



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**Ferrocenil-heterociclos y β -enaminocetonas: Síntesis catalítica
con níquel a partir de ferroceniletinilcetonas y actividad
biológica**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. IVONNE ARELLANO JIMÉNEZ



TUTOR: DR. NOÉ ROSAS ESPINOSA

2012



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.

El presente trabajo de investigación fue realizado en el Laboratorio 1 del Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la tutoría del Dr. Noé Rosas Espinosa.

Agradecimientos

Por el apoyo institucional:

A la Universidad Nacional Autónoma de México

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

Por su apoyo y dirección durante la realización del proyecto de investigación:

Al Dr. Noé Rosas Espinosa

Financiamiento:

Proyecto N° IN-204507-3 de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) de la UNAM

Por la beca otorgada durante la realización de los estudios de doctorado:

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACyT (Registro No. 200409).

Por su asesoría en la realización del presente proyecto y su apoyo constante:

Al Dr. Pankaj Sharma

Por su colaboración en cada reunión del comité tutelar:

A la Dra. Noráh Yolanda Barba Behrens y al Dr. Pankaj Sharma

Por su apoyo y la responsabilidad adquirida en la culminación del proyecto:

Al Dr. Armando Cabrera Ortiz

Por su colaboración con la parte biológica de este proyecto:

Dr. Andrés Navarrete Castro

Dr. Fernando Rodríguez Ramos

Dra. Patricia García López

QFB. Edith Mendoza Tenorio

Por su tiempo y dedicación, a los sinodales:

Dr. José Guadalupe López Cortés

Dr. René Miranda Ruvalcaba

Dr. Francisco Delgado Reyes

Dra. Noráh Yolanda Barba Behrens

Dr. Armando Cabrera Ortiz

*Por y para mi hijo Emiliano Sebastián
y mi esposo Fernando*

ABSTRACT

New ferrocenyl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidines (17-18, 24) and ferrocenyl-pyrano[3,2-*g*]quinolin-2-ones (38, 42, 44, 46, 48) were obtained through a heterocyclization reaction from 6-amino-1,3-dimethyluracil or 7-amino-4-methyl-2*H*-chromen-2-one and several ferrocenylethynyl ketones in a nickel homogeneous aqueous catalytic system formed by Ni(CN)₂/CO/NaOH/KCN, this was at atmospheric pressure and room temperature. The active catalytic species is [Ni(CN)₄]⁴⁻.

First, were synthesized 14 ferrocenylethynyl ketones, they were the initial material to obtain the others compounds presented in this work. These ferrocenylketoalkynes were synthesized with excellent yields by Sonogashira coupling of ferrocenylethyne with acyl chlorides.

In the course of this investigation related to synthesis of pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, were obtained 6 new ferrocenyl-β-enamino ketones (19-23, 25) with the catalytic system before mentioned, but using a temperature of 55 °C. Thanks to the reactivity of ferrocenylketoalkynes, was possible to obtain 12 ferrocenyl-β-enamino ketones more by an addition reaction of amines to the corresponding ferrocenylethynyl ketone in an ethanolic medium and room temperature.

In the course of this investigation related to ferrocenyl-pyrano[3,2-*g*]quinolin-2-ones, were obtained 6 ferrocenyl-β-enaminone-coumarins, as co-products of that reaction.

Finally, it was investigated the biological part of the pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, using ferrocenylic and no-ferrocenylic analogues. The objective was to do a structure-activity relationship studying, evaluating pyrido[2,3-*d*]pyrimidines about their relaxant effect on smooth muscle of rat aorta and evaluating their PDE's inhibitory activity. Also was investigated the cytotoxic activity.

Related to relaxant effect on smooth muscle, the structural changes of 11 pyrido[2,3-*d*]pyrimidines evaluated, they do not have influence on the effectiveness of the compounds, but was known that a more large chain of alkyl in the position N1 and N3 of the pyrido[2,3-*d*]pyrimidines cause a favorable vasodilator effect. Moreover, if there are aromatic rings in the position C-5 and C-7, they rise the relaxation.

The compounds **18** and **24** were the most potent. **18** has a EC_{50} of three times higher than sildenafil, but was four times more potent than rolipram and three times better than enoximone.

With reference to PDE's inhibition, when was used AMPc as a substrate, the pyrido[2,3-*d*]pyrimidines **58**, **56** and **52** inhibited the enzymes with profiles similar to rolipram (inhibitor PDE-4) and sildenafil (inhibitor PDE-5). When it was used GMPc as a substrate, all of compounds had a minimum effect.

It is well-known the presence of PDE3 and PDE5 in vascular muscle, and both of enzymes can rise the levels of AMPc and GMPc, for what is suggested that the compounds **52**, **56** y **58** have a relaxant effect on vascular smooth muscle of rat aorta via inhibition of one these PDE's.

Finally, in cytotoxicity evaluation, the pyrido[2,3-*d*]pyrimidines were not active. This is a reason to believe that these compounds can be used as vasorelaxant substances due to their no toxicity in cells. Nevertheless, is necessary to do toxicity evaluations to prove this statement.

RESUMEN

En el presente proyecto de investigación se llevó a cabo la síntesis de 3 ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas y 5 ferrocenil-pirano[3,2-*g*]quinolinonas a partir de ferrocenil-etinilcetonas y, 6-amino-1,3-dimetiluracilo o 7-amino-4-metil-coumarina, respectivamente. La síntesis se realizó en medio acuoso utilizando un sistema catalítico de níquel formado por Ni(CN)₂, NaOH, CO y KCN a presión atmosférica y temperatura ambiente; la especie activa formada *in situ* es el ión cianoniquelato, [Ni(CN)₄]⁴⁻.

Primero se sintetizaron 14 ferrocenil-etinilcetonas que son la materia prima para obtener los demás compuestos presentados en este trabajo. Dicha síntesis se llevó a cabo con excelentes rendimientos mediante un acoplamiento tipo Sonogashira entre etinilferroceno y diferentes cloruros de acilo.

En el curso de la investigación referente a las pirido[2,3-*d*]pirimidinas, se obtuvieron 6 nuevas ferrocenil-β-enaminocetonas, con el sistema catalítico antes mencionado pero a una temperatura de 55 °C. Gracias a la reactividad de los ferrocenil-cetoalquinos, pudieron obtenerse 12 compuestos más, mediante una reacción de adición de aminas a la correspondiente ferrocenil-etinilcetona en medio etanólico y a temperatura ambiente.

En el curso de la investigación referente a las ferrocenil-pirano[3,2-*g*]quinolinonas, se obtuvieron 6 ferrocenil-β-enaminon-coumarinas, como co-productos de la reacción.

Por último, se investigó la parte biológica de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas, usando análogos ferrocenílicos y no ferrocenílicos con el objetivo de hacer un estudio estructura-actividad. Se evaluó su actividad como relajantes de músculo liso y como inhibidores de enzimas fosfodiesterasas; además de su citotoxicidad.

En cuanto a relajación de músculo liso, los cambios estructurales de los 11 compuestos evaluados no influyen en la efectividad de los compuestos, pero una cadena más larga en las posiciones N1 y N3 favorece el efecto vasodilatador de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas y la presencia de anillos aromáticos en C-5 y C-7 aumenta la potencia relajante.

Los compuestos **18** y **24** fueron los más potentes, ambos sustituidos con ferroceno en C7. El compuesto **18** tiene una CE_{50} apenas del triple que el sildenafilo, y resulto ser más de cuatro veces más potente que rolipram, y tres veces mejor que la enoximona.

En cuanto a inhibición de fosfodiesterasas las pirido[2,3-*d*]pirimidinas **58**, **56** y **52** las inhibieron con perfiles parecidos al rolipram (Inhibidor de PDE-4) y al sildenafilo (Inhibidor de PDE-5) cuando se usó AMPc como sustrato de la enzima, a diferencia de cuando se usó GMPc con el que todos los compuestos tuvieron un efecto mínimo.

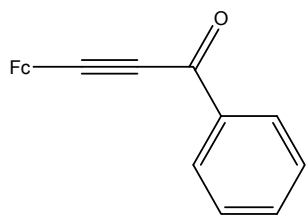
Ante el AMPc, los compuestos **56** y **52** tuvieron una de potencia similar al rolipram ($CI_{50} = 19.10 \pm 4.08 \mu\text{M}$ y $CI_{50} = 20.15 \pm 5.04 \mu\text{M}$, respectivamente); sin embargo no tuvieron la misma efectividad cuando se usó como sustrato GMPc lo que indica selectividad a inhibir el sitio catalítico de PDE's específico de AMPc como se ha reportado para el rolipram y la enoximona. Como la presencia de PDE3 y PDE5 ha sido bien documentada en músculo liso vascular, tejido en el cual las pirido[2,3-*d*]pirimidinas fueron más activas, y ambas fosfodiesterasas pueden aumentar los niveles de AMPc y GMPc, se sugiere que los compuestos **52**, **56** y **58** pueden provocar el efecto relajante del MSV de aorta de rata vía inhibición de alguna de estas PDE's.

Finalmente, en pruebas de citotoxicidad, los compuestos piridopirimidínicos no fueron activos por lo que dan una pauta a ser utilizados como vasorrelajantes por su nula toxicidad en células. No obstante se necesitaría corroborar con estudios de toxicidad

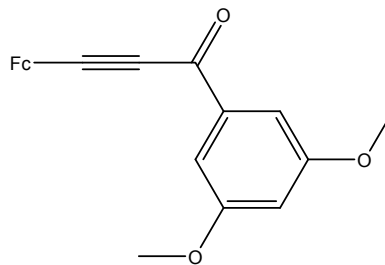
Compuestos Síntetizados

Ferroceniletinilcetonas

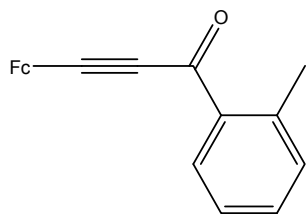
1



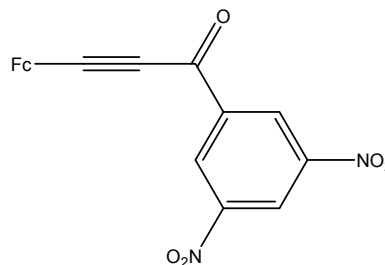
2



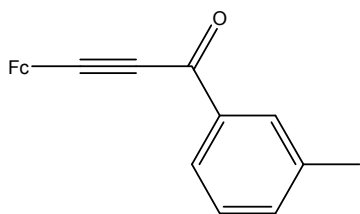
3



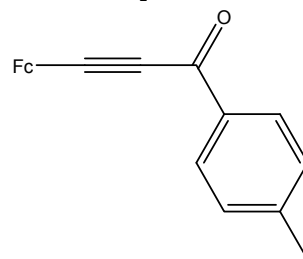
4



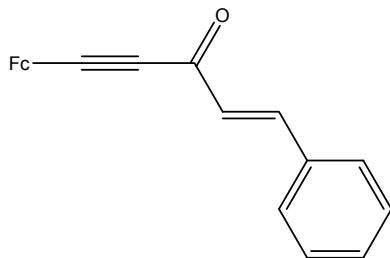
5



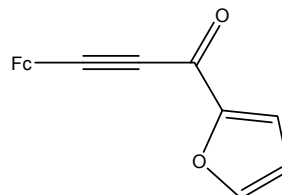
6



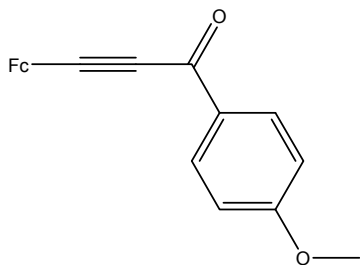
7



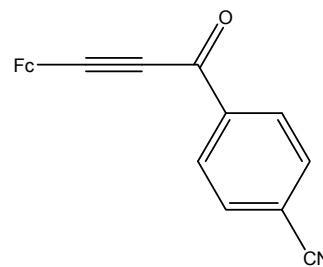
8

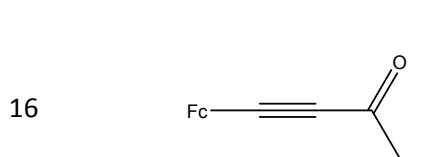
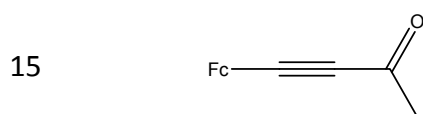
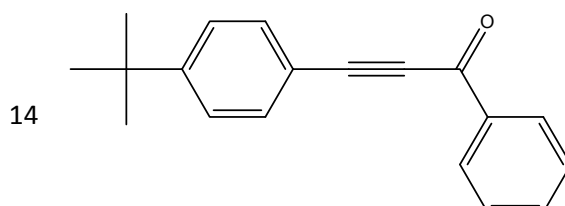
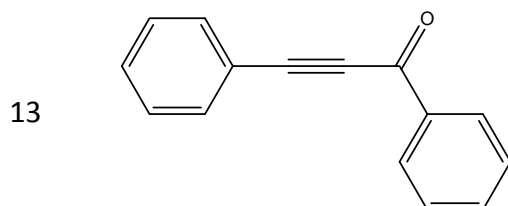
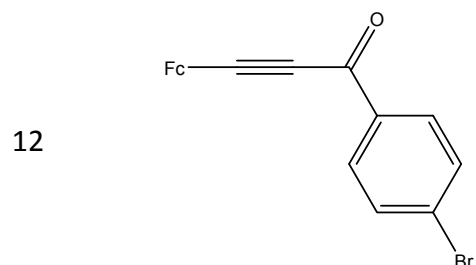
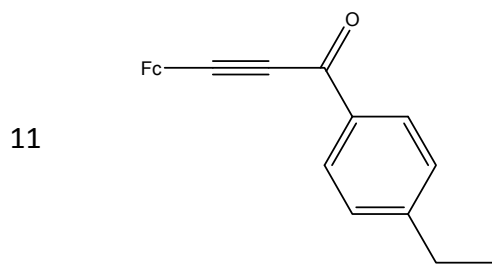


9

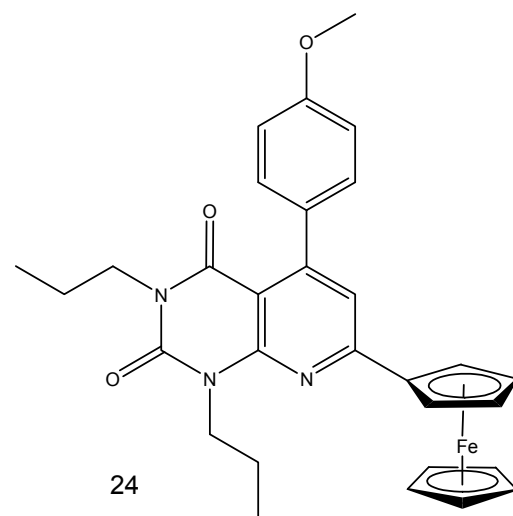
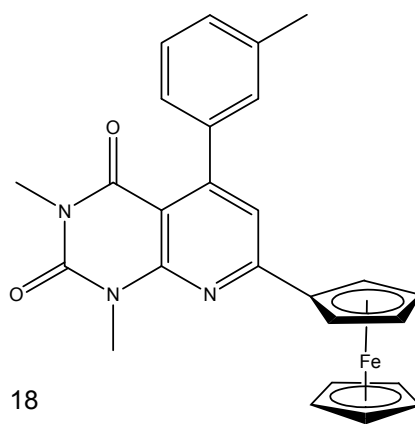
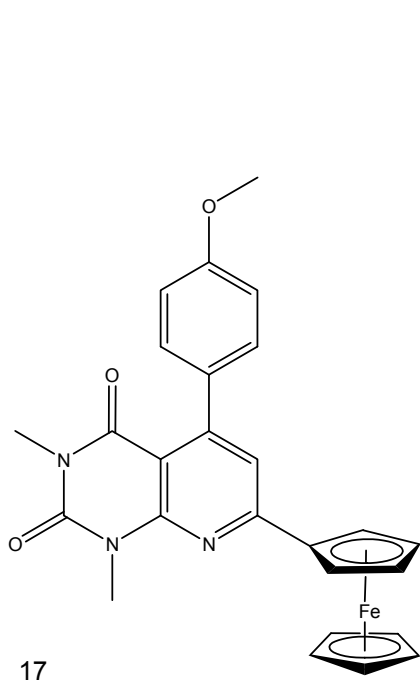


10

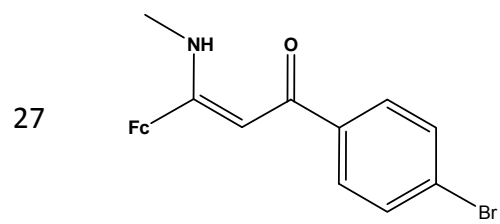
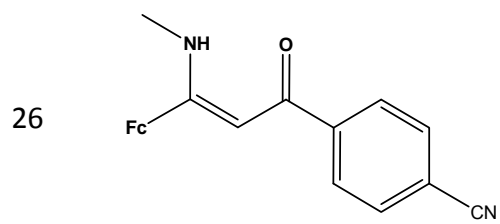
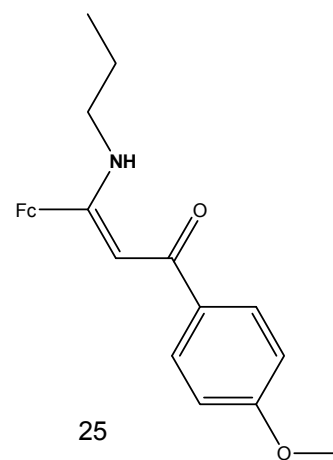
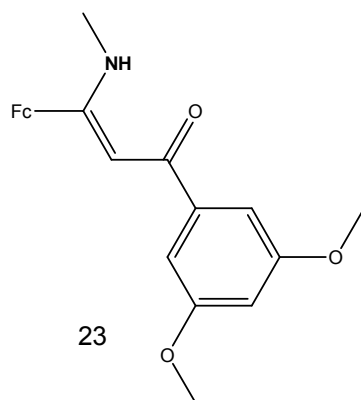
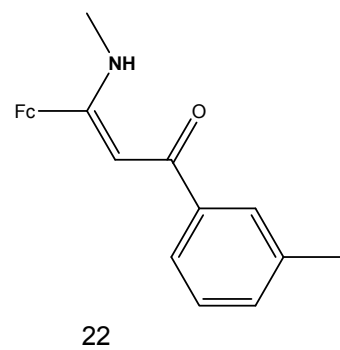
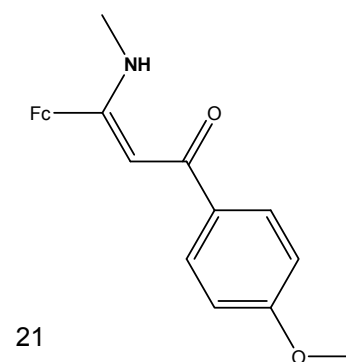
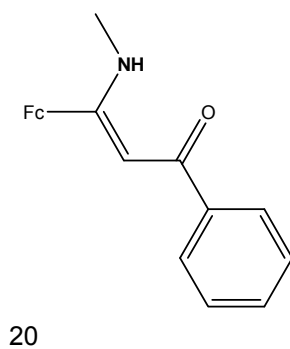
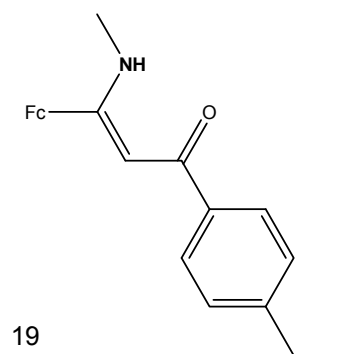




Ferrocenil-pirido[2,3-d]pirimidinas

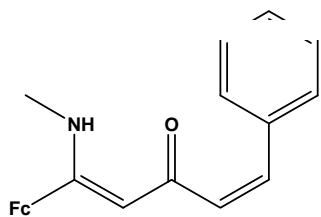


Ferrocenil- β -enaminocetonas

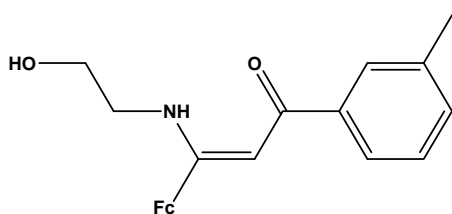


Ferrocenyl- β -enaminocetonas

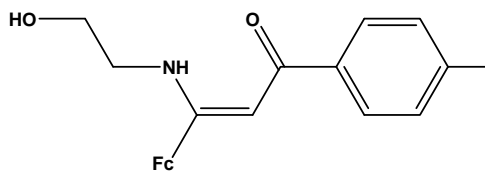
28



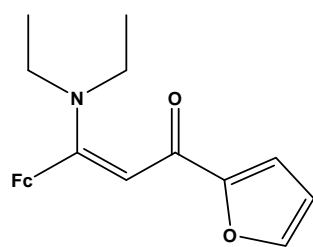
30



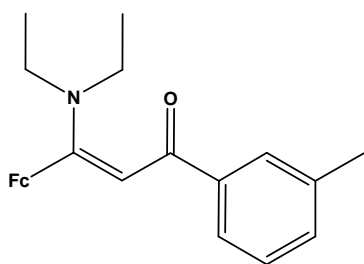
32



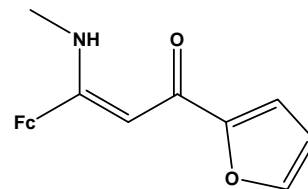
34



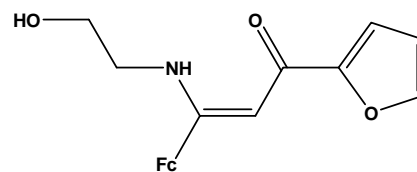
36



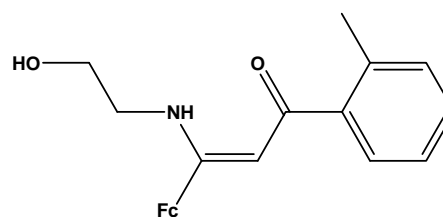
29



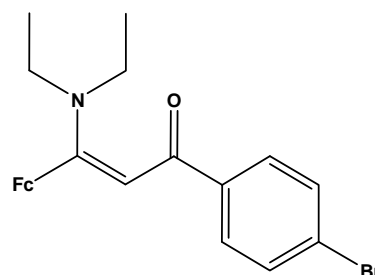
31



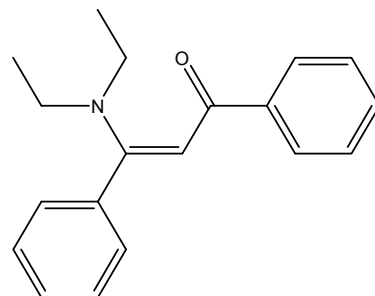
33



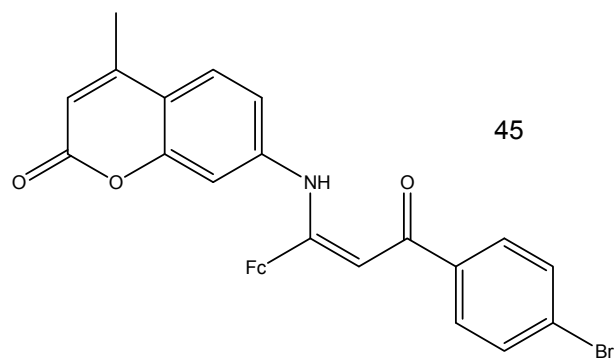
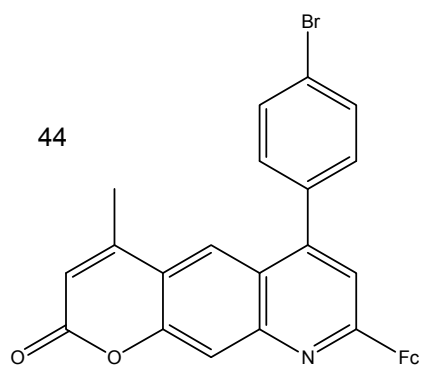
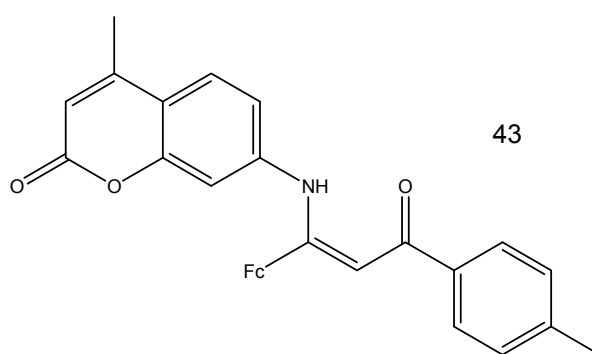
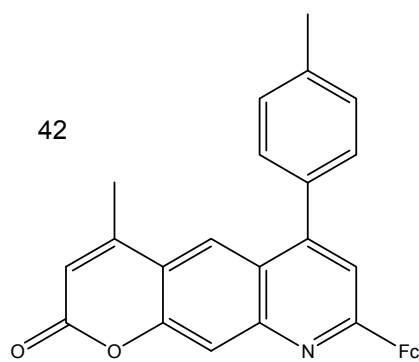
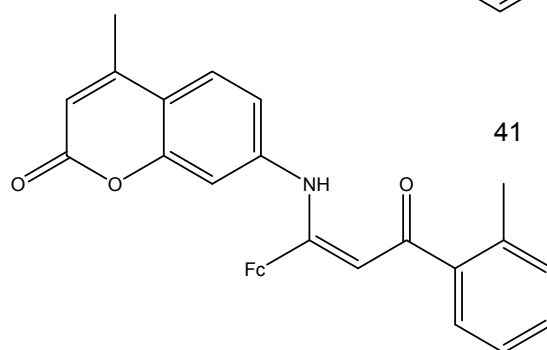
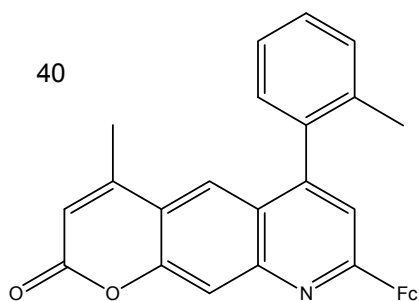
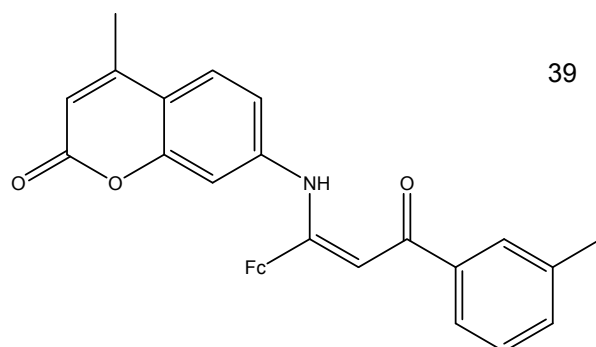
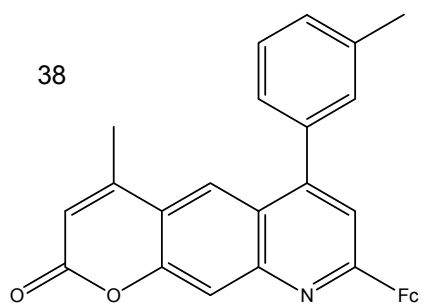
35

