

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

INGENIERO QUÍMICO

P R E S E N T A:

ANA GABRIELA ALPIZAR MORA



CIUDAD DE MÉXICO

2017



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dra. Yolanda Caballero Arroyo
VOCAL: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
SECRETARIO: Dra. Elena Ivanovna Klimova
1^{er}. SUPLENTE M. en C. Aldo Arellano Hernández
2^{do}. SUPLENTE M. en C. Everardo Tapia Mendoza

EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN FUE REALIZADO EN EL LABORATORIO 207 DEL EDIFICIO F DE LA FACULTAD DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Asesor del tema:

Dra. Elena Ivanovna Klimova -----

Supervisor técnico:

M. en C. Jessica Jazmín Sánchez García -----

Sustentante:

Ana Gabriela Alpizar Mora -----

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

A la Facultad de Química.

A DGAPA por el Proyecto de Investigación PAPIIT No. **IN-215015** por la beca otorgada,
al Consejo Nacional para la Ciencia y la Tecnología **CONACyT** No. de Proyecto **251437**

Por el apoyo institucional:

Por sus aportaciones para la mejora de este trabajo:

A los miembros del H. Jurado.

Al Dr. Marcos Flores Álamo de la Unidad de Servicios a la Investigación (USAI).

Al M.en C. Josué Solís Huitrón por su apoyo mostrado durante este tiempo.

Al Dr. Ernesto Rivera y al M. en C. Gerardo Cedillo Valverde por su apoyo en estudios
de RMN.

Por su apoyo, dirección y por permitirme ser parte de su equipo de trabajo:

A la **Dra. Elena Klimova.**

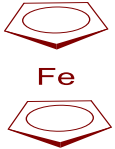
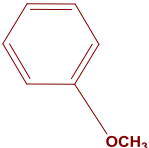
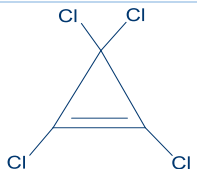
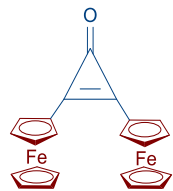
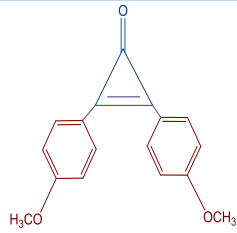
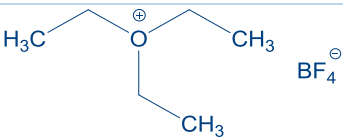
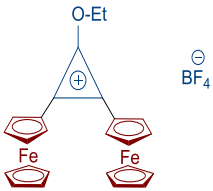
A la M. en C. Jessica Jazmín Sánchez García.

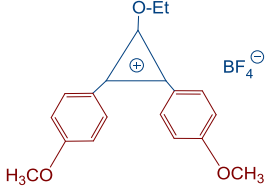
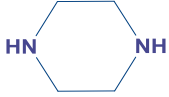
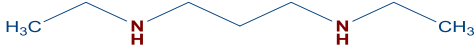
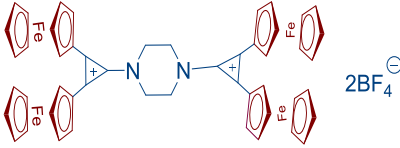
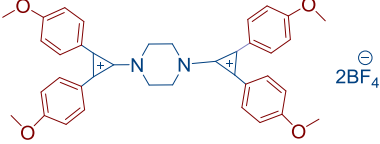
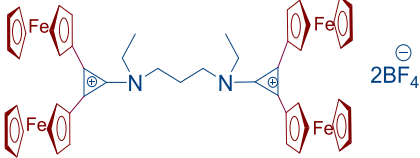
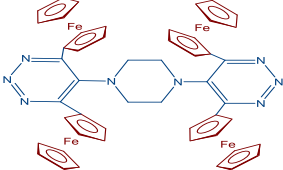
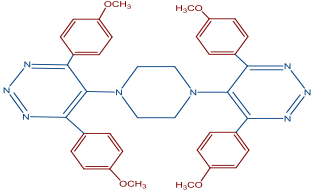


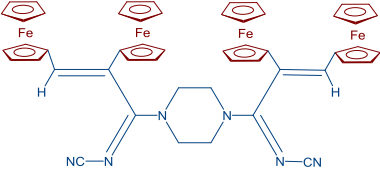
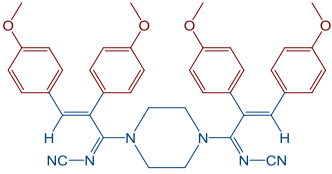
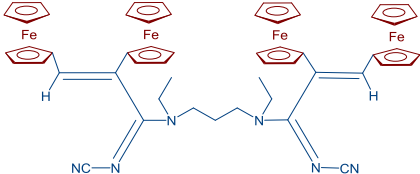
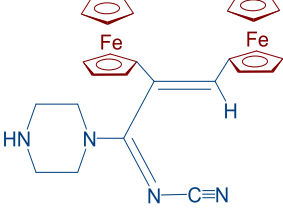
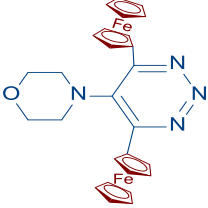
“Por mi raza hablará el espíritu”

*A Martín Alpizar, Gabriela Mora y
Sandra Alpizar Mora.*

Tabla 1. Nomenclatura de los compuestos.

Clave del compuesto	Nombre	Estructura
1a	Ferroceno	
1b	Anisol	
2	Tetraclorociclopropeno	
3a	2,3-diferrocenilciclopropenona	
3b	2,3-dianisilciclopropenona	
4	Tetrafluoroborato de trietiloxonio	
5a	Tetrafluoroborato de 1-etoxi-2,3-diferrocenilciclopropenilio	

5b	Tetrafluoroborato de 1-etoxi-2,3-dianisilciclopropenilio	
6	Piperazina	
7	1,3-Bis-(etilamino)propano	
8a	Tetrafluoroborato de 1,4-bis-(2',3'-diferrocenilciclopropenil) piperazina	
8b	Tetrafluoroborato de 1,4-bis-(2',3'-dianisil) piperazina	
9a	Tetrafluoroborato de N,N',dietil-1,3-bis-(2',3'-diferrocenil) propandiamina	
10	Azida de sodio	NaN ₃
11a	1,4-bis(4',6'-diferrocenil-1',2',3'-triazino-5')piperazina	
11b	1,4-bis(4',6'-dianisil-1',2',3'-triazino-5')piperazina	
12	Cianamiduro de sodio	NaNHCN

<p>13a</p>	<p>1,4-<i>bis</i>-(1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-1,3-butadien-2-il)piperazina</p>	
<p>13b</p>	<p>1,4-<i>bis</i>-(1-aza-1-ciano-3,4-dianisil-1,3-butadien-2-il)piperazina</p>	
<p>14a</p>	<p><i>N,N'</i>-dietil-1,3-<i>bis</i>-(1'-aza-1'-ciano-3,4-diferrocenil -1',3'-butadien-2-il)propandiamina</p>	
<p>15a</p>	<p>1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-2-piperazino-1,3-butadieno</p>	
<p>16a</p>	<p>4,6-diferrocenil-5-morfolino-1,2,3-triazina</p>	

ABREVIATURAS

Å	Angstrom
Δ	Calentamiento
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Fc	Ferroceno
°C	Grados Celsius
Hz	Hertz
<i>N</i>	Longitud de onda en cm ⁻¹
λ	Longitud de onda en nm
m/z	Masa por unidad de carga
mmol	Milimol
nm	Nanómetros
ppm	Partes por millón
p.m.	Peso molecular
p.f.	Punto de fusión
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno 1
<i>d</i>	Señal doblete
<i>m</i>	Multiplete
<i>s</i>	Señal singulete
<i>t</i>	Señal triplete
V	Volts

INDICE

1. Introducción	10
2. Antecedentes	11
2.1 Ferroceno.....	11
2.2 Ciclopropenonas.	15
A) 2,3-Diferrocenilciclopropenona	21
B) 2,3-Bis(4-metoxifenil)ciclopropenona	23
C) 2,3-Difenilciclopropenona	25
2.3 Cationes ciclopropenílicos.....	27
2.4 Piperazina	29
2.5 Triazinas	30
2.6 Cianamiduuro de sodio.	34
3. Objetivo general	36
4. Hipótesis	36
5. Sección experimental	37
5.1 Técnicas de caracterización.....	37
5.2 Materiales y reactivos	37
5.3 Desarrollo experimental	37
6. Análisis de resultados	50
7. Conclusiones	66
8. Anexos	71
9. Referencias	89

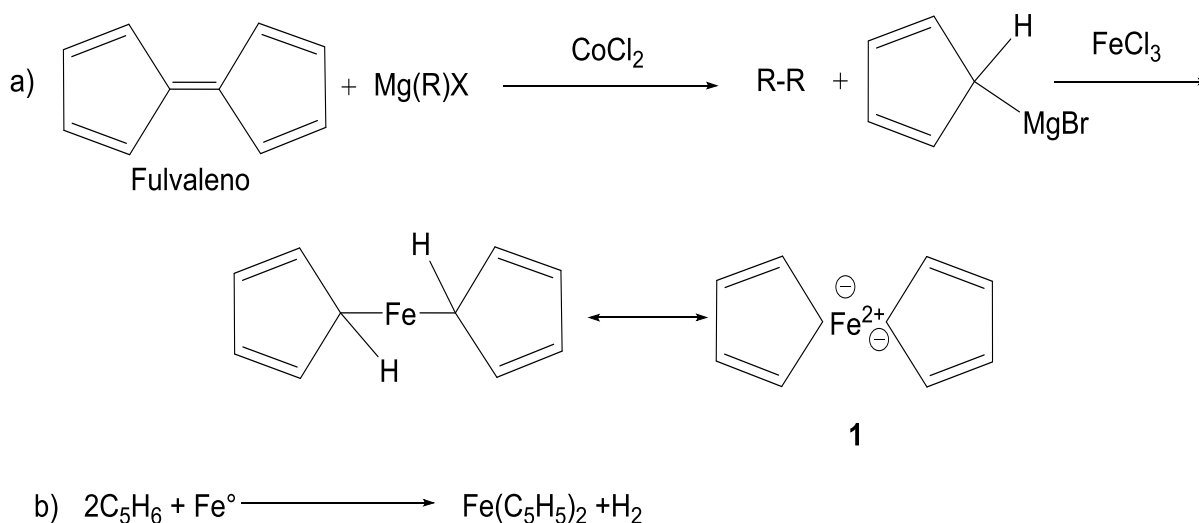
La extraordinaria diversidad de los compuestos químicos sintetizados a lo largo de la historia han provocado significativos avances. De los más de 20 millones de compuestos químicos registrados, cerca de la mitad contienen sistemas heterocíclicos [1]. A partir de los cuales se obtienen diversos productos de gran impacto como: antibióticos, vitaminas, hormonas; así como productos farmacéuticos, herbicidas, entre otros.

El catión ciclopropenilio se ha investigado profundamente, debido a que es el miembro más pequeño de los sistemas aromáticos de Hückel [2]. Sin embargo, aunque se conoce información del *mono*-catión ciclopropenilio [3], principalmente en el aspecto de la química teórica, la investigación sobre *bis*-cationes es escasa. Es por ello que el siguiente trabajo reporta la síntesis de esta clase de compuestos con sustituyentes ferrocenilo y anisilo a partir del uso de ciclopropenonas con 1,4 y 1,5-nucleófilos nitrogenados. Cuyas reacciones y sus interacciones con NaN_3 y NaNHCN fueron estudiadas.

El trabajo experimental realizado hasta la fecha da hincapié para profundizar bajo esta misma línea de investigación las posibles aplicaciones de los *bis*-cationes como precursores en la síntesis de nuevos productos con ayuda de estudios electroquímicos, análisis bioquímicos, etc.

2.1 Ferroceno.

La trascendencia que tuvo el descubrimiento a mediados del siglo XX del *bis*(η^5 -ciclopentadienil)-hierro(II) mejor conocido como ferroceno, sólo fue el punto de partida para el origen y desarrollo de la química organometálica. La idea sobre que el enlace carbón y los metales de transición era inestable, pronto iba a ser refutada. Ya que se demostró que la relación entre un metal y un compuesto orgánico, en este caso el Fe^{2+} puede interactuar con los electrones de los orbitales π de los carbonos de los ciclopentadienilos. Todo esto gracias a las dos vías de síntesis encontradas para este híbrido. Una de ellas publicada en la revista Nature (1951) por Kealy y Pauson [4] y la otra por la revista Journal of the Chemical Society (1952) por Miller, Tebboth y Tremaine [5], (Esquema1).



Esquema 1. Síntesis del ferroceno. a) T. J. Kealy y P. L. Pauson,
b) S. A. Miller, J. A. Tebboth, J. F. Tremaine.

La configuración tipo “sándwich” (Figura 1) con la que actualmente conocemos al ferroceno fue propuesta por Wilkinson y Woodward [6], basándose en la observación de una única banda en el espectro de IR debida a la tensión de los enlaces C-H [7].

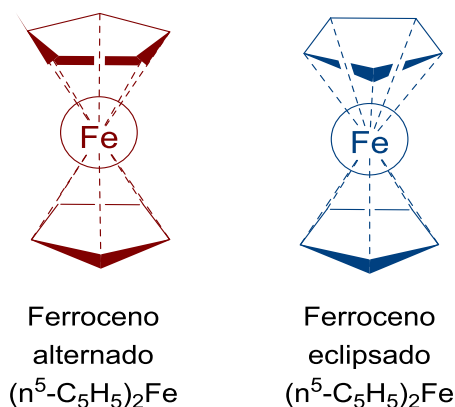


Figura 1. Configuración del ferroceno propuesta por Wilkinson y Woodward.

2.1.1 Propiedades físicas y químicas.

El ferroceno **1** es un sólido naranja, p.f. 172.5 °C, soluble en diversos disolventes como: cloruro de metileno, alcohol, éter etílico, benceno, etc. Las distancias interatómicas entre los enlaces C₁-C₂ son de: 1.396 Å, Fe-C₁: 1.650 Å y Fe-C₂: 2.059 Å [8]. La reactividad como un electrófilo superaromático [9] y su oxidación es leve y reversible alrededor de +0,4 V frente al electrodo saturado de calomel (SCE), (Figura 2) [10].

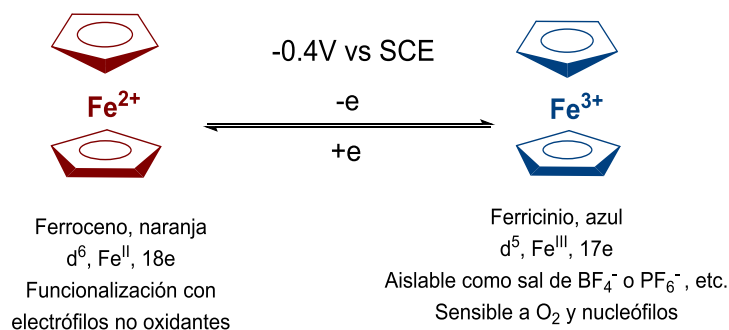


Figura 2. Oxidación del ferroceno.

2.2.1 Aplicaciones del Ferroceno

a) *Polímeros.*

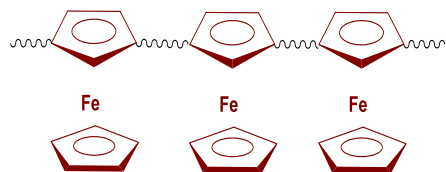


Figura 3. Polímero de ferroceno

Los polímeros que contienen ferroceno (Figura 3) en sus cadenas laterales poseen propiedades útiles como: rápida cinética química, estabilidad térmica y en el aire, así como capacidad para mantener estable el voltaje; lo que permite desarrollar placas para baterías catódicas [11 – 12].

b) *Medicina.*

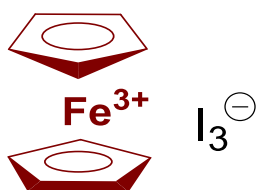


Figura 4. tri-yoduro de ferroceno

Reportes han demostrado que algunos derivados del ferroceno son altamente activos contra severas enfermedades, incluido el cáncer [13]. Por ejemplo, las pruebas “*in vivo*” mostraron que el tri-yoduro de ferroceno (Figura 4) es eficaz contra el virus de leucemia Rauscher (RLV) [14].

c) *Absorbentes de radiación.*

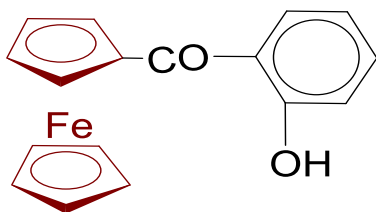


Figura 5.
o-hidroxibenzoilferroceno

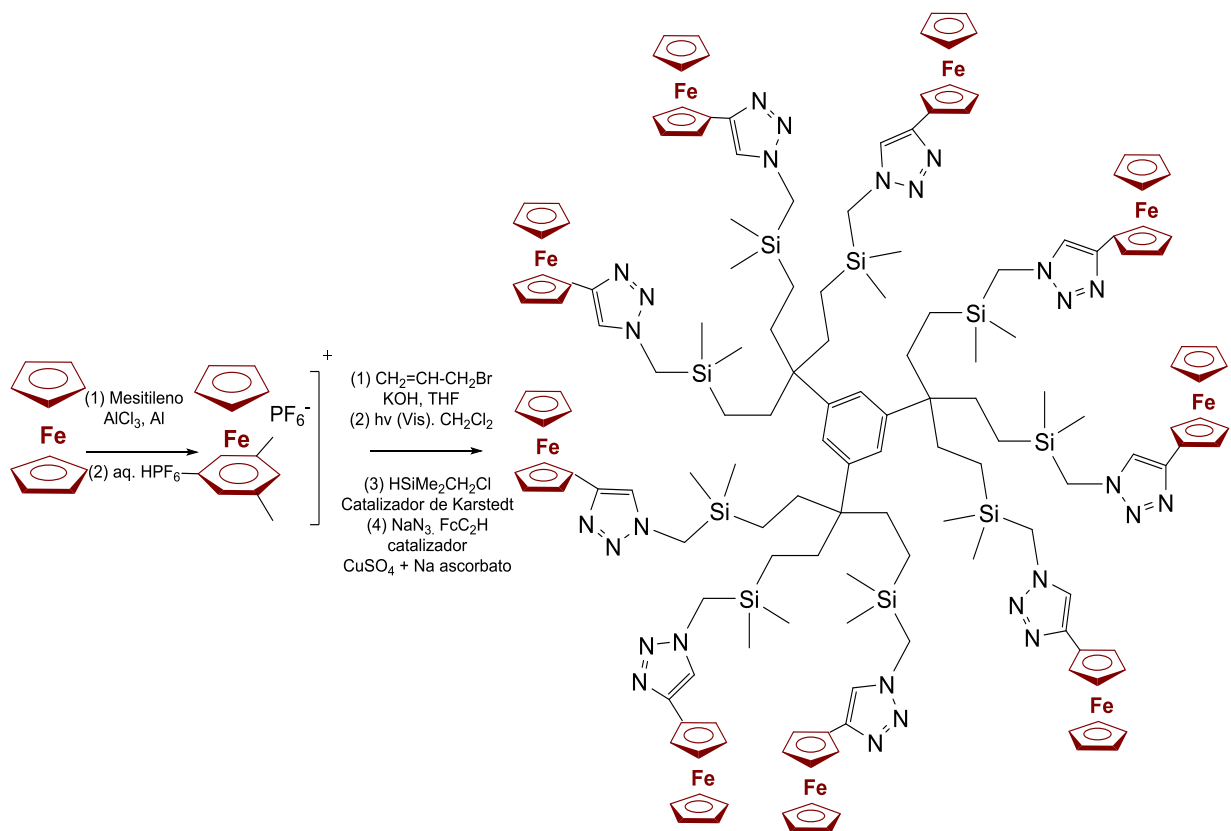
Muchos derivados de ferroceno que contienen grupos OH y otros sustituyentes en la posición *orto* o *para* del anillo aromático resultaron ser inhibidores efectivos del envejecimiento inducido por luz de los polímeros. Por ejemplo, los polímeros de o-hidroxibenzoilferroceno (Figura 5) [15] han sido empleados para proteger buques espaciales contra diversos tipos de radiación [16].

d) *Industria.*

Sus aplicaciones industriales incluyen aditivos para el aceite de calefacción que reducen la formación de hollín, fertilizantes que contienen hierro, absorbentes de UV y revestimientos protectores para cohetes y satélites [17].

e) *Síntesis de macromoléculas y nanomateriales.*

Las reacciones más notables de los complejos catiónicos de ferroceno son aquéllas que dan lugar a la formación de dendrímeros (Esquema 2). En las cuales se hace reaccionar al ferroceno con yoduros de alquilo y bromuro de alilo, respectivamente, en presencia de KOH o tBuOK en condiciones ambientales. [18 – 20].



Esquema 2. Síntesis de un dendrímero terminado en ferroceno.

2.2 Ciclopropenonas.

Las ciclopropenonas son compuestos cuya molécula está constituida por un ciclo de tres carbonos con un grupo carbonilo. Se comportan de manera anfifílica al reaccionar fácilmente con reactivos nucleófilos y electrófilos. También son reactivas frente a los compuestos dipolares y aquellos que poseen un sistema π [21]. Su comportamiento químico se fundamenta en su naturaleza polarizada, es decir, en la contribución de las estructuras de resonancia (Figura 6). En donde su forma deslocalizada muestra la aromaticidad de Hückel [22 – 23]. debido al pseudo sistema 2π que se crea en el anillo del carbonilo.

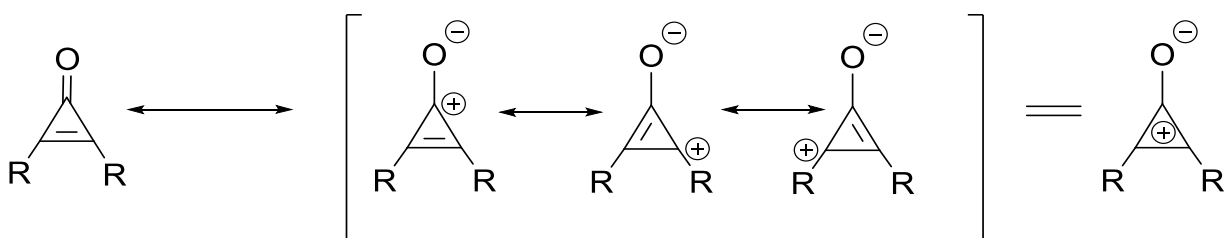


Figura 6. Estructuras de resonancia de las ciclopropenonas.

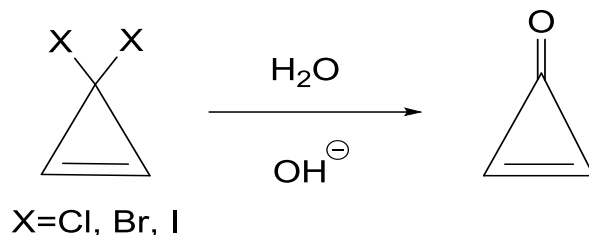
2.2.1 Síntesis de las ciclopropenonas.

La obtención de las ciclopropenonas se puede dar por diferentes rutas de síntesis, entre las más usuales podemos encontrar:

a) Transformación de ciclopropenos o iones ciclopropenilio.

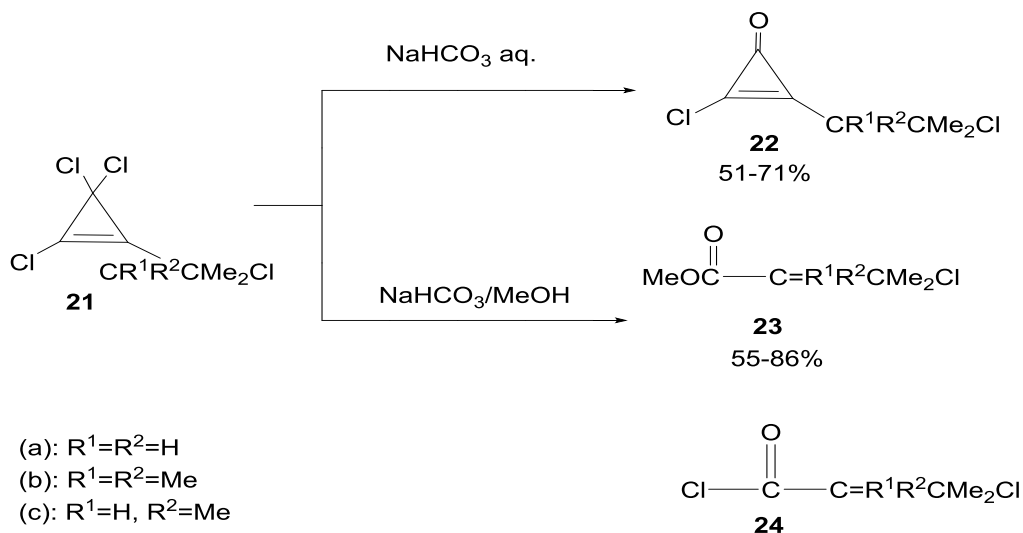
El método más común para la síntesis de ciclopropenonas es la transformación de ciclopropenos o iones ciclopropenilio, debido a que dentro de su estructura se encuentra preconstruido el anillo de tres miembros.

Los 3,3-diclorociclopropenos se hidrolizan fácilmente, como se observa normalmente en el tratamiento acuoso de la adición de diclorocarbena a un alquino (Esquema 3).



Esquema 3. Hidrólisis de ciclopropenos 3,3 dihalogenados.

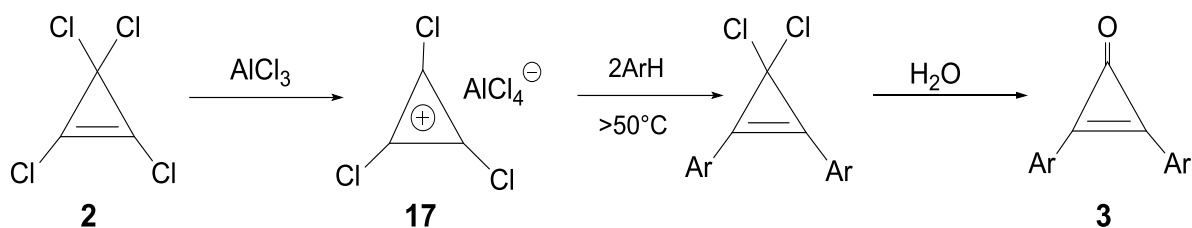
En el siguiente esquema se muestra la hidrólisis de **21** para formar las respectivas ciclopropenonas **22** en NaHCO_3 acuoso. Sin embargo, la apertura del anillo y la eliminación sucesiva de ion cloruro para dar **23** ocurren cuando se usa una suspensión de NaHCO_3 en metanol [24]. Esta última reacción implica la reordenación de las ciclopropenonas **22** a los cloruros de ácido **24**, que se aislaron cuando se calentaron las muestras puras de **22b** y **22c** a $100\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 4) [25].



Esquema 4. Síntesis de ciclopropenonas a partir de un ciclopropeno.

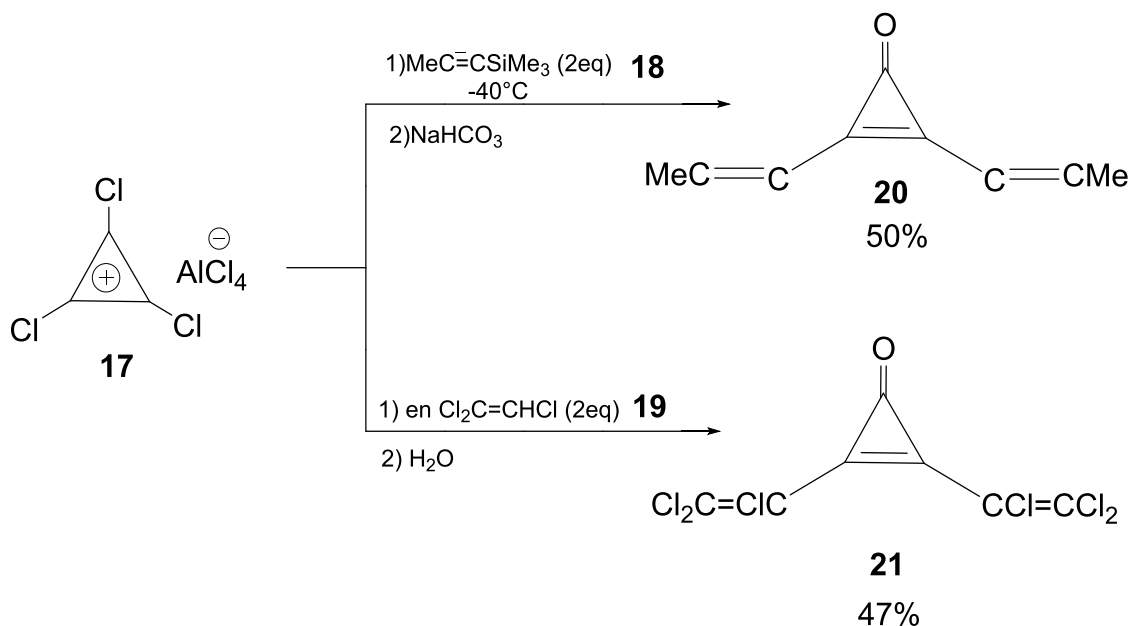
La primera síntesis de una diarilciclopropenona por medio de hidrólisis de un ion de diarilciclopropeno fue realizada por West *et. al* (1970). La síntesis se consiguió por la reacción de un derivado de benceno con tetraclorociclopropeno **2** en presencia de AlCl_3

(alquilación Friedel-Crafts) con la obtención del ión triclorociclopropenilio **17**, que luego se hidrolizó para obtener una diarilciclopropenona **3** (Esquema 5) [26].



Esquema 5. Síntesis de una diaril-ciclopropenona

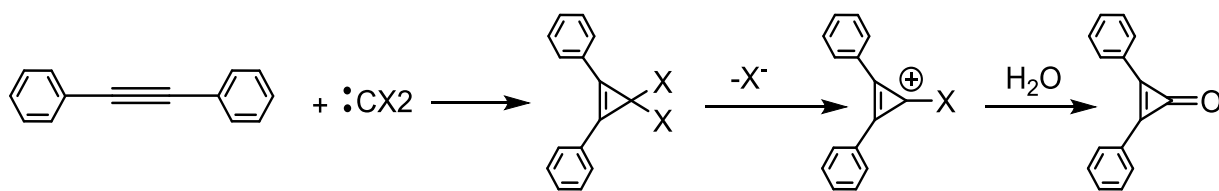
Por ejemplo, la reacción del ión triclorociclopropenilio **17** con 1-trimetilsilil-1-propino **18** ó tricloroeteno **19** [27] producen el dialquenilo **20** y dialcenilciclopropenonas **21**, respectivamente (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de ciclopropenonas a partir de un ión ciclopropenilo.

b) Adición de carbenos a alquinos.

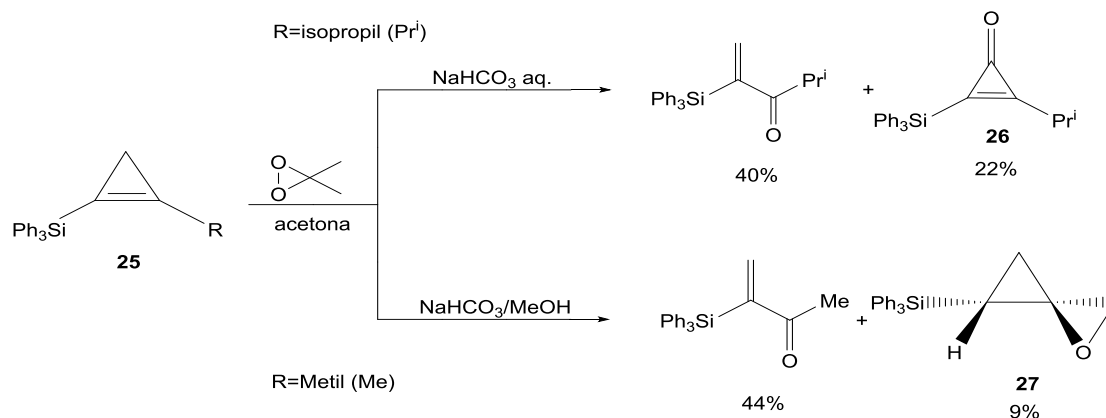
El anillo de tres miembros de la ciclopropenona también se puede construir mediante cicloadición [2+1], es decir, la adición de un carbeno a un alquino [28] (Esquema 7) ó por la ciclización de fragmentos C₃ [29].



X= Cl, Br

Esquema 7. Adición de carbenos a alquinos.

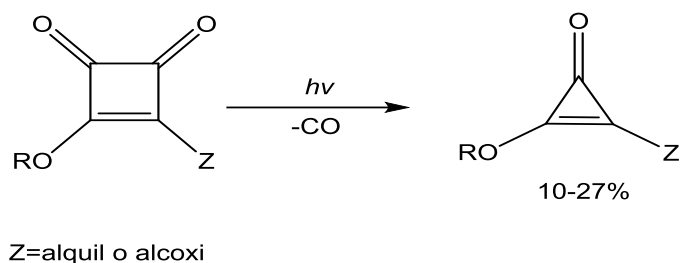
La oxidación de ciclopropenos en C₃ es un método potencialmente útil para la síntesis de ciclopropenonas, pero los ejemplos son pocos. La oxidación de 1-isopropil-2-sililciclopropeno **25** (R=isopropil) con dimetildioxirano en acetona forma la ciclopropenona **26**, junto con un producto abierto en el anillo. Por otro lado, un tratamiento similar del derivado metilo **25** (R=metil) dio el espiroepóxido **27**. Se atribuyó la diferencia en el comportamiento de **25** (R=isopropil) y la de **25** (R=metil) al impedimento estérico inherente al grupo isopropilo. La oxidación del grupo isopropilo en **25** (R=isopropil) se inhibe, ya que el enlace C-H en el grupo isopropilo está orientado en el plano del anillo de ciclopropeno en lugar de alinearse alílicamente con los orbitales π (Esquema 8) [30].



Esquema 8. Ciclización de fragmentos C₃.

c) La contracción de un anillo más grande por la pérdida de un pequeño fragmento.

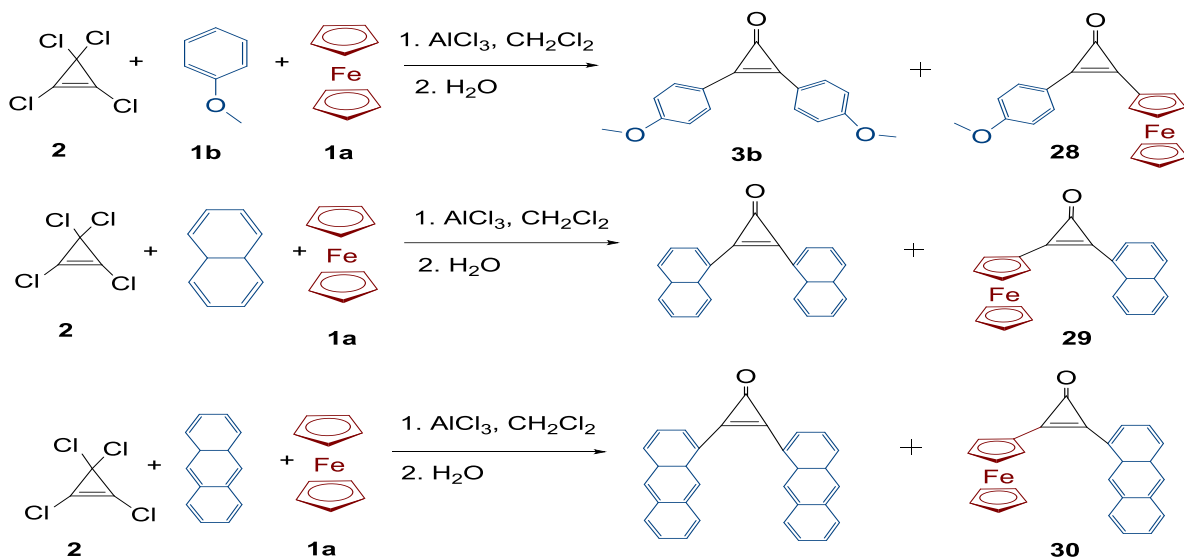
La contracción del anillo de dialcoxi- o alcoxi(alquil)ciclobutenodionas por descarbonilación fotolítica es un método eficiente para la preparación de dialcoxi-2 [31 – 32] ó alcoxi (alquil) ciclopropenonas (Esquema 9) [33].



