



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE FERROCENIL IMIDAZOPIRIDINAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD
BIOLÓGICA**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO

PRESENTA

ALEJANDRO CASTILLO BALTAZAR



CD. DE MÉXICO

2019



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: Prof. Blas Flores Pérez
VOCAL: Prof. Héctor García Ortega
SECRETARIO: Prof. José Guadalupe López Cortés
1er. SUPLENTE: Profa. Cristina del Carmen Jiménez Curiel
2° SUPLENTE: Prof. Luis Ángel Polindara García

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE QUÍMICA INORGÁNICA 4, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

DR. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS

SUPERVISOR TÉCNICO:

DR. HIRAM RANGEL SÁNCHEZ

SUSTENTANTE:

Alejandro Castillo Baltazar

**PARTE DE LOS RESULTADOS DE ESTE TRABAJO FUERON
PRESENTADOS EN EL SIMPOSIO INTERNO DEL INSTITUTO DE
QUÍMICA DE LA UNAM EN EL MES DE JUNIO DE 2019.**



Agradecimientos y Dedicatorias

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por haberme dado todo.

Al CONACYT, por el apoyo otorgado (No. de Registro 28891)

Al H. Jurado, por las revisiones realizadas para mejorar este trabajo.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés, por su apoyo, su paciencia y su confianza.

Al Dr. Hiram Rangel Sánchez, por su orientación, su apoyo y su paciencia.

A la Dra. Carmen Ortega Alfaro, por las valiosas aportaciones para mejorar este trabajo.

A los técnicos de los laboratorios de Espectrometría de Masas (María del Carmen García), de Espectroscopía IR (Rocío Patiño), Rayos X (Rubén Toscano), Análisis Elemental (María de la Paz Orta), LURMN (Beatriz Quiroz) y de Pruebas biológicas (María Teresa Ramírez), por su ayuda en la obtención de los resultados presentados en este trabajo.

A mis padres, Lourdes y Alejandro, y mis hermanos Daniel y Valeria, mi mayor soporte y motivación.

A Ulises, Román, Víctor, Karen, Yara, Judith, Valeria y Joely, por ser las personas más especiales para mí estos últimos años.

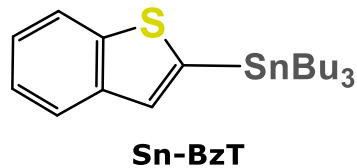
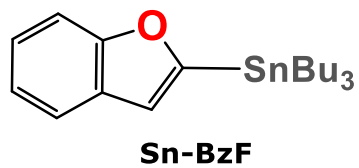
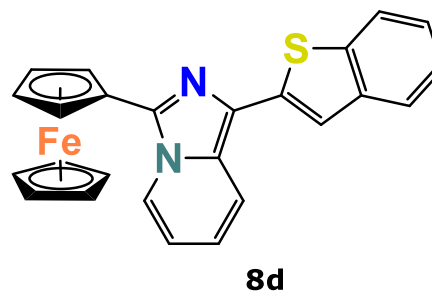
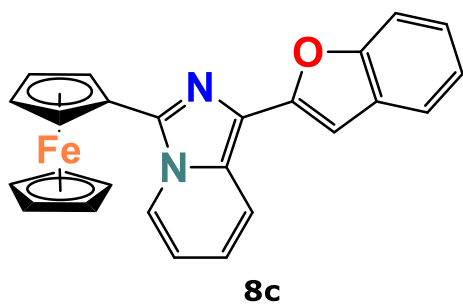
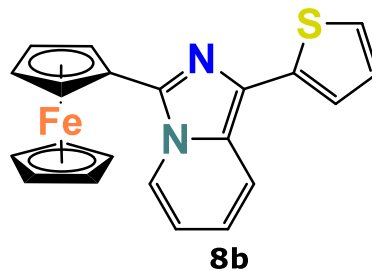
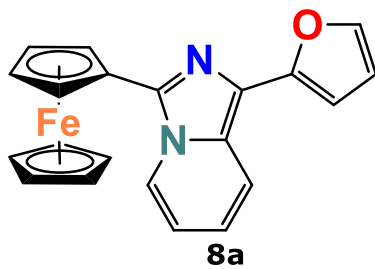
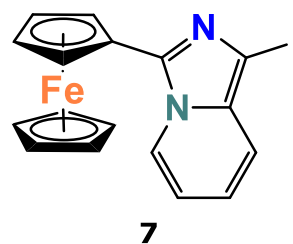
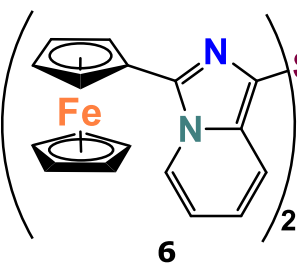
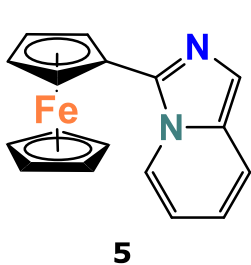
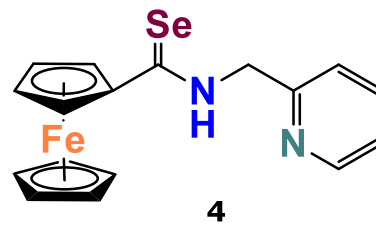
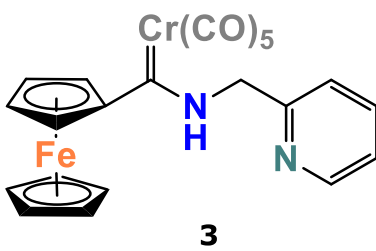
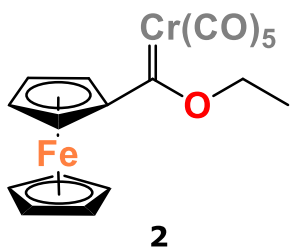
A mis compañeros del laboratorio de Química Inorgánica 4 y de Ciencias Nucleares, a mis amigos Deivid, Charly, Kike, Perla, Os y Omar.

A todos los que de alguna manera hicieron posible llegar a este punto del camino.

Contenido

Índice de compuestos sintetizados.....	2
Introducción	3
Antecedentes	4
Ferroceno	4
Ferroceno y sus derivados en la química medicinal.....	5
Imidazo[1,5- <i>a</i>]piridinas	6
Aza-heterociclos ferrocénicos.....	11
Reacciones de acoplamiento carbono-carbono	14
Reacción de acoplamiento de tipo Stille	15
Objetivos.....	18
Objetivo general	18
Objetivos particulares.....	18
Resultados y discusión	19
Síntesis del ferrocenil etoxicarbeno de cromo (0)	20
Síntesis de la ferrocenil selenoamida	21
Síntesis de la 3-ferrocenilimidazo[1,5- <i>a</i>]piridina	24
Síntesis de la 1-yodo-3-ferrocenilimidazo[1,5- <i>a</i>]piridina	32
Síntesis de las 1-heteroaril-ferrocenilimidazopiridinas.....	39
Pruebas biológicas	57
Parte experimental	61
Preparación del [(Etoxi)(ferrocenil)metiliden]pentacarbonilcromo (0)	61
Preparación del [(ferrocenil)(2- picolilamino)metiliden]pentacarbonilcromo (0), 3	62
Preparación de la <i>N</i> -(2-picolil)ferrocenilselenoamida, 4.	63
Preparación de la 3-ferrocenilimidazo[1,5- <i>a</i>]piridina, 5.	64
Preparación de la 1-yodo-3-ferrocenilimidazo[1,5- <i>a</i>]piridina, 7.	66
Metodología general para la reacción de acoplamiento de tipo Stille sin disolvente	67
Conclusiones.....	71

Índice de compuestos sintetizados



Introducción

El ferroceno y sus derivados han generado un gran interés debido a sus propiedades físicas y químicas,¹ las cuales siguen siendo actualmente objeto de investigación en el área de la ciencia de los materiales y la química medicinal.²

En el campo de la química medicinal, los compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno han sido ampliamente estudiados, y se han sintetizado derivados que contienen ferroceno de algunos de estos heterociclos, tal es el caso del imidazol, el triazol, el pirazol o las purinas. Dichos compuestos heterocíclicos que contienen al ferroceno buscan cubrir propiedades como permeabilidad celular, baja toxicidad y selectividad.³

Debido a que el sistema heterocíclico imidazo[1,5-*a*]piridina es de particular interés para el desarrollo de moléculas bioactivas,⁴ nuestro grupo de investigación desarrolló una metodología que permite sintetizar compuestos imidazofusionados derivados de distintos sistemas aromáticos -incluido el ferroceno-, mediante anillación intramolecular de las respectivas selenoamidas. Este avance ha dado pauta para desarrollar sistemas heterocíclicos más complejos con el esqueleto base de imidazo[1,5-*a*]piridina.

De esta manera, en este trabajo se desarrolló la metodología para sintetizar ferrocenilimidazopiridinas sustituidas en la posición 1 mediante una reacción de acoplamiento carbono-carbono tipo Stille con distintos heterociclos aromáticos, con buenos rendimientos y pureza adecuada para evaluar su actividad biológica.

¹ Phillips, E. S. (Editor) *Ferrocenes: Compounds, Properties and Applications*, Nova Science Publishers, **2011**.

² Stepnicka, P. *Ferrocenes: ligands, materials and biomolecules*. Wiley, **2008**.

³ Babin, V. N.; Belousov, A.; Borisov, V. I. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2014**, *63*, 11.

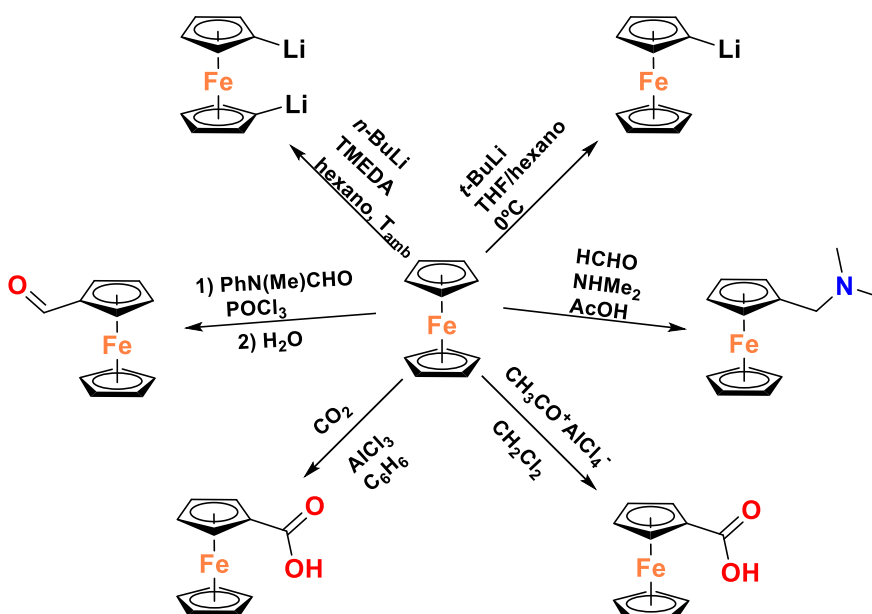
⁴ Patnaik, K.; Marugan, J. J.; *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9045–9056.

Antecedentes

Ferroceno

El ferroceno es un compuesto organometálico que posee propiedades fisicoquímicas muy convenientes para el diseño y síntesis de nuevos compuestos de interés en áreas tan diversas como la industria farmacéutica y de materiales. Adicionalmente, el ferroceno es estable en condiciones aerobias y de humedad, y su oxidación reversible lo hace incluso un estándar adecuado en electroquímica.⁵

La robustez del ferroceno hace que los anillos de ciclopentadienilo sean fácilmente funcionalizados, empleando reacciones comunes en la química orgánica (**Esquema 1**),⁶ dando acceso a una amplia gama de derivados ferrocénicos.



Esquema 1. Reacciones representativas de metalación y sustitución electrofílica aromática del ferroceno.

⁵ Woodward, R. B.; Rosenblum, M.; Whiting, M. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3458–3459.

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

Dentro de estas reacciones, la metalación del ferroceno es de particular importancia, ya que dependiendo de las condiciones es posible obtener a los derivados mono o dilitiados, los cuales han sido utilizados como precursores en la síntesis de una amplia variedad de ligantes ferrocénicos.⁷

Ferroceno y sus derivados en la química medicinal

Debido a que el ferroceno no es muy tóxico, pronto se convirtió en objeto de estudio para desarrollar compuestos con actividad biológica. A la fecha, existen muchos compuestos derivados del ferroceno que presentan alguna actividad como agentes antimicrobianos, antifúngicos, antiparasitarios y anticancerígenos. Especial mención merecen los compuestos conocidos como ferrocifeno⁸ y ferroquina⁹ (**Figura 1**), por ser el punto de partida de lo que se conoce como química bioorganometálica y por ser el único derivado de ferroceno que se encuentra actualmente en fase clínica, respectivamente.

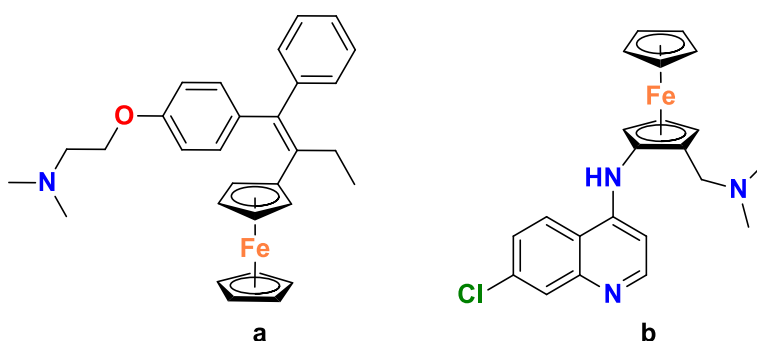


Figura 1. a) Ferrocifeno, compuesto con actividad anticancerígena, **b)** Ferroquina, compuesto antimalárico en fase clínica.

En ambos casos se ha usado una estrategia de reemplazo bioisostérico, donde el grupo ferrocenilo optimiza la actividad biológica de un fármaco conocido.¹⁰ Se sabe, por ejemplo, que los ferrocifenos son más lipofílicos que el tamoxifeno y por tanto atraviesan la membrana celular más fácilmente.

⁷ Hor, T.S.A.; Phang, L. T. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *390*, 345.

⁸ Top, S.; Tang, J.; Vessières, A.; Carrez, D.; Provot, C.; Jaouen, G. *Chem. Commun.*, **1996**, 955- 956.

⁹ Biot, C., Glorian, G., Maciejewski, L. A. & Brocard, J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3715-3718.

¹⁰ Schlotter, K.; Boeckler, F.; Hübner, H; Gmeiner, P. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3696-3699.

Así mismo, los ferrocifenos también exhiben una actividad citotóxica mayor por el efecto combinado de su unión a los receptores de estrógeno y de la actividad redox del ferroceno.¹¹ Vale la pena mencionar también, el esfuerzo que se ha hecho por desarrollar compuestos que contienen ferroceno para otras aplicaciones biológicas, como agentes antivirales contra VIH (**Figura 2**),¹² o como sistemas de detección de ADN para ensayos genéticos.¹³

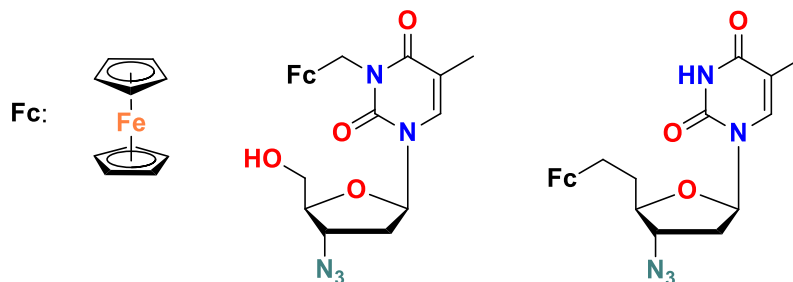


Figura 2. Compuestos con actividad antiviral contra VIH.

Imidazo[1,5-a]piridinas

Las imidazo[1,5-a]piridinas son una clase de compuestos heterocíclicos provenientes del imidazol y la piridina, con un átomo de nitrógeno en común (**Figura 3b**). Pertenecen a una familia más amplia de compuestos heterocíclicos fusionados y unidos por nitrógeno conocidos como aza-indolizinas (**Figura 3**).¹⁴

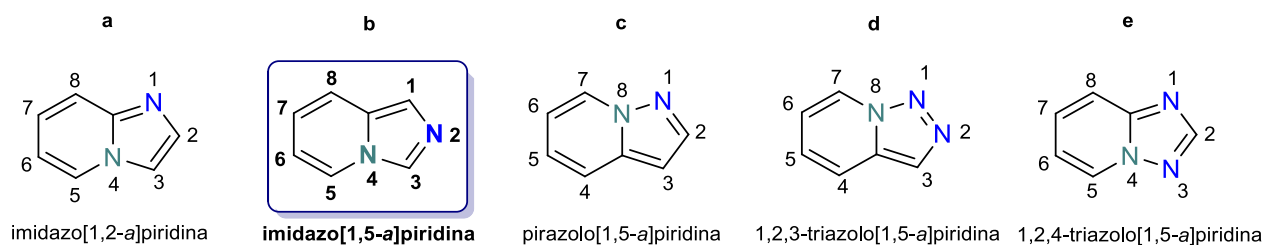


Figura 3. Estructura y sistema de numeración de algunas aza-indolizinas.

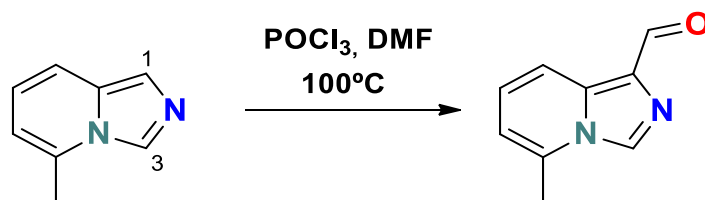
¹¹ Top, S.; Vessières, A.; Carrez, D. *Chem. Commun.* **1996**, 955–956.

¹² De Champdoré, M.; Di Fabio, G.; Messere, A.; *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6555.

¹³ Sato S.; Nojima T.; Takenaka S. *J. Organometal. Chem.* **2004**, *689*, 4722.

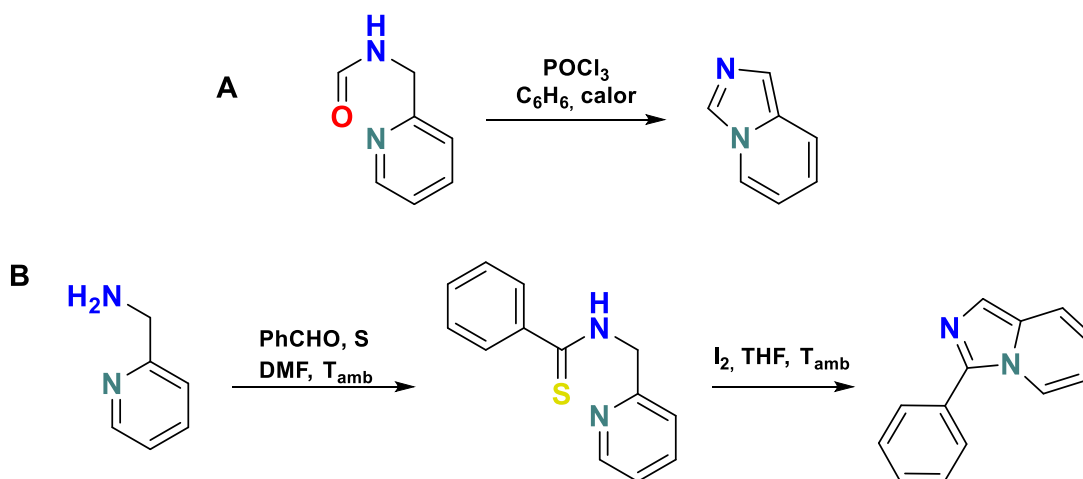
¹⁴ Joule, J. A. *Heterocyclic Chemistry*, Quinta edición. Wiley, **2010**. pp. 543-546

La sustitución electrofílica del sistema aromático de la imidazo[1,5-*a*]piridina ocurre en las posiciones 1 y 3; dependiendo de la disponibilidad y de las condiciones de reacción empleadas se da preferentemente en la posición 1 (**Esquema 2**).¹⁵



Esquema 2. Formilación de la imidazo[1,5-*a*]piridina mediante SEA.

Las imidazo[1,5-*a*]piridinas han sido sintetizadas mediante la anillación intramolecular de *N*-acil-2-aminometil piridinas¹⁶ o de tioamidas¹⁷ (**Esquema 3**), las cuales a su vez son preparadas bajo condiciones de reacción suaves.



Esquema 3. Síntesis de imidazo[1,5-*a*]piridinas mediante anillación intramolecular de *N*-acil-2-aminometil piridina (**A**), y de tioamidas de picolilamina (**B**).

Debido a que en la naturaleza los sistemas heterocíclicos fusionados por un átomo de nitrógeno no se presentan con mucha frecuencia, estos heterociclos

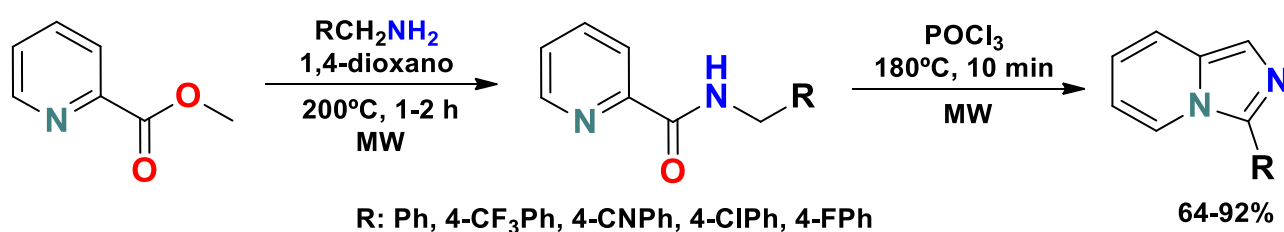
¹⁵ Fuentes, O.; Paudler, W. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 379.

¹⁶ Bower, J. D. and Ramage, G. R., *J. Chem. Soc.* **1955**, 2834.

¹⁷ Moulin, A., García, S., Martínez, J.; Fehrentz, J. A., *Synthesis*, **2007**, 2667.

son de interés para la preparación de moléculas bioactivas, o para otros usos industriales. En el caso de las imidazo[1,5-*a*]piridinas, varios grupos de investigación se han dedicado a diseñar derivados mediante distintas metodologías, teniendo una destacada importancia el área biológica y de materiales luminiscentes.

Las metodologías más recientes para sintetizar derivados de imidazo[1,5-*a*]piridinas se han enfocado en optimizar los rendimientos usando materias primas simples, además de emplear fuentes de energía alternas como la radiación de microondas. De esta manera, Yet et *al.* reportaron una metodología para la síntesis de imidazo[1,5-*a*]piridinas sustituidas en la posición 3 asistida por microondas, a partir de ésteres picolínicos comercialmente disponibles (**Esquema 4**).¹⁸



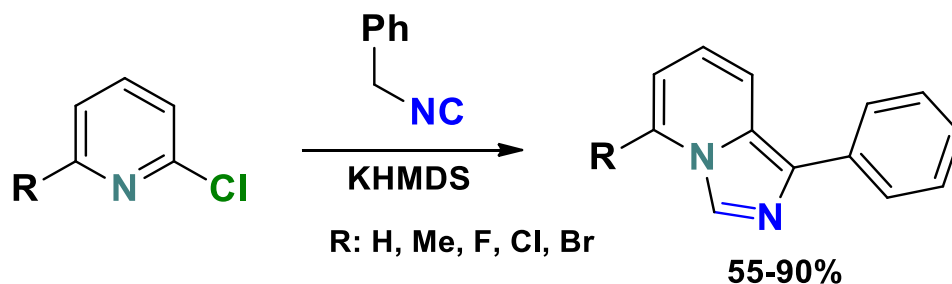
Esquema 4. Síntesis de imidazo[1,5-*a*]piridinas asistida por microondas.

La gran ventaja de este método son los rendimientos que van de buenos a excelentes, en un tiempo de reacción muy corto, siendo la limitante la disponibilidad de la amina, y el hecho de que la amida formada reaccione de forma intramolecular.