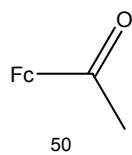
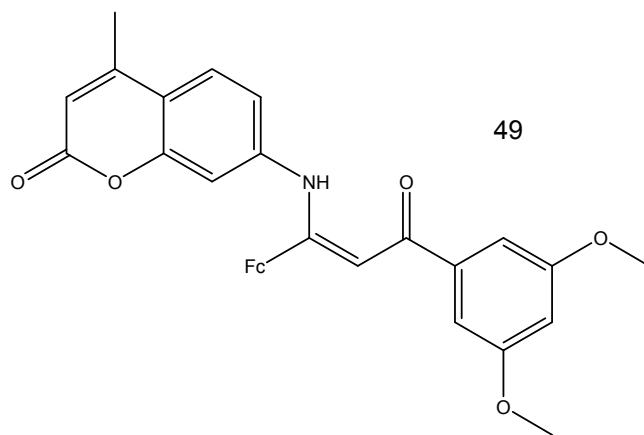
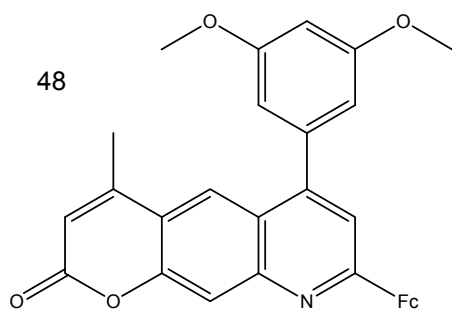
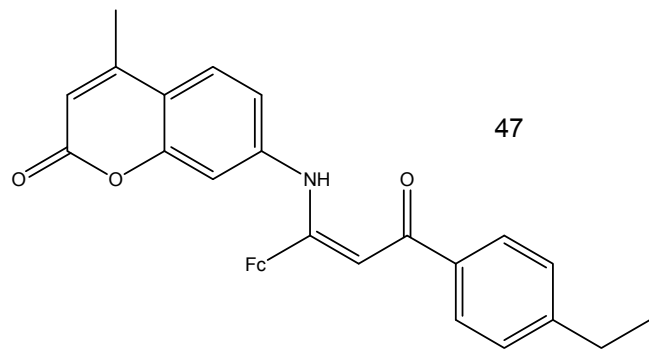
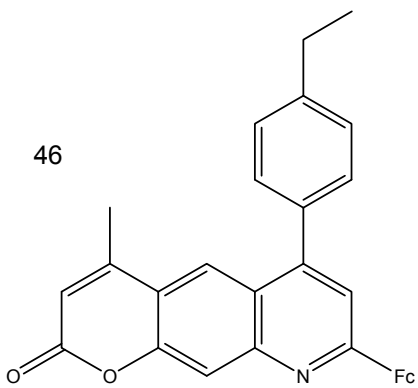


37



Ferrocenil-pirano[3,2-g]quinolinonas y ferrocenil- β -enaminona-cumarinas





Abreviaturas y Acrónimos

AMPc	Monofosfato de adenosina cíclico
ccf	Cromatografía en capa fina
CE ₅₀	Concentración efectiva al 50 %
CI ₅₀	Concentración inhibitoria al 50 %
EM	Espectrometría de masas
FAB ⁺	Bombardeo con átomos rápidos
GMPc	Monofosfato de guanosina cíclico
Hz	Hertz
IE ⁺	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
LDA	Diisopropilamido de litio
MO	Microondas
PDE's	Fosfodiesterasas
RMN	Resonancia magnética nuclear
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
Å	Amstrongs
δ	Desplazamiento químico
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
(+/-) E.E.M	Error estándar de la media
°C	Grados Celsius

Contenido

INTRODUCCIÓN	1
1. ANTECEDENTES	3
1.1 Ferrocenil-heterociclos.....	3
1.1.1 Ferrocenil-pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas	3
1.1.2 Ferrocenil-pirano[3,2- <i>g</i>]quinolinonas	6
1.2 Ferroceno	10
1.3 Sistema catalítico.....	12
1.4 α -Alquinilcetonas	13
1.5 Ferrocenil- β -enaminocetonas	18
1.6 Evaluación biológica de los compuestos pirimidínicos	22
1.6.1 Inhibición de fosfodiesterasas y relajación de músculo liso	22
1.6.2 Citotoxicidad en líneas celulares cancerosas.....	24
2. OBJETIVOS	26
2.1 Objetivo general.....	26
2.2 Objetivos particulares	26
3. HIPÓTESIS	27
4. EXPERIMENTAL.....	28
4.1 α -Alquinilcetonas	29
4.1.1 Método general A	30
4.1.2 Método general B	30
4.1.3 Método general C	30
4.1.4 Productos obtenidos, espectroscopía	31
4.2 Ferrocenil-pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas.....	44
4.2.1 Método general	44
4.2.2 Productos obtenidos, espectroscopía	45
4.3 Formación de ferrocenil- β -enaminocetonas.....	48
4.3.1 Método general	48
4.3.2 Productos obtenidos, espectroscopía	49
4.4 Síntesis de ferrocenil- β -enaminocetonas.....	55
4.4.1 Método general	55
4.4.2 Productos obtenidos, espectroscopía	55
4.5 Ferrocenil-pirano[3,2- <i>g</i>]quinolinonas	67
4.5.1 Método general	67
4.5.2 Productos obtenidos, espectroscopía	68
4.6 Evaluación biológica	79
4.6.1 Inhibición de fosfodiesterasas y relajación de músculo liso	79
4.6.2 Evaluación de citotoxicidad en líneas cancerosas	81
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	82
5.1 α -Alquinilcetonas	82
5.2 Ferrocenil-pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas y formación de ferrocenil- β -enamino- cetonas.....	92
5.3 Síntesis de ferrocenil- β -enaminocetonas.....	101
5.4 Ferrocenil-pirano[3,2- <i>g</i>]quinolinonas	111
5.5 Ferrocenil-[1,8]naftiridinas	123
5.6 Evaluación biológica	126

5.6.1 Inhibición de fosfodiesterasas y relajación de músculo liso	126
5.6.2 Citotoxicidad en líneas celulares cancerosas.....	135
6. CONCLUSIONES.....	137
7. BIBLIOGRAFÍA	139
8. ANEXOS	144

Introducción

INTRODUCCIÓN

En el área de química farmacéutica constantemente se buscan nuevas sustancias que puedan funcionar como fármacos contra diversas enfermedades. El origen de estos fármacos puede ser natural, sintético o semisintético, siendo los anticancerígenos, antihipertensivos, antibacteriales y los antiinflamatorios los que más se han generado en los últimos 22 años.¹

Por ejemplo, se conoce que compuestos heterocíclicos como quinolinas y pirido[2,3-d]pirimidinas, compuestos centrales en este proyecto de investigación, poseen actividad biológica importante sobre una gran variedad de padecimientos, entre los que destacan citotoxicidad, inflamación, hipertensión e infecciones virales y bacterianas. Las características de actividad biológica y farmacológica que presentan estos compuestos, son las responsables de que exista un gran interés por desarrollar nuevas rutas de síntesis, sencillas y eficientes, para la obtención de nuevos derivados altamente funcionalizados que puedan ser empleados como fármacos.

Aunque han sido sintetizados numerosos análogos de quinolinas y pirido[2,3-d]pirimidinas con diversas bioactividades, no existen informes de compuestos derivados de ferroceno unidos directamente a estos sistemas heterocíclicos, a excepción de lo reportado por nuestro grupo de investigación en relación a 7-ferrocenil-pirido[2,3-d]pirimidinas.²

La importancia de este hecho radica en que actualmente el grupo ferrocenilo se usa en el diseño o rediseño de fármacos como sustituto de grupos fenilo o alquilo, puesto que es más lipofílico y su inclusión en una molécula facilita su biodisponibilidad, ya que aumenta su permeabilidad a través de las membranas celulares, o simplemente, cambia la eficacia del nuevo principio activo.

Por otro lado, considerando que se ha demostrado que algunos derivados del ferroceno pueden servir como agentes antioxidantes y antineoplásicos, se plantea la posibilidad de sintetizar nuevos heterociclos funcionalizados con ferroceno, que muestren un efecto sinérgico o una influencia importante en su actividad biológica, al introducirles dicho grupo en su estructura base.

Dentro de este proyecto de investigación se lleva a cabo la síntesis de ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas y ferrocenil-pirano[3,2-*g*]quinolinonas mediante una condensación de ferrocenil- α -alquinilcetonas con 6-amino-1,3-dimetiluracilo y 7-amino-4-metilcoumarina, respectivamente. Estas reacciones se llevan a cabo en un solo paso de reacción y en medio acuoso, utilizando un sistema catalítico de níquel a temperatura ambiente y presión atmosférica, buscando mejorar la eficiencia de métodos de síntesis ya existentes y además evitando utilizar medios de reacción que sean tóxicos para el medio ambiente.

Adicionalmente, se informa sobre la actividad biológica que presentan las nuevas ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas como relajantes de músculo liso vascular y de vías aéreas, así como inhibidores de enzimas fosfodiesterasas, como posibles candidatos en la búsqueda de agentes antihipertensivos o antialérgicos. También se evalúa su citotoxicidad.

Finalmente, como parte del proceso de investigación, se obtienen ferrocenil- β -enaminocetonas a partir de ferrocenil- α -alquinilcetonas, como importantes intermediarios en la síntesis de diversos heterociclos.

Antecedentes

1. ANTECEDENTES

1.1 Ferrocenil-heterociclos

Muchos compuestos bioquímicos importantes y fármacos de origen natural tales como los carbohidratos, los aminoácidos esenciales, las vitaminas, los glucósidos, los alcaloides y los antibióticos, contienen estructuras heterocíclicas; la presencia de éstas en tipos de compuestos tan diversos indica los efectos que estas estructuras ejercen sobre la actividad fisiológica. Este conocimiento se refleja en los numerosos esfuerzos por sintetizar o hallar fármacos heterocíclicos útiles.³

La síntesis de heterociclos como pirido[2,3-*d*]pirimidinas y pirano[3,2-*g*]quinolinonas altamente funcionalizados es de gran interés debido a la necesidad de encontrar nuevos agentes potencialmente farmacéuticos, ya que algunos medicamentos existentes ocasionan efectos adversos indeseables en los pacientes o simplemente son ineficaces al padecimiento, además de que en ocasiones, los efectos no deseados son detectados ya en la etapa de farmacovigilancia. A todo esto, se suma la necesidad de desarrollar medicamentos innovadores y más costeables, esto es, implementando métodos de obtención y fabricación más eficientes.

En este proyecto de investigación se plantea la síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas y pirano[3,2-*g*]quinolinonas funcionalizadas con un grupo ferrocenilo debido a las propiedades fármaco-químicas que este grupo le puede conferir a la molécula.

1.1.1 Ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas

Las pirido[2,3-*d*]pirimidinas pertenecen a la familia de compuestos heterocíclicos con nitrógeno formado por dos anillos, uno de piridina y otro de pirimidina unidos a través del enlace formado por los átomos **2** y **3** de la piridina y la cara ***d*** de la pirimidina.

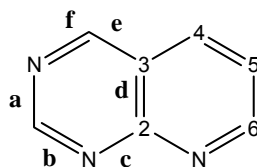
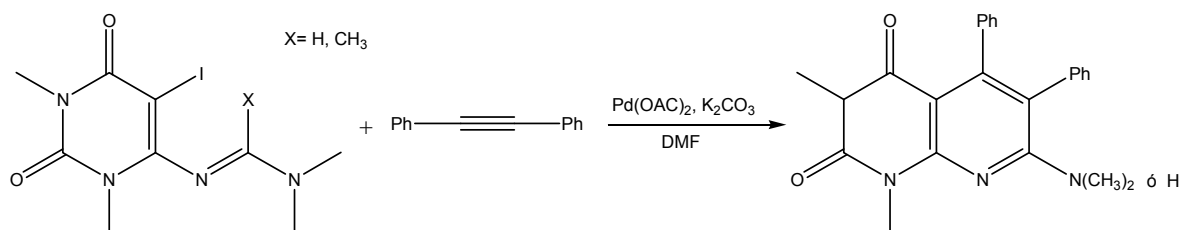


Figura 1. Sistema pirido[2,3-*d*]pirimidínico

Este sistema de anillos ha recibido un interés considerable gracias a su amplia gama de actividades biológicas como antitumoral, antibacterial, anticonvulsiva, antiviral⁴⁻⁶ antihipertensiva,⁷ antiinflamatoria, insecticida,⁸ cardiotónica, hepatoprotectiva, antibronquitis, antifúngica,⁹ antialérgica, antiartrítica, inhibidores de proteínas cinasas (específicamente tirosinas cinasas¹⁰ y cinasas dependientes de la ciclina¹¹⁻¹²), inhibidores de la enzima dihidrofolato reductasa,¹³⁻¹⁴ inhibidores de enzimas fosfodiesterasas (PDE's) (independiente de calcio,¹⁵ PDE4¹⁶⁻¹⁷ y PDE7¹⁸) y antagonistas del receptor de adenosina A₁ y A_{2A}.¹⁹

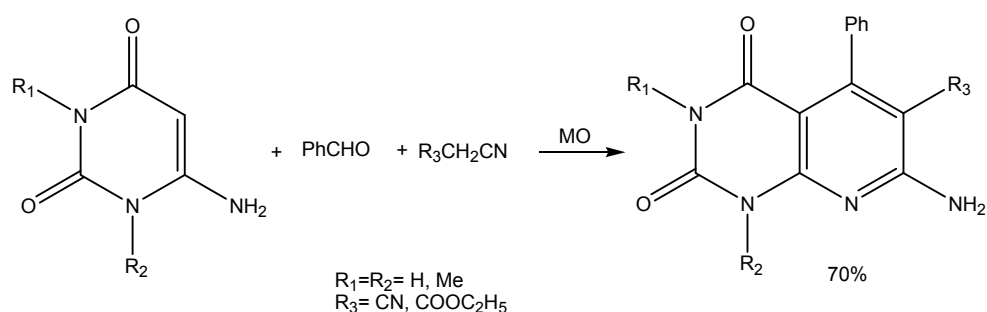
La síntesis de este sistema de anillos generalmente se lleva a cabo mediante ciclocondensaciones, usando uracilos e intermediarios de pirimidinas y piridinas.^{8-9,19-22} Ejemplo de estas reacciones son:

1) Síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas mediante la reacción de una formamidina o acetamidina, formada a partir de iodouracilo, que reacciona con diversos alquinos en DMF usando acetato de paladio como catalizador.²¹



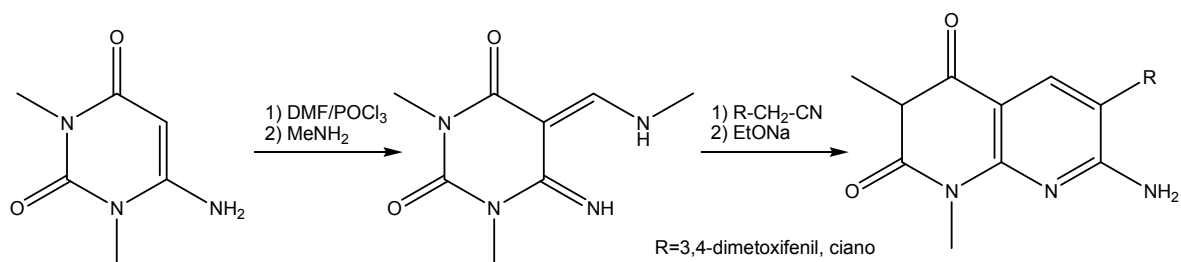
Esquema 1. Reacción entre un iodouracilo y 1,2-difeniletino

2) Síntesis de 7-amino-pirido[2,3-*d*]pirimidinas mediante una ciclocondensación en un solo paso, haciendo reaccionar 6-aminouracilos con benzaldehído y alquilynitrilos (1:1:1) bajo irradiación de microondas a 80 °C (Esquema 2).⁹



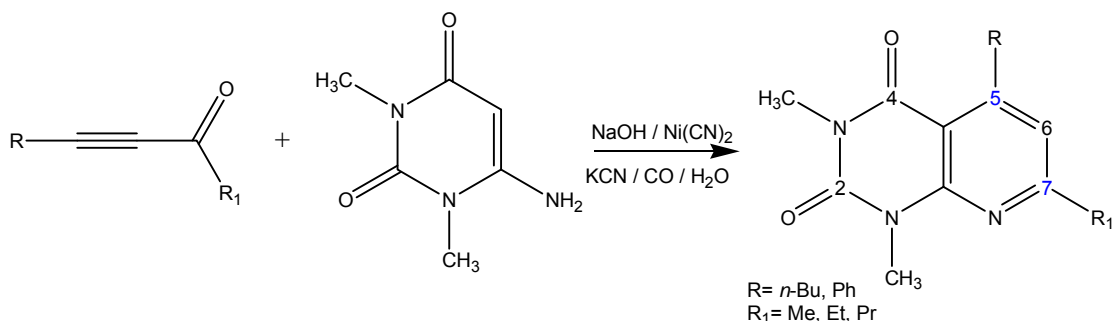
Esquema 2. Reacción entre 6-aminouracilos, benzaldehído y alquil-nitrilos

3) Síntesis de 7-amino-1,3-dimetil-pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-dionas a partir de 6-amino-1,3-dimetiluracilo que mediante una formilación de Vilsmeier, seguida de una sustitución nucleofílica con metilamina para terminar con una ciclización con derivados de acetonitrilo.¹⁹



Esquema 3. Síntesis de 7-amino-1,3-dimetil-pirido[2,3-*d*]pirimidinonas

Nuestro equipo de trabajo también ha llevado a cabo la síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas-5,7-disustituídas, mediante una ciclocondensación catalítica con níquel²³ (Esquema 4) y no catalítica (solo en medio acuoso alcalino)²⁴ entre α -alquilacetonas y 6-amino-1,3-dimetiluracilo en un medio acuoso y en condiciones suaves de reacción.



Esquema 4. Ciclocondensación de α -alquínilcetonas y 6-amino-1,3-dimetiluracilo

Sin embargo, a pesar de que se han descrito varios procesos sintéticos de numerosos análogos de este sistema de anillos, no existen informes de derivados de ferroceno unidos al sistema heterocíclico piridopirimidínico, excepto por lo informado por nuestro grupo de investigación en 2007.² Sin embargo, si hay reportes de ferroceno unido solo a pirimidinas.²⁵⁻²⁷

1.1.2 Ferrocenil-pirano[3,2-*g*]quinolinonas

Las pirano[3,2-*g*]quinolinonas son compuestos heterocíclicos bicíclicos formados por un anillo de pirano y un anillo de quinolina unidos por el enlace formado por los átomos **3** y **2** del pirano y la cara **g** de la quinolina.

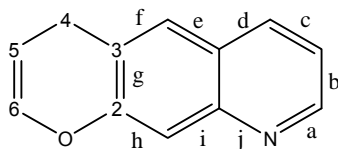


Figura 2. Sistema pirano[3,2-*g*]quinolínico

Diversos estudios han mostrado que las quinolinonas son compuestos importantes estudiados ampliamente debido a las diversas propiedades biológicas que poseen, tales como antiisquémica, antialérgica, antihipertensiva, antiulcerativa,²⁸ antibacteriana,²⁹ antimitótica,³⁰ antidepresiva,³¹ fotoantiproliferativa,³² inhibidores de la integrasa HVI-1 y citotóxica.³³

Específicamente, las piranoquinolinas presentan actividad biológica como inmunosupresores,³⁴ antialérgicos,³⁵⁻³⁶ antibacteriales³⁷ y como agonistas del receptor de andrógeno en el tratamiento de cáncer de próstata.³⁸ Además, estos compuestos forman parte de alcaloides naturales tal como flindersina, oricina, verprisina, geibalsina, ribalinina, simulenolina, zantosimulina y huajiasimulina con importantes propiedades biológicas como psicotrópicos, antialérgicos, antiinflamatorios, potentes inhibidores de la agregación plaquetaria y citotóxicos.^{37, 38-40} Un ejemplo de este tipo de fármacos con estructura piranoquinolínica es el nedocromil:

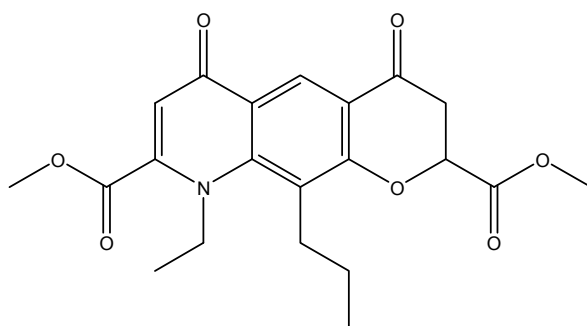
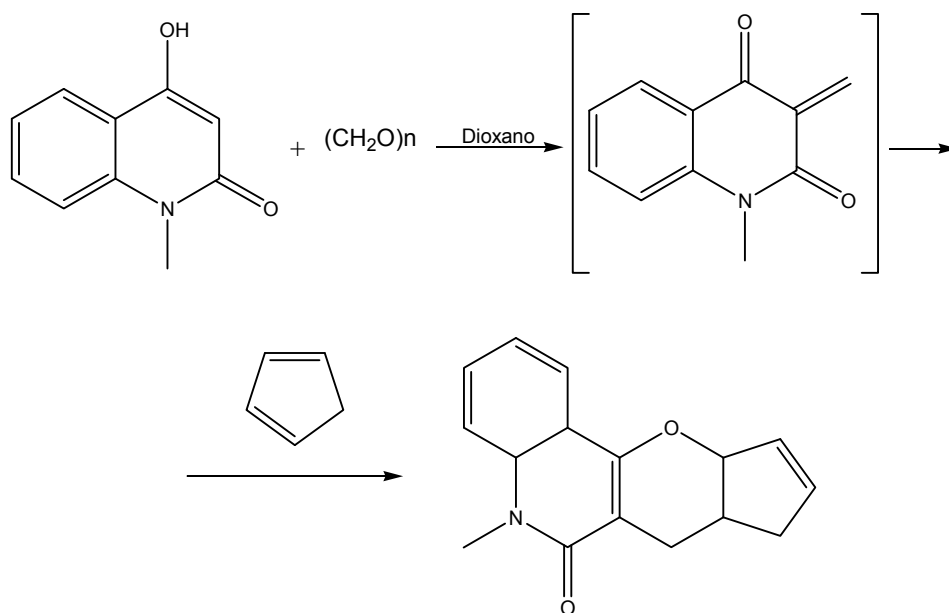


Figura 3. Nedocromil, fármaco antiasmático

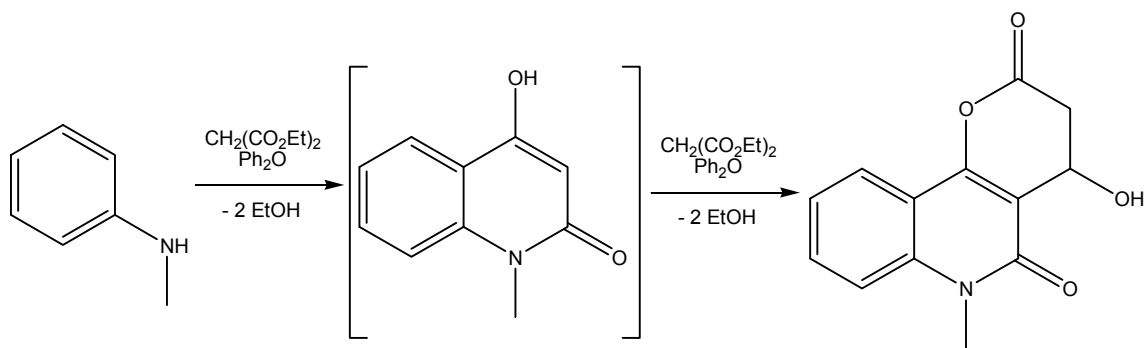
En cuanto a la síntesis de quinolinas, esta se ha llevado a cabo por diferentes métodos. Generalmente son preparadas por reacciones de Skraup y Friedländer;⁴¹⁻⁴⁴ específicamente para obtener piranoquinolinas se realiza mediante reacciones Diels-Alder de aril aminas con diferentes dienófilos, como 3,4-dihidro-2*H*-pirano, en presencia de diferentes catalizadores,^{37,45-48} ciclocondensaciones de aminas aromáticas y malonatos,⁴⁹⁻⁵⁰ y ciclizaciones intramoleculares de cumarinas o de quinolonas sustituidas.⁵¹⁻⁵² Ejemplo de estas reacciones son:

- 1) Ciclización de Diels-Alder en donde el dienófilo *N*-metil-3-metilen-quinolin-2,4-diona, que es formado *in situ* mediante una reacción de condensación entre 4-hidroxi-*N*-metilquinolin-2-ona con formaldehído, es atrapado para reaccionar con ciclopentadieno y formar la correspondiente ciclopenta[5,6]-pirano[3,2-*c*]quinolinona.⁴¹



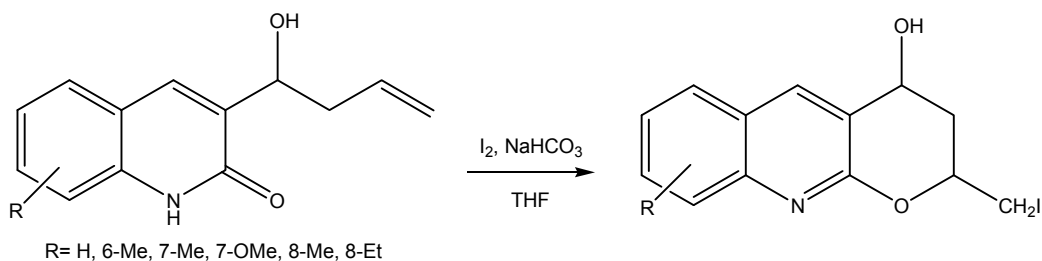
Esquema 5. Diels–Alder entre *N*-metil-3-metilen-quinolin-2,4-diona y ciclopentadieno

2) Síntesis de 4-hidroxi-6-metil-2H-pirano[3,2-*c*]quinolina-2,5(6*H*)-diona mediante una condensación asistida por microondas de *N*-metilanilina con 2 equivalentes de malonato de dietilo.⁴⁹



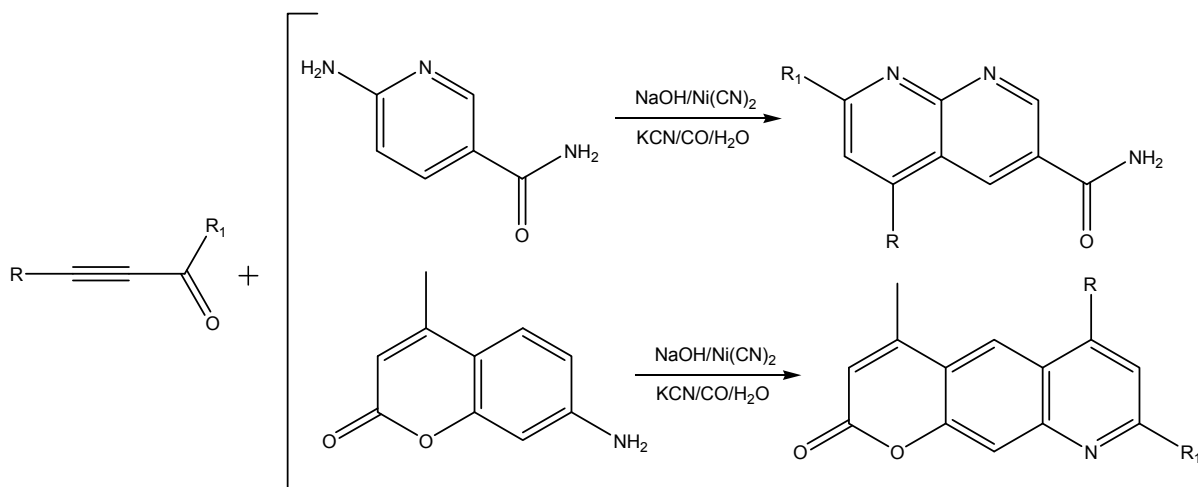
Esquema 6. Condensación de *N*-metilanilina y malonato de dietilo

3) Síntesis de 4-hidroxi-2-iodometil-3,4-dihidro-2*H*-pirano[2,3-*b*]quinolinas mediante la ciclización electrofílica intramolecular de 3-homoalil-2-quinolonas con I₂ en THF y NaHCO₃ a temperatura ambiente.⁵¹



Esquema 7. Síntesis de pirano[2,3-*b*]quinolinas

En estos métodos sintéticos se utilizan disolventes tóxicos en el medio de reacción, y en ocasiones, condiciones drásticas de temperatura, además, generalmente se llevan a cabo en más de un paso de reacción. Previamente en nuestro grupo de investigación se propuso la síntesis de 1,8-naftiridinas-5,7-sustituidas y de 2*H*-pirano[3,2-*g*]quinolin-2-onas-6,8-sustituidas, en un solo paso de reacción y utilizando un sistema catalítico acuoso de níquel, a temperatura ambiente y presión atmosférica, a partir de α -alquínilcetonas y 6-aminonicotinamida o 7-amino-4-metilcoumarina.⁵³



Esquema 8. Síntesis de 1,8-naftiridinas y pirano[3,2-*g*]quinolinonas

Por todo lo anterior, en este proyecto se planteó la obtención de pirano[3,2-*g*]quinolinonas pero ahora funcionalizadas con un grupo ferrocenil, ya que no existen informes de este tipo de heterociclos sustituidos directamente con un compuesto organometálico como el ferroceno, habiendo informes solo para el caso de quinolinonas.⁵⁴⁻⁵⁸ Además se pretende mejorar la actividad biológica o farmacológica que presentan este tipo de heterociclos al sustituirlos con un compuesto que *per se* presenta importantes efectos sobre la actividad fisiológica, como se menciona a continuación.