Esquema 9. Síntesis de cicloproponas por contracción de un anillo más grande por la pérdida de un pequeño fragmento.

Las cicloproponas con sustituyentes asimétricos han sido poco estudiadas y sintetizadas en comparación con sus análogos simétricos.

Por ejemplo la síntesis no simétrica se realiza con dos compuestos aromáticos diferentes [34 – 35] por etapas añadiendo primero equivalente por equivalente el compuesto arílico para asegurar la sustitución ó en un sólo paso como se muestra a continuación: a partir del tetraclorociclopropeno **2** y las mezclas de ferroceno-anisol **28**, ferroceno-naftaleno **29** y ferroceno-antraceno **30** en CH_2Cl_2 anhidro, utilizando cantidades catalíticas de cloruro de aluminio (Esquema 10) [36].



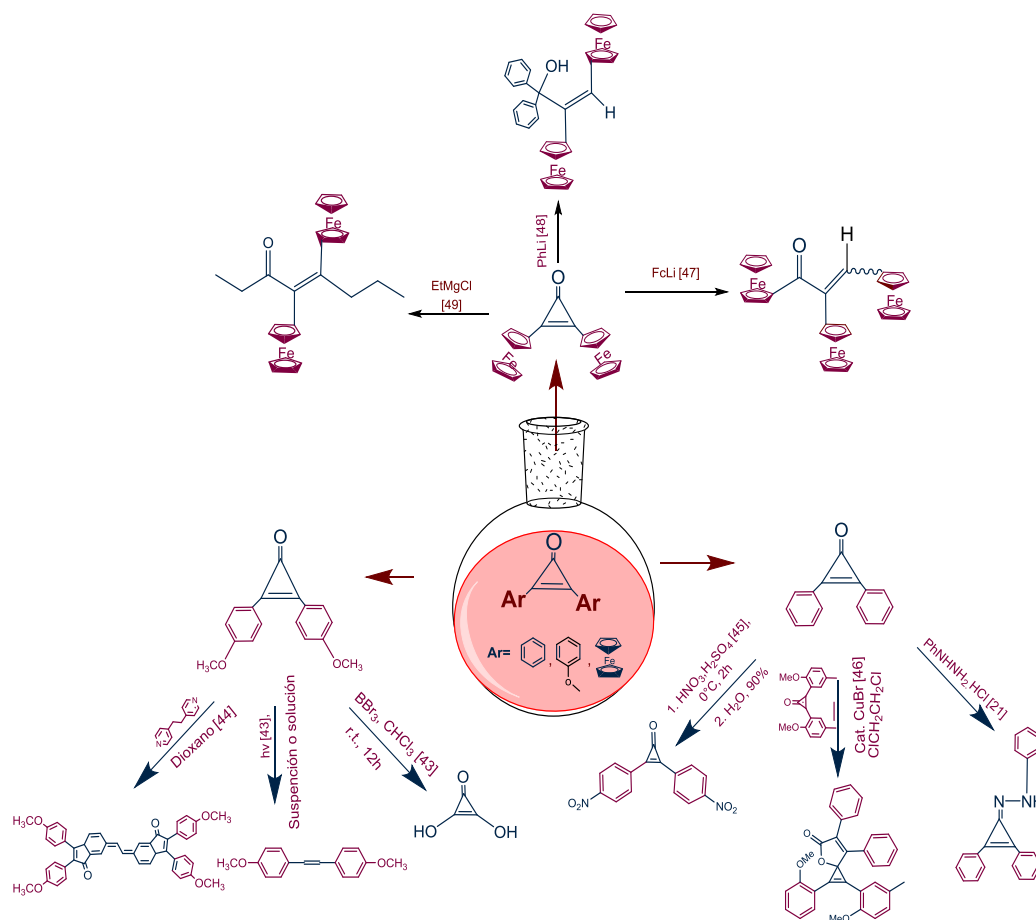
Esquema 10. Síntesis simétrica y anti-simétrica de cicloproponas disustituidas.

2.2.2 Propiedades físicas y químicas.

De manera general las propiedades de las cicloproponas están determinadas por diversos factores los cuales le confieren y explican entre otras cosas: el sistema aromático que se crea en el anillo [37], su alta reactividad frente a nucleófilos y electrofilos, la mayor energía de deformación que cualquier compuesto alicíclico de tres miembros [38] por su distribución de carga y tensión anular [39], entre otras cosas. El calor de formación para este compuesto es de aproximadamente $H_f^{298} = 66.6 \pm 0.6$ kcal / mol [40], el cual se obtuvo en un calorímetro de llama [41 – 42].

2.2.3 Reacciones

Desde la síntesis de la primera ciclopropona se han estudiado diferentes materias primas y condiciones de reacción, con las cuales se pudiera obtener nuevos productos de interés con aplicaciones prácticas (Esquema 11).



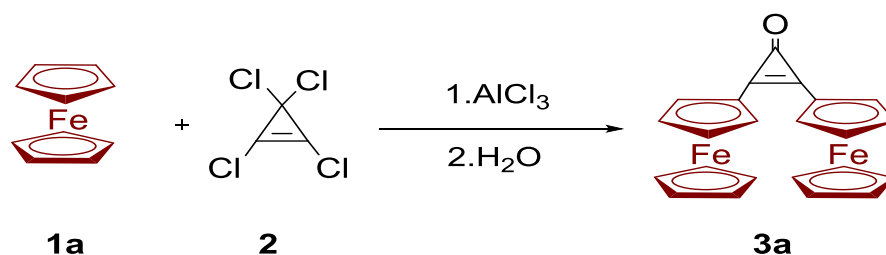
Esquema 11. Reacciones de cicloproponas disustituidas [43 – 49].

A) 2,3-Diferrocenilciclopropenona

Los compuestos de ciclopropenona son de gran interés por sus posibles aplicaciones prácticas debido a su naturaleza pseudo-aromática [22,50] su alta energía de deformación, planaridad y labilidad cinética [51]. En particular la 2,3-diferrocenilciclopropenona resiste la termólisis y es estable en un medio ácido. La acción del ácido tetrafluorobórico en éter dietílico da lugar a la formación del tetrafluoroborato de diferrocenil (hidroxi) ciclopropenilio. Los nucleófilos, incluyendo el metil-litio y el hidruro de litio y aluminio, reaccionan regioselectivamente con el anillo de tres miembros abriéndolo para formar los respectivos *cis*-diferroceniletenos sustituidos [52].

Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.

La 2,3-diferrocenilciclopropenona **3a** fue obtenida por Agranat *et. al* como producto secundario cuando se buscaba sintetizar el perclorato de triferrocenilciclopropenio. La ruta sintética que se llevó a cabo se realizó a través de la sustitución electrofílica de sustratos aromáticos por sales de triclorociclopropenio [53 – 54] (método de West y Tobey) [55 – 57] en diclorometano a bajas temperaturas con un rendimiento del 7%. Posteriormente Klimova *et al.* lograron simplificar y aumentar el rendimiento al 92%, por medio de la alquilación del ferroceno **1a** con tetraclorociclopropeno **2** en diclorometano a 20°C en presencia de AlCl_3 seguido de un tratamiento acuoso (Esquema 12) [52].



Esquema 12. Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.

Propiedades físicas y químicas

La 2,3-diferrocenilciclopropenona **3a** ($C_{23}H_{18}O$) se caracteriza por ser un compuesto cristalino de color naranja oscuro, estable a temperatura ambiente, con una masa molar de 422.6 g/mol y p.f. 182-183°C. Su estructura fue determinada por RMN 1H , ^{13}C y por análisis de difracción de rayos X de un monocristal preparado por cristalización en hexano/diclorometano (Figura 7) [52].

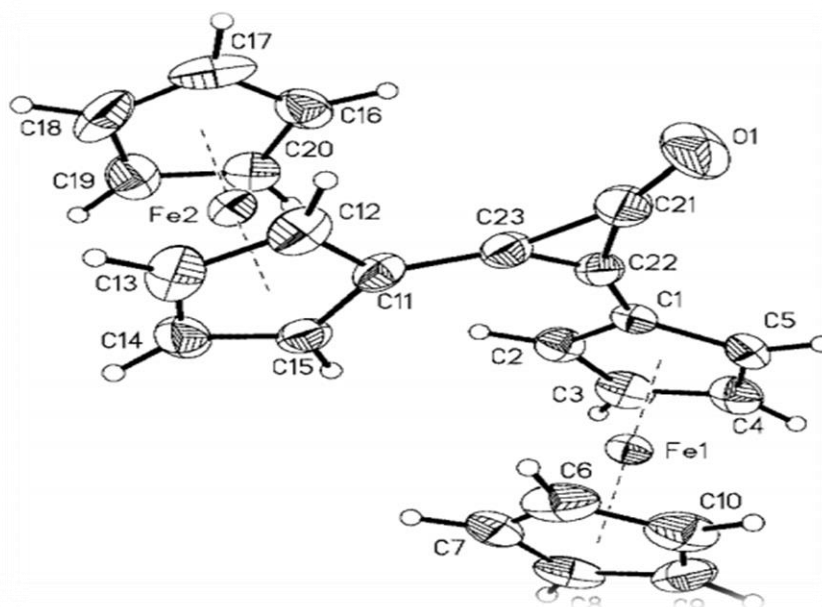
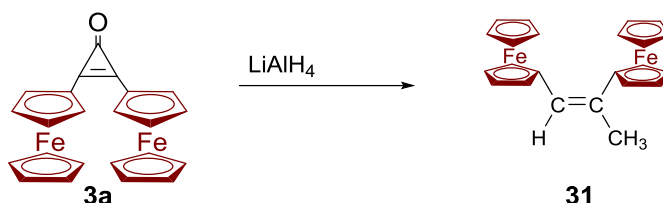


Figura 7. La estructura cristalina del compuesto simétrico **3a** tiene longitudes de enlace seleccionadas [Å]: C(21)-C(22)= 1.409(3), C(21)-C(23)= 1.412(3), C(23)-C(22)= 1.358(3), O(1)-C(21)= 1.215(3).
Ángulos (°): C(22)-C(21)-C(23)= 57.54(15), C(23)-C(22)-C(21)= 61.33(16), C(22)-C(23)-C(21)= 61.13(17), O(1)-C(21)-C(22)= 151.4(3), O(1)-C(21)-C(23)= 151.0(3) [52].

En la 2,3-diferrocenilciclopropenona, los anillos ciclopentadienilo sustituidos de los fragmentos de ferroceno son coplanares con los sándwiches de ferroceno orientados en direcciones opuestas con respecto al anillo planar central de tres miembros. Las diferencias entre las longitudes de los enlaces C-C formalmente simples y el doble enlace C = C son: 0,051 y 0,054 Å [58], que son similares a las diferencias de longitud análogas en la 2,3-difenilciclopropenona [59].

Interacciones de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.

El estudio del comportamiento de los derivados de ciclopropenonas con sustituyentes ferrocenílicos ha demostrado ser de gran interés [52], ya que es empleada como materia prima para observar los efectos de los fragmentos de ferroceno sobre la estabilidad del sistema de ciclopropenona pseudoaromática, así como las regio- y estereoselectividades de las transformaciones químicas. Experimentalmente se ha podido encontrar un rasgo característico del sistema pseudoaromático de 2,3-diferrocenilciclopropenona, el cual consiste en su capacidad para experimentar la apertura nucleofílica del anillo de ciclopropeno en condiciones suaves con la formación regioselectiva de compuestos que incorporan fragmentos de *cis*-1,2-diferroceniletano. También se ha demostrado la presencia de comunicación intramolecular electrónica entre las dos subunidades de ferroceno. Como por ejemplo la reducción de la ciclopropenona **3a** se produce tras la reacción con LiAlH_4 , lo que resulta en la apertura del anillo de tres miembros y la formación de 1,2-diferrocenilpropeno **31** (Esquema13) [36].



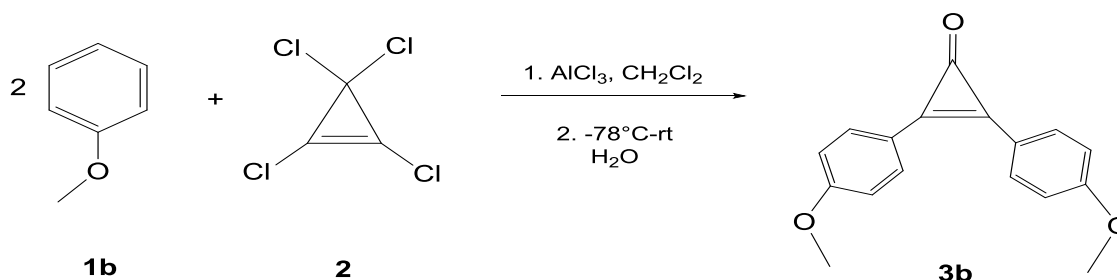
Esquema 13. Interacción de la 2,3-diferrocenilciclopropenona.

B) 2,3-Dianisilciclopropenona.

La 2,3-*bis*-(4-metoxifenil)ciclopropenona, también conocida como: 2,3-*bis*-(4-metoxifenil)-2-ciclopropen-1-ona, di-*p*-anisilciclopropenona ó 2,3-*bis*-(4-metoxifenil)ciclopropenona es un derivado de la familia de las ciclopropenonas con sustituyentes en la posición 2,3 de anisil.

Síntesis de la 2,3-Bis(4-metoxifenil)ciclopropenona.

Este derivado de diarilciclopropenona se ha preparado según Kuzmanich G. con un rendimiento del 65% mediante alquilación de Friedel-Crafts del correspondiente resto aromático de anisol **1b** con tetraclorociclopropeno **2** en diclorometano a -78°C . Los productos resultantes se purificaron por cromatografía en columna (gel de sílice, hexano: acetona 4:1) seguido de uno o más recristalizaciones en hexano con aproximadamente 5% de acetona o diclorometano (Esquema 14) [36].



Esquema 14. Síntesis de la 2,3-Bis(4-metoxifenil)ciclopropenona.

Propiedades físicas.

La 2,3-dianisilciclopropenona **3b** es un compuesto blanco, con fórmula química igual a: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$, posee una masa molecular de: 266.09 g/mol y punto de fusión igual a: $155\text{-}156^{\circ}\text{C}$ [60 – 61]. Su estructura ha sido determinada por RMN ^1H Y ^{13}C y por análisis de difracción de rayos X.

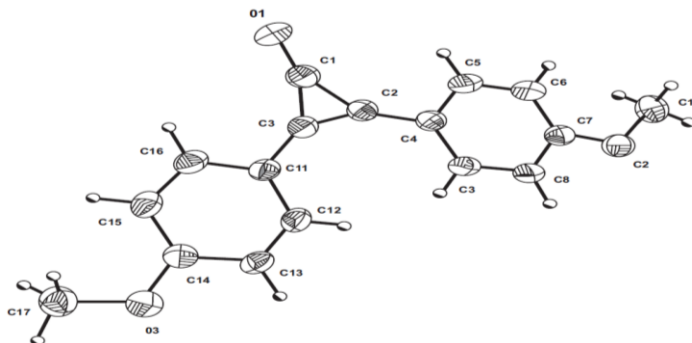


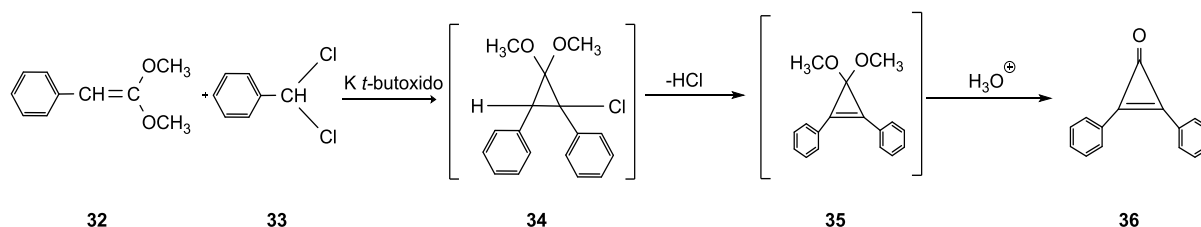
Figura 8. La estructura cristalina del compuesto simétrico **3b** tiene longitudes de enlace seleccionadas [Å]: $\text{C}(1)\text{-C}(2)= 1,412$, $\text{C}(1)\text{-C}(3)= 1,408$, $\text{C}(2)\text{-C}(3)= 1,356$, $\text{C}(1)\text{-O}(1)= 1,223$. Ángulos ($^{\circ}$): $\text{C}(3)\text{-C}(1)\text{-C}(2)= 57,48$, $\text{C}(3)\text{-C}(2)\text{-C}(1)= 61,11$, $\text{C}(2)\text{-C}(3)\text{-C}(1)= 61,41$ [36].

C) 2,3-Difenilciclopropenona.

La 2,3-difenilciclopropenona, es una molécula planar con simetría de espejo. Pertenece a la clase de sistemas donadores de electrones intramoleculares con los grupos donador y aceptor de electrones conectados a través del sistema π . Debido a su anillo tenso, actúa como un electrófilo anfílico con el potencial de adición nucleofílica en el grupo carbonilo o adición conjugada [62].

Síntesis de la 2,3-difenilciclopropenona

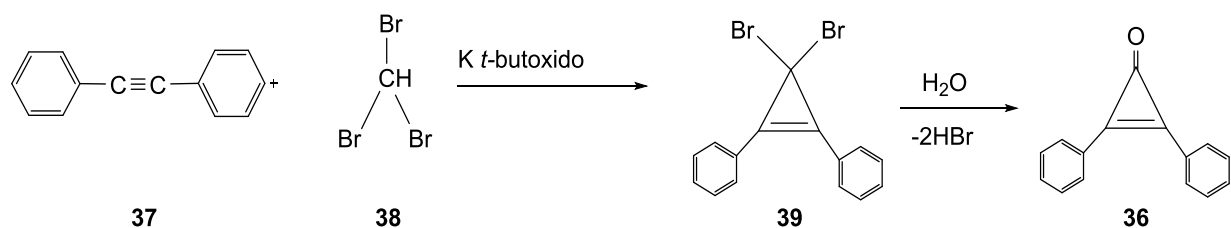
Antes de 1959 no se tenía ningún reporte sobre un compuesto con anillo de tres miembros y un grupo carbonilo, dado que se sabía que ésta unión era inestable. Sin embargo, Breslow *et al.* [63]. sintetizaron la 2,3-difenilciclopropenona **36**, que fue la primer diarilciclopropenona reportada en la literatura. Para lograr esta hazaña se llevó a cabo la reacción entre el (diclorometil)benceno **33** y el (2,2-dimetoxivinil)benceno **32** en presencia de *t*-butóxido de potasio. El mecanismo sugerido implica la adición de un carbeno al doble enlace del acetal **32**, dando un dimetilcetal de ciclopropanona **34**. Después de la β eliminación de HCl para dar el 2,3-difenil-1,2-dimetoxiciclopropeno **35** seguido por hidrólisis para proporcionar la difenilciclopropenona **36** (Esquema 15) [64].



Esquema 15. Síntesis de la 2,3-difenilciclopropenona por Breslow.

Vol'pin *et al.* [65 – 67] de manera independiente sintetizaron la difenilciclopropenona **36** por reacción de bromoformo **38** con difenilacetileno **37** en presencia de *t*-butóxido de potasio obteniendo el 3,3-dibromo-1,2-difenilciclopropeno **39**

como un intermediario que se hidrolizó para dar la ciclopropenona con un rendimiento del 28%. Con síntesis a partir de cloroformo como iniciador de carbeno fue obtenido un rendimiento menor al 24% (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de la ciclopropenona por Vol'pin.

Propiedades físicas.

La 2,3-difenilciclopropenona (C₁₅H₁₀O) se caracteriza por ser un compuesto cristalino de color blanco, estable a temperatura ambiente, con una masa molar de 266 g/mol y p.f. 155-156°C. Su estructura fue determinada por RMN ¹H, ¹³C y por análisis de difracción de rayos-X de un monocristal preparado por cristalización en benceno [52].

Usos y aplicaciones

- Medicina.

La 2,3-difenilciclopropenona sola ó en combinación con antralina se ha utilizado como tratamiento de alopecia extensa crónica areata, obteniéndose buenos resultados. Diferentes casos muestran que la terapia de combinación es superior a la terapia con tan sólo la 2,3-difenilciclopropenona en términos de eficacia hasta el inicio del rebrote del cabello[68].

2.3 Cationes ciclopropenílicos.

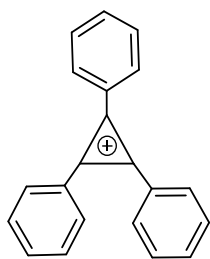
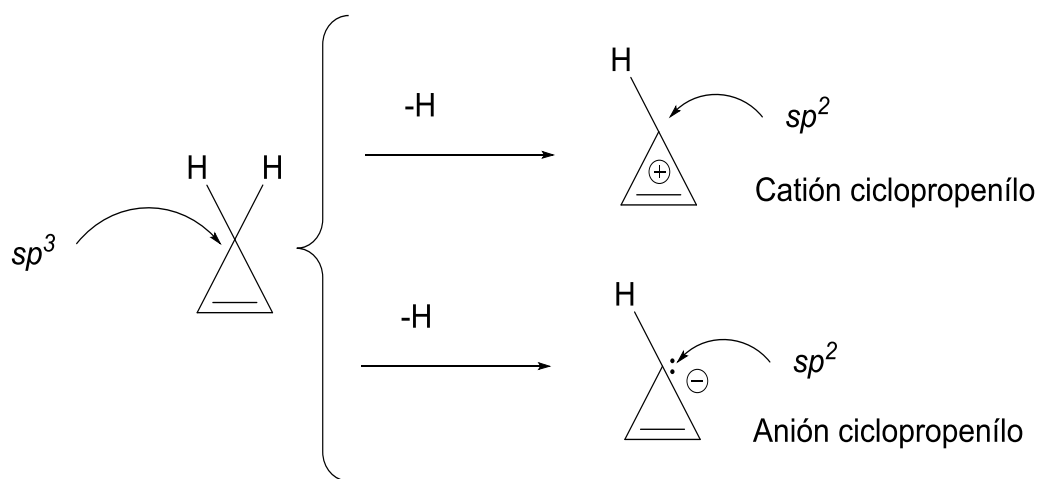


Figura 9. Cation trifenilciclopropenilio

El catión ciclopropenilio es el miembro más pequeño de los sistemas aromáticos de Hückel [21] con 2π electrones, $n=0$ [2]. Desde la primera síntesis del catión trifenilciclopropenilio realizada por Breslow en 1957 (Figura 9) [69] se han estudiado ampliamente estos compuestos debido a su estabilidad termodinámica y su alta reactividad debido a su sistema de anillos tensionados [70].

2.3.1 Síntesis

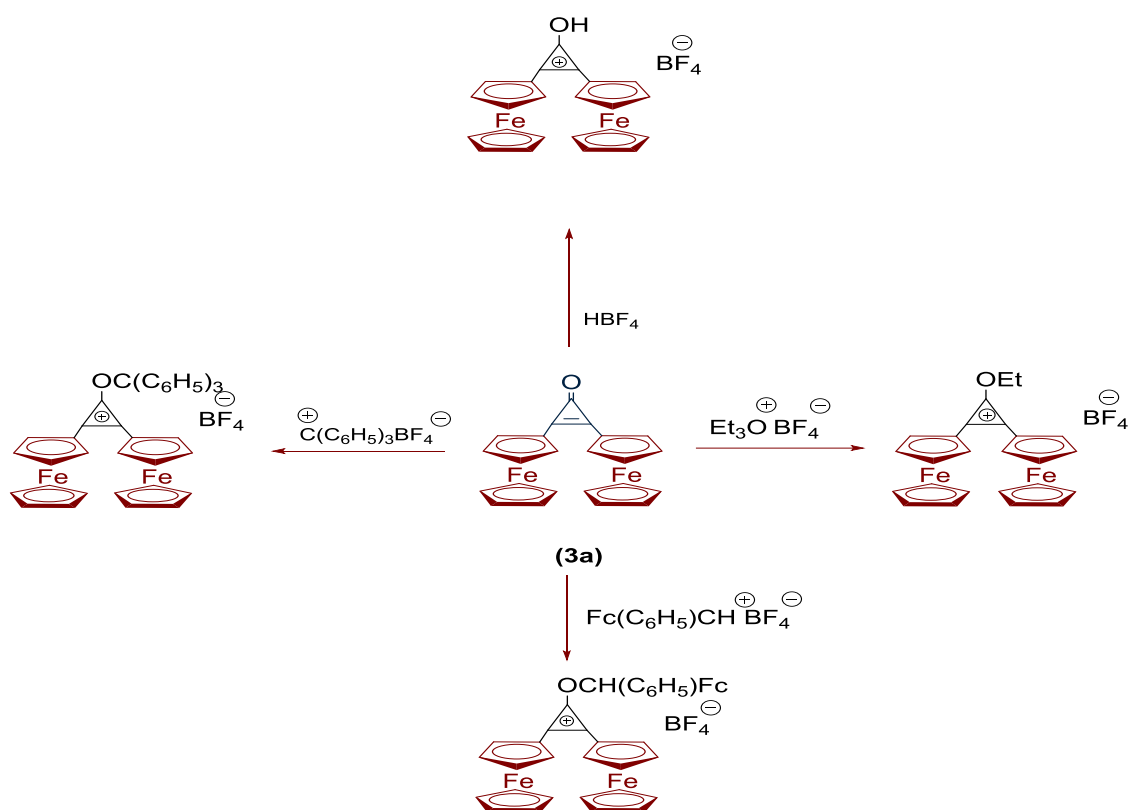
La formación de un anión o catión (Esquema 17) a partir de un ciclopropeno (hibridación sp^3), procede cuando es abstraído un hidrogeno (H^+ o H^-), con lo cual existe una continua deslocalización de los electrones π (hibridación sp^2) [71].



Esquema 17. Formaciones de iones ciclopropenílicos.

Se ha demostrado que las ciclopropenonas se convierten en las correspondientes sales de alcoxíciclopropenilio mediante el tratamiento con una cantidad equimolar de sales de trialquiloxonio [63].

Por ejemplo: la 2,3-diferrocenilciclopropenona **3a** ha sido utilizada como compuesto de partida para llevar a cabo la síntesis de cationes diferrocenilciclopropenilicos. Debido a que ésta reacciona con cationes de trietiloxonio, trifenilmetilo y ferrocenil(fenil)metilo [72], para la formación de diversas sales; las cuales son compuestos cristalinos de color violeta oscuro estables a temperatura ambiente (Esquema 18 [73]).



Esquema 18. Síntesis de cationes diferrocenilciclopropenilicos.

Propiedades físicas.

El catión ciclopropenilio es un compuesto formado por un ciclo de tres átomos de carbono y una carga positiva. Pertenece a los sistemas aromáticos de Hückel [74]. Es

una estructura plana, cuyos dos electrones π deslocalizados (Figura 10) le confieren un valor de tensión de alrededor de 74 Kcal/mol [39].

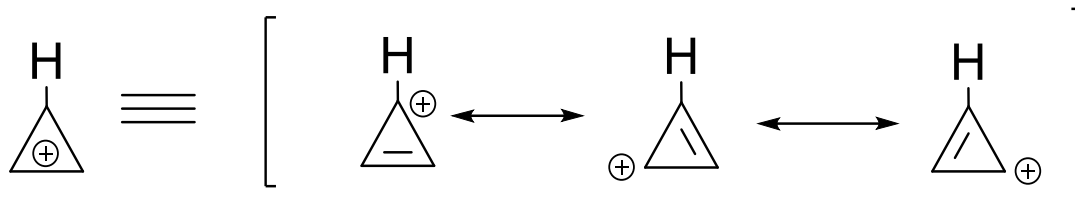


Figura 10. Estructura de resonancia de los cationes ciclopropenilo.

2.3 Piperazina

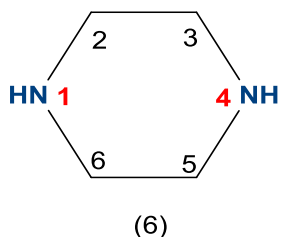
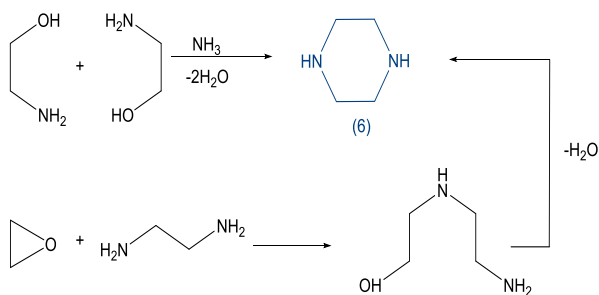


Figura 11. Piperazina

La piperazina **6** es una diamina cíclica (compuesto de seis miembros con dos grupos NH en posiciones 1,4) (Figura 11). Los estudios de difracción de electrones muestran que éste compuesto prefiere una conformación de silla con longitudes de enlaces de: C-C: 154,0 y C-N: 146,7 pm, y ángulos de enlace C-C-N: 110° y C-N-C: 109° [75]. Los enlaces N-H se favorecen la posición ecuatorial [76], lo mismo aplica a los fragmentos de *N*, *N*-dialquilpiperazinas.

2.4.1. Síntesis de la piperazina



Esquema 19. Síntesis de la piperazina.

La síntesis comercial de piperazina (Esquema 12) se lleva a cabo a partir del 2-aminoetanol en presencia de NH_3 a 150-220 °C y 100-200 bar, o alternativamente de 1,2-diaminoetano y oxirano (Esquema 19) [1].

2.4.2. Propiedades físicas y químicas.

La piperazina tiene p.m. 86. 138 g/mol. Se comporta como una amina secundaria y es una base más débil ($pK_a = 9,8$) que la piperidina ($pK_a = 11,2$) debido al efecto inductivo del segundo heteroátomo. La entalpía libre de la inversión del anillo es de 43 kJmol^{-1} . Los protones en la resonancia magnética nuclear de ^1H aparecen en $\delta = 2.05 \text{ ppm}$ y en la de ^{13}C en CDCl_3 en $\delta = 47.9 \text{ ppm}$ [77].

2.3.3. Usos y aplicaciones

Las sales de piperazina (citrato, fosfato, adipato) o su hexahidrato se usan como antihelmínticos [78]. El anillo de la piperazina se utiliza frecuentemente como un componente básico para los productos farmacéuticos. Las bencirilpiperazinas, como cinarizina **40** y su análogo difluoro flunarizina **41**, poseen una actividad como vasodilatadores periféricos y cerebrales. Mientras la hidroxizina **42** se usa como tranquilizante (Figura 12) [1].

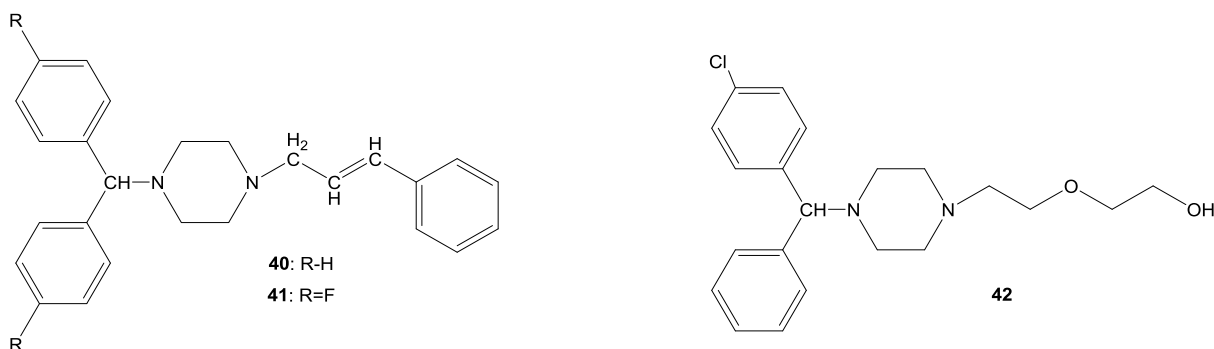


Figura 12. Bencirilpiperazinas

2.4 Triazinas

Las triazinas son compuestos orgánicos con un grupo aromático heterocíclico, análogo al anillo de benceno. Los tres isómeros posibles se distinguen entre sí por las posiciones de sus átomos de nitrógeno, cuya nomenclatura adoptan (Figura 13) [79]:

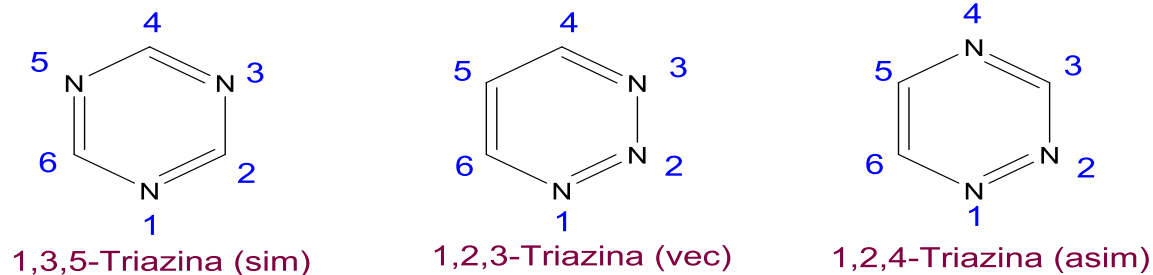
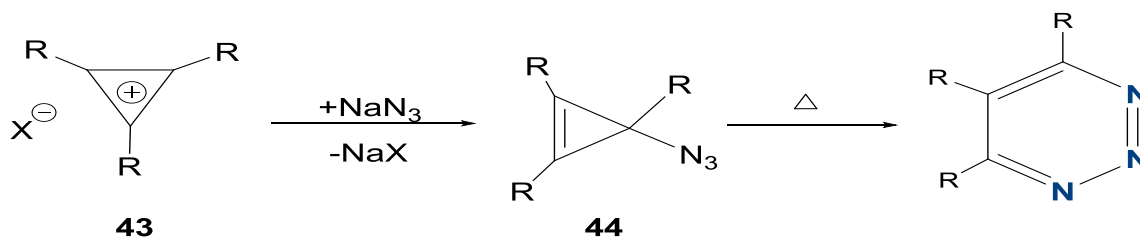


Figura 13. Isómeros de la triazina

1,2,3-Triazina.

Entre las series de triazinas el sistema de 1,2,3-triazina es el menos estudiado en comparación con las estructuras de 1,2,4- y 1,3,5-triazina [80] debido a que el sistema de anillos es el menos estable y las rutas sintéticas son limitadas [81]. La síntesis del ciclo 1,2,3 se puede efectuar por reordenamiento térmico de ciclopropenil azida **44** bajo condiciones suaves a partir de iones de ciclopropenilo **43** y NaN_3 (Esquema 20) [1].

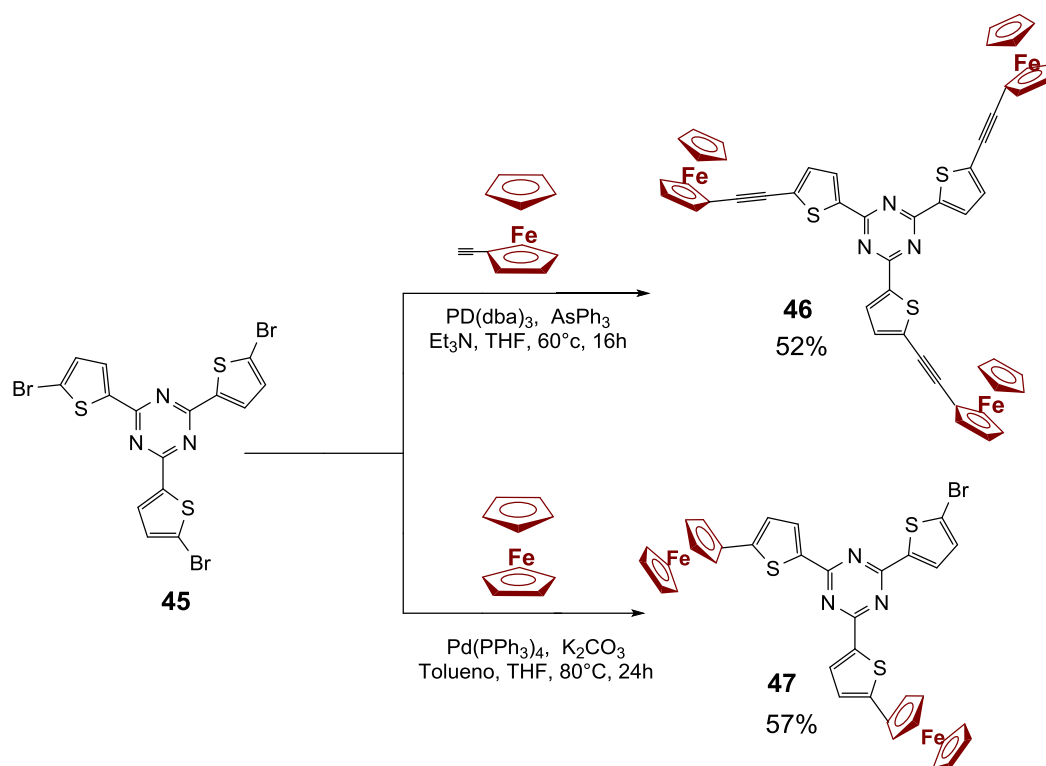


Esquema 20. Reordenamiento térmico de la ciclopropenil azida.