Por otro lado, Fleming reportó la síntesis de una gran variedad de imidazo[1,5-*a*]piridinas a partir de isonitrilos y cloro piridinas, con rendimientos que fueron de moderados a excelentes.¹⁹

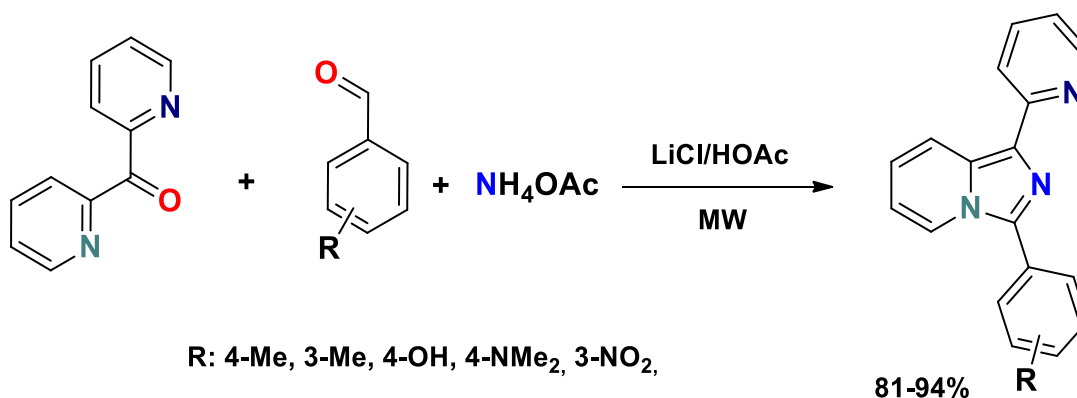
¹⁸ Yet, L. *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 284–286.

¹⁹ Fleming, F.; Li, Y. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 2111.



Esquema 5. Síntesis de imidazo[1,5-*a*]piridinas empleando isonitrilos.

En cuanto a las imidazo[1,5-*a*]piridinas 1,3-disustituidas, Rahmati²⁰ desarrolló un protocolo *one-pot* de tres componentes asistido por microondas mediante el cual accedió a varios derivados en tiempos cortos de reacción y con rendimientos excelentes (**Esquema 6**). Además, se realizó sin disolvente, lo que la coloca como una síntesis amigable con el ambiente.



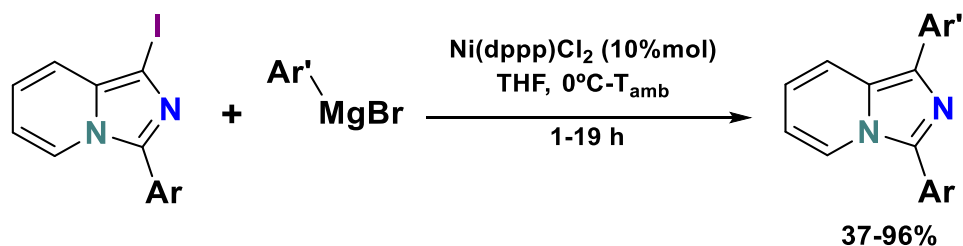
Esquema 6. Síntesis *one-pot* de imidazo[1,5-*a*]piridinas 1,3-disustituidas.

Shibahara et al.²¹ también lograron sintetizar 1,3-diaril-imidazo[1,5-*a*]piridinas a través de acoplamientos carbono-carbono de tipo Kumada entre 3-aryl-1-yodo imidazo[1,5-*a*]piridinas y reactivos de Grignard aromáticos (**Esquema 7**).

²⁰ Rahmati, A. *Int. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 15-19.

²¹ Shibahara, F.; Yamaguchi, E. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5062-5073.

Antecedentes



Esquema 7. Síntesis de 1,3-diaril-imidazo[1,5-*a*]piridinas mediante acoplamiento carbono-carbono.

La mayoría de estos productos de acoplamiento presentaron fluorescencia, con valores de $\lambda_{\text{máx}}$ entre 440 nm y 533 nm.

En el área de la química medicinal, se han diseñado y sintetizado distintos derivados de imidazo[1,5-*a*]piridina con actividad biológica, como agentes antiinflamatorios, antivirales, citotóxicos o auxiliares en desórdenes cognitivos.

A manera de ejemplo podemos mencionar el compuesto sintetizado por Nirogi et al.²² (**Figura 4**), el cual funciona como una agonista del receptor 5-HT₄R y por tanto es considerado como un potencial coadyuvante en el tratamiento de desórdenes cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer.

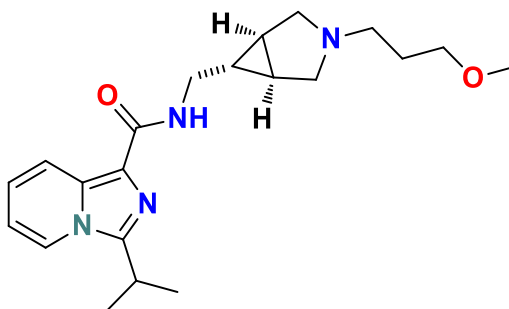


Figura 4. Derivado de imidazopiridina desarrollado por Nirogi.

Otro ejemplo es el compuesto mostrado en la **Figura 5**. Este compuesto sintetizado por Kamal²³ demostró ser un inhibidor de la topoisomerasa II α , la cual juega un papel importante en la replicación del DNA. Dicho compuesto es

²² Nirogi, R.; Mohammed, A., Shinde, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 103, 289-301.

²³ Kamal, A.; Subba Rao, A. V. *Bioorganic Chem.* **2016**, 69, 7-19.

un potente agente citotóxico que presenta el esqueleto base de la imidazo[1,5-a]piridina, sustituido con el heterociclo oxadiazol en la posición 1.

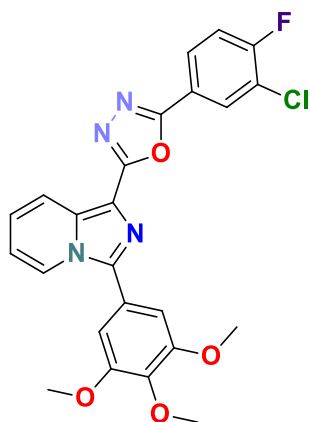


Figura 5. Derivado de imidazopiridina con actividad citotóxica.

La estructura base de la imidazo[1,5-a]piridina también ha sido empleada para la síntesis de ligantes bidentados, tal es el caso del compuesto de coordinación de iridio (III) que se muestra en la **Figura 6**, el cual fue diseñado para funcionar como un agente terapéutico contra la trombosis arterial, mediante la activación de las plaquetas.²⁴

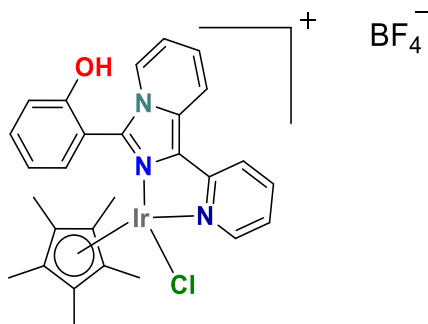


Figura 6. Complejo organometálico de Ir (III) con actividad antitrombótica.

Aza-heterociclos ferrocénicos

Debido a que tanto los derivados de ferroceno como los derivados de los compuestos heterocíclicos nitrogenados tienen propiedades muy interesantes

²⁴ Hsia, C.W.; Sheu, J. R. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 2616.

desde la perspectiva de la química medicinal y la ingeniería de materiales, se han sintetizado moléculas conteniendo ambas estructuras con el propósito de generar un efecto sinérgico para una aplicación específica.

Ejemplos de esta clase de moléculas son los derivados ferrocénicos del bencimidazol y de la imidazofenazina²⁵ (**Figura 7**), los cuales han sido utilizados en la construcción de quimiosensores altamente selectivos a iones Pb (II) dada su alta afinidad coordinativa con este metal.

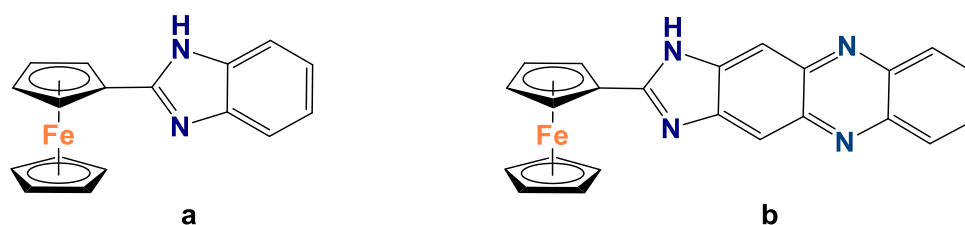


Figura 7. a) Ferrocenil-bencimidazol y **b)** ferrocenil-imidazofenazina.

Por su parte, los ferrocenil alquilazoles sintetizados por Snegur et. al.²⁶ exhibieron una potente actividad antitumoral (**Figura 8**) Este tipo de compuestos están constituidos por un fragmento lipofílico (ferroceno) y uno hidrofílico (benzotriazol), permitiendo tanto la permeabilidad celular como el transporte del compuesto a través del plasma y del torrente sanguíneo.

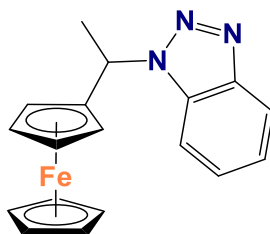


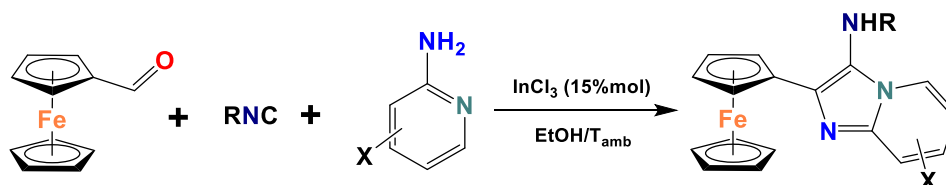
Figura 8. Ferrocenil alquilazol con actividad antitumoral.

En relación con los compuestos heterocíclicos imidazo fusionados, se han sintetizado derivados ferrocénicos de la imidazo[1,2-*a*]piridina mediante

²⁵ Zapata, F.; Tárraga, A.; Molina, P.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4787–4796.

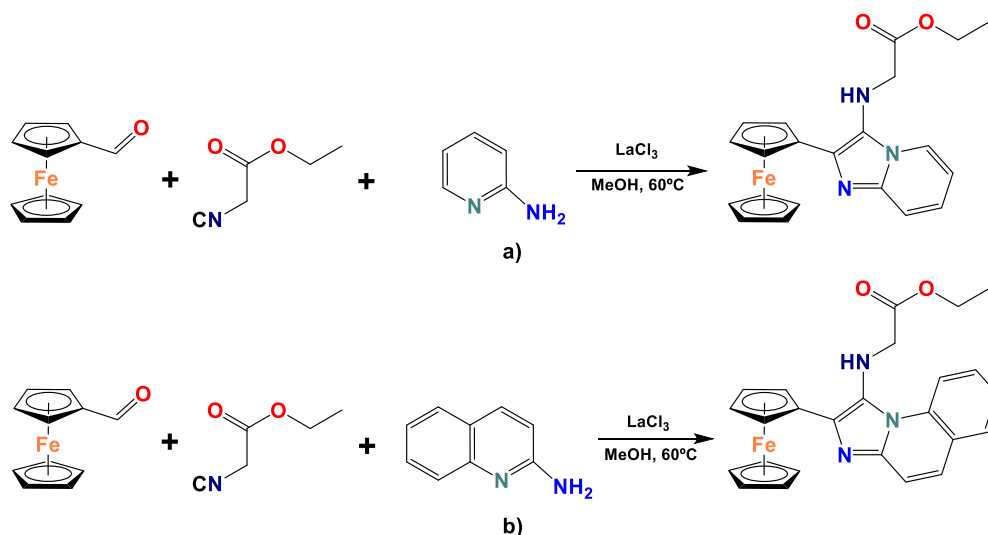
²⁶ Snegur, L.V.; Babin, V.N.; *Appl. Organometal. Chem.* **2008**, *22*, 139–147.

distintas metodologías. Por ejemplo, Akbarzadeh²⁷ reportó una síntesis multicomponente que involucra el uso de isonitrilos, diferentes aminas y cloruro de indio (III) como ácido de Lewis para la activación de ferrocencarboxaldehído (**Esquema 8**).



Esquema 8. Síntesis de imidazo[1,2-*a*]piridinas ferrocénicas a partir de isonitrilos

Xi,²⁸ en cambio, empleó el cloruro de lantano (III) para la síntesis de ferrocenil imidazo[1,2-*a*]piridinas (**Esquema 9a**) y de ferrocenil imidazo[1,2-*a*]quinolinas (**Esquema 9b**), a partir de ferrocencarboxaldehído mediante una reacción de tres componentes tipo Groebke con el isonitrilo y la amina correspondientes. Mediante ensayos de inhibición de radicales libres, se demostró que los productos poseen actividad antioxidante, lo que los posiciona como potenciales agentes terapéuticos para prevenir la degradación del DNA.



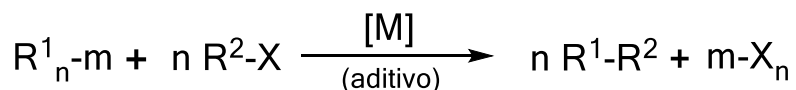
Esquema 9. Ferrocenil imidazopyridinas y ferrocenil imidazoquinolinas con actividad antioxidante sintetizadas por Xi.

²⁷ Akbarzadeh, R.; Bazgir, A. *Monatsh Chem.* **2010**, *141*, 1077–1081.

²⁸ Xi, G.-L.; Liu, Z.-Q.; *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 9602–9610.

Reacciones de acoplamiento carbono-carbono

Las reacciones de acoplamiento comprenden todo un grupo de transformaciones para la formación de enlaces carbono-carbono entre nucleófilos organometálicos y electrófilos orgánicos, en presencia de catalizadores basados en metales de transición (**Esquema 10**).²⁹ En la mayoría de los casos, los catalizadores empleados en las reacciones de acoplamiento cruzado se basan en paladio (0), aunque metales como el níquel, el hierro, el cobre, el cobalto y el platino también han sido empleados.



Tipo de acoplamiento		
R ¹ = R ² = alquenil, aril, alquil, etc.	m = Mg	Kumada-Tamao-Corriu
	m = Li	Murahashi
	m = Al, Zr, Zn	Negishi
X = I, Br, Cl, TfO, etc	m = Sn	Stille-Migita-Kosugi
	[M] = metales de transición (Pd, Ni, etc)	Suzuki-Miyaura
	m = Si	Hiyama

Esquema 10. Reacciones representativas de acoplamiento carbono-carbono.

Debido al gran impacto de las reacciones de acoplamiento carbono-carbono en la síntesis orgánica, Akira Suzuki, Ei-ichi Negishi y Richard Heck recibieron el premio Nobel de Química en 2010 por sus contribuciones al desarrollo de los acoplamientos catalizados por paladio.^{30,31}

El alcance y la repercusión de este avance de la química sintética pronto se vieron reflejados en áreas como la síntesis total de productos naturales y de

²⁹ Colacot, T.J.; Snieckus, V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062 – 5085.

³⁰ Negishi, E. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6870 - 6897.

³¹ Suzuki, A. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6854 – 6869.

compuestos de interés farmacéutico, donde la etapa clave para su producción consiste en una reacción de acoplamiento catalizada por metales. Esto se ve ejemplificado a la perfección en la síntesis del Losartan³² (fármaco para el tratamiento de la hipertensión), del fármaco potencial PDE472³³ (para el tratamiento del asma), y del Crizotinib³⁴ (un potente agente anticancerígeno), por mencionar algunos (**Figura 9**).

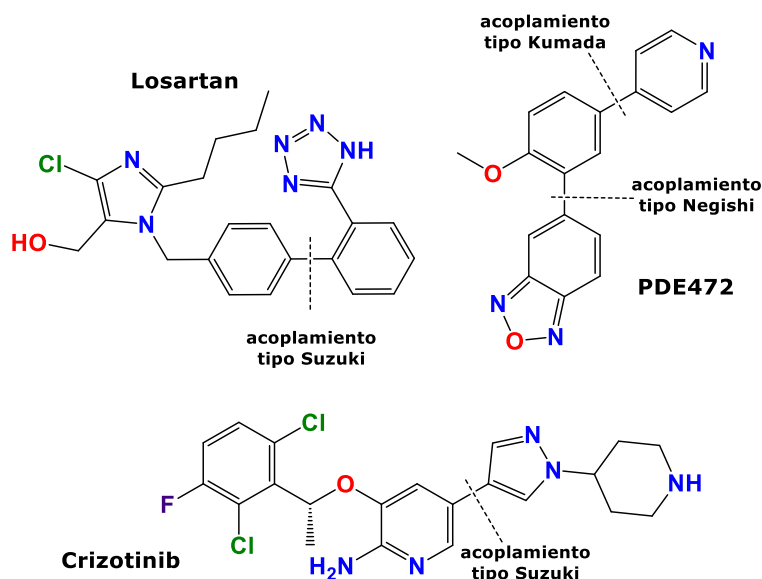


Figura 9. Reacciones de acoplamiento en síntesis de fármacos.

Reacción de acoplamiento de tipo Stille

La reacción de acoplamiento de tipo Stille comprende toda una serie de transformaciones que involucran reactivos de organoestaño -Sn(IV)- y electrófilos orgánicos.³⁵ Desde que se desarrolló esta metodología, rápidamente se convirtió en una alternativa versátil en la síntesis orgánica, y

³² Larsen, R. D.; Arnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391 - 6394.

³³ Manley, P.W.; Pachinger, W. *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 436 - 445.

³⁴ Rose, P. R.; de Koning, P. D. *Org. Proc. Res. Dev.* **2011**, *15*, 1011 - 1026.

³⁵ Stille, J. K.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638.

junto con la reacción de acoplamiento de tipo Suzuki, se convirtió la reacción de acoplamiento catalizada por paladio más empleada y selectiva.³⁶

Las principales ventajas de las reacciones de acoplamiento de tipo Stille son la alta tolerancia a una amplia gama de grupos funcionales, y que los organoestannanos empleados son resistentes a la humedad en condiciones aerobias, además hay una amplia disponibilidad de ellos.³⁷ La mayor y tal vez única desventaja es la contaminación de los productos con residuos de organoestaño, dada su toxicidad.³⁸ No obstante, se han desarrollado diversas metodologías para evitar la contaminación,³⁹ ya que en ocasiones productos de alto interés industrial solo puede ser sintetizados a gran escala mediante una reacción de acoplamiento de tipo Stille.

Aunque no fue el primero en trabajar con organoestannanos como nucleófilos, John Kenneth Stille sí fue el primero en realizar estudios mecanísticos sobre la reactividad de los compuestos de organoestaño,⁴⁰ sentando las bases de más de 40 años de investigación sobre los diferentes pasos involucrados en el ciclo catalítico. A pesar de que son varios factores por considerar en la cinética de las reacciones de acoplamiento cruzado (polaridad del disolvente, tipo de ligantes, naturaleza de los nucleófilos y electrófilos empleados), el **Esquema 11** muestra el ciclo catalítico simplificado de una reacción de tipo Stille.

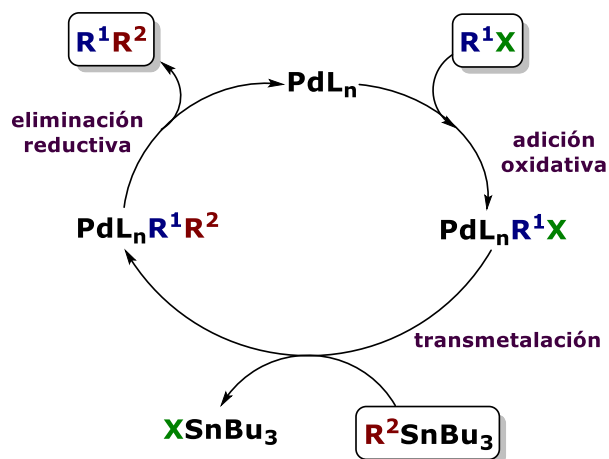
³⁶ Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704–4734.

³⁷ Cordovilla, C.; Bartolomé, C.; Espinet, P. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3040–3053.

³⁸ Arakawa, Y.; Wada, O.; Yu, T. H. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1981**, *60*, 1–7.

³⁹ Young, D. En *Tin Chemistry. Fundamentals, Frontiers, and Applications*; Davies, A. G., Gielen, M., Pannell, K. H., Tiekink, E. R. T., Eds.; Wiley. pp 653–665. **2008**.

⁴⁰ Stille, J. K. *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504 - 519.



Esquema 11. Ciclo catalítico simplificado para una reacción de tipo Stille.

Pueden identificarse tres pasos fundamentales: la adición oxidativa, donde el haluro de arilo aumenta en dos unidades el estado de oxidación del paladio; la transmetalación, donde el sustrato organometálico intercambia otro grupo arilo por el haluro unido al paladio; y la eliminación reductiva, donde se da el acoplamiento entre los dos grupos arilo y el paladio regresa a su estado de oxidación catalíticamente activo. Con base en estos pasos fundamentales, se han empleado una gran variedad de ligantes y fuentes de paladio, y se han hecho modificaciones a la metodología original de Stille, incluso con el uso de aditivos como sales de cobre⁴¹ o de fluoruro de cesio,⁴² los cuales mejoran el proceso de transmetalación⁴³. El uso de iones fluoruro, además de hacer más lábil el enlace estaño-carbono de los organoestano, facilita la purificación de los productos de acoplamiento debido a que los fluoruros de trialquilestaño son insolubles en disolventes polares.⁴⁴

⁴¹ Liebeskind, L. S., Fengi, R. W., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359– 5364.

⁴² Farina, V., Krishnan, B., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585– 9595.

⁴³ Mee, S. P. H., Lee, V., Baldwin, J. E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132.

⁴⁴ Berge, J. M.; Roberts, S. M. *Synthesis*, **1979**, 471–472.

Objetivos

Objetivo general

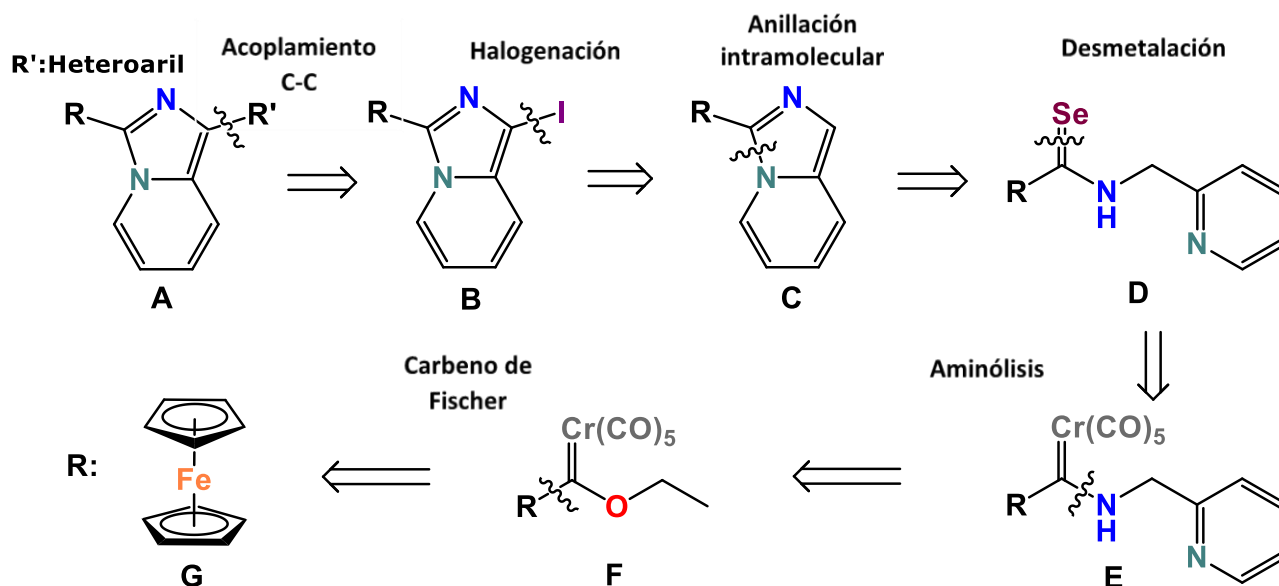
- Desarrollar una metodología que permita sintetizar 3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridinas sustituidas con heterociclos en la posición 1, mediante reacciones de acoplamiento carbono-carbono tipo Stille.

Objetivos particulares

- Sintetizar a la 3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina mediante la anillación intramolecular de la respectiva selenoamida de picolilamina.
- Optimizar la síntesis de la 1-yodo-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina utilizada en las reacciones de acoplamiento carbono-carbono.
- Sintetizar una serie de 1-heteroaril-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridinas mediante una reacción de tipo Stille entre la 1-yodo-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina y reactivos de organoestaño heteroaromáticos.
- Caracterizar mediante técnicas espectroscópicas convencionales todos los compuestos sintetizados.
- Evaluar la actividad biológica de los compuestos sintetizados mediante un ensayo de screening primario frente a distintas líneas celulares de cáncer humano.

Resultados y discusión

Según lo descrito en los antecedentes, se propuso el plan retrosintético para la obtención de 1-heteroaril-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridinas (**Esquema 12**).

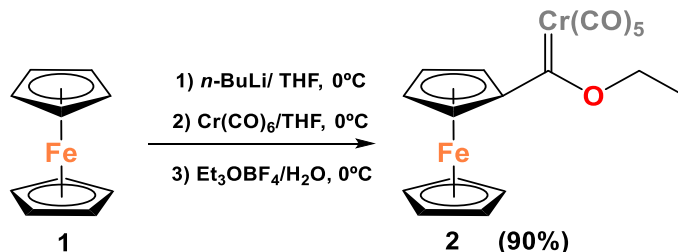


Esquema 12. Plan retrosintético para la preparación de 3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridinas 1 sustituidas.