Para la síntesis de ferrocenil-pirano[3,2-*g*]quinolinonas se propone la metodología informada en el año 2000 para este tipo de heterociclos por Rosas y col.,⁵³ pero ahora a partir de ferrocenil- α -alquilacetonas y 7-amino-4-metilcoumarina.

1.2 Ferroceno

El ferroceno es un compuesto aromático estable con estructura tipo sándwich formada por dos ciclopentadienilos paralelos y un átomo de hierro al centro. Puede presentarse en forma eclipsada o alternada en relación a los ciclopentadienilos, los cuales le proporcionan a la molécula la aromaticidad que posee, la que hace factible que el ferroceno sufra reacciones de sustitución aromática electrofílicas, litiación y dilitaci3n en posici3n 1,1'.

El ferroceno se puede oxidar f3cilmente a i3n ferricinio (cati3n diciticlopentadienil-hierro III) de color verde-azul en soluciones diluidas y rojo sangre en las concentradas. La oxidaci3n puede ser electroquímica, fotoquímica o con agentes oxidantes tales como HNO₃, FeCl₃, I₂, Ag⁺, o *N*-bromosuccinamida.

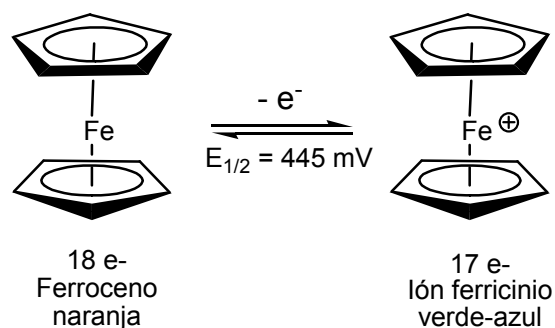


Figura 4. Oxidación de ferroceno

Debido a las propiedades físicas y químicas que posee el ferroceno, es usado en varios campos de la investigación científica, algunos ejemplos son:

1) En catálisis. Los ligantes basados en ferroceno, debido a su disponibilidad, su amplia variedad de modos de coordinación y propiedades estéreo-electrónicas, constituyen uno de los ligantes más versátiles en catálisis asimétrica. En los últimos años, el ferroceno, se ha utilizado exitosamente en una gran variedad de procesos enantioselectivos.⁵⁹

2) En bioorganometálica. Gracias a que en las últimas dos décadas la química organometálica y la bioquímica se han unido para dar lugar a una parte importante de la química que es la bioorganometálica, hoy en día esta área se dedica a la síntesis de nuevos compuestos organometálicos con propiedades biológicas y médicas; por ejemplo, su aplicación en biosensores.⁶⁰

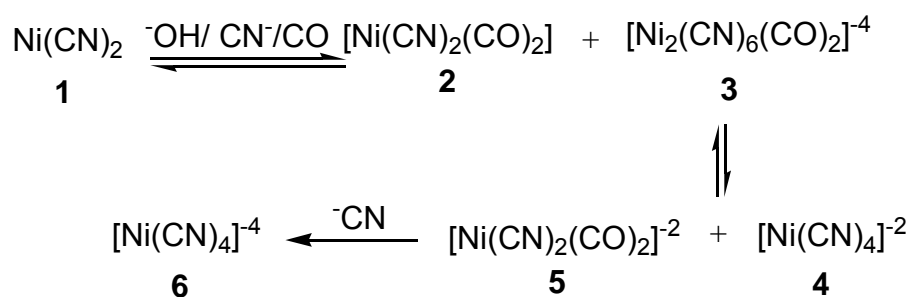
3) En química farmacéutica. El grupo ferrocenilo se usa ampliamente en el diseño o rediseño de fármacos como sustituto de grupos fenilo o alquilo, puesto que le confiere lipofilia a la nueva molécula provocando una mayor permeabilidad a membranas celulares.⁶¹ Además, muchos compuestos ferrocenílicos han mostrado interesante actividad citotóxica, antitumoral, antimalárica, antifúngica y ruptura de ADN,⁶² así como antioxidantes y antineoplásicos.⁶³⁻⁶⁵

1.3 Sistema catalítico

Recientemente, se ha ido implementando el uso de agua en reacciones orgánicas debido a que se considera como el disolvente deseable para reacciones químicas gracias a su costo, seguridad y por la posible reducción de la contaminación del medio ambiente.⁶⁶ Y aunque ha surgido alguna controversia referente a reacciones que se llevan a cabo “in water” o “on water” para determinar que tan eficiente sería la química verde en estos procesos,⁶⁷ sin duda el uso de agua en reacciones químicas, como es en nuestro caso, facilita la extracción de los productos deseados y reduce el uso de disolventes tóxicos.

Para la obtención de los heterociclos presentados en este proyecto de investigación, se lleva a cabo una reacción de heterociclización catalizada con níquel. La especie activa es el ión cianoniquelato, $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{-4}$, el cual se forma *in situ* en un sistema acuoso formado por $\text{Ni}(\text{CN})_2$, NaOH , CO y KCN a presión atmosférica y temperatura ambiente. El cianoniquelato se forma por una serie de reacciones indicadas en el Esquema 9, y ha sido plenamente identificado por nuestro grupo de trabajo.⁶⁸

El cianuro de níquel cero se oxida con NaOH , CO y KCN (siendo la cantidad adsorbida de CO dependiente de la concentración de NaOH y del tiempo de reacción). Las principales especies que se forman son **2** y **3**, ésta se encuentra en equilibrio con **4** y **5**. Con las altas concentraciones de KCN en el medio de reacción, se genera **6** por desplazamiento de los ligantes CO por CN^- .



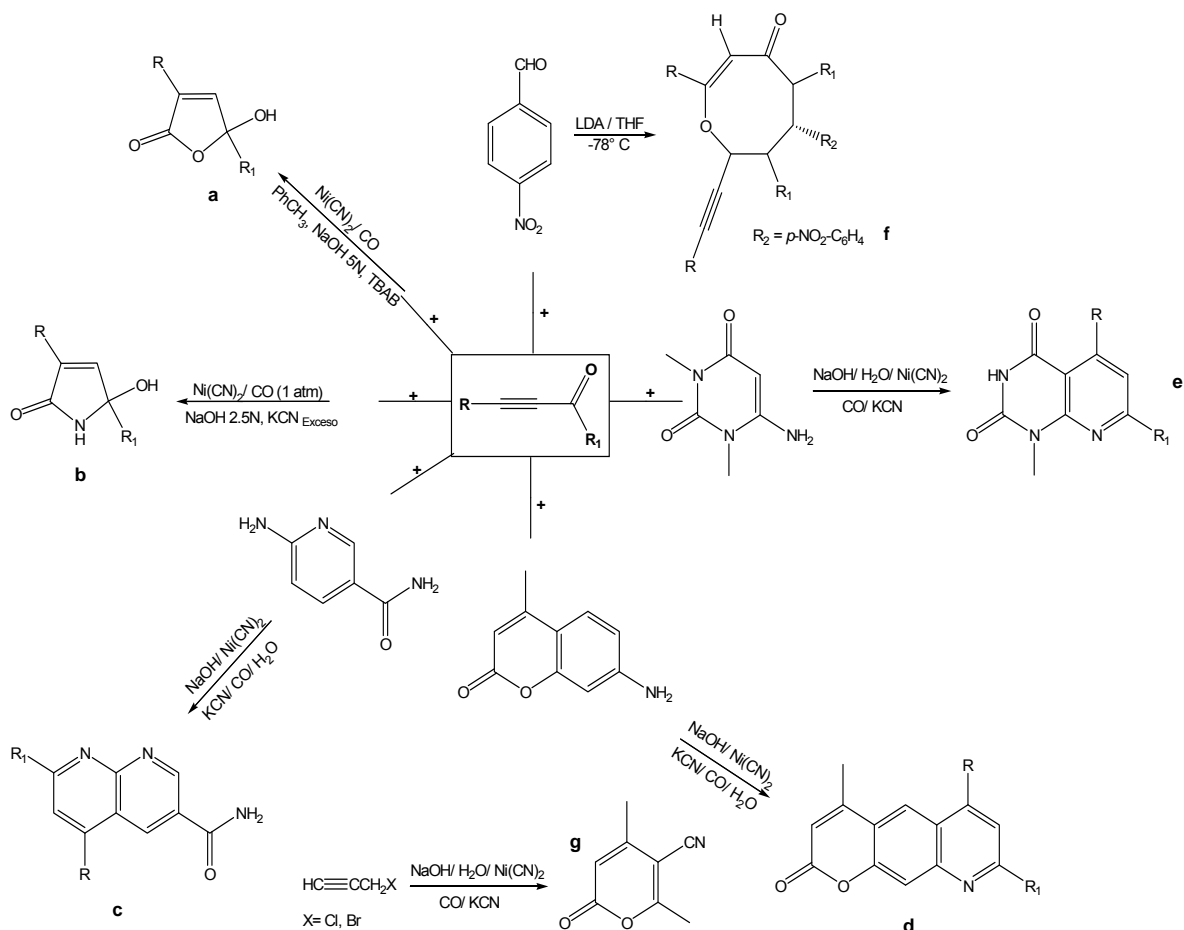
Esquema 9. Formación de la especie catalítica activa de níquel

1.4 α -Alquinilcetonas

Los derivados carbonílicos α,β -acetilénicos son compuestos altamente valiosos como precursores para la síntesis de diversos compuestos generalmente más complejos, gracias a su capacidad de dar fácilmente reacciones de heterociclización, generando por ejemplo pirimidinas,⁶⁹⁻⁷⁰ indenos,⁷¹ oxasiloles,⁷² pirazoles;⁷³ reacciones de adición, generando enamionas;⁷⁴⁻⁷⁵ o reacciones de hidrogenación, generando chalconas.⁷¹

Estos compuestos cetoalquínicos han tenido extrema importancia en química orgánica y organometálica debido a que muchas de sus transformaciones son llevadas a cabo usando catalizadores organometálicos que conducen a la obtención de nuevos compuestos tanto orgánicos como organometálicos como. De hecho, los mismos alquinos que en su estructura molecular tienen sustituyentes organometálicos, particularmente los derivados de ferroceno, son los que han tenido mayor interés ya que la introducción de un alquino organometálico a una nueva molécula formada conduce simultáneamente a la incorporación de un centro metálico en ésta.⁷⁶

Corroborando la amplia versatilidad de estos compuestos carbonil- α,β -acetilénicos, en nuestro grupo de investigación se ha realizado la síntesis de diversos heterociclos altamente funcionalizados mediante reacciones de ciclocarbonilación para producir lactonas (**a**),⁷⁷ γ -lactamas (**b**),⁷⁸ naftiridinas (**c**),⁵³ quinolinonas (**d**),⁵³ piridopirimidinas (**e**),⁷⁹ oxocinonas (**f**)⁸⁰ y pironas (**g**),⁸¹ como se indica en el Esquema 10.

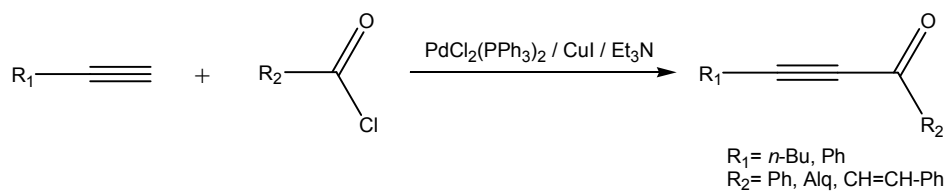


Esquema 10. Obtención de diversos heterociclos a partir de α -alquinilcetonas

Recientemente, se sintetizaron ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas a partir de ferroceniletinilcetonas de manera similar en la que se obtuvo el compuesto “e” del esquema 10.²

La síntesis de compuestos carbonil- α,β -acetilénicos se lleva a cabo por diferentes métodos que en general incluyen reacciones de:

1) Acoplamiento tipo Sonogashira.⁸² Uno de los métodos más utilizados en el que se lleva a cabo una reacción entre alquinos terminales y cloruros de acilo utilizando catalizadores de paladio en presencia o ausencia de ioduro de cobre y trietilamina. La reacción general propuesta por Sonogashira en 1977 se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 11. Reacción de acoplamiento tipo Sonogashira

Actualmente se sabe que los cloruros de ácido se adicionan oxidativamente a especies de Pd (0) formando un intermediario acilo de Pd (II).⁷³ Es posible capturar esta especie con un nucleófilo apropiado. En este caso, el alquino terminal es activado como nucleófilo usando CuI como co-catalizador en medio básico. Aun no es bien entendido el papel del catalizador de paladio pero puede involucrar especies de Pd(0)L₂ o nanoclusteres de Pd como ha sido recientemente demostrado en reacciones de tipo Heck.⁸³ La limitante de esta reacción es que los cloruros de acilo pueden reaccionar con la trietilamina, reduciendo los rendimientos. Por ello, diversas modificaciones de este tipo de acoplamiento han sido reportadas, algunos métodos involucran solo la presencia de paladio en medio básico, en otros se reduce el uso de trietilamina y se cambia la fuente de paladio, en otros se hacen cambios de base, etc. Ejemplos de estos cambios se presentan a continuación:

a) Cox y colaboradores reducen la cantidad de trietilamina (1.25 equivalentes de NEt₃ en THF) usándola como base y no como disolvente. La reacción se realiza a temperatura ambiente utilizando PdCl₂(PPh₃)₂ (0.9 mol%) y CuI (3.0 mol%) como catalizador y co-catalizador, respectivamente.⁸⁴

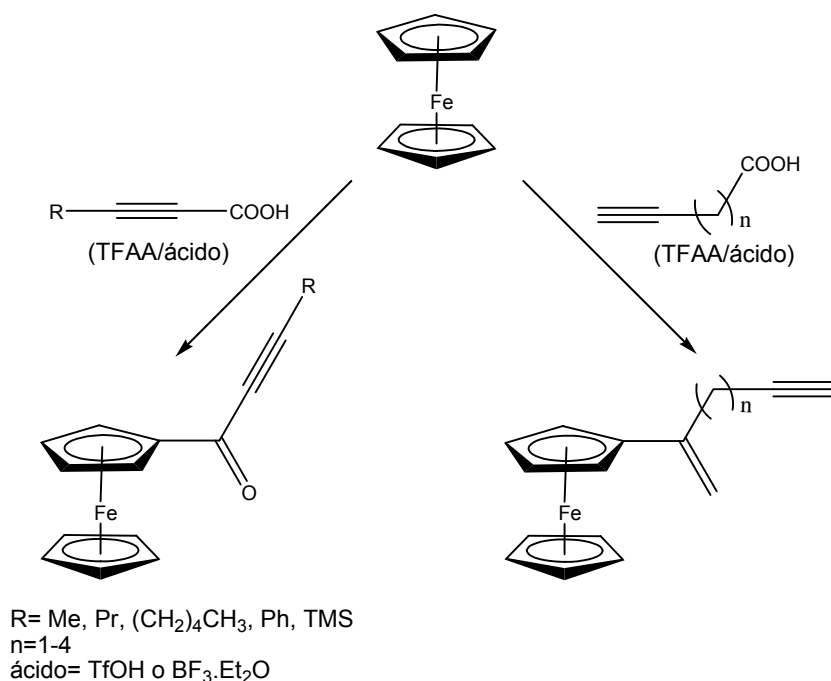
b) Palimkar y colaboradores llevan a cabo la reacción bajo condiciones libre de cobre y cambian la fuente de paladio. Utilizan Pd(OAc)₂ como catalizador al 0.2 mol% a temperatura ambiente, libre de disolvente en el medio de reacción, y trietilamina como base.⁸⁵

c) Chen y colaboradores cambian la base y emplean carbonato de potasio. Utilizan la misma combinación catalítica, pero la reacción es llevada a cabo en agua a 65°C por 4 horas y agregan lauril sulfato de sodio como surfactante.⁸⁶

d) Ahmed y colaboradores preparan cetoalquinos mediante el acoplamiento de ioduros de arilo y acetilenos terminales usando Pd(PPh₃)₂Cl₂ como catalizador en una mezcla de amoníaco acuoso y THF como disolvente en presencia de CO (a una atmosfera) y temperatura ambiente.⁸⁷ En esta reacción es interesante ver que la adición de ioduro de cobre como cocatalizador, desfavorece la rápida formación de la inona deseada o puede inhibir su formación si se emplean aril-alquinos en vez de alquil-alquinos.

e) También se ha desarrollado la reacción de Sonogashira carboxilativa usando CO a altas presiones.⁸⁸

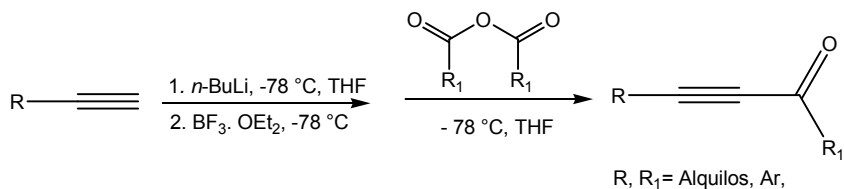
2) Acilación de Friedel–Craft de compuestos aromáticos como fenilos y ferrocenilos⁸⁹ con ácidos alquinóicos;



Esquema 12. Acilación de ferroceno con ácidos alquinóicos

3) Métodos en los que se utilizan otras condiciones de reacción.

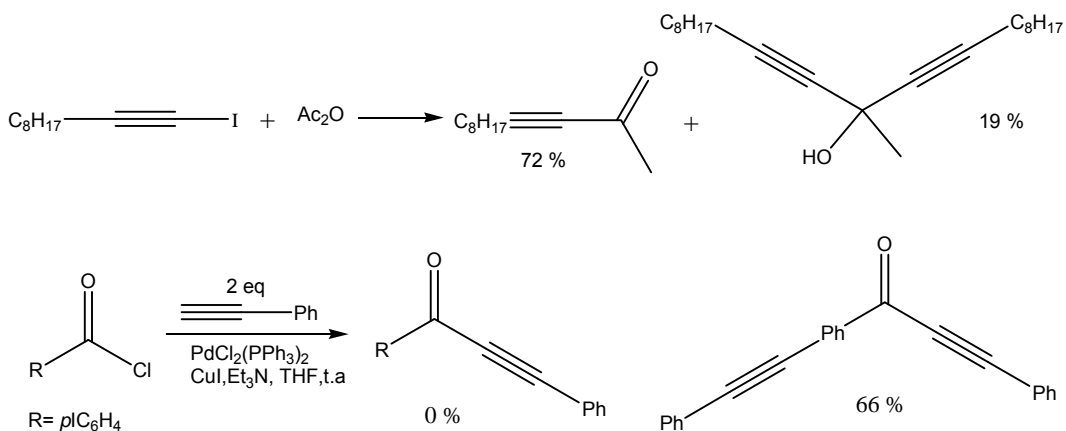
Brown y colaboradores llevan a cabo la reacción entre un alquino, formado por la adición de *n*-BuLi y BF₃·OEt₂, y un anhídrido utilizando THF en atmósfera de nitrógeno y a -78 °C (Esquema 13).⁹⁰



Esquema 13. Obtención de α -alquilcetonas a partir de alquinos terminales y anhídridos

A todo esto, es necesario mencionar que la síntesis de cetoalquinos mediante la adición de nucleófilos acetilénicos a anhídridos de ácido suele ser no muy conveniente ya que puede ir acompañada de una adición no requerida que forma alcoholes terciarios bis-acetilénicos,⁹¹ o bis-alquinos⁸⁴ si son utilizados cloruros de acilo con sustituyentes halogenados, principalmente con iodo. Esquema 14.

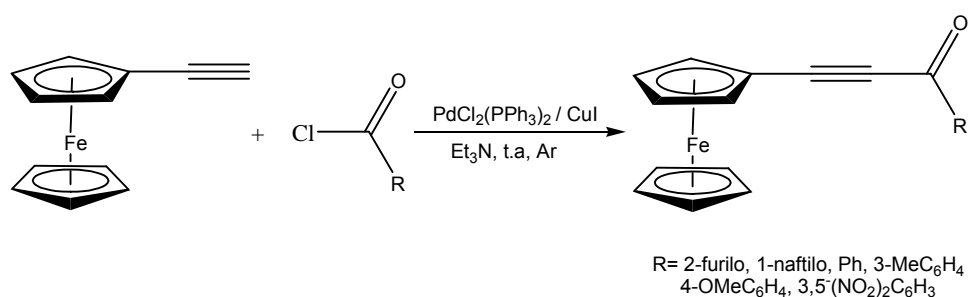
Por esto, dependiendo del tipo de reactivo acetilénico, del cloruro o del anhídrido utilizado, dependerá el método que se use. Estos puntos que se discutirán más adelante.



Esquema 14. Formación de alcoholes terciarios bis-acetilénicos y bis-alquinos

Específicamente para la síntesis de ferrocenil- α -alquinilcetonas, cetoalquinos de partida para la síntesis de los compuestos presentados en este trabajo de investigación, se han sintetizado mediante acilación de Friedel–Crafts y principalmente, mediante reacciones tipo Sonogashira, por ejemplo:

a) Juxing en 2004, informa la síntesis de ferroceniletinil cetonas en la cual utilizan etinilferroceno y cloruros de acilo en presencia de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y CuI en trietilamina, bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente (Esquema 15).⁹²



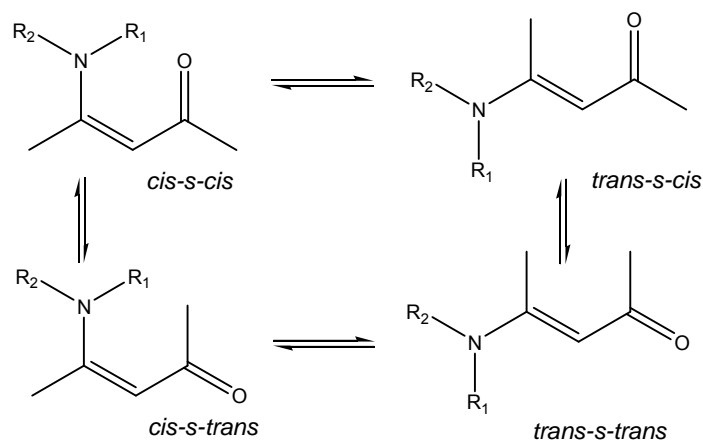
Esquema 15. Reacción de acoplamiento entre etinilferroceno y cloruros de acilo

b) Qian-Ru Lv y col. informan la reacción de acoplamiento entre etinilferroceno y cloruros de acilo, catalizada por el sistema $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/\text{CuI}$, usando lauril sulfato de sodio como surfactante y K_2CO_3 como base en medio acuoso a $65\text{ }^\circ\text{C}$.⁹³

c) Wenbing y col. informan la síntesis de aril ferroceniletinil-cetonas vía un acoplamiento de carbonilación catalizado con paladio, a partir de etinilferroceno, ioduros arílicos y CO , en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, CuI , K_2CO_3 y tolueno a $80\text{ }^\circ\text{C}$.⁹⁴

1.5 Ferrocenil- β -enaminocetonas

Las β -enaminocetonas o enaminonas son compuestos formados por el sistema conjugado $\text{NC}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ que muestran propiedades particulares debido a la importante deslocalización de electrones que presentan. Pueden existir cuatro isómeros que dependiendo de sus sustituyentes, se interconvertirán entre ellos o predominará alguno. El isómero *cis-s-cis* puede llegar a formar puentes de hidrógeno estabilizando a la molécula y haciéndolo predominante.