Triazinas ferrocenílicas.

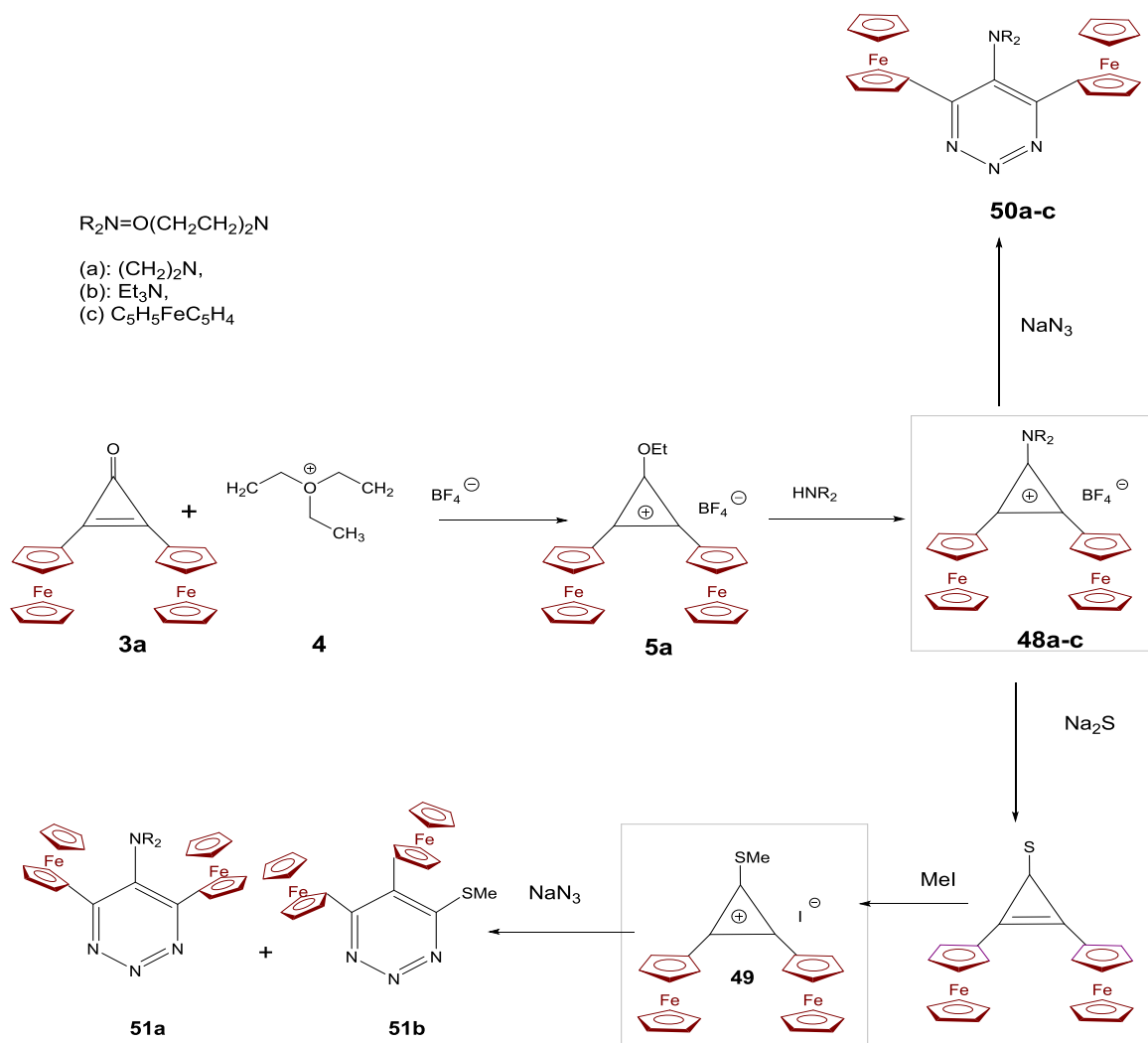
El interés por estudiar a las triazinas ferrocenílicas proviene de las peculiaridades de su comportamiento químico debido a los efectos mutuos del sistema de ferroceno y el fragmento heterocíclico [3]. Se ha diseñado y sintetizado una serie de 1,3,5-triazinas simétricas sustituidas con ferrocenilo C_3 mediante la reacción de acoplamiento Sonogashira. En donde la 2,4,6-tris(5-bromotiofen-2-il)-1,3,5-triazina **45** con etinilferroceno en presencia de $\text{Pd}(\text{dba})_3$ y AsPh_3 como catalizadores, dan como resultado el compuesto **46** con un rendimiento del 52%. Mientras que el acoplamiento de Suzuki

de **45** con ácido ferroceno-bórico en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ da como resultado el producto **47** con un rendimiento del 57% (Esquema 21) [82]. Las propiedades fotofísicas y electroquímicas de éstas triazinas se muestran en una interacción donador-aceptor sustancial. Donde el resto ferrocenilo con diferentes grupos espaciadores actúa como donante y el sistema 1,3,5-triazina como aceptor [83].



Esquema 21. 1,3,5-Triazina ferrocenilica.

Las reacciones tetrafluoroborato de 1-amino-2,3-diferrocenilciclopropenilo **48a-c** o yoduro de 2,3-diferrocenil-1-metiltiociclopropenilo **49** con azida sódica en diclorometano, cloroformo, acetona o acetonitrilo a temperatura ambiente (30 h) o calentando bajo reflujo; dan lugar a los compuestos 5-amino-4,6-diferrocenil-1,2,3-triazinas (**50a-c**) o 5-metiltio- 4,6 -diferrocenilo y 4-metiltio- 5,6-diferrocenil-1,2,3-triazinas (**51a** y **51b**), respectivamente (Esquema 22) [84 – 85].



Esquema 22. Formación de 1,2,3-triazinas

Aplicaciones.

Los compuestos que contienen un núcleo de 1,3,5-triazina presentan buenas propiedades ópticas y eléctricas [86]. Por lo tanto, se han explorado estos compuestos para múltiples aplicaciones, tales como materiales absorbentes de dos fotones, materiales cristalinos líquidos, química supramolecular, materiales de transporte de electrones en el diodo de alta temperatura y dispositivos fotovoltaicos. Mientras que los sistemas 1,2,3-triazina son de particular interés, por ejemplo [87 – 89]:

La tubercidina **52**, la toyocamicina **53** y la sangivamicina **54**, poseen importantes aplicaciones farmacológicas (Figura 14). La tubercidina inhibe el crecimiento de varias cepas de bacterias. La toyocamicina es un antineoplásico conocido con actividad antitumoral específica y la sangivamicina es activa contra la leucemia L1210, la leucemia P338 y el carcinoma de pulmón de Lewis y en ensayos clínicos contra el cáncer de colon, el cáncer de vesícula biliar y la leucemia mielógena aguda en seres humanos [90].

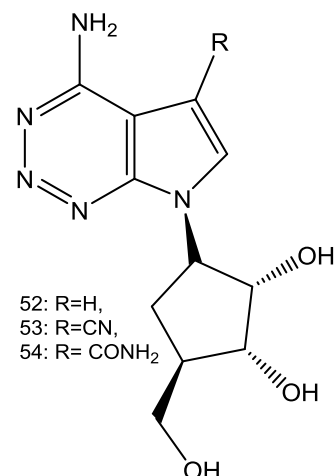


Figura 14. Fármacos que contienen el anillo 1,2,3-triazina.

2.5 Cianamiduro de sodio.

La cianamina (CH_2N_2) y sus sales son compuestos conocidos por su amplia gama de aplicaciones debido a su reactividad única. Éste importante grupo funcional se desempeña como un precursor en la síntesis de heterociclos [91]. Debido a la fácil eliminación del grupo ciano de la cianamina [92], a menudo sirven como grupos protectores útiles en la síntesis de aminas secundarias y terciarias que contienen heterociclos.

Las estructuras de cristales de las cianamidas de metales alcalinotérreos (excepto la de berilio), se han determinado de forma viable [93]; mientras que las de metales alcalinos, sólo se conocen y se han caracterizado estructuralmente las de litio [94] y sodio [95].

2.6.1 Síntesis del cianamiduro de sodio.

La cianamina monosódica se prepara a partir de cianamina y de hidróxido de sodio en propan-2-ol (rendimiento cuantitativo) [95,96] o etóxido de sodio en etanol rigurosamente secado. Aunque a veces se genera *in situ* a partir de cianamina y una base [97].

2.6.2 Propiedades físicas.

La *N*-sodiocianamida es un compuesto blanco, con peso molecular de 64 g mol⁻¹. Posee un punto de fusión mayor a 360°C y es estable en temperatura ambiente.

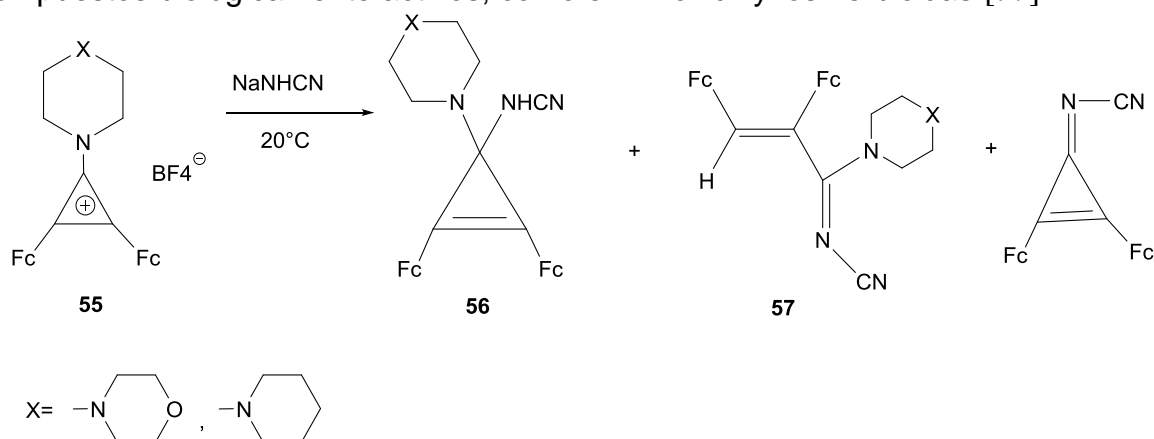
2.6.3 Usos y aplicaciones.

El cianamiduro de sodio es un compuesto de gran interés por su utilidad para la preparación de cianaminas alquiladas o aciladas, la generación de aniones de 2,3-dihidroxi(cicloprop-2-enilideno)cianamina(ácido cianoiminodelético), la generación de cianonitreno y dihidrooxazolaminas a partir de oxiranos [98].

En el año 2009 fueron publicados los resultados de las reacciones de NaNHCN con tetrafluoroboratos de 2,3-diferrocenil-1-morfolino y 1-piperidinociclopropenílicos. En donde se encontraron tres productos de reacción: el de adición de anión NHCN⁻ en posición C1 de cationes ciclopropenílicos **55**, los de productos de sustitución de heterocíclicos en posiciones C1 **56** y los de productos de apertura de ciclos pequeños aza-1,3-butadienos diferrocenílicos **57**.

Además la cianamida monosódica puede generar productos con conservación y apertura del ciclo al reaccionar regioselectivamente a 20 °C con tetrafluoroboratos y mono-sales de diferrocenilo (morfolino) y piperidino ciclopropenílico (Esquema 23) [98].

Las cianamidas son importantes intermediarios para la síntesis de muchos compuestos biológicamente activos, como el minoxidil y los herbicidas [99].



Esquema 23. Reactividad del cianamiduro de sodio con tetrafluoroboratos y monosales de diferrocenilo.

3. OBJETIVO GENERAL

Investigar las posibilidades de obtención de las sales de los *bis*-cationes diferrocenil y dianisilciclopropenílicos a partir de la 2,3-diferrocenil y 2,3-dianisilciclopropenonas con 1,4 y 1,5-*N,N'*-*bis*-nucleófilos y determinar sus interacciones con hetero-nucleófilos como: la azida de sodio (NaN_3) y el cianoamiduro de sodio (NaNHCN).

Para lograr el objetivo general se propone cumplir los siguientes objetivos particulares:

Objetivos específicos.

1. Realizar la síntesis de las materias primas (2,3-diferrocenilciclopropenona y 2,3-dianisilciclopropenona) y convertirlas en los respectivos tetrafluoroboratos de 1-etoxi-2,3-diferrocenil y 2,3-dianisilciclopropenilios.
2. Realizar la síntesis de los cationes *bis*-diferrocenilciclopropenilio y *bis*-dianisilciclopropenilio por la interacción de sales de ciclopropenilios con 1,4 y 1,5-*N,N'*-*bis*-nucleófilos.
3. Investigar las interacciones y propiedades químicas de los cationes *bis*-diferrocenilciclopropenilio y *bis*-dianisilciclopropenilio con azida de sodio y cianoamiduro de sodio.
4. Realizar la caracterización de las estructuras por medio de métodos espectroscópicos (IR, RMN ^1H y ^{13}C), análisis elemental, de masas y de difracción de rayos X por monocristal.

4. HIPÓTESIS

Los cationes de diferrocenil y dianisilciclopropenilios deben formar en reacción con 1,4 y 1,5-*bis*-nucleofilos los *bis*-cationes diferrocenil y dianisilciclopropenilios. Éstas sales de *bis*-cationes deben a su vez interaccionar con diversos nucleófilos para la obtención de compuestos heterocíclicos, lineales o productos de fragmentación.

5.1 Técnicas de caracterización

Los análisis espectroscópicos por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C para los compuestos **3a-b**, **11a-b**, **13a-b**, **14a**, **15a** y **16a**; se realizaron en un espectrofotómetro Inova Varian 300-MR (300 y 75 MHz) usando soluciones de CDCl_3 . Mientras que para los compuestos **8a-b** una solución de CD_3CN con Me_4Si como referencia interna. La espectroscopía infrarrojo (IR) se llevó a cabo en un espectrofotómetro Perkin Elmer 400 usando gránulos de bromuro de potasio (KBr). El análisis elemental se realizó en un equipo Elementar Analysen Systeme LECO CHNS-900. El análisis por difracción de rayos-X de monocristal para el compuesto **16a** se obtuvo de un difractómetro Geminis (detector Atlas CCD, Cryojet N_2). La resolución estructural del compuesto **16a** se llevó a cabo por métodos directos mediante el programa SHELXS-97 y refinada por el método de mínimos cuadrados (Full Matrix Least Squares F_2); las distancias interatómicas se expresan en angstroms (Å) y los ángulos de enlace en grados ($^\circ$).

5.2 Materiales y reactivos

Todos los reactivos fueron obtenidos de Sigma-Aldrich y fueron utilizados sin purificar: tetraclorociclopropeno (98.0%), ferroceno (98.0%), tetrafluoroborato de trietiloxonio (solución 1M en CH_2Cl_2), trietilamina (99.0%), piperazina (99.0%), 1,3-*bis*-(etilamino)-propano (99.0%), morfolina (99.0%) azida de sodio (99.0%) y cianamido de sodio (98.0%).

5.3 Desarrollo experimental

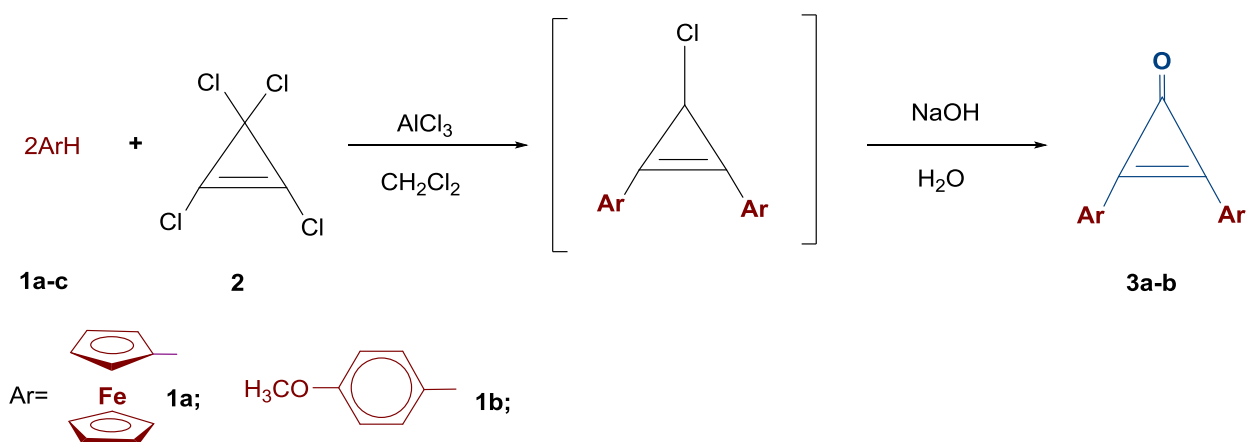
En esta sección se presenta como parte fundamental de este trabajo de investigación el método que se ha desarrollado para obtener los *bis*-cationes diferrocenilciclopropenilio y *bis*-cationes dianisilciclopropenilio **8a-b**, así como estudiar sus interacciones con diferentes nucleófilos **6** y **7**. Para ello, se inició con la síntesis de

las materias primas, partiendo del ferroceno **1a** y anisol **1b** para obtener la 2,3-diferrocenil y la 2,3-dianilsilciclopropenona **3a-b** respectivamente. Posteriormente éstas ciclopropenonas fueron usadas para realizar la síntesis de los *bis*-cationes **8a-b** con *bis*-aminas secundarias **6 y 7**.

NOTA. Todos los compuestos obtenidos se separaron y purificaron mediante cromatografía en columna de Al_2O_3 (Actividad III Brockmann). Su estructura se determinó mediante técnicas de espectroscópicas convencionales (1H y ^{13}C) y análisis elemental.

5.3.1 Síntesis de materias primas

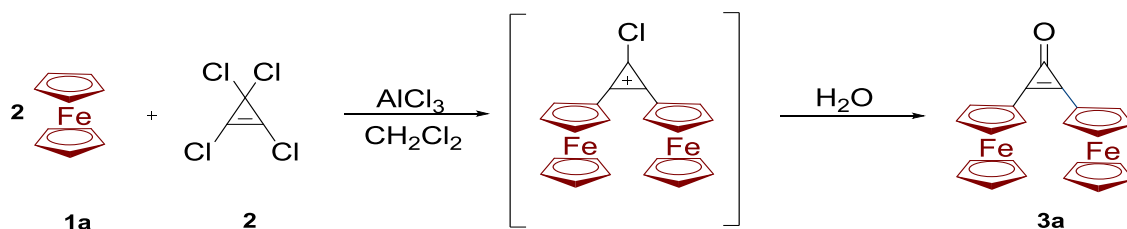
Para cumplir con los objetivos del proyecto se sintetizaron 2,3-diarilciclopropenonas **3a-b** por el método que se describe en la literatura [85] (Esquema 24), mediante diferentes sustituyentes (ferrocenil **1a** y anisol **1b**) a través de una reacción de alquilación de *Friedel Crafts*.



Esquema 24. Síntesis de las 2,3-diferrocenil y 2,3-dianilsilciclopropenonas.

5.3.1.1 Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona

A una solución de ferroceno **1a** (7.5 g, 40.3 mmol) y tetraclorociclopropeno **2** (2.5 ml, 20.1 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) con agitación constante, se adicionó por fracciones tricloruro de aluminio (1.3 g, 10 mmol). La mezcla se agitó por 30 min a temperatura ambiente, posteriormente se le adicionó una solución acuosa de NaOH 0.01 M. La fase orgánica fue separada y la acuosa fue extraída con diclorometano (2x150 ml) para obtener los restos del producto. Fueron colectadas todas las fases orgánicas y el disolvente orgánico se evaporó al vacío. El producto fue purificado por cromatografía en columna de alúmina (Al₂O₃) (eluyente hexano-diclorometano 1:1). Lográndose así la obtención de la 2,3-diferrocenilciclopropenona **3a** (7 g, 16.7 mmol), (Esquema 25).

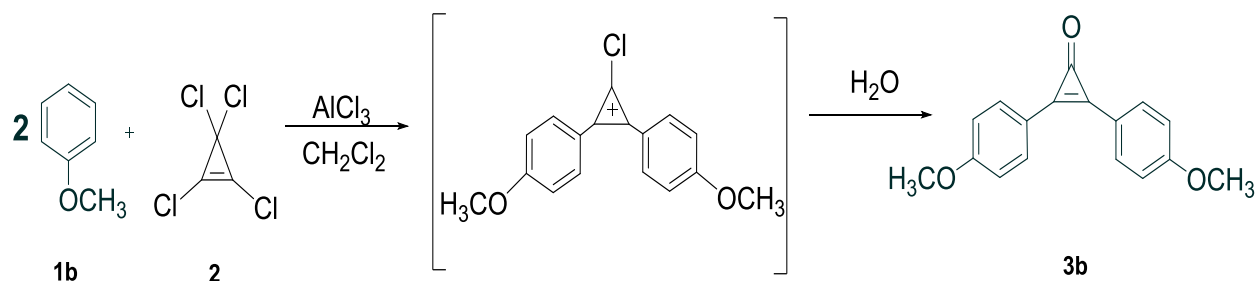


Esquema 25. Síntesis de la 2,3-diferrocenilciclopropenona

(3a). 2,3-diferrocenilciclopropenona		
	Apariencia:	Cristales rojos
	Peso molecular:	422 gmol ⁻¹
	Rendimiento:	(7.1 g) 83%
	Punto de fusión:	182-183 °C
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H ppm	4.25(10H, s, 2C ₅ H ₅), 4.58(4H, t, C ₅ H ₄), 4.84(4H, t, C ₅ H ₄).	
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C ppm	65.17 (2C), 70.93, 71.98 (2C ₅ H ₄); 70.04 (2C ₅ H ₅), 80.01 (2C _{ipsoFc}), 144.8(C=O).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	483, 509, 831, 897, 999, 1026, 1150, 1168, 1374, 1478, 1592, 1853, 3097, 3427.	
Análisis elemental:	Teórico: %C: 65.45	Encontrado: %C: 65.46
	%H: 4.30	%H: 4.67

5.3.1.2. Síntesis de la 2,3-dianisilciclopropenona.

A una solución de anisol **1b** (7.5 g, 69.4 mmol) y tetraclorociclopropeno **2** (4.2 ml, 35 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) con agitación constante, se adicionó por fracciones tricloruro de aluminio (1.3 g, 10 mmol). La mezcla se agitó por 30 min a temperatura ambiente, posteriormente se le adicionó una solución acuosa de NaOH 0.01M, la fase orgánica fue separada y la acuosa fue extraída con diclorometano (2x150 ml). Fueron colectadas todas las fases orgánicas y el disolvente se evaporó al vacío. El producto fue purificado por cromatografía en columna de alumina (Al₂O₃) (eluyente hexano-diclorometano 1:1), obteniéndose la 2,3-dianisilciclopropenona **3b** (7.0 g, 26.7 mmol), (Esquema 26).



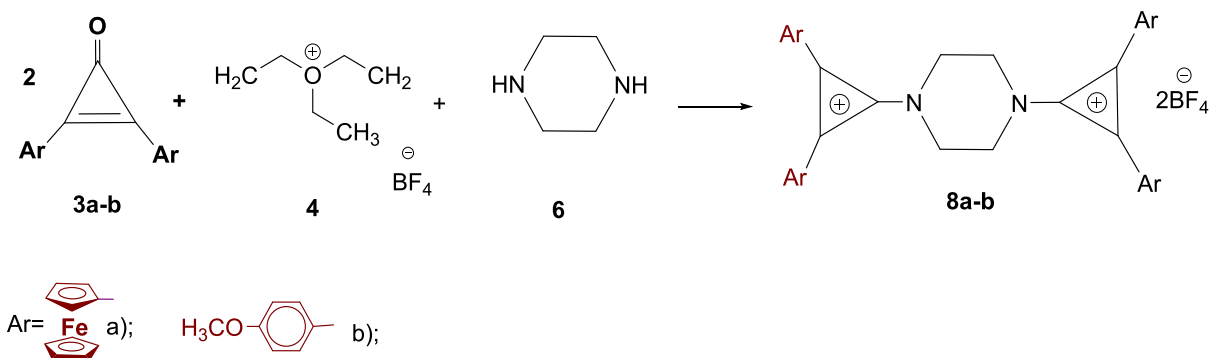
Esquema 26. Síntesis de la 2,3-dianisilciclopropenona

(3b). 2,3-dianisilciclopropenona		
	Apariencia:	Cristales blancos
	Peso molecular:	266 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	(7.0 g) 75%
	Punto de fusión:	155-156 °C
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H ppm	3.91 (6H, s, 2CH ₃), 7.05 (4H, d, CH, J=6.0 Hz), 7.91 (4H, d, CH, J=6.0 Hz).	
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C ppm	55.8 (2CH ₃), 130.1, 114.2 (4CH) Ar; 120.9, 156.6, 159.8 (C), 155.1 (C=O).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	510, 746, 820.20, 1010, 1106, 1160, 1171, 1243, 1302, 1344, 1440, 1510, 1597, 1842, 2839.	
Análisis elemental:	Teórico: %C: 76.67	Encontrado: %C: 75.65
	%H: 5.30	%H: 5.78

5.3.2 Síntesis de los *bis*-cationes diferrocenil y dianisilciclopropenilio a partir de piperazina.

Para la síntesis de los *bis*-cationes de diarilciclopropenilio se tiene un procedimiento general y las cantidades estequiométricas empleadas varían según el compuesto correspondiente.

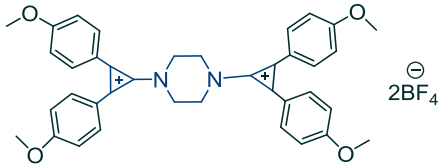
A la 2,3-diferrocenilciclopropenona **3a** (4.5 g, 10.7 mmol) ó a la 2,3-dianisilciclopropenona **3b** (1.9 g, 7.1 mmol) en 30 ml de diclorometano, se le adicionó (1.0 g, 5.3 mmol) y (0.7 g, 3.6 mmol) respectivamente de tetrafluoroborato de trietiloxonio **4** y se agitó por 60 minutos para obtener una solución de tetrafluoroborato de 2,3-diferrocenil-1-etoxiciclopropenilio **5a** ó 2,3-dianisil-1-etoxiciclopropenilio **5b**. Posteriormente se le adicionó (0.5 g, 5.3 mmol) de piperazina **6** para **3a** y (0.3 g, 3.6 mmol) para **3b**. La mezcla reaccionante se agitó por cuatro horas a temperatura ambiente, se le añadió 50 ml de éter absoluto con la finalidad de obtener un precipitado. Éste se filtró y se lavó con porciones de éter frío y se secó al vacío. De esta manera se obtuvieron los *bis*-cationes diferrocenilciclopropenilio **8a** y dianisilciclopropenilio **8b** (Esquema 27).



Esquema 27. Síntesis de los *bis*-cationes diferrocenil y diarilciclopropenilio a partir de piperazina.

(8a). Sal de tetrafluoroborato de 1,2- <i>bis</i> (2,3-diferrocenil)piperazina		
	Apariencia:	Cristales naranjas
	Peso molecular:	1070 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	(3.8 g) 67 %
	Punto de fusión:	Carbonización: 190-195 °C

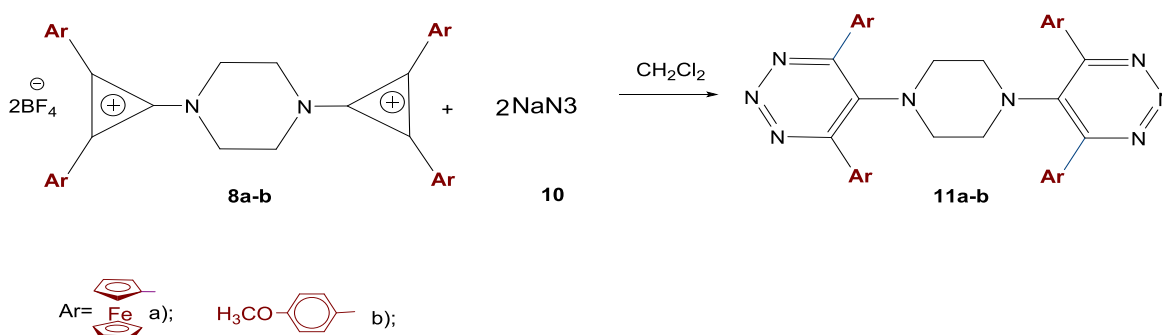
(8b). Sal de tetrafluoroborato de 1,2-bis(2,3-dianisil)piperazina

	Apariencia:	Cristales blancos
	Peso molecular:	762 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	(1.3 g) 49%
	Punto de fusión:	Carbonización: 328-329 °C

Nota: Las sales **8a-b** obtenidas no son solubles en agua ni en ningún disolvente orgánico, de tal forma que no fue posible obtener la caracterización por espectroscopia de RMN de ¹H y ¹³C.

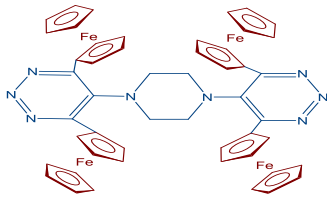
5.3.3 Interacción de los cationes *bis*-diarilciclopropenílicos con azida de sodio (NaN₃).

A partir de los *bis*-cationes diferrocenilciclopropenílico y dianisilciclopropenílico **8a-b** (1.5 g, 1.4 mmol) y (1 g, 1.3 mmol) respectivamente, en 20 ml de CH₂Cl₂ anhidro; se les adicionó (0.2 g, 2.8 mmol) de azida de sodio **10** para **8a** y (0.2 g, 2.6 mmol) para **8b**. La mezcla reaccionante se agitó por más de cinco horas a reflujo. Posteriormente el diclorometano se evaporó al vacío, el producto fue purificado por cromatografía en columna de alumina (Al₂O₃). Después de haber llevado a cabo este procedimiento se llegó a los productos: 1,4-bis(4',6'-diferrocenil-1',2',3'-triazin-5-il)piperazina **11a** y 1,4-bis(4',6'-dianisil-1',2',3'-triazin-5-il)piperazina **11b** con buenos rendimientos (Esquema 28).

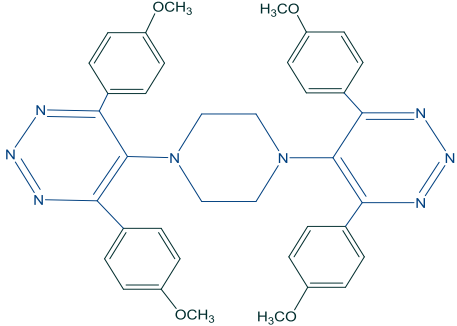


Esquema 28. Reactividad de los cationes *bis*-diarilciclopropenílicos con azida de sodio (NaN₃).

(11a). 1,4-bis(4',6'-diferrocenil-1',2',3'-triazino-5')piperazina

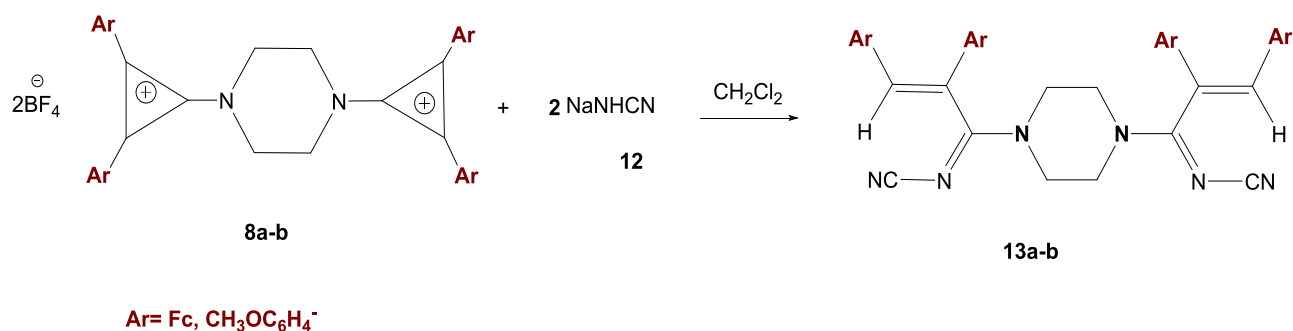
	Apariencia:	Cristales cafés obscuro
	Peso molecular:	980 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	(0.6 g) 47%
	Punto de fusión:	185-187°C
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H ppm	2.81 (8H, m, 4CH ₂), 4.22 (20H, s, 4C ₅ H ₅), 4.45 (8H, m, 2C ₅ H ₄), 4.96 (8H, m, 2C ₅ H ₄)	
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C ppm	45.34, 50.73(4CH ₂), 70.42(4C ₅ H ₅), 69.39, 71.08 (4C ₅ H ₄), 81.71(4C _{ipsoFc}), 138.89 (2C), 155.86 (4C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	474, 519, 654, 814, 827, 885, 924, 1000, 1060, 1104, 1230, 1254, 1325, 1408, 1531, 1620, 2927, 3099, 3120.	
Análisis elemental:	Teórico: %C: 61.26	Encontrado: %C: 61.99
	%H: 4.52	%H: 4.59
	%N: 11.42	%N: 11.46

(11b). 1,4-bis(4',6'-dianisil-1',2',3'-triazino-5')piperazina

	Apariencia:	Cristales naranjas
	Peso molecular:	667 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	(0.4 g) 41 %
	Punto de fusión:	121-123 °C
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H ppm	2.74 (4H, t, 2CH ₂), 3.76 (4H, t, 2CH ₂), 3.89 (12H, s, 4CH ₃), 7.02 (8H, m, 2C ₆ H ₄), 7.58 (8H, m, 2C ₆ H ₄).	
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C ppm	49.41 (4CH ₂), 55.40 (4CH ₃), 114.10 (4), 130.2 (4) (8CH), 112.01, 121.09, 130.50, 154.23, 160.88, (10C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	575, 830, 1022, 1109, 1169, 1242, 1483, 1604, 1652, 2835, 2935.	
Análisis elemental:	Teórico: %C: 68.25	Encontrado: %C: 67.13
	%H: 5.43	%H: 5.97
	%N: 16.75	%N: 16.09

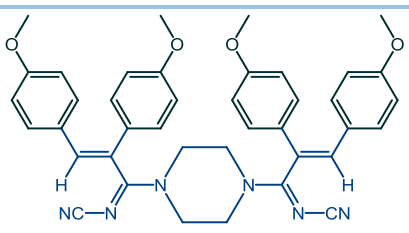
5.3.4 Interacción de los cationes *bis*-diarilciclopropenílicos con cianamiduro de sodio (NaNHCN).

A partir de los *bis*-cationes diferrocenilciclopropenilio y dianilciclopropenilio **8a,b** en CH₂Cl₂ anhidro, se le adicionó la porción estequiométrica correspondiente de cianamiduro de sodio **12**. La mezcla reaccionante se agitó por cinco horas a reflujo y el diclorometano se evaporó al vacío. Obteniendo así los compuestos **13a,b** con buenos rendimientos (Esquema 29).



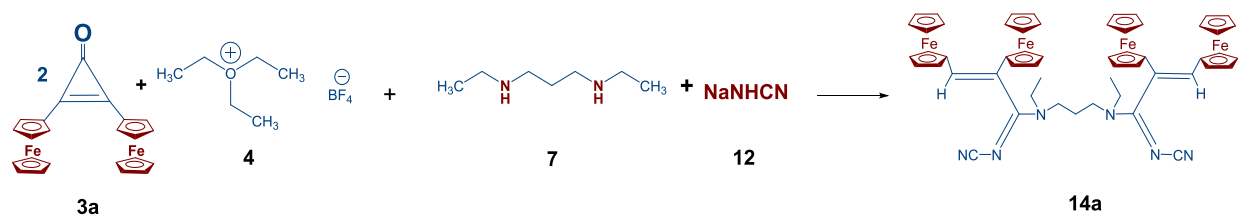
Esquema 29. Reactividad de los cationes *bis*-diarilciclopropenílicos con cianamiduro de sodio (NaNHCN).