Se plantea que la heteroaril-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina **A** proviene de la reacción de acoplamiento carbono-carbono (en este caso se optó por la reacción tipo Stille) entre el compuesto halogenado **B** y un reactivo de heteroaril organoestaño. El compuesto halogenado **B** proviene de la yodación de la ferrocenilimidazopiridina **C** obtenida a su vez mediante una reacción de anillación de la selenoamida **D**. Esta última puede ser preparada a través de una reacción de desmetalación del amino carbeno **E**, el cual fue previamente preparado al hacer reaccionar a la 2-picolilamina con el etoxiferrocenil carbeno de Fischer **F**. Por lo tanto, el ferroceno con gran disponibilidad comercial es la materia prima de partida en nuestra ruta de síntesis propuesta.

Síntesis del ferrocenil etoxicarbeno de cromo (0)

En primer término, se llevó a cabo la síntesis del carbeno de Fischer **2** siguiendo la metodología establecida en nuestro grupo de investigación (**Esquema 13**).⁴⁵



Esquema 13. Síntesis del Etoxi ferrocenilcarbena de Fischer **2**.

Esta síntesis consistió en tres etapas: la litación del ferroceno a 0°C, la adición del anión del ferroceno a una suspensión de hexacarbonilo de cromo (0) y la alquilación del intermediario acil-metalato utilizando tetrafluoroborato de trietiloxonio. Mediante espectroscopía de RMN ¹H se confirmó la identidad del carbena **2** (**Figura 10**), coincidiendo con lo reportado en la literatura.⁴⁵ Pueden observarse las señales en 4.23, 4.77 y 4.99 correspondientes al ferroceno monosustituido, así como las correspondientes al grupo etilo en 1.61 y 5.04 ppm.

⁴⁵ López-Cortés, J.G.; Contreras de la Cruz, L.F.; Ortega-Alfaro, M.C.; Toscano, R.A.; Álvarez-Toledano, C.; Rudler, H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2229.

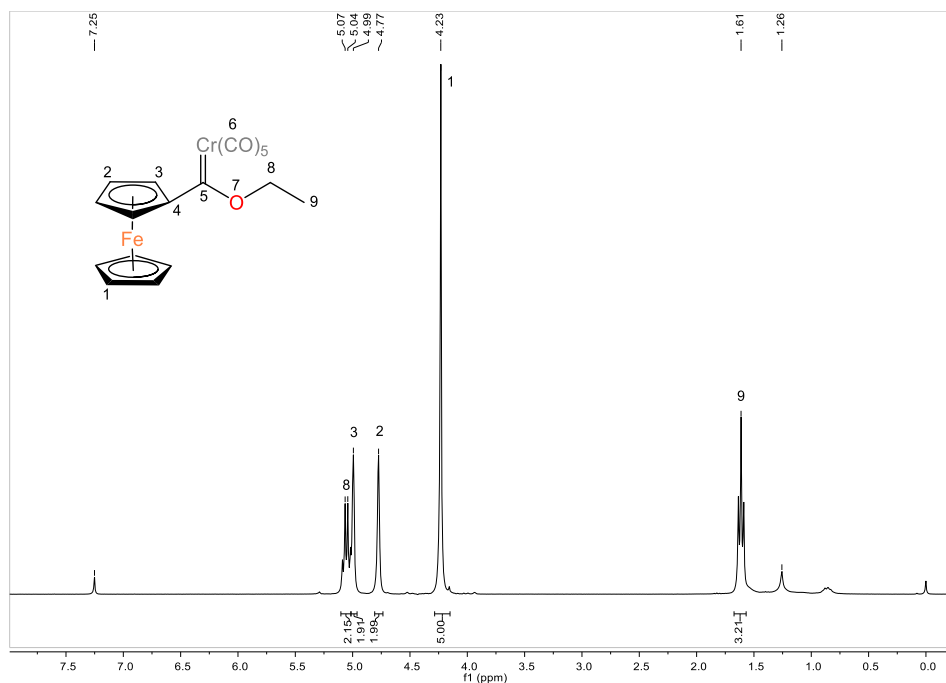
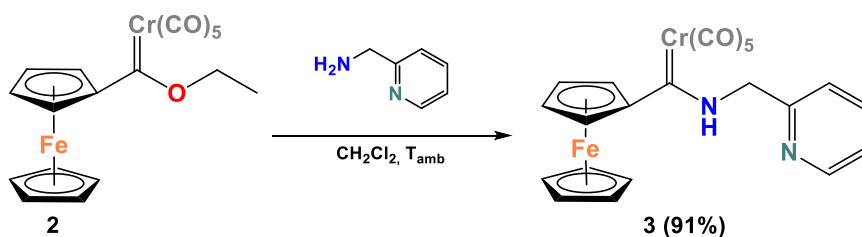


Figura 10. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) del carbeno **2**.

Síntesis de la ferrocenil selenoamida

De acuerdo con el esquema retrosintético planteado, el siguiente paso consistió en la preparación del amino carbeno **3** mediante una reacción de aminólisis del carbeno **2**, empleando a la 2-picolilamina como nucleófilo (**Esquema 15**). El rendimiento de esta reacción fue excelente y el producto fue caracterizado por RMN ¹H.



Esquema 15. Reacción de aminólisis con picolilamina.

La reacción de aminólisis proporciona un buen rendimiento después de purificar. Al igual que con el carbeno **2**, el aminocarbeno **3** fue caracterizado mediante espectroscopía de RMN ^1H (**Figura 11**).

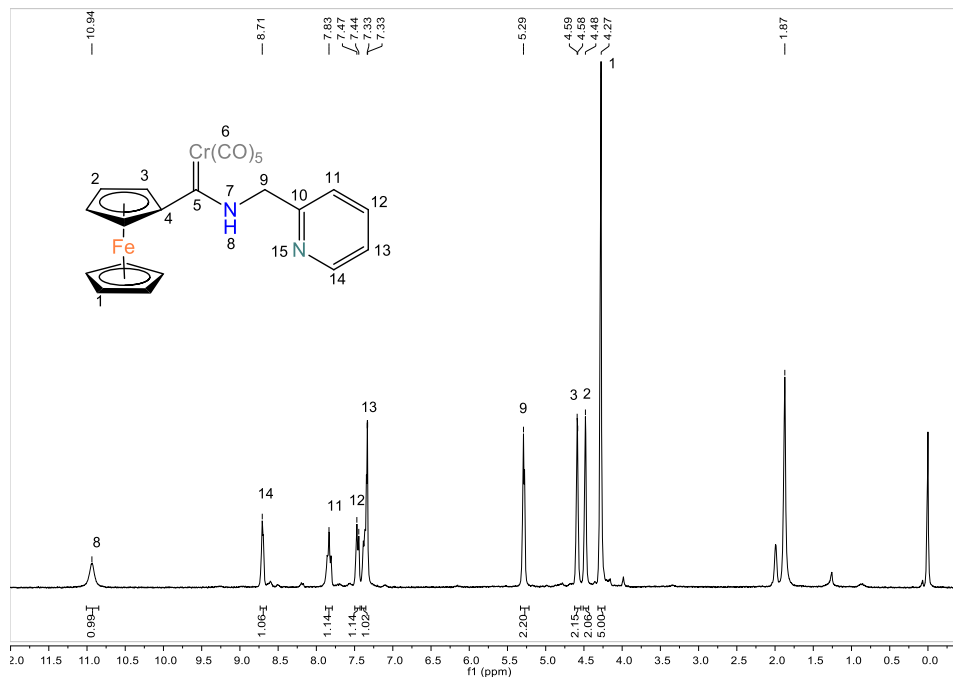
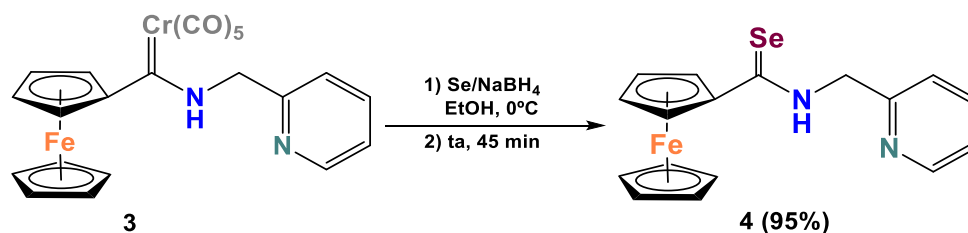


Figura 11. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del aminocarbeno **3**.

Para efectuar la reacción de desmetalación seleniurativa del amino carbeno **3**, se siguió el protocolo desarrollado por nuestro grupo de investigación.⁴⁶ Este consistió en el tratamiento del aminocarbeno con una mezcla equimolar de borohidruro de sodio y selenio suspendidos en etanol a temperatura ambiente (**Esquema 16**). De esta manera, se logró obtener a la selenoamida **4** con un rendimiento prácticamente cuantitativo. El compuesto fue utilizado para su caracterización por RMN ^1H , observándose las señales del fragmento de picolilamina y el patrón de señales de ferroceno monosustituido.

⁴⁶ Gutiérrez-Hernández, A.I.; López-Cortés, J.G.; Ortega-Alfaro, M.C.; Ramírez-Apan, T.; Cázares-Marinero, J.J.; Toscano, R.A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4652–4663.

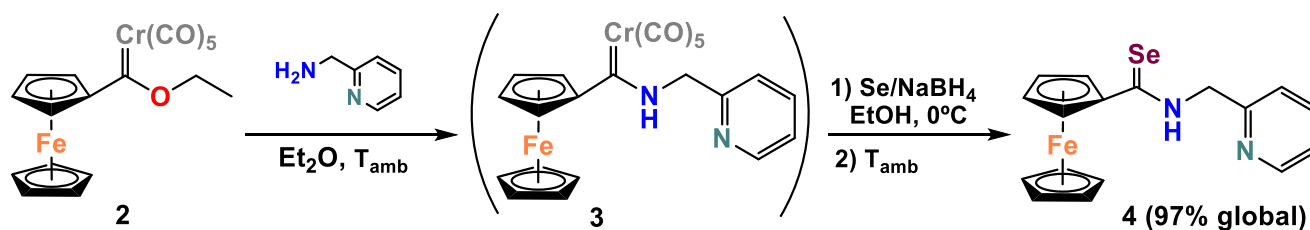
Resultados y discusión



Esquema 16. Desmetalación seleniurativa del aminocarbeno **3**.

Durante la formación de la mezcla selenante, la temperatura aumenta considerablemente, por lo que es muy importante controlar estos cambios con un baño de hielo y una adición lenta del selenio elemental a la suspensión de borohidruro de sodio.

Cabe mencionar que la reacción de desmetalación es prácticamente cuantitativa, e incluso da un excelente rendimiento sin la necesidad de purificar en columna cromatográfica el aminocarbeno **3** (**esquema 17**).



Esquema 17. Preparación de la ferrocenil selenoamida a partir del carbeno **2**.

La **Figura 12** muestra el espectro de RMN ^1H que confirma la identidad de la ferrocenil selenoamida con picolilamina.

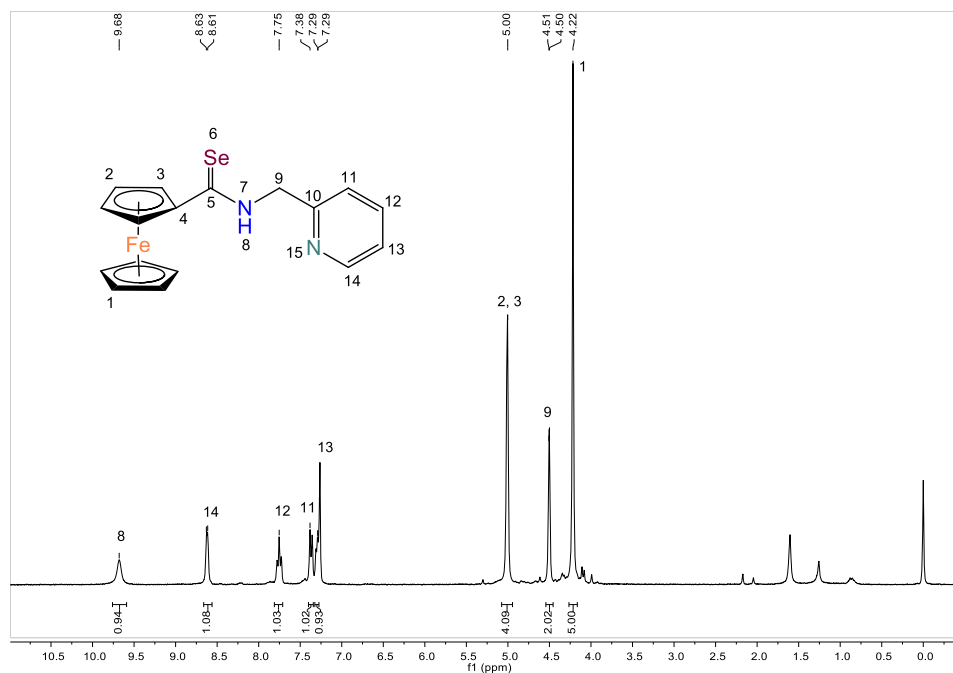


Figura 12. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la ferrocenil selenoamida.

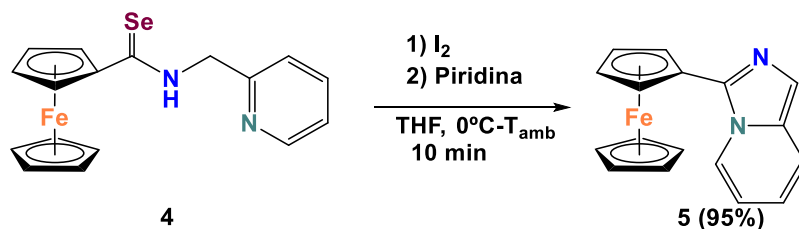
Síntesis de la 3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina

Nuestro grupo de investigación ha realizado estudios para conocer la reactividad de las selenoamidas⁴⁷ provenientes de diferentes sistemas aromáticos, incluyendo el ferroceno. Derivado de estos estudios, se encontró que al tratar a las selenoamidas con diferentes agentes oxidantes en presencia de piridina se promovía una reacción de anillación intramolecular, dando como productos a las 3-aryl/heteroarylimidazo[1,5-a]piridinas.

En el caso de la selenoamida **4**, el mayor rendimiento del producto de anillación fue alcanzado cuando se utilizó yodo elemental como agente oxidante y THF como disolvente (**Esquema 18**).

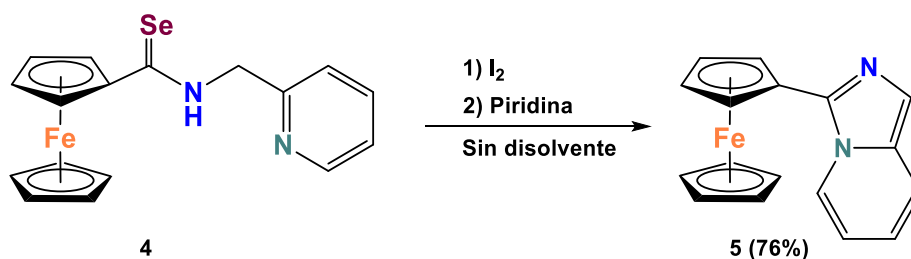
⁴⁷ Ramírez Gómez, J. A. "Anillación intramolecular de selenoamidas promovida por I_2 " Tesis de Maestría. UNAM, 2013.

Resultados y discusión



Esquema 18. Optimización de la síntesis de la ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina.

La elevada reactividad de la selenoamida **4** permitió desarrollar un protocolo de anillación en ausencia de disolvente (**Esquema 19**). El rendimiento de esta reacción (76%) fue bueno considerando la simplicidad del método, ya que sólo fue necesario triturar en un mortero la selenoamida y el yodo en cantidades equivalentes previo a la adición de la piridina. Después de un minuto más de molienda la reacción se completa.



Esquema 19. Síntesis de 3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina **5** sin disolvente.

En la **figura 13** se muestra el espectro de RMN ¹H que confirma la identidad del compuesto **5**.

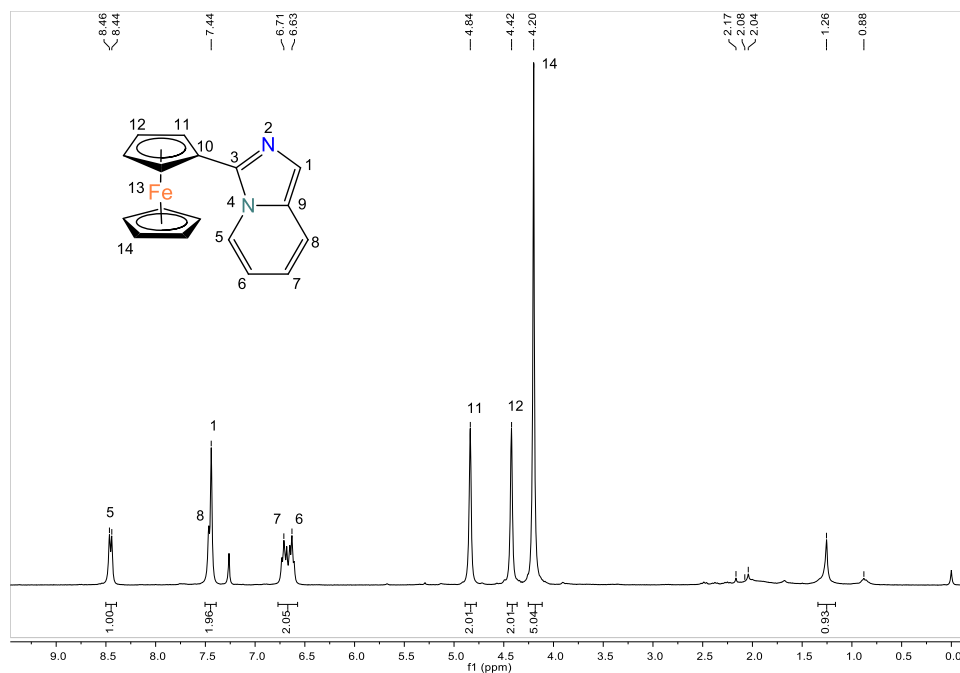


Figura 13. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina **5**.

Del espectro anterior destaca el singulete que aparece a 7.44 ppm y que corresponde al protón de la posición 1 del esqueleto base de imidazopiridina. Esta señal es de gran utilidad para confirmar la sustitución del protón por otro átomo o grupo funcional, alcanzando apenas a diferenciarse de la señal de 7.47 ppm asignada al protón con etiqueta H-8.

En el espectro de RMN ¹³C (**Figura 14**) claramente se observan las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios en 136.74 (C-3), 131.22 (C-9) y 75.36 (C-10) ppm. Encontramos las señales del ferroceno monosustituido de 67.2 a 75.4 ppm y las del sistema de imidazopiridina de 112.5 a 136.7 ppm.

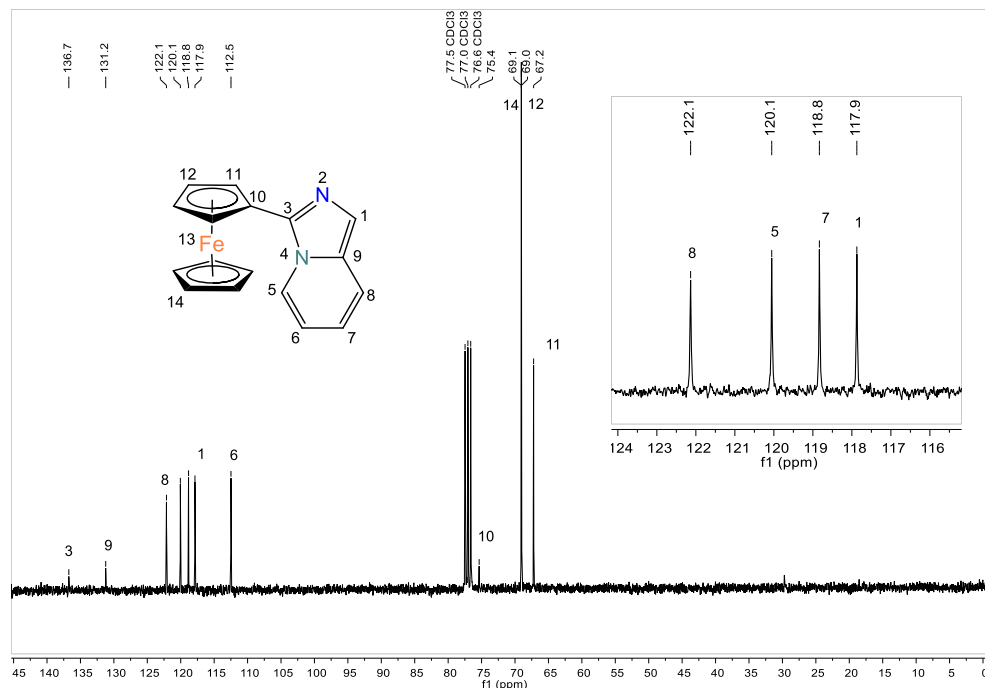


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la ferrocenilimidazopiridina.

Asimismo, se obtuvo el espectro de masas (FAB^+) del compuesto (**Figura 15**), en el que se aprecia un pico m/z 302 que corresponde al ion molecular.

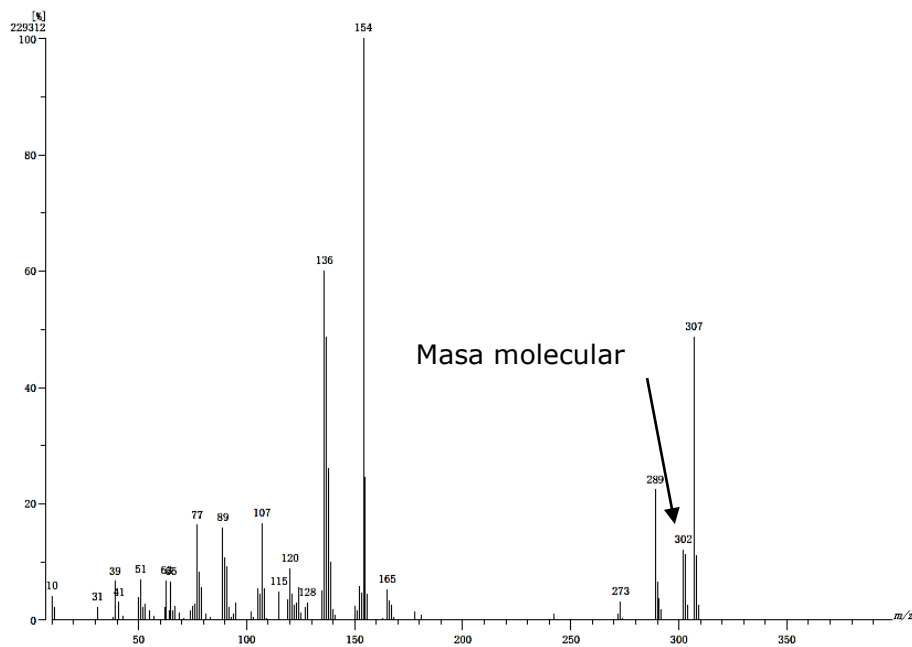
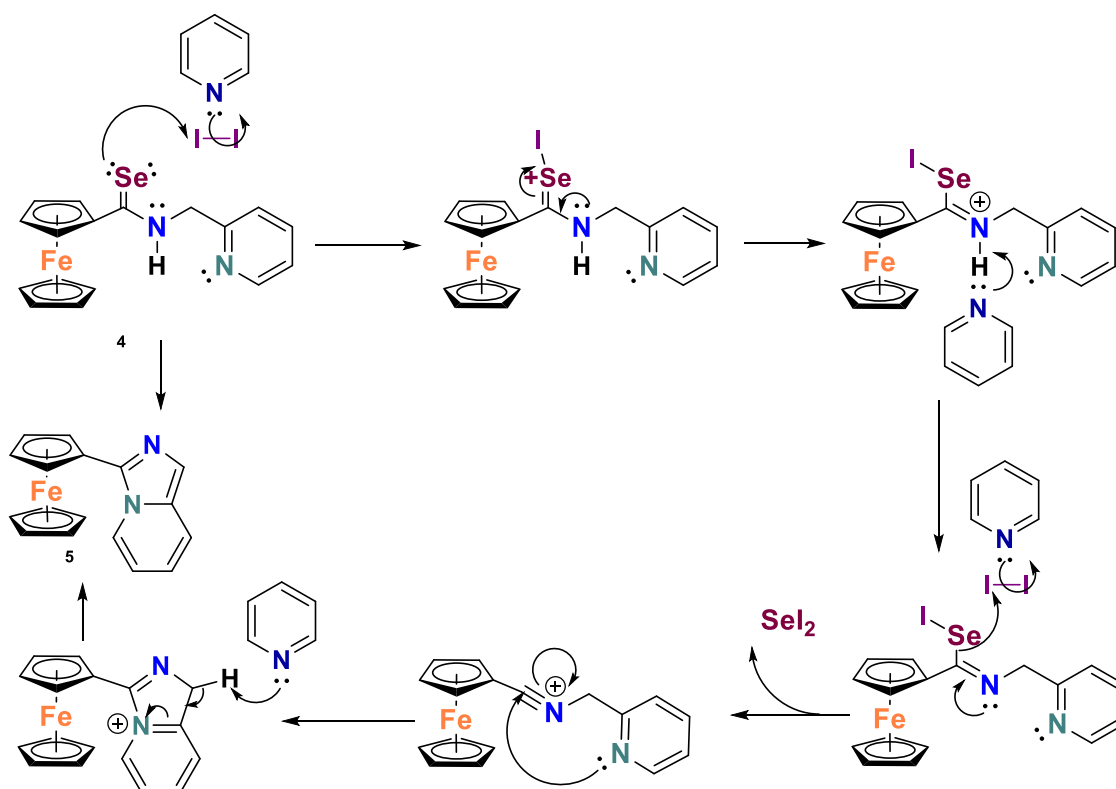


Figura 15. Espectro de masas de la 3-ferrocenilimidazopiridina

El **esquema 20** presenta un mecanismo de reacción propuesto mediante el cual puede llevarse a cabo la anillación oxidativa promovida por yodo. Como podemos observar, se forma un aducto entre la piridina y el yodo, de manera que se produce una especie catiónica de selenio. Después de un rearrreglo a una especie iminio, se da la abstracción de un protón por parte de la piridina y un nuevo ataque del selenio al aducto de yodo y piridina. La formación de la especie propuesta como SeI_2 produce un isonitrilo susceptible al ataque nucleofílico intramolecular.

