, (2006) 285.
39. Nguyen A., Pigeon P., Huche M., Hillard E., Jaouen G. *J. Organomet. Chem.* 692, (2007) 1219.
40. Hillard E., Pigeon P., Vessieres A., Amatore C., Jaouen G., *Dalton Trans.* (2007) 5073.
41. Hillard E., de Abreu F. C., Ferreira D., Jaouen G., Goulart M. O. F. *Chem. Commun.* (2008) 2612.
42. E. Watson-Williams, *Br. (1919) Med. J.*, 2, 463–464
43. Kumar V. Indira K. (2018) *Organoselenium Compounds in Biology and Medicine: Synthesis, Biological and Therapeutic Treatments*. Ed. Royal Society of Chemistry. UK. 1
44. T. Wirth, (2015) *Angew. Chem., Int. Ed.*, 54, 10074
45. Gleiter R., Haberhauer G., Rominger F. (2019) *Eur. J. Inorg. Chem.* 3846–3853.
46. Hatfield, D.L. , Yoo , M. - H. , Carlson , B.A. , and Gladyshev , V.N. (2009) *Biochim. Biophys. Acta*,
47. Ostróзка-Cieéslik A. Dolinska B. Ryszka F. (2020) *Molecules*, 25, 3592.
48. D. M. Chizhikov, V. P. Shchastlivyi, (1968) *Selenium and Selenides*, (translated from Russian to English by E. M. Eltein), Collet's Publishers Ltd., London.
49. Z. Cernosek, A. Ruzicka, J. Holubova, O. E. Cernoskova, (2007) *Main Group Met. Chem.*, 30, 231.
50. Wirth T (2ed) (2012) *Organoselenium chemistry: synthesis and reactions*. Wiley-VCH, Weinheim
51. Sydnes MO, Isobe M (2015) *Monatsh Chem* 146:351
52. Razus AC, Birzan L, Hanganu A, Cristea M, Ungureanu E-M, Soare M-L, Buica G-O (2014) *Monatsh Chem* 145:1999
53. Rvovic' MD, Divac VM, Jankovic' NZ', Bugarc'ic' ZM (2013) *Monatsh Chem* 144:1227
54. Filipovic' N, Polovic' N, Ras'kovic' B, Misirlic' -Denc'ic' S, Dulovic' M, Savic' M, Niks'ic' M, Mitic' D, And'elkovic' K, Todorovic' T (2014) *Monatsh Chem* 145:1089
55. Garud DR, Koketsu M, Ishihara H (2007) *Molecules* 12:504 8.
56. Ninomiya M, Garud DR, Koketsu M (2010) *Heterocycles* 81:2027
57. Heimgartner H, Zhou Y, Atanassov PK, Sommen GL (2008) *Phosphorus Sulfur Silicon, and Relat. Elem* 183:840
58. Koketsu M, Yamamura Y, Ishihara H (2006) *Heterocycles* 68:1191
59. Koketsu M, Yamamura Y, Ishihara H (2006) *Synthesis* 16:2738
60. Mohr F (2014) *J Heterocycl Chem* 51:1435
61. Yavari I, Mosafieri S (2016) *Helv Chim Acta* 99:130
62. Dinesh R, Mamoru K, Hideharu I (2007) *Molecules*, 12, 504-535
63. (a) Bulka, E.; Ahlers, K.-D.; Tuček, E. (1967) *Chem Ber*, 100, 1367-1372; (b) Bulka, E. (1972) Patai, S., Ed.; Wiley & Sons: New York.
64. Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tajbakhsh, M.; Theodorakis, E. A.; Tse, C.-L. (1994) *Tetrahedron*, 50, 639-654.
65. (a) Bakhsh, M. T.; Behshtiha, Y. S.; Heravi, M. M. (1996). *J. Chem. Soc. Pak*, 18, 159; (b) Su, W. K.; Liang, X. R. (2003) *J. Indian Chem. Soc*, 80, 645-647.
66. Fernández-Bolaños, J. G.; López, Ó.; Ulgar, V.; Maya, I.; Fuentes, J. (2004) *Tetrahedron Lett*, 45, 4081- 4084.
67. Wöhler, F.; Siemens, C. Ueber das Selenmercaptan. (1847), *Ann. Chem.* 61, 360-362.
68. Douglas, I. B. (1937) *J. Am. Chem. Soc.*, 59, 740-742.
69. Dinesh R, Mamoru K, Hidedaru I. (2007) *Molecules*, 12.
70. Asanuma, Y.; Fujiwara, S.; Shin-ike, T.; Kambe, N. (2004) *J. Org. Chem*, 69, 4845-4848.
71. (a) T. G. Back M. V. Krishna, (1988) *J. Org. Chem.*, 53, 2533; (b) A. Ogawa, H. Yokoyama, K. Yokoyama, T. Masawaki, N. Kambe N. Sonoda, (1991) *J. Org. Chem*, 56, 5721
72. H ö lzle, G. Jenny, W. (1958) *Helv. Chim. Acta*, 41, 593–603.
73. Reich, H.J. Wollowitz, S. (1993) *Org. React.*, 44, 1–296.
74. Patai, S. Rappoport, Z. (eds) (1986) *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds vol. 1*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester.