(13a). 1,4-bis-(1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-1,3-butadien-2-il) piperazina		
	Apariencia:	Cristales naranja oscuro
	Peso molecular:	978 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	(0.6 g) 43 %
	Punto de fusión:	Carbonización: 330-333 °C
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H ppm	2.98(m, 2H, 2CH ₂), 3.48(m, 2H, 2CH ₂), 3.65 (m, 2H, 2CH ₂), 3.70(m, 2H, 2CH ₂), 4.04(s, 5H, C ₅ H ₅), 4.16(m, 2H, C ₅ H ₄), 4.24(s, 5H, C ₅ H ₅), 4.25(s, 5H, C ₅ H ₅), 4.31(s, 5H, C ₅ H ₅), 4.38(m, 2H, C ₅ H ₄), 4.58(m, 2H, C ₅ H ₄), 4.85(m, 2H, 4C ₅ H ₄), 6.41(s, 2H, 2CH=).	
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C ppm	45.33, 46.04, 49.82, 53.45 (4CH ₂), 69.53 (2C ₅ H ₅), 69.73, 70.04 (2C ₅ H ₅), 68.04, 68.83, 69.02, 69.09, 70.03, 70.52, 71.14, 71.99 (4C ₅ H ₄), 78.38, 80.57 (4C _{ipso} FC), 118.14 (2CN), 133.48 (2CH=) 125.57, 173.01 (4C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	473, 482, 533, 670, 723, 818, 885, 934, 1001, 1027, 1106, 1148, 1273, 1292, 1321, 1438, 1481, 1542, 1626, 2179, 2914, 2940, 3107, 3314,	
Análisis elemental:	Teórico: %C: 63.84	Encontrado: %C: 62.99
	%H: 4.74	%H: 4.50
	%N: 8.59	%N: 8.46

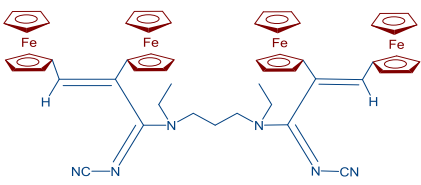
(13b). 1,4-bis-(1-aza-1-ciano-3,4-dianisil-1,3-butadien-2-il) piperazina		
	Apariencia:	Cristales cafés
	Peso molecular:	666 g mol ⁻¹
	Rendimiento:	(0.2 g) 41%
	Punto de fusión:	148-150 °C
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H ppm	3.80 (4H, t, 2CH ₂), 3.86 (4H, t, 2CH ₂), 3.93 (12H, s, 4CH ₃), 6.86 (2H, s, 2CH=), 7.09 (4H, d, 4C ₆ H ₄), 7.96 (4H, dd, 4C ₆ H ₄).	
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C ppm	55.21 (4CH ₃), 55.54 (4CH ₂), 114.46 (2C≡N); 125.74 (2C), 133.5 (2CH=); 162.7 (2C=N), 114.76, 130.31, 130.50, 131.05, 143.94, 159.63 (6C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹	835, 992, 1025, 1173, 1246, 1284, 1359, 1438, 1475, 1509, 1549, 1600, 2182, 2835, 2934, 3004, 3183, 3331.	
Análisis elemental:	Teórico: % C: 70.19	Encontrado: % C: 69.6
	% H: 6.43	% H: 5.5
	% N: 14.88	% N: 14.7

5.3.5 Interacción de los cationes diferrocenilciclopropenilio con cianoamiduro de sodio, por "Reacciones tándem".

A partir de (2 g, 4.7 mmol) de diferrocenilciclopropenona **3a**, (0.9 g, 5 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio **4**, (0.3 g, 2.3 mmol) de 1,3-*N,N'*-dietilpropilendiamina **7** y (0.3 g, 4.7 mmol) de cianoamiduro de sodio **12** se mezclaron los compuestos con diclorometano como disolvente por cinco horas en presencia de 1 ml de Et₃N a 36°C. Posteriormente el diclorometano se evaporó al vacío y el producto fue purificado por cromatografía en columna de alumina (Al₂O₃). De esta manera se obtuvieron 1.7 g (71%) de *N,N'*-dietil-1,3-bis-(1'-aza-1'-ciano-3,4-diferrocenil-1',3'-butadien-2-il) propandiamina **14a** (Esquema30).

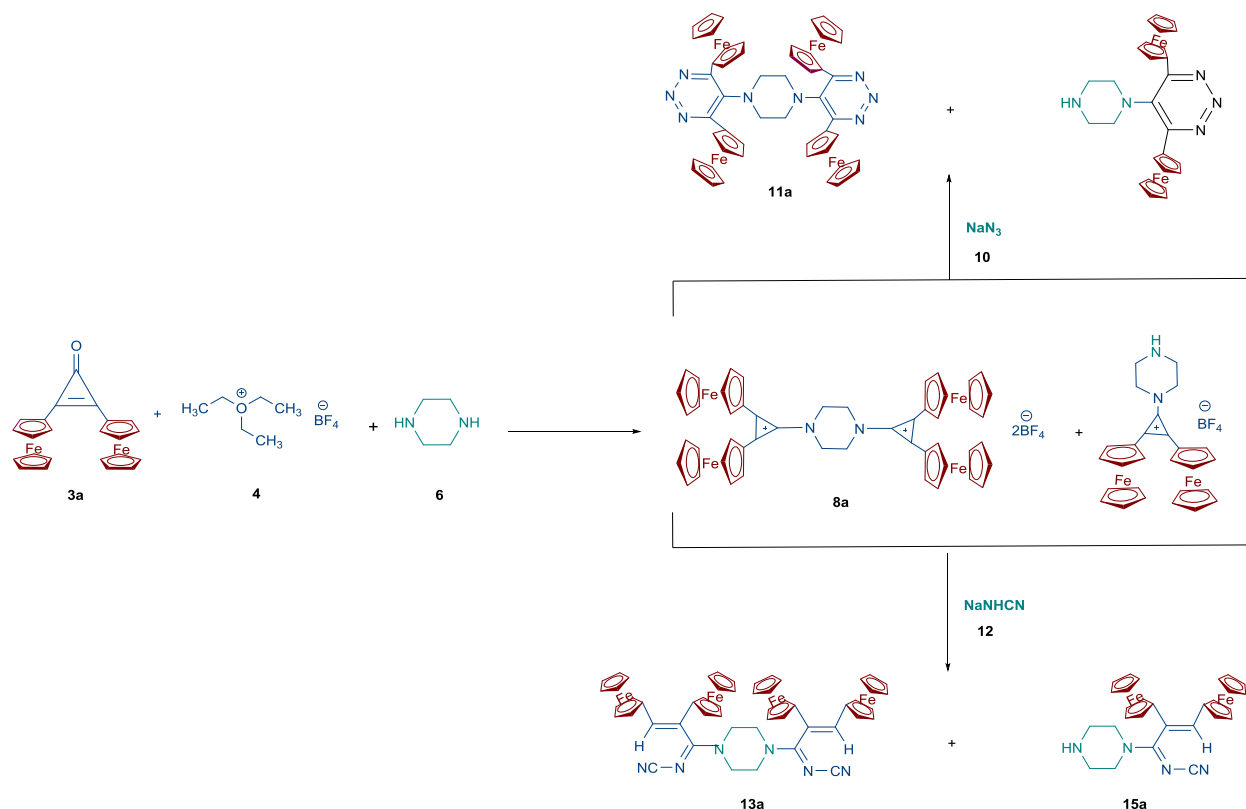


Esquema 30. Síntesis del *N,N'*-dietil-1,3-bis-(1'-aza-1'-ciano-3,4-diferrocenil -1',3'-butadien-2-il) propandiamina **14a**.

(14a). N,N',dietil-1,3-Bis-(1'-aza-1'-ciano-3,4-ferrocenil -1',3'-butadien-3-il) propandiamina		
	Apariencia:	Cristales cafés
	Peso molecular:	1022 gmol ⁻¹
	Rendimiento:	(1.7 g) 71%
	Punto de fusión:	251-253°C
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ_H ppm	1.24(H, t, 2CH ₃), 2.18(1H, m, CH ₂), 2.56(m, 1H, CH ₂), 3.48(4H, q, 2CH ₂), 3.78(4H; m, 2CH ₂), 4.23(10H, s, 2C ₅ H ₅), 4.24(10H, s, 2C ₅ H ₅), 4.39(4H, m, C ₅ H ₄), 4.42(4H, m, C ₅ H ₄), 4.43(4H, m, C ₅ H ₄), 4.82(4H, m, C ₅ H ₄), 6.74(s, 2CH=).	
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ_C ppm	12.99 (2CH ₃), 18.96, 44.55, 49.19 (5CH ₂), 69.38, 69.72 (4C ₅ H ₅), 68.39, 70.16, 70.26, 70.73 (4C ₅ H ₄), 78.21, 79.24 (4C _{ipso} Fc); 113.23 (2C), 121.82 (2C≡N); 133.43 (2CH=), 162.87 (2C=N).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹:	473, 726, 809, 908, 998, 1040, 1105, 1268, 1480, 1534, 1594, 2250, 2866, 2953, 3094.	
Análisis Elemental:	Teórico %C: 64.6	Encontrado: % C: 63.69
	% H: 5.32	% H: 5.50
	% N: 8.21	% N: 9.66

5.3.6 Interacción de los cationes diferrocenilciclopropenilio en “Reacciones Tándem”.

A una solución de 2,3-diferrocenilciclopropenona **3a** (7.8 g, 18.6 mmol) en 50 ml de diclorometano se le adiciona tetrafluoroborato de trietiloxonio **4** (1.75 g, 9.3 mmol) y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se le adiciona piperazina **6** (0.8 g, 9.3 mmol). Ésta mezcla se agita por 2 horas, posterior a esto se adiciona cianoamiduro de sodio **12** (1.2 g, 18.6 mmol) o azida de sodio **10** (1.1 g, 18.6 mmol) y se mantiene por 4 horas a reflujo, al finalizar se evapora el diclorometano al vacío y se purifica por cromatografía en columna de alúmina (Al₂O₃). De esta forma se obtuvieron los compuestos: **11a**, **13a** y **15a**; según las condiciones de reacción y reactivos utilizados (Esquema 31a).



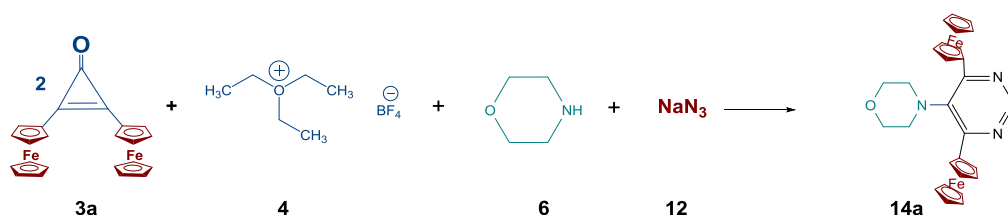
Esquema 31a. Síntesis de los *bis*-cationes diferrocenilciclopropenílo con cianoamiduro de sodio.

15a. 1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-2-piperazin-1,3-butadieno

	Apariencia:	Cristales naranjas
	Peso molecular:	532 gmol ⁻¹
	Rendimiento:	(3.8 g), 39%
	Punto de fusión:	215-217°C
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ _H ppm	2.95 (4H, m, 2CH ₂), 3.65 (4H, m, 2CH ₂), 4.03 (2H, m, C ₅ H ₄), 4.15 (2H, m, C ₅ H ₄), 4.23 (5H, s, C ₅ H ₅), 4.30 (2H, m, C ₅ H ₄), 4.37 (2H, m, C ₅ H ₄), 4.85 (2H, m, CH ₂), 4.79 (1H, s, NH), 6.40 (1H, s, CH=)	
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ _C ppm	45.34, 45.58, 46.23, 49.83 (4CH ₂), 69.53, 69.73 (2C ₅ H ₅), 68.05, 68.11, 68.82, 69.03, 69.10, 69.95, 70.52, 71.14 (2C ₅ H ₄), 78.33, 80.70 (2C _{ipso} Fc), 118.34 (CN), 133.48 (CH=), 125.74, 173.01 (2C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹:	474,534, 730, 815, 895, 1000, 1024, 1105, 1178, 1257, 1310, 1343, 1410, 1482, 1591, 2252, 2852, 2921, 2956, 3090.	
Análisis Elemental:	Teórico %C: 63.19	Encontrado: % C: 63.69
	% H: 5.30	% H: 5.50
	% N: 10.52	% N: 9.66

5.3.7 Interacción de los cationes diferrocenilciclopropenilio en “Reacciones tándem”.

A una solución de 2,3-diferrocenilciclopropenona **3a** (10 g, 23.7 mmol) en 50 ml de diclorometano se le adiciona tetrafluoroborato de trietiloxonio **4** (2.25 g, 11.8 mmol) y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se le adiciona morfolino (2.1 g, 23.7 mmol). Ésta mezcla se agita por 2 horas, después se adiciona azida de sodio **10** (1.5 g, 23.7 mmol) y se mantiene por 4 horas a reflujo, al finalizar se evapora el diclorometano al vacío y se purifica por cromatografía en columna de alúmina (Al₂O₃). De esta forma se obtiene el compuesto: **16a** (Esquema 31b).



Esquema 31b. Síntesis de la 4,6-diferrocenil-5-morfolino-1,2,3-triazina.

16a. 4,6-diferrocenil-5-morfolino-1,2,3-triazina.

	Apariencia:	Cristales naranjas
	Peso molecular:	534 gmol ⁻¹
	Rendimiento:	(7.1 g) 57%
	Punto de fusión:	115°C
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ _H ppm	2.83 (4H, t, 2CH ₂), 3.64 (4H, t, 2CH ₂), 4.23 (10H, s, 2C ₅ H ₅), 4.47 (4H, t, C ₅ H ₄), 4.95 (4H, t, C ₅ H ₄).	
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ _C ppm	49.62 (2), 66.27(2) (4CH ₂); 70.50 (2C ₅ H ₅), 60.55 (4), 71.08 (4) (2C ₅ H ₄), 81.64 (2C _{ipsoFc}), 138.21 (2), 155.74 (C).	
FTIR (KBr)/cm⁻¹:	486, 503, 819, 1000, 1105, 1255, 1261, 1505, 1668, 2851, 2962, 3062, 3093.	
Análisis Elemental:	Teórico % C: 60.70	Encontrado: % C: 59.95
	% H: 4.90	% H: 4.75
	% N: 10.48	% N: 9.85

Evaluación biológica

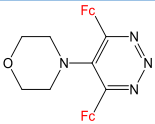
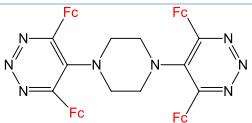
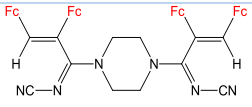
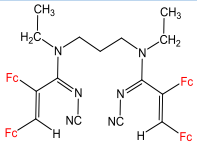
a) Ensayo de citotoxicidad en líneas celulares de cáncer humano

La citotoxicidad en líneas tumorales se determinó de acuerdo con los protocolos establecidos por el Instituto Nacional de Cáncer (INC) USA.

Los estudios fueron realizados en el Instituto de Química de la UNAM, en el departamento de pruebas biológicas.

La prueba se realizó *in vitro* frente a líneas celulares de cáncer humano: MCF-7 (adenocarcinoma mamario humano), U-251 (glioblastoma humano), PC-3 (Prostático humano), HCT-15 (adenocarcinoma de colón humano) y SKLU-1 (adenocarcinoma de pulmón humano), empleando como referencia el *cisplatino*. Las líneas celulares fueron suministradas por el National Cancer Institute (USA). Se adicionaron 100 μ L de las sustancias de referencia y de prueba (**16a**, **11a**, **13a** y **14a**), los resultados se en listan en la siguiente tabla.

Tabla 2. Inhibición del crecimiento en células de cáncer humano (Screening primario) para los compuestos **16a**, **11a**, **13a** y **14a** concentración de 50 μ M en DMSO.

Compuesto	Estructura	U251 (SNC)	PC-3 (Próstata)	HCT-15 (Colon)	MCF-7 (Mama)	SKLU-1 (Pulmón)
16a.		60.31	59.36	13.76	77.54	37.18
11a.		50.30	82.36	85.77	86.59	83.66
13a.		100	94.4	100	100	100
14a.		100	100	100	100	100
Referencia	Cisplatino	89.9	86.7	81.8	77.9	95.8

Los resultados expresan el valor medio, obtenidos a partir de tres experimentos independientes realizados a las 48 h; NA=No Activo.

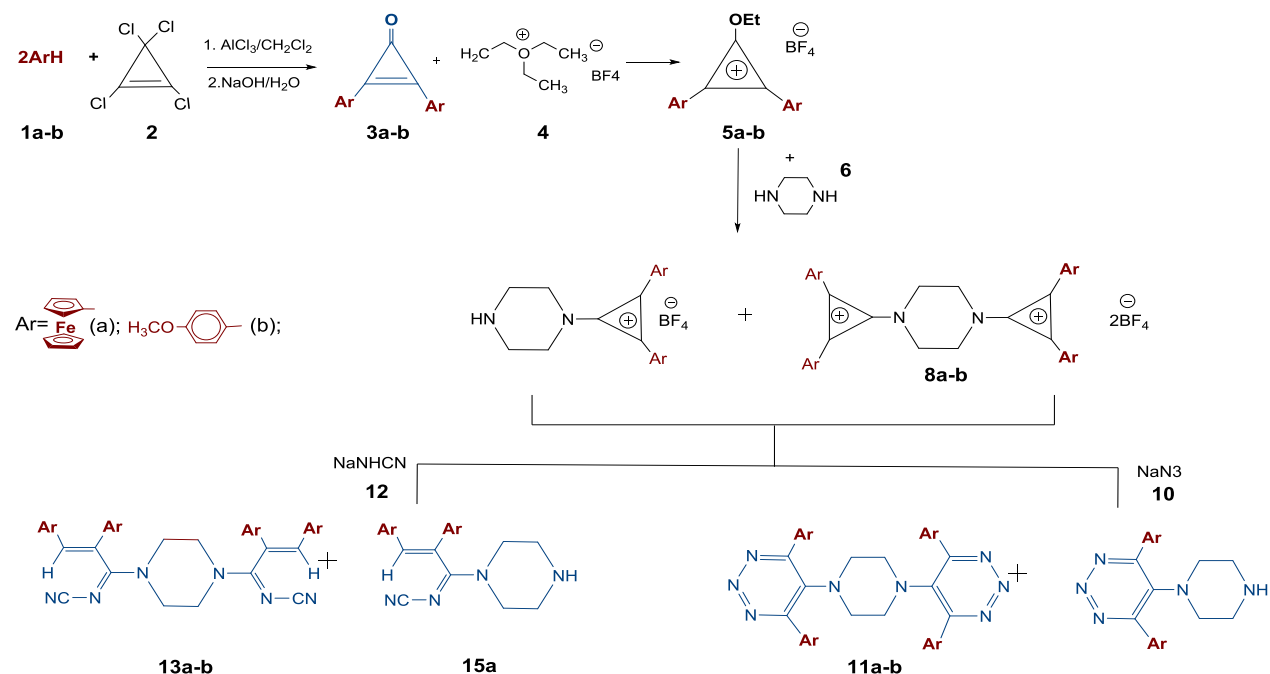
6. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El ferroceno es un sólido de color naranja, estable a altas temperaturas. Gracias a sus propiedades aromáticas que son comparables a las del benceno se pueden realizar una gran cantidad de reacciones. Entre las que se encuentran las de alquilación de *Friedel Crafts*, la cual fue empleada para la síntesis de las materias primas.

El presente proyecto de investigación se enfoca en el estudio de los *bis*-cationes diferrocenil y dianisilciclopropenílicos, sus características físicas y propiedades químicas. Por esta razón la elección de azida y cianoamido de sodio se une con las propiedades de las sales de diferrocenil- y dianisilciclopropenílicos.

Todos los sustituyentes deben de guardar sus posiciones en el anillo ciclopropenílico, los ataques nucleofílicos con NaHNCN deben de ocurrir en las posiciones 2 y 3 del anillo de tres miembros.

La reactividad de éstas *bis*-sales fue determinada en azida de sodio **10** y cianoamido de sodio **12**. Como se muestra en el Esquema 32, de esta manera se obtienen productos con cuatro sustituyentes ferrocenil o anisil.


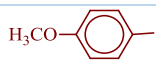


Esquema 32. Síntesis general de los productos poliazóicos.

Resultados de la síntesis de la 2,3-diferrocecilciclopropenona y la 2,3-dianisilciclopropenona.

Las diarilciclopropenonas sintetizadas son compuestos cristalinos, estables a condiciones ambientales y solubles en diferentes disolventes orgánicos.

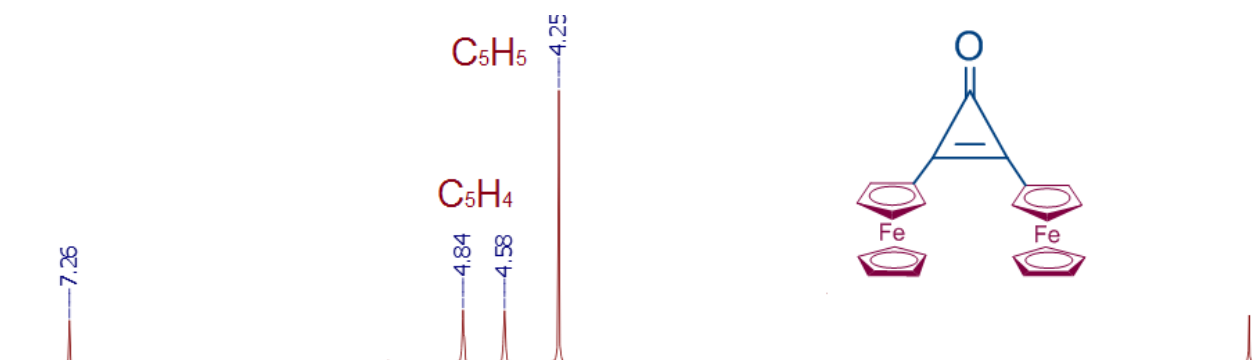
Tabla 3. Rendimientos obtenidos para las diferentes diarilciclopropenonas.

	Ar	Rendimiento
3a		(7.1 g) 83 %
3b		(7.0 g) 75 %

Las características fisicoquímicas de las diferrocenil y dianisilciclopropenonas son iguales a los datos reportados en la literatura [100 – 101].

En la Tabla 3 se encuentran los rendimientos obtenidos de las diferentes ciclopropenonas **3a-b**, donde se puede observar que el mayor resultado se encuentra para la 2,3-diferrocenilciclopropenona **3a**.

Una vez purificado el compuesto **3a**, se caracterizó inicialmente por RMN de ^1H en donde se pueden observar las señales características de las ciclopropenonas **3a**. Se muestra una señal correspondiente a los protones 10H ($2\text{C}_5\text{H}_5$) en 4.25 ppm para los ciclopentadienilos no sustituidos y en 4.58 y 4.84 ppm para 8H ($2\text{C}_5\text{H}_4$) de los ciclopentadienilos sustituidos del compuesto **3a**. En el caso del compuesto **3b** la señal de CH_3 que corresponde al grupo metoxi de la 2,3-dianisilciclopropenona **3b** se observa en: 3.89 ppm y las señales del anillo aromático en 7.05 y 7.91 ppm (Figura 15).



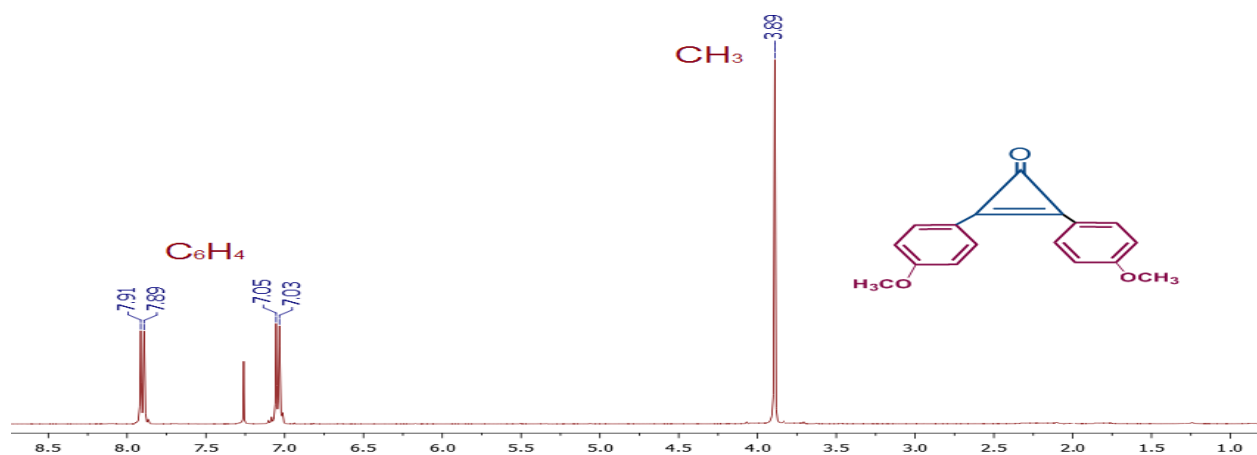
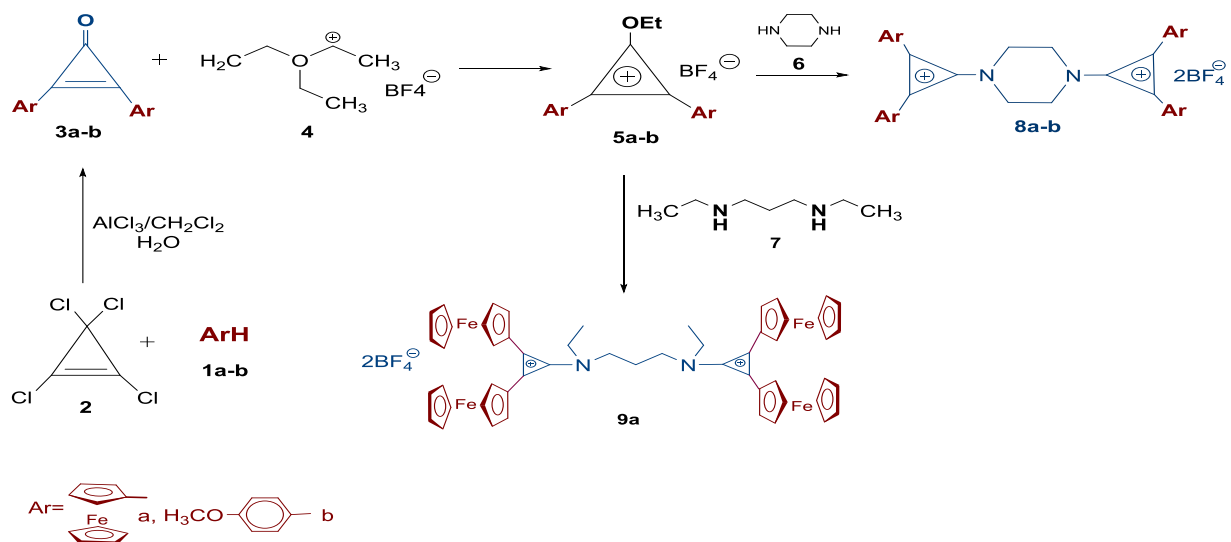


Figura 15. Espectros de RMN ^1H (300 MHz en CDCl_3) para las diarilciclopropenonas **3a-b**

Síntesis de los *bis* cationes diferrocenil y diarilciclopropenilio a partir de piperazina y *N,N'*-1,3-(dietil)propilamida.

Los *bis*-cationes de diferrocenil y dianisilciclopropenilicos **8a-b** fueron obtenidos en dos etapas:

- 1) Síntesis de los productos intermedios tetrafluoroboratos de 1-etoxi-2,3-diferrocenil y 2,3-dianisilciclopropenilicos **5a-b** por la reacción de 2,3-diferrocenil y 2,3-dianisilciclopropenonas **3a-b** con tetrafluoroborato de trietiloxonio **4**.
- 2) Alquilación de diaminas secundarias **6,7** con cationes **5a-b** (Esquema 33).

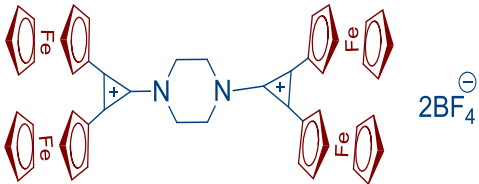
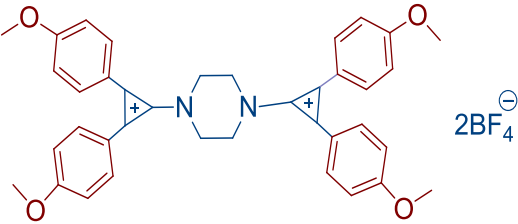


Esquema 33. Síntesis de los *bis* cationes diferrocenil y diarilciclopropenilio con nucleófilos.

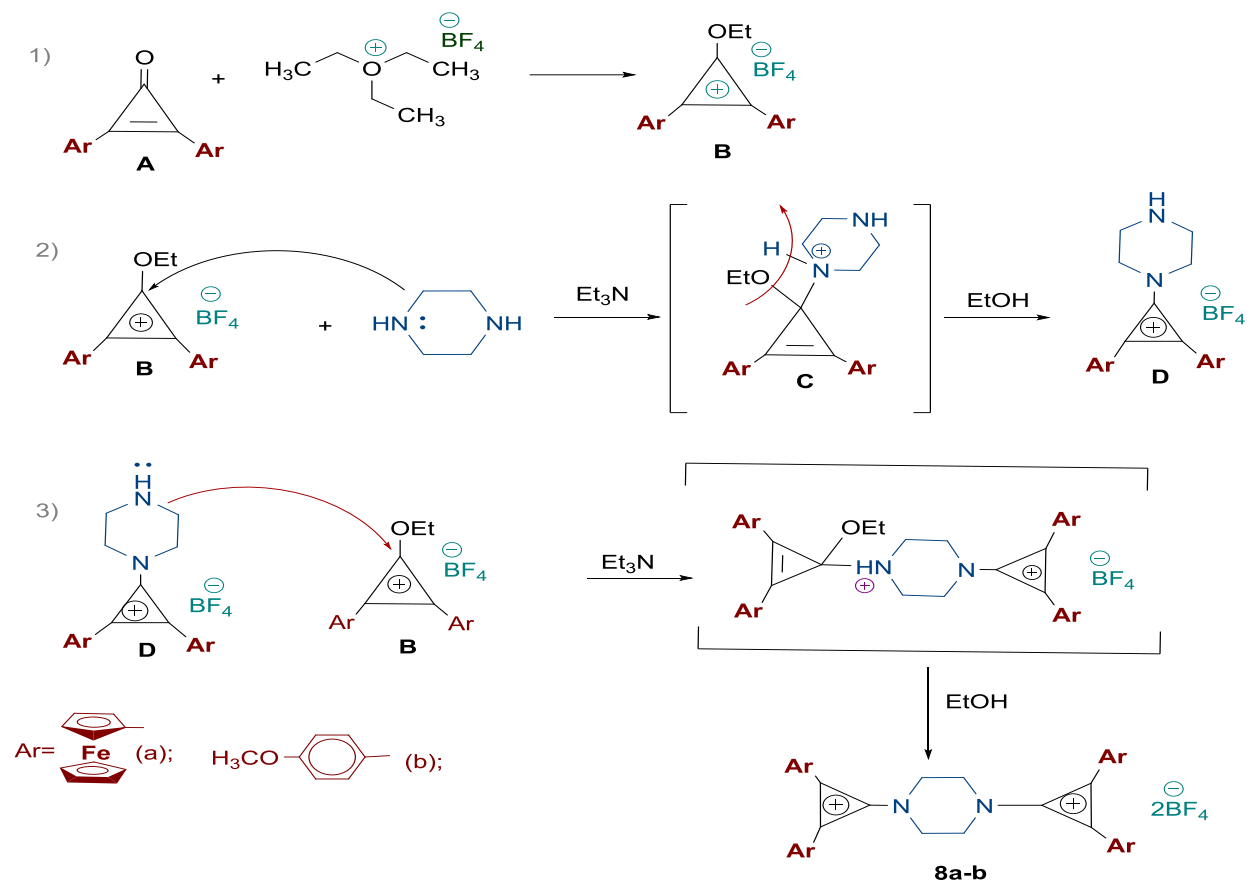
Las diaminas secundarias que fueron usadas para preparar los *bis*-diarilciclopropenílios tienen dos centros nucleofílicos separados por cadenas de grupos metilenos. Por tal razón estos pueden reaccionar con electrófilos como cationes 1-etoxi-2,3-diarilciclopropenílio. Con la obtención de tetrafluoroboratos de *bis*-cationes de ciclopropenílio.

Los *bis*-cationes de diferrocenilciclopropenílio **8a-b** no son solubles en disolventes orgánicos, ésta es la razón por la que no se logró la caracterización de RMN ^1H y ^{13}C . Mientras que los cationes *bis*-2,3-dianisilciclopropenílicos pueden ser poco solubles en CH_3CN , CHCl_3 y DMSO, aunque rápidamente se destruyen.

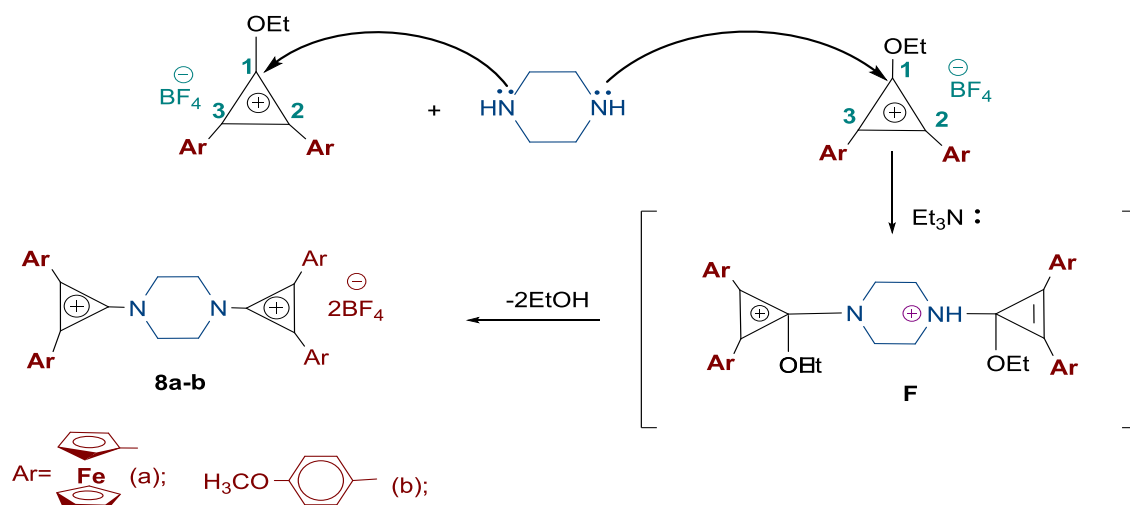
Tabla 4. Rendimientos obtenidos para las diferentes sales de tetrafluoroborato de 1-etoxi-2,3-diarilciclopropenílio

	Ar	Rendimiento
8a		(3.8 g) 67 %
8b		(1.4 g) 48 %

Para explicar la formación de los *bis*-cationes de **8a** y **8b**, se proponen dos mecanismos de reacción, ya sea por etapas o en forma simultánea. El primer paso ocurre cuando la reacción pasa a la formación del catión de 2,3-diarilciclopropenílio, seguida de un segundo ataque nucleofílico del átomo de nitrógeno de la piperazina por la segunda molécula de cationes diarilciclopropenílicos. El mecanismo de reacción en forma simultánea se presenta en el Esquema 35.



Esquema 34. Mecanismo de formación de las sales de tetrafluoroborato de 1,2-bis(2,3-diaril)piperazina (por etapas).



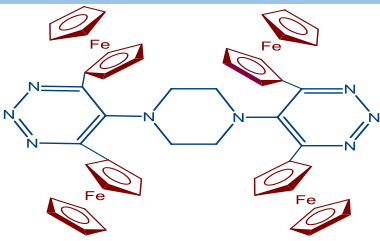
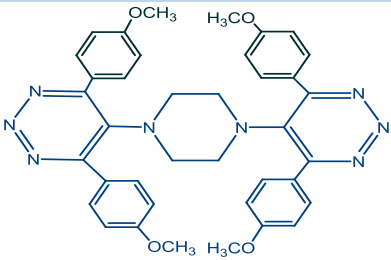
Esquema 35. Mecanismo de formación de las sales de tetrafluoroborato de 1,2-bis(2,3-diaril)piperazina (por medio de un ataque simultáneo).