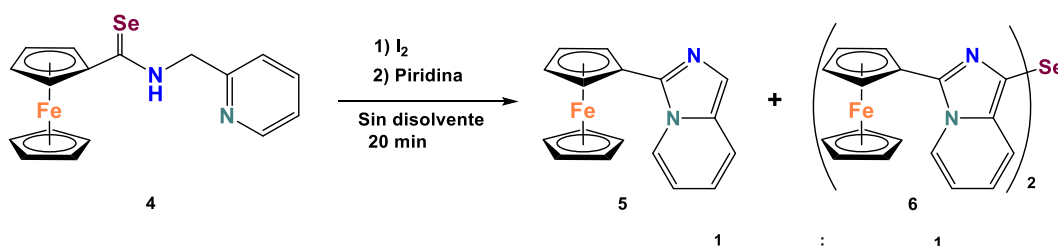


Esquema 20. Mecanismo de reacción propuesto para la anillación intramolecular de la ferrocenilselenoamida promovida por yodo.

Resultados y discusión

Aunque no existe mucha evidencia acerca de estas especies de selenio y yodo, algunos estudios afirman que en disolución existen equilibrios de la forma $n\text{Se} + \text{I}_2 = \text{Se}_n\text{I}_2$, lo cual permite suponer que la especie saliente es SeI_2 .⁴⁸

Cabe resaltar que, un mayor tiempo de molienda, después de adicionar la piridina, disminuye considerablemente el rendimiento de la reacción, debido a la formación del dímero de selenio correspondiente en una proporción 1:1 (**Esquema 21**).



Esquema 21. Obtención de la imidazopiridina y selenuro de imidazopiridina.

El selenuro de bis(3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina) **6** fue caracterizado también por espectroscopía de RMN de ¹H y ¹³C (**Figuras 16 y 17**). Como se mencionó anteriormente, una evidencia contundente de la sustitución del átomo de hidrógeno de la posición 1 del esqueleto de la imidazo[1,5-*a*]piridina, es la desaparición de la señal en 7.44 ppm, tal como se observa en el espectro del compuesto **6** (**Figura 16**).

⁴⁸ Xu, Z. *Recent Developments in binary halogen-chalcogen Compounds*, En *Handbook of chalcogen Chemistry. New perspectives in sulfur, selenium and tellurium*. Devillanova, F. (editor) Royal Society of Chemistry, **2006**. pp. 463

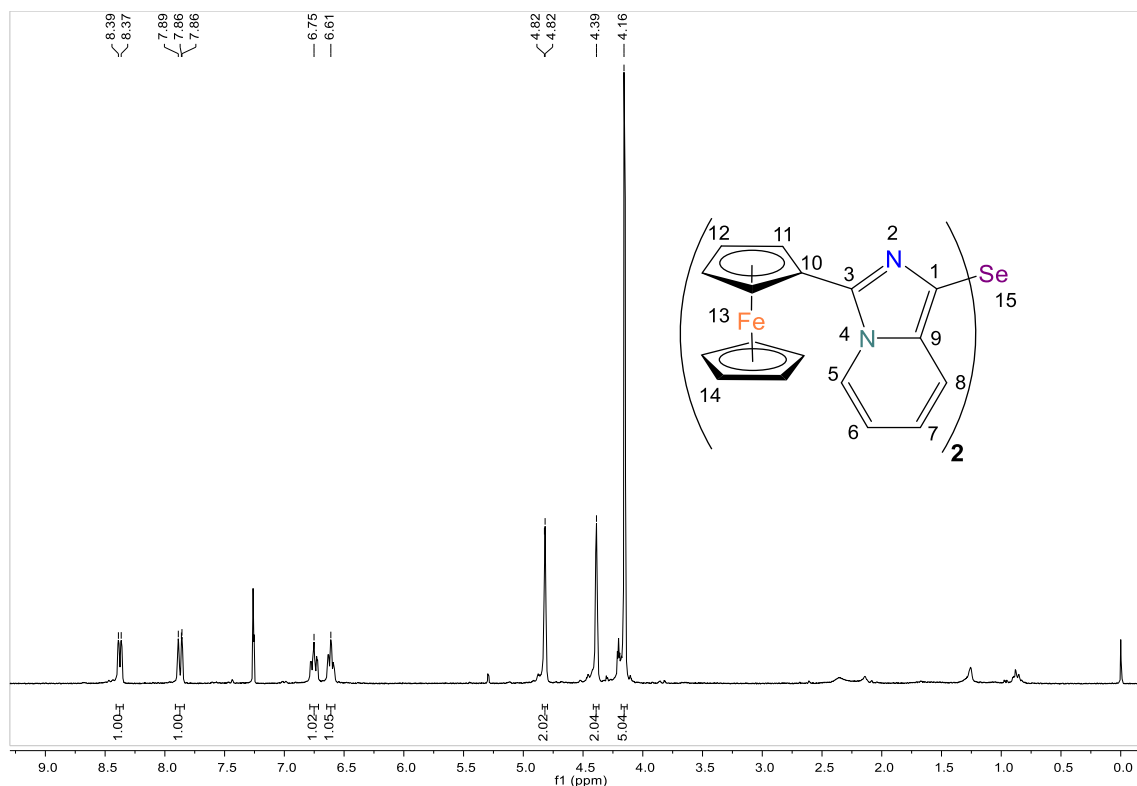


Figura 16. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) del selenuro de ferrocenilimidazopiridina.

Por su parte, el espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 17**) muestra cinco carbonos cuaternarios mientras que en el espectro de masas (**Figura 18**) se aprecia un pico m/z 683 correspondiente al ion molecular de masa $M+1$.

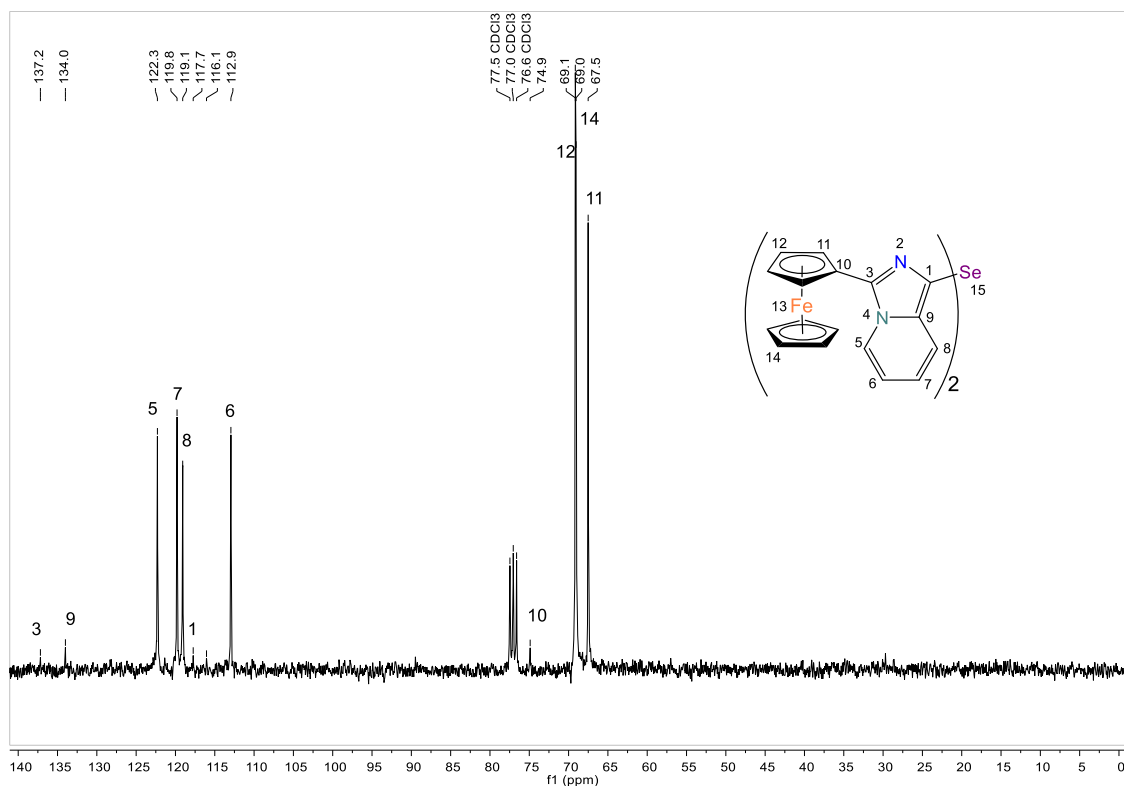


Figura 17. Espectro de RMN ¹³C del selenuro de ferrocenilimidazopiridina

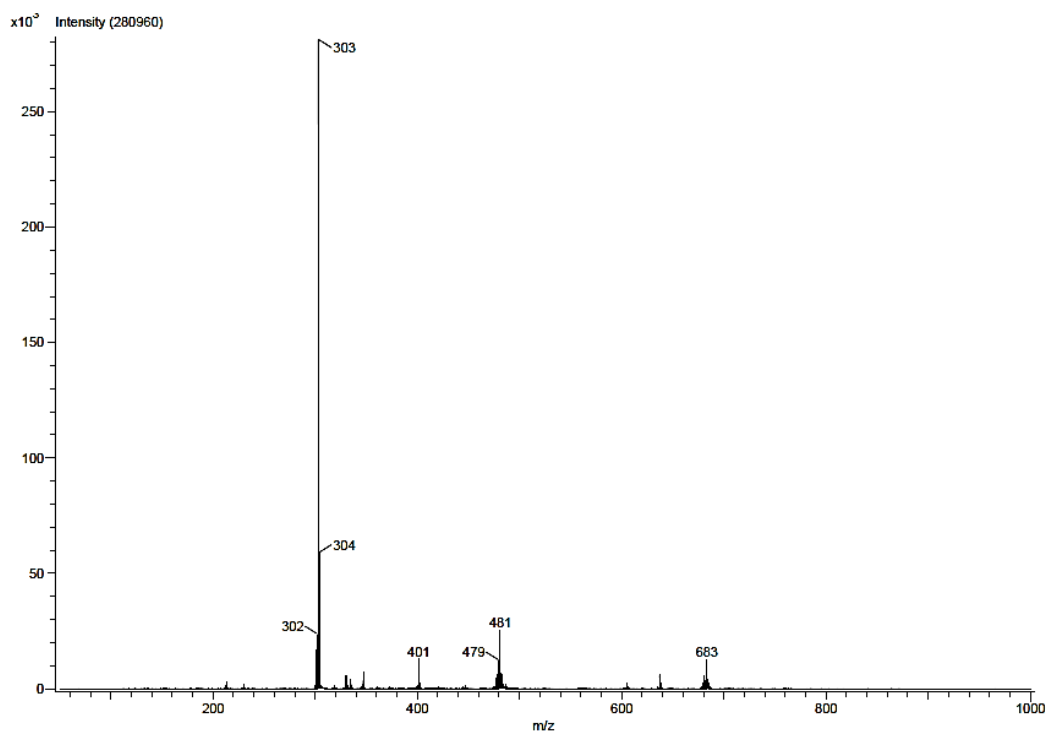
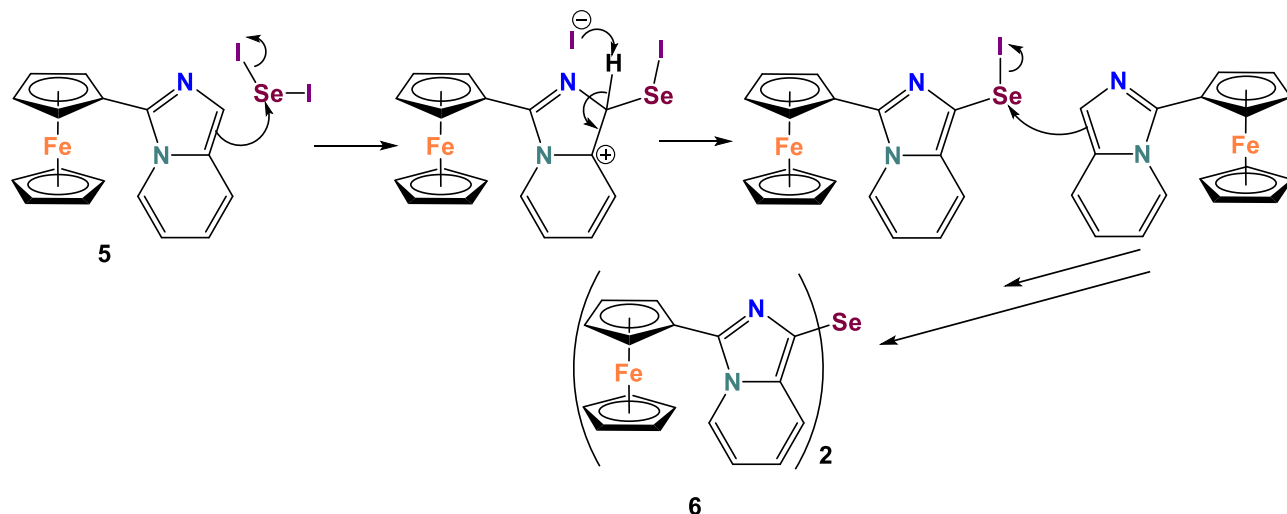


Figura 18. Espectro de masas DART del selenuro de ferrocenilimidazopiridina.

Resultados y discusión

La formación del selenuro **6** puede explicarse con la presencia de la especie SeI_2 propuesta en el mecanismo de anillación, mediante una sustitución electrofílica:



Esquema 21. Mecanismo de reacción propuesto para la obtención del selenuro **6**.

Es probable que, al tener un mejor control de la temperatura en el método en disolución, en comparación con la metodología de molienda, se favorece la obtención de la ferrocenilimidazopiridina **5**.

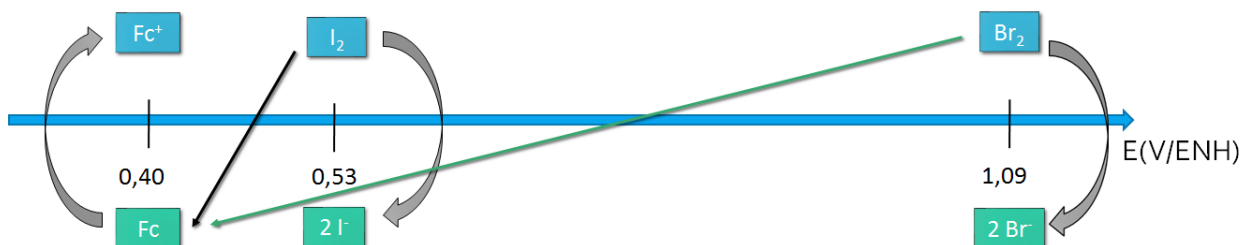
Síntesis de la 1-yodo-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina

Siguiendo con el plan retrosintético, el siguiente paso consistió en funcionalizar la ferrocenilimidazopiridina mediante una halogenación para posteriormente llevar a cabo la reacción de acoplamiento carbono-carbono.

Dado que para los acoplamientos catalizados por paladio los haluros de arilo suelen ser de bromo o yodo, se optó por hacer la yodación tomando en cuenta las propiedades electroquímicas del ferroceno. En presencia de yodo el

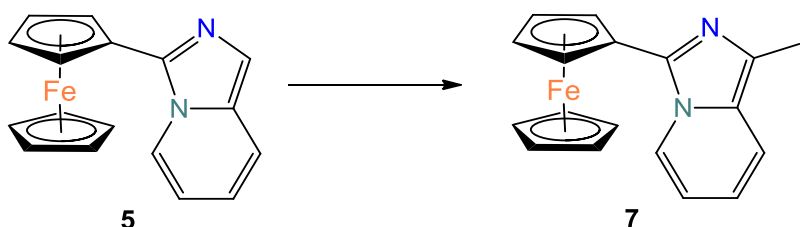
Resultados y discusión

ferroceno puede oxidarse; y la reacción de oxidación del ferroceno es aún más cuantitativa si el agente oxidante es bromo en lugar de yodo (**Esquema 22**).⁴⁹



Esquema 22. Diagrama de potenciales redox del ferroceno frente a yodo y bromo.

Con base en lo anterior, se procedió a la búsqueda de las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción de yodación de la ferrocenilimidazopiridina **5** (**Esquema 23** y **Tabla 1**).



Esquema 23. Yodación de la ferrocenilimidazopiridina **5**.

Tabla 1. Condiciones de reacción para la yodación del compuesto **5**.

Fuente de yodo	Cantidad (equivalentes)	Atmósfera	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Disolvente	%R
I ₂	3	Aire	70	90	THF	15
I ₂	1	N ₂	70	90	THF	20
NIS	1	Aire	20	30	Dicloroetano	26
NIS	1	Aire	20	60	Dicloroetano	23

Aunque en todos los ensayos se obtuvieron bajos rendimientos, se eligió a la *N*-yodo-succinimida para continuar con la optimización de la reacción de

⁴⁹ Connelly, N. G.; Geiger, W. E. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2, 877–910.

Resultados y discusión

yodación, debido a que con este reactivo se requirió de una temperatura de reacción menor que la usada con el yodo.

Adicionalmente se caracterizó el producto obtenido por espectroscopía de RMN ^1H (**Figura 19**), ^{13}C (**Figura 20**) y espectroscopía de masas (**Figura 21**).

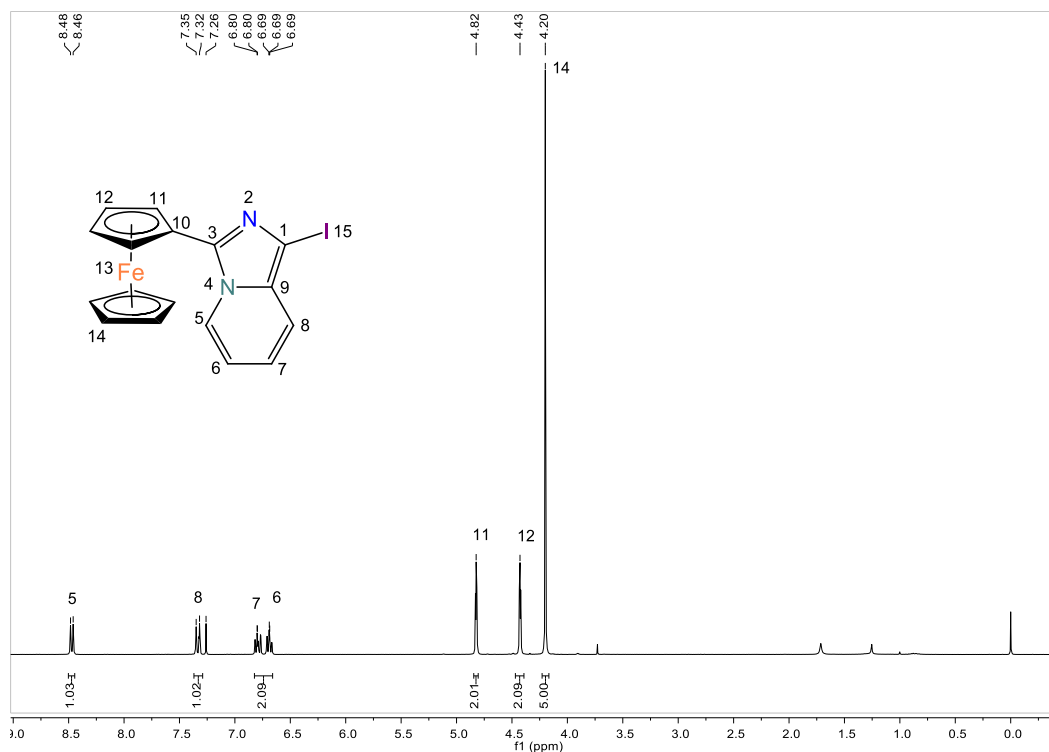


Figura 19. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la yodo-ferrocenilimidazopiridina **7**.

En el espectro de RMN de ^1H no se observa la señal en 7.44 ppm correspondiente al átomo de hidrógeno en la posición 1 de la materia prima, lo que confirma la incorporación de un nuevo grupo en esa posición. Además, las señales correspondientes a los protones 6 y 7, en el compuesto **7**, se observan con mayor resolución en comparación con los equivalentes del compuesto **5**.

En el espectro de RMN de ^{13}C se logran apreciar cuatro señales en 139.20 (C-3), 133.06 (C-9), 74.33 (C-1) y 73.12 (C-10) ppm, correspondientes a los carbonos cuaternarios.

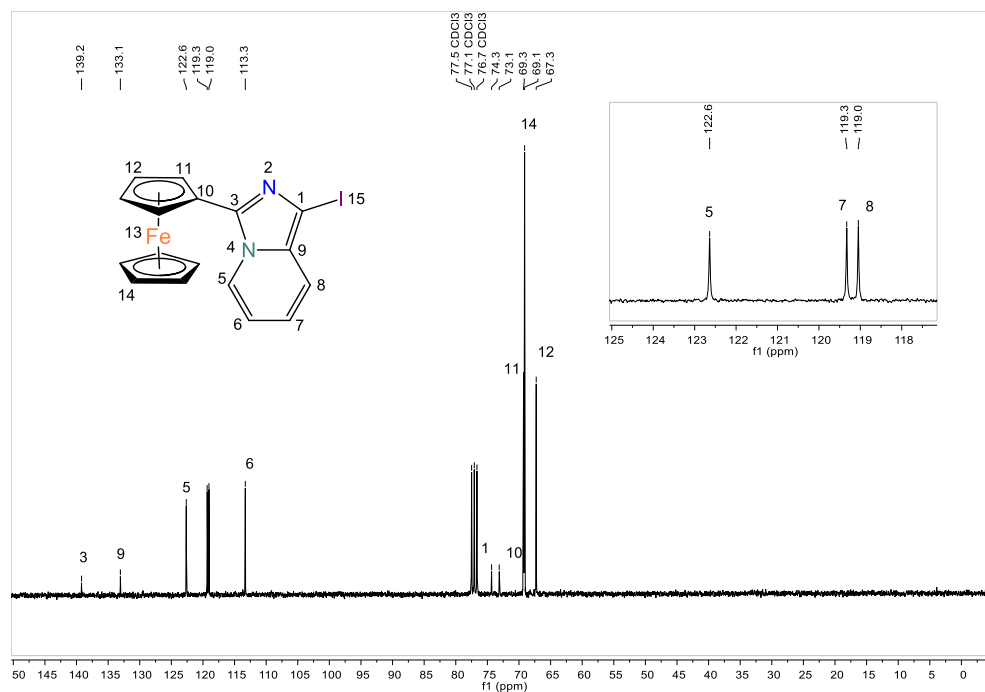


Figura 20. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) del yoduro **7**.

Por su parte, el espectro de masas (FAB^+ , **Figura 21**) muestra un pico en m/z 428 que corresponde con el ion molecular de la yodo-ferrocenilimidazopiridina **7**. La masa exacta observada de este compuesto fue de 427.9465 m/z , siendo la calculada 427.9473 m/z .