75. Paulmier, C. (1986), *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*. Pergamon Press, Oxford.
76. Nicolaou, K.C. Petasis, (1984), *N.A. Selenium in Natural Products Synthesis* CIS, Philadelphia.
77. Tomoda, S. Iwaoka, M. (1988), *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1283.
78. Nishibayashi, Y., Singh, J.D., Fukuzawa, S., Uemura, S. (1995), *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2871.
79. Wirth, T. (1999) *Tetrahedron*, 55, 1.
80. Sun, J., Yang, M., Yuan, F., Jia, X., Yang, X., Pan, Y., Zhu, C. (2009) *Adv. Synth. Catal.*, 351, 920.
81. Ajiki, K., Hirano, M., Tanaka, K. (2005) *Org. Lett.*, 7, 4193.
82. Gao, G. - Y., Colvin, A.J., Chen, Y., Zhang, X.P. (2004) *J. Org. Chem.*, 69, 8886.
83. Nishiyama, Y., Tokunaga, K., Kawamatsu, H., Sonoda, N. (2002) *Tetrahedron Lett.*, 43, 1507.
84. Gujadhur, R.K. Venkataraman, D. (2002) *Tetrahedron Lett.*, 44, 81.
85. Lide, D.R. (2005) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. 86th ed. CRC Press, Taylor & Francis, FL.
86. Guillemin, J.-C., Bouayad, A., Vijaykumar, D. (2000) *Chem. Commun.*, 1163.
87. Riague, E.H. Guillemin, J.-C. (2002) *Organometallics*, 21, 68.
88. Guillemin, J.-C., Bajor, G., Riague, E.H., Khater, B., Veszprémi, T. (2007) *Organometallics*, 26, 2507.
89. Bajor, G., Veszprémi, T., Riague, E.H., Guillemin, J.-C. (2004) *Chem. Eur. J.*, 10, 3649.
90. Laube, J., Jäger, S., Thöne, C. (2001) *Eur. J. Inorg. Chem.*, 1983.
91. Landry, V.K., Minoura, M., Pang, K., Buccella, D., Kelly, B.V., Parkin, G. (2006) *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 12490.
92. Toru, T., Bolm, C., Córdova, A., Steinborn, D., Bandini, M., Umani-Ronchi, A., Song, C. E., Ackermann, L., Carreira, E. M., Kvaerno, L., Ding, K., Dai, L.-X., Thomas Wirth. Bhaskar J. Bhuyan. Govindasamy Muges (2012) *Organoselenium Chemistry*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstr. 12, 69469 Weinheim, Germany
93. Ricci, A. Comes-Franchini, M. (2002) *Sci. Synth.*, 4, 427.
94. Ooi, T. Maruoka, K. (2004) *Sci. Synth.*, 7, 215.
95. Comasseto, J.V. Guarezemini, A.S. (2007) *Sci. Synth.*, 39, 947.
96. Polo, A. Real, J. (2007) *Sci. Synth.*, 39, 961.
97. Kambe, N. (2007) *Sci. Synth.*, 39, 1059.
98. Polo, A. Real, J. (2007) *Sci. Synth.*, 39, 1063.
99. Schwarz, K., Stesney, J. A., and Foltz, C. M. (1959) *Metabolism* 8, 88–90
100. Fairweather-Tait, S. J., Bao, Y., Broadley, M. R., Collings, R., Ford, D. (2011). *Antioxid Redox Signal.* 14, 1337–1383.
101. Labunskyy, V. M., Hatfield, D. L., and Gladyshev, V. N. (2014). *Physiol. Rev.* 94, 739–777.
102. El-Bayoumy, K. (2001). *Mutat. Res.* 475, 123–139.
103. Hatfield, D. L., Tsuji, P. A., Carlson, B. A., and Gladyshev, V. N. (2014). *Trends Biochem. Sci.* 39, 112–120.
104. Labunskyy, V. M., Lee, B. C., Handy, D. E., Loscalzo, J., Hatfield, D. L. (2011) *Antioxid. Redox Signal.* 14, 2327– 2336.