Interacción de los cationes *bis*-diarilciclopropenílicos con azida de sodio

Síntesis de las 1,4-*bis*(4,6-diaril-1,2,3-triazin-5-il)piperazina.

Los cationes *bis*-ciclopropenílicos **8a-b** reaccionan con NaN_3 en presencia de Et_3N por ebullición en diclorometano 4-5 horas. Después se evaporan los disolventes al vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de Al_2O_3 (III Brockmann) con eluyentes 2:1 (hexano-diclorometano), para obtener de esta manera los 1,4-*bis*-(4'-6'-diaril-1',2',3'-triazino-5')piperazinas **11a-b**, con rendimientos del 47 y 41%, respectivamente.

Tabla 5. Rendimientos obtenidos para las diferentes 1,4-*bis*-(4'-6'-diaril-1',2',3'-triazino-5')piperazinas.

	Ar	Rendimiento
11a		(0.6 g) 47 %
11b		(0.4 g) 41 %

Las estructuras de los compuestos **11a** y **11b** fueron determinadas con base a los datos de espectros RMN ^1H y ^{13}C , IR y los datos de análisis elemental.

En las figuras 16 y 17 se presentan los espectros RMN ^1H y ^{13}C de los compuestos **11a**. El espectro de RMN ^1H del compuesto **11a** contiene las siguientes señales: un singulete de 4 CH_2 grupos (2.82 ppm), un singulete de 4 C_5H_5 -anillos (4.22) no sustituidos y dos tripletes para 16 C_5H_4 (4.45 y 4.96) de los anillos ciclopentadienílicos sustituidos.

Las cantidades de las señales de átomos de carbonos en el espectro RMN ^{13}C del compuesto **11a**, también confirman su estructura simétrica: dos señales de 4CH_2 (45.34, 50.73 ppm), una señal correspondiente a los átomos de los carbonos de los fragmentos de $4\text{C}_5\text{H}_5$ (70.42 ppm), dos señales de los cuatro grupos de C_5H_4 (69.39 y 71.08 ppm), una señal de $4\text{C}_{\text{ipsoFc}}$ ($\delta=81.71$ ppm), una señal para cuatro átomos de carbonos cuaternarios que corresponden al 4C-Fc ($\delta=138.59$ ppm) y dos señales (138.89 y 155.86ppm) para (6C_4).

La estructura del compuesto **11b** fue confirmada con los datos de espectros de RMN ^1H y ^{13}C e IR. Además de por el análisis elemental (Ver material suplementario, p. 76).

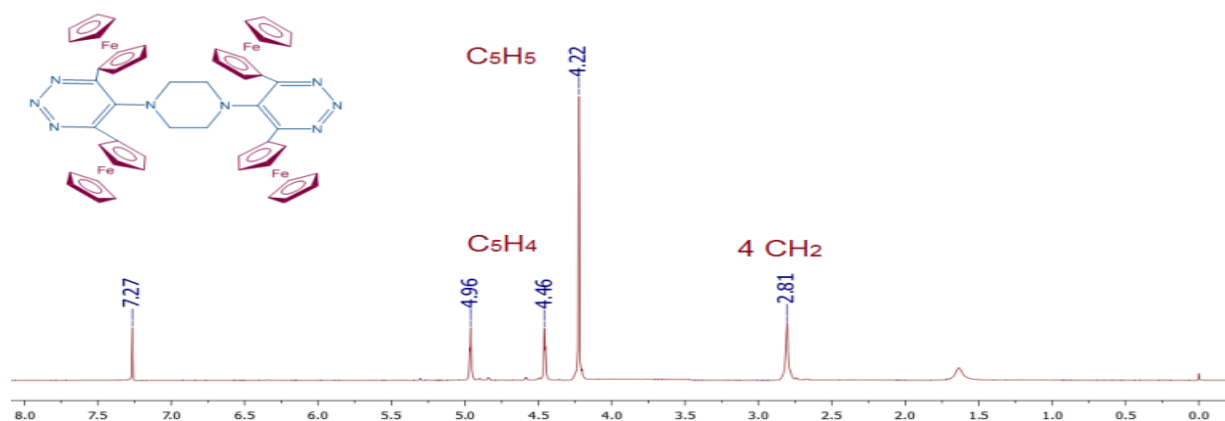


Figura 16. Espectros de RMN ^1H (300 MHz en CDCl_3). 1,4-*bis*(4',6'-diferrocenil-1',2',3'-triazino-5')piperazina **11a**.

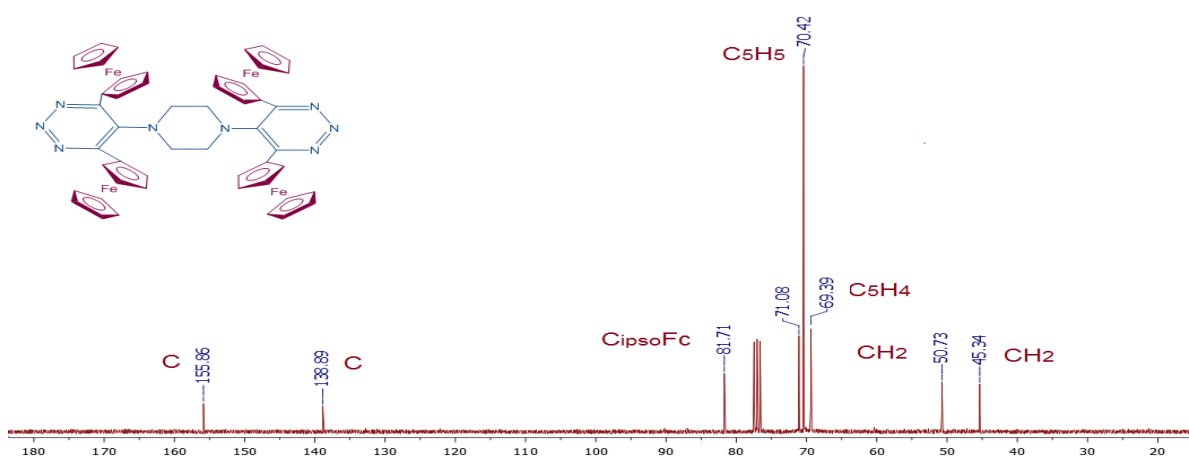
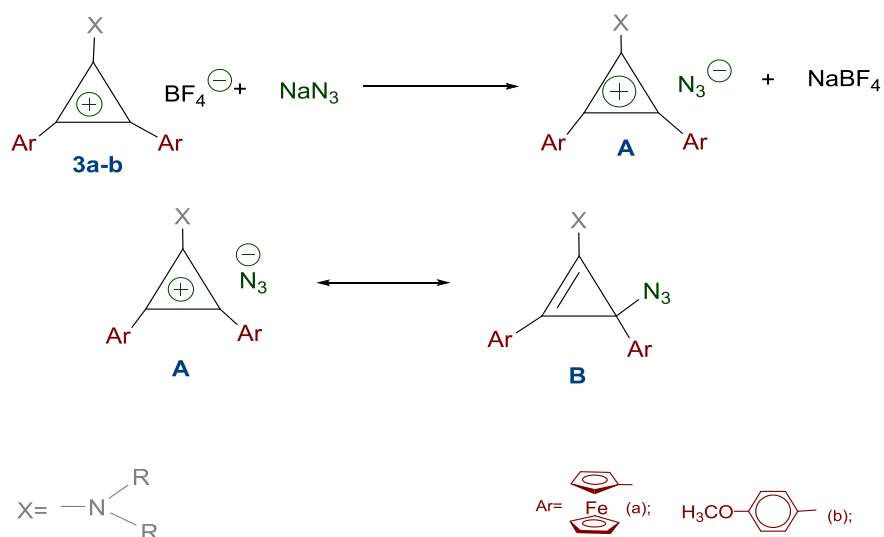


Figura 17. Espectros de RMN ^{13}C (75 MHz en CDCl_3). 1,4-*bis*(4',6'-diferrocenil-1',2',3'-triazino-5')piperazina **11a**.

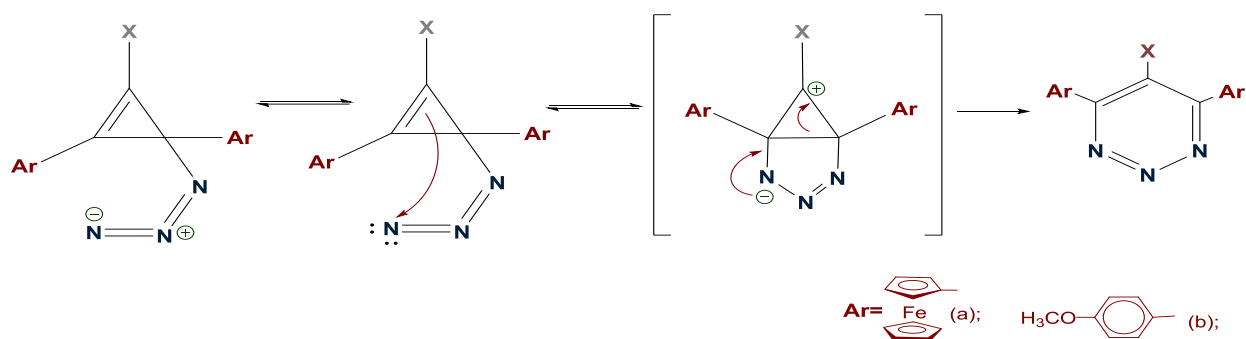
Mecanismo de reacción para la formación de las 1,4-bis(4',6'-diaril-1',2',3'-triazino-5)piperazina.

La formación de las triazinas procede aparentemente por los intermediarios de las azidas de diarilciclopropenilios (**A**) que podrían transformarse reversiblemente en las azidas de diarilciclopropenos (**B**), (Esquema 36).



Esquema 36. Mecanismo de reacción para la formación de las 1,4-bis(4',6'-diaril-1',2',3'-triazino-5)piperazina

Es probable que las interacciones del anión N_3^- con 1-dialquilamino-2,3-diarilciclopropenilios, son regioselectivas con la obtención de productos intermediarios de estructuras del tipo **B**, que después se transformarían en sistemas de 1,2,3-triazinas (Esquema 37).



Esquema 37. Mecanismo de formación de las triazinas 1,2,3-disustituidas.

Interacciones de los cationes *bis*-diarilciclopropenilicos con cianamido de sodio.

Cuando los *bis*-cationes de diarilciclopropenilios **8a,b** y **9a** reaccionan con cianoamido de sodio, en ebullición con diferentes disolventes: benceno, cloroformo ó acetonitrilo durante 4-6 horas. Elaborando un seguimiento a la reacción por cromatografía en capa fina, como productos se obtienen compuestos de apertura del anillo de tres miembros, con estructuras lineales (1-ciano-3,4-diaril-1,3-butadien-2-il), (Tabla 6).

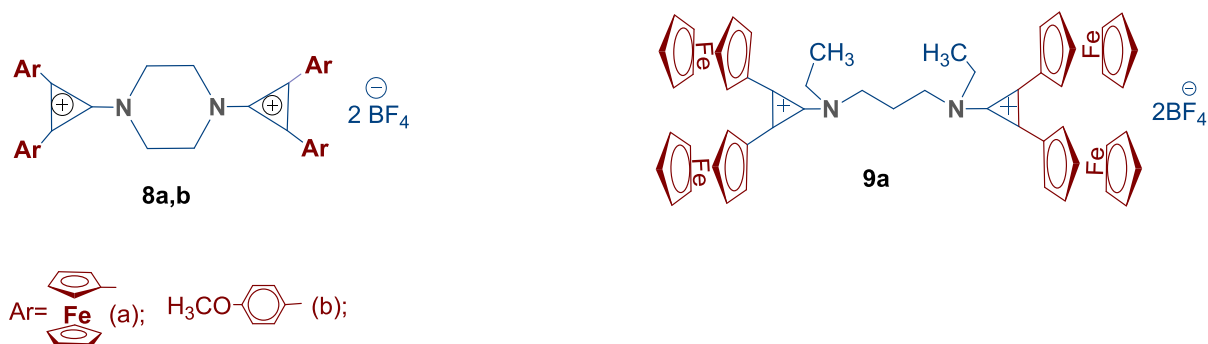


Figura 18. *Bis*-cationes con piperazina y N,N'-1,3-(dietyl)propilamina

Tabla 6. Rendimientos obtenidos para las diferentes diaril-dicianamidas.

	Ar	Rendimiento
13a		(0.6 g) 43 %
13b		(0.2 g) 41 %
14a		(1.7 g) 71 %

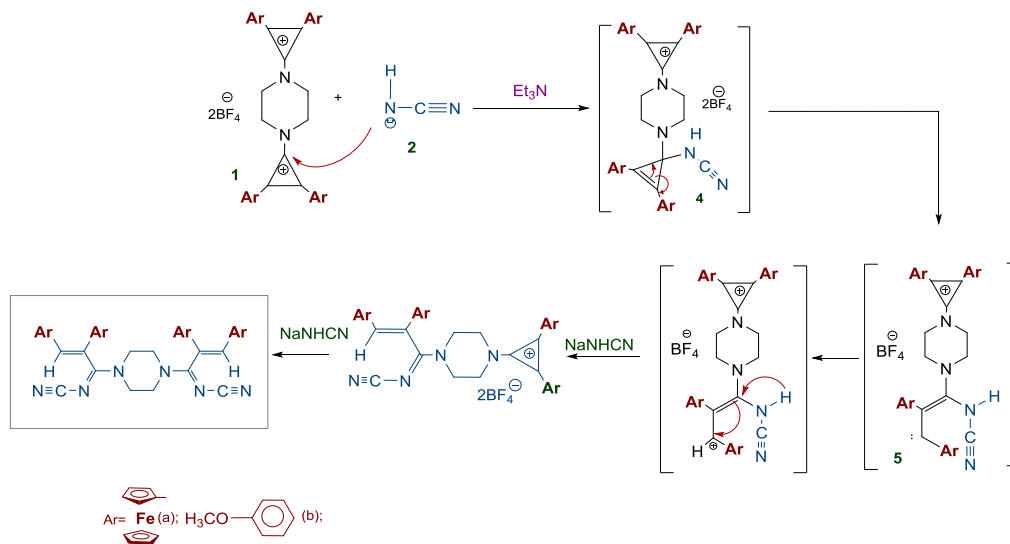
Los compuestos obtenidos **13a-b** son productos cristalinos, estables en condiciones ambientales, solubles en CHCl_3 , CH_2Cl_2 , CH_3CN , CH_3COCH_3 ,

CH₃COOC₂H₅, etc. Las estructuras de los compuestos. **13a-b** y **14a** fueron determinadas mediante los datos de las espectroscopias de RMN ¹H y ¹³C, IR y análisis de elemental

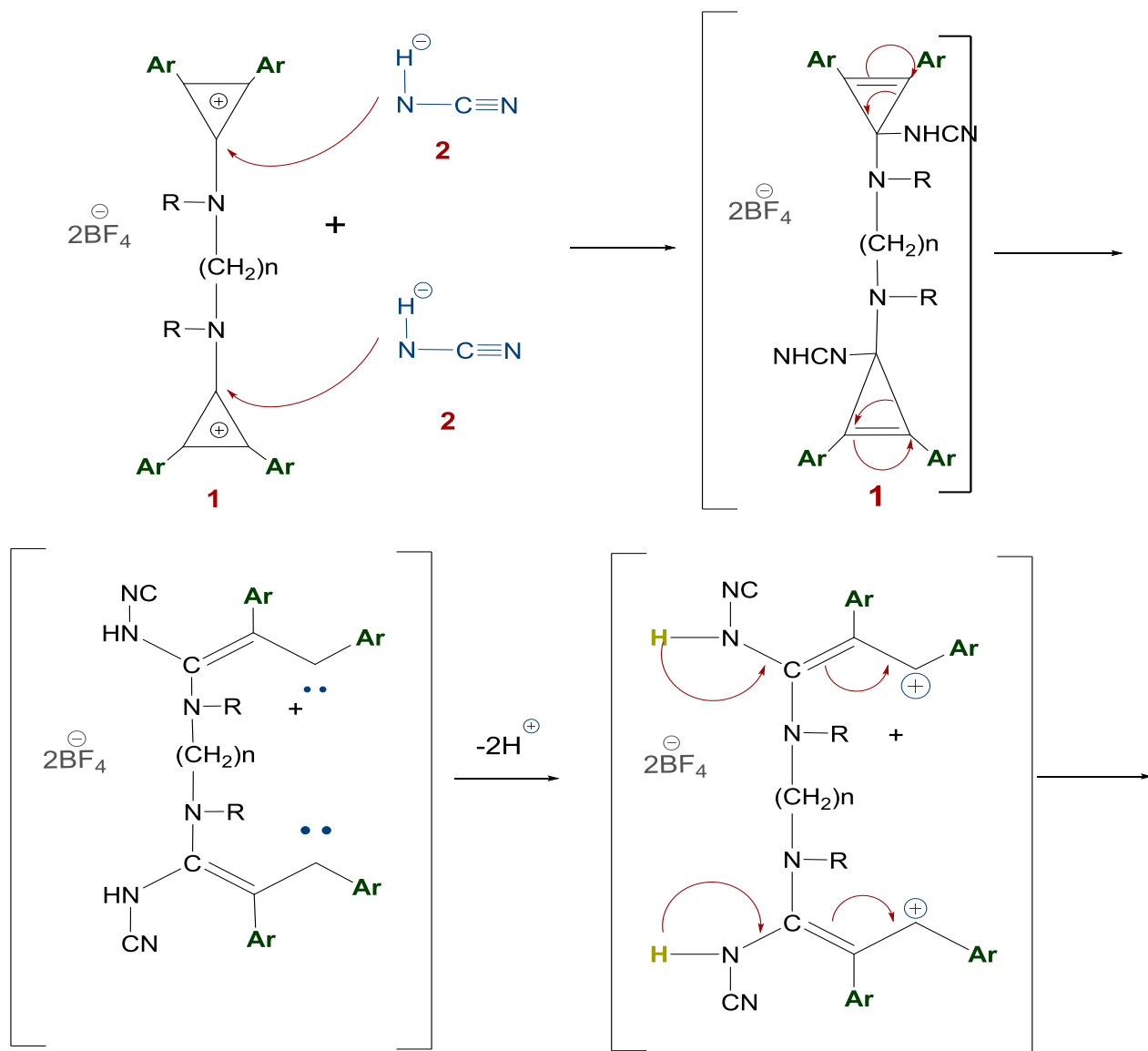
Los espectros de RMN de ¹H de los productos **13a-b** y **14a** presentan las señales de los protones olefínicos de los grupos CH=, en un desplazamiento químico de (δ=6.41, 6.86 y 6.75 ppm), respectivamente. Así como las señales características de sus grupos ferrocenílicos (ver material suplementario, p. 78-83).

En los espectros de RMN ¹³C de **13a-b** y **14a** se tienen las señales de átomos de carbonos de los siguientes fragmentos: CH=(133.48, 133.5 y 133.43 ppm), C≡N(118.14, 114.46 y 121.82 ppm), CH₂(45.58, 46.23, 49.82, 53.45; 55.56 y 18.96, 44.55, 49.19 ppm), CH₃(55.21 y 12.93 ppm) para el compuesto **13b** y **14a**, Fc(78.33, 80.70 y 78.21, 79.24 ppm) para **13a** y **14a**. Finalmente las señales correspondientes para los C₅H₄ (68.04, 68.83, 69.02, 69.17, 70.52, 70.93; 71.14, 71.99 y 68.39, 70.16, 70.26, 70.73ppm) que confirmaron sus estructuras.

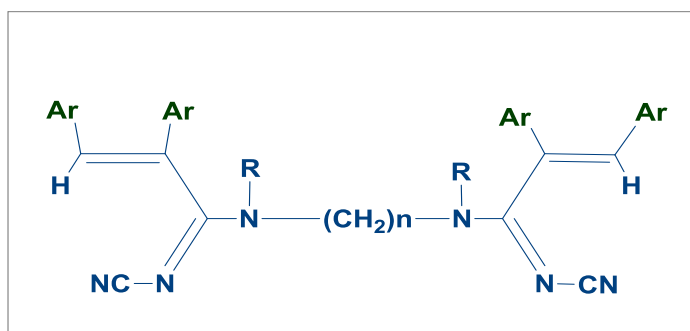
El producto de las interacciones de los dos diferentes *bis*-cationes con cianoamiduro de sodio para obtener estructuras lineales (1-ciano-3,4-diaril-1,3-butadien-2-il), pueden ser explicadas por los mecanismos de reacción (Esquema 38 y 39).



Esquema 38. Mecanismo de reacción con interacciones de cianoamiduro de sodio.



- (R+R= CH₂-CH₂, Ar= Fc)
- (R+R= CH₂-CH₂, Ar= p-An)
- (R+R= C₂H₅, Ar= Fc)



Esquema 39. Mecanismo de reacción de las interacciones de bis alquil cationes diferrocenil ciclopropenilo con cianamido de sodio.

*Estudio de las interacciones de los monocaciones
diferrocenilciclopropenilio con NaN₃ y NaNHCN por medio de
“Reacciones tándem”*

Fueron estudiadas y desarrolladas las reacciones tándem usando como ejemplos aminas secundarias (piperazina y 1,3-bis(etilamino)propano). Las reacciones se realizaron en un matraz, adicionando en forma consecutiva todos los reactivos (2,3-diferrocenilciclopropenona **3a**, tetrafluoroborato de trietiloxonio **4**, piperazina **6** ó 1,3-bis(etilamino)-propano **7**, NaN₃ **10** ó NaNHCN **12** y la mezcla fue puesta en ebullición durante 4-5 hrs en CH₃CN ó CH₂Cl₂ en presencia de Et₃N.

En la reacción con piperazina como producto principal fueron obtenidos los compuestos 1,4-bis(4',6'-diferrocenil-1',2',3'-triazino-5')piperazina **11a** y 1,4-bis-(1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-1,3-butadien-2-il)piperazina **13a** y sólo el producto mono-sustituidos 1-1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-2-piperazino-1,3-butadieno **15a**.

Tabla 7. Rendimiento obtenido para el compuestos **15**.

	Ar	Rendimiento
15a		39%

Después de la purificación del compuesto, sus estructuras fueron elucidadas por medio de técnicas espectroscópicas convencionales.

Para el compuesto 1-1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-2-piperazino-1,3-butadieno **15a**, se sintetizó mediante reacciones tándem a partir de la mono-sal de tetrafluoroborato 1-piperazin-2,3-diferrocenilciclopropenilio que se hizo reaccionar con cianamido de sodio en presencia de trietilamina como base.

En la espectroscopia de RMN de ¹H se observa las señales características del grupo ferroceno, δ= 4.03, 4.15, 4.23, 4.30 y 4.37 ppm. El protón del grupo amino (NH) se observa como singulete en δ= 4.79 ppm y el protón olefínico CH= en δ= 5.40 ppm. (Figura 18). Mientras que las señales de RMN de ¹³C pueden observarse dos señales de carbono C_{ipsoFC} en δ= 78.33 y δ= 80.70 ppm. La señal del grupo ciano en δ= 118.34 ppm, el

carbono olefínico en $\delta = 133.48$ ppm (Figura 19). En el espectro de absorción de IR se observa una banda que puede relacionarse con el alargamiento del enlace C=N.

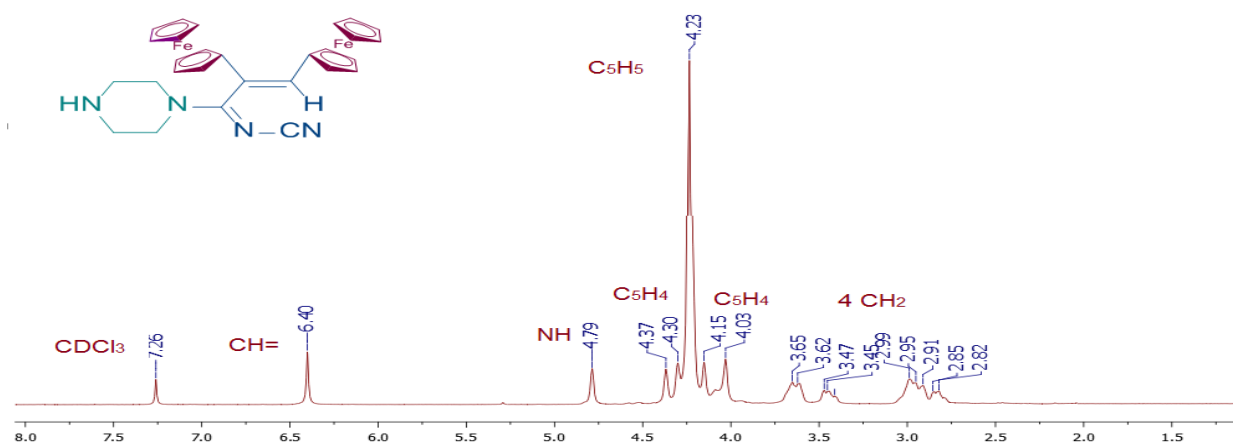


Figura 19. Espectro de RMN ^1H (300 MHz en CDCl_3). 1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-2-piperazin-1,3-butadieno **15a**.

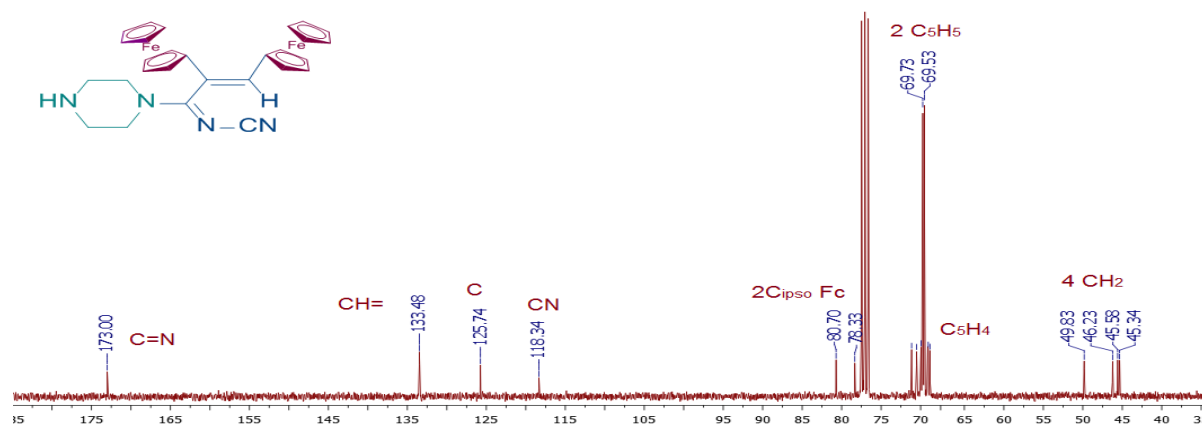


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz en CDCl_3). 1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-2-piperazin-1,3-butadieno **15a**.

La estructura espacial del compuesto **15a** fue confirmada por análisis de difracción de rayos X de monocristal, obtenido por cristalización en una mezcla de disolventes (hexano:diclorometano). La figura 21 representa la estructura molecular del compuesto **15a**. En la Tabla 8 se muestran datos seleccionados de ángulos y longitudes de enlace y en la Tabla 9 se encuentran los datos cristalográficos para esta estructura.

Tabla 8. Longitud de los enlaces [Å] y ángulos [°] para el compuesto **15a**.

N(1)-C(23)-N(3)	118.19(19)	C(12)-Fe(2)-C(15)	69.08(11)
N(1)-C(23)-C(22)	119.76(18)	C(20)-Fe(2)-C(11)	119.48(11)
C(22)-C(23)	1.498(3)	C(28)-C(27)-H(27A)	109.7
C(23)-N(1)	1.324(3)	N(2)-C(27)-H(27B)	109.7
Fe(1)-C(3)-H(3)	126.3	C(4)-Fe(1)-C(8)	126.2(3)

Tabla 8a. Ángulos de torsión [°] para **15a**.

C(5)-C(1)-C(2)-C(3)	0.3(3)	C(11)-C(12)-C(13)-Fe(2)	-59.09(18)
C(22)-C(1)-C(2)-C(3)	-174.5(2)	C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-0.3(3)
Fe(1)-C(1)-C(2)-C(3)	59.03(17)	Fe(2)-C(13)-C(14)-C(15)	58.52(18)
C(5)-C(1)-C(2)-Fe(1)	-58.69(14)	C(12)-C(13)-C(14)-Fe(2)	-58.8(2)
C(22)-C(1)-C(2)-Fe(1)	126.4(2)	C(13)-C(14)-C(15)-C(11)	0.4(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.2(3)	Fe(2)-C(14)-C(15)-C(11)	59.31(16)
Fe(1)-C(2)-C(3)-C(4)	59.19(17)	C(13)-C(14)-C(15)-Fe(2)	-58.89(19)

Tabla 9. Datos de cristal y refinamiento de la estructura para **15a**.

Fórmula molecular	$C_{28}H_{29}Fe_2N_4$
Peso molecular	533.25
Temperatura (K)	130(2)
Longitud de onda (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Triclinic
Grupo espacial	P -1
a (Å)	9.9016(5)
b (Å)	12.0167(4)
c (Å)	12.7840(8)
α (°)	64.854(5)
β (°)	72.140(5)
γ (°)	81.308(4)
V (Å ³)	1310.20(13)
Z	2
D _{calc} (Mg/m ³)	1.352
F (000)	554
Tamaño del cristal (mm ³)	0.260 x 0.190 x 0.090
Coefficiente de absorción mm ⁻¹	1.129
θ Rango (°)	3.445 a 30.161
Reflexiones totales	13320
Reflexión independiente	6582
R _{int}	0.0260
Índices R Final [$1 > 2\sigma(1)$]	R1 = 0.0432, wR2 = 0.1027
Índices R	R1 = 0.0550, wR2 = 0.1108
Ajuste en F ²	1.026

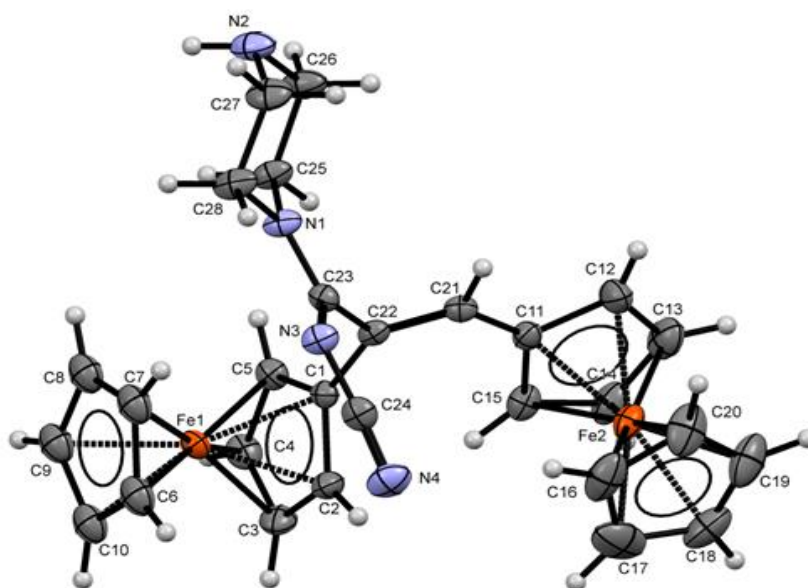


Figura 21. Estructura cristalina del 1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-2-piperazin-1,3-butadieno **15a**.

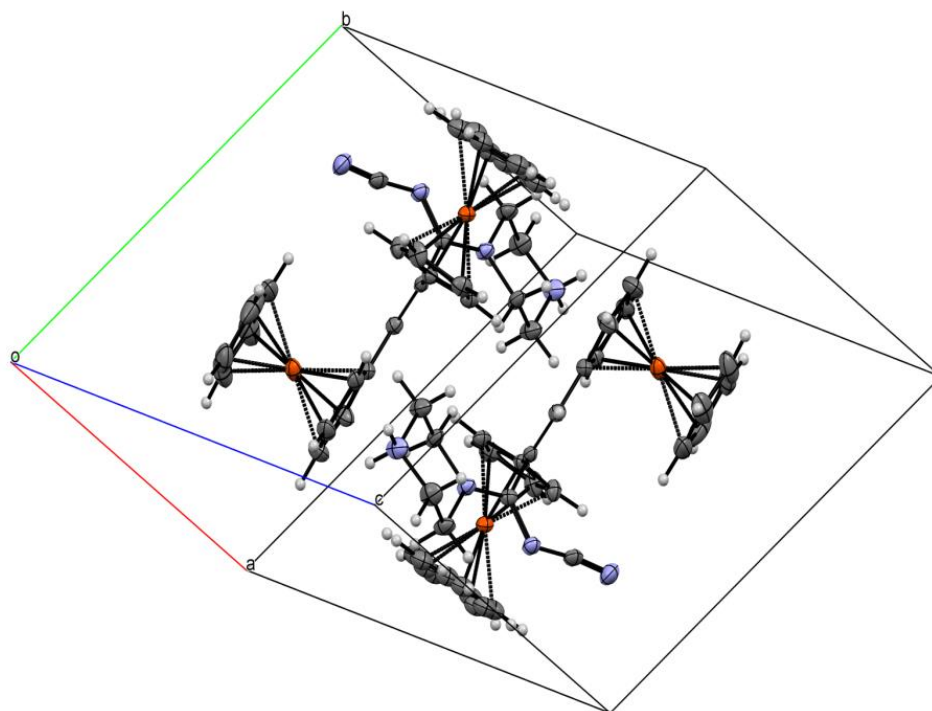


Figura22. Celda unitaria del 1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-2-piperazin-1,3-butadieno **15a**.

El producto 4,6-diferrocenil-5-morfolino-1,2,3-triazina **16a**, se obtiene con muy buen rendimiento (57%). La caracterización de este compuesto se realizó por técnicas espectroscópicas convencionales en donde se pueden observar claramente en el espectro de ^1H una señal para el C_5H_5 no sustituido en $\delta = 4.23$ ppm, las señales para los ciclopentadienilos sustituidos en $\delta = 4.47$ y $\delta = 4.95$ ppm y las señales de los 4CH_2 del anillo de morfolina en campo alto de $\delta = 2.83$ (2CH_2) y 3.64 (2CH_2) ppm (Figura 23).

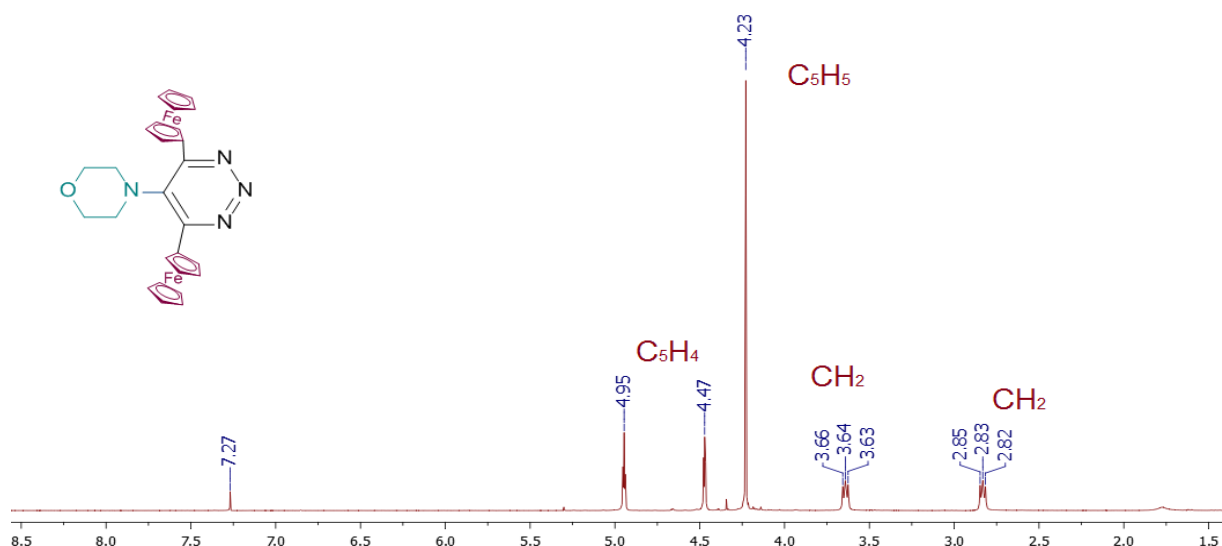


Figura 23. Espectros de RMN ^1H (300 MHz en CDCl_3). 4,6-diferrocenil-5-morfolino-1,2,3-triazina **16**.