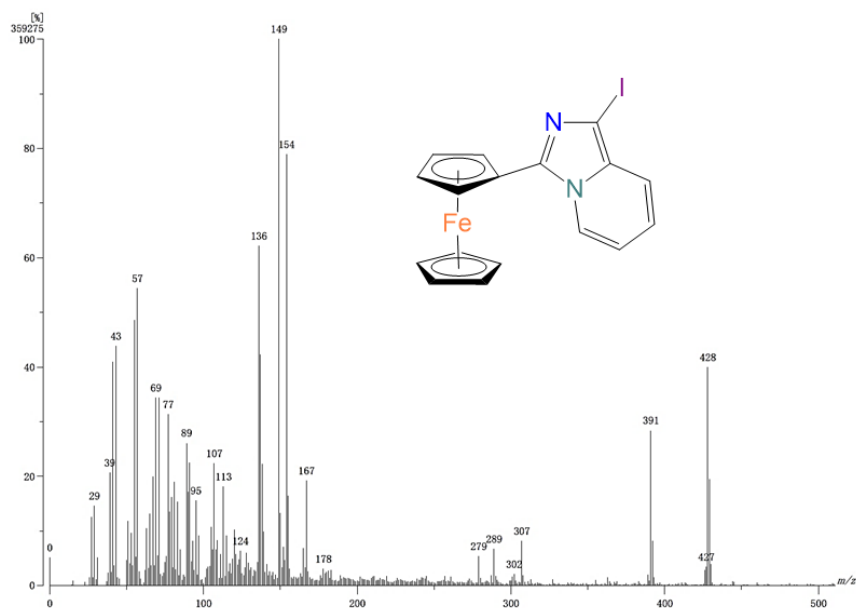
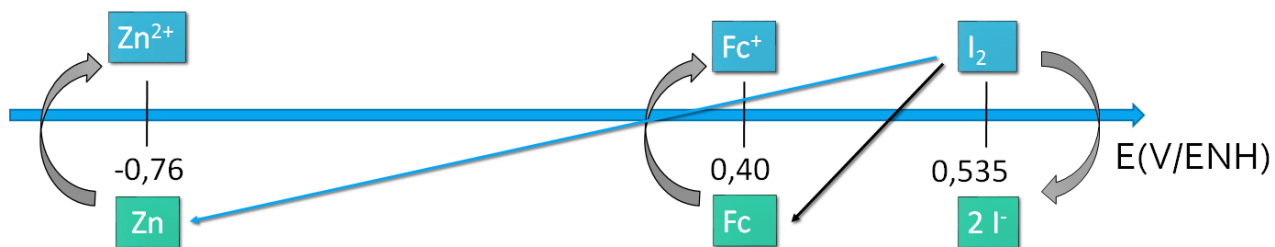


Figura 21. Espectro de masas de la 1-yodo-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina.

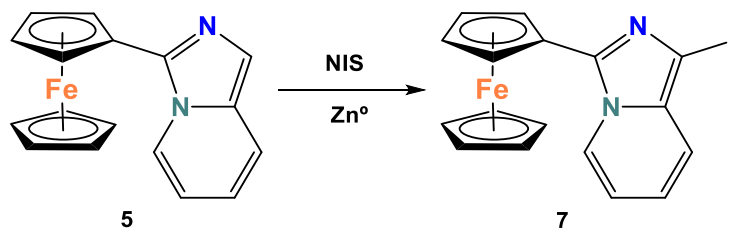
Considerando que la oxidación del ferroceno puede conducir a una disminución en el rendimiento de la reacción de yodación del compuesto **5**, se decidió incluir un agente reductor de sacrificio, específicamente zinc en polvo. Este metal tiene un potencial estándar de reducción de -0.76 V/ENH, siendo considerablemente mucho más reductor que, al menos, el ferroceno por sí mismo (**esquema 24**). Este hecho haría en un principio más cuantitativa la reacción de oxidación del zinc por parte del yodo, que la de oxidación del ferroceno.



Esquema 24. Diagrama de potenciales redox de zinc y ferroceno frente a yodo.

Resultados y discusión

Para comprobar lo anteriormente expuesto, se realizaron varios experimentos en los que se utilizó *N*-yodosuccinimida como fuente de yodo y zinc en polvo como agente reductor de sacrificio (**Esquema 25** y **Tabla 2**).



Esquema 25. Yodación del compuesto **5** empleando Zn y NIS.

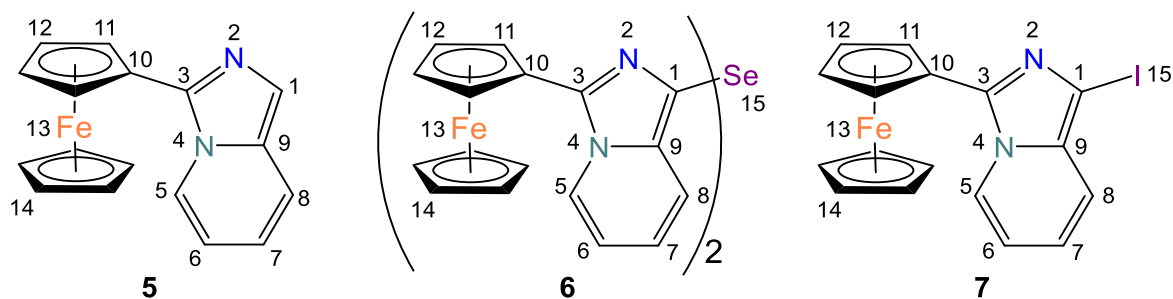
Tabla 2. Condiciones de reacción para la yodación del compuesto **5** usando zinc.

NIS (eq)	Zn ⁰ (eq)	Disolvente	Tiempo (min)	Temperatura	%Rendimiento
1.1	0	DMF	70	Ambiente	28
1.5	2	1, 2-dicloroetano	45	Ambiente	36
1	5	1, 2-dicloroetano	40	Ambiente	63
1	6	1, 2-dicloroetano	45	Ambiente	71
1	6	1, 2-dicloroetano	25	0°C	84

En la **Tabla 2** se muestra que el rendimiento más alto se alcanzó cuando la reacción se llevó a cabo a 0°C, empleando 1 equivalente de NIS y 6 equivalentes de zinc en polvo bajo una atmósfera inerte, confirmando la hipótesis de que la oxidación del ferroceno disminuía el rendimiento de la yodación.

A manera de resumen, en la **Tabla 3** se muestran los desplazamientos químicos en RMN de ¹H y ¹³C del núcleo de la imidazo[1,5-*a*]piridina de los compuestos **5**, **6** y **7**.

Tabla 3. Desplazamientos químicos de los compuestos **5**, **6** y **7**.



Átomo	Compuesto 5 (ppm)	Compuesto 6 (ppm)	Compuesto 7 (ppm)
H-1	7.44	-	-
H-5	8.45	8.37	8.47
H-6	6.63	6.61	6.69
H-7	6.71	6.75	6.80
H-8	7.47	7.86	7.33
C-1	117.87	117.74	74.33
C-3	136.74	137.18	139.20
C-5	120.06	122.29	122.64
C-6	112.48	112.95	113.30
C-7	118.83	119.80	119.33
C-8	122.13	119.08	119.05
C-9	131.22	134.00	133.06

La diferencia más significativa se observa en el desplazamiento químico del C-1, ya que cuando este carbono no está sustituido como en el caso del compuesto **5**, la señal correspondiente aparece en 117.87 ppm, mientras que, al estar sustituido tanto por el selenio como por el yodo, la señal de ese mismo carbono aparece en campo más alto.

Síntesis de las 1-heteroaril-ferrocenilimidazopiridinas

Una vez optimizada la síntesis del haluro de la ferrocenilimidazopiridina, se procedió a realizar las reacciones de acoplamiento con heterociclos para obtener a las 1-heteroaril-3-ferrocenilimidazopiridinas deseadas. Para ello, se eligió una metodología basada en un acoplamiento de tipo Stille sin disolvente.⁵⁰

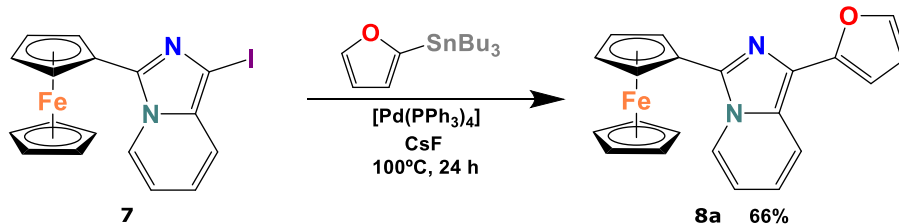
Se comenzó con los reactivos de organoestaño de furano y tiofeno, el 2-furiltributilestaño y el 2-tieniltributilestaño, debido a su disponibilidad comercial, y para comparar el comportamiento entre ambos reactivos de heterociclos análogos. En primer término, se llevó a cabo el acoplamiento con el reactivo de organoestaño 2-furiltributilestaño comercialmente disponible, bajo las condiciones de reacción que se muestran en el **Esquema 26**. La reacción procedió con un buen rendimiento y se obtuvo un compuesto cristalino anaranjado, el cual se analizó por espectroscopía de ¹H (**Figura 22**). Pueden observarse las tres señales del furano monosustituido, que aparecen en 6.52 (H-19), 6.78 (H-18) y 7.50 (H-17) ppm.

Para evitar la contaminación del producto **8a** con tributilestaño se optó por hacer extracciones con hexano y acetonitrilo⁵¹, de tal forma que el reactivo de organoestaño y la ferrocenilimidazopiridina **8a** quedaran repartidos en la fase no polar y la fase polar, respectivamente.

⁵⁰ Gribanov, P. S., Golenko, Y. D., Topchiy, M. A., Minaeva, L. I., Asachenko, A. F., Nechaev, M. S., *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 120– 125.

⁵¹ Le Grogneq, E.; Chrétien, J.M.; Zammattio, F., Quintard, J.P. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 18, 10207-10260.

Resultados y discusión



Esquema 27. Síntesis de 1-fur-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina mediante acoplamiento carbono-carbono.

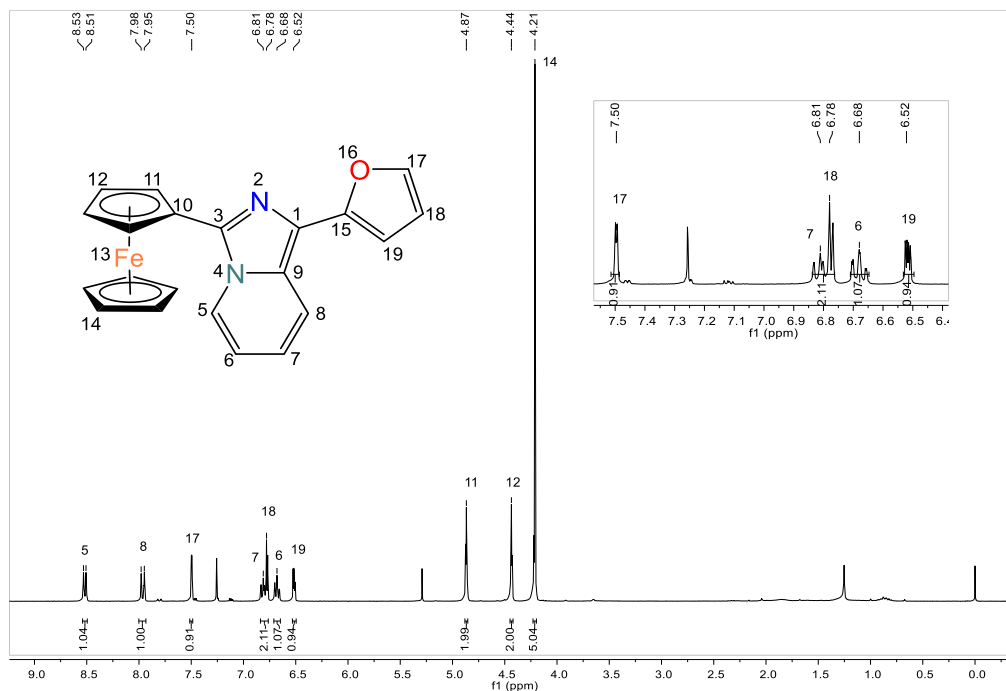


Figura 22. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la 1-fur-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina.

Asimismo, el compuesto se caracterizó por RMN ^{13}C (**Figura 23**) y mediante un experimento HSQC se logró la asignación de todos los átomos de hidrógeno y de carbono del compuesto **8a** (**Figura 24**).

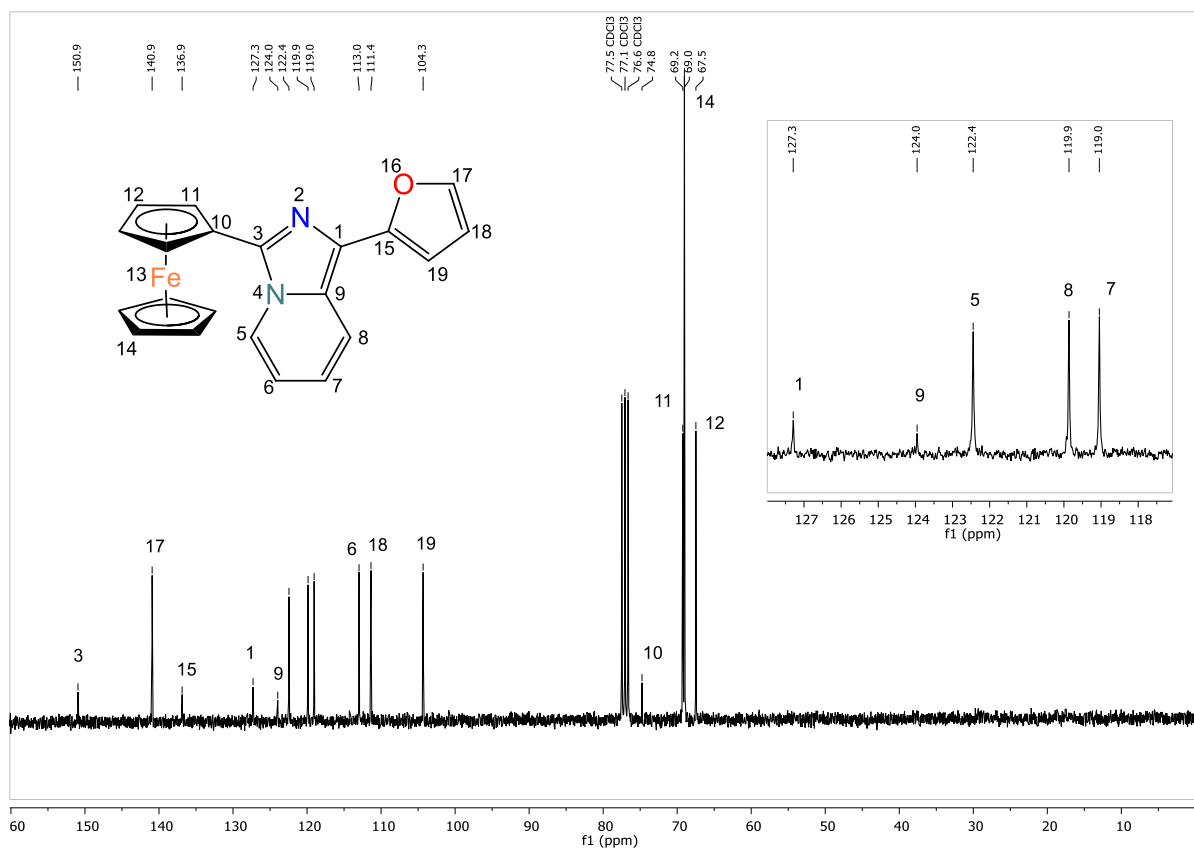


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la 1-fur-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina.

En el espectro HSQC de la **Figura 24** se logran apreciar las correlaciones de las señales de ^1H y ^{13}C , representadas como coordenadas. Pueden distinguirse las señales de cada fragmento de la molécula, y en particular las señales del furano pudieron ser asignadas de acuerdo con los espectros de los **Figuras 22** y **23**.

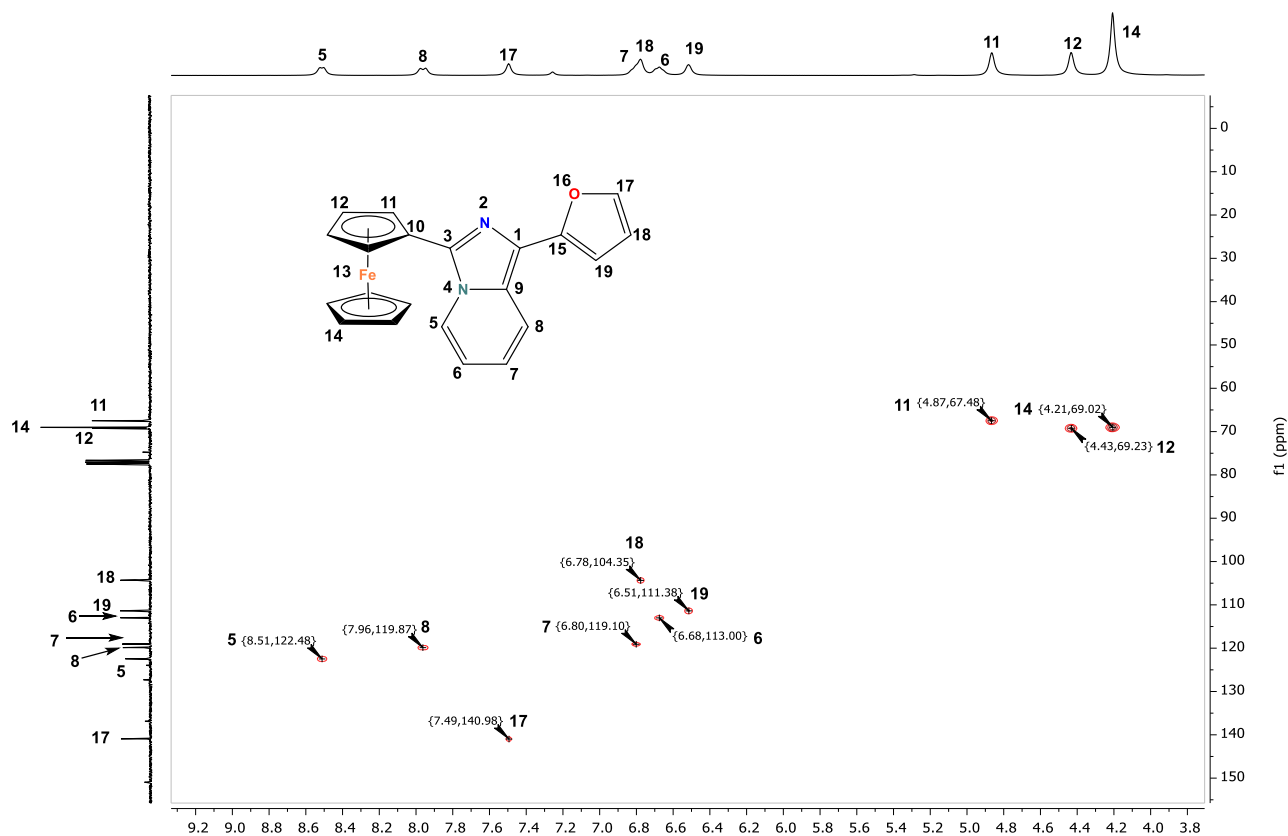


Figura 24. Espectro de RMN HSQC de la 1-fur-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina.

Adicionalmente, se realizó un análisis de espectroscopía de masas de baja resolución mediante la técnica de impacto electrónico (EI^+), en donde puede verse un pico de m/z 368 y de abundancia relativa del 100%, que corresponde al ion molecular del compuesto **8a** (Figura 25). Esta masa molecular fue confirmada con un análisis de masas de alta resolución empleando la técnica FAB+ en donde se observó una m/z 368.0617.

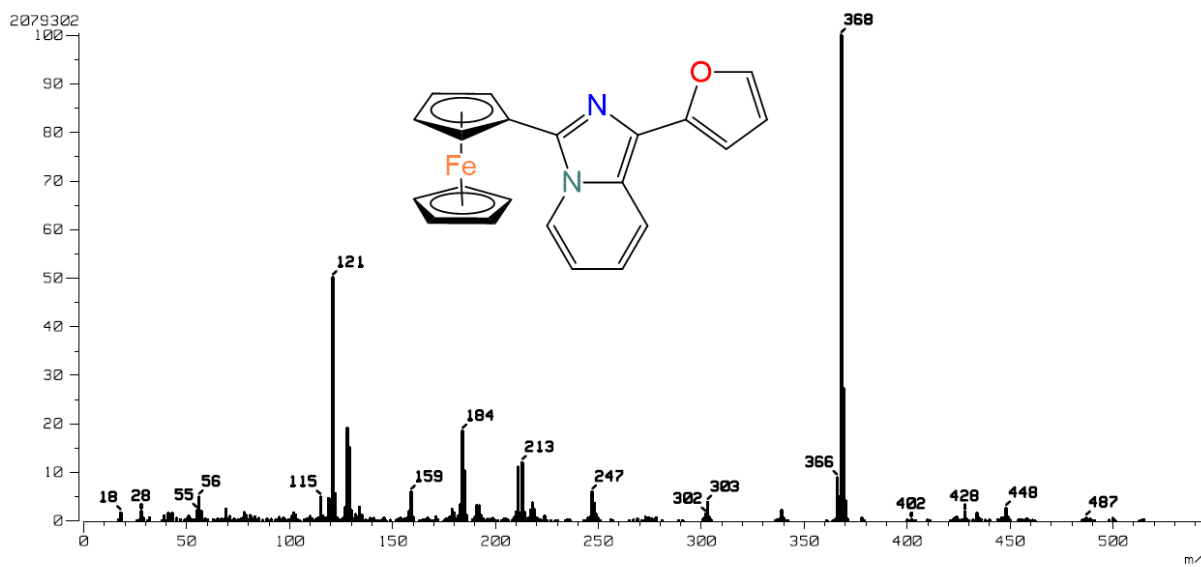
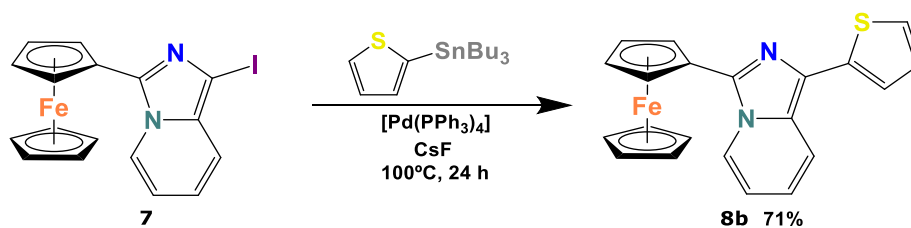


Figura 25. Espectro de masas EI⁺ del compuesto **8a**.

Posteriormente, se llevó a cabo la síntesis de la ferrocenilimidazopiridina sustituida con tiofeno siguiendo la metodología empleada para preparar al compuesto **8a**, modificando únicamente el reactivo de organoestaño (**Esquema 28**).



Esquema 28. Síntesis de 1-tien-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina mediante acoplamiento carbono-carbono.

Tal y como ocurrió con el compuesto **8a**, las extracciones con el sistema hexano/acetonitrilo permitieron eliminar las impurezas de organoestaño. Después de su purificación por columna cromatográfica, el compuesto **8b** fue obtenido como un sólido anaranjado con un rendimiento ligeramente mayor al del compuesto análogo sustituido con furano (71%).

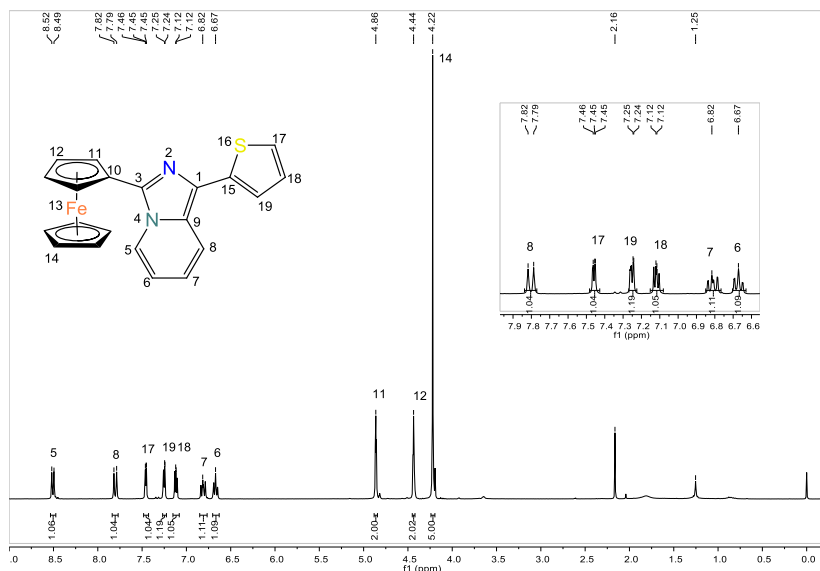


Figura 26. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la 1-tien-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina.

En el espectro de RMN de ^1H pueden observarse las tres señales correspondientes el tiofeno monosustituido perfectamente definidas en 7.12 (H-18), 7.24 (H-19) y 7.43 (H-17) ppm.

Para efectuar la asignación de cada tipo de protón y carbono (**Figura 27**) en la molécula recurrimos nuevamente a un experimento HSQC.