105. Rayman, M. P. (2012) . *Lancet* 379, 1256– 1268.
106. Shanu, A., Groebler, L., Kim, H. B., Wood, S., Weekley, C. M. (2013) *Antioxid. Redox Signal.* 18, 756– 769.
107. Seale, L. A., Gilman, C. L., Hashimoto, A. C., Ogawa-Wong, A. N., and Berry, M. J. (2015) *Antioxid. Redox Signal.* 23, 761– 774
108. Toulis, K. A., Anastasilakis, A. D., Tzellos, T. G., Goulis, D. G., and Kouvelas, D. (2010) *Thyroid* 20, 1163– 1173.
109. Pieczynska, J. and Grajeta, H. (2015) *J. Trace Elem. Med. Biol.* 29, 31– 38.
110. Lescure, A., Rederstorff, M., Krol, A., Guicheney, P., and Allamand., V. (2009) *Biochim. Biophys. Acta* 1790, 1569– 1574.
111. Fairweather-Tait, S. J., Bao, Y., Broadley, M. R., Collings, R., Ford, D. (2011). 14, 1337–1383.
112. Wrobel, J.K., Power, R. and Toborek, M. (2016). *IUBMB Life*, 68: 97-105
113. Thomson, C. D. (2004) *Eur. J. Clin. Nutr.* 58, 391– 402.
114. Thomson, C. D. (2004) *Eur. J. Clin. Nutr.* 58, 391– 402.
115. Patrick, L. (2004) *Altern. Med. Rev.* 9, 239– 258.



116. Jackson, M. I. and Combs, G. F. J. (2008) *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 11, 718– 726.
117. Davis, C. D., Tsuji, P. A., and Milner, J. A. (2012) *Annu. Rev. Nutr.* 32, 73– 95
118. Schomburg, L. and Schweizer, U. (2009) *Acta* 1790, 1453– 1462.
119. Wallenberg, M., Misra, S., and Bjornstedt, M. (2014) *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 114, 377– 386.
120. Roman, M., Jitaru, P., and Barbante, C. (2014) *Metallomics.* 6, 25–54.
121. Weekley, C. M. and Harris, H. H. (2013) *Chem. Soc. Rev.* 42, 8870– 8894.
122. Kasaikina, M. V., Hatfield, D. L., and Gladyshev, V. N. (2012) *Biochim. Biophys. Acta* 1823, 1633– 1642.
123. (a) Srivastava, P. C.; Robins, R. K. (1983) *J. Med. Chem.* 26, 445-448. (b) Wu, W.; Murakami, K.; Koketsu, M.; Yamada, Y.; Saiki, I. (1999) *Anticancer Res*, 19, 5375-5382.
124. (a) El-Bayoumy, K.; Sinha, R. (2004) *Mutat. Res*, 551, 181-197; (b) Patrick, L. (2004) *Altern. Med. Chem.* 9, 239-258; c) Block, E. (1996) *Adv. Exp. Med. Biol.* 401, 155-169; (d) Koketsu, M.; Ishihara, H.; Wu, W.; Murakami, K.; Saiki, I. (1999) *Eur. J. Pharm. Sci.* 9, 157-161.
125. Block, E.; Bird, S.; Tyson, J. F.; Uden, P. C.; Zhang, X.; Denoyer, E. (1998) *Phosphorus Sulfur Silicon, and Relat. Elem.* 136, 1-10.
126. May, S. W. (2002) *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 11, 1261 1269.
127. Parnham, M. J.; Graf, E. (1991) *Prog. Drug. Res*, 36, 9-47.
128. Koketsu, M.; Ishihara, H.; Hatsu, M. (1998) *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol*, 101, 179-186.
129. May, S. W.; Wang, L.; Gill-Woznichak, M. M.; Browner, R. F.; Ogonowski, A. A.; Smith, J. B.; Pollock, S. H. (1997) *J. Pharm. Exp. Ther*, 283, 470-477.
130. (a) Göbel, T.; Gsell, L.; Hüter, O. F.; Maienfisch, P.; Naef, R.; O’Sullivan, A. C.; Pitterna, T.; Rapold, T.; Seifert, G.; Sern, M.; Szczepanski, H.; Wadsworth, D. J. (1999) *Pestic. Sci*, 55, 355-357; (b) El-Desoky, S. I.; Bondock, S. B.; Etman, H. A.; Fadda, A. A.; Metwally, M. A. (2003) *Sulfur Lett.* 2003, 26, 127-135; (c) Lamberth, C. (2004) *J. Sulfur Chem*, 25, 39-62; (d) Kedar, R. M.; Vidhale, N. N.; Chincholkar, M. M. (1996) *Orient. J. Chem*, 12, 301-304; (e) Metwally, M. A.; Abdel-Latif, E.; Amer, F. A.; Kaupp, G. (2004). *J. Sulfur Chem*, 25, 63-85; (f) Erol, D. D.; Aytemir, M. D.; Yulug, N (1996) *Eur. J. Med. Chem*, 31, 731-734.