Evaluación Biológica (Ensayo de citotoxicidad en líneas celulares de cáncer humano)

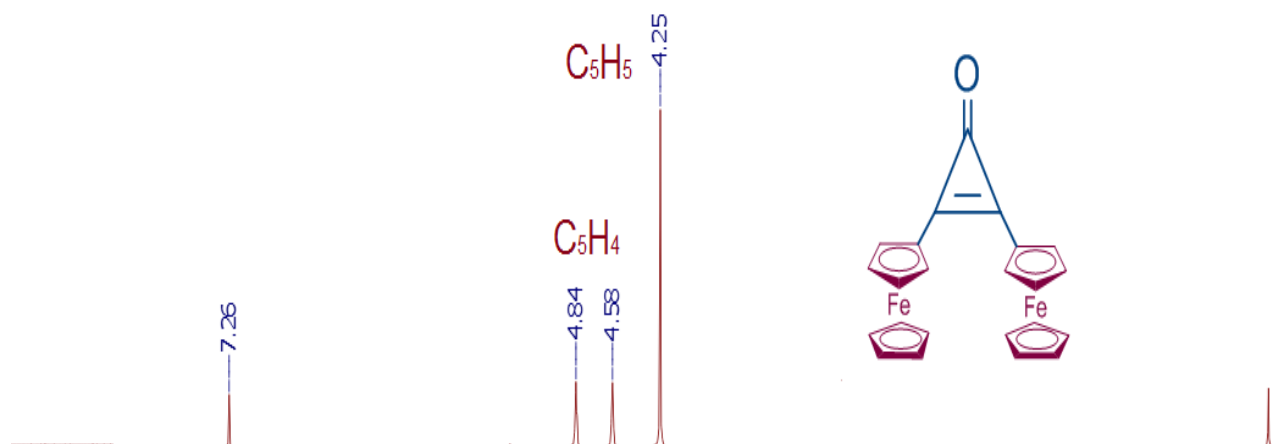
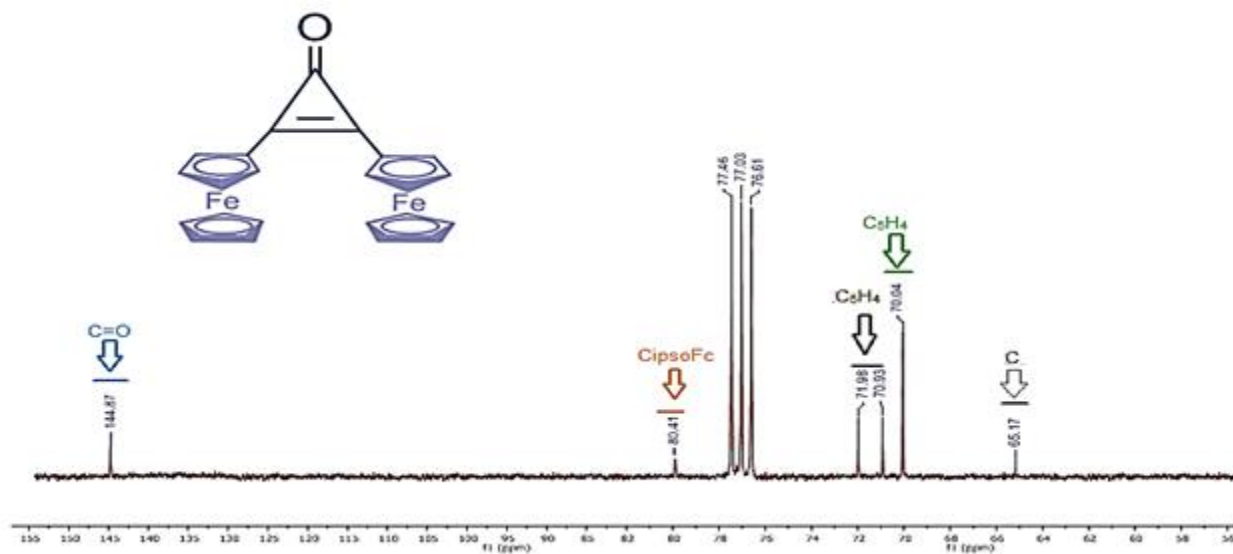
De acuerdo a los resultados obtenidos en Screening primario a $50 \mu\text{M}$ en DMSO, se observa que si comparamos los compuestos con estructuras que contienen cianoamiduro de sodio y azida de sodio se puede discutir lo siguiente: los compuestos **13a** y **14a** tienen una mayor inhibición contra las cinco líneas celulares, que los compuestos **16a** y **11a**.

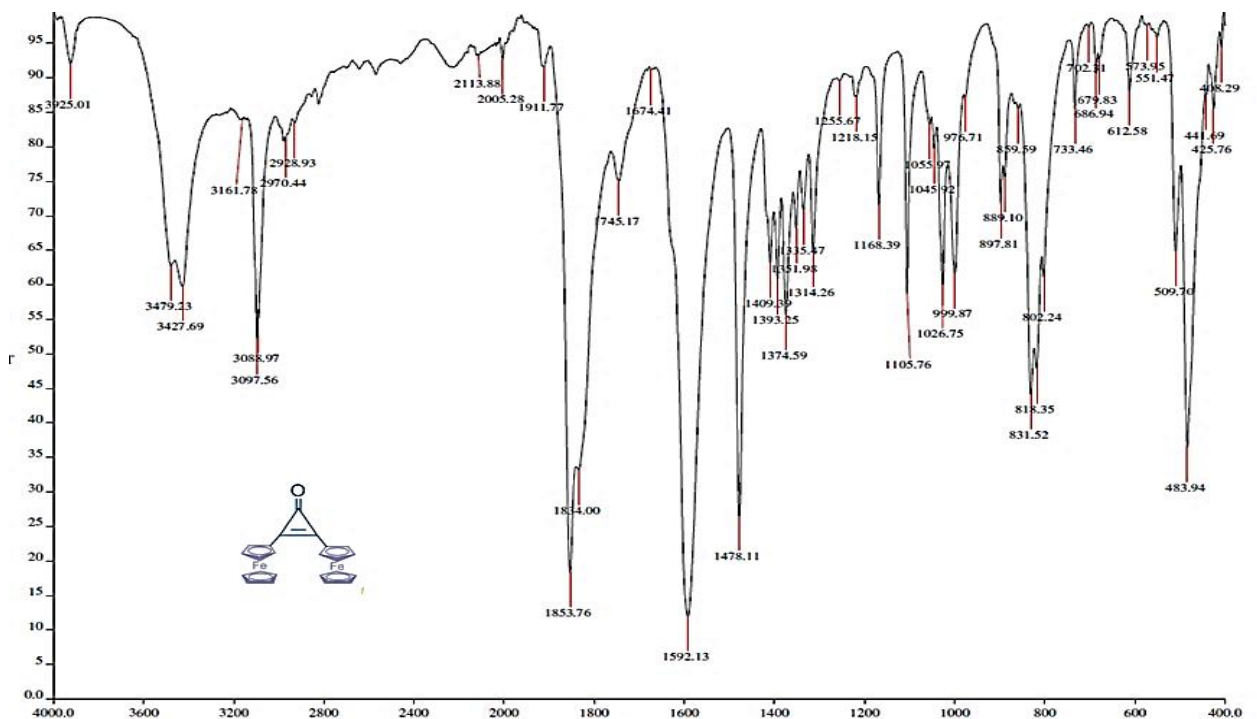
1. Se obtuvieron los siguientes compuestos: la 2,3-diferrocenilciclopropenona **3a** y la 2,3 dianisilciclopropenona **3b** por medio de la alquilación de Friedel Crafts de ferroceno y anisol.
2. Se sintetizaron los cationes bis-diferrocenilciclopropenilio **8a** y bis-dianisilciclopropenilio **8b** a partir de tetrafluoroborato de 1-etoxi-2,3-diferrocenilciclopropenilio **5a** y tetrafluoroborato de 1-etoxi-2,3-dianisilciclopropenilio **5b**, preparado in-situ.
3. Se llevó a cabo la interacción de las sales **8a**, **8b** y **9a** con NaNHCN. En la cual se obtuvieron compuestos con apertura del ciclo de tres miembros con obtención de sustituyentes 1-aza-1-ciano-3,4-diaril-1,3-butadien-2-ilicos.
4. Se estudiaron las interacciones de las sales **8a-b** con azida de sodio (NaN₃). Donde se obtuvieron los compuestos **11a-b** con buenos rendimientos.
5. Fue realizada la síntesis de los compuestos: **11a**, **13a**, **14a** y **15a** con altos rendimientos; por metodología «tandem» a partir de las ciclopropenonas **3a- b** y otros reactivos; aplicando los conceptos de química verde y economía atómica.
6. Se caracterizaron todos los compuestos por medio de métodos espectroscópicos (IR, RMN 1H y 13C), análisis elemental y análisis de difracción de rayos X por monocristal.

7. Se evaluó el potencial citotóxico para cuatro de los compuestos sintetizados, de los cuales fue observada alta actividad anticancerígena contra las 5 líneas celulares, en comparación con cis-platino utilizado como referencia.

8. Existe un gran interés en desarrollar investigación en el área de policones de ciclopropenilio, buscando nuevas posibilidades para sintetizar compuestos poliheterocíclicos y polienicos que podrían tener diferentes aplicaciones prácticas.

Caracterización espectroscópica de los compuestos obtenidos

3a. 2,3-diferrocenilciclopropenona.RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 2,3-diferrocenilciclopropenona **3a**.RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): 2,3-diferrocenilciclopropenona **3a**.

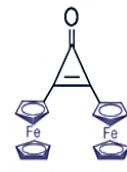


FTIR (KBr)/cm⁻¹: 2,3-diferrocenilciclopropenona **3a**.

UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA
INDUSTRIA (USAI)
FACULTAD DE QUIMICA, UNAM
EDIFICIO H "MARIO MOLINA"
AV. UNIVERSIDAD 3000, COL. COPILCO
C.P. 04510, MEXICO, D.F.
Phone: 56223899 ext 84040, 84041

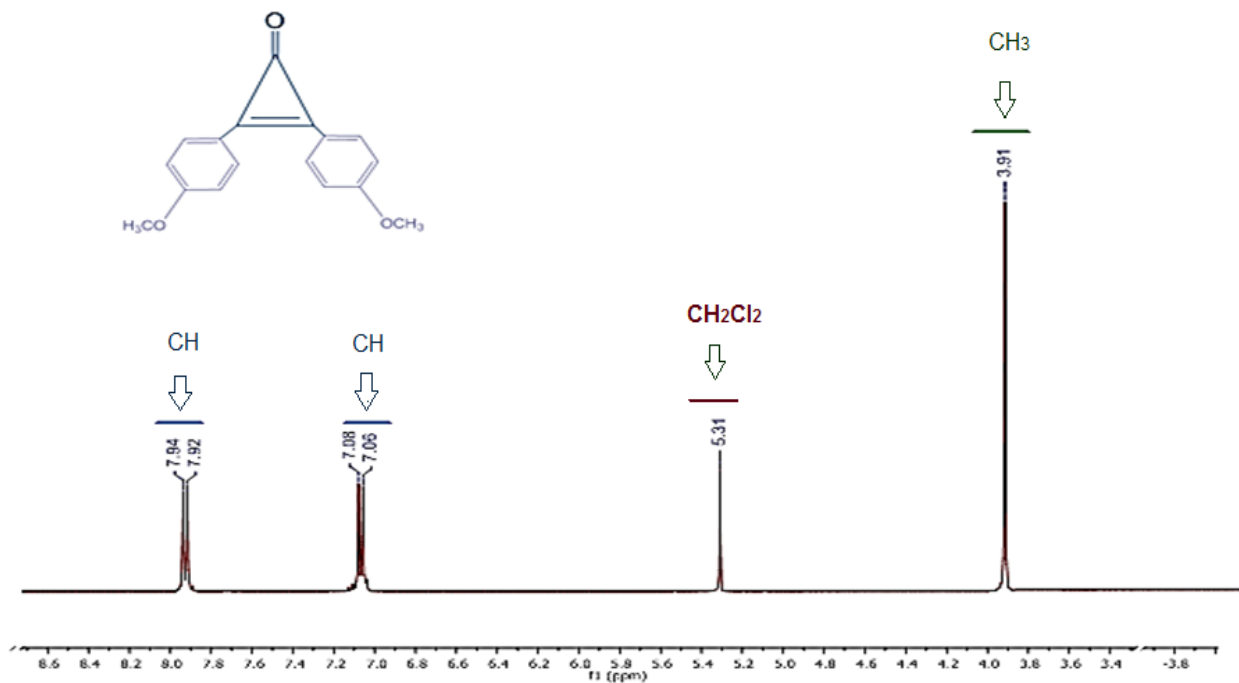
Date of report	4/19/2017 6:02:15PM	
User ID	M en C. Nayeli Lopez & M en I. Victor Lemus	
Comments	Muestra: Ke50	Realizo: M en I. Victor Lemus

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
5371916191A	2.428	68.6%	4.52%	0.22%	1.02%	4/19/2017 1:29:29 PM
5371916191B	2.116	64.19%	4.36%	0.23%	0.04%	4/19/2017 1:36:12 PM
5371916191C	2.44	63.6%	5.14%	0.15%	0.36%	4/19/2017 4:44:36 PM
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	
Average	2.328	65.463	4.673	0.200	0.473	
Variance	0.034	7.466	0.170	0.002	0.250	
Standard Deviation	0.184	2.732	0.412	0.044	0.500	

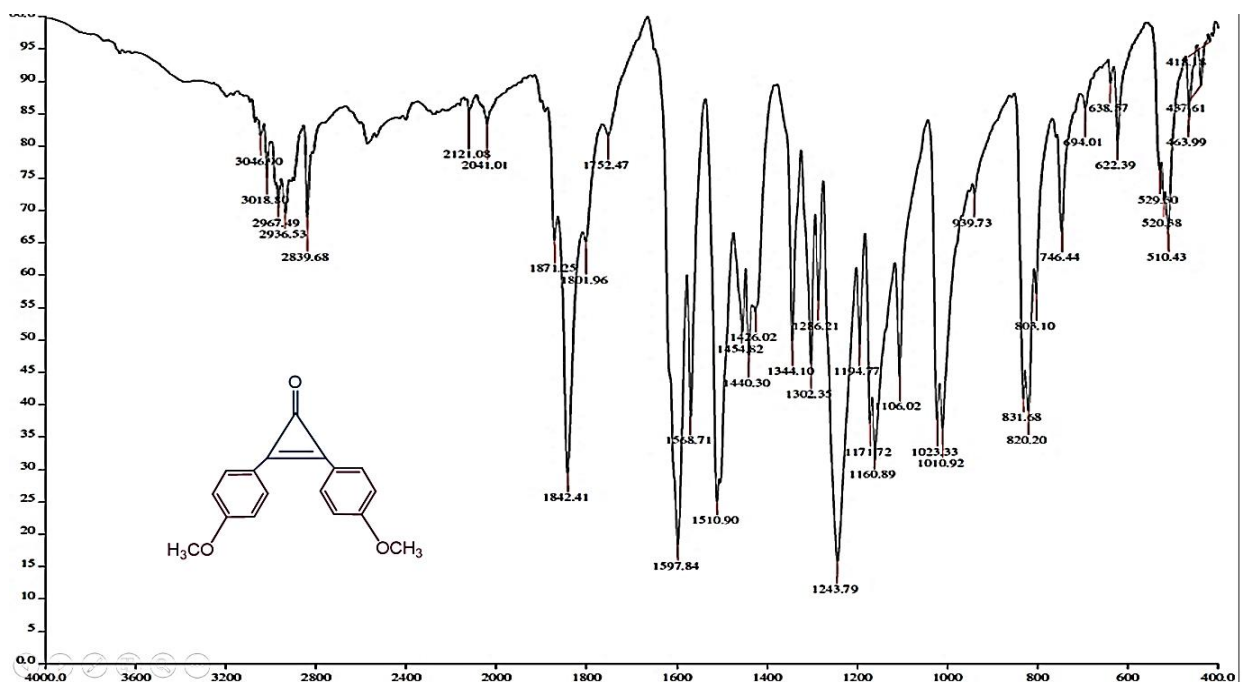


Análisis Elemental: 2,3-diferrocenilciclopropenona **3a**.

3b. 2,3-dianisilciclopropenona.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 2,3-dianisilciclopropenona 3b

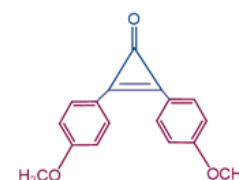


FTIR (KBr)/cm⁻¹: 2,3-dianisilciclopropenona 3b.

UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA
INDUSTRIA (USAII)
FACULTAD DE QUIMICA, UNAM
EDIFICIO H "MARIO MOLINA"
AV. UNIVERSIDAD 3000, COL. COPILCO
C.P. 04510, MEXICO, D.F.
Phone: 56223899 ext 84040, 84041

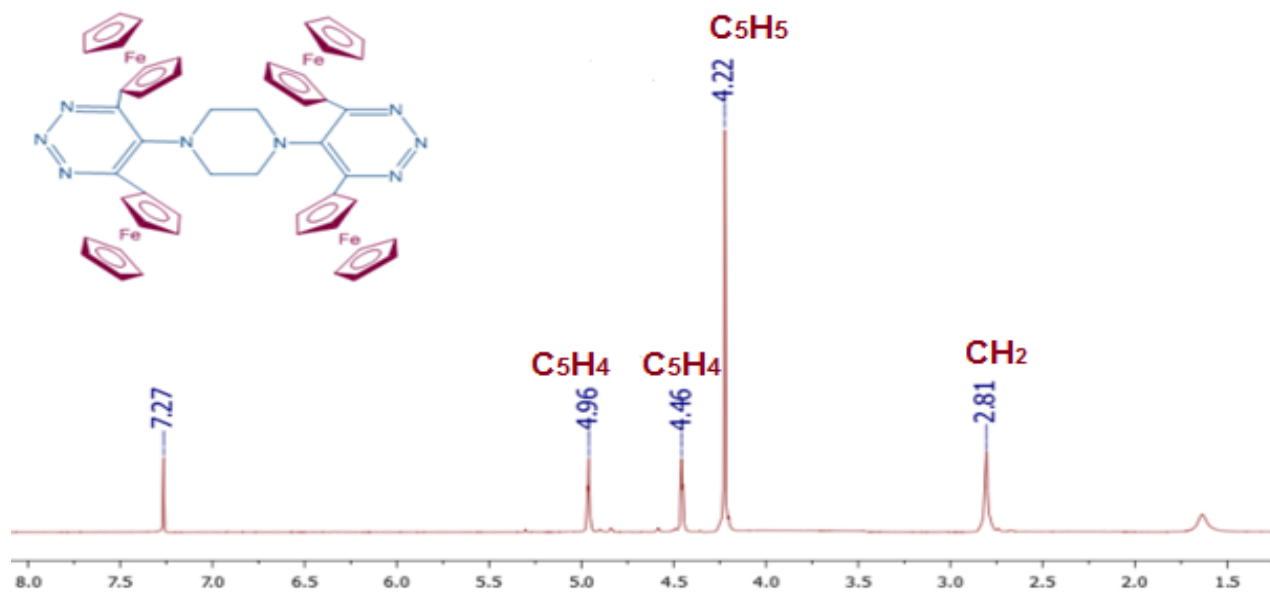
Date of report	4/19/2017 6:03:09PM	
User ID	M en C. Nayeli Lopez & M en I. Victor Lemus	
Comments	Muestra: Ke51	Realizo: M en I. Victor Lemus

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
9834918676A	2.184	74.95%	5.53%	0.2%	-0.02%	4/19/2017 1:42:56 PM
9834918676B	1.833	75.88%	5.45%	0.23%	-0.02%	4/19/2017 1:49:40 PM
9834918676C	1.843	76.12%	6.38%	0.18%	0.39%	4/19/2017 4:51:17 PM
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	
Average	1.953	75.650	5.787	0.203	0.117	
Variance	0.040	0.382	0.266	0.001	0.056	
Standard Deviation	0.200	0.618	0.515	0.025	0.237	

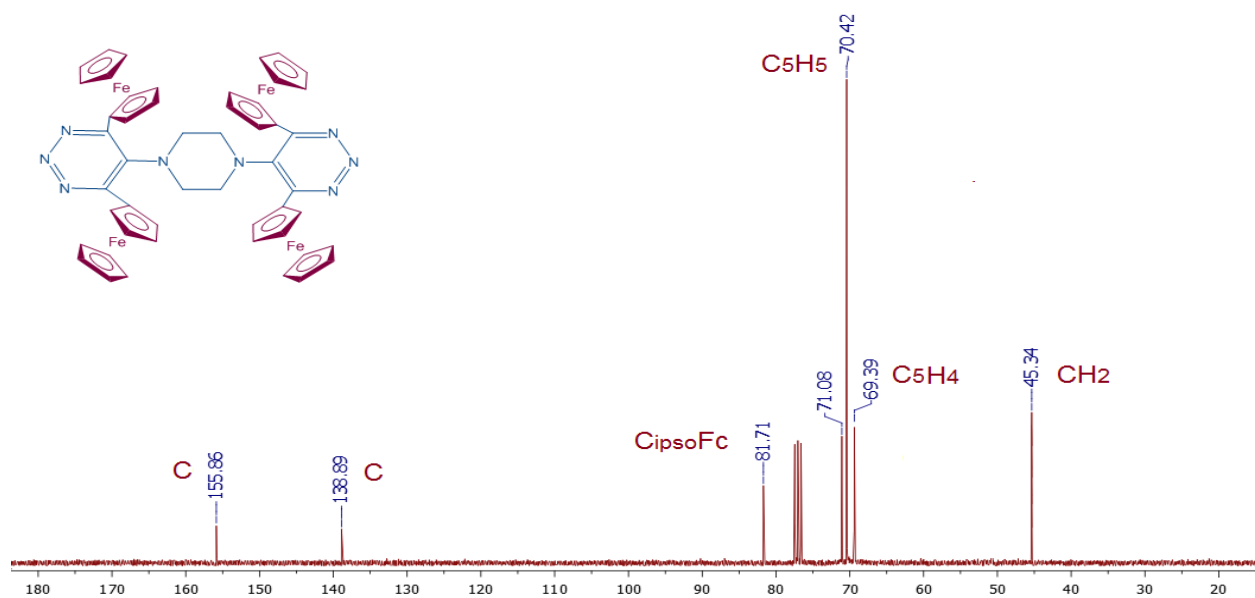


Análisis Elemental: 2,3-dianisilciclopropenona **3b**.

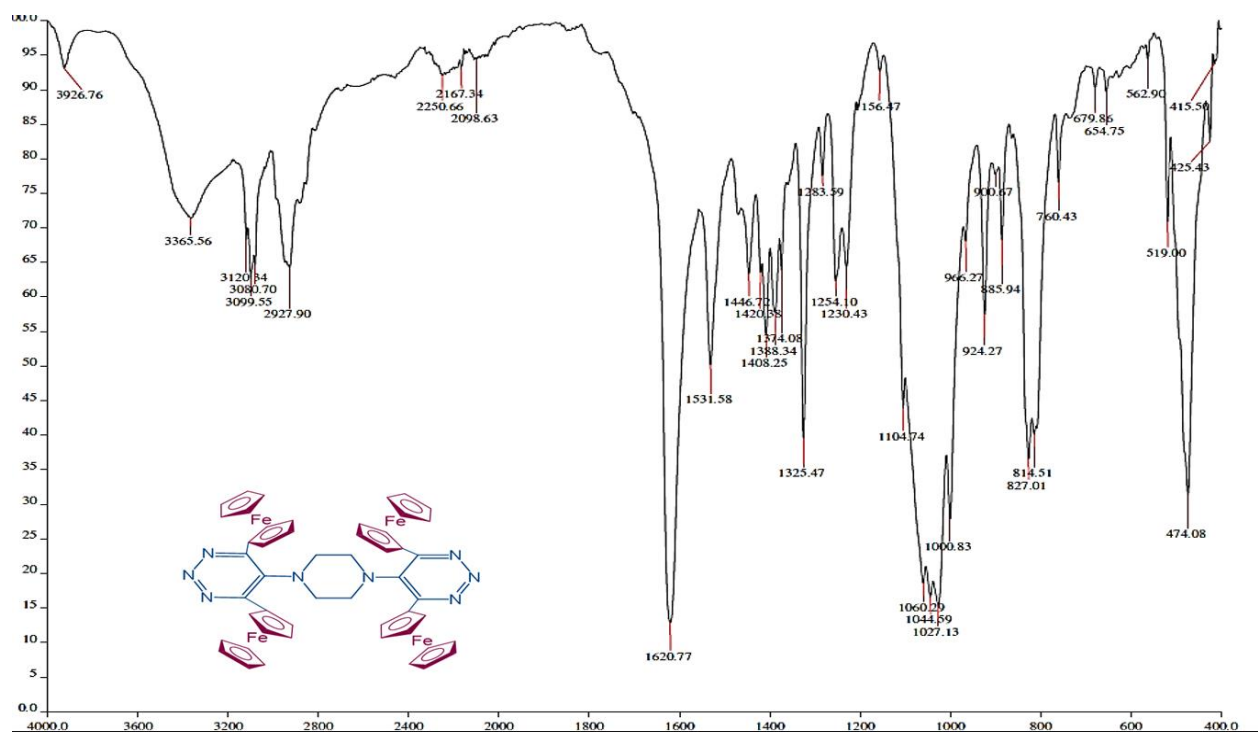
11a. 1,4-bis(4',6'-diferrocenil-1',2',3'-triazino-5')piperazina.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,4-bis(4',6'-diferrocenil-1',2',3'-triazino-5')piperazina **11a**.



RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): 1,4-bis(4',6'-difercocenil-1',2',3'-triazino-5')piperazina 11a.

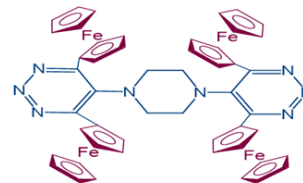


FTIR (KBr)/cm $^{-1}$: 1,4-bis(4',6'-difercocenil-1',2',3'-triazino-5')piperazina 11a.

UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA INDUSTRIA (USAI)
 FACULTAD DE QUIMICA, UNAM
 EDIFICIO H "MARIO MOLINA"
 AV. UNIVERSIDAD 3000, COL. COPILCO
 C.P. 04510, MEXICO, D.F.
 Phone: 56223899 ext 84040, 84041

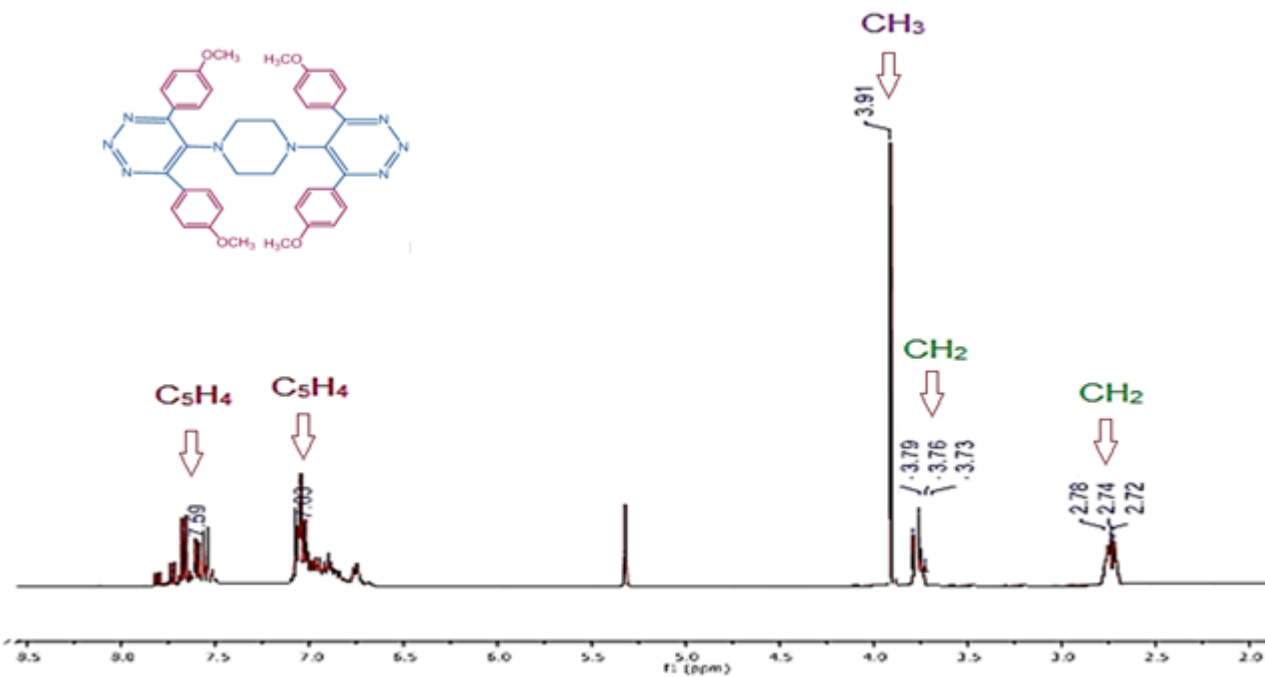
Date of report	4/19/2017 6:05:58PM	
User ID	M en C. Nayeli Lopez & M en I. Victor Lemus	
Comments	Muestra: Ke59	Realizo: M en I. Victor Lemus

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
7279863257A	2.475	57.25%	4.07%	11.45%	0.61%	4/19/2017 3:17:12 PM
7279863257B	2.501	64.05%	4.13%	11.2%	0.62%	4/19/2017 3:23:56 PM
7279863257C	1.753	62.68%	5.31%	11.75%	0.33%	4/19/2017 5:11:20 PM
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	
	Average 2.243	61.993	4.503	11.467	0.520	
	Variance 0.180	11.914	0.489	0.076	0.027	
	Standard Deviation 0.425	3.452	0.699	0.275	0.165	

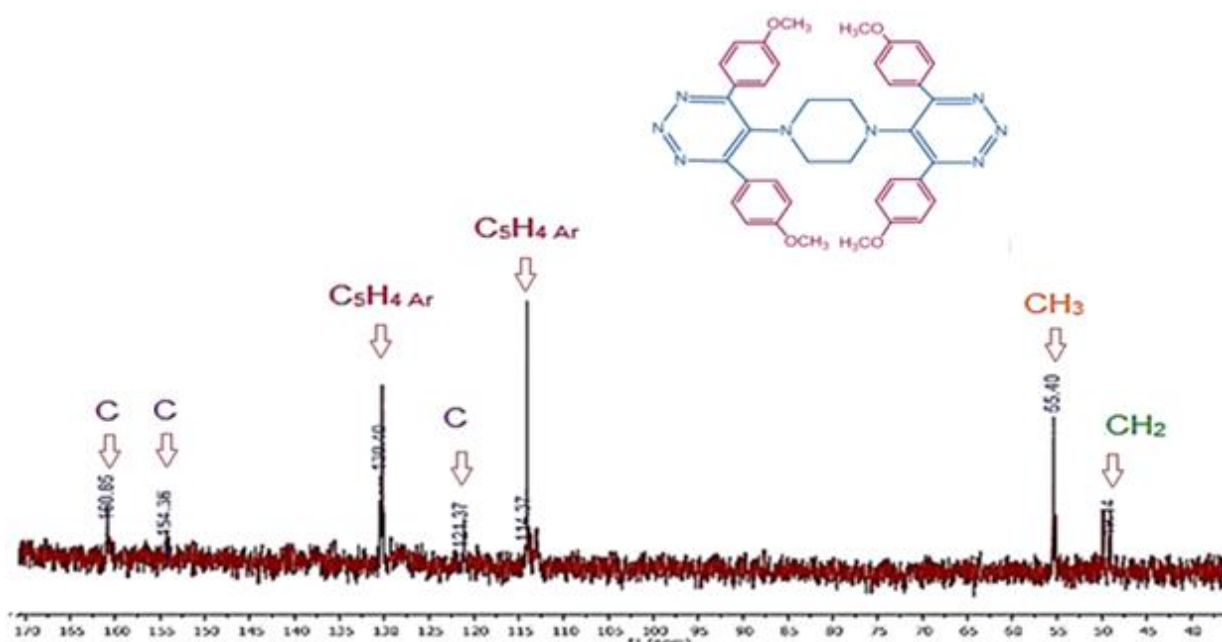


Análisis Elemental: 1,4-*bis*(4',6'-difluorocenil-1',2',3'-triazino-5')piperazina **11a**.

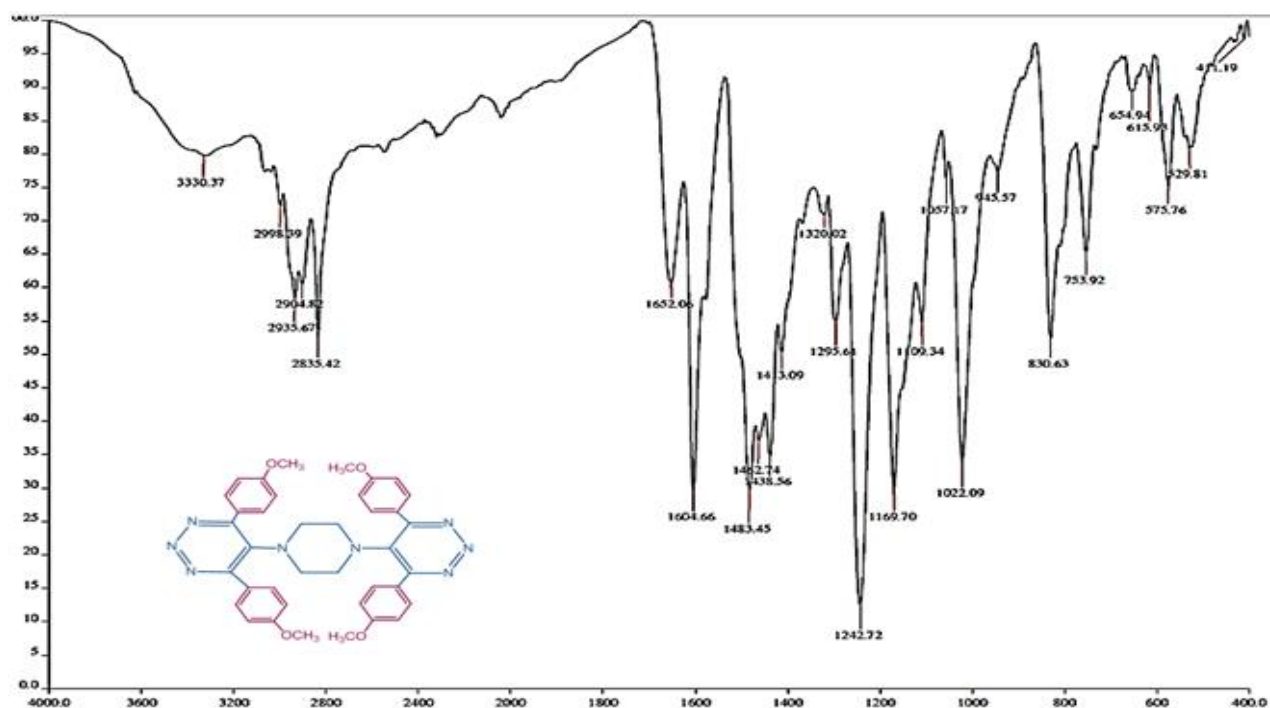
11b. 1,4-*bis*(4',6'-dianisil-1',2',3'-triazino-5')piperazina.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,4-*bis*(4',6'-dianisil-1',2',3'-triazino-5')piperazina **11b**.



RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): 1,4-*bis*(4',6'-dianisil-1',2',3'-triazino-5')piperazina 11b.



FTIR (KBr)/ cm^{-1} : 1,4-*bis*(4',6'-dianisil-1',2',3'-triazino-5')piperazina 11b.

UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA
INDUSTRIA (USAI)
FACULTAD DE QUIMICA, UNAM
EDIFICIO H "MARIO MOLINA"
AV. UNIVERSIDAD 3000, COL. COPILCO
C.P. 04510, MEXICO, D.F.
Phone: 56223899 ext 84040, 84041

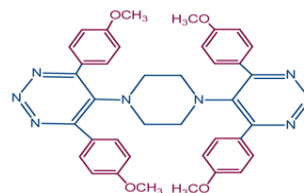
Date of report 3/14/2017 11:12:28AM

User ID M en C. Nayeli Lopez & M en I. Victor Lemus

Comments Muestra: Ke-22 Realizo: Victor Lemus

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
2156132666A	1.611	67.1%	5.93%	16.11%	-0.08%	3/13/2017 2:27:14 PM
2156132666B	1.8	67.16%	6.02%	16.08%	0.05%	3/13/2017 2:34:08 PM

	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur
Average	1.706	67.130	5.975	16.095	-0.015
Variance	0.018	0.002	0.004	0.000	0.008
Standard Deviation	0.134	0.042	0.064	0.021	0.092



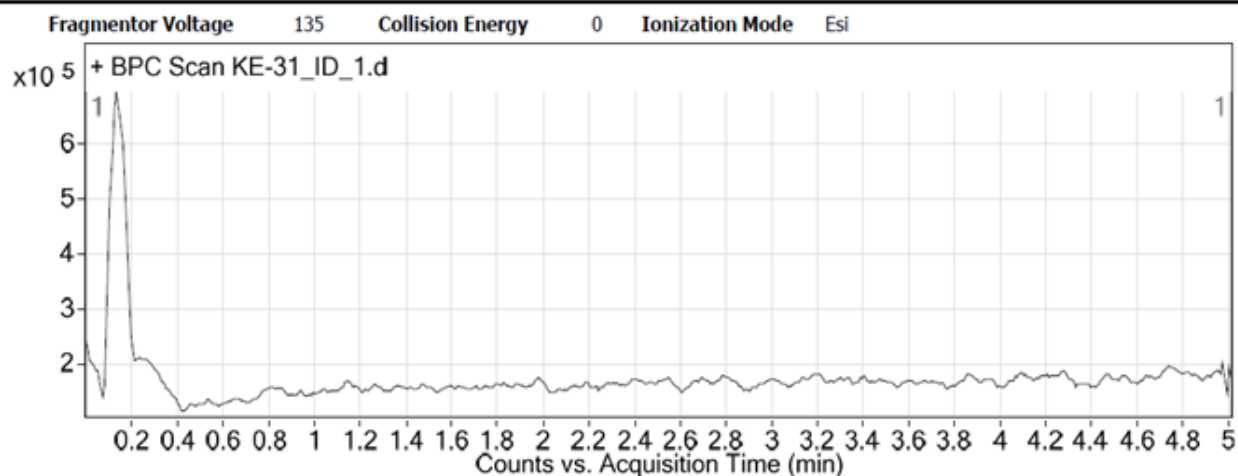
Análisis Elemental: 1,4-bis(4',6'-dianisil-1',2',3'-triazino-5')piperazina **11b**.

Qualitative Analysis Report

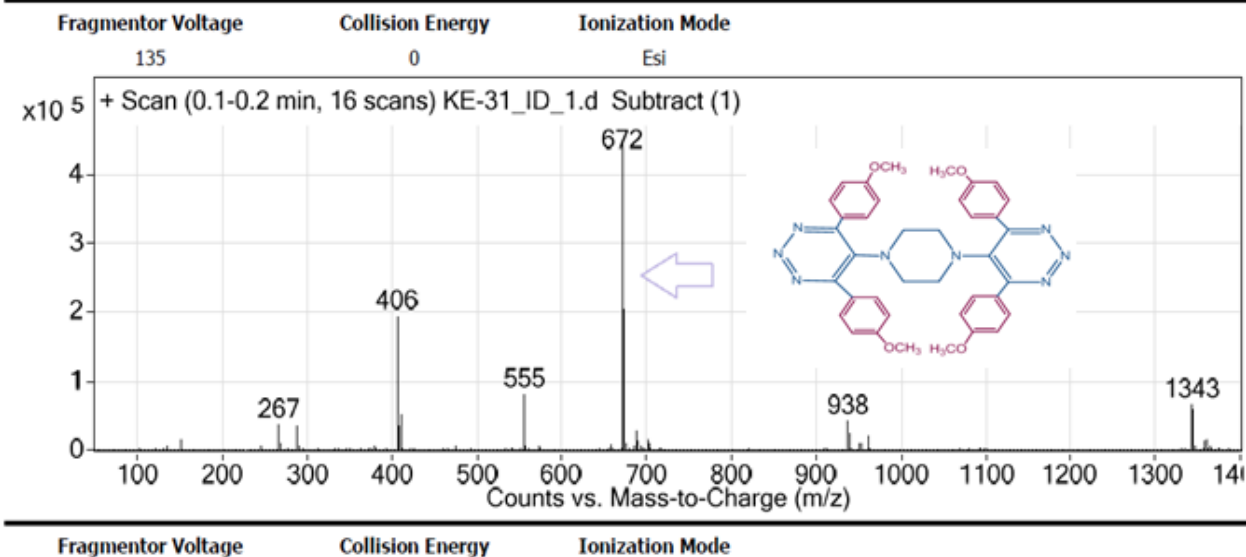
Data File	KE-31_ID_1.d	Sample Name	KE-31
Position	P1-B3	Instrument Name	Instrument 1
User Name		Acq Method	ID_KE_100317.m
IRM Calibration Status	Success	Comment	A:0.1FA, B:ACN

User Chromatograms

AcquiredTime
3/22/2017 5:41:34 PM

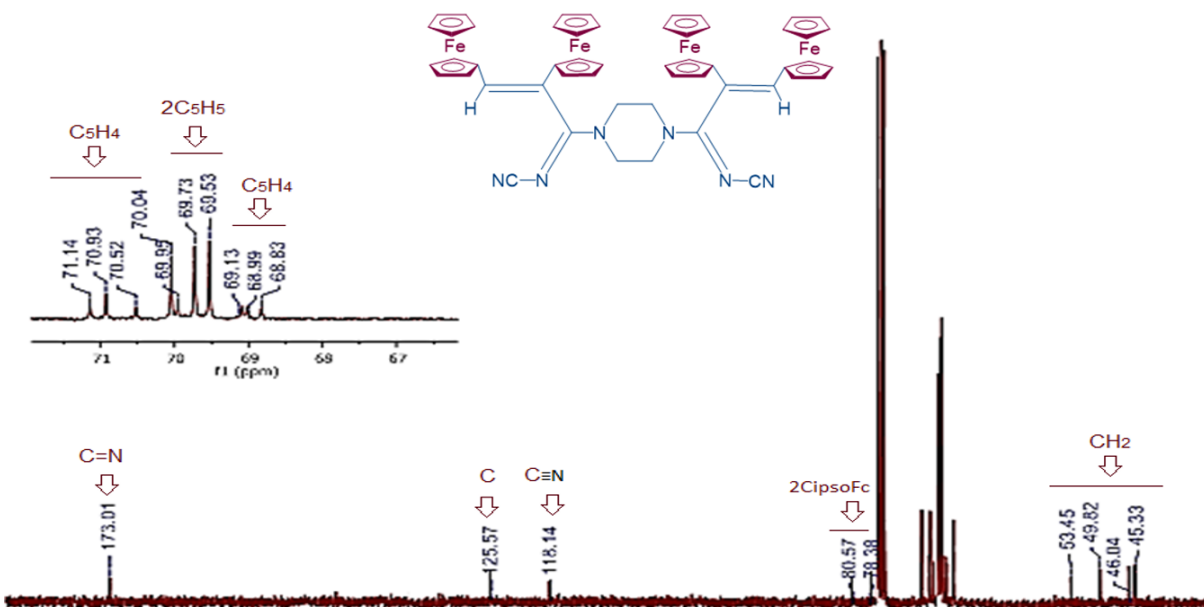
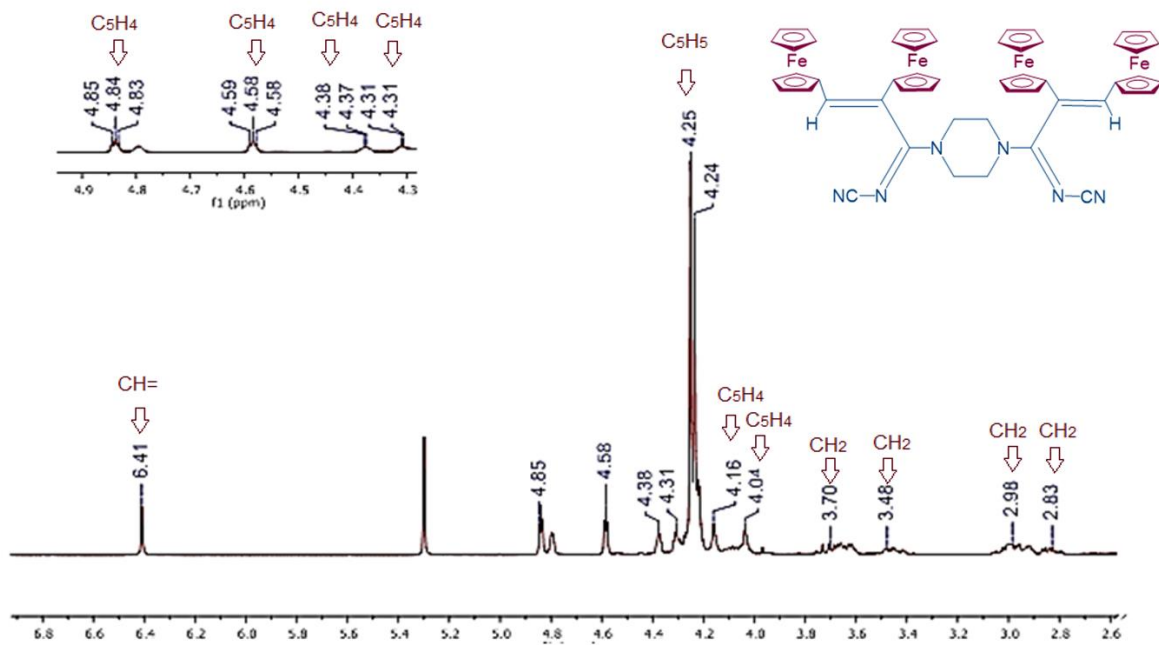


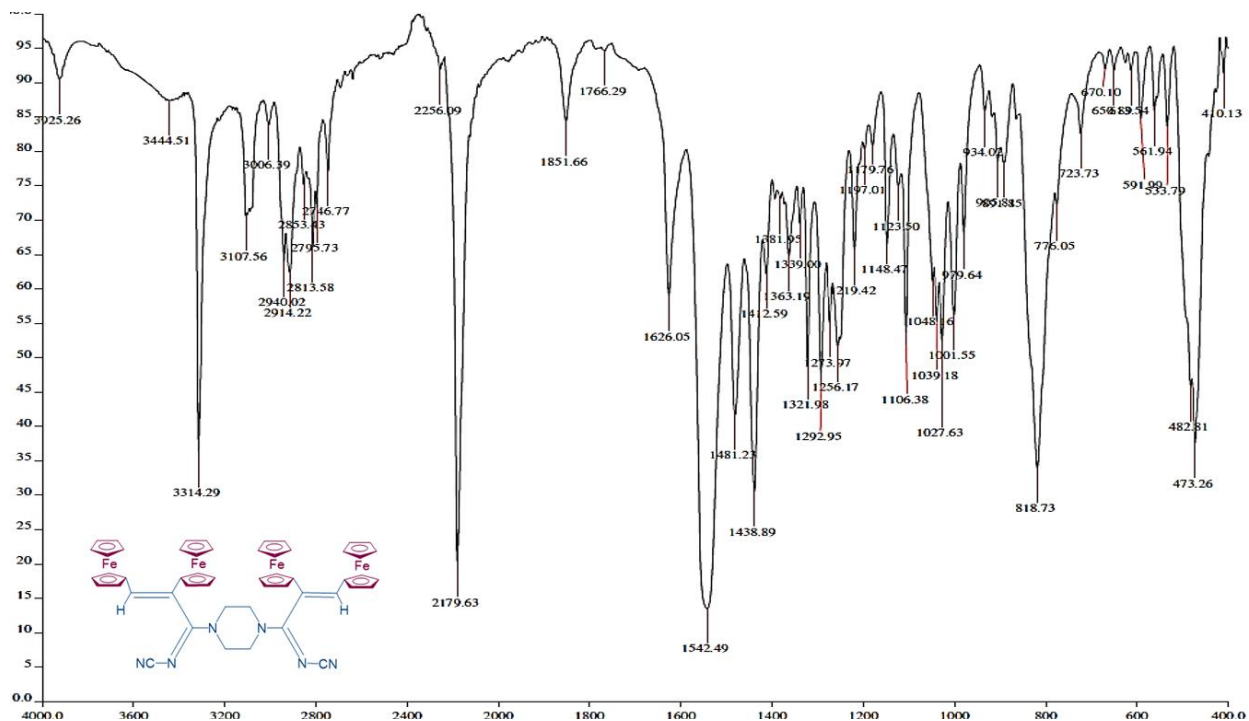
User Spectra



Análisis HPLC: 1,4-bis(4',6'-dianisil-1',2',3'-triazino-5')piperazina 11b.

13a. 1,4-bis-(1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-1,3-butadien-2-il) piperazina.





UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA INDUSTRIA (USAII)
 FACULTAD DE QUIMICA, UNAM
 EDIFICIO H "MARIO MOLINA"
 AV. UNIVERSIDAD 3000, COL. COPILCO
 C.P. 04510, MEXICO, D.F.
 Phone: 56223899 ext 84040, 84041

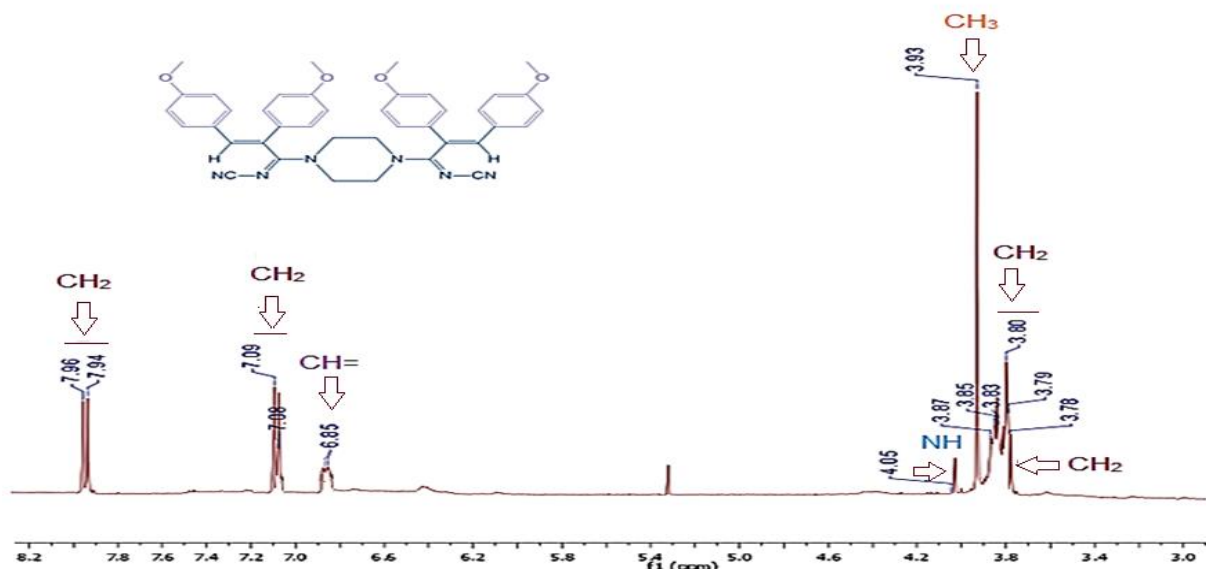
Date of report	4/19/2017 6:05:58PM	
User ID	M en C. Nayeli Lopez & M en I. Victor Lemus	
Comments	Muestra: Ke59	Realizo: M en I. Victor Lemus

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
7279863257A	2.475	57.25%	5.07%	8.45%	0.61%	4/19/2017 3:17:12 PM
7279863257B	2.501	64.05%	4.13%	8.2%	0.62%	4/19/2017 3:23:56 PM
7279863257C	1.753	63.68%	6.31%	9.75%	0.33%	4/19/2017 5:11:20 PM
	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	
	Average	2.243	62.993	4.503	8.467	0.520
	Variance	0.180	11.914	0.489	0.076	0.027
	Standard Deviation	0.425	3.452	0.699	0.275	0.165

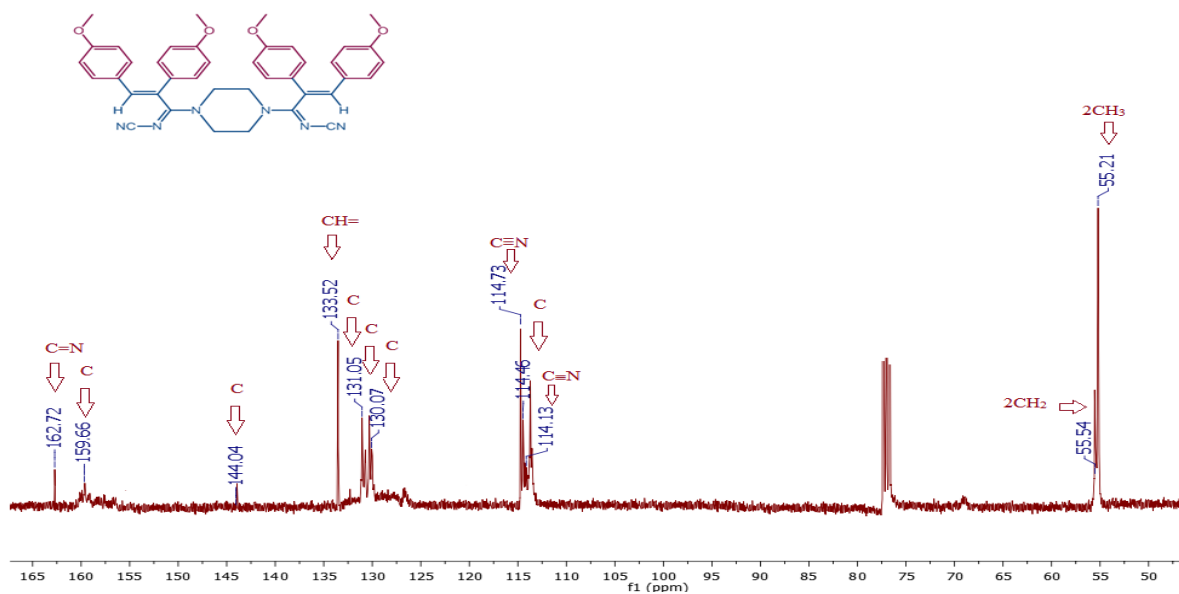


Análisis Elemental: 1,4-bis-(1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-1,3-butadien-2-il) piperazina 13a.

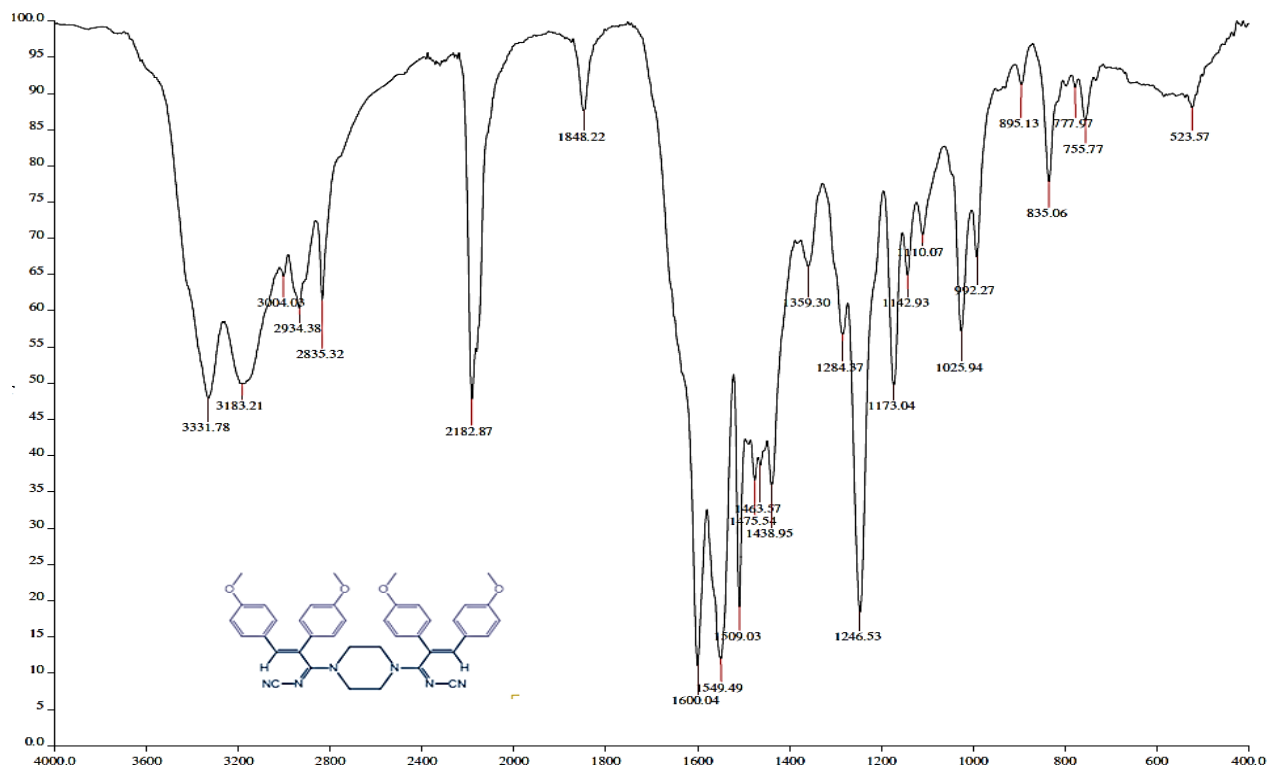
13b. *1,4-bis-(1-aza-1-ciano-3,4-dianisil-1,3-butadien-2-il) piperazina.*



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,4-*bis*-(1-aza-1-ciano-3,4-dianisil-1,3-butadien-2-il) piperazina **13b**.



RMN ^{13}C (300 MHz, CDCl_3): 1,4-*bis*-(1-aza-1-ciano-3,4-dianisil-1,3-butadien-2-il) piperazina **13b**.

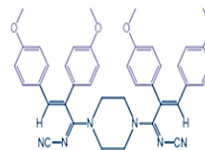


FTIR (KBr)/cm⁻¹: 1,4-*bis*-(1-aza-1-ciano-3,4-anisil-1,3-butadien-3-il)piperazina **13b**.

UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA
INDUSTRIA (USAII)
FACULTAD DE QUIMICA, UNAM
EDIFICIO H "MARIO MOLINA"
AV. UNIVERSIDAD 3000, COL. COPILCO
C.P. 04510, MEXICO, D.F.
Phone: 56223899 ext 84040, 84041

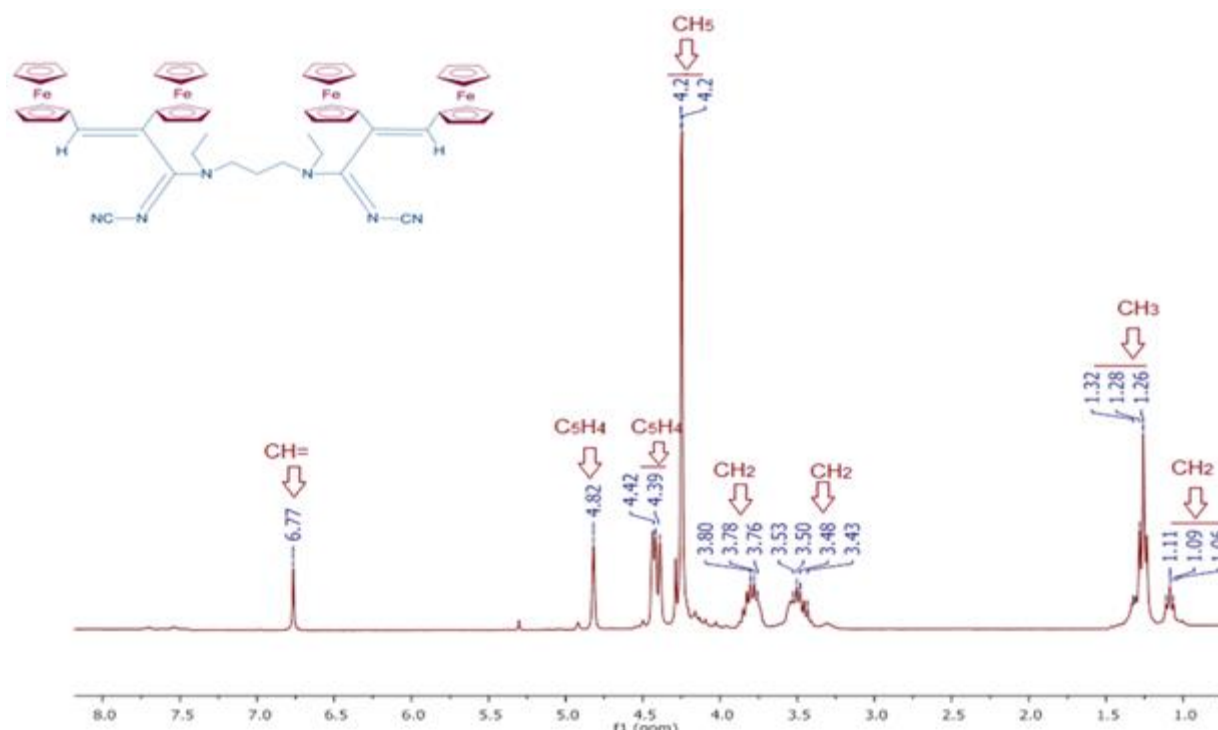
Date of report	3/17/2017 6:57:48PM	
User ID	M en C. Nayeli Lopez & M en I. Victor Lemus	
Comments	Muestra: Ke-35	Realizó: M. en C. Nayeli L. Balbiaux

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
7140154139B	1.784	69.89%	5.37%	14.81%	0.03%	3/17/2017 3:43:12 PM
7140154139A	2.109	69.43%	5.63%	14.71%	0.07%	3/17/2017 3:36:26 PM
	Average	69.660	5.500	14.760	0.050	
	Variance	0.106	0.034	0.005	0.001	
	Standard Deviation	0.230	0.184	0.071	0.028	

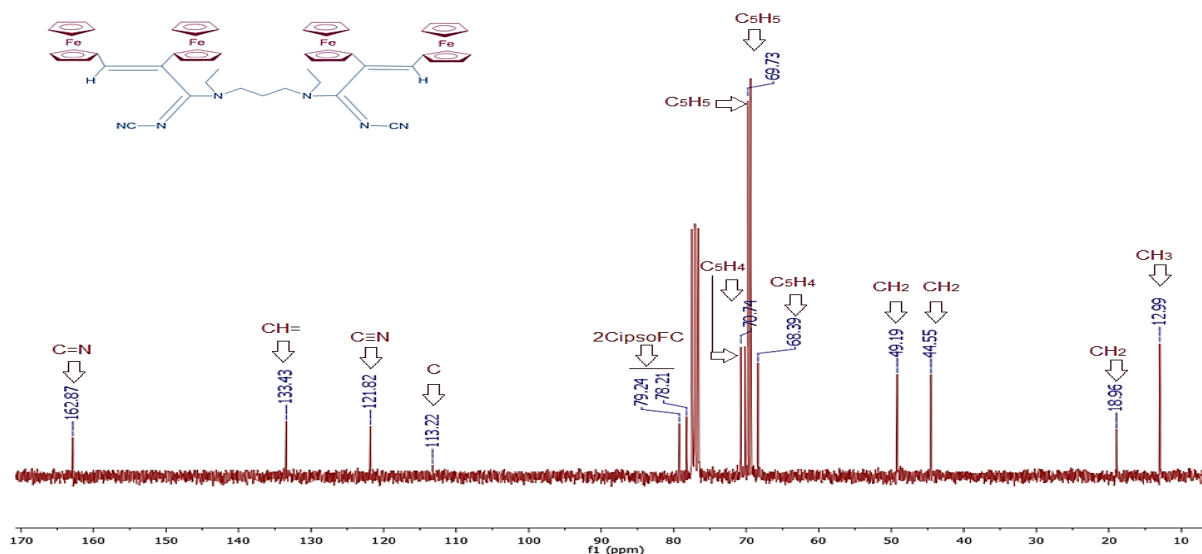


Análisis Elemental: 1,4-*bis*-(1-aza-1-ciano-3,4-anisil-1,3-butadien-3-il)piperazina **13b**.

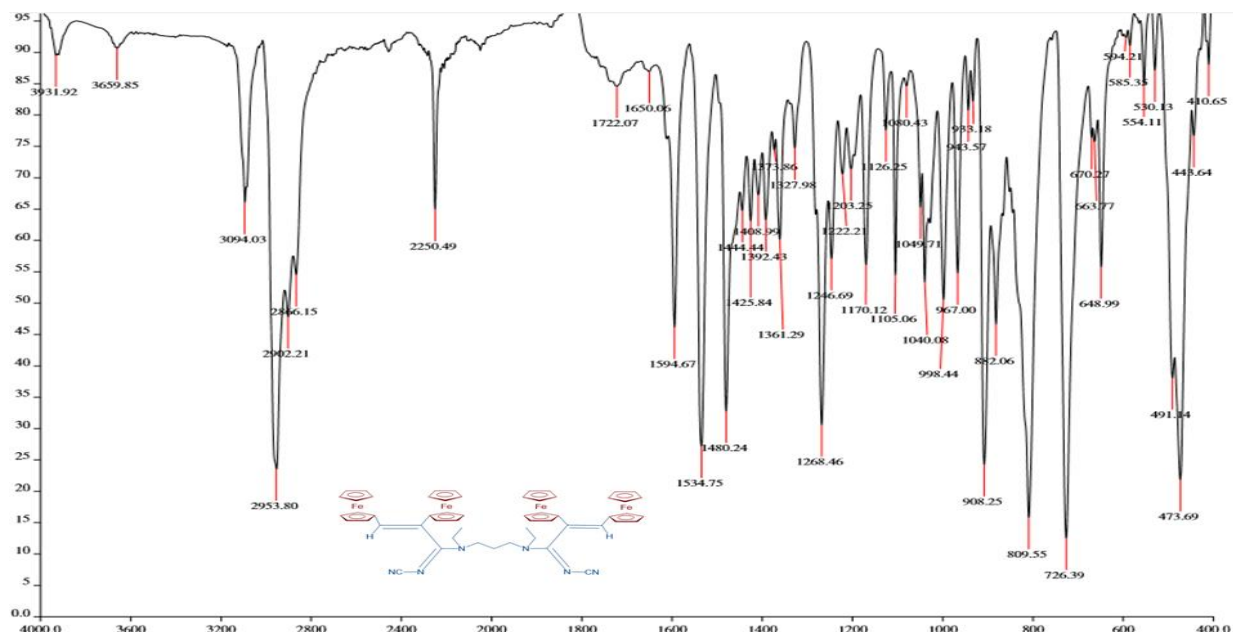
14a. *N,N'*-diethyl-1,3-*bis*-(1'-aza-1'-ciano-3,4-diferrocenil-1',3'-butadien-2-il) propandiamina.



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): *N,N'*-diethyl-1,3-*bis*-(1'-aza-1'-ciano-3,4-diferrocenil -1',3'-butadien-2-il) propandiamina **14a**.

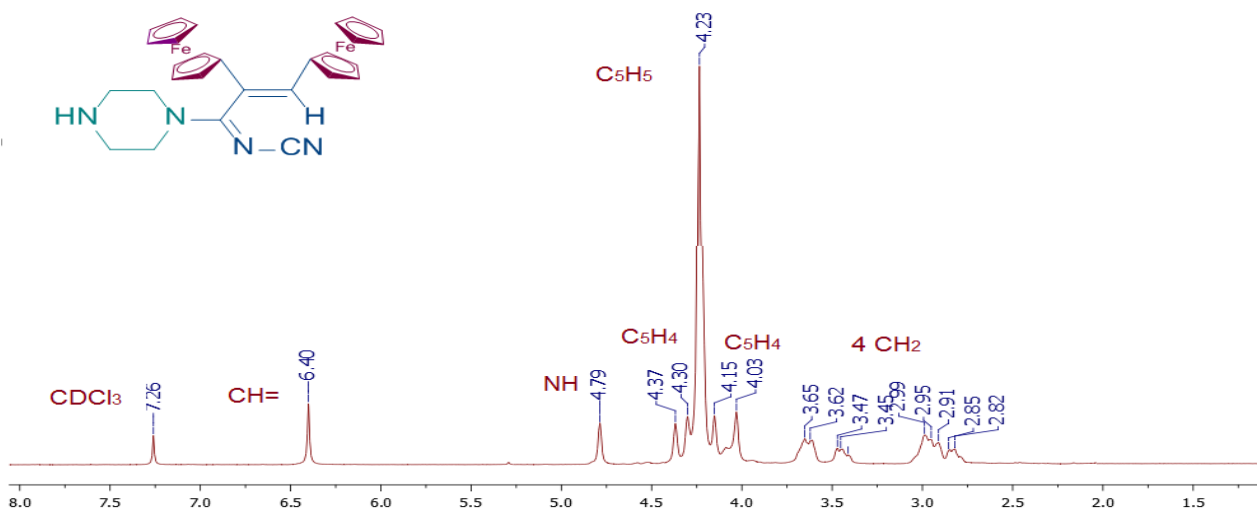


RMN ^{13}C (300MHz, CDCl_3): *N,N'*-diethyl-1,3-*bis*-(1'-aza-1'-ciano-3,4-diferrocenil -1',3'-butadien-2-il) propandiamina **14a**.

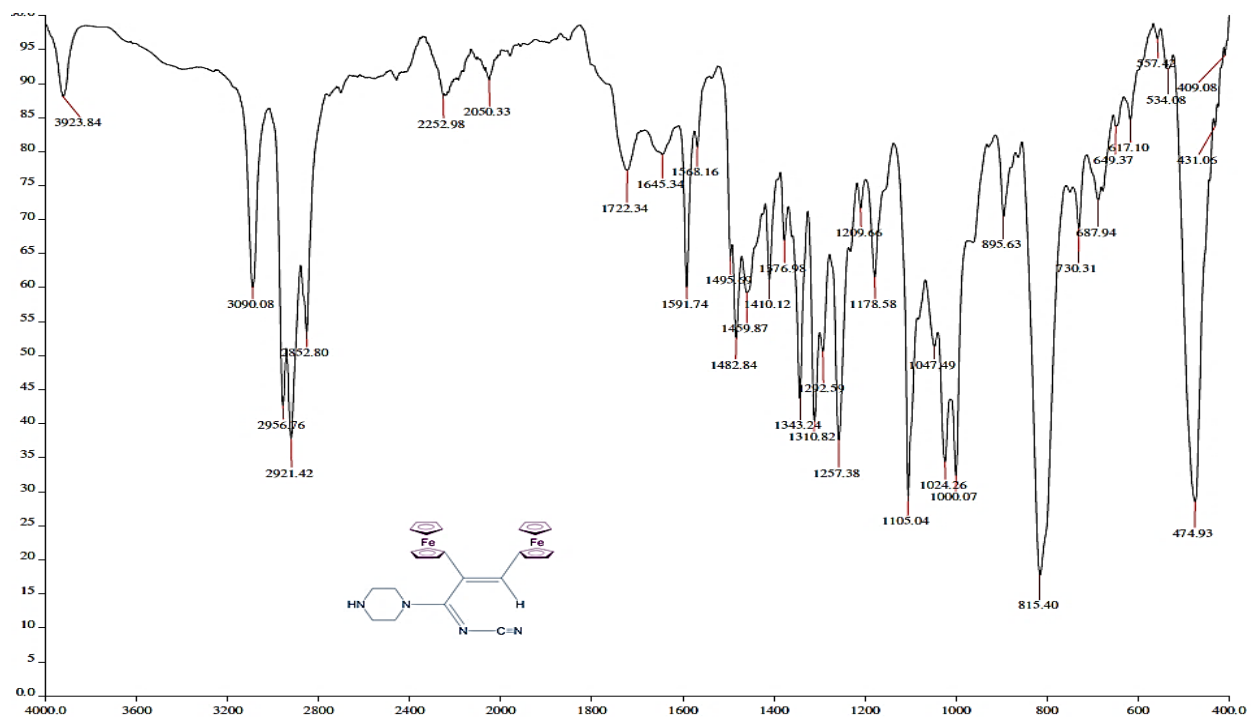
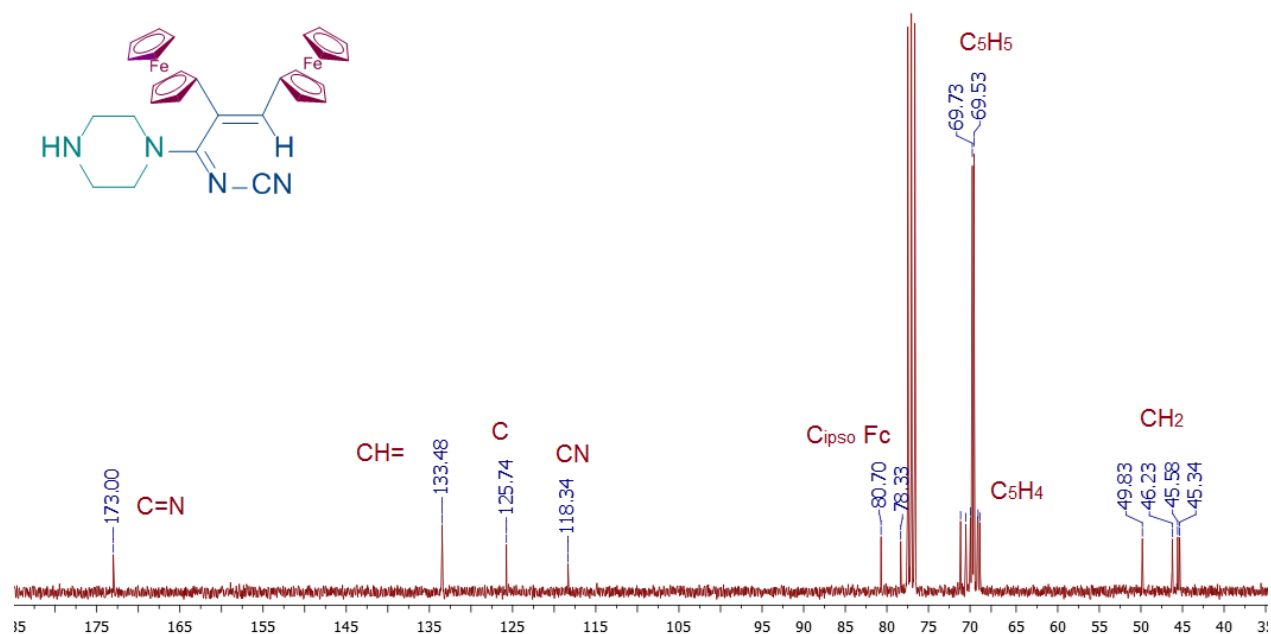


FTIR (KBr)/cm⁻¹: *N,N'*-diethyl-1,3-bis-(1'-aza-1'-ciano-3,4-diferrocenil -1',3'-butadien-2-il) propandiamina **14a**.