Esquema 16. Isómeros β -enaminocetonas

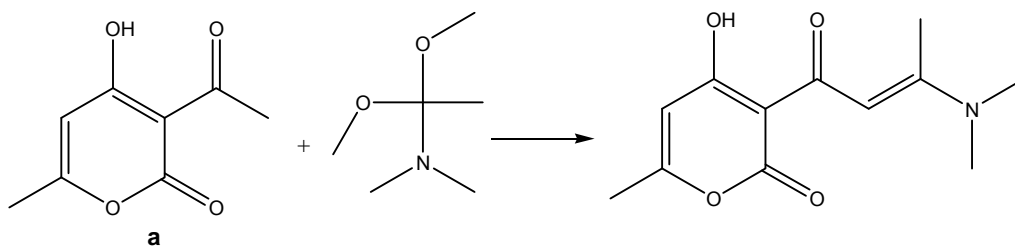
Las β -enaminocetonas son versátiles en la síntesis de diversos compuestos tales como productos naturales,⁹⁵ γ -aminoalcoholes,⁹⁶ heterociclos del tipo piridinas,⁹⁷⁻⁹⁹ piranonas,¹⁰⁰ isoquinolinas,⁹⁹ pirrolidinas e indolizidinas,¹⁰¹ furanos,¹⁰² pirazoles,¹⁰³⁻¹⁰⁴ y además, pueden ser usadas como buenos ligantes quelantes de metales de transición.¹⁰⁵

Asimismo, estas unidades funcionales han mostrado tener propiedades farmacológicas como anticonvulsivos aparte de ser farmacóforos de diversos fármacos⁹⁸ y tener propiedades como profármacos.¹⁰⁶

β -enaminocetonas pueden sintetizarse de diferentes maneras,¹⁰⁷ entre ellas, condensación de aminas y compuestos β -dicarbonílicos (cíclicos o acíclicos) bajo condiciones de catálisis homogénea y heterogénea,¹⁰⁸ adición de aminas a compuestos carbonil- α,β -insaturados, acilación de enaminas, y apertura de heterociclos. Por ejemplo:

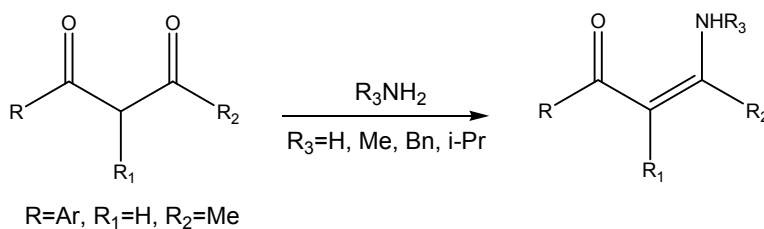
1) condensación de aminas y compuestos β -dicarbonílicos:

a) Cíclicos. El ácido dehidroacético **a** se condensa con *N,N*-dimetilacetamida dimetil acetal para dar la correspondiente enamina.¹⁰⁹



Esquema 17. Enaminonas a partir de dicarbonílicos cíclicos

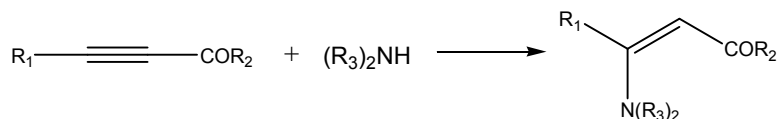
b) Acíclicos. La condensación de amonio o aminas primarias con β -dicetonas sobre montmorillonita K-10 asistida por ultrasonido durante 20 horas.¹¹⁰



Esquema 18. Enaminonas a partir de dicarbonílicos acíclicos y aminas

2) Adición de aminas a compuestos carbonil- α,β -insaturados:

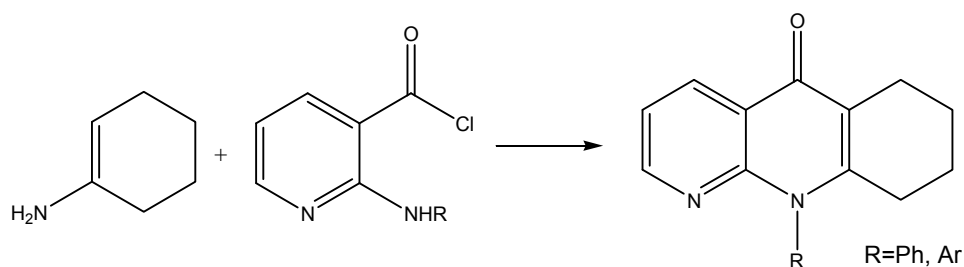
Por ejemplo, adición de aminas secundarias a cetonas acetilénicas.¹¹¹



Esquema 19. Enaminonas a partir de alquinos

3) Acilación de enaminas:

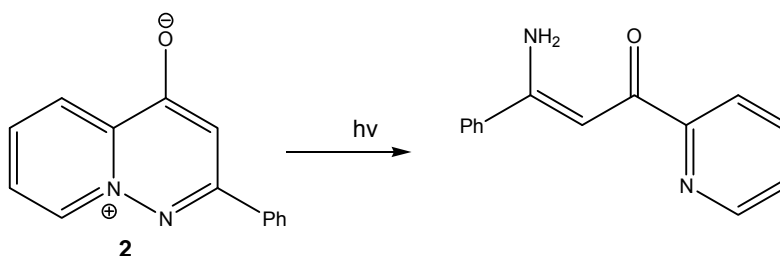
Por ejemplo, ciclohex-1-enamina se acila con el cloruro de 2-(fenilamino)piridin-3-carbonilo para dar la enamina cíclica correspondiente.¹¹²



Esquema 20. Enaminonas cíclicas a partir de enaminas

4) Apertura de heterociclos:

Por ejemplo, la fotólisis de **2** produce, entre otros productos, la enamina acíclica correspondiente.¹¹³



Esquema 21. Enaminonas a partir de heterociclos

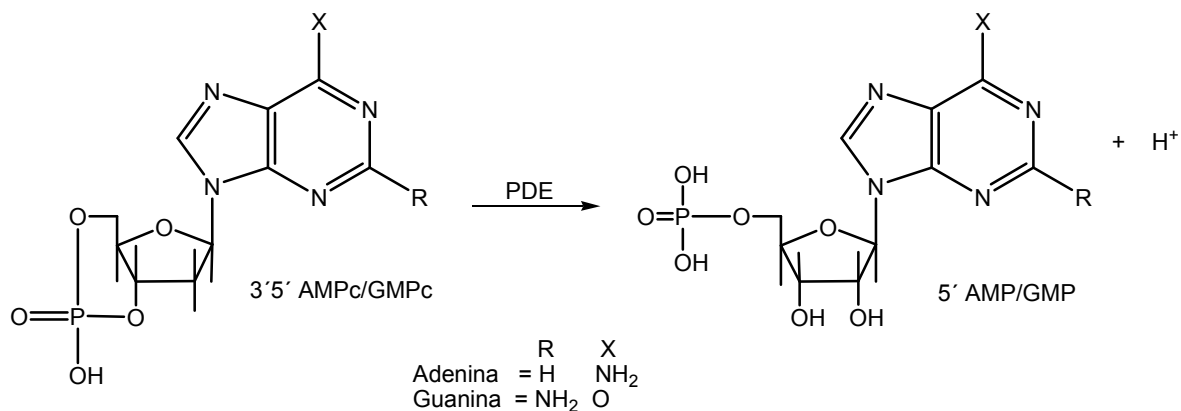
Es importante señalar que durante la investigación llevada a cabo en este proyecto, se obtuvieron ferrocenil- β -enaminocetonas, y aunque existe una gran variedad de β -enaminocetonas reportadas en la literatura, ferrocenil- β -enaminocetonas, donde el grupo ferrocenilo está unido a la parte nucleofílica de la molécula no son conocidas.^{105,114}

1.6 Evaluación biológica de los compuestos pirimidínicos

Como ya se mencionó anteriormente, los compuestos pirido[2,3-*d*] pirimidínicos han mostrado tener efectos sobre diversos padecimientos relacionados con un estado inflamatorio, inmune, hipertensivo, citotóxico, infeccioso u otros. Este proyecto se enfoca a los cuatro primeros debido a la disponibilidad de evaluarlos en dos modelos, citotóxico y de relajación de músculo vascular y traqueal; este último modelo relacionado a enfermedades vasculares como la hipertensión y a enfermedades de las vías respiratorias como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Adicionalmente se evalúa si dicha relajación muscular tiene un mecanismo vía inhibición de enzimas fosfodiesterasas (PDE's).

1.6.1 Inhibición de fosfodiesterasas y relajación de músculo liso

Las enzimas fosfodiesterasas (PDE's) están asociadas a una gran variedad de enfermedades relacionadas a un estado autoinmune o inflamatorio, tienen la función de hidrolizar intracelularmente el nucleótido cíclico 3'-5'-AMP, AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) a 5'-AMP (AMP) y el nucleótido cíclico 3'-5'-GMP, GMPc (monofosfato de guanosina cíclico) a 5'-GMP (GMP), ver esquema 22. Estas enzimas comprenden un gran grupo de segundos mensajeros con 11 familias y cerca de 50 isoformas. Las específicas para AMPc son la PDE4, 7, 8 y 10; las GMPc-específicas son la PDE5, 6 y 9; y las que tienen especificidad dual son las PDE1, 2, 3, 11.¹¹⁵ Fisiológicamente, cuando se busca suprimir la actividad de células inmunocompetentes o inducir la relajación del músculo liso vascular (MLV) y de vías aéreas se requiere mantener niveles elevados de AMPc y GMPc inhibiendo PDE's.¹¹⁶⁻¹¹⁷ En MLV los perfiles de contracción arterial revelan que los niveles AMPc están relacionados por la acción de las PDE3 y PDE4.¹¹⁸ Ejemplo de fármacos que incrementan los niveles intracelulares de AMPc son la teofilina, el rolipram y el sildenafil.



Esquema 22. Hidrólisis de AMPc y GMPc

Específicamente, inhibidores selectivos PDE7 o inhibidores duales PDE7-PDE4 son usados en el tratamiento de desordenes asociados con las activación de leucocitos tales como rechazo a trasplantes, artritis, esclerosis múltiple, enfermedades respiratorias y pulmonares, enfermedades de hipersensibilidad mediadas por células T, psoriasis, lupus, vitíligo, urticaria, enfermedades alérgicas, inflamación aguda, dermatitis, etc.¹⁸

Los inhibidores de la PDE4 se dividen ahora en tres grandes familias, los derivados fenilpirrolidona, derivados de la xantina, y derivados de piridopirimidindiona y se espera que tengan efectos potentes y selectivos en enfermedades del cerebro, el asma y las enfermedades inflamatorias.¹¹⁹

En este sentido, se han informado derivados de piridopirimidinas como inhibidores de PDE4 humana^{16-17,115,120} y PDE7¹⁸ y su uso en la terapia de estas enfermedades. Sin embargo, muchos inhibidores de PDE's han mostrado efectos adversos tales como nauseas, vómito y secreción gástrica así que existe el gran interés de encontrar nuevos fármacos inhibidores que muestren una reducción de dichos efectos.¹²⁰

Por todo lo anterior, en este proyecto se estudian diversas pirido[2,3-*d*]pirimidinas sustituidas en la posición 5 y 7 con grupos alquilo, arilo y ferrocenilo por su efecto como relajantes del músculo liso y vascular, de aorta de rata y tráquea de cobayo, respectivamente, con posible vía inhibición de fosfodiesterasas.

1.6.2 Citotoxicidad en líneas celulares cancerosas

La cirugía, radioterapia y quimioterapia son las modalidades principales usadas para tratar pacientes con cáncer. El desarrollo de fármacos anticancerígenos se lleva a cabo de diferentes maneras; el problema consiste en preparar medicamentos, ya sean naturales o sintéticos, que destruyan células cancerosas en forma eficaz, pero no demasiado tóxicos para células normales. Dado que la división celular descontrolada es una característica que tipifica a numerosos tumores malignos, muchos de los fármacos inhiben la síntesis del ADN. Por esta razón, también tienen probabilidad de lesionar tejidos normales cuyas células se dividen en forma continua. Es por esto que uno de los primeros estudios experimentales que se realizan a compuestos prometedores a ser usados en cáncer, es la evaluación de citotoxicidad, tanto en líneas celulares cancerosas como en no cancerosas. Los que resulten activos en células normales, difícilmente continuarán en el proceso hacia nuevos fármacos.

Asimismo, un problema mayor en la quimioterapia del cáncer es el desarrollo de resistencia a los fármacos usados. Aunque en un principio, los medicamentos son eficaces, después de un tiempo, quizá varios meses, las células tumorales desarrollan mecanismos que los vuelven ineficaces. Se cree que esto ocurre gracias a que estas células tienen una velocidad alta de mutación espontánea. Por ello, la búsqueda de nuevos fármacos se considera permanente.

Por otro lado, como ya se mencionó algunos análogos de pirido[2,3-*d*]pirimidinas han sido informados como antitumorales y citotóxicos, por ello en este proyecto se decidió evaluar el efecto citotóxico de pirido[2,3-*d*]pirimidinas con y sin ferroceno, siendo estos últimos con sustituyentes fenílicos o alquílicos. Cabe señalar que los productos sin ferroceno fueron sintetizados en proyectos anteriores, y en este proyecto se utilizan para realizar un análisis de estructura-actividad.

Objetivos

e

Hipótesis

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Sintetizar en medio acuoso nuevas ferrocenil-2*H*-pirano[3,2-*g*]quinolin-2-onas y ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas a partir de ferrocenil-etinilcetonas, en condiciones suaves de reacción, utilizando un sistema catalítico de níquel, así como evaluar las pirido[2,3-*d*]pirimidinas como compuestos citotóxicos y relajantes del músculo liso.

2.2 Objetivos particulares

- Sintetizar ferrocenil-etinilcetonas mediante una reacción de acoplamiento tipo Sonogashira entre etinilferroceno y cloruros de acilo, que se utilizarán como materia prima para la obtención de los correspondientes heterociclos.
- Sintetizar 8-ferrocenil-2*H*-pirano[3,2-*g*]quinolin-2-onas 6 sustituidas y 7-ferrocenil-2,4-dioxopirido[2,3-*d*]pirimidinas 5-sustituidas, mediante una condensación entre ferrocenil-etinilcetonas y 7-amino-4-metil-coumarina para las primeras, y 6-amino-1,3-dimetiluracilo para las segundas, utilizando un sistema catalítico acuoso de níquel formado por NiCN₄, H₂O, CO y KCN, bajo presión atmosférica y temperatura ambiente.
- Evaluar la actividad citotóxica y relajante de músculo liso de los compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidínicos obtenidos.

3. HIPÓTESIS

La reacción de condensación entre ferrocenil-etinilcetonas y 7-amino-4-metilcoumarina o 6-amino-1,3-dimetiluracilo, en un sistema catalítico acuoso de níquel, producirá en un solo paso de reacción, nuevas 2*H*-pirano[3,2-*g*]quinolin-2-onas y pirido[2,3-*d*]pirimidinas altamente funcionalizadas con un grupo ferrocenilo; la presencia de este último grupo puede influir considerablemente en la actividad biológica (citotóxica y relajante del músculo liso) de los compuestos piridopirimidínicos.

Experimental

4. EXPERIMENTAL

Todos los reactivos fueron obtenidos comercialmente de Sigma-Aldrich. El N₂ se obtuvo comercialmente de INFRA.

Aspectos Generales de las Técnicas de Identificación

Los puntos de fusión, no corregidos, se tomaron en un equipo electrothermal, Mel-Temp® usando capilares como contenedores de la muestra.

Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo Jeol JMS-AX505HA mediante la técnica de impacto electrónico (potencial de ionización de 70eV).

Los espectros en el Infrarrojo se realizaron en un equipo Nicolet FT 5SX, Nicolet Magna FX 750 ó Perkin-Elmer 283B empleando pastillas de KBr o disolución en CHCl₃.

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se adquirieron en un equipo Jeol Eclipse LA300 a 300 y 75 MHz, respectivamente, empleando CDCl₃ como disolvente y TMS como estándar interno a 25 °C. Los desplazamientos químicos δ de las señales se dan en ppm y la multiplicidad se indica por las abreviaturas *s*, *d*, *t*, *c*, *q*, *sex* y *m*, que corresponden a una señal simple, doble, triple, cuádruple, quintuple, séxtuple y múltiple, respectivamente. Para cada grupo de compuestos, se obtuvieron espectros en dos dimensiones de COSY y HETCOR para ayudar a la asignación de señales.

Las estructuras químicas de algunos de los compuestos obtenidos fueron confirmadas por difracción de rayos X de monocristal, utilizando un difractómetro Bruker Smart Apex CCD.

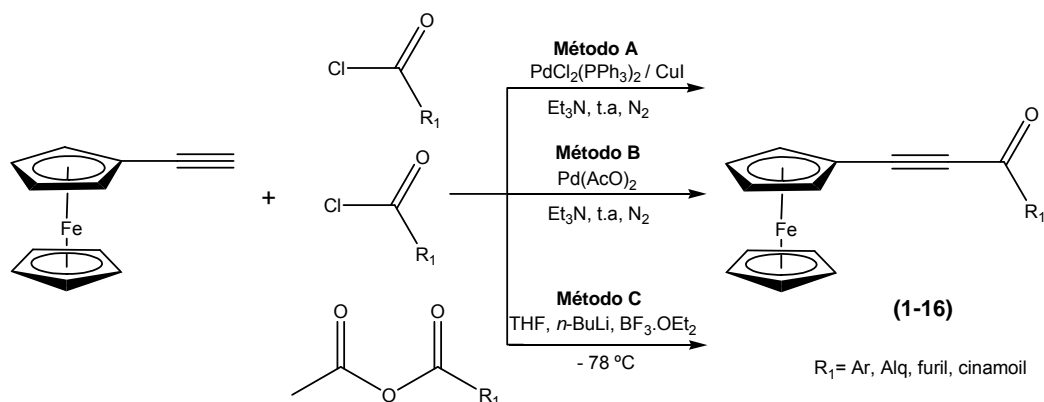
4.1 α -Alquinilcetonas

Llevando a cabo el método A, las correspondientes ferrocenil- α -alquinilcetonas se sintetizaron mediante una reacción de acoplamiento entre etinilferroceno y diversos cloruros de acilo, empleando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y CuI como sistema catalítico y trietilamina como disolvente en atmósfera de N_2 y a temperatura ambiente.

Utilizando el método B, se hace reaccionar de la misma manera, etinilferroceno con diversos cloruros de acilo, en atmósfera inerte de N_2 , empleando como catalizador $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ y usando aproximadamente diez veces menos trietilamina que por el método A.

El método C, es favorable para obtener α -alquinilcetonas que tengan unido al carbonilo un grupo alquilo. Se lleva a cabo entre etinilferroceno y el correspondiente anhídrido alquílico en THF a -78°C , usando $n\text{-BuLi}$ y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$.

En el siguiente esquema se muestran de manera general los tres métodos.



Esquema 23. Método A, B y C para obtener cetoalquinos

Para el compuesto (13) en vez de usar etinilferroceno se usó fenilacetileno; y para el compuesto (14) se usó ter-butilfenilacetileno.

4.1.1 Método general A

En un matraz bola con entrada lateral para gas, se agregan 10 mmoles de etinilferroceno, 25 mL de trietilamina, 20 mg de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y 20 mg de CuI, en atmósfera de N_2 . Se mantiene en agitación por 20 min y después se agregan 10 mmoles del correspondiente cloruro de acilo, se mantiene la agitación y se sigue por ccf. Al final de la reacción, se agrega HCl diluido hasta neutralizar la trietilamina. El producto se extrae con acetato de etilo, se seca con Na_2SO_4 y después se evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna con una mezcla de elución de hexano:acetato de etilo (90:10) y se identifica por las técnicas espectroscópicas convencionales.

4.1.2 Método general B

En un matraz bola con entrada lateral para gas, se agregan 10 mmoles de etinilferroceno, 2 mL de trietilamina, 0.2 % de $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ en atmósfera de N_2 y 10 mmoles del correspondiente cloruro de acilo. La reacción se mantiene en agitación y se sigue por ccf; cuando ésta se ha completado, aproximadamente en 3h, el producto se extrae con acetato de etilo, se seca con Na_2SO_4 y después se evapora el disolvente. El producto se purifica por cromatografía en columna con una mezcla de elución de hexano:acetato de etilo (90:10) y se procede a su identificación.

4.1.3 Método general C

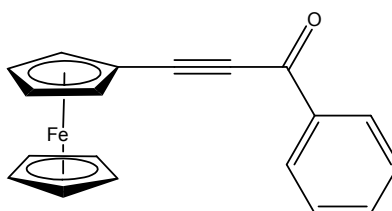
A un matraz bola bajo atmósfera de N_2 y en baño de hielo seco-acetona, se agregan 5 mL de THF, 5 mmoles del alquino correspondiente y 5.5 mmoles de *n*-BuLi en hexano, pasados 30 min de agitación, se agregan 5.5 mmoles de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y se deja agitar por 15 min; al cabo del tiempo, se adicionan 7 mmoles del anhídrido correspondiente seco. Finalmente se dejan transcurrir 15 min y se

agregan 8 mL de NaOH 2N retirando el baño de hielo seco-acetona para llevar a temperatura ambiente. El producto crudo se extrae con acetato de etilo y se purifica por cromatografía en columna con una mezcla de elución de hexano:acetato de etilo, 90:10.

4.1.4 Productos obtenidos, espectroscopía

A continuación se presentan las características espectroscópicas de los productos obtenidos (1-16)

(1) 3-Ferrocenil-1-fenil-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como cristales rojos

Fórmula empírica: C₁₉H₁₄FeO

Peso molecular: 314 g/mol

Rendimiento: 60 % método A, 55 % método B, No Sintetizado por método C

Punto de fusión: 88 °C

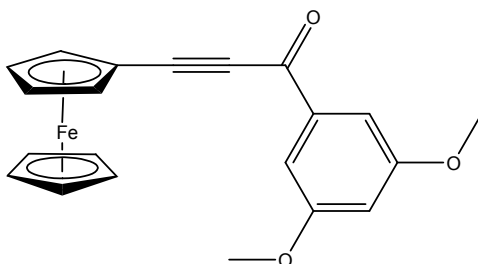
EM (IE): m/z (%): 314 (100) M⁺, 105 (25) [C=O-Ph]⁺, 77 (19) [Ph]⁺

IR (Película, cm⁻¹): 2179 (C≡C), 1624 (C=O)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 4.27 (s, 5H, anillo-Cp'), 4.41 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.68 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 7.61 (t, 1H, C₆H₅), 7.50 (t, 2H, C₆H₅), 8.19 (d, 2H, C₆H₅)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): 60.4 (C-C, Cp), 70.6 (CH, Cp'), 70.9 (CH, Cp), 73.2 (CH, Cp), 85.6 (C≡C), 96.7 (C≡C), 128.6, 129.5, 133.8, 137.3 (C de C₆H₅), 177.7 (C=O).

(2) 3-Ferrocenil-1-(3,5-dimetoxifenil)-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como cristales anaranjados-rojizos

Fórmula empírica: $C_{21}H_{18}FeO_3$

Peso molecular: 374 g/mol

Rendimiento: 55 % método A, No Sintetizado por método B y C

Punto de fusión: 111 °C

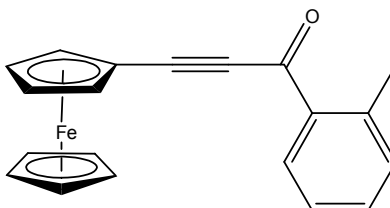
EM (FAB⁺): m/z (%): 374 (77) M⁺, 136 (100) [Ar]⁺, 154 (100) [2OMe – Cp' – CO]⁺

IR (Película, cm⁻¹): 2194 (C≡C), 1633 (C=O)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 3.87 (s, 6H, OCH₃), 4.28 (s, 5H, anillo-Cp'), 4.42 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.67 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.70 (s, 1H, C₆H₃), 7.34 (s, 2H, C₆H₃)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): 55.7 (OCH₃), 60.3 (C-C, Cp), 70.5 (C-H, Cp'), 70.9 (C-H, Cp), 73.2 (C-H, Cp), 85.6 (C≡C), 96.7 (C≡C), 106.3, 107.2, 139.3, 160.9 (C de C₆H₃), 177.2 (C=O).

(3) 3-Ferrocenil-1-(*o*-tolil)-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como cristales rojos oscuro

Fórmula empírica: C₂₀H₁₆FeO

Peso molecular: 328 g/mol

Rendimiento: 96 % método A, No Sintetizado por método B y C

Punto de fusión: 93 °C

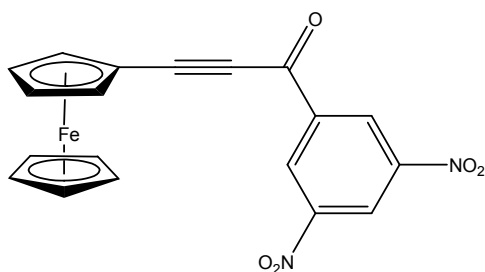
EM (IE): m/z (%): 328 (100) M⁺, 263 (53) [M – Cp]⁺, 119 (19) [C=O-Ar]⁺, 91 (20) [MePh]⁺

IR (KBr, cm⁻¹): 2177 (C≡C), 1619 (C=O)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.65 (s, 3H, CH₃-Ph), 4.26 (s, 5H, anillo-Cp'), 4.39 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.63 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 7.25 (d, 1H, J= 9 Hz, 3- C₆H₄), 7.34 (t, 1H, J= 7.2 Hz, 5- C₆H₄), 7.44 (t, 1H, J= 7.4 Hz, 4- C₆H₄), 8.18 (d, 1H, J= 9 Hz, 6- C₆H₄)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.9 (CH₃-Ph), 60.9 (C-C, Cp), 70.5 (C-H, Cp'), 70.8 (C-H, Cp), 73.1 (C-H, Cp), 87.1 (C≡C), 95.2 (C≡C), 125.9 (C₅-Ph), 132.2 (C₃-Ph), 132.6 (C₆-C₆H₄), 132.8 (C₄-C₆H₄), 133.6 (C₁-C₆H₄), 140.2 (C₂-C₆H₄)

(4) 3-Ferrocenil-1-(3,5-dinitrofenil)-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como cristales color púrpura

Fórmula empírica: C₁₉H₁₂FeN₂O₅

Peso molecular: 404 g/mol

Rendimiento: 10 % método A, método B y C 0 %

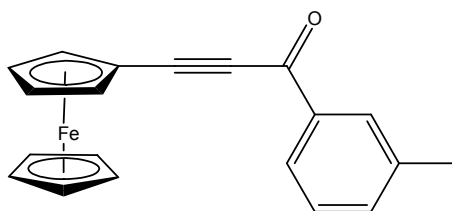
Punto de fusión: 120 °C

EM (IE): m/z (%): 404 (100) M⁺, 312 [M – 2NO₂]⁺

IR (Película, cm⁻¹): 2181 (C≡C), 1636 (C=O)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 4.18 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.20 (s, 5H, anillo-Cp'), 4.44 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 9.05 (t, 1H, 4-C₆H₃), 9.18 (d, 2H, J= 2.2 Hz, 2,6-C₆H₃)

(5) 3-Ferrocenil-1-(*m*-tolil)-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como cristales rojos

Fórmula empírica: C₂₀H₁₆FeO

Peso molecular: 328 g/mol

Rendimiento: 91 % método A, No Sintetizado por método B y C

Punto de fusión: 114 °C

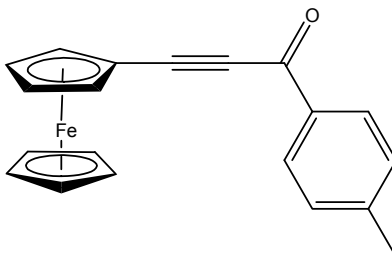
EM (IE): m/z (%): 328 (100) M⁺, 91 (25) [MePh]⁺, 119 (33) [C=O-Ar]⁺

IR (Película, cm⁻¹): 2173 (C≡C), 1622 (C=O)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.45 (s, 3H, CH₃-Ph), 4.28 (s, 5H, anillo-Cp'), 4.41 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.68 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 7.41 (m, 2H, 4,5- C₆H₄), 7.98 (m, 2H, 2,6- C₆H₄)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.5 (CH₃-Ph), 60.5 (C-C, Cp'), 70.6 (C-H, Cp'), 70.9 (C-H, Cp), 73.2 (C-H, Cp), 85.7 (C≡C), 96.4 (C≡C), 127.1 (C₆-Ph), 128.5 (C₅-C₆H₄), 129.7 (C₂-C₆H₄), 134.7 (C₄-C₆H₄), 137.3 (C₁-C₆H₄), 138.5 (C₃-C₆H₄), 177.9 (C=O)

(6) 3-Ferrocenil-1-(p-tolil)-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como polvo rojo-ladrillo

Fórmula empírica: C₂₀H₁₆FeO

Peso molecular: 328 g/mol

Rendimiento: 95 % método A, No Sintetizado por método B y C

Punto de fusión: 157 °C

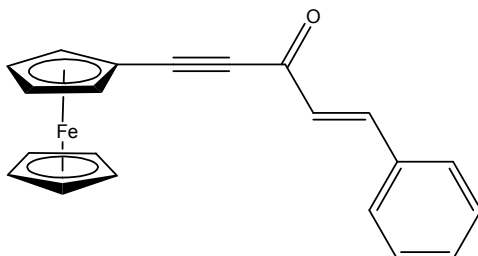
EM (IE): m/z (%): 328 (100) M⁺, 119 (23) [CO-MePh]⁺, 86 (56)

IR (Película, cm⁻¹): 2181 (C≡C), 1621 (C=O)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.41 (s, 3H, CH₃-Ph), 4.25 (s, 5H, anillo-Cp'), 4.39 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.65 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 7.28 (d, 2H, J= 8.0 Hz, 3,5-C₆H₄), 8.04 (d, 2H, J= 8.2 Hz, 2,6-C₆H₄)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.9 (CH₃-Ph), 60.4 (C-C, Cp), 70.5 (C-H, Cp'), 70.8 (C-H, Cp), 73.2 (C-H, Cp), 85.6 (C≡C), 96.1 (C≡C), 129.3 (C_{3,5}-Ph), 129.6 (C_{2,6}-Ph), 134.9 (C₁-Ph), 144.9 (C₄-Ph), 177.5 (C=O)

(7) 3-Ferrocenil-1-cinamoil-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como polvo rojo-ladrillo

Fórmula empírica: C₂₁H₁₆FeO

Peso molecular: 340 g/mol

Rendimiento: 52 % método A, No Sintetizado por método B y C

Punto de fusión: 85 °C

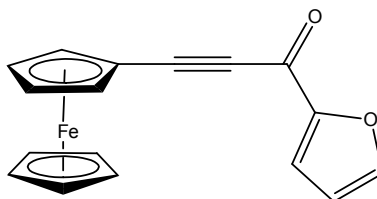
EM (IE): m/z (%): 340 (100) M⁺, 275 (5) [M – Cp']⁺, 250 (14) [M – CH-Ph]⁺, 131 (92) [M – Fc-C≡C]⁺