131. Gorini F., Sabatino L., Pingitore A., Vassalle C. (2021) *Molecules.* 26, 7084.
132. Cai Z.L., Zhang J.Z., Li H.J., (2019) *Aging Clin. Exp. Res.* 31, 1035–1047.
133. Hariharan S., Dharmaraj S. (2020) *Inflammopharmacology.* 28 667–695.
134. Brooks, J. D., Metter, E. J., Chan, D. W., Sokoll, L. J., Landis, P.. (2001) *J. Urol.* 166, 2034– 2038.
135. Jung, H. J. and Seo, Y. R. (2010) *BioFactors* 36, 153– 158.
136. Song, H., Hur, I., Park, H. J., Nam, J., Park, G. B.. (2009) *Immune Netw.* 9, 236– 242.
137. Chen, Y. C., Prabhu, K. S., Das, A., and Mastro, A. M. (2013) *Int. J. Cancer* 133, 2054– 2064.
138. Tan, Q., Li, J., Yin, H. W., Wang, L. H., Tang, W. C. (2010) *Invest. New Drugs* 28, 205– 215.
139. Puspitasari, I. M., Abdulah, R., Yamazaki, C., Kameo, S., Nakano, T. (2014) *Radiat. Oncol.* 9, 125
140. Patrick, L. (2004) *Altern. Med. Rev.* 9, 239– 258.
141. Meplan, C. (2015) *Nutrients* 7, 3621– 3651.
142. Fernandes, A. P. and Gandin, V. (2015) *Biochim. Biophys. Acta* 1850, 1642–1660.
143. Hernández-Ayala L.F., Reina M., Flores-Álamo M., Ruiz-Azuara L. (2020) *Journal of Molecular Structure.* 1205 127449
144. Hernández-Ayala L.F., Novoa-Ramírez C.S., Reina M., Ruiz-Azuara L (2021) *Eur. J. Inorg. Chem.* 4856-4867.
145. Matsumoto K., Okada A., Girek T., Ikemi Y., Kim J. C., Hayashi N., Yoshida H., Kakehi A. (2002) *Heterocyclic Communications.* 8, 325-328
146. . Komatsu K, Kitagawa T. (2003) *Chem. Rev.*, 103, 1371-1428.
147. Breslow R., Haynie R., Mirra J. (1959) *J. Am. Chem. Soc.* 81, 247
148. Vol’pin Y. O., Koreshkov Yu., Kursanov D. N. (1959), 560; *Chem. Abstr.* 1959, 53, 21799.
149. . Potts K. T., Baum J. S. (1974) *Chem. Rev.* 74, 189–213
150. Agranat I., Aharon-Shalom E. (1975), *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3829-3830, b) Tobey S. W.; (1964) *J. Am. Chem. Soc.* 86, 4215-4216
151. Klimova E. I., Klimova T., Ruiz Ramirez L., Ciaquantini A, Corsini M., Zanello P., Hernandez-Ortega S., Martínez García M., (2003), *Eur. J. Org. Chem.* 3, 4265-4272

152. Bhupinder Mehta & Manju Metha, (2000) *Organic Chemistry*, Ed. Eastern Economy. 270-273
153. Klimova, E.; Berestneva, T. K.; Hernandez S.O.; Méndez, I. D.; Márquez, A.G.; Martínez, M.G.; J., (2005) *Organomet. Chem.*; 690, 3333-3339
154. Klimova E., Klimova T., Cinquantini A., Corsini M., Zanello P., Toscano R., Hernández O. S., Martínez M. G. (2003) *Org. Biomol Chem.* 1, 4458
155. Klimova E., Martínez M. G., Klimova T., Álvarez C. T., Toscano R., Backinoswsky L. (2006), *Eur. J. Org. Chem.* 4755.
156. Klimova T., Klimova E, Flores M., Backinoswsky L. (2006) *Synthesis.*, 21,3706
157. Klimova T., Klimova E., Flores M., Martínez M. G. (2009) *Molecules.*, 14, 3161.
158. Klimova E., Vázquez E., Flores M., Klimova T., Martínez M. G. (2009) *Eur. J. Org. Chem.*, 4, 4332
159. Klimova E., Klimova T., Backinoswsky L., Flores M., Ortiz-Frade L., Martínez M. G. J. (2010), *Mendeleev Comm.* 20, 312.