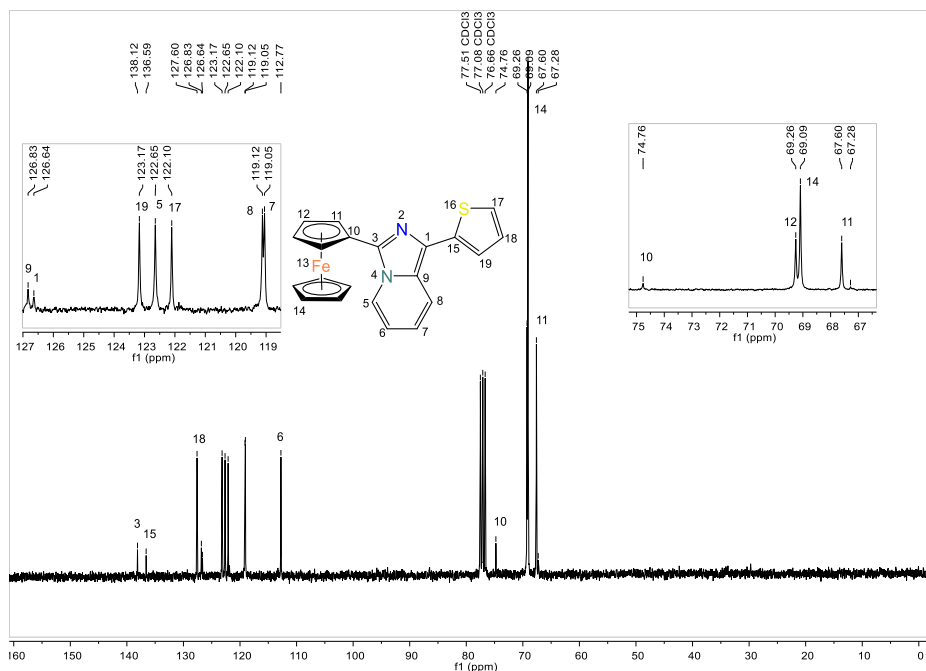


Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de la 1-tien-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina.

Resultados y discusión

Por otro lado, en el espectro de masas de baja resolución (EI^+) (**Figura 28**) se aprecia el pico base a m/z 384 que corresponde al ion molecular del compuesto **8b**. En el análisis de masas de alta resolución realizado mediante la técnica de ionización por electrospray (ESI^+), se observa una masa de 385.04506 m/z correspondiente al ion molecular de la forma $[M+1]^+$.

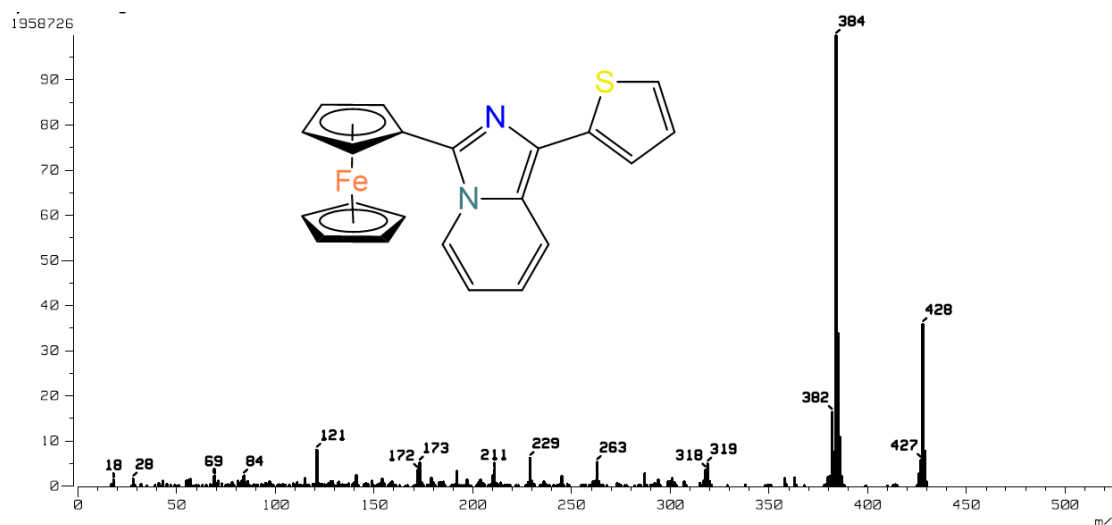
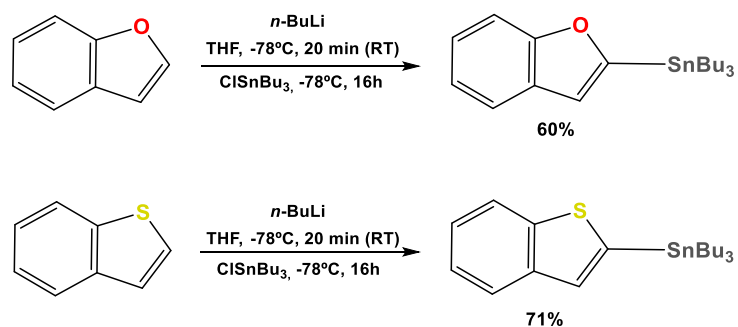


Figura 28. Espectro de masas (EI^+) de la 1-tien-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina.

Una vez obtenidos los derivados de la ferrocenil imidazopiridina con los organoestanoanos de furano y tiofeno, se continuó con las síntesis de los compuestos análogos conteniendo benzofurano y benzotiofeno. Debido a que los reactivos de organoestaño requeridos para las reacciones de acoplamiento no pudieron ser adquiridos comercialmente, se llevó a cabo su síntesis mediante la litiación de benzofurano y benzotiofeno seguida de la adición de cloruro de tributilestaño (**Esquema 29**).⁵²

⁵² Akram, M. O.; Shinde, Popat S.; Chintawar, Chetan C.; Patil, Nitin T. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 16, 2865-2869.

Resultados y discusión



Esquema 29. Síntesis de los estanos de benzofurano y benzotiofeno.

La identidad de los estanos así obtenidos fue confirmada mediante espectroscopía de RMN de ^1H . En ambos casos se observa que las señales del sistema aromático aparecen a campo alto en la región de 7-8 ppm, mientras que las señales que corresponden a las cadenas alquílicas de butilo se localizan en la región entre 0.8 y 1.5 ppm (**Figuras 29 y 30**).

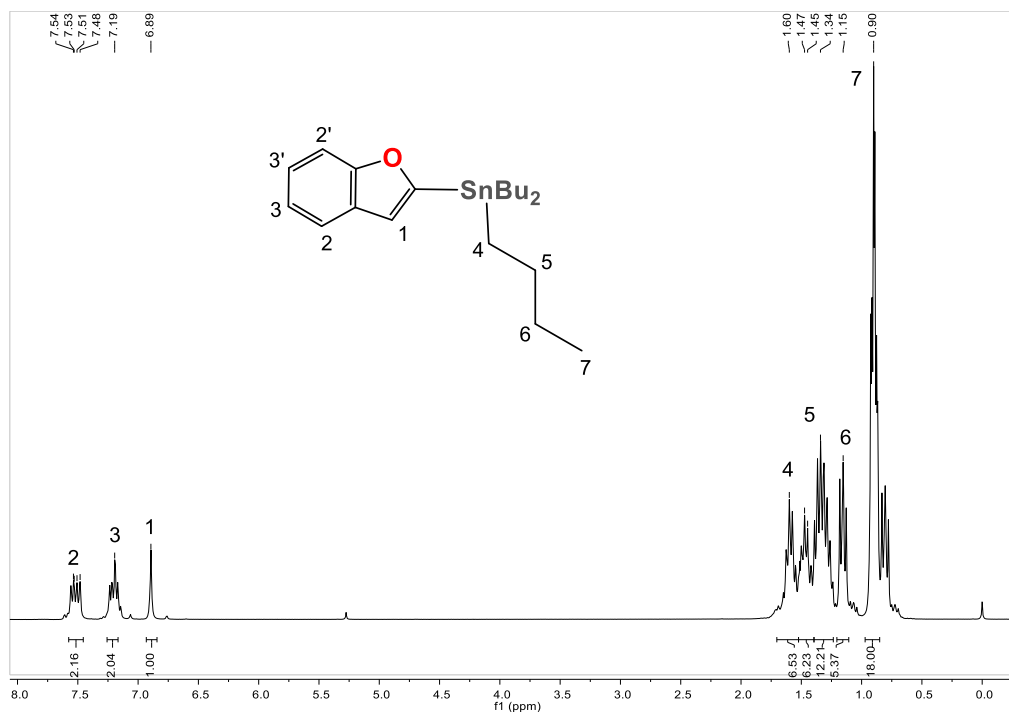


Figura 29. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de benzofur-2-iltributilestaño.

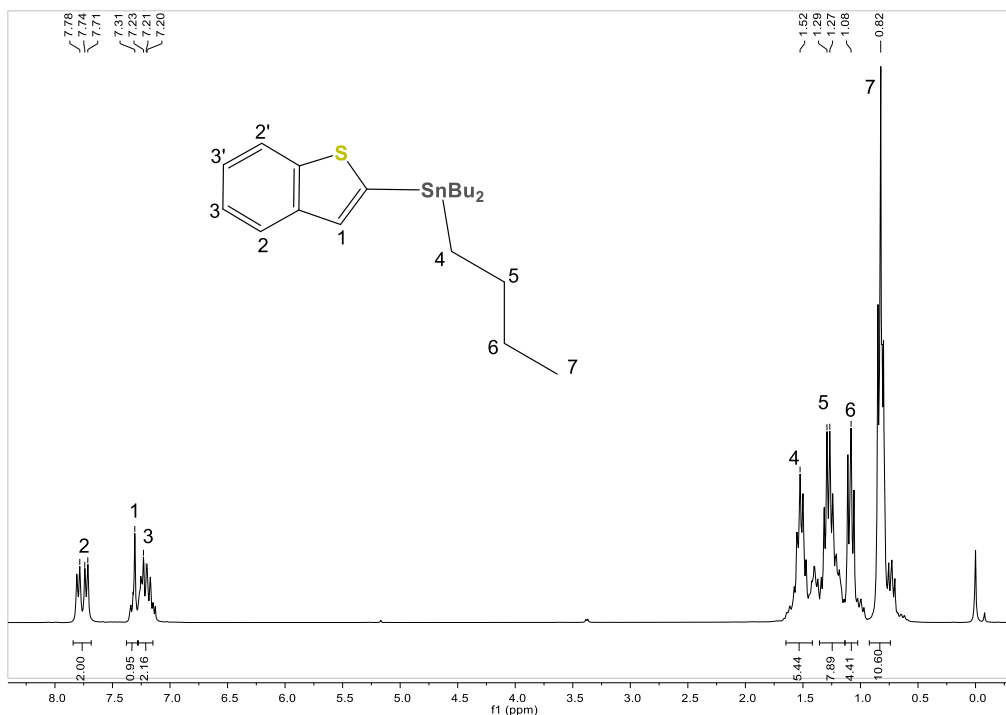
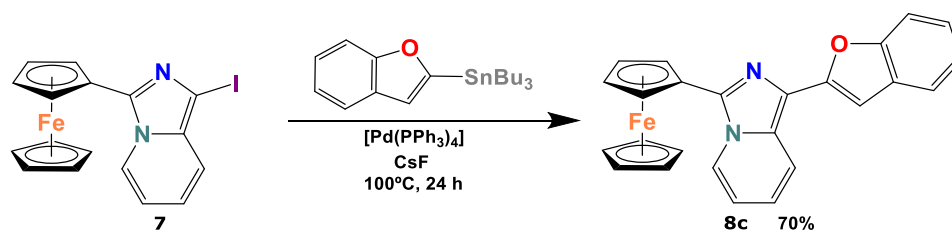


Figura 30. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de benzotien-2-iltributilestaño.

En ambos casos puede observarse que las señales correspondientes al sistema aromático aparecen en campo alto en la región de 7-8 ppm, mientras que las señales que corresponden a las cadenas alquílicas de butilo aparecen en campo bajo, en una región entre 0.8-1.5 ppm.

A continuación, se efectuó la reacción de acoplamiento empleando el estano de benzofurano (**Esquema 30**). El producto crudo de esta reacción también fue tratado para eliminar los residuos de tributilestaño, y tras la purificación se obtuvo un sólido cristalino anaranjado con un rendimiento del 70%.



Esquema 30. Síntesis de la 1-benzofur-2-il-3-ferrocenil-imidazo[1,5-*a*]piridina.

Resultados y discusión

El rendimiento fue bueno, semejante al de los productos sintetizados anteriormente, y de nueva cuenta se obtuvo un sólido cristalino color anaranjado.

A fin de conseguir una mejor resolución de las señales de los sistemas aromáticos del compuesto **8c**, se decidió utilizar un equipo de 500 MHz para obtener el espectro de RMN de ^1H , el cual se muestra en el **Figura 31**.

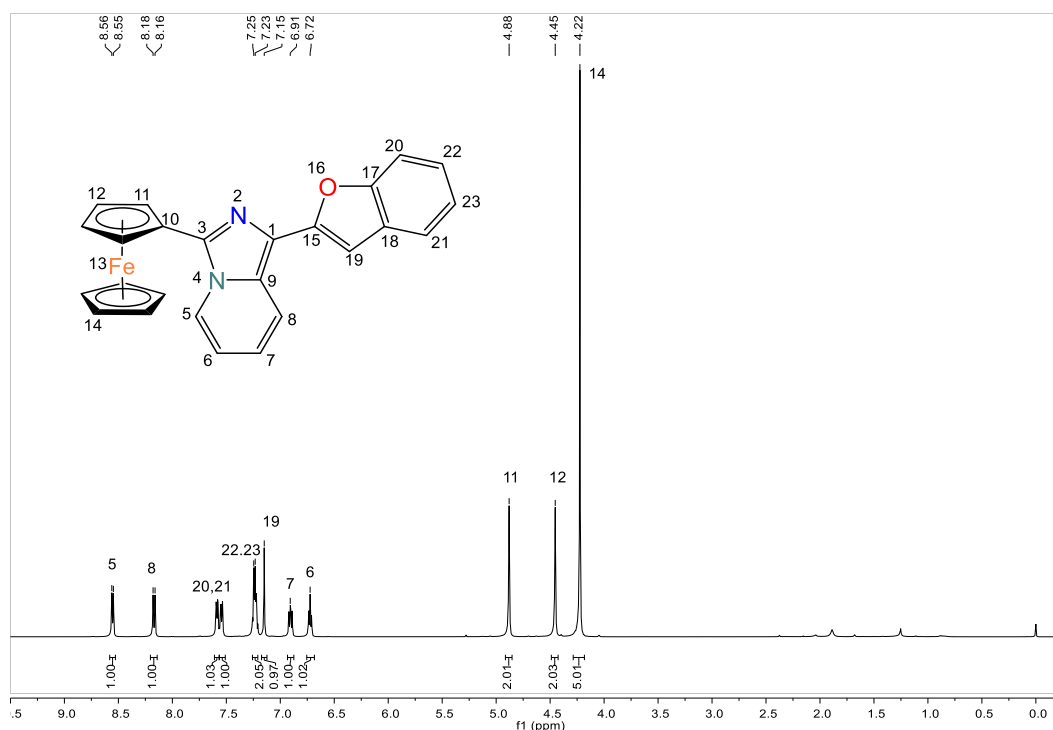


Figura 31. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de la 1-benzofur-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina.

Dada la complejidad de la molécula, fue necesario realizar un experimento bidimensional COSY para la asignación de las señales.

Por su parte, en el espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 32**) se observan claramente las siete señales correspondientes a los carbonos cuaternarios del compuesto **8c**. Cabe mencionar que los carbonos con etiqueta C-7 y C-8 tienen el mismo desplazamiento químico, por lo tanto, se aprecia una señal de mayor intensidad en 120.1 ppm, dando un total de dieciocho señales para los diecinueve tipos de átomos de carbono presentes en la molécula.

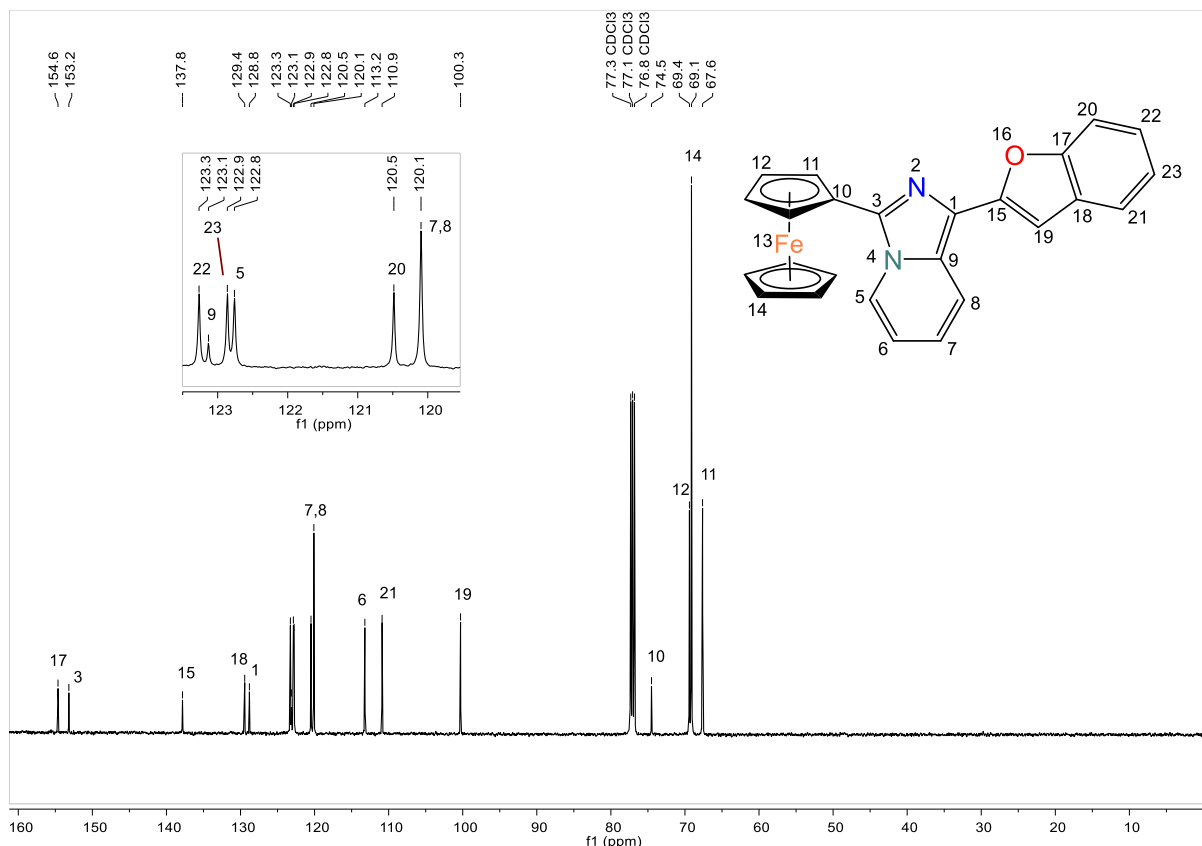


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de la 1-benzofur-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina.

La asignación de las señales se logró mediante experimentos bidimensionales HSQC y HMBC. En este último fue de particular importancia la correlación a cuatro enlaces del carbono cuaternario C-17 con el protón H-23 para distinguirlo del resto de carbonos cuaternarios.

En el espectro de masas de baja resolución del compuesto **8c** (**Figura 33**), obtenido mediante la técnica de análisis directo en tiempo real (DART⁺) se observa el pico del ion molecular en m/z 419. La masa exacta calculada fue de 419.08468 m/z , y la observada de 419.08459 m/z mediante ESI⁺.

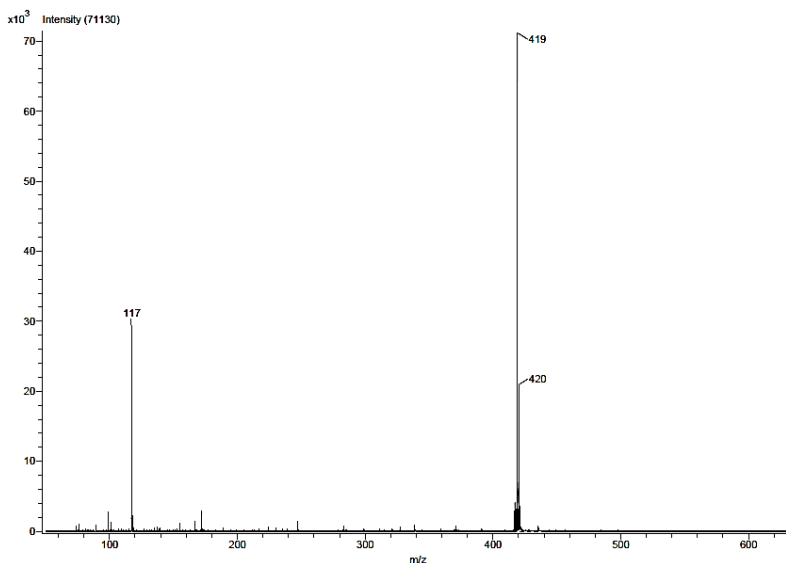


Figura 33. Espectro de masas (DART⁺) de la 1-benzofur-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina.

Además, para la benzofuril-ferrocenil imidazopiridina se obtuvo mediante cristalización lenta por difusión en una mezcla CH₂Cl₂-Hexano, un monocristal adecuado para determinar su estructura por difracción de rayos X. La proyección tipo ORTEP se presenta en el **Figura 34** y los datos cristalográficos se resumen en la **Tabla 4**.

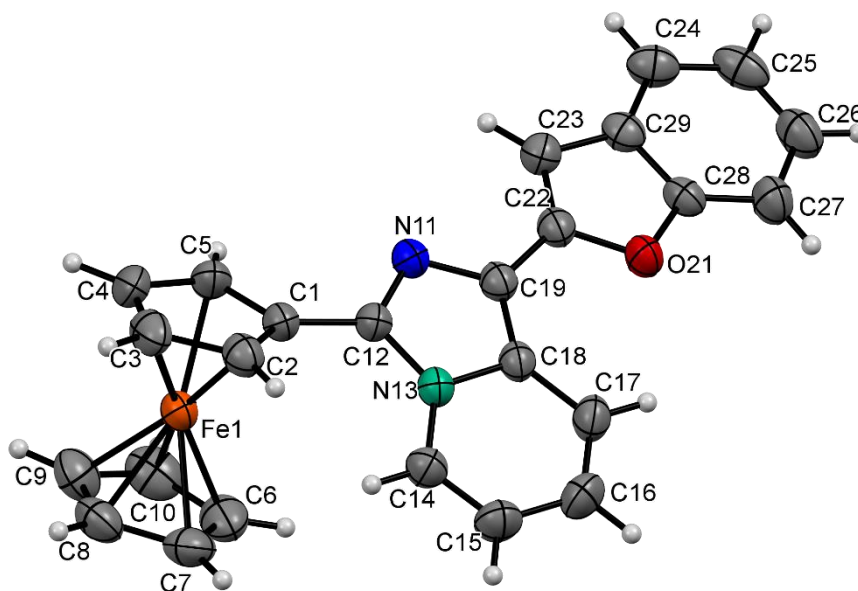


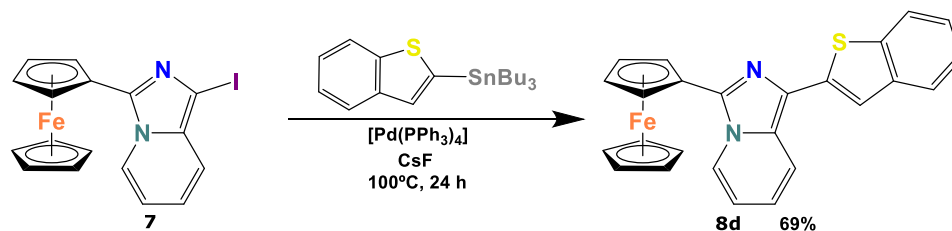
Figura 34. Proyección tipo ORTEP de la 1-benzofur-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina.

Tabla 4. Datos cristalográficos de la 1-benzofur-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina.

Datos cristalográficos del compuesto 8c	
Fórmula química	C ₂₅ H ₁₈ FeN ₂ O
Masa molecular	418.26
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P21/n
Temperatura (K)	298
a, b, c (Å)	13.035 (2), 10.6387 (18), 14.292 (3)
β (°)	108.099 (6)
V (Å ³)	1884.0 (6)
Z	4
Tipo de radiación	Mo K α
μ (mm ⁻¹)	0.82
Tamaño del cristal (mm)	0.39 × 0.36 × 0.22
Difractómetro	Bruker D8 Venture κ - geometry diffractometer 208039-01
Corrección de absorción	Multi-scan (Sheldrick, 2012)
T _{min} , T _{max}	0.680, 0.746
Núm. de reflexiones medidas, independientes y observadas [I > 2 σ (I)]	31579, 5533, 3501
R _{int}	0.055
(sin θ/λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.706
R[F ² > 2 σ (F ²)], wR(F ²), S	0.045, 0.105, 1.03
Núm. de reflexiones	5533
Núm. de parámetros	262
Tratamiento de átomos H	H-atom parameters constrained
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$ (e Å ⁻³)	0.31, -0.28

Finalmente, se preparó el derivado de ferrocenil imidazopiridina con el estano de benzotiofeno, obteniendo un sólido cristalino color naranja en un rendimiento de 69%.