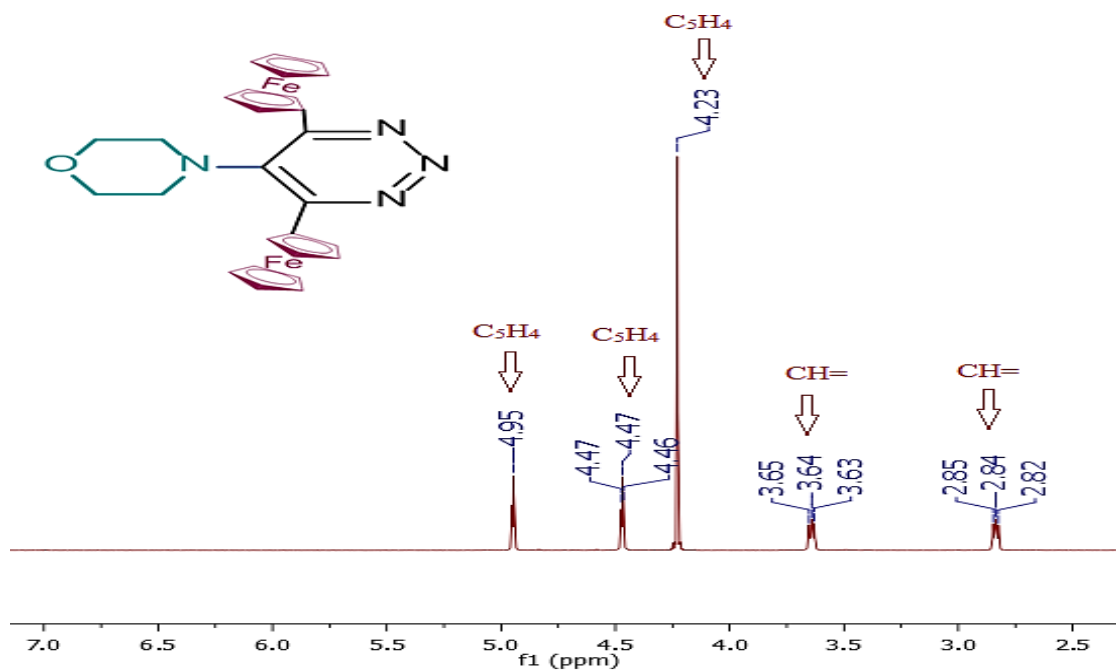
15a. 1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-2-piperazino-1,3-butadieno



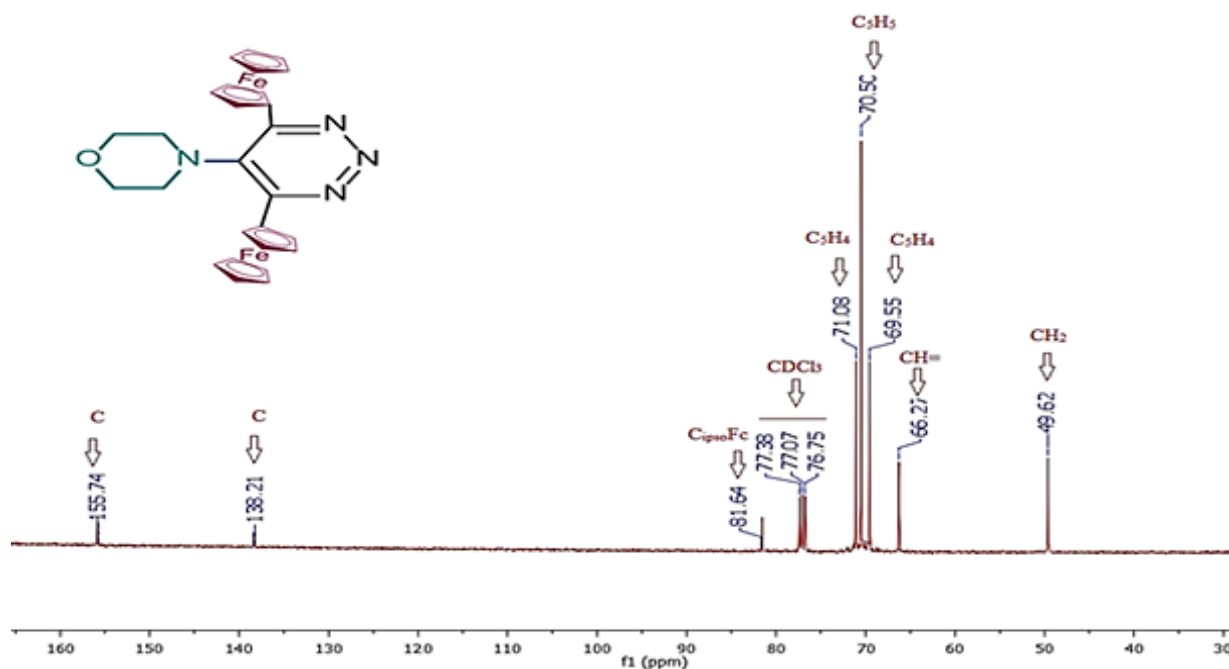
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1-aza-1-ciano-3,4-diferrocenil-2-piperazino-1,3-butadieno **15a**.



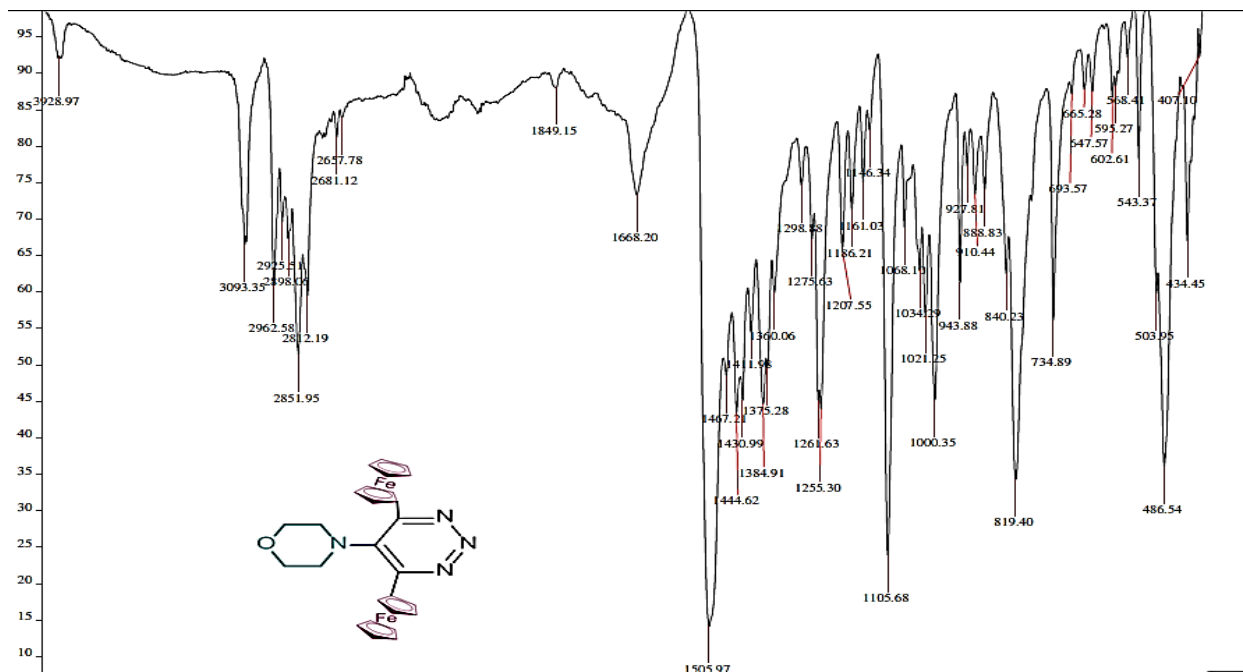
16a. 4,6-diferrocenil-5-morfolino-1,2,3-triazina.



RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 4,6-diferrocenil-5-morfolino-1,2,3-triazina **16a**.



RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃): 4,6-diferrocenil-5-morfolino-1,2,3-triazina **16a**.

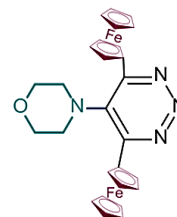


FTIR (KBr)/cm⁻¹: 4,6-diferrocenil-5-morfolino-1,2,3-triazina **16a**.

UNIDAD DE SERVICIOS DE APOYO A LA INVESTIGACION Y LA
INDUSTRIA (USAI)
FACULTAD DE QUIMICA, UNAM
EDIFICIO H "MARIO MOLINA"
AV. UNIVERSIDAD 3000, COL. COPILCO
C.P. 04510, MEXICO, D.F.
Phone: 56223899 ext 84040, 84041

Date of report	4/27/2017 7:59:09PM	
User ID	M en C. Nayeli Lopez & M en I. Víctor Lemus	
Comments	Muestra: Ke97	Realizó: M. en C. Nayeli L. Balbiaux

Run	Weight	Carbon	Hydrogen	Nitrogen	Sulfur	Created on
8072701480B	2.008	60.03%	4.79%	9.77%	0.07%	4/27/2017 4:23:10 PM
8072701480A	1.774	59.87%	4.7%	9.93%	0.13%	4/27/2017 4:16:31 PM
	Average	59.950	4.745	9.850	0.100	
	Variance	0.013	0.004	0.013	0.002	
	Standard Deviation	0.113	0.064	0.113	0.042	



Análisis elemental: 4,6-diferrocenil-5-morfolino-1,2,3-triazina **16a**.

1. Eicher, T., Hauptmann, S. & Speicher, A. (2003) *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions Synthesis and Applications*. Alemania: Wiley-VCH, Weinheim. <https://doi.org/10.1002/352760183X>
2. Komatsu, K. & Yoshida, Z. (1996). Vol. E17d: Cyclopropanes: Synthesis. de Meijere, A. *Methods of Organic Chemistry (Houben-Weyl)* (pp. 3079-3192). New York: Thieme: Stuttgart
3. Klimova, E., Klimova, T., Álamo, M., Iturbide, D., & García, M. (2009). Synthesis, structure, and some chemical properties of diferrocenyl-1,2,3-triazines. *Journal Of Heterocyclic Chemistry*, 46(3), 477-483. doi: 10.1002/jhet.93
4. Kealy, T., & Pauson, P. (1951). A New Type of Organo-Iron Compound. *Nature*, 168(4285)1039-1040. doi: 10.1038/1681039b0
5. Miller S. A., Tebboth J. A. & Tremaine J.F. J. (1952). Dicyclopentadienyliron. *Journal of the American Chemical Society*, 632-635.
6. Carmona, E. (2009). El ferroceno y su importancia en la Química Organometálica moderna. *Anales De Química*, 105(2), 95-102. Recuperado de: <http://analesdequimica.es/wp2/numeros-antiores/vol-105-no-2-2009/>
7. Wilkinson, G., Rosenblum, M., Whiting, M., & Woodward, R. (1952). The structure of iron bis-cyclopentadienyl. *Journal of The American Chemical Society*, 74(8), 2125-2126. doi: 10.1021/ja01128a527
8. Dunitz, J. D., Orgel, L. E. & Rich. A. (1956). The Crystal Structure of Ferrocene. *Acta Crystallographica*, 9, 373-375. doi: <https://doi.org/10.1107/S0365110X56001091>
9. Woodward, R., Rosenblum, M., & Whiting, M. (1952). A new aromatic system. *Journal of The American Chemical Society*, 74(13), 3458-3459. doi: 10.1021/ja01133a543
10. Astruc, D. (2016). Why is Ferrocene so Exceptional? *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2017(1), 6-29. doi: 10.1002/ejic.201600983
11. Xiang, J., Wang, T., Zhao, Q., Huang, W., Ho, C., & Wong, W. (2016). Ferrocene-containing poly(fluorenylethynylene)s for nonvolatile resistive memory devices. *Journal Of Materials Chemistry*, 4(5), 921-928. doi: 10.1039/c5tc03042k
12. Ding, Y., Zhao, Y., & Yu, G. (2015). A Membrane-Free Ferrocene-Based High-Rate Semiliquid Battery. *Nano Letters*, 15(6), 4108-4113. doi: 10.1021/acs.nanolett.5b01224
13. Ornelas, C. (2011). Application of Ferrocene and Its Derivatives in Cancer Research. *New Journal Of Chemistry*, 35,1973-1985. doi: 10.1002/chin.201201216
14. Popova, L., Babin, V., Belousov, Y., Nekrasov, Y., Snegireva, A., & Borodina, N. et al. (1993). Antitumor effects of binuclear ferrocene derivatives. *Applied Organometallic Chemistry*, 7(2), 85-94. doi: 10.1002/aoc.590070203
15. Schaaf, R. L. (1962). Ferrocenes. IV. Hydroxybenzoylferrocenes and Ethyl Ferrocenecarboxylates. *Journal of Organic Chemistry*, 27, 107-111. Recuperado de: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo01048a027>
16. Nesmeyanov, A., & Kochetkova, N. (1974). Principal Practical Applications of Ferrocene and Its Derivatives. *Russian Chemical Reviews*, 43(9), 710-715. doi: 10.1070/rc1974v043n09abeh001848
17. Fery-Forgues, S., & Delavaux-Nicot, B. (2000). Ferrocene and ferrocenyl derivatives in luminescent systems. *Journal Of Photochemistry And Photobiology A: Chemistry*, 132(3), 137-159. doi: 10.1016/s1010-6030(00)00213-6
18. a) Ornelas, C., Ruiz Aranzaes, J., Cloutet, E., Alves, S., & Astruc, D. (2007). Click Assembly of 1,2,3-Triazole-Linked Dendrimers, Including Ferrocenyl Dendrimers, Which

- Sense Both Oxo Anions and Metal Cations. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(6), 872-877. doi: 10.1002/anie.200602858. b) Ornelas, C., Aranzas, J.R., Salmon, L. & Astruc D. (2008). "Click" Dendrimers: Synthesis, Redox Sensing of Pd(OAc)₂, and Remarkable Catalytic Hydrogenation Activity of Precise Pd Nanoparticles Stabilized by 1,2,3.... *Chemistry a european journal*, (14), 50-64. doi: 10.1002/chem.200701410
19. Moulines F. & Astruc D. (1988). Tentacled Iron Sandwiches. *Angewandte Chemie*, (27), 1347-1349. doi: <https://doi.org/10.1002/anie.198813471>
 20. Fillaut, J. L., Linares, J., & Astruc, D. (1995). Single-Step Six-Electron Transfer in a Heptanuclear Complex: Isolation of Both Redox Forms. *Angewandte Chemie*, (33), 2460-2462. Recuperado de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.199424601>
 21. Komatsu, K. & Kitagawa, T. (2003). Cyclopropenylum cations, cyclopropenones, and heteroanalogues-recent advances. *Chemical Reviews*, (103), 1371-1427. doi: 10.1021/cr010011q
 22. Greenberg, A., Tomkins, R. P. T., Dobrovolsky, M. & Liebman, J.F. (1983). The Strain Energy of Diphenylcyclopropenone: A Reexamination. *Journal of the American Chemical Society*, 105, 6855-6858. Recuperado de: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja00361a018>
 23. Potts, K. T. & Baum, J. S. Chemistry of cyclopropenones. *Chemical Reviews* 1974, 74 (2), 189-213. doi: 10.1021/cr60288a003.
 24. Musigmann, K., Mayr, H. & Meijere, A. (1987). Addition reactions of the trichlorocyclopropenylum ion with alkenes: A novel access to cyclopropene and cyclopropenone derivatives. *Tetrahedron Letters*, 28, 4517-4520. doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)96552-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)96552-3)
 25. Musigmann, k., Mayr, H. & Meijere, A. (1990). Regio- and stereoselective ring-opening reactions of cyclopropenones: α -methylene- γ -butyrolactones via additions of trichlorocyclopropenylum ions to alkenes. *Tetrahedron Letters*, 31, 1261-1264. doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)88780-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)88780-8)
 26. Tobey, S. W. & West, R. (1964). Diphenylcyclopropenones via the trichlorocyclopropenylum ion. *Journal of the American Chemical Society*, (86), 4215-4216.
 27. Bauer, C. B. & Le Goff E. *Synthesis*. 1970, 544.
 28. Dehmlo, E.V. (1965). Die addition von "Dichlorcarben" an acetylene. *Tetrahedron Letters*, 6, 2317-2322. doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)70378-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)70378-9)
 29. Zimmerman, H. E. & Hovey, M. (1979). cyclopropane chemistry. *Journal of Organic Chemistry*, 44, 2331-2345.
 30. Branan, B. M., Wang, X., Jankowski, P., Wicha, J. & Paquette, L. A. (1994). Oxidation of 1-(Triphenylsilyl)cyclopropenes with Dimethyldioxirane. *Journal of Organic Chemistry*, 59, 6874-6876. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo00101a064>
 31. Eggerding, D. & West, R. (1975). Synthesis of dihydroxycyclopropenone (deltic acid). *Journal of the American Chemical Society*, 97, 207-208. doi: <https://doi.org/10.1021/ja00834a047>
 32. Eggerding, D. & West, R. (1976). Synthesis and Properties of Deltic Acid (Dihydroxycyclopropenone) and the Deltate Ion. *Journal of the American Chemical Society*, 98, 3641-3644. Recuperado de: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja00428a043>
 33. Dehmlow, E. V., Neuhaus R. & Schell H. G. (1988). Cyclopropenonchemie, X. 2-Alkoxy-3-alkylcyclopropenone. *Chemische Berichte*, 121, 569. doi: <https://doi.org/10.1002/cber.19881210329>
 34. West, R., Zecher, D. C., Tobey, S. W. (1970). *Journal of the American Chemical Society*, 92, 168-1972.

35. Wadsworth, D. H. & Donatelli B. A. (1981). Preparation of Diarylacetylenes via Cyclopropenones. *Synthesis*, 04, 285-286. doi: 10.1055/s-1981-29417
36. Klimova, E., Klimova T., Lijanova, I., Domínguez, J. Hernández, S., Méndez, D. & Martínez, M. (2008). Symmetrical and Asymmetrical Cyclopropenones: Synthesis and Study of Their Chemical Reactivity. *The Open Organic Chemistry Journal*, 2, 35-40. doi: 10.2174/1874095200801020035
37. Wang, H.J., Schleyer, P. V. R., Wu, J. I. & Wang, Y. (2011). A Study of Aromatic Three Membered Rings. *International Journal of Quantum Chemistry*, 111, 1031-1038. doi: 10.1002/qua.22453
38. Hopkins, H. P., Bostwick, D. & Alexander, C.J. (1976). The thermochemistry of diphenylcyclopropenone. Strain vs. delocalization energy. *Journal of the American Chemical Society*, 98, 1355-1357. doi: 10.1021/ja00422a012
39. Betanzos, S. (2005). Síntesis de ciclopropenos a partir del tetrafluoroborato de ciclopropenilo. (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX. Recuperado de: <http://132.248.9.34/ptb2005/00522/0341805/0341805.pdf>
40. Wiberg, K. B., Bartley, W.J. & Lossing, F.P. (1962). On the Strain Energy in Cyclopropene and the Heat of Formation of the $C_3H_3^+$ Ion. *Journal of the American Chemical Society*, 84, 3980-3981. doi: <https://doi.org/10.1021/ja00879a049>
41. Small, A. (1964). Rearrangements of 1-(1, 2, 3-Triphenylcyclopropenyl)-3-diazopropan-2-one. *Journal of the American Chemical Society*, 86, 2091-2092. Recuperado de: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja01064a053>
42. Hart, H. & Karabatsos, G. J. (1966). *Advances in Alicyclic Chemistry*. New York & London: Academic Press.
43. Kuzmanich, G.; Gard, M.N.; Garcia-Garibay, M.A. (2009). Photonic Amplification by a Singlet-State Quantum Chain Photodecarbonylation Reaction in Crystalline Diarylcyclopropenones. *Journal american chemical society*, 131, 11606-11614. doi: <https://doi.org/10.1021/ja9043449>
44. Wadsworth, D. H., Weidner, C. H., Bender, S. L., Nuttall, R. H., Luss, H. R. (1989). *Journal organometallic chemistry*, 54, 3652-3660.
45. Syu, J. R., Lin, C. H., Kuo, C. W. & Yang, D. Y. (2014). Synthesis of benzofuran-containing spirolactones from diarylcyclopropenones. *Tetrahedron Letters*, 55, (6), 1207-1211. doi: 10.1016/j.tetlet.2013.12.115.
46. KÖRNER, O., GLEITER, R. & ROMINGER, F. (2009). COPPER(I)-PROMOTED SYNTHESIS OF 4-OXASPIRO[2.4]HEPTA-1,6-DIEN-5-ONES FROM CYCLOPROPENONES. *SYNTHESIS-STUTTGART*. 3259-3262. DOI: 10.1055/s-0029-1216934
47. Lehrich, S. W., Hildebrandt, A., Korb, M., & Lang, H. (2017). From diferrocenyl-cyclopropenone to diferrocenyl-cyclopropenylium cations and triferrocenylpropenones: An electrochemical study. *Journal of Organometallic Chemistry*, 847, 105-113. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.03.018>
48. Klimova, Berestneva, T., Klimova, E. I., Méndez Stivalet, J. M., Hernández Ortega, S. & Martínez García, M. (2005). Diferrocenyl(methylthio)cyclopropenylium Iodide in the Synthesis of 2,3-Diferrocenyl-2-methylthio-1,3-dienes and -1,3,5-trienes. *European Journal of Organic Chemistry*, 4406-4413.
49. Klimova, E. I., Klimova Berestneva, T., Cinquantini, A., Corsni, M., Zanello, P., Toscano, R. A., Hernández-Ortega, S. & Martínez García, M. (2003). 3,3-diethyl- and 3,3-dibenzyl-1,2-diferrocenyl cyclopropenes. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 4458-4464. doi: 10.1039/B307408K
50. Budzelaar, P., Krogh-Jespersen, K., Clark, T. and Schleyer, P. (1985). Remarkable structures of C₂B₂H₄ isomers. *Journal of the American Chemical Society*, 107(9), pp.2773-2779.
51. Dahn, H. Ung-Truong, & M.-N. (1987). *Helvetica Chimica Acta*, 70, 2130

52. Klimova, E.I., Klimova, T., Ruiz-Ramirez, L., Cinquantini, A., Corsini, M.; Zanello, P., Hernandez-Ortega, S., Martinez-Garcia, M. (2003). 2,3-Diferrocenylcyclopropenone: Synthesis, structure and some chemical and electrochemical properties. *European Journal of Organic Chemistry*, 4265-4272. doi: 10.1002/ejoc.200300318
53. Agranat, I. & Aharon-Shalom, E. (1975). *Journal of the American Chemical Society*, 97,3829.
54. Agranat, I., Aharon-Shalom, E., Fry, A. J., Krieger, R. L. & Krug W. O. (1979) *Tetrahedron*, 35, 733.
55. Tobey, S. W. & West, R. (1964). *Journal of the American Chemical Society*, 86, 4215
56. West, R., Zecher, D. C. & Tobey, S. W. (1970). *Journal of the American Chemical Society*, 92, 168.
57. Pons, K. T. & Baum J. S. (1974). The Chemistry of Cyclopropenones. *Chemical Reviews*, 74, 189-213. Recuperado de: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/cr60288a003>
58. Tsukada, H., Shimanouchi, H. & Sasada, Y. (1974). X-ray determination of the structure of anhydrous diphenylcyclopropenone. variations of the molecular geometry due to hydrogen bonding. *Chemistry Letters*, 3(6), 639-642. doi: <https://doi.org/10.1246/cl.1974.639>
59. Lehrich, S., Hildebrandt, A., Korb, M. & Lang, H. (2017). From diferrocenyl-cyclopropenone to diferrocenyl-cyclopropenylium cations and triferrocenylpropenones: An electrochemical study. *Journal of Organometallic Chemistry*, 847, 105-113. doi: 10.1016/j.jorganchem.2017.03.018.
60. Poloukhine, A. & Popik, V. (2003). Highly Efficient Photochemical Generation of a Triple Bond: Synthesis, Properties, and Photodecarbonylation of Cyclopropenones. *The Journal of Organic Chemistry*, 68(20), 7833-7840. doi: 10.1021/jo034869m.
61. Wadsworth, D. & Donatelli, B. (1981). Preparation of Diarylacetylenes via Cyclopropenones. *Synthesis*, 1981(04), pp.285-286. doi: 10.1055/s-1981-29417
62. Adeoye, M. D., Obi-Egbedi, N. O. & Iweibo I. (2017). Solvent effect and photo-physical properties of 2, 3-diphenylcyclopropenone. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, 134-140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.06.019>
63. Breslow, R., Eicher, T., Krebs, A., Peterson, R. and Posner, J. (1965). Diphenylcyclopropenone. *Journal of the American Chemical Society*, 87(6), pp.1320-1325. doi: <https://doi.org/10.1021/ja01084a029>
64. Eicher, T., Weber, J. L., Sargent, M. V., Cresp, T. M. (1975). *Cyclic Compounds*. Berlin: Springer.
65. Vol'pin, M. E., Kursanov, D. N. & Koreshkov, Y. D. (1960). *Journal of General Chemistry USSR*, 30, 2855-2860.
66. Vol'pin, M. E., Kursanov, D. N. & Koreshkov, Y. D. (1960). *Zhurnal Obshchei Khimii*, 30, 2877-2884.
67. Vol'pin, M. E.; Koreshkov, Y. D. & Kursanov, D. N. (1959). *Izvest. Akad. Nauk SSSR*, 560.
68. Durdu, M., Özcan, D., Baba, M. & Seçkin D. (2015). Efficacy and safety of diphenylcyclopropenone alone or in combination with anthralin in the treatment of chronic extensive alopecia areata: A retrospective case series. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 72(4)640-650. doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.008
69. Breslow, R. (1957). Synthesis of the s-triphenylcyclopropenyl cation. *Journal of the American Chemical Society*, 79(19), 5318-5318.
70. Rappoport, Z. (1987). *The Chemistry of the cyclopropyl group* (Ed. rev.). New York: Wiley. ISBN:9780471917380
71. Sánchez García, J. (2014). *Diferrocenilbenzimidazoles y diferrocenilazabenzimidazoles, síntesis, caracterización y actividad antitumoral*. (Tesis de Maestría). Universidad Nacional Autónoma de México.

72. Chirinos, D. E. (2016). *2-(1,2-Diferrocenilvinil)oxazolininas: síntesis y propiedades químicas*. (Tesis de Licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México.
73. Klimova, E. I., Klimova, T., Hernández Ortega, S., Esquivelzeta Rabell, M., Ruíz Ramírez, L., Martínez García, M. (2004). Reactions of 2,3-Diferrocenylcyclopropenone with Methylithium and Phenyllithium. *Journal of Organometallic Chemistry*, 689, 2395-2400.
74. Mehta, B. & Mehta, M. (2000). *Organic Chemistry*. India: Eastern Economy Edition.
75. Yokozeki, A. and Kuchitsu, K. (1971). Molecular Structure of Piperazine as Studied by Gas Electron Diffraction. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 44(9), pp.2352-2355. Doi: <https://doi.org/10.1246/bcsj.44.2352>
76. Parkin, A., Oswald, I. D. H. & Parsons, S. (2004). Experimental Crystal Structure Determination. doi: 10.5517/cc7ywlm
77. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Piperazine, CID=4837, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Piperazine> (accessed on abril 20, 2017)
78. Hauck, I. N. (1975). Esquemas terapéuticos pediátricos de enteroparasitosis más frecuentes en nuestro país. *Revista chilena de pediatría*, 46, 63-67. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41061975000100013>
79. Klages, F. (2006). *Tratado de Química Orgánica*. España: Reverte.
80. Butler, R., Fahy, A., Fox, A., Stephens, J., McArdle, P., Cunningham, D. and Ryder, A. (2006). One-Pot Synthesis of Fluorescent 2,5-Dihydro-1,2,3-triazine Derivatives from a Cascade Rearrangement Sequence in the Reactions of 1,2,3-Triazolium-1-aminide 1,3-Dipoles with Propiolate Esters. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(15), pp.5679-5687. <http://mural.maynoothuniversity.ie/7819/1/JS-One-Pot-2006.pdf> (accessed on abril 24, 2017)
81. a) Taylor, A. (1978). *Heterocyclic compounds*. USA: John Wiley & Sons. b) Ohsawa, A. & Itoh, T. (1996). In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Oxford.
82. Maragani, R. & Misra, R. (2013). Donor-acceptor ferrocenyl triazines: synthesis and properties. *Tetrahedron Letters*, 54(39), pp.5399-5402. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.07.119>
83. Maragani, R., Jadhav, T., Mobin, S. and Misra, R. (2013). C3 symmetric ferrocenyl triazines: synthesis, structure, and properties. *RSC Advances*, 3(9), p.2889. doi: 10.1039/C2RA23153K
84. Klimova Berestneva, T.; Klimova, E. I.; Méndez Stivalet, J. M.; Hernández-Ortega, S.; Martínez García, M. (2005). Diferrocenyl(methylthio)cyclopropenyl cation in the Synthesis of 2,3-Diferrocenyl-2-methylthio-1,3-dienes and -1,3,5-trienes. *Journal of Organic Chemistry*, 4406-4413.
85. Klimova, E. I.; Klimova Berestneva, T.; Hernández Ortega, S.; Méndez Iturbe, D.; García Márquez, A.; Martínez García, M. (2005). Diferrocenylcyclopropenyl cations. Synthesis, structures, and some chemical properties. *Journal of Organic Chemistry*, (690)3333-3339.
86. Fink, R., Heischkel, Y., Thelakkat, M., Schmidt, H. W., Jonda, C. & Hüppauff, M. (1998). Synthesis and Application of Dimeric 1,3,5-Triazine Ethers as Hole-Blocking Materials in Electroluminescent Devices. *Chemistry of Materials*, 10, 3620-3625
87. Fink, R., Frenz, C., Thelakkat, M., & Schmidt, H.W. (1997). Synthesis and Characterization of Aromatic Poly(1,3,5-triazine-ether) for Electroluminescent Devices. *Macromolecules*, 30, 8177-8181. doi: <https://doi.org/10.1021/ma970528x>
88. a) Lee, C. H. & Yamamoto. (2002). A New Class of Star-Shaped Discotic Liquid Crystal Containing a 2, 4, 6-Triphenyl-1, 3, 5-triazine Unit as a Core. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 75, 615-618. doi: 10.1246/bcsj.75.615. b) Gamez, P. & Reedijk, J. (2006). 1,3,5-Triazine-Based Synthons in Supramolecular Chemistry. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2006, 29-42. doi: <https://doi.org/10.1002/ejic.200500672>. Gamez, P., Hoog, P., Roubeau, O., Lutz, M., Willem L. D., Spek, A. L. & Reedijk, J. (2002). An

- unprecedented 1D ladder coordination polymer based on a pentanuclear copper(II) 2,4,6-tris(dipyridin-2-ylamino)-1,3,5-triazine building block. *Chemical Communications*, 2002, 1488-1489. doi: 10.1039/B203394A
89. Steffensen, M. B., Hollink, E., Kuschel, F., Bauer, M., & Simanek, E. E. (2006). Dendrimers based on [1,3,5]-triazines. *Polymer Chemistry*, 44, 3411-3433. doi: <https://doi.org/10.1002/pola.21333>
 90. Srinivasa Rao D., Pavan Kumar G., Harika G., Pooja B., Sadasiva Rao and Anil Kumar Y. (2016). Recent advances and potential pharmacological activities of chalcones and their heterocyclic derivatives-a valuable insight. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2016, 101-130.
 91. a) Sandler, S. R. & Karo, W. (1971). *Organic Functional Group Preparations*. New York: Academic. b) Sandler, S. R. & Karo, W. (1972). *In inorganic Functional Group Preparations*. New York: Academic.
 92. a) Donetti, A., Omodei-Sale, A., Mantegani, A. & Zugna, E. *Tetrahedron Lett.*, 1969, 10(39), 3327; b) Pala, G., Mantegani, A. & Zugna, E. *Tetrahedron*, 1970, 26, 1275; c) Currie, A. C., Newbold, G. T. & Spring, F. S. J. *Journal of the American Chemical Society*, 1961, 4693.
 93. Berger, U. & Schnick, W. (1994). Syntheses, Crystal Structures, and Vibrational Spectroscopic Properties of MgCN₂, SrCN₂, and BaCN₂. *Journal of Alloys and Compounds*. 2(2006), 179-184. doi:org/10.1016/0925-8388(94)90032-9
 94. Down, M.G., Haley, M. J., Hubberstey, P., Pulham, R. J. & Thunder, A.E. (1978). *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, 1407.
 95. Harper, A. & Hubberstey, P. *Journal of Chemical Research (S)* 1989, 7, 194-19
 96. Weiss, S. & Krommer, H. (1974). *Angewandte Chemie*, 86, 59
 97. Thieme Verlag, G. (2005). *Science of Synthesis. Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation*. Alemania: Stuttgart. [http:// www.science-of-synthesis.com](http://www.science-of-synthesis.com) (Electronic Version, 48 Volumes). Price Based on Web Site and Number of Users.
 98. Klimova, E. Klimova, T. Flores Alamo, M., Vladimirovich Backinowsky, L. & Martínez García, M. (2009). Intramolecular Transformations of 3-Cyanoamino- and 3-Cyanoimino-1,2-diferrocenylcyclopropenes. *Molecules*, (14) 3161-3175. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules14093161>
 99. a) Hu, L. Y.; Guo, J.; Magar, S.; Fischer, J. B.; Burkehowie, K. J.; Durant, G. J. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 4281. b) Robinson, J. R. & Brown, W. H. (1951). diphenylcyanamide derivatives. *Canadian Journal of Chemistry*, 29(12) 1069-1074. doi: <https://doi.org/10.1139/v51-125>
 100. L. E. Sutton (Ed.) *Tables of Interatomic Distances and Configuration in Molecules & Ions* (Supplement 1956-1959) Special Publication No.18 The Chemical Society 1965
 101. Tsukada, H., Shimanouchi, H. & Sasada, Y. (1973). An x-ray analysis of diphenylcyclopropenone monohydrate. *Tetrahedron Letters*, 27(14), 2455-2456. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)96175-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)96175-1)