160. Klimova E., Vázquez E., Flores M., Ortiz-Frade., Hernández G., Sótelo V., Martínez M. G. (2012) *J. Heterocyclic Chem.* 49, 115.
161. Klimova E., Flores M., Cortez S, García J., Ortiz-Frade L., Stivalet M. (2013) *J. Organometallic Chem.*, 743, 24.
162. Sánchez García J., Ortiz-Frade L., Martínez E., García J. C, Flores M., Ramírez A., Klimova E. I. (2014) *Ope. J. Synthesis Theory and Applications.* 44
163. Sanchez G.J, Toledano Y. M., Flores M., Martínez-Klimova E., Galinda R., Hernandez L., Ortiz-Frade L., Garcia J. C., Klimova E. I. (2017) *J. Bioinorg. Chem.* 160, 141.
164. Klimova E. I., Gallardo M. A., Sanchez G.J, Flores M., Stivalet M. J. (2016) *Heterocyclic Chem.* 53, 1990.
165. Sheldrick, G. M.; (2008) *Acta Crystallogr. A*64, 112-122
166. Pedersen B. S., Lawesson S.O. (1979), *Tetrahedron* 35, 2433.
167. Zoroddu, M.A. Aaseth J., Crisponi G, Medici S., Peana M., Nurchi V.M., (2019). *Inorg. Biochem.* 195, 120–129.
168. Wittung-Stafshede, P. (2004) *Inorg. Chem.* 43, 7926–7933.
169. Yaman M., Kaya G., Yekeler H., (2007) *World J. Gastroenterol.* 13 612–618.
170. Pearson R.G., (1963) *J. Am. Chem. Soc.* 85, 3533–3539.
171. Molter A., Kuchar J., Mohr F., (2022) *New J. Chem.* 46, 4534–4549.
172. Cargnelutti R., Schumacher R.F., Belladonna A.L., Kazmierczak J.C. (2021) *Coord. Chem. Rev.* 426, 213537.
173. Kedarnath G., Jain V.K. (2013) *Coord. Chem. Rev.* 257, 1409–1435.
174. Toda F., Kataoka T., Akagi K., (1971) *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, s, 244
175. Walter W., Krohn J. (1971) *Liebigs Ann. Chem.* 752, 136
176. Silverman K. B.. "The chemistry of 1,2-diselenole has been scarcely known". Klayman I., Gunther W. H. H. "Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology". (1973) Wiley Interscience, New York, p. 535.
177. Takahashi M., Watanabe S., Kasai T. (1980) *HETEROCYCLES*. Vol 14, No 12.
178. Wanga H., Yana R. (2022) *Adv. Synth. Catal.* 364, 715 – 719
179. Wu J., Gao W-X., Huang W-B., Zhou Y-B, Liu M-C., Wu H-Y. (2020) *Org. Lett.* 22, 5555–5560.
180. Baxter, I.; Hill, A. F.; Malget, J. M.; White, A. J. P.; Williams, D. J. (1997) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2049.
181. Bhattacharyya P. Woollins J.D. (2001) *Tetrahedron Letters*, 42, 5949–5951
182. Gray I.P., Bhattacharyya P., Slawin A.M., Woollins J.D. (2005) *Chem. Eur. J.* 11, 6221 – 6227
183. Xueying K., Haojie H., Chenyang J., Longhuai C., Yueqian S., Xuekang C., Yalun D., Lu S., Xin W., Zhen X., Long Y. (2022) *Journal of the American Chemical Society* 144 (9), 3957-3967
184. Sánchez J.J., Joo-Cisneros RS, García-Bassoco D., Elena I. Klimova. (2021) *Journal of Organometallic Chemistry.* 944, 121809.
185. Mlostón G., Wreczycki J., Robak A. (2023) *Journal of Fluorine Chemistry.* 270, 110170.
186. Klimova E.I., Klimova-Berestneva T., Ruiz Ramirez L., Cinquantini A., Corsini M., Zanello P., Hernández-Ortega S. Martínez-García M. (2003) *Eur. J. Org. Chem.* 4265-4272.
187. Hua G., Woollins D. (2019) *Physical Sciences Reviews.* 2017132
188. Gilchrist, Thomas Lonsdale G. (1997) "Heterocyclic Chemistry". Edit. Longman TL, Nueva York.



189. Paquette Leo A. (1999) "Fundamentos de Química Heterocíclica". Edit. Limusa. pp 310.
190. Palanki MS, Erdman PE, Gayo-Fung LM. (2000) *J Med Chem.* 43, 3995-4004.
191. Bredereck H, Gompper L.R., Herlinger H. (1958) *Volume.* 91, 2832-2849
192. Barthakur M. G., Borthakur M., Devi P., Saikia C. J., Saikia A., Bora U., Chetia A., Boruah R. C. (2007) *Synlett.* 223-226.