Resultados y discusión



Esquema 31. Síntesis de la 1-benzotien-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina.

Al igual que el derivado de benzofurano, se obtuvieron los espectros de RMN de ¹H y ¹³C a 500 MHz para conseguir una mayor resolución de las señales de cada sistema aromático.

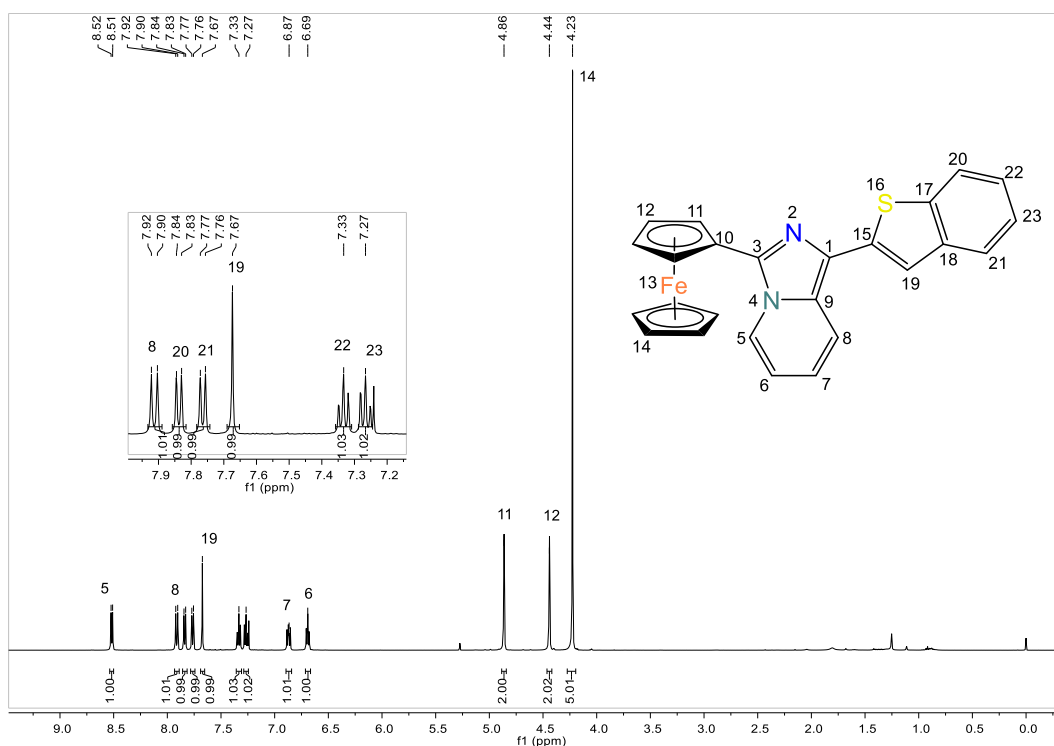


Figura 35. Espectro de ¹H (500 MHz, CDCl₃) de la 1-benzotien-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina.

En cuanto al espectro de RMN ¹³C, se observan claramente las señales correspondientes a los siete carbonos cuaternarios, y en total diecinueve señales para los diecinueve tipos de carbono presentes en la molécula.

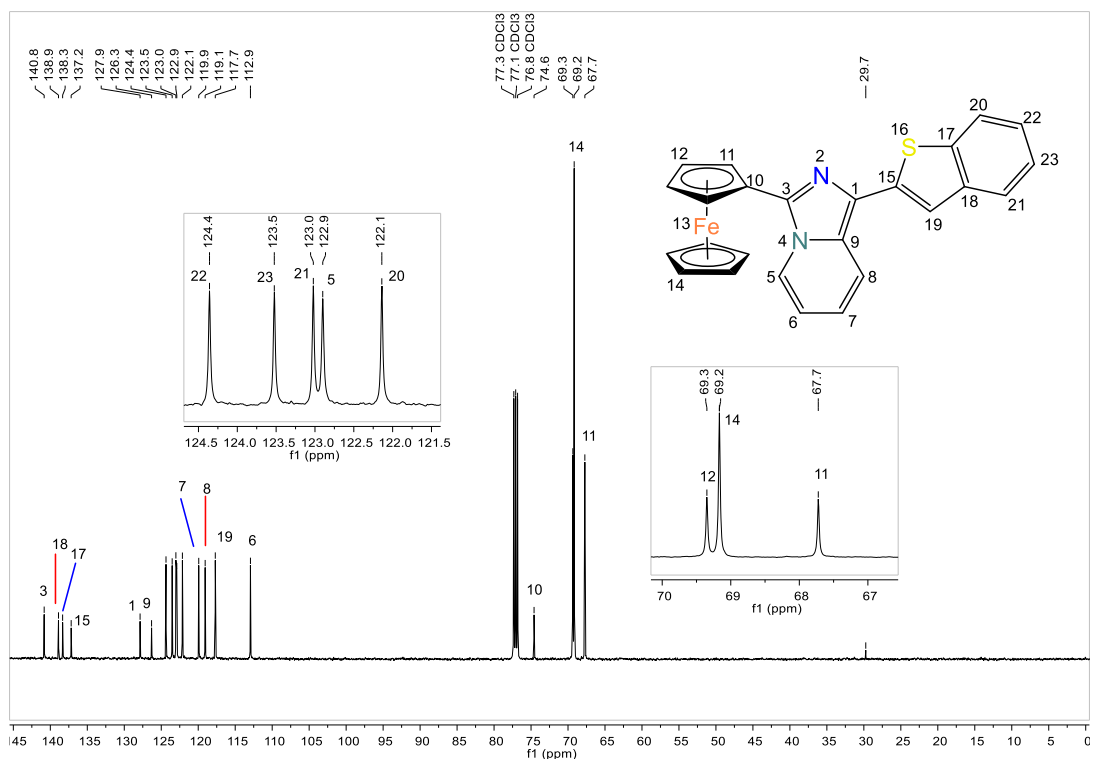


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C de la 1-benzotien-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina.

En la **Figura 37** se muestra el espectro de masas de baja resolución DART⁺ en donde se observa una señal a m/z 435 correspondiente al ion molecular en la forma $[\text{M}+1]^+$.

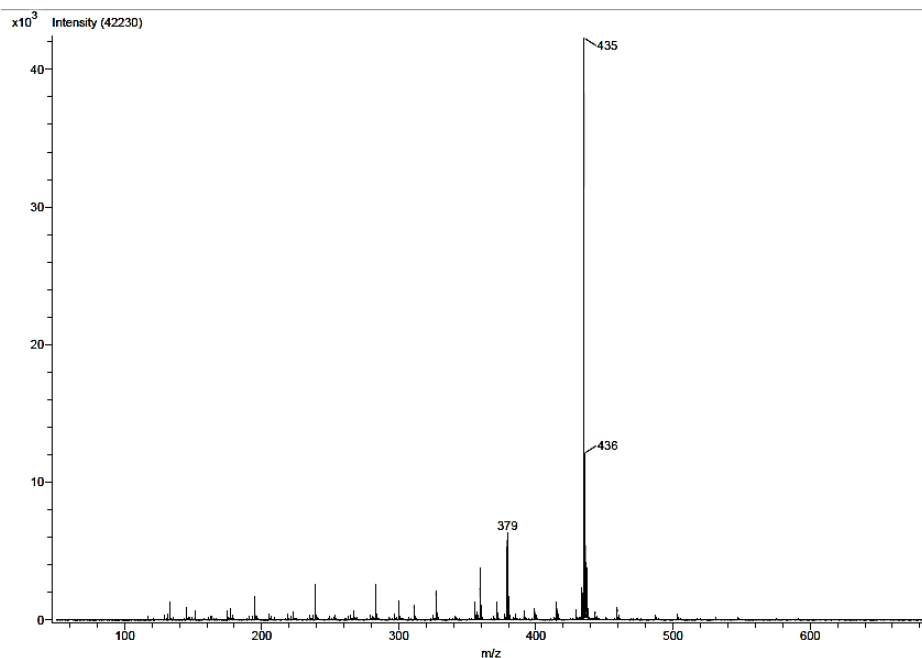
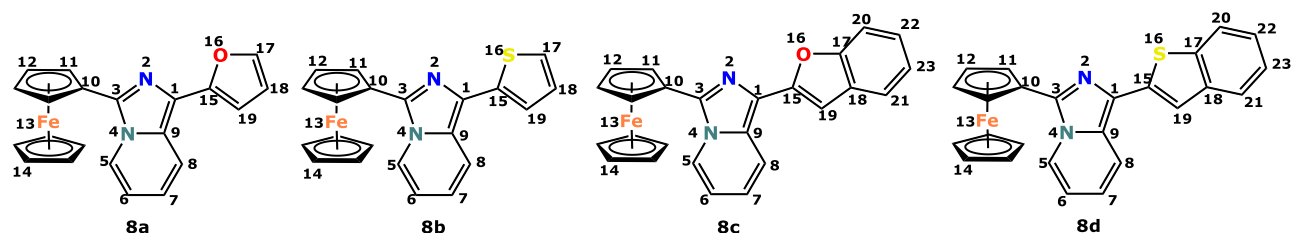


Figura 37. Espectro de masas DART⁺ de la benzotienil-ferrocenilimidazopiridina.

A manera de resumen, en la **Tabla 5** se muestran los desplazamientos químicos en RMN de ¹H y ¹³C de las 1-heteroaril-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridinas (**8a-d**) sintetizadas.

Tabla 5. Desplazamientos químicos de ^1H de los compuestos **8a-d**

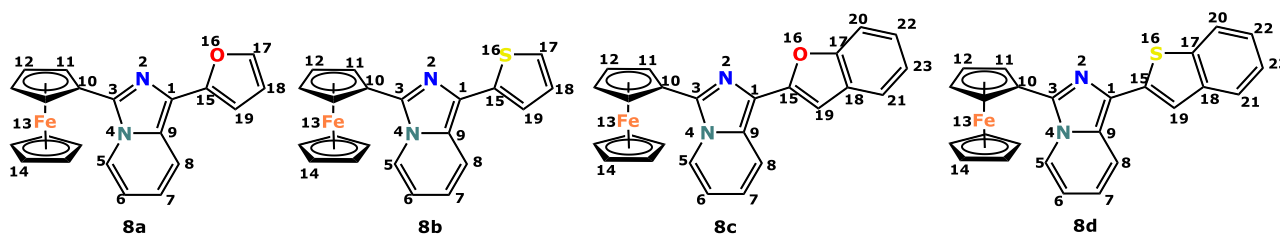


Átomo	Compuesto 8a (ppm) ^a	Compuesto 8b (ppm) ^a	Compuesto 8c (ppm) ^b	Compuesto 8d (ppm) ^b
H-5	8.52	8.51	8.55	8.52
H-6	6.69	6.67	6.76	6.69
H-7	6.82	6.82	6.94	6.87
H-8	7.97	7.80	8.17	7.91
H-11	4.87	4.86	4.88	4.86
H-12	4.44	4.44	4.45	4.44
H-14	4.22	4.22	4.22	4.25
H-17	7.50	7.48	-	-
H-18	6.78	7.12	-	-
H-19	6.52	7.24	7.15	7.67
H-20	-	-	7.62	7.84
H-21	-	-	7.57	7.76
H-22	-	-	7.26	7.33
H-23	-	-	7.20	7.27

^aDesplazamientos químicos en equipo de 300 MHz en CDCl_3 .

^bDesplazamientos químicos en equipo de 500 MHz en CDCl_3 .

Tabla 6. Desplazamientos químicos de ^{13}C de los compuestos **8a-d**



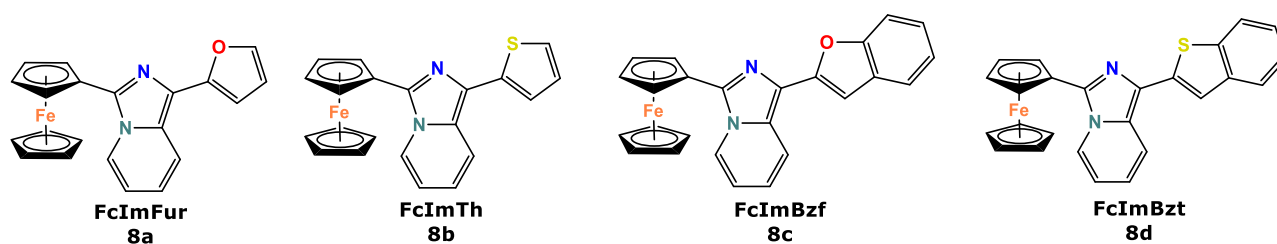
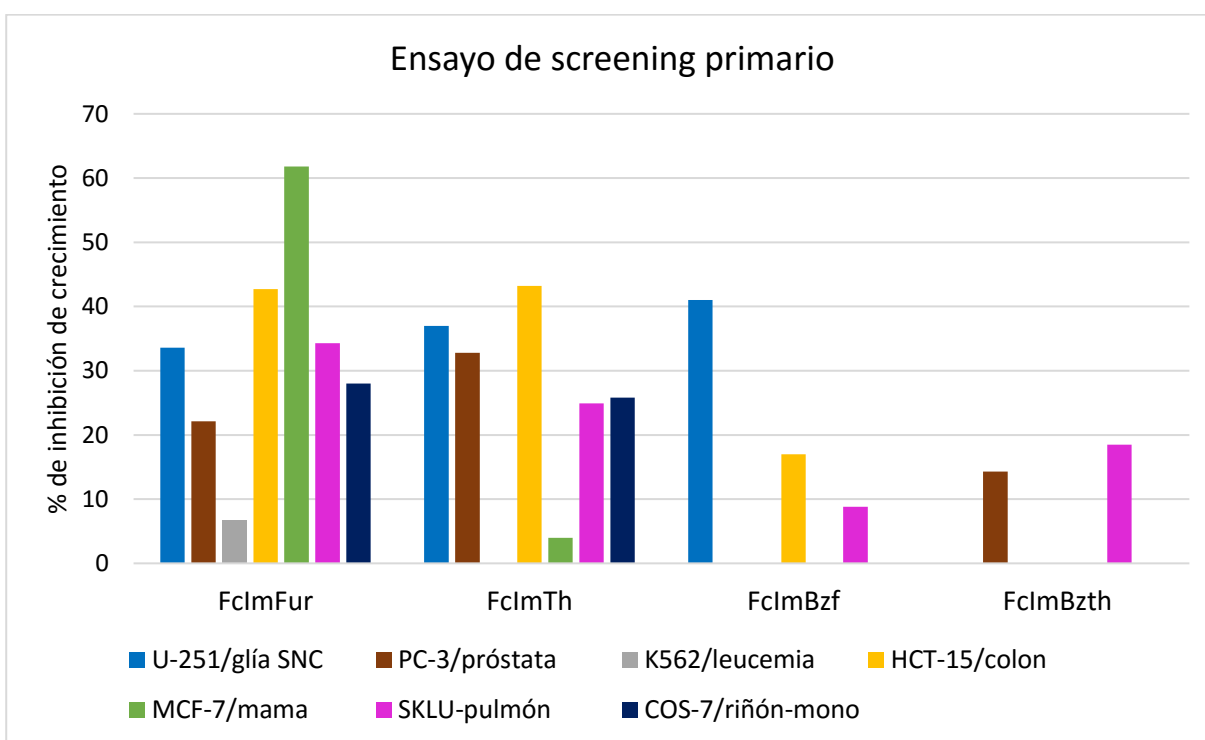
Átomo	Compuesto 8a (ppm) ^a	Compuesto 8b (ppm) ^a	Compuesto 8c (ppm) ^b	Compuesto 8d (ppm) ^b
C-1	127.29	126.83	128.80	138.89
C-3	150.95	138.12	153.17	140.83
C-5	122.44	122.65	122.76	122.90
C-6	122.98	112.77	113.21	112.94
C-7	119.05	119.05	120.10	119.06
C-8	119.86	119.12	120.10	119.93
C-9	123.95	136.64	123.13	127.86
C-10	74.75	74.76	74.52	74.59
C-11	69.24	67.60	67.62	67.72
C-12	67.47	69.26	69.39	69.35
C-14	69.02	69.09	69.12	69.17
C-15	136.08	136.59	137.83	138.34
C-17	140.93	122.10	150.64	126.31
C-18	111.36	127.60	129.43	137.18
C-19	104.32	123.17	100.29	117.69
C-20	-	-	120.48	122.14
C-21	-	-	110.89	123.02
C-22	-	-	123.27	124.36
C-23	-	-	122.86	123.52

^aDesplazamientos químicos en equipo de 300 MHz en CDCl_3 .

^bDesplazamientos químicos en equipo de 500 MHz en CDCl_3 .

Pruebas biológicas

Los cuatro compuestos derivados de la ferrocenil imidazopiridina sintetizados, fueron evaluados en un screening primario para determinar si tienen actividad citotóxica frente a líneas celulares de cancer humano. Los ensayos se llevaron a cabo siguiendo el protocolo de Sulforrodamina B descrito por el Instituto Nacional del Cáncer (NIH) de EUA. Se utilizó una concentración de 25 μM y etanol como vehículo. Los resultados se resumen en la **gráfica 1**.

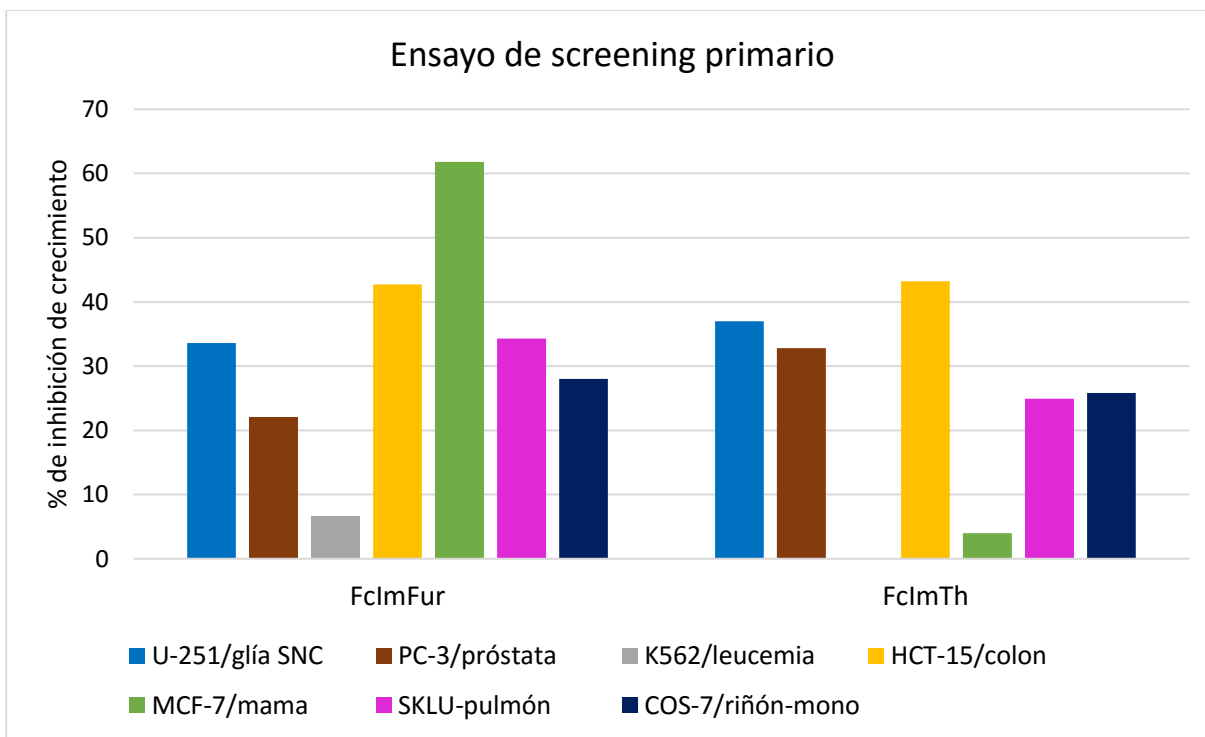


Gráfica 1. Actividad citotóxica de los compuestos **8a-d** frente a distintas líneas celulares de cáncer humano

Resultados y discusión

Puede verse en la gráfica que el compuesto **8a** fue el único que exhibió actividad citotóxica frente a todas las líneas evaluadas, además de ser el más activo contra la línea de cáncer de mama, teniendo un porcentaje de inhibición de 61.8%, mientras que frente a la línea de cáncer de colon presenta un porcentaje de inhibición menor (42.7%).

Al comparar este compuesto con el análogo conteniendo tiofeno (**8b**), se observa una drástica disminución en el porcentaje de inhibición del crecimiento de la línea celular de cáncer de mama (4%) y en menor medida en la línea de pulmón (**Gráfica 2**). En contraste, el reemplazo del furano por tiofeno produjo una ligera mejora en la actividad frente a la línea de próstata. La actividad contra las líneas de glía de sistema nervioso central y colon permanecieron prácticamente sin cambio.

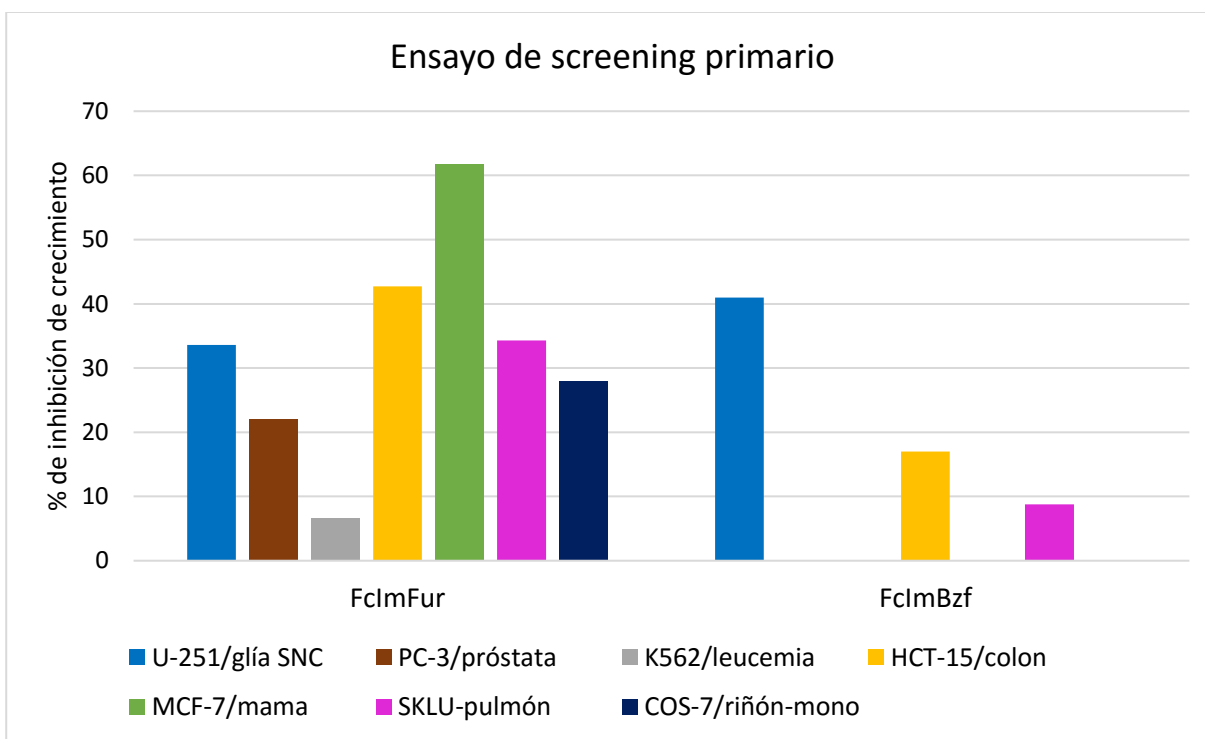


Gráfica 2. Comparación de la actividad citotóxica de los derivados de furano y tiofeno.

Resultados y discusión

En cuanto a la línea de leucemia, sólo el derivado de furano presentó una ligera actividad con 6.7% de inhibición, mientras que el reemplazo de este heterociclo significó la pérdida de actividad frente a esta línea celular de cáncer.

Al comparar nuevamente al compuesto más activo (**8a**) con el análogo de benzofurano (**8c**) (**gráfica 3**), puede notarse que este último perdió totalmente la actividad frente a las líneas celulares de próstata, leucemia, y mama; disminuyó la actividad frente a la línea de cáncer de colon, pero mejoró la actividad frente a la línea de cáncer de glía de sistema nervioso central.