IR (Película, cm⁻¹): 2187 (C≡C), 1639 (C=O)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 4.29 (s, 5H, anillo-cp), 4.41 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-cp), 4.65 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-cp), 6.51 (d, 1H, J= 15.6 Hz, CO-CH=CH), 7.43 (t, 6H, J= 2.1 Hz, 3,4,5- C₆H₅), 7.59 (m, 4H, 2,6-C₆H₅), 7.87 (d, 1H, J= 9.9 Hz, CO-CH=CH)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm) (Z,E): 60.4 (C≡C-Cp), 70.6 (5C-Cp'), 70.9 (2C-Cp), 73.2 (2C-Cp), 85.6 (C≡C), 96.7 (C≡C), 128.6 (C de 2,6-C₆H₅), 128.7 (C de 1-Ph), 129.2 (C de 3,4,5-C₆H₅), 131.1 (CO-E-CH=CH), 131.4 (CO-Z-CH=CH), 147.2 (CO-E-CH=CH), 148.7 (CO-Z-CH=CH), 177.9 (C=O)

(8) 3-Ferrocenil-1-furil-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como cristales rojo-naranja

Fórmula empírica: C₁₇H₁₂FeO₂

Peso molecular: 304 g/mol

Rendimiento: 10 % método A, 21 % método B, No Sintetizado por método C

Punto de fusión: 113 °C

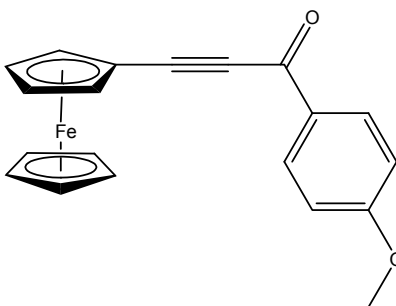
EM (IE): m/z (%): 304 (100) M⁺

IR (Película, cm⁻¹): 2192 (C≡C), 1614 (C=O)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 4.28 (s, 5H, anillo-Cp'), 4.41 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.65 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.59 (c, 1H, 4-furil), 7.35 (d, 1H, J= 3.6 Hz, 3-furil), 7.67 (s, 1H, 5-furil)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): 62.5 (C-C, Cp), 70.6 (C-H, Cp'), 70.9 (C-H, Cp), 73.2 (C-H, Cp), 84.5 (C≡C), 94.8 (C≡C), 112.6 (C 4-furil), 120.2 (C 3-furil), 147.7 (C 5-furil), 166.2 (C 2-furil), 183.2 (C=O)

(9) 3-Ferrocenil-1-(4-metoxifenil)-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como cristales rojos

Fórmula empírica: C₂₀H₁₆FeO₂

Peso molecular: 344 g/mol

Rendimiento: 97 % método A, No Sintetizado por método B y C

Punto de fusión: 112 °C

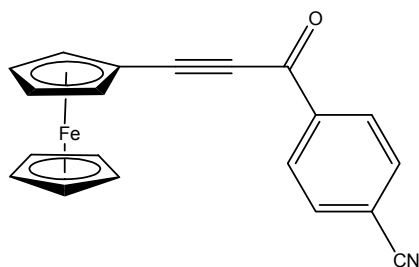
EM (IE): m/z (%): 344 (100) M⁺, 135 (32) [C=O-Ar]⁺

IR (Película, cm⁻¹): 2176 (C≡C), 1617 (C=O)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 3.89 (s, 3H, OCH₃-Ph), 4.27 (s, 5H, anillo-Cp'), 4.39 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.66 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.98 (d, 2H, J= 8.7 Hz, 3,5-C₆H₅), 8.16 (d, 2H, J= 8.7 Hz, 2,6-C₆H₅)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): 55.7 (OCH₃-Ph), 60.7 (C-C, Cp), 70.5 (C-H, Cp'), 70.8 (C-H, Cp), 73.1 (C-H, Cp), 85.5 (C≡C), 95.6 (C≡C), 113.9 (C3,5-C₆H₄), 130.7 (C1-C₆H₄), 131.8 (C2,6-C₆H₄), 164.3 (C4-C₆H₄), 176.5 (C=O)

(10) 3-Ferrocenil-1-(4-cianofenil)-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como polvo rojo-morado

Fórmula empírica: C₂₀H₁₃FeNO

Peso molecular: 339 g/mol

Rendimiento: 59 % método A, No Sintetizado por método B y C

Punto de fusión: 135 °C

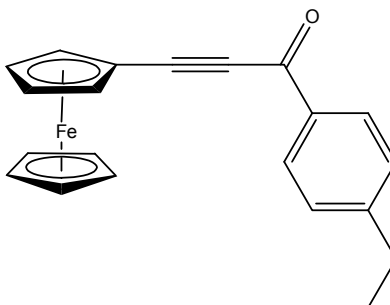
EM (IE): m/z (%): 339 (100) M⁺, 130 (61) [C=O-Ar]⁺

IR (KBr, cm⁻¹): 2183 (C≡C), 1630 (C=C), 1694 (C=O), 2228 (C≡N)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 4.29 (s, 5H, anillo-Cp'), 4.48 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.70 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, anillo-Cp), 7.381 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3,5-C₆H₄), 8.25 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2,6-C₆H₄)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): 70.7 (C-H, Cp'), 71.5 (C-H, Cp), 73.5 (C-H, Cp), 85.4 (C≡C), 96.2 (C≡C), 117.5 (N-C), 129.7 (C₄-C₆H₄), 131.1 (C_{2,6}-C₆H₄), 132.5 (C₁-C₆H₄), 132.9 (C_{3,5}-C₆H₄), 160.1 (C=O)

(11) 3-Ferrocenil-1-(4-etilfenil)-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como cristales rojos

Fórmula empírica: C₂₁H₁₈FeO

Peso molecular: 342 g/mol

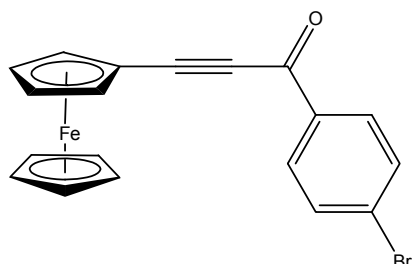
Rendimiento: 90 % método A, 68 % método B, No Sintetizado por método C

Punto de fusión: 95 °C

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.28 (t, 3H, *J* = 7.7 Hz CH₂CH₃), 2.73 (c, 2H, *J* = 7.4 Hz CH₂CH₃), 4.28 (s, 5H, anillo-Cp'), 4.41 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.68 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, anillo-Cp), 7.33 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, 3,5-C₆H₄), 8.10 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, 2,6-C₆H₄)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): 15.3 (Ph-CH₂CH₃), 29.2 (Ph-CH₂CH₃), 60.6 (C-C, Cp), 70.5 (C-H, Cp'), 70.8 (C-H, Cp), 73.2 (C-H, Cp), 85.6 (C≡C), 96.3 (C≡C), 128.2 (C_{3,5}-C₆H₄), 129.8 (C_{2,6}-C₆H₄), 135.2 (C₁-C₆H₄), 151.0 (C₄-C₆H₄), 177.4 (C=O)

(12) 3-Ferrocenil-1-(4-bromofenil)-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como cristales rojos

Fórmula empírica: C₁₉H₁₃BrFeO

Peso molecular: 392 g/mol

Rendimiento: 70 % método B, No Sintetizado por método A y C

Punto de fusión: 140 °C

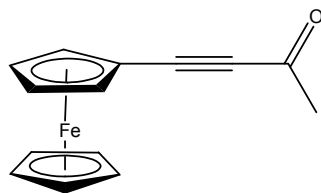
EM (IE): m/z (%): 394 (100) [M+ 2]⁺, 392 (99) M⁺, 183 (18) [C=O-Ar]⁺

IR (KBr, cm⁻¹): 2182(C≡C), 1623 (C=O)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 4.29 (s, 5H, anillo-Cp'), 4.45 (t, 2H, J= 1.8 Hz, anillo-Cp), 4.69 (t, 2H, J= 1.8 Hz, anillo-Cp), 7.67 (d, 2H, J= 8.7 Hz, 3,5-C₆H₄), 8.04 (d, 2H, J= 8.7 Hz, 2,6-C₆H₄)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): 60.0 (C-C, Cp), 70.5 (C-H, Cp'), 70.9 (C-H, Cp), 73.2 (C-H, Cp), 85.3 (C≡C), 97.4 (C≡C), 129.0 (C4-C₆H₄), 130.8 (C2,6-C₆H₄), 131.9 (C3,5-C₆H₄), 136.0 (C1-C₆H₄), 176.4 (C=O)

(13) 3-Ferrocenil-1-metil-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como cristales rojos

Fórmula empírica: C₁₄H₁₂FeO

Peso molecular: 252 g/mol

Rendimiento: 15 %, método C, método A y B, 0 %

Punto de fusión: 110 °C

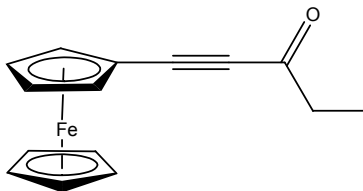
EM (IE): m/z (%): 252 (100) M⁺, 237 (30) [M - CH₃]⁺, 210 (27) [M - COCH₃]⁺

IR (Película, cm⁻¹): 2181 (C≡C), 1658 (C=O)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.38 (s, 3H, CH₃), 4.25 (s, 5H, anillo-Cp'), 4.37 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.57 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): 32.6 (CH₃), 60.4 (C-C, Cp), 70.5 (C-H, Cp'), 70.7 (C-H, Cp), 73.2 (C-H, Cp), 86.3 (C≡C), 93.5 (C≡C), 187.2 (C=O)

(14) 3-Ferrocenil-1-etil-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como cristales rojos

Fórmula empírica: C₁₅H₁₄FeO

Peso molecular: 266 g/mol

Rendimiento: 13 %, método C, método A y B, 0 %

Punto de fusión: 90 °C

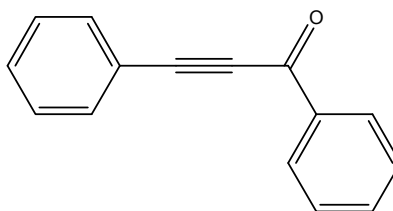
EM (IE): m/z (%): 266 (100) M^+ , 237 (38) $[M - CH_2CH_3]^+$, 210 (16) $[Fc-C\equiv CH]^+$

IR (Película, cm^{-1}): 2190 ($C\equiv C$), 1663 ($C=O$)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): 1.19 (*t*, 3H, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3), 2.62 (*c*, 2H, $J = 7.4$ Hz CH_2CH_3), 4.24 (*s*, 5H, anillo- Cp'), 4.36 (*t*, 2H, $J = 1.9$ Hz, anillo- Cp), 4.57 (*t*, 2H, $J = 1.9$ Hz, anillo- Cp)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): 8.5 (CH_2CH_3), 38.7 (CH_2CH_3), 60.4 ($C-C$, Cp), 70.5 ($C-H$, Cp'), 70.7 ($C-H$, Cp), 73.1 ($C-H$, Cp), 86.2 ($C\equiv C$), 93.9 ($C\equiv C$), 188.5 ($C=O$)

(15) 3-Fenil-1-fenil-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como polvo amarillo pálido

Fórmula empírica: $C_{15}H_{10}O$

Peso molecular: 206 g/mol

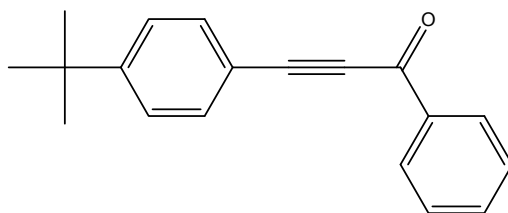
Rendimiento: 49 % método A, No Sintetizado por método B y C

Punto de fusión: 47 °C

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): 7.31 (*c*, 3H, $J = 7.7$ Hz, 3,4,5- $C_6H_5-C\equiv C$), 7.43 (*c*, 3H, $J = 7.1$ Hz, 3,4,5- C_6H_5-CO), 7.55 (*m*, 2H, $J = 9.6$ Hz, 2,6- $C_6H_5-C\equiv C$), 8.17 (*d*, 2H, $J = 7.5$ Hz, 2,6- C_6H_5-CO)

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): 87.0 ($C\equiv C$), 93.2 ($C\equiv C$), 120.1 ($C1-C_6H_5-C\equiv C$), 128.7 ($C3,5-C_6H_5-C\equiv C$), 128.8 ($C4-C_6H_5-C\equiv C$), 129.6 ($C2,6-C_6H_5-C\equiv C$), 130.9 ($C3,5-C_6H_5-C=O$), 133.1 ($C2,6-C_6H_5-C=O$), 134.3 ($C4-C_6H_5-C=O$), 136.9 ($C1-C_6H_5-C=O$), 177.9 ($C=O$)

(16) 3-(4-*ter*-butilfenil)-1-fenil-2-propinona



Apariencia: el producto se obtuvo como cristales blancos-amarillo

Fórmula empírica: C₁₉H₁₈O

Peso molecular: 262 g/mol

Rendimiento: 57 % método A, No Sintetizado por método B y C

Punto de fusión: 120 °C

EM (IE): m/z (%): 262 (2) M⁺, 218 (22) [M – C₃H₆]⁺, 86 (100).

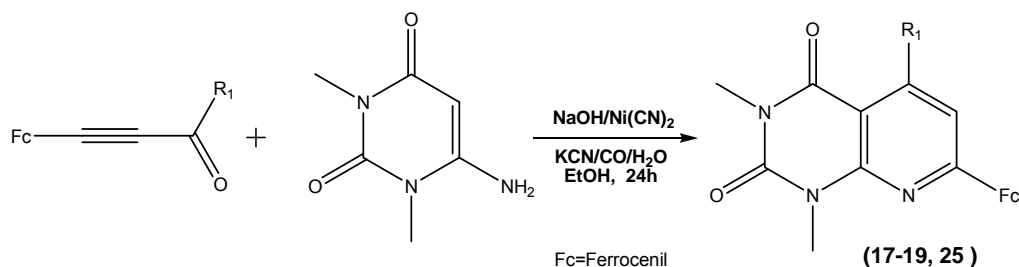
IR (KBr, cm⁻¹): 2610, 1478

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.31 (s, 9H, 3 CH₃-*t*-but), 7.43 (*d*, 2H, 3,5-*t*-but-Ph), 7.50 (*t*, 2H, 3,5-*t*-but-Ph), 7.61 (*t*, 3H, 3,4,5-Ph), 8.20 (*t*, 2H, 2,6-Ph)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): 31.1 (CH₃-*t*-but), 35.2 (C-C, *t*-but), 87.0 (C≡C), 93.8(C≡C), 117.1 (C1-*t*-but-Ph), 125.8 (C3,5-*t*-but-Ph), 128.7 (C3,5-Ph), 129.6 (C2,6-Ph), 133.2 (C2,6-*t*-but-Ph), 134.2 (C4-Ph), 136.9 (C1-Ph), 155.3 (C4-*t*-but-Ph), 178.2 (C=O)

4.2 Ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas

Para obtener ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas **17-19** y **25**, se hace reaccionar 6-amino-1,3-dimetiluracilo y la correspondiente α -alquinilcetona usando un sistema catalítico de níquel formado por $\text{Ni}(\text{CN})_2$, NaOH , H_2O , CO y KCN como se muestra en el siguiente esquema:



Esquema 24. Reacción para obtener ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas

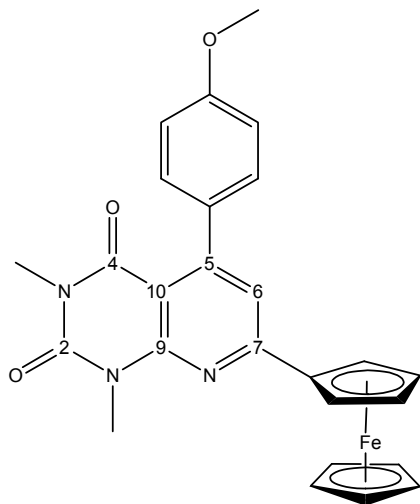
4.2.1 Método general

En un matraz bola con entrada lateral de gas, se agregan 10 mL de una solución de NaOH 5N, se desgasifica y se satura con CO bajo presión atmosférica por 30 min. A dicha solución se le agregan 0.4 mmoles de $\text{Ni}(\text{CN})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y se agita a temperatura ambiente por 20 h con barboteo bajo y constante de CO , teniendo al final, una solución color amarillo pálido. Se le agregan 3 mmoles de KCN , la solución se torna color anaranjado y se agita por 30 min más. Pasado el tiempo, se agregan 2 mmoles de la correspondiente ferrocenil- α -alquinilcetona, 2 mmoles de 6-amino-1,3-dimetiluracilo y 2 mL de etanol. Se continua la agitación y se sigue la reacción por ccf, al final de ésta (24 horas) se agrega HCl diluido hasta neutralizar la reacción. Posteriormente el producto se extrae con acetato de etilo, se seca con Na_2SO_4 , se concentra en un evaporador rotatorio y el residuo se aplica en una columna cromatográfica eluyendo con una mezcla 90:10 (hexano:acetato de etilo). Los productos puros se identifican por técnicas espectroscópicas.

4.2.2 Productos obtenidos, espectroscopía

A continuación se presentan las características espectroscópicas de los productos obtenidos (17-18, 24).

(17) 7-Ferrocenil-5-(4-metoxifenil)-1,3-dimetilpirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-diona



Apariencia: el producto se obtuvo como cristales color rojo-morado

Fórmula empírica: C₂₆H₂₃FeN₃O₃

Peso molecular: 481 g/mol

Rendimiento: 70 %

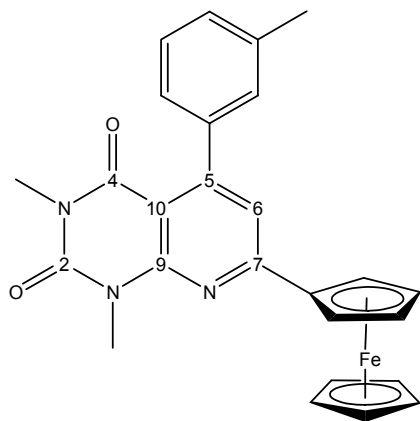
Punto de fusión: 244 °C

EM (IE): m/z (%): 481 (6) M⁺, 416 (3) [M – Cp]⁺, 91 (100)

IR (Película, cm⁻¹): 1702, 1656 (C=O), 1545 (C=N)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 3.38 (s, 3H, CH₃N(2)), 3.81 (s, 3H, CH₃N(1)), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.07 (s, 5H, anillo-Cp), 4.52 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 5.00 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 7.00 (d, 2H, J= 10.8 Hz, 3,5-C₆H₄), 7.30 (d, 2H, J= 8.6 Hz, 2,6-C₆H₄), 8.13 (s, 1H, C=CH)

(18) 7-Ferrocenil-5-(*m*-tolil)-1,3-dimetilpirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-diona



Apariencia: el producto se obtuvo como polvo color naranja

Fórmula empírica: C₂₆H₂₃FeN₃O₂

Peso molecular: 465 g/mol

Rendimiento: 70 %

Punto de fusión: 250 °C

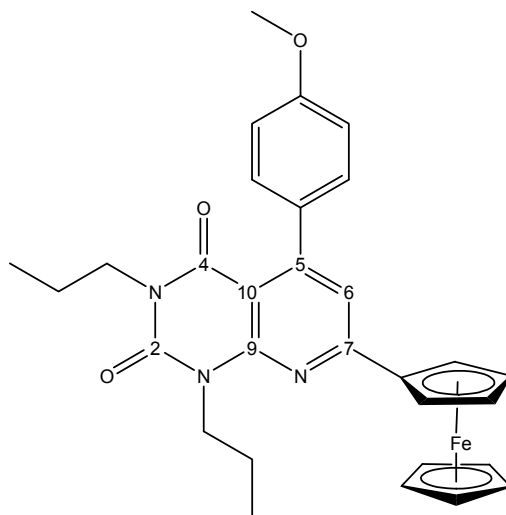
EM (IE): m/z (%): 465 (97) M⁺, 400 (100) [M – Cp]⁺

IR (Película, cm⁻¹): 1700, 1657 (C=O), 1548 (C=N)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.50 (s, 3H, Ph-CH₃), 3.40 (s, 3H, CH₃N(2)), 3.84 (s, 3H, CH₃N(1)), 4.16 (s, 5H, anillo-Cp), 4.47 (t, 2H, J= 1.8 Hz, anillo-Cp), 4.72 (t, 2H, J= 1.8 Hz, anillo-Cp), 7.34 (d, 1H, J= 7.3 Hz, 4-C₆H₄), 7.45 (t, 1H, J= 7.5 Hz, 3-C₆H₄), 7.95 (d, 2H, J= 8.8 Hz, 2,6-C₆H₄), 8.15 (s, 1H, C=CH)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.9 (PhCH₃), 28.6 (N(2)CH₃), 30.5 (N(1)CH₃), 68.5 (C-C, Cp), 70.5 (C-H, Cp'), 72.7 (C-H, Cp), 84.2 (C-H, Cp), 107.6 (C=CH), 120.6 (C₂-C₆H₄), 124.6 (C₃-C₆H₄), 128.2 (C₄-C₆H₄), 129.3 (C₆-C₆H₄), 131.6 (C₅-C₆H₄), 138.9 (C₁-C₆H₄), 151.6 (C₂), 151.9 (C₇), 154.4 (C₅), 157.9 (C₉), 160.7 (C₄).

(24) 7-Ferrocenil-5-(3,5-dimetoxifenil)-1,3-dimetilpirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4-diona



En la obtención de este producto se utilizó 6-amino-1,3-dipropiluracilo en vez de 6-amino-1,3-dimetiluracilo. El producto se obtuvo como polvo naranja

Fórmula empírica y Peso molecular: C₃₀H₃₁FeN₃O₃, 537 g/mol

Rendimiento: 70 % **Punto de fusión:** 167 °C

EM (IE): m/z (%): 537 (32) M⁺, 472 (23) [M – Cp]⁺, 132 (100) [Pr, OMe, Me]⁺

IR (KBr, cm⁻¹): 1703, 1660 (C=O), 1542 (C=N).

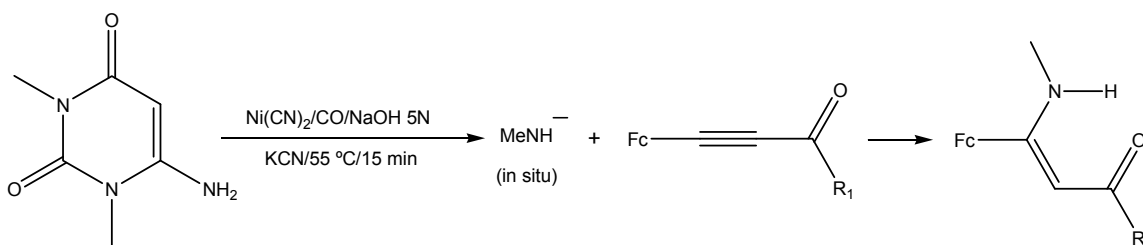
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.92 (*t*, 3H, *J*= 7.4 Hz, N(2)(CH₂CH₂CH₃), 1.05 (*t*, 3H, *J*= 7.4 Hz, N(1)(CH₂CH₂CH₃), 1.65 (*sex*, 2H, *J*= 7.5 Hz, N(2)(CH₂CH₂CH₃), 1.85 (*sex*, 2H, *J*= 7.4 Hz, N(1)(CH₂CH₂CH₃), 3.91 (*s*, 3H, OMe), 3.97 (*m*, 2H, N(2)(CH₂CH₂CH₃), 4.16 (*s*, 5H anillo-Cp), 4.43 (*m*, 2H, N(1)(CH₂CH₂CH₃), 4.45 (*t*, 2H, *J*= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.68 (*t*, 2H, *J*= 1.8 Hz, anillo-Cp), 7.07 (*d*, 2H, *J*= 9.1, 3,5-C₆H₄), 8.08 (*s*, 1H, C=CH), 8.12 (*d*, 2H, *J*= 8.9, 2,6- C₆H₄)

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃, ppm): 11.4 (N(2)CH₂CH₂CH₃), 11.6 (N(1)CH₂CH₂CH₃), 21.2 (N(2)CH₂CH₂CH₃), 21.4 (N(1)CH₂CH₂CH₃), 43.4 (N(2)CH₂CH₂CH₃), 44.8 (N(1)CH₂CH₂CH₃), 55.6 (OCH₃), 68.8 (C-C, Cp), 70.2 (C-H, Cp'), 72.2 (C-H, Cp), 84.9 (C-H, Cp), 114.6 (C₆), 119.3 (C_{3,5}-C₆H₄), 128.7 (C_{2,6}-C₆H₄), 130.1 (C₁-C₆H₄), 151.6 (C₂), 154.0 (C₇), 154.9 (C₅), 157.2 (C₉), 160.5 (C₄), 161.7 (C₄-C₆H₄)

Al tratar de incrementar los rendimientos de los productos de esta reacción, se decidió aumentar la temperatura a 55 °C, dicho aumento ocasionó la ruptura del grupo amino del 6-amino-1,4-dimetiluracilo formando una amina que reacciona fácilmente con las ferrocenil- α -alquinilcetonas dando ferrocenil- β -enaminocetonas. El mecanismo propuesto para la obtención de estos nuevos productos se analiza más adelante.

4.3 Formación de ferrocenil- β -enaminocetonas

Según el siguiente esquema de reacción se obtuvieron 5 ferrocenil- β -enaminocetonas:



Esquema 25. Reacción para la formación de ferrocenil- β -enaminocetonas

4.3.1 Método general

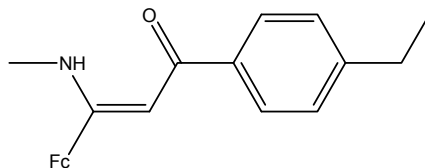
En un matraz bola con entrada lateral de gas, se agregan 25 mL de una solución de NaOH 5N , se desgasifica y se satura con CO bajo presión atmosférica por 30 min. A dicha solución se le agregan 2 mmoles de $\text{Ni(CN)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y se agita a temperatura ambiente por 20 h con barboteo bajo y constante de CO , teniendo al final, una solución color amarillo pálido. Entonces se le agregan 15 mmoles de KCN , la solución se torna color anaranjado y se agita por 30 min más. Pasado el

tiempo, se agregan 5 mmoles de la correspondiente ferrocenil- α -alquinilcetona y 5 mmoles de 6-amino-1,3-dimetil uracilo. Se continúa la agitación y se calienta en baño de agua a 55 °C por 15 min, cuando hay un cambio drástico de color de la mezcla de reacción. Al final de la reacción se agrega HCl diluido hasta neutralidad. Posteriormente el producto se extrae con acetato de etilo, se seca con Na₂SO₄, se concentra en un evaporador rotatorio y el residuo se aplica en una columna cromatográfica tipo flash, eluyendo con una mezcla 90:10 (hexano:acetato de etilo).

4.3.2 Productos obtenidos, espectroscopía

A continuación se presentan las características espectroscópicas de los productos obtenidos (20-24, 26).