193. Om P., Rajesh K., Ravi K., Prikshit T., Kuhad RC. (2007) *Eur J Med Chem.* 42, 868-872.
194. Guetzoyan Lucie J., Spooner Robert A., Lord Mike J., Roberts Lynne M., Clarkson Guy J. (2010) *Eur J Med Chem.* 45, 275-283.
195. Sunderhaus J.D, Dockendorff C., Martin S.F. (2009) *Tetrahedron.* 65 (33), 6454–6469.
196. Baraldi PG., Pavani MG., Nunez M. (2002) *Bioorg Med Chem.* 10, 449-456.
197. Kumar N., Singh G., Yadav AK. (2001) *Heteroat Chem.* 12, 52-56.
198. Gangjee A., Vidwans A., Elzein E, McGuire JJ., Queener SF., Kisliuk RL. (2001) *J Med Chem.* 44, 1993-2003.
199. Nasr MN., Gineinah MM. (2002) *Arch Pharm.* 335, 289-295.
200. Fathalla OA., Zeid IF., Haiba ME., Soliman AM., Abd-Elmoez SI., El-Serwy WS. (2009) *World J Chem.* 4, 127-132.
201. Ravi K, Reshmi Saurabh RN, Sudha D, Jitender KS, Om P. (2009) *Eur J Med Chem.* 44, 2260-2264.
202. Hossein H., Marjan NA. (2003) *BMC Pharmacol.* 3,1-6.
203. Mohana N., Prasanna Kumar N., Mallesha L. (2013) *Drug Invention Today's.* 5, 216-222.
204. Sun XY., Hu C., Deng XQ., Wei CX., Sun ZG., Quan ZS. (2010) *Eur J Med Chem.* 45, 4807-4812.
205. Shih MH., Ke FY. (2004) *Bioorg Med Chem.* 12, 4633-4643.
206. Castel-Branco MM, Alves GL, Figueiredo IV, Falcao AC, Caramona MM. (2009) *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 31, 101-106.
207. Sondhi SM., Johar M., Rajvanshi S. (2001) *Aust J Chem.* 54, 69-74.
208. Kumar A., Sinha S., Chauhan PM. (2012) *Bioorg Med Chem Lett.* 12, 667-669.
209. Sasada T., Kobayashi F., Sakai N., Konakahara T. (2009) *Org. Lett.* 11 (10), 2161–2164.
210. Takahashi S., Sugimoto N. (2020) *Chem. Soc. Rev.* 49, 8439.
211. Delgado A., Minguillon C., Joglar, J. (2003) "Introducción a la Química Terapéutica". 2ª Edición, Editorial Díaz Santos, Madrid, 29, 497.
212. Hope A.A. (1964) *Acta Chem Scand.* 18, 1800.
213. Koketsu M., Ishihara H. (2006) *Curr Org Synth.* 3, 439-4555.
214. Thomas W. (2011) "Organoselenium chemistry: Synthesis and Reactions". Wiley-VCH Verlag and CO. KGaA ed.
215. Muges G., du Mont W., Sies H. (2001) *Chem Rev.* 101, 2125-2179.
216. Ninomiya M., Garud DR., Koketsu M. (2010) *Heterocycles.* 81, 2027-2055.
217. Sekov IV., Serove TM., Proshin AN., Bachurin SO. (2015) *Russ J Org Chem.* 51, 471-490.
218. Koketsu M., Isihara H: (2003) *Curr Org Chem.* 7, 175-185.
219. Ninomiya M., Garud DR., Koketsu M. (2011) *Coor Chem Rev.* 255, 2968-2990.
220. Hussin RA., Badshah A., Shah A. (2014) *Appl Organometal Chem.* 28, 61-73.
221. Mautner HG. (1956) *J Am Chem Soc.* 78, 5292-5294.
222. Klayman DL., Shine RJ. (1968) *Chem Commun.* 137, 372-374.
223. Xie, Y.; Pan, X.; Zhao, B.; Liu, J.; Shin, D.; Zhang, J.; Zheng, L.; Miao, J. *Organomet. Chem.* 693, (2008) 1367.
224. Ludwig, B.; Correia, J.; Kühn, F. *Coordination Chemistry Reviews.* 396, (2019) 22.
225. Braga, S.S., and Silva, A.M.S. (2013) *Organometallics.* 32, 5626-5639.
226. Peter S, Aderibigbe BA. (2019) *Molecules.* 24, 3604.
227. Ludwig B., Correia J., Kühn F. (2019). *Coordination Chemistry Reviews.* 396, 22-48.
228. Panaka S., Trivedi R., Jaipal K., Giribabu L., Sujitha P., Kumar C.G., Sridhar B. (2016) *J. Organomet. Chem.* 813, 125–130.