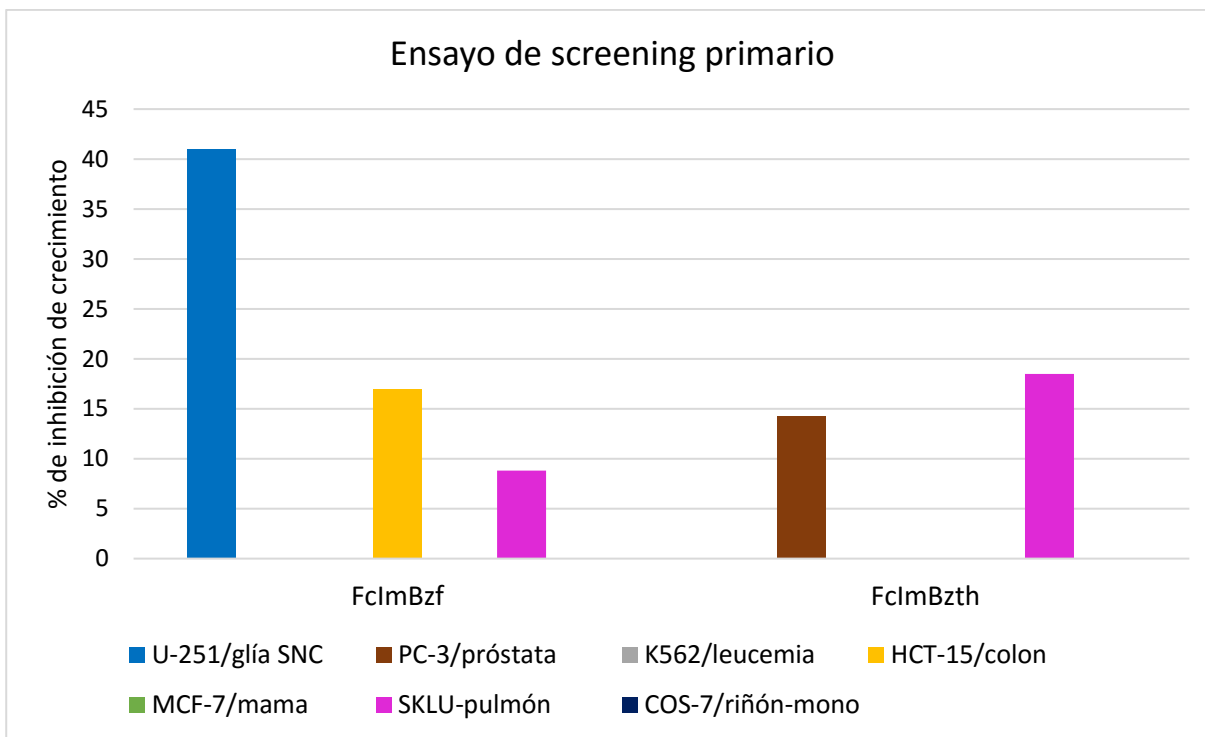


Gráfica 3. Comparación de la actividad citotóxica de los derivados de furano y benzofurano.

Al parecer, la mayor selectividad del compuesto **8c** hacia la línea de cáncer de glía es debida a un incremento en el carácter lipofílico de la molécula causado por la presencia de un anillo bencénico adicional con respecto al compuesto **8a**.

Resultados y discusión

Por su parte, el derivado de benzotiofeno (**8d**) fue aún más selectivo en comparación con el análogo de benzofurano, ya que sólo exhibió actividad citotóxica contra las líneas de cáncer de próstata y pulmón, aunque con porcentajes de inhibición menores al 20% (**Gráfica 4**).



Gráfica 4. Comparación de la actividad citotóxica de los derivados de benzofurano y benzotiofeno.

Estos resultados preliminares de screening primario permiten seleccionar a los compuestos candidatos para llevar a cabo modificaciones estructurales, con el propósito de incrementar su actividad y selectividad. Dentro de los compuestos sintetizados, resaltan los derivados de furano (**8a**) y benzofurano (**8c**), el primero por ser el más activo de la familia, y el segundo por desplegar la mayor actividad y selectividad frente a la línea de cáncer de glía de sistema nervioso central.

Parte experimental

Los reactivos empleados para la síntesis de los compuestos descritos en este trabajo fueron adquiridos de Sigma-Aldrich® (grado reactivo), y los disolventes, empleados tanto para la síntesis como para la purificación de los compuestos, fueron adquiridos de distintos proveedores comerciales.

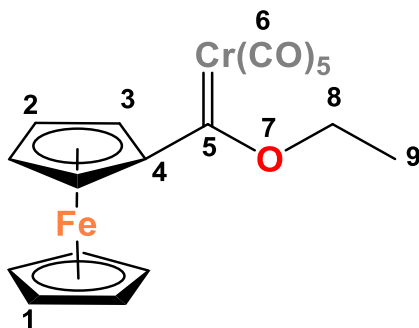
Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un equipo de Bruker, Avance de 300 MHz con CDCl_3 como disolvente. Los espectros de masas se obtuvieron en Espectrómetro de masas Jeol, SX 102 A.

Los espectros de ^1H -NMR y ^{13}C -NMR de 500 MHz, así como los espectros de RMN de dos dimensiones, se obtuvieron en el Laboratorio Universitario de Resonancia Magnética Nuclear (LURMN), con un equipo Bruker Ascend 500 MHz.

Los resultados del análisis elemental por combustión se obtuvieron con un Analizador elemental Thermo Scientific Flash 2000

Preparación del [(Etoxi)(ferrocenil)metiliden]pentacarbonilcromo (0)

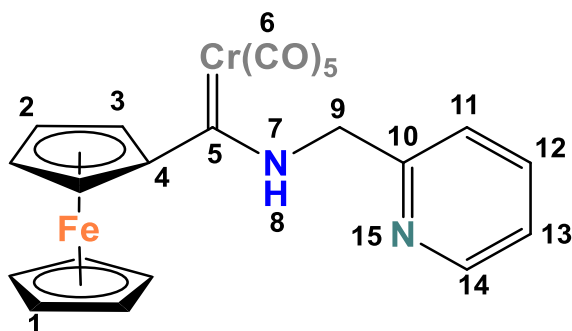
A una disolución de 3.38 g (18 mmol) ferroceno en 30 mL de THF anhidro y en atmósfera inerte se adicionó lentamente 14 mL (20 mmol) de *t*-BuLi a 0°C. Después de 30 min, se transfirió la mezcla de reacción a una disolución de 2 g (9 mmol) de $\text{Cr}(\text{CO})_6$ en 25 mL de THF anhidro y en atmósfera inerte, y la reacción procede durante 2.5 h de 0°C a temperatura ambiente. Finalizado el tiempo de reacción se evaporó el disolvente con vacío y se adicionó 2.57 g (13.5 mmol) de Et_3OBF_4 disuelto en agua con hielo y se agitó hasta homogeneizar. A continuación, se realizaron extracciones con agua/ CH_2Cl_2 (3x35mL) y se purificó en columna de sílica gel, empleando hexano como fase móvil.



Sólido cristalino color vino. Rendimiento: 70%. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ= 5.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-8), 4.99 (s, 2H, H-3), 4.77 (s, 2H, H-2), 4.23 (s, 1H, H-1), 1.61 (s, 3H, H-9). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ= 329.88 (C-5), 223.01 (C-6), 217.34 (C-6), 93.63 (C-4), 75.51 (C-8), 74.52 (C-3), 72.30 (C-2), 70.54 (C-1), 15.51 (C-9).

Preparación del [(ferrocenil)(2-picolilamino)metiliden]pentacarbonilcromo (0), 3

En un matraz bola se disolvieron 2 g (4.6 mmol) del carbeno **2** en 30 mL de Et₂O y se adicionó 1 mL (9.2 mmol) de 2-picolilamina a T_{amb}. Después de 50 minutos de agitación se realizaron lavados con H₂O (3 x 30 mL) para eliminar el exceso de la amina. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el producto crudo se purificó mediante una columna de gel de sílice utilizando diferentes fases de hexano-acetato de etilo.

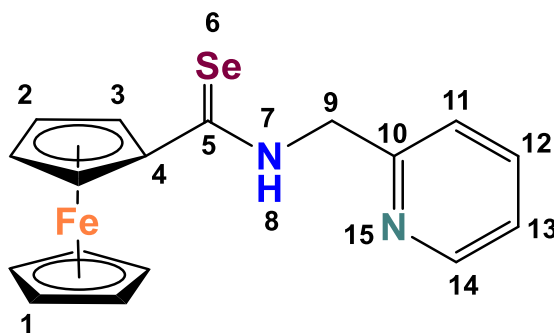


Parte experimental

Sólido cristalino anaranjado. Rendimiento: 91%. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ 10.92 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.51 (d, J = 34.3 Hz, 4H), 4.27 (s, 5H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ = 271.23 (C-5), 223.51 (C-6, ax.), 218.08 (C-6, eq.), 154.08 (C-10), 149.16 (C-14), 137.46 (C-12), 123.30 (C-11), 122.30 (C-13), 98.40 (C-4), 70.15 (C-2), 69.73 (C-1), 68.89 (C-3), 55.50 (C-9).

Preparación de la *N*-(2-picolil)ferrocenilselenoamida, **4**.

En un matraz bola se adicionaron 50 mL de etanol (HPLC) y 1.68 g (44.4 mmol) de NaBH_4 a 0°C con agitación constante. Después se adicionó 3.5 g (44.4 mmol) de Se lentamente, y esta mezcla selenante se mantuvo en agitación vigorosa a T_{amb} durante una hora. Posteriormente, se adicionó 1.74 g (4.44 mmol) del aminocarbeno **3** disuelto en una mezcla de EtOH y CH_2Cl_2 . Transcurridos 45 minutos de agitación, el disolvente fue evaporado con vacío y se realizaron extracciones con agua y CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se reunieron y secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío y el residuo se purificó con una columna de sílica-gel usando diferentes fases de hexano-acetato de etilo.



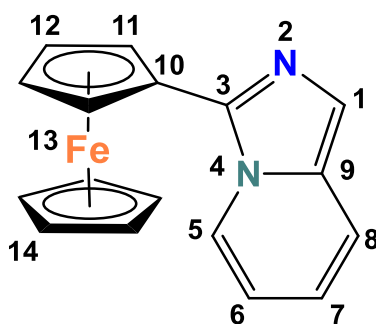
Sólido rojo cristalino. Rendimiento: 97%. Punto de fusión: 120°C . **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ = 9.68 (s, 1H, H-8), 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H, H-14), 7.75 (s, 1H, H-12), 7.38 (s, 1H, H-11), 7.32 – 7.27 (m, 1H, H-13), 5.00 (s, 4H, H-

Parte experimental

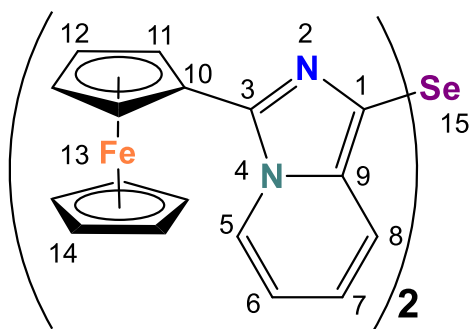
2, 3), 4.54 – 4.46 (m, 2H, H-9), 4.22 (s, 5H, H-1). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ = 201.92 (C-5), 153.99 (C-10), 148.76 (C-14), 136.93 (C-12), 122.68 (C-13), 122.12 (C-11), 86.30 (C-4), 71.32 (C-2), 70.78 (C-1), 69.38 (C-3), 52.55 (C-9). **EM-FAB⁺ m/z (%)** = 384 (56%) [M+1]⁺.

Preparación de la 3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina, 5.

1.25 g (3.3 mmol) de la selenoamida **4** y 0.83 g (3.3 mmol) de yodo se disolvieron en 11 mL de THF anhidro en atmósfera inerte a 0°C. A continuación, se adicionó 0.8 mL (9.8 mmol) de piridina, y tras 5 minutos de reacción se evaporó el disolvente y se hicieron lavados con Na₂S₂O₃ 10%*m/v* (2x30mL). Posteriormente se realizaron extracciones acetato de etilo (3x30 mL). Las fases orgánicas se reunieron y secaron con Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y se purificó con una columna de sílica-gel con diferentes fases de hexano-acetato de etilo.



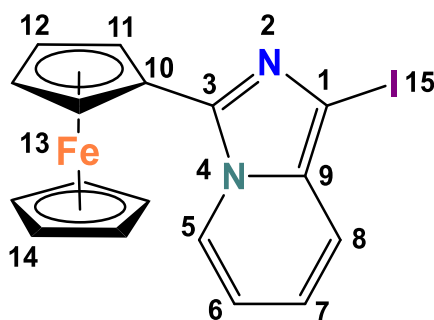
Sólido amarillo. Rendimiento: 95%. Punto de fusión: 152°C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H-5), 7.47 (s, 1H, H-8), 7.44 (s, 1H, H-1), 6.71 (s, 1H, H-7), 6.63 (s, 1H, H-6), 4.84 (s, 2H, H-11), 4.42 (s, 2H, H-12), 4.20 (s, 5H, H-14). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ = 136.74 (C-3), 131.22 (C-9), 122.13 (C-8), 120.06 (C-5), 118.83 (C-7), 117.87 (C-1), 112.48 (C-6), 75.36 (C-10), 69.06 (C-14), 69.03 (C-12), 67.22 (C-11). **EM-FAB⁺ m/z (%)** = 302 (13%) [M]⁺.



Producto secundario de la reacción de anillación intramolecular promovida por yodo. Sólido anaranjado oscuro. Punto de fusión: 220°C **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.41 – 8.35 (m, 1H, H-5), 7.91 – 7.84 (m, 1H, H-8), 6.75 (ddd, J = 9.0, 6.2, 2.4 Hz, 1H, H-7), 6.61 (ddd, J = 8.3, 6.0, 2.1 Hz, 1H, H-6), 4.82 (d, J = 1.7 Hz, 2H, H-11), 4.39 (d, J = 1.7 Hz, 2H, H-12), 4.16 (s, 5H, H-14). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ = 137.18 (C-3), 134.00 (C-9), 122.29 (C-5), 119.80 (C-7), 119.08 (C-8), 117.74 (C-1), 112.95 (C-6), 74.89 (C-10), 69.15 (C-12), 69.05 (C-14), 67.51 (C-11). **DART⁺** = 683 m/z [M+1]⁺

Preparación de la 1-yodo-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina, 7.

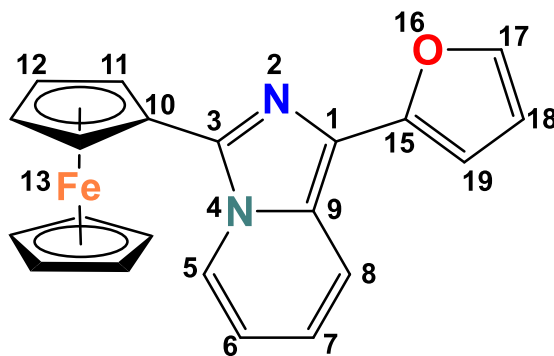
A una disolución de 0.36 g (1.2 mmol) de la imidazopiridina **5** en 14 mL de 1,2-dicloroetano anhidro se adicionaron consecutivamente a 0°C 0.47 g (7.1 mmol) de zinc en polvo y 0.35 g (1.2 mmol) de *N*-yodosuccinimida. La reacción procedió durante 45 min a T_{amb} , y posteriormente se hicieron lavados con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10%*m/v* (2x30mL). Se realizaron extracciones con acetato de etilo (3x30 mL). Las fases orgánicas se reunieron y secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío y el residuo se purificó con una columna de sílica-gel empleando diferentes fases de hexano-acetato de etilo.



Sólido amarillo. Rendimiento: 84%. Punto de fusión: 115°C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ = 8.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-5), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H, H-8), 6.80 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-7), 6.69 (t, J = 1.0 Hz, 1H, H-6), 4.82 (s, 2H, H-11), 4.43 (s, 2H, H-12), 4.20 (s, 5H, H-14). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ = 139.20 (C-3), 133.06 (C-9), 122.64 (C-5), 119.33 (C-7), 119.05 (C-8), 113.30, 74.33 (C-1), 73.12 (C-10), 69.27 (C-11), 69.11 (C-14), 67.27 (C-12). **EM-FAB $^+$ m/z (%)** = 428 (43%) [M] $^+$.

Metodología general para la reacción de acoplamiento de tipo Stille sin disolvente

En un vial seco provisto con tapa hermética se adicionaron 0.2 g (0.47 mmol) la yodo-ferrocenilimidazopiridina **7**, 0.51 mmol del reactivo de organoestaño (fur-2-il-tributylestaño, tien-2-iltributylestaño, benzofur-2-iltributylestaño o benzotien-2-iltributylestaño), 0.11 g (0.7 mmol) de fluoruro de cesio anhidro y 0.0217 g (0.019 mmol) del catalizador $[Pd(PPh_3)_4]$. El vial se calentó a 100°C durante 24 h con agitación. Posteriormente, la mezcla de reacción se disolvió con CH_2Cl_2 y se hicieron lavados con agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se filtró a través de celita. A continuación, se realizaron 6 extracciones con hexano-acetonitrilo, recuperando las fases de acetonitrilo. Finalmente, se concentró al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel empleando diferentes fases de hexano-acetato de etilo.

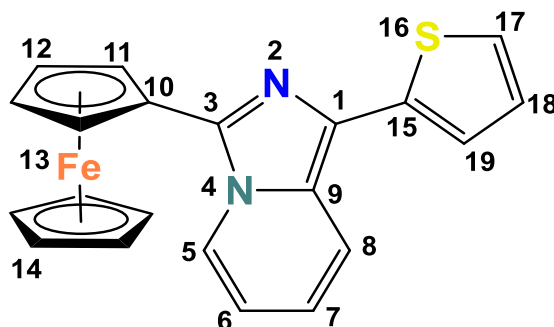


1-fur-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina

Sólido anaranjado. Rendimiento: 66%. Punto de fusión: 162°C. **RMN 1H** (301 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.52 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-5), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H-8), 7.50 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-17), 6.82 (s, 1H, H-7), 6.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H-19), 6.69 (s, 1H, H-6), 6.52 (s, 1H, H-18), 4.87 (s, 2H, H-11), 4.44 (s, 2H, H-12), 4.22 (s, 5H, H-14). **RMN ^{13}C** (76 MHz, $CDCl_3$) δ = 150.95 (C-3), 140.93 (C-17), 136.88 (C-15), 127.29 (C-9), 123.95 (C-1), 122.44 (C-5), 119.86 (C-

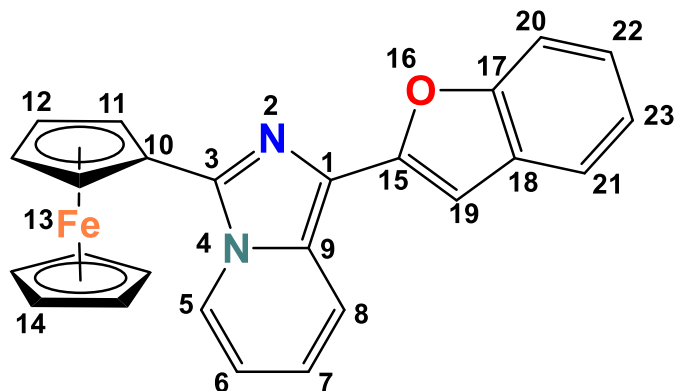
Parte experimental

8), 119.05 (C-7), 112.98 (C-6), 111.36 (C-18), 104.32 (C-19), 74.75 (C-10), 69.24 (C-11), 69.02 (C-14), 67.47 (C-12). **EM-FAB⁺ *m/z* (%)** = 368.0617 (55.34%) [M]⁺. **Análisis Elemental. Teórico:** N: 7.61%, C: 68.50, H: 4.38 **Experimental:** N: 7.47%, C: 67.57%, H: 4.65%



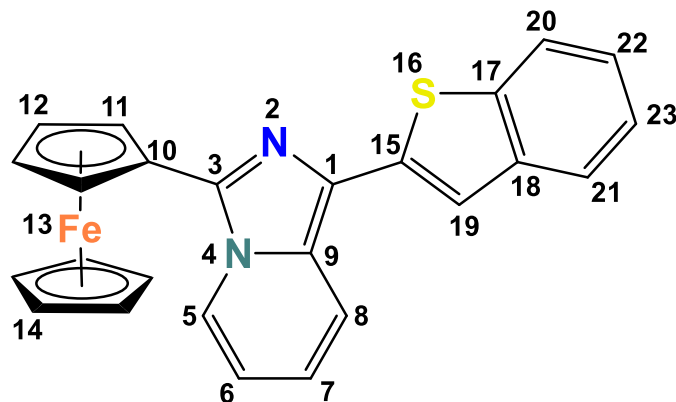
1-tien-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina

Sólido anaranjado. Rendimiento: 71%. Punto de fusión: 120°C **RMN ¹H** (301 MHz, CDCl₃) δ = 8.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-5), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-8), 7.48 – 7.43 (m, 1H, H-17), 7.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-19), 7.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-18), 6.82 (s, 1H, H-7), 6.67 (s, 1H, H-6), 4.86 (s, 2H, H-11), 4.44 (s, 2H, H-12), 4.22 (s, 5H, H-14). **RMN ¹³C** (76 MHz, CDCl₃) δ = 138.12 (C-3), 136.59 (C-15), 127.60 (C-18), 126.83 (C-9), 126.64 (C-1), 123.17 (C-19), 122.65 (C-5), 122.10 (C-17), 119.12 (C-8), 119.05 (C-7), 112.77 (C-6), 74.76 (C-10), 69.26 (C-12), 69.09 (C-14), 67.60 (C-11). **EM-ESI⁺ *m/z* (%)** = 385.04506 (100%) [M+1]⁺. **Análisis Elemental. Teórico:** N: 7.29%, C: 65.64%, H: 4.20%, S: 8.34%. **Experimental:** N: 7.35%, C: 64.84%, H: 4.26%, S: 7.84.



1-benzofur-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina

Sólido cristalino anaranjado. Rendimiento 70%. Punto de fusión: 168°C. **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ = 8.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-5), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H, H-8), 7.62 – 7.55 (m, 1H H-20), 7.57 – 7.50 (m, 1H, H-21), 7.26 – 7.20 (m, 2H, H-22,23), 7.15 (s, 1H, H-19), 6.94 – 6.87 (m, 1H, H-7), 6.76 – 6.68 (m, 1H, H-6), 4.88 (s, 2H, H-11), 4.45 (s, 2H, H-12), 4.22 (s, 5H, H-14). **RMN** ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ = 154.64 (C-17), 153.17 (C-3), 137.83 (C-15), 129.43 (C-18), 128.80 (C-1), 123.27 (C-22), 123.13 (C-9), 122.86 (C-23), 122.76 (C-5), 120.48 (C-20), 120.10 (C-7,8), 113.21 (C-6), 110.89 (C-21), 100.29 (C-19), 74.52 (C-10), 69.39 (C-12), 69.12 (C-14), 67.62 (C-11). **EM-ESI⁺** m/z (%) = 419.08459 (100%) $[\text{M}+1]^+$. **Análisis Elemental. Teórico:** N: 6.70%, C: 71.79%, H: 4.34%. **Experimental:** N: 6.85%, C: 70.36%, H: 4.01%.



1-benzotien-2-il-3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina

Sólido anaranjado. Rendimiento 69%. Punto de fusión: 174°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-5), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H-8), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-20), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-21), 7.67 (s, 1H, H-19), 7.33 (s, 1H, H-22), 7.27 (s, 1H, H-23), 6.87 (s, 1H, H-7), 6.69 (s, 1H, H-6), 4.86 (s, 2H, H-11), 4.44 (s, 2H, H-12), 4.23 (s, 5H, H-14). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ = 140.83 (C-3), 138.89 (C-1), 138.34 (C-15), 137.18 (C-18), 127.86 (C-9), 126.31 (C-17), 124.36 (C-22), 123.52 (C-23), 123.02 (C-21), 122.90 (C-5), 122.14 (C-20), 119.93 (C-8), 119.06 (C-7), 117.69 (C-19), 112.94 (C-6), 74.59 (C-10), 69.35 (C-12), 69.17 (C-14), 67.72 (C-11). **EM-ESI⁺ m/z (%)** = 435.06278 (100%) [M+1]⁺. **Análisis Elemental. Teórico:** N: 6.45%, C: 69.13%, H: 4.18%, S: 7.38%. **Experimental:** N: 6.53%, C: 67.79%, H: 4.29%, S: 6.90%.

Conclusiones

- Se optimizaron las condiciones de reacción para la yodación de la 3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridina, dando acceso a una variedad de derivados de imidazopiridinas ferrocénicas.
- Se demostró la utilidad del zinc en polvo como agente reductor de sacrificio para la yodación de la imidazopiridina ferrocénica.
- Se desarrolló una nueva metodología eficiente para la síntesis de 1-heteroaril-3-ferrocenilimidazo[1,5-*a*]piridinas, basada en una reacción de acoplamiento carbono-carbono de tipo Stille.
- Los cuatro nuevos compuestos con esqueleto base de imidazo[1,5-*a*]piridina fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas convencionales.
- Las nuevas imidazopiridinas ferrocénicas fueron sometidas a pruebas de citotoxicidad frente a distintas líneas celulares de cáncer humano, siendo el más activo el compuesto **8a**.
- El compuesto **8a** (fural-ferrocenil imidazopiridina) fue el más activo, en particular, frente a la línea de cáncer de mama (62%), mientras que el compuesto **8c** (benzofural-ferrocenil imidazopiridina) mostró selectividad hacia la línea de cáncer de glía del sistema nervioso central.