(19) 1-(*p*-etilfenil)-3-(metilamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₂H₂₃NOFe

Peso molecular: 373 g/mol

Rendimiento: 72 %

Punto de fusión: 50 °C

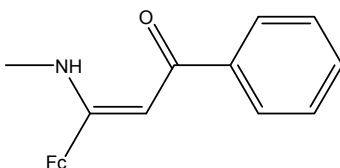
EM (IE): m/z (%): 373 (45) M⁺, 308 (100) [M-Cp']⁺

IR (solución CHCl₃, cm⁻¹): 1539 (C=C), 1592 (C=O)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1.26 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, CH₂CH₃), 2.70 (c, 2H, *J* = 15.1 Hz, CH₂CH₃), 3.13 (d, 3H, *J* = 5.5 Hz, NCH₃), 4.23 (s, 5H anillo-Cp), 4.42 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.61 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.20 (s, 1H, C=CH), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 3,5-C₆H₄), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2,6-C₆H₄), 11.86 (s, 1H, NH)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 15.49 (CH₂CH₃), 28.8 (CH₃N), 31.79 (CH₂CH₃), 69.8 (C-C, Cp), 70.3 (C-H, Cp'), 70.4 (C-H, Cp), 79.3 (C-H, Cp), 92.9 (C=C-CO), 126.9 (C_{3,5}-C₆H₄), 127.8 (C_{2,6}-C₆H₄), 138.6 (C₁-C₆H₄), 167.2 (Fc-C=C), 186.6 (C=O)

(20) 1-Fenil-3-(metilamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₀H₁₉NOFe

Peso molecular: 345 g/mol

Rendimiento: 78 %

Punto de fusión: 53 °C

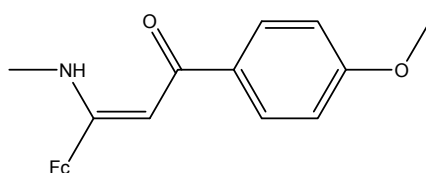
EM (IE): m/z (%): 345 (71) M⁺, 280 (100) [M-Cp]⁺

IR (solución CHCl₃, cm⁻¹): 1591 (C=C), 1545 (C=O), 3089 (N-H)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3.15 (d, 3H, *J* = 5.2 Hz, NCH₃), 4.24 (s, 5H anillo-cp), 4.43 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.62 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.20 (s, 1H, C=CH), 7.43 (t, 3H, *J* = 3.3 Hz, 3,4,5-Ph), 7.90 (dd, 2H, *J* = 6.6 Hz, 2,6-Ph), 11.90 (s, 1H, NH)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 31.8 (CH₃N), 69.6 (C-C, Cp), 70.1 (C-H, Cp'), 70.6 (C-H, Cp), 78.8 (C-H, Cp), 92.9 (C=C-CO), 126.7, 126.9, 28.2, 128.4, 131.0, 141.2 (C-Ph), 167.6 (Fc-C=C), 186.5 (C=O).

(21) 1-(*p*-Metoxifenil)-3-(metilamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₁H₂₁NO₂Fe

Peso molecular: 375 g/mol

Rendimiento: 75 %

Punto de fusión: 123 °C

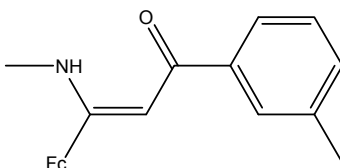
EM (IE): m/z (%): 375 (66) M⁺, 310 (100) [M-Cp']⁺

IR (solución CHCl₃, cm⁻¹): 1326 (OMe), 1592 (C=O), 3095 (N-H)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3.13 (*d*, 3H, *J*= 5.5 Hz, NCH₃), 3.86 (*s*, 3H, OMe), 4.23 (*s*, 5H anillo-Cp), 4.42 (*t*, 2H, *J*= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.61 (*t*, 2H, *J*= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.18 (*s*, 1H, C=CH), 6.94 (*d*, 2H, *J*= 8.5 Hz, 3,5-C₆H₄), 7.89 (*d*, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2,6-C₆H₄), 11.80 (*s*, 1H, NH)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 31.7 (CH₃N), 55.4 (*p*-OCH₃-fenil) 69.7 (C-C, Cp), 70.3 (C-H, Cp'), 70.4 (C-H, Cp), 79.3 (C-H, Cp), 92.6 (C=C-CO), 113.5 (C, 3,5-C₆H₄), 128.5 (C1-C₆H₄), 133.8 (C2,6-C₆H₄), 161.5 (C4-C₆H₄), 166.9 (Fc-C=C), 185.8 (C=O)

(22) 1-(*m*-Toluil)-3-(metilamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₁H₂₁NOFe

Peso molecular: 395 g/mol

Rendimiento: 80 %

Punto de fusión: 71 °C

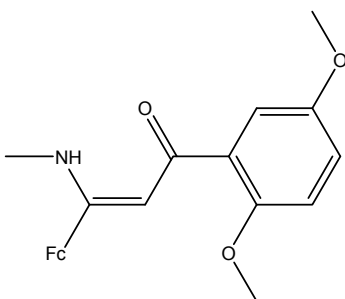
EM (IE): m/z (%): 395 (56) M⁺, 294 (100) [M-Cp']⁺

IR (solución CHCl₃, cm⁻¹): 1592 (C=O), 3044 (N-H)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.14 (d, 3H, J= 5.8 Hz, NCH₃), 4.23 (s, 5H anillo-Cp), 4.42 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.61 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.19 (s, 1H, C=CH), 7.24 (d, 2H, J= 6.6 Hz, 4-C₆H₄), 7.32 (t, 2H, J= 7.4 Hz, 5-C₆H₄), 7.70 (d, 1H, J= 7.6 Hz, 6-C₆H₄), 7.73 (s, 1H, 2-C₆H₄), 11.90 (s, 1H, NH)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 21.7 (*m*-CH₃Ph), 31.8 (CH₃N), 69.9 (C-C, Cp), 70.3 (C-H, Cp'), 70.4 (C-H, Cp), 78.9 (C-H, Cp), 93.2 (C=C-CO), 123.9 (C6-C₆H₄), 127.6 (C5-C₆H₄), 128.2 (C2-C₆H₄), 131.1 (C4-C₆H₄), 137.9 (C1-C₆H₄), 141.2 (C3-C₆H₄), 167.5 (Fc-C=C), 186.8 (C=O)

(23) 1-(3,5-Dimetoxifenil)-3-(metilamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₂H₂₃NO₃Fe

Peso molecular: 405 g/mol

Rendimiento: 74 %

Punto de fusión: 140 °C

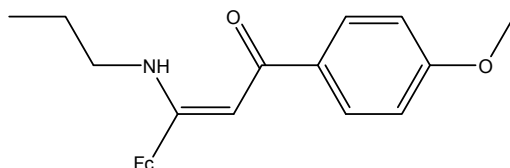
EM (IE): m/z (%): 405 (54) M⁺, 340 (100) [M-Cp']⁺

IR (solución CHCl₃, cm⁻¹): 1320 (OMe), 1548 (C=C), 1592 (C=O), 3092 (N-H)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3.15 (*d*, 3H, *J*= 5.5 Hz, NCH₃), 3.85 (*s*, 6H, OMe), 4.24 (*s*, 5H, anillo-Cp), 4.43 (*t*, 2H, *J*= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.61 (*t*, 2H, *J*= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.16 (*s*, 1H, C=CH), 6.55 (*t*, 1H, *J*= 2.3 Hz, 4-C₆H₃), 7.07 (*d*, 2H, *J*= 2.2 Hz, 2,6-C₆H₃), 11.87 (*s*, 1H, NH)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 31.8 (CH₃N), 55.6 (3,5-OCH₃-Ph), 69.9 (C-C, Cp), 70.3 (C-H, Cp'), 70.4 (C-H-Cp), 78.7 (C-H, Cp), 93.2 (C=C-CO), 102.7 (C, 4-C₆H₃), 104.7 (C_{2,6}-C₆H₃), 143.5 (C₁-C₆H₃), 160.7 (C_{3,5}-C₆H₃), 167.8 (Fc-C=C), 185.9 (C=O)

(25) 1-(*p*-Metoxifenil)-3-(propilamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Para la formación de este producto se utilizó en la reacción 6-amino-1,3-dipropiluracilo en vez de 6-amino-1,3-dimetiluracilo.

Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₃H₂₅NO₂Fe

Peso molecular: 403 g/mol

Rendimiento: 72 %

Punto de fusión: 43 °C

EM (IE): m/z (%): 403 (48) M⁺, 338 (100) [M-Cp']⁺

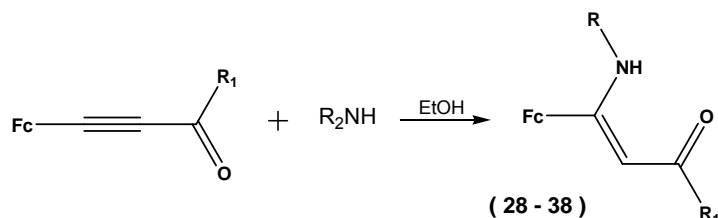
IR (solución CHCl₃, cm⁻¹): 1592 (C=O), 2926 (C=C)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1.00 (*t*, 3H, *J*= 11.1 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.66 (*sex*, 2H, *J*= 10.7 Hz, CH₂CH₂CH₃), 3.44 (*c*, 2H, *J*= 19.3 Hz, NCH₂CH₂CH₃), 3.86 (*s*, 3H, OMe), 4.23 (*s*, 5H, anillo-Cp), 4.40 (*t*, 2H, *J*= 2.8 Hz, anillo-Cp), 4.58 (*t*, 2H, *J*= 2.7 Hz, anillo-Cp), 6.18 (*s*, 1H, C=CH), 6.94 (*d*, 2H, *J*= 8.8 Hz, 3,5-C₆H₄), 7.90 (*d*, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2,6-C₆H₄), 11.85 (*s*, 1H, NH)

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 11.7 (CH₃CH₂CH₂N), 24.1 (CH₃CH₂CH₂N), 46.7 (CH₃CH₂CH₂N), 55.4 (*p*-OCH₃-Ph), 69.6 (C-C, Cp), 70.3 (C-H, Cp'), 70.4 (C-H, Cp), 79.7 (C-H, Cp), 92.5 (C=C-CO), 113.5 (2C, 3,5-C₆H₄), 128.5 (C, 1-C₆H₄), 128.6 (2C, 2,6-C₆H₄), 161.4 (1C, 4-C₆H₄), 166.1 (Fc-C=C), 184.2 (C=O).

4.4 Síntesis de ferrocenil-β-enaminocetonas

β-enaminocetonas también fueron obtenidas a partir de ferrocenil-α-alquinielcetonas y aminas en una solución etanólica a temperatura ambiente y presión atmosférica, como se muestra en el siguiente esquema de reacción:



Esquema 26. Reacción para la síntesis de ferrocenil-β-enaminocetonas

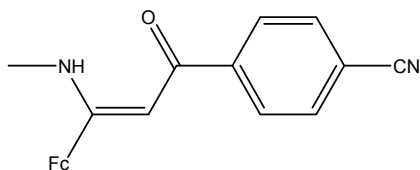
4.4.1 Método general

En un matraz bola se agrega 1 mmoles de la correspondiente ferrocenil-α-alquinielcetonas y se disuelven en 5 mL de etanol absoluto. Posteriormente se agregan 1 mmoles de la correspondiente amina y se mantiene en agitación en un promedio de 40 min. La reacción se sigue por ccf y al final, se evapora la mezcla de reacción y el crudo es purificado por cromatografía de placa preparativa usando una mezcla de elución 80:20 (acetato de etilo:hexano).

4.4.2 Productos obtenidos, espectroscopía

Se obtuvieron los productos **22** y **26-38**. A continuación se presentan las características espectroscópicas de los productos obtenidos.

(26) 1-(*p*-Cianofenil)-3-(metilamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₁H₁₈N₂OFe

Peso molecular: 370 g/mol

Rendimiento: 90 %

Punto de fusión: 85 °C

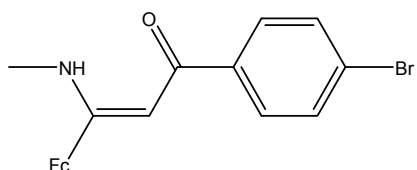
EM (IE): m/z (%): 370 (51) M⁺, 305 (100) [M-Cp']⁺

IR (Película, cm⁻¹): 1585 (C=O), 1541 (C=C), 3420 (N-H)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) 3.17 (*d*, 3H, *J*= 5.5 Hz, NCH₃), 4.21 (*s*, 5H anillo-Cp), 4.47 (*s*, 2H, *J*= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.63 (*s*, 2H, *J*= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.12 (*s*, 1H, C=CH), 7.71 (*d*, 2H, *J*= 8.3 Hz, 3,5-C₆H₄), 7.96 (*d*, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2,6-C₆H₄), 12.08 (*s*, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 32.1 (CH₃N), 70.1 (C-C, Cp), 70.2 (C-H, Cp'), 70.7 (C-H, Cp), 77.8 (C-H, Cp), 93.2 (C=C-CO), 113.3 (CN), 118.9 (C4-C₆H₄), 127.5 (C2,6-C₆H₄), 132.4 (C3,5-C₆H₄), 145.1 (C1-C₆H₄), 169.1 (Fc-C=C), 183.3 (C=O)

(27) 1-(*p*-Bromofenil)-3-(metilamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₀H₁₈BrNOFe

Peso molecular: 423 g/mol

Rendimiento: 90%

Punto de fusión: 70 °C

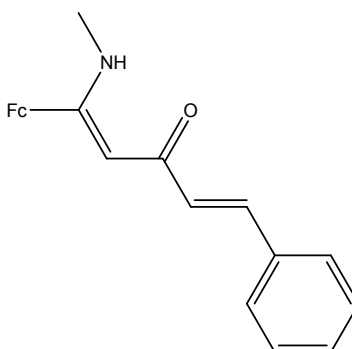
EM (IE): m/z (%): 425 (56) [M + 2]⁺, 423 (59) M⁺, 358 (100) [M-Cp']⁺

IR (Película, cm⁻¹): 1586 (C=O), 1538 (C=C), 3090 (N-H)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3.15 (*d*, 3H, *J*= 5.4 Hz, NCH₃), 4.22 (*s*, 5H anillo-Cp), 4.43 (*t*, 2H, *J*= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.60 (*t*, 2H, *J*= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.12 (*s*, 1H, C=CH), 7.54 (*d*, 2H, *J*= 8.7 Hz, 3,5-C₆H₄), 7.76 (*d*, 2H, *J*= 8.5 Hz, 2,6-C₆H₄), 11.93 (*s*, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 31.0 (CH₃N), 69.8 (C-C, Cp), 70.1 (C-H, Cp'), 70.3 (C-H, Cp), 70.4 (C-H, Cp), 92.1 (C=C-CO), 128.5 (C_{3,4,5}-C₆H₄), 131.5 (C_{2,6}-C₆H₄), 143.6 (C₁-C₆H₄), 168.1 (Fc-C=C), 189.8 (C=O)

(28) 1-(Cinamoil)-3-(metilamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₂H₂₁NOFe

Peso molecular: 371 g/mol

Rendimiento: 20 %

Punto de fusión: 132 °C

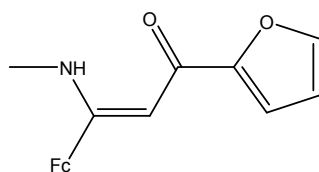
EM (IE): m/z (%): 371 (15) M⁺, 370 (57) [M-1]⁺, 305 (100) [M-Cp']⁺

IR (Película, cm⁻¹): 2926 (N-H), 1590 (C=O), 1541 (C=C).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3.13 (s, 3H, NCH₃), 4.20 (s, 5H anillo-Cp), 4.41 (s, 2H, anillo-Cp), 4.58 (s, 2H, anillo-Cp), 5.63 (s, 1H, FcC=CH), 6.75 (d, 1H, J= 15.7 Hz, O=CCH=CH), 6.74 (d, 1H, J= 15.7, O=CCH=CH), 7.35 (s, 1H, O=CCH=CH), 7.55 (d, 5H, J= 15.7 Hz, Ph), 12.05 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 31.9 (CH₃N), 70.4 (C-C, Cp), 70.5 (C-H, Cp'), 70.6 (C-H, Cp), 78.5 (C-H, Cp), 98.1 (FcC=CH), 127.9 (O=CCH=CH), 128.9 (C_{3,4,5}-Ph), 129.4 (C_{2,6}-Ph), 136.3 (C₄-Ph), 136.7 (O=CCH=CH), 167.9 (Fc-C=CH), 183.7 (C=O)

(29) 1-(2-Furil)-3-(metilamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₁₈H₁₇NO₂Fe

Peso molecular: 335 g/mol

Rendimiento: 98 %

Punto de fusión: 124 °C

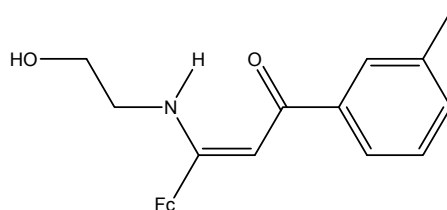
EM (IE): m/z (%): 335 (82) M⁺, 270 (100) [M-cp]⁺, 202 (23) [M-Cp'-fúril]⁺

IR (Película, cm⁻¹): 1579 (C=O), 2923 (N-H)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3.12 (*d*, 3H, *J*= 5.5 Hz, NCH₃), 4.23 (*s*, 5H anillo-Cp), 4.42 (*t*, 2H, *J*= 3.4 Hz, anillo-Cp), 4.62 (*t*, 2H, *J*= 3.6 Hz, anillo-Cp), 6.15 (*s*, 1H, C=CH), 6.48 (*c*, 1H, *J*= 5.1 Hz, 3-fúril), 6.99 (*d*, 1H, *J*= 3.4 Hz, 4-fúril), 7.48 (*s*, 1H, 5-fúril), 11.60 (*s*, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 31.9 (CH₃N), 69.9 (C≡C-Cp), 70.4 (C-C, Cp'), 70.5 (C-H, Cp), 78.5 (C-H, Cp), 92.4 (C=C-C=O), 111.7 (C3-fúril), 111.8 (C4-fúril), 143.7 (C5-fúril), 148.9 (C2-fúril), 155.1 (Fc-C=C), 175.9 (C=O)

(30) 1-(*m*-Tolil)-3-(etanolamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₂H₂₃NO₂Fe

Peso molecular: 389 g/mol

Rendimiento: 100 %

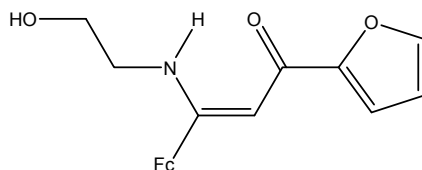
EM (IE): m/z (%): 389 (8) M⁺, 324 (14) [M-Cp']⁺, 18 (100) [HO-H]⁺.

IR (Película, cm⁻¹): 1544 (C=C), 1583 (C=O), 3322 (NH)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2.41 (s, 1H, **CH**₃-C₆H₄), 3.48 (ancha, 1H, **OH**), 3.68 (t, 2H, *J* = 5.3 Hz, HN**CH**₂CH₂OH), 3.81 (t, 2H, *J* = 5.2 Hz, NCH₂**CH**₂OH), 4.22 (s, 5H, anillo-Cp), 4.40 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.60 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.22 (s, 1H, C=**CH**), 7.20 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz, 4,5-C₆H₄), 7.67 (s, 1H, 2-C₆H₄), 7.77 (d, 1H, *J* = 5.6 Hz, 6-C₆H₄), 11.96 (s, 1H, **NH**)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 21.6 (**CH**₃-Ph), 47.2 (HN**CH**₂CH₂OH), 61.8 (HNCH₂**CH**₂OH), 69.9 (C-C, **Cp'**), 70.4 (C-H, **Cp**), 79.2 (C-H, **Cp**), 93.7 (C=**C**-CO), 127.4 (**C**, 6-C₆H₄), 128.3 (**C**, 5-C₆H₄), 131.2 (**C**, 2-C₆H₄), 134.6 (**C**, 4-C₆H₄), 137.9 (**C**, 1-C₆H₄), 140.9 (**C**, 3-C₆H₄), 167.1 (Fc-**C**=C), 186.9 (**C**=O)

(31) 1-(2-Furil)-3-(etanolamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₁₉H₁₉NO₃Fe

Peso molecular: 365 g/mol

Rendimiento: 90 %

Punto de fusión: 142 °C

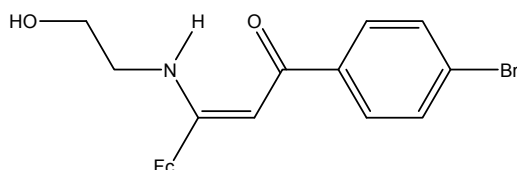
EM (IE): m/z (%): 365 (68) M⁺, 300 (100) [M-Cp']⁺

IR (Película, cm⁻¹): 1540 (C=C), 1574 (C=O), 3344 (NH)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2.52 (ancha, 1H, **OH**), 3.52 (s, 2H, HN**CH**₂CH₂OH), 3.63 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz, NCH₂**CH**₂OH), 4.12 (s, 5H, anillo-Cp), 4.31 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.52 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.06 (s, 1H, C=**CH**), 6.37 (s, 1H, 4-furil), 6.89 (s, 1H, 3-furil), 7.38 (s, 1H, 5-furil), 11.53 (s, 1H, **NH**)

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 45.8 (HNCH₂CH₂OH), 65.0 (HN-CH₂CH₂OH), 69.9 (C≡C-Cp), 70.0 (C-C, Cp'), 70.4 (C-H, Cp), 78.6 (C-H, Cp), 94.7 (C=C-CO), 111.9 (C_{3,4}-fúril), 143.6 (C₅-fúril), 154.5 (C₂-fúril), 170.2 (Fc-C=C), 175.5 (C=O)

(32) 1-(p-Bromofenil)-3-(etanolamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₁H₂₀BrNO₂Fe

Peso molecular: 453 g/mol

Rendimiento: 90 %

Punto de fusión: 144 °C

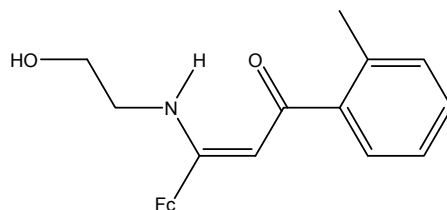
EM (IE): m/z (%): 453 (67) M⁺, 388 (100) [M-Cp']⁺

IR (Película, cm⁻¹): 1581 (C=O), 1536 (C=C), 3367 (N-H)

¹**H-NMR** (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 3.09 (ancha, 1H, OH), 3.68 (t, 2H, J= 4.9 Hz, HNCH₂CH₂OH), 3.81 (t, 2H, J= 4.9 Hz, NCH₂CH₂OH), 4.21 (s, 5H, anillo-Cp), 4.41 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.59 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.13 (s, 1H, C=CH), 7.53 (d, 2H, J= 8.4 Hz, 3,5-C₆H₄), 7.74 (d, 2H, J= 8.5 Hz, 2,6-C₆H₄), 12.00 (s, 1H, NH)

¹³**C-NMR** (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 47.2 (HNCH₂CH₂OH), 61.6 (HNCH₂CH₂OH), 70.1 (C-C, Cp), 70.4 (C-H, Cp'), 70.5 (C-H, Cp), 78.7 (C-H, Cp), 93.1 (C=C-CO), 124.9 (C₄-C₆H₄), 128.5 (C_{3,5}-C₆H₄), 131.5 (C_{2,6}-C₆H₄), 139.4 (C₁-C₆H₄), 167.8 (Fc-C=C), 185.1 (C=O)

(33) 1-(*o*-Toluil)-3-(etanolamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₂H₂₃NO₂Fe

Peso molecular: 389 g/mol

Rendimiento: 90 %

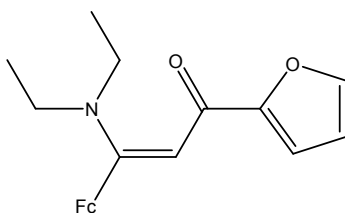
EM (IE): m/z (%): 389 (60) M⁺, 324 (100) [M-Cp']⁺

IR (Película, cm⁻¹): 1538 (C=C), 1584 (C=O), 3355 (NH)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 2.47 (s, 1H, CH₃-Ph), 3.59 (s, 2H, HNCH₂CH₂OH), 3.69 (s, 2H, NCH₂CH₂OH), 4.15 (s, 5H, anillo- Cp), 4.34 (s, 2H, anillo-Cp), 4.51 (s, 2H, anillo-Cp), 5.71 (s, 1H, C=CH), 7.20 (m, 3H, 3,4,5-C₆H₄), 7.40 (d, 1H, J= 6.7 Hz, 6- C₆H₄), 11.77 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 20.5 (CH₃-Ph), 47.3 (HNCH₂CH₂OH), 61.3 (HNCH₂CH₂OH), 69.7 (C-C, Cp), 70.2 (C-H, Cp'), 70.7 (C-H, Cp), 78.5 (C-H, Cp), 97.5 (C=C-CO), 125.6 (C₅-C₆H₄), 127.5 (C₃-C₆H₄), 128.8 (C₆-C₆H₄), 130.9 (C₁-C₆H₄), 135.4 (C₄-C₆H₄), 142.9 (C₂-C₆H₄), 167.1 (Fc-C=C), 190.1 (C=O)

(34) 1-(2-Furil)-3-(dietilamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₁H₂₃NO₂Fe

Peso molecular: 377 g/mol

Rendimiento: 90 %

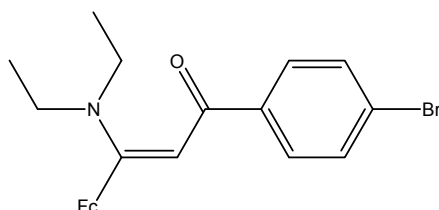
EM (IE): m/z (%): 377 (42) M⁺, 312 (100) [M-Cp']⁺

IR (Película, cm⁻¹): 1567 (C=O), 1509 (C=C), 3354 (N-H)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1.13 (t, 6H, J= 7.1 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 3.53 (c, 4H, J= 8.7 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 4.24 (s, 5H anillo-Cp), 4.37 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.52 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.47 (s, 1H, 3-furil), 6.59 (s, 1H, C=CH), 7.00 (d, 1H, J= 3.2 Hz, 4-furil), 7.48 (s, 1H, 5-furil)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 13.8 (C, N(CH₂CH₃)₂), 47.2 (C, N(CH₂CH₃)₂), 69.7 (C-C, Cp), 70.7 (C-H, Cp'), 71.7 (C-H, Cp), 83.4 (C-H, Cp), 96.7 (C=C-C=O), 111.8 (C, 4-furil), 111.9 (C, 3-furil), 143.5 (C, 5-furil), 156.7 (C, 2-furil), 164.6 (Fc-C=C), 172.4 (C=O)

(35) 1-(*p*-Bromofenil)-3-(dietilamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₃H₂₄BrNOFe

Peso molecular: 465 g/mol

Rendimiento: 90 %

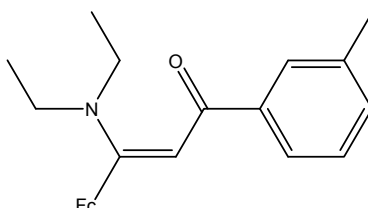
EM (IE): m/z (%): 465 (25) M⁺, 400 (100) [M-Cp']⁺

IR (Película, cm⁻¹): 1585 (C=O), 1507 (C=C), 3353 (N-H)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1.14 (t, 6H, J= 7.0 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 3.53 (c, 4H, J= 6.9 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 4.22 (s, 5H anillo-Cp), 4.38 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.50 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.42 (s, 1H, C=CH), 7.54 (d, 2H, J= 8.4 Hz, 3,5-C₆H₄), 7.80 (d, 2H, J= 8.4 Hz, 2,6-C₆H₄)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 13.7 (C, N(CH₂CH₃)₂), 47.2 (C, N(CH₂CH₃)₂), 69.8 (C-C, Cp), 70.6 (C-H, Cp'), 71.8 (C-H, Cp), 83.5 (C-H, Cp), 97.2 (C=C-C=O), 124.8 (C₄-C₆H₄), 129.3 (C_{3,5}-C₆H₄), 131.4 (C_{2,6}-C₆H₄), 141.2 (C₁-C₆H₄), 165.4 (Fc-C=C), 182.0 (C=O)

(36) 1-(*m*-Tolil)-3-(dietilamino)-3-ferrocenil-2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido naranja

Fórmula empírica: C₂₄H₂₇NOFe

Peso molecular: 401 g/mol

Rendimiento: 95 %

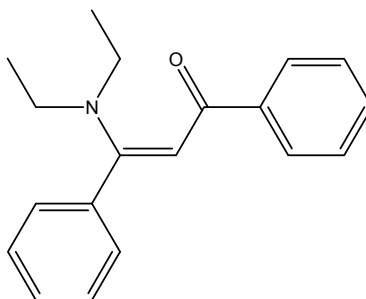
Punto de fusión: 92 °C

EM (IE): m/z (%): 401 (29) M⁺, 336 (100) [M-Cp']⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1.15 (t, 6H, J= 7.0 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 3.53 (c, 4H, J= 7.1 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 2.41 (s, 3H, CH₃Ph), 4.25 (s, 5H anillo-Cp), 4.37 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.51 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.53 (s, 1H, C=CH), 7.28 (d, 1H, J= 7.4 Hz, 5-C₆H₄), 7.33 (d, 1H, J= 7.1 Hz, 4-C₆H₄), 7.74 (d, 1H, J= 7.7 Hz, 6-C₆H₄), 7.80 (s, 1H, 2-C₆H₄)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 13.7 (C, N(CH₂CH₃)₂), 21.6 (C, CH₃Ph), 46.9 (C, N(CH₂CH₃)₂), 69.6 (C-C, Cp), 70.5 (C-H, Cp'), 71.7 (C-H, Cp), 83.8 (C-H, Cp), 98.2 (C=C-C=O), 124.8 (C₆-C₆H₄), 128.1 (C₅-C₆H₄), 128.6 (C₂-C₆H₄), 131.1 (C₄-C₆H₄), 137.9 (C₁-C₆H₄), 142.2 (C₃-C₆H₄), 164.4 (Fc-C=C), 183.8 (C=O)

(37) 3-Dietilamino-1,3-difenil--2-propenona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido amarillo

Fórmula empírica: C₁₉H₂₁NO

Peso molecular: 279 g/mol

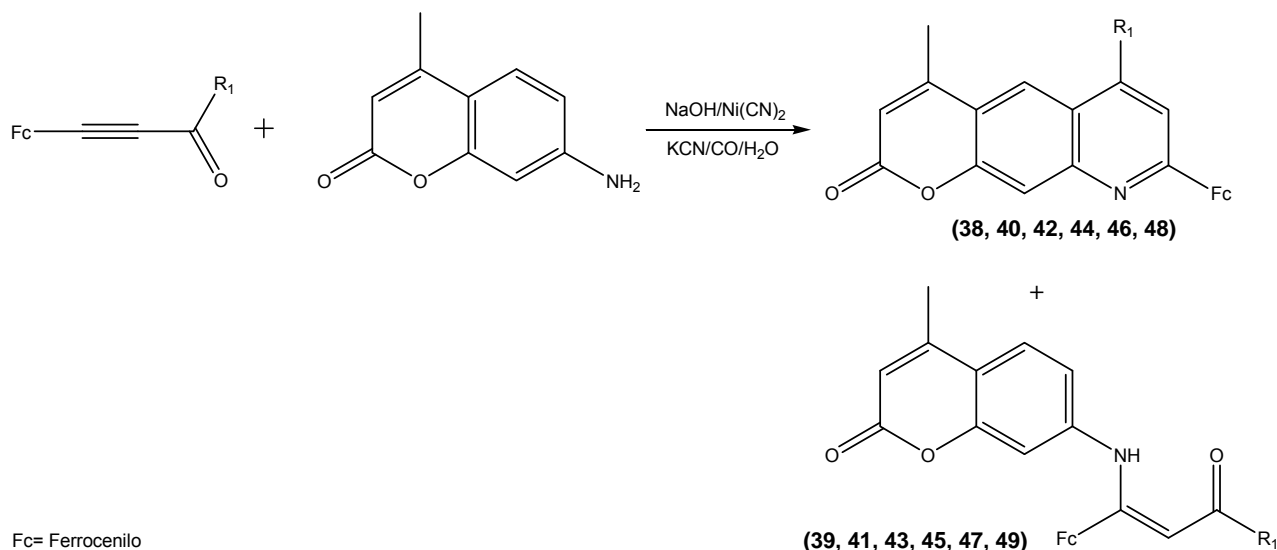
Rendimiento: 80 %

EM (IE): m/z (%): 279 (20) M⁺, 262 (100) [M-17]⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 1.19 (s, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 3.28 (s, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 5.96 (s, 1H, C=CH), 7.24 (d, 2H, J= 6.5 Hz, 3,4-Ph-C=C), 7.31-745 (m, 6H, 2,5,6-Ph-C=C y 3,4,5-Ph-C=O), 7.83 (d, 2H, J= 6.3 Hz, 2,6-Ph-C=O)

4.5 Ferrocenil-pirano[3,2-g]quinolinonas

Para llevar a cabo la síntesis de ferrocenil-2*H*-pirano[3,2-*g*]quinolin-2-onas se hacen reaccionar ferrocenil- α -alquiniilcetonas y 7-amino-4-metilcumarina en un sistema acuoso catalizado por níquel. En la misma reacción fueron obtenidas enaminoquinolinonas como se muestra en el siguiente esquema de reacción:



Esquema 27. Reacción para la síntesis de ferrocenil-2*H*-pirano[3,2-*g*]quinolin-2-onas

4.5.1 Método general

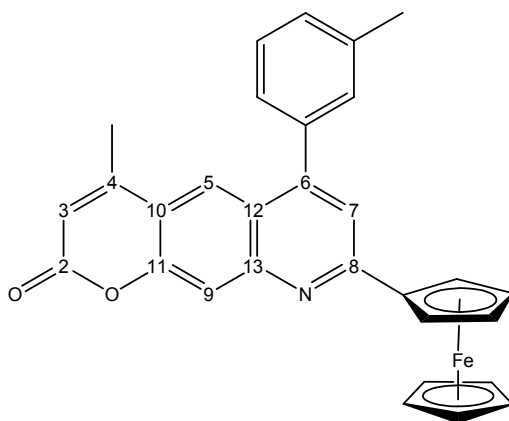
Se desgasifica una solución de NaOH 5N (10 mL) y se satura con CO bajo presión atmosférica por 30 min. Posteriormente se agregan a la solución 0.2 mmoles de Ni(CN)₂·4H₂O y se deja en agitación por 24 horas a temperatura ambiente y con burbujeo lento y constante de CO (2–3 mL/min). La solución se torna a color amarillo pálido y entonces se agregan 1.5 mmol de KCN, resultando una solución de color naranja. Se deja en agitación por 30 min más y entonces se agrega la correspondiente ferrocenil- α -alquiniilcetona (1 mmol) y la 7-amino-4-metilcumarina (2 mmoles) y 2 mL de etanol. La reacción se sigue por ccf y al final, se extrae el producto con acetato de etilo y se seca con MgSO₄. El producto crudo es

purificado por cromatografía flash usando acetato de etilo:hexano (80:20) como eluyente.

4.5.2 Productos obtenidos, espectroscopía

A continuación se presentan las características espectroscópicas de los productos obtenidos (38-49).

(**38**) 8-Ferrocenil-4-metil-6-*m*-tolil-2*H*-pirano[3,2-*g*]quinolin-2-ona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido rojo-rosado

Fórmula empírica: C₃₀H₂₃NO₂Fe

Peso molecular: 485 g/mol

Rendimiento: 12 %

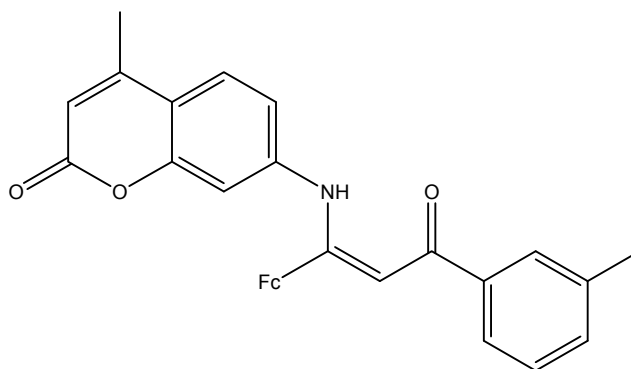
Punto de fusión: > 430 °C con descomposición

EM (IE): m/z (%): 485 (100) M⁺, 420 (19) [M-Cp]⁺

IR (película): 1588, 1622, 1731, 2854, 2924, 3417

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.37 (s, 3H, CH₃C4), 2.51 (s, 3H, CH₃Ph), 4.10 (s, 5H, anillo-Cp), 4.54 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 5.12 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.32 (s, 1H, C3-H), 7.39 (s br, 2H, C₆H₄), 7.46 (s, 1H, C7-H), 7.91 (s br, 2H, C₆H₄), 7.95 (s, 1H, C9-H), 8.06 (s, 1H, C5-H)

(39) 7-(1-Ferrocenil-3-(*m*-tolilfenil)-3-oxopropenilamino)-4-metil-2*H*-cromen-2-ona



Apariencia: el producto se obtuvo como sólido rojo-naranja

Fórmula empírica: C₃₀H₂₅NO₃Fe

Peso molecular: 503 g/mol

Rendimiento: 40 %

Punto de fusión: 149 °C con descomposición

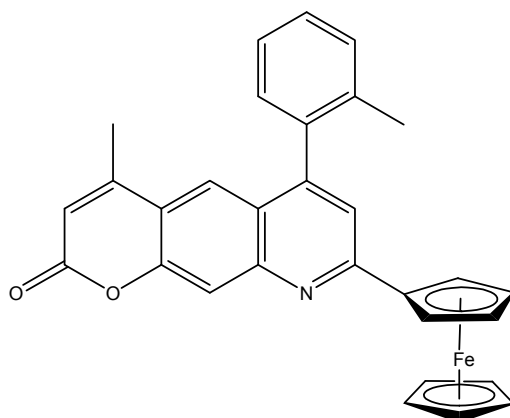
EM (IE): m/z (%): 503 (91) M⁺, 438 (100) [M-Cp]⁺, 28 (44) [CO]⁺

EM de alta resolución (FAB⁺): m/z observada 504.1253, calculada 504.1262

IR (Película): 1575, 1712, 3003, 3391

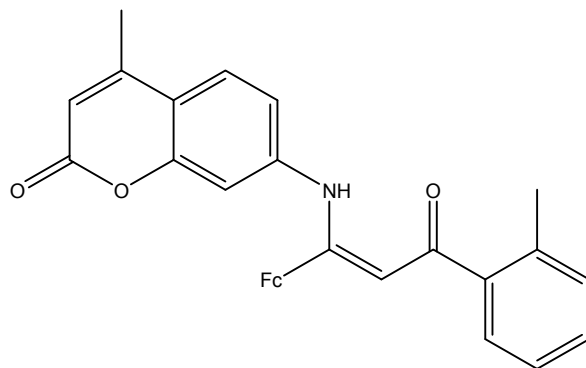
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.36 (s, 3H, CH₃C4), 2.43 (s, 3H, CH₃Ph), 4.17 (s, 5H, anillo-Cp), 4.37 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.42 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.15 (s, 1H, C3-H), 6.68 (s, 1H, C=C-H-CO), 6.69 (d, 1H, J= 2.0 Hz, C8-H), 6.80 (dd, 1H, J= 2.1 Hz, C6-H), 7.30 (d, 2H, J= 8.3 Hz, 3,5-C₆H₄), 7.38 (d, 1H, J= 8.5 Hz, C5-H), 7.89 (d, 2H, J= 8.1 Hz, 2,6-C₆H₄), 13.17 (s, 1H, NH)

(40) 8-Ferrocenil-4-metil-6-*o*-tolil-2*H*-pirano[3,2-*g*]quinolin-2-ona



Apariencia: El producto solo fue detectado por cromatografía en capa fina con referencia al color de las manchas y R_f 's de los otros análogos de pirano[3,2-*g*]quinolinonas sintetizados. El producto no pudo ser aislado por lo que no se logró identificar espectroscópicamente.

(41) 7-(1-Ferrocenil-3-(*o*-tolilfenil)-3-oxopropenilamino)-4-metil-2*H*-cromen-2-ona



Apariencia: el producto se obtuvo como sólido rojo-naranja

Fórmula empírica: $C_{30}H_{25}NO_3Fe$

Peso molecular: 503 g/mol

Rendimiento: 40 %

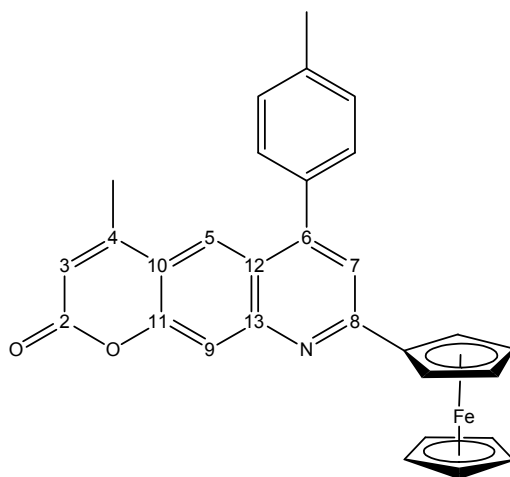
Punto de fusión: 200 °C

IR (Película): 1586, 1725, 2924

EM (IE): m/z (%): 503 (100) M^{+} , 438 (92) $[M-Cp']^{+}$, 57 (87) $[M - CO - CH_3 - CH_2]^{+}$

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 2.39 (s, 3H, CH_3C_4), 2.46 (s, 3H, CH_3Ph), 4.20 (s, 5H, anillo-Cp), 4.39 (t, 2H, $J = 1.9$ Hz, anillo-Cp), 4.46 (t, 2H, $J = 1.9$ Hz, anillo-Cp), 6.18 (s, 1H, C3-**H**), 6.73 (s, 1H, C3-**H**), 6.73 (s, 1H, C8-**H**), 6.83 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz, C6-**H**), 7.33 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, C5-**H**), 7.41 (m, 3H, 3,4,5- C_6H_4), 7.93 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, 6- C_6H_4), 13.06 (s, 1H, **NH**)

(**42**) 8-Ferrocenil-4-metil-6-*p*-tolil-2*H*-pirano[3,2-*g*]quinolin-2-ona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido rojo-rosado

Fórmula empírica: $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Fe}$

Peso molecular: 485 g/mol

Rendimiento: 6 %

Punto de fusión: > 430 °C con descomposición

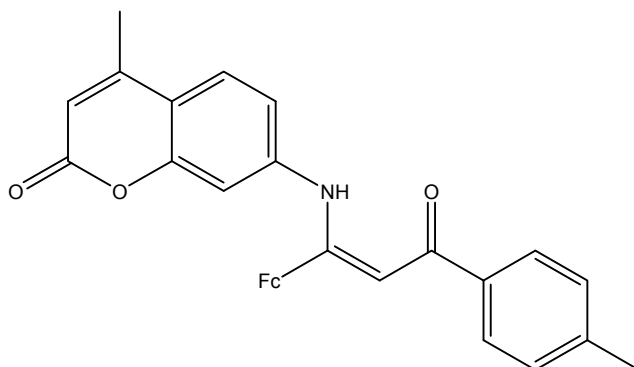
EM (IE): m/z (%): 485 (100) M^+ , 420 (19) $[\text{M-Cp}]^+$

EM de alta resolución (FAB⁺): m/z observada 486.1149, calculada 486.1156

IR (Película): 1588, 1622, 1731, 2854, 2924, 3417

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 2.39 (s, 3H, CH_3C_4), 2.52 (s, 3H, CH_3Ph), 4.09 (s, 5H, anillo-Cp), 4.54 (t, 2H, $J = 1.9$ Hz, anillo-Cp), 5.11 (t, 2H, $J = 1.9$ Hz, anillo-Cp), 6.32 (s, 1H, C3-**H**), 7.42 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, 3,5- C_6H_4), 7.45 (s, 1H, C7-**H**), 7.49 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, 2,6- C_6H_4), 7.95 (s, 1H, C9-**H**), 8.09 (s, 1H, C5-**H**)

(43) 7-(1-Ferrocenil-3-(*p*-tolilfenil)-3-oxopropenilamino)-4-metil-2*H*-cromen-2-ona



Apariencia: el producto se obtuvo como sólido rojo-naranja

Fórmula empírica: C₃₀H₂₅NO₃Fe

Peso molecular: 503 g/mol

Rendimiento: 58 %

Punto de fusión: 185 °C

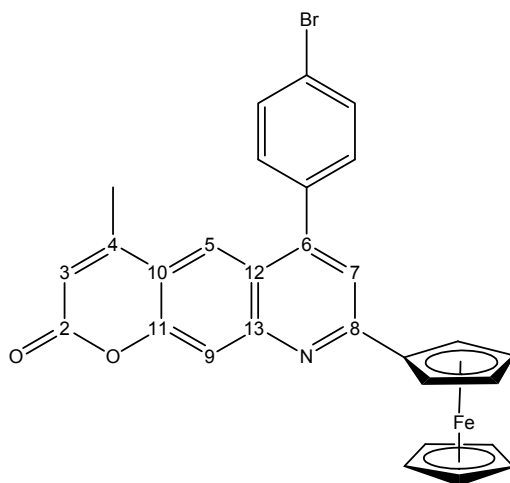
EM (IE): m/z (%): 503 (83) M⁺, 439 (68) [M-Cp']⁺, 273 (100) [M-Cp'-18-15-CHC=OAr]⁺

IR (KBr): 1588, 1718, 2923, 3327

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.35 (s, 3H, CH₃C4), 2.43 (s, 3H, CH₃Ph), 4.17 (s, 5H, anillo-Cp), 4.36 (t, 2H, J= 1.8 Hz, anillo-Cp), 4.42 (t, 2H, J= 1.8 Hz, anillo-Cp), 6.14 (s, 1H, C3-H), 6.68 (s, 1H, C=C-H-CO), 6.69 (s, 1H, C8-H), 6.80 (dd, 1H, J= 2.1 Hz, C6-H), 7.29 (d, 2H, J= 7.9 Hz, 3,5-C₆H₄), 7.37 (d, 1H, J= 8.5 Hz, C5-H), 7.89 (d, 2H, J= 8.1 Hz, 2,6-C₆H₄), 12.96 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 18.6 (C4-CH₃), 21.6 (*p*-CH₃Ph), 70.3, 70.7, 71.2, 79.1 (Fc), 99.3 (Fc-C=CH), 113.4 (C9), 115.8 (C3), 118.9 (C6), 127.4 (C5), 129.3 (2,6-C₆H₄), 129.5 (3,5-C₆H₄), 137.2 (1-C₆H₄), 143.7 (4-C₆H₄), 146.4 (C7), 152.2 (C10), 153.9 (C4), 161.2 (Fc-C=C), 161.3 (C2), 189.1 (C=O)

(44) 8-Ferrocenil-6-(4-bromofenil)-4-metil-2*H*-pirano[3,2-*g*]quinolin-2-ona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido rojo-rosado

Fórmula empírica: C₂₉H₂₀NO₂BrFe

Peso molecular: 549 g/mol

Rendimiento: 8 %

Punto de fusión: > 430 °C con descomposición

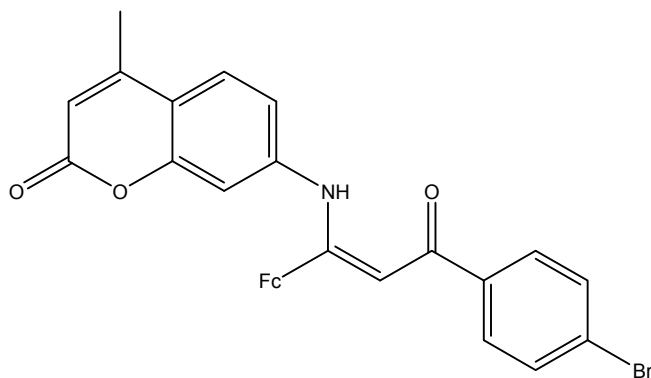
EM (IE): m/z (%): 551 (62) [M+2]⁺, 549 (63) M⁺, 484 (12) [M-Cp]⁺

EM de alta resolución (FAB⁺): m/z observada 550.0109, calculada 550.0105

IR(película): 1588, 1624, 1729, 2854, 2923, 3417

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.38 (s, 3H, CH₃C4), 4.09 (s, 5H, anillo-Cp), 4.55 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 5.11 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.33 (s, 1H, C3-H), 7.41 (s, 1H, C7-H), 7.46 (d, 2H, J= 8.2 Hz, 2,6-C₆H₄), 7.75 (d, 2H, J= 8.4 Hz, 3,5-C₆H₄), 7.95 (s, 1H, C9-H), 7.97 (s, 1H, C5-H)

(45) 7-(1-Ferrocenil-3-(*p*-bromofenil)-3-oxopropenilamino)-4-metil-2*H*-cromen-2-ona



Apariencia: el producto se obtuvo como sólido rojo-naranja

Fórmula empírica: C₂₉H₂₂NO₃BrFe

Peso molecular: 567 g/mol

Rendimiento: 57 %

Punto de fusión: 190 °C

EM (IE): m/z (%): 567 (100) M⁺, 502 (98) [M-Cp]⁺

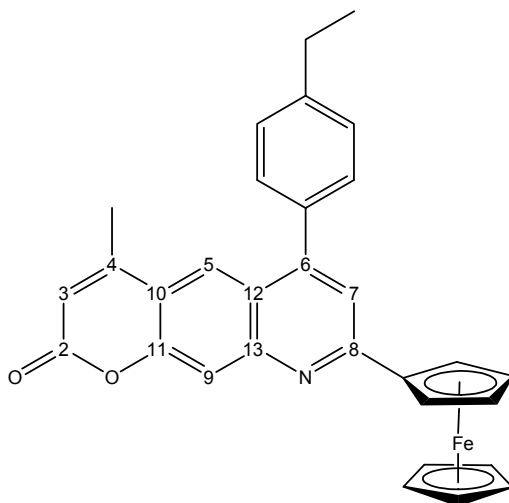
EM de alta resolución (FAB⁺): m/z observada 568.0204, calculada 568.0211

IR (KBr): 1583, 1723, 2923, 3416

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.32 (s, 3H, CH₃C4), 4.12 (s, 5H, anillo-Cp), 4.33 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, anillo-Cp), 4.38 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.11 (s, 1H, C3-H), 6.56 (s, 1H, C=C-H-CO), 6.68 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, C8-H), 6.77 (dd, 1H, *J* = 2.1 Hz, C6-H), 7.36 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, C5-H), 7.57 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, 3,5-C₆H₄), 7.80 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 2,6-C₆H₄), 13.04 (s, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 18.6 (C4-CH₃), 70.2, 70.5, 70.9, 78.8 (Fc), 98.4 (Fc-C=CH), 110.7 (C8), 113.6 (C9), 116.2 (C3), 119.2 (C6), 124.7 (C5), 126.2 (4-C₆H₄), 128.7 (2,6-C₆H₄), 131.8 (3,5-C₆H₄), 138.8 (1-C₆H₄), 143.3 (C7), 152.0 (C10), 153.8 (C4), 160.9 (Fc-C=C), 162.4 (C2), 187.6 (C=O)

(46) 8-Ferrocenil-6-(4-etilfenil)-4-metil-2*H*-pirano[3,2-*g*]quinolin-2-ona



Apariencia: el producto se obtuvo como un sólido rojo-rosado

Fórmula empírica: C₃₅H₂₅NO₂Fe

Peso molecular: 499 g/mol

Rendimiento: 5%

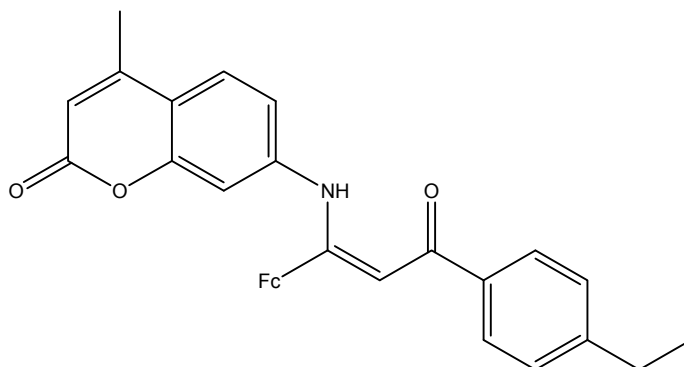
Punto de fusión: > 430 °C con descomposición

EM (IE): m/z (%): 499 (100) M⁺, 434 (15) [M-Cp]⁺

IR(película): 1588, 1624, 1729, 2854, 2923, 3417

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.37 (*t*, 3H, *J*= 7.6 Hz, CH₃CH₂), 2.82 (*c*, 2H, *J*= 7.6 Hz, CH₃CH₂), 4.09 (*s*, 5H, anillo-Cp), 4.54 (*t*, 2H, *J*= 1.9 Hz, anillo-Cp), 5.11 (*t*, 2H, *J*=1.9 Hz, anillo-Cp), 6.31 (*s*, 1H, C3-*H*), 7.43 (*s*, 1H, C7-*H*), 7.46 (*d*, 2H, *J*=2.2 Hz, 3,5-C₆H₄), 7.50 (*d*, 2H, *J*= 8.3 Hz, 2,6-C₆H₄), 7.95 (*s*, 1H, C9-*H*), 8.10 (*s*, 1H, C5-*H*)

(47) 7-(1-Ferrocenil-3-(*p*-etilfenil)-3-oxopropenilamino)-4-metil-2*H*-cromen-2-ona



Apariencia: el producto se obtuvo como sólido rojo-naranja

Fórmula empírica: C₃₁H₂₇NO₃Fe

Peso molecular: 517 g/mol

Rendimiento: 60 %

Punto de fusión: 165 °C

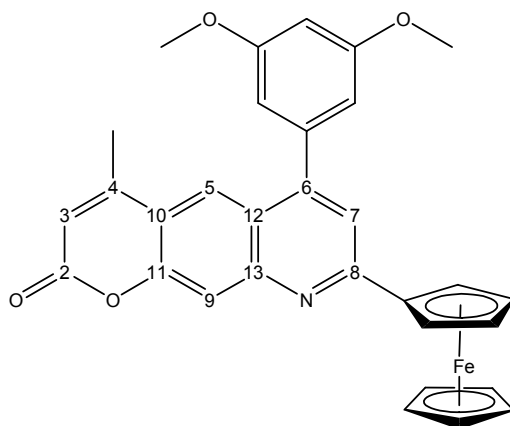
EM (IE): m/z (%): 517 (100) M⁺, 452 (100) [M-Cp]⁺

IR (KBr): 1587, 1726, 2923, 3088

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.30 (*t*, 3H, CH₃CH₂), 2.37 (*s*, 3H, CH₃C4), 2.73 (*c*, 2H, CH₃CH₂), 4.19 (*s*, 5H, anillo-Cp), 4.38 (*t*, 2H, *J* = 1.8 Hz, anillo-Cp), 4.44 (*t*, 2H, *J* = 1.8 Hz, anillo-Cp), 6.16 (*s*, 1H, C3-*H*), 6.71 (*s*, 1H, C=C-*H*-CO), 6.83 (*dd*, 2H, C6 y 8-*H*), 7.34 (*d*, 1H, *J* = 8.1 Hz, C5-*H*), 7.39 (*d*, 2H, *J* = 8.4 Hz, 3,5-C₆H₄), 7.93 (*d*, 2H, *J* = 8.1 Hz, 2,6-C₆H₄), 13.04 (*s*, 1H, NH)

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, δ en ppm): 15.3 (*p*-CH₃CH₂Ph), 18.5 (C4-CH₃), 28.9 (*p*-CH₃CH₂Ph), 69.9, 70.4, 70.8, 79.3 (Fc), 99.1 (Fc-C=CH), 110.3 (C8), 113.3 (C9), 115.8 (C3), 119.0 (C6), 124.6 (C5), 127.3 (3,5-C₆H₄), 128.1 (2,6-C₆H₄), 137.4 (1-C₆H₄), 143.7 (4-C₆H₄), 148.3 (C7), 152.1 (C10), 153.8 (C4), 160.9 (Fc-C=C), 161.2 (C2), 189.0 (C=O)

(48) 8-Ferrocenil-6-(3,5-dimetoxifenil)-4-metil-2*H*-pirano[3,2-*g*]quinolin-2-ona



Apariencia: el producto se obtuvo como sólido rojo-rosado

Fórmula empírica: C₃₁H₂₅NO₄Fe

Peso molecular: 531 g/mol

Rendimiento: 10 %

Punto de fusión: > 430 °C con descomposición

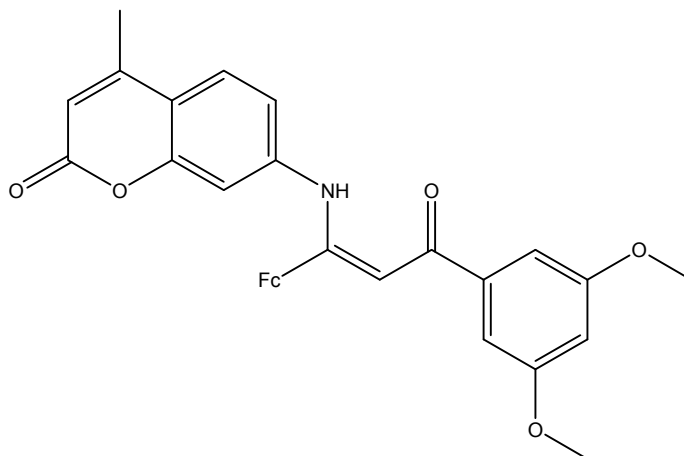
EM (IE): m/z (%): 532 (18) [M+1]⁺, 531 (< 5) M⁺, 466 (< 5) [M-Cp']⁺

EM de alta resolución (FAB⁺): m/z observada 532.1213, calculada 532.1211

IR (Película): 1587, 1724, 2854, 2923, 3346

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.39 (s, 3H, CH₃C4), 3.89 (s, 6H, OMe), 4.09 (s, 5H, anillo-Cp), 4.55 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 5.11 (t, 2H, J= 1.9 Hz, anillo-Cp), 6.32 (s, 1H, C3-H), 6.65 (t, 1H, 4-C₆H₃), 6.69 (d, 2H, J= 2.3 Hz, 2,6-C₆H₃), 7.47 (s, 1H, C7-H), 7.94 (s, 1H, C9-H), 8.12 (s, 1H, C5-H)

(49) 7-(1-Ferrocenil-3-(3,5-dimetoxifenilfenil)-3-oxopropenilamino)-4-metil-2H-cromen-2-ona



Apariencia: el producto se obtuvo como sólido rojo-naranja

Fórmula empírica: C₃₁H₂₇NO₅Fe

Peso molecular: 549 g/mol

Rendimiento: 55 %

Punto de fusión: 130 °C

EM (IE): m/z (%): 549 (100) M⁺, 484 (94) [M-Cp']⁺

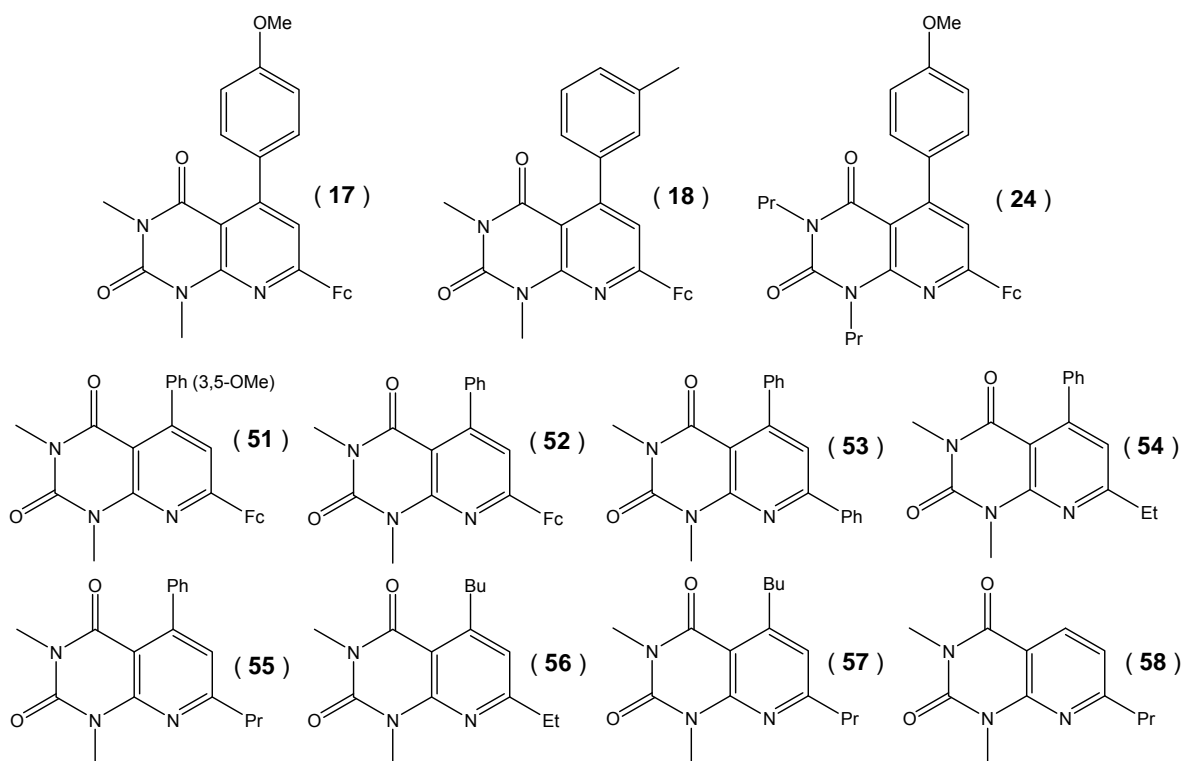
IR (KBr): 1590, 1722, 2924, 3356

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.35 (s, 3H, CH₃C4), 3.88 (s, 6H, OCH₃), 4.07 (s, 5H, anillo-Cp), 4.37 (t, 2H, J= 1.8 Hz, anillo-Cp), 4.42 (t, 2H, J= 1.8 Hz, anillo-Cp), 6.16 (s, 1H, C3-H), 6.60 (s, 1H, C=CH-CO), 6.63 (s, 1H, 4-C₆H₃), 6.72 (s, 1H, C8-H), 6.81 (dd, 1H, J= 2.4 Hz, C6-H), 7.13 (d, 2H, J= 2.1 Hz, 2,6-C₆H₃), 7.39 (d, 1H, J= 8.4 Hz, C5-H), 13.20 (s, 1H, NH)

4.6 Evaluación biológica

4.6.1 Inhibición de fosfodiesterasas y relajación de músculo liso

Los compuestos evaluados no solo fueron las pirido[2,3-*d*]pirimidinas sintetizadas durante este proyecto de investigación, sino también análogos informados anteriormente por nuestro grupo de trabajo para poder analizar la relación estructura actividad. Los 11 compuestos seleccionados fueron:



La evaluación del efecto relajante en músculo liso vascular se realizó en anillos de aorta de rata precontraídos con norepinefrina (0.1 μ M).

La evaluación del efecto relajante en músculo liso de vías aéreas se realizó en anillos de tráquea de cobayo precontraídos con acetilcolina y carbacol (3 μ M).

La inhibición de la producción de 5'-GMP y 5'-AMP por acción de la enzima fosfodiesterasa se evaluó utilizando como sustrato GMPc y AMPc mediante el

“Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Assay Kit” el cual se basa en la cuantificación de fosfatos liberado por la hidrólisis del 3'-5'-AMP o 3'-5'-GMP.

En las dos primeras evaluaciones se utilizó sildenafilo y rolipram como fármacos de referencia; en la tercera evaluación además se empleó enoximona.

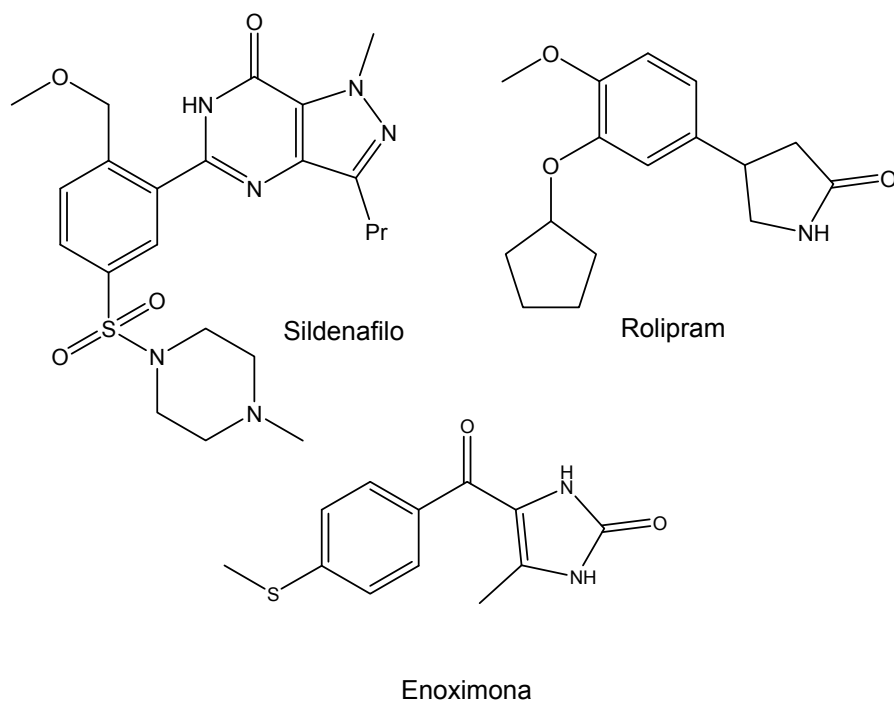


Figura 5. Estructura química de los fármacos de referencia

Las tres metodologías se describen en el artículo de Rodríguez-Ramos¹²¹ ya que las evaluaciones se llevaron a cabo por dicho autor en el laboratorio 126 del edificio E de la Facultad de Química de la UNAM.

4.6.2 Evaluación de citotoxicidad en líneas cancerosas

Se evaluaron los compuestos **51, 52, 54, 55, 56, 57** como ejemplos de compuestos con sustituyentes arilo, fenilo, alquilo y ferrocenilo para evaluar su efecto según la posición 5 ó 7 en la que se encuentren. Se utilizaron las líneas celulares cancerígenas MCF-7 (cáncer de mama), HeLa (cáncer cervical) y SW-480 (cáncer de colon), utilizando doxorubicina, *Cis*-platino y 5-fluorouracilo, respectivamente, como controles positivos.

La metodología se describe en la tesis de Mendoza-Tenorio¹²² ya que la evaluación se realizó por la autora en el Laboratorio de Farmacología, Subdirección de Investigación Básica del Instituto Nacional de Cancerología de la Secretaría de Salud, con la Dra. Patricia García López.

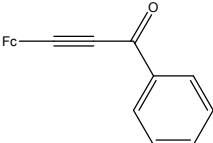
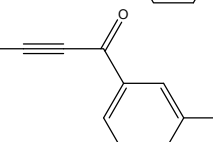
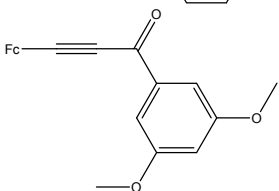
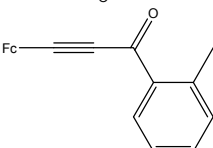
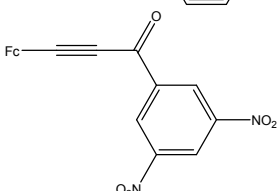
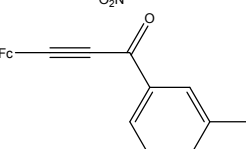
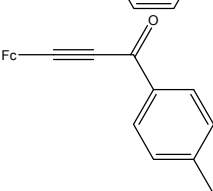
Resultados *y Discusión*

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 α -Alquinilcetonas

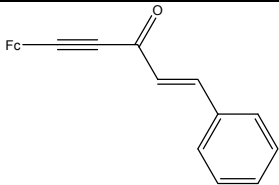
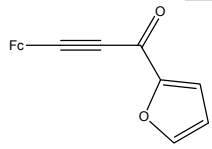
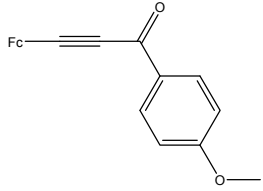
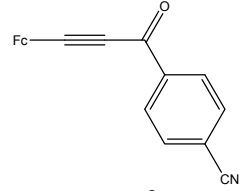
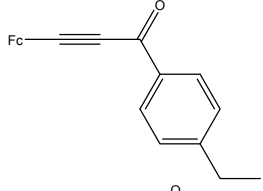
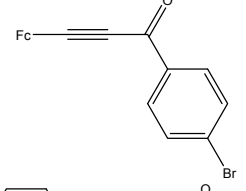
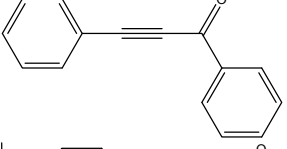
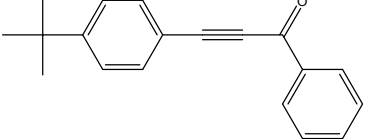
Con la reacción de acoplamiento entre etinilferroceno y cloruros de acilo se obtuvieron doce ferrocenil- α -alquinilcetonas (**1-12**) con sustituyentes fenílicos en la posición 1. Utilizando *t*-butilacetileno o fenilacetileno con cloruro de benzoilo se obtuvieron dos compuestos (**13-14**). En la siguiente tabla se muestran los rendimientos obtenidos según el método utilizado, ya sea A o B.

Tabla 1. Ferrocenil- α -alquinilcetonas obtenidas por el método A y/o B

Entrada	R ₁ del cloruro de acilo	Producto	Rendimiento	Método de Preparación
1	Fenilo		60 %	A
			55 %	B
2	3,5-dimetoxifenilo		55 %	A
3	<i>o</i> -metilfenilo		96 %	A
4	3,5-dinitrofenilo		10 %	A
5	<i>m</i> -metilfenilo		91 %	A
6	<i>p</i> -metilfenilo		95 %	A

continúa...

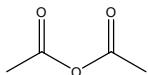
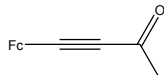
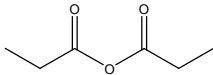
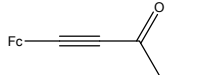
continúa...

Entrada	R ₁ del cloruro de acilo	Producto	Rendimiento	Método de Preparación
7	Cinamoilo		52 %	A
8	Furilo		10 % 21 %	A B
9	4-metoxifenilo		97 %	A
10	4-cianofenilo		59 %	A
11	4-etilfenilo		90 % 68 %	A B
12	4-bromofenilo		70 %	B
13	Fenil (Fenilacetileno)		49 %	A
14	Fenil (<i>t</i> -butilfenilacetileno)		57 %	A

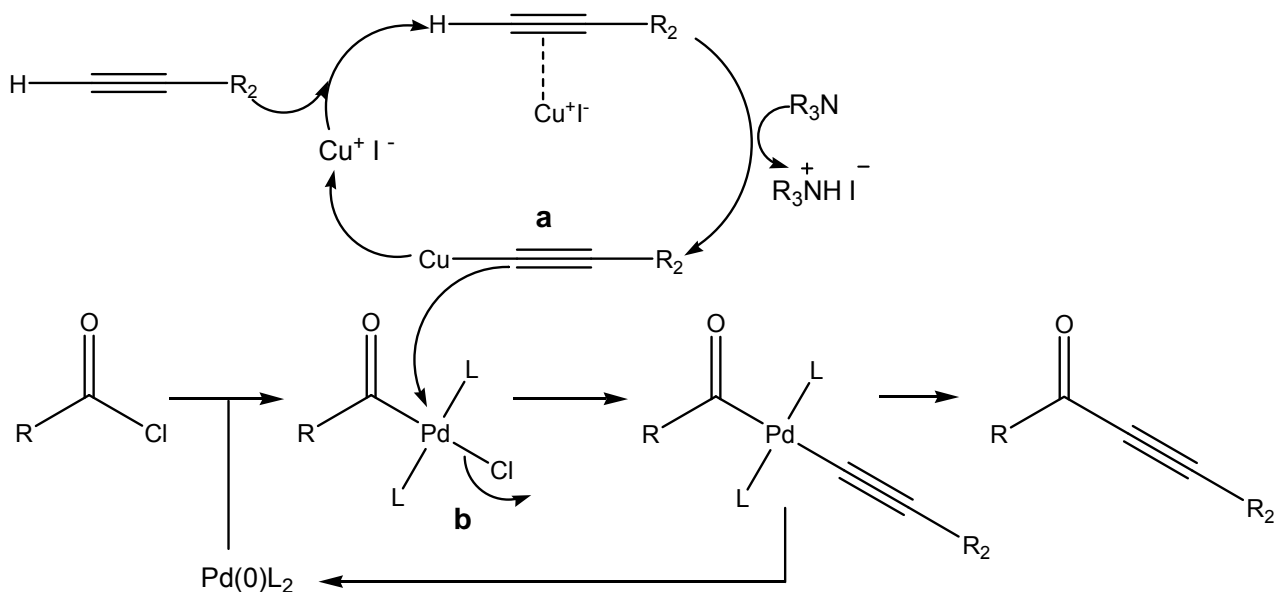
* Tiempo de reacción para método A, 24 h, y para método B, 3 horas.

Los productos **15** y **16** se obtuvieron por el método C, ya que por el método A o B no fue posible obtenerlos. Aún así el rendimiento fue bajo.

Tabla 2. Ferrocenil- α -alquilcetonas obtenidas por el método C

Entrada	Anhídrido	Producto	Rendimiento	Método de Preparación
15			15 %	C
16			13 %	C

La mayoría de los cetoalquinos se sintetizaron por el método A con buenos a excelentes rendimientos; los compuestos con sustituyentes electrodonadores como metilo, etilo o metoxilo (**3**, **5**, **6**, **9**, **11**) se obtuvieron con excelentes rendimientos y los compuestos con grupos electroatrayentes como nitro y ciano (**4** y **10**) con menor rendimiento. Según la literatura, la reacción de acoplamiento se lleva a cabo según el Esquema 28.^{84,123}



Esquema 28. Reacción de acoplamiento entre cloruros de acilo y alquinos terminales

Cuando se utilizó el cloruro de benzoilo sin ningún sustituyente, la reacción fue menos favorecida obteniéndose el producto **1** con un rendimiento del 60 %, y cuando se uso un cloruro heterocíclico como el furilo, el rendimiento del producto **8** disminuyó al 10 %. Esto, probablemente debido al aumento de densidad electrónica sobre el carbonilo del cloruro debido a la aromaticidad de estos grupos y desfavoreciendo la adición oxidativa de la especie de Pd(0) al cloruro de acilo. Lo mismo ocurre con los compuestos donde el R₁ es un 3,5-dimetoxifenilo (**2**) o un cinnamoilo (**7**), el efecto resonante también aumenta dicha densidad de carga.

Con el método A, también se llevaron a cabo las reacciones con fenilacetileno y terbutilacetileno, obteniendo los productos **13** y **14** respectivamente, y con rendimientos similares cuando se uso el alquino con ferroceno.

Al tratar de aumentar el rendimiento del compuesto **8**, se llevo a cabo la reacción por el método B, en el cual se elimina la presencia del co-catalizador de Cu, se disminuye la cantidad de Et₃N y la fuente de Pd se cambia a Pd(Ac)₂. El rendimiento aumento al doble aunque solo llegó al 21 %, aunque en reportes anteriores se informaron rendimientos cuantitativos cuando se utilizaron modificaciones del acoplamiento tipo Sonogashira.⁹²⁻⁹³ El mecanismo para esta reacción aun se encuentra en debate pero el hecho es que se lleva a cabo en menos tiempo aunque mucho más subproductos que por el método A, ocasionando mayor dificultad para extraer el producto deseado. Esto se comprueba al sintetizar también por el método B el compuesto **1** y **11**, los cuales redujeron su rendimiento en un 8 y 25 %; el compuesto **12** solo se sintetizó por este método y se obtuvo con un rendimiento aceptable del 70 %, aunque probablemente con el método A, según lo visto con los otros compuestos, se hubiera obtenido casi cuantitativamente.

Finalmente, cuando se llevaron a cabo las reacciones con cloruro de acetilo y propionilo, estas no produjeron los cetoalquinos deseados, ni por el método A, ni por el B; esto, porque es conocido que la Et_3N reacciona con los cloruros de ácido alifáticos, por ejemplo, con el butirilo produce oxetano vía una cicloadición [2+2] de cetenas.⁸⁴ Por esta razón, se realizaron por el método C y se obtuvieron con rendimientos bajos del 15 y 13 %.

En cuanto a las características espectroscópicas de las ferrocenil-etinilcetonas, todos los productos presentan propiedades similares. Respecto a la espectrometría de masas resultó que el ión molecular es el pico base en casi el 100% de los cetoalquinos sintetizados, excepto para **2** y **16**. Además, para la mayoría de los compuestos, se observa la pérdida de la unidad $[\text{Fc}-\text{C}\equiv\text{C}]^+$; y característicamente, los compuestos con ferroceno sufren la pérdida de un anillo de ciclopentadienilo correspondiente a 65 m/z.

En la Figura 6, se muestra un espectro característico para ferrocenil-etinilcetonas donde se muestra el ión molecular con un porcentaje de abundancia del 100%, la pérdida del anillo Cp' , y la pérdida de la unidad $[\text{Fc}-\text{C}\equiv\text{C}]^+$.

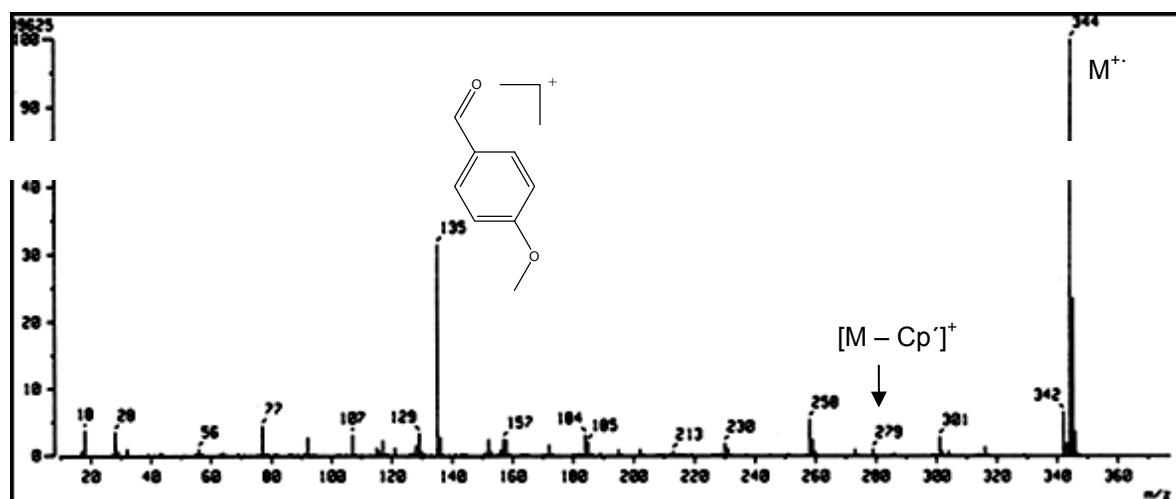


Figura 6. Espectro de masas (IE^+) del compuesto 9

Respecto a la espectroscopia de infrarrojo, aparecen dos bandas características para las ferrocenil-etinilcetonas sintetizadas. La vibración $C\equiv C$ está a una frecuencia de alrededor de 2200 cm^{-1} , y la vibración $C=O$ alrededor de 1600 cm^{-1} , corroborando que se llevo a cabo el acoplamiento. En la Figura 7, se muestra un ejemplo característico de ferrocenil-etinilcetona, correspondiente al compuesto 9.

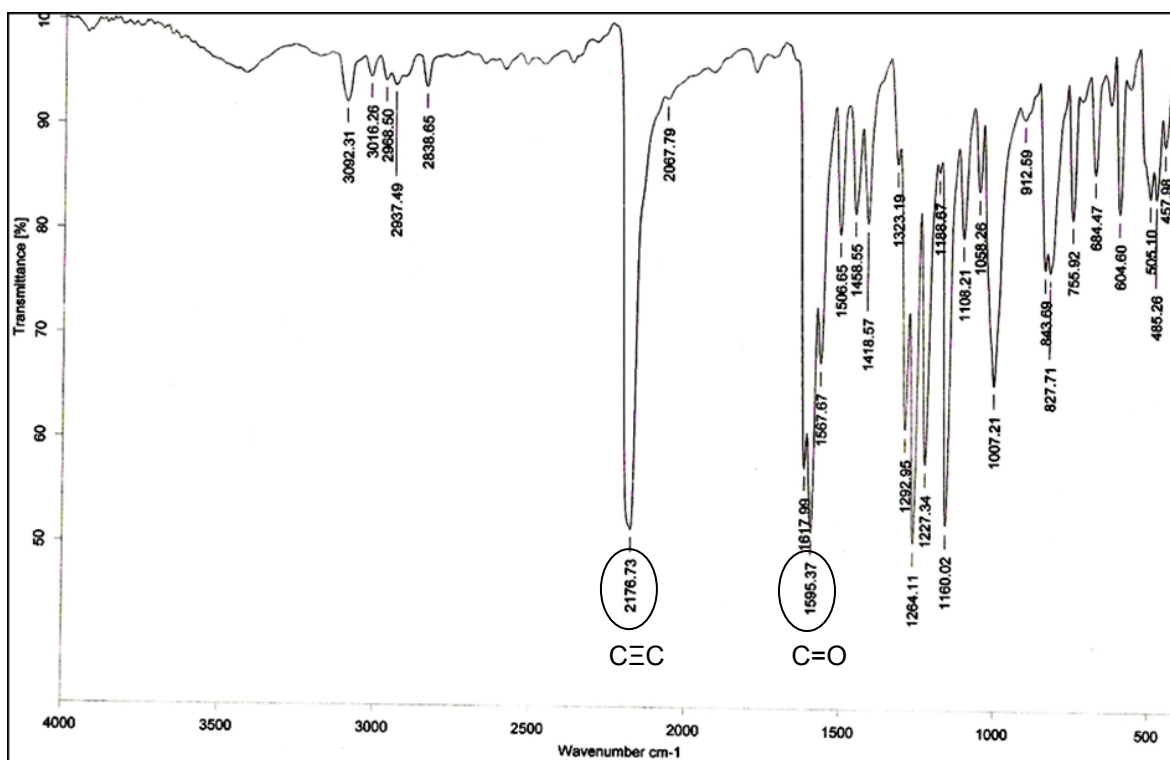


Figura 7. Espectro infrarrojo (película) del compuesto 9

Al identificar los productos obtenidos por RMN, en ^1H , se observaron señales características del ferroceno alrededor de 4 ppm. Se observa una señal simple que integra para 5 protones del anillo Cp' , y dos señales triples que integran para 2 protones cada una y que corresponden a los cuatro protones del anillo Cp . Los compuestos 1-14 presentan protones fenílicos con desplazamientos de acuerdo a los sustituyentes presentes en el anillo. Por ejemplo, en la Figura 8 se muestra el espectro de ^1H para el compuesto 9, el cual esta sustituido en la posición 4 del anillo con un metoxilo, y se observa la señal de dicho metilo en 3.89 ppm, y un sistema AB para los 4 protones del anillo fenílico.

En ^{13}C -RMN aparecen las señales características de los carbonos del ferroceno entre 60 y 73 ppm; en 85 ppm aparece el carbono de la triple ligadura unido a ferroceno, y en 96 ppm aparece el carbono de la triple ligadura unido al carbonilo; alrededor de 177 ppm se encuentra la señal del carbono del carbonilo.