229. Al-Rubaie A.Z., Al-Jadaan S.A.S., Muslim S.K., Saeed E.A., Ali E.T., Al-Hasani A.K.J., Al-Salman H.N.K., Al-Fadal S.A.M., (2014) *J. Organomet. Chem.* 774, 43–47.
230. Pasinszki T., Dzsotjan D., Lajgut G.G., Harmat V., Bor A., Zupko I., Csampai A. (2018) *J. Organomet. Chem.* 863, 70–76.
231. Gonzalez R., Azpiroz R., Sharma P, Villamizar C., Anzaldo B., Pérez-Flores F.J., Toscano R.A. (2020) *Inorganica Chimica Acta.* 506, 119531

232. Lazo-Jiménez R.E., Ortega-Alfaro M.C., López-Cortés J.G., Chávez-Carvayar J.A., Ignés-Mullo J., Sagués F., Álvarez-Venicio V., Carreón-Castro M.P. (2014) *MRS Online Proceedings Library* 1613, 67–72
233. Jeffrey, G.A. (1997) "An Introduction to Hydrogen Bonding". Oxford University Press: Oxford.
234. (a) Steiner, T. (2002) *Angew. Chem., Int. Ed.* 41, 48–76. (b) Ju, J.; Park, M.; Suk, J.; Lah, M. S.; Jeong, K.-S. (2008) *Chem. Commun.* 3546–3548. (c) Kuhn, B.; Mohr, P. Stahl M. (2010) *J. Med. Chem.* 53, 2601–2611.
235. Gutiérrez-Hernández A.I., López-Cortés J.G., Ortega-Alfaro M.C., Ramírez-Apan M.T., Cázares-Marinero J.J., Toscano R.A. (2012) *Med. Chem.* 55, 10, 4652–4663.
236. García-López J. G., Gutiérrez-Hernández A.I., Toscano R. A., Ramírez-Apan M. T., Terrón J. A., Ortega-Alfaro M. C., López-Cortés J. G. (2021) *Arkivoc.*13-24.
237. Klimova E.I., Sanchez García J.J., Klimova T., Ramírez Apan T., Vázquez López E.A., Flores-Alamo M., Martínez García M. (2012) *Journal of Organometallic Chemistry.* 708-709, 37-45.
238. Klimova E.I., Vázquez López E.A., Flores-Alamo M., Ortiz-Frade L.A., Hernández-Sánchez G., Sotelo Domínguez V.H., Martínez García M. (2011) *J Heterocyclic Chem.* 49, 1156-1163.
239. Méndez D., Klimova E., Klimova T., Fernando L., Hernández S., Martínez M. (2003) *J. Organomet. Chem.* 679, 10-13.
240. Delgado-Rivera SM. (2017) *Inorganica Chimica Acta.* 468, 245-251.
241. Bag S., Ramar S, Degani MS. (2009) *Med Chem Res.* 18, 309–316.
242. Lahtchev KL., Batovska DI., Parushev SP., Ubiyovok VM., Sibirny AA. (2008) *Eur J Med Chem.* 43, 2220–2228.
243. Mostahar S., Katun P., Islam A. (2007) *J Biol Sci.* 7, 514–519.
244. Yayli N., Ucuncu O., Yasar A., Kucuk M., Akyuz E., Karaoglu SA. (2006) *Turk J Chem.* 30, 505–514.
245. Trivedi AR., Dodiya DK., Ravat NR., Shah VH. (2008) *Arkivoc.* (XI), 131-141.
246. Sivakumar PM., Ganesan S., Veluchamy P., Doble M. (2010) *Chem Biol Drug Des.* 76, 407–411
247. Opletalova V. (2000) *Cesk Slov Farm.* 49, 278–284.
248. Katade S., Phalgune U., Biswas S., Wakharkar R., Deshpande N. (2008) *Indian J Chem.* 47B, 927–931.
249. Kaushik S., Kumar N., Drabu S. (2010) *Pharm Res.* 3, 257–262.
250. Vasilev RF., Kancheva VD., Fedorova GF., Batovska DI., Trofimov AV. (2010) *Kinet Katal.* 51, 507–515.
251. Sivakumar PM., Prabhakar PK., Doble M. (2010) *Med Chem Res.* 19, 1–17.
252. Vogel S., Ohmayer S., Brunner G., Heilmann J. (2008) *Bioorg Med Chem.* 16, 4286–4293.
253. Cheng JH., Hung CF., Yang SC., Wang JP., Won SJ., Lin CH. (2008) *Bioorg Med Chem.* 16, 7270–7276.
254. Lunardi F., Guzela M., Rodrigues AT., Corre R., Eger-Mangrich I., Steindel M., Grisard EC., Assreuy J., Calixto JB., Santos ARS. (2003) *Antimicrob Agents Chemother.* 47, 1449–1451.
255. Oyedapo AO., Mankanju VO., Adewunmi CO., Iwalewa EO., Adenowo TK. (2004) *Afr J Trad CAM.* 1, 55–62
256. Motta LF., Gaudio AC., Takahata Y. (2006) *Internet Electron J Mol Des.* 5, 555–569.
257. Awasthi SK., Mishra N., Kumar B., Sharma M., Bhattacharya A., Mishra LC., Bhasin VK. (2009) *Med Chem Res.* 18, 407–420.
258. Lim SS., Kim HS., Lee DU. (2007) *Bull Korean Chem Soc.* 28, 2495–2497.
259. Wu X., Wilairat P., Go MN. (2002) *Bioorg Med Chem Lett.* 12, 2299–2302
260. Liu M., Wilairat P., Go ML. (2001) *J Med Chem.* 44, 4443–4452.
261. Yadav HL., Gupta P., Pawar PS., Singour PK., Patil UK. (2010) *Med Chem Res.* 19, 1–8.
262. Maliar T., Jedinak A., Kadrabova J., Sturdik E. (2004) *Eur J Med Chem.* 39, 241–248.
263. Achanta G., Modzelewska A., Feng L., Khan SR., Huang P. (2006) *Mol Pharmacol.* 70, 426–433.
264. Romagnoli R., Baraldi PG., Carrion MD., Cara CL., Cruz-Lopez O., Preti D. (2008) *Bioorg Med Chem.* 16, 5367–5376.
265. Echeverria C., Santibanez JF., Donoso-Tauda O., Escobar CA., Tagle RR. (2009) *Int J Mol Sci.* 10, 221–231.
266. Szliszka E., Czuba ZP., Mazur B., Sedek L., Paradysz A., Krol W. (2009) *Int J Mol Sci.* 11, 1–13.
267. Ilango K., Valentina P., Saluja G. (2010) *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 1, 354–359.
268. Wattenberg LW., Coccia JB., Galhaith AR. (1994) *Cancer Lett.* 83, 165–169.



269. Edwards ML., Stemerick DM., Sunkara SP. (1988) European Patent Application. EP, 288,794
270. Kumar D., Kumar NM., Akamatsu K., Kusaka E., Harada H., Ito T. (2011) *Bioorg Med Chem Lett.* 20, 3916–3919.
271. Seo WD., Ryu YB., Curtis-Long MJ., Lee CW., Ryu HW., Jang KC. (2010) *Eur J Med Chem.* 45, 2010–2017.
272. Klimova E.I., Gallardo-Vega M.A., Sánchez-García J.J., Flores-Alamo M., Méndez-Stivalet J.M. (2016) *J. Heterocyclic Chem.*,53, 1990-1998.
273. Yu-Ting L. (2013) *Research on Chemical Intermediates.* 39(7), 2971-2977.
274. Vishal H.P. (2007) *Journal of Chemical Research.* (7), 426-428.
275. Humaira P. (2010) *European Journal of Medicinal Chemistry.* 45(8), 3497-3503.
276. Jun L., Yu Yingyong H.Y, (2003), *CAplus*, c3. 15(2), 265-266.
277. Xiang W. (2006) *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* *CAplus*, 27(2-3), 175-187.
278. Humairav P., Aiyed Suliman A.R., Nadia Hussein E.S., Sadaf H., Sayeed M., Khan A.U. (2017) *Arabian Journal of Chemistry.* 10(8), 1098-1106
279. Parveen H., Mukhtar S., Azam A. (2016) *Journal of Heterocyclic Chemistry.* 53, 473-478.
280. Suyambulingam A., Nair S., Chellapandian K. (2022) *Journal of Molecular Structure.* 1268, 133708-133714.
281. Huang J., Huang Y.Z. (1991) *Journal of Organometallic Chemistry.* 414, 49-53.
282. Yadava D.K, Tripathia K.P., Kaushika P., Pankaj, Ranaa V.S., Kamilc D., Khatrid D., Shakil N.A. (2021) *JOURNAL OF ENVIRONMENTAL SCIENCE AND HEALTH, VOL. 56, NO. 1, 82–97, Parte B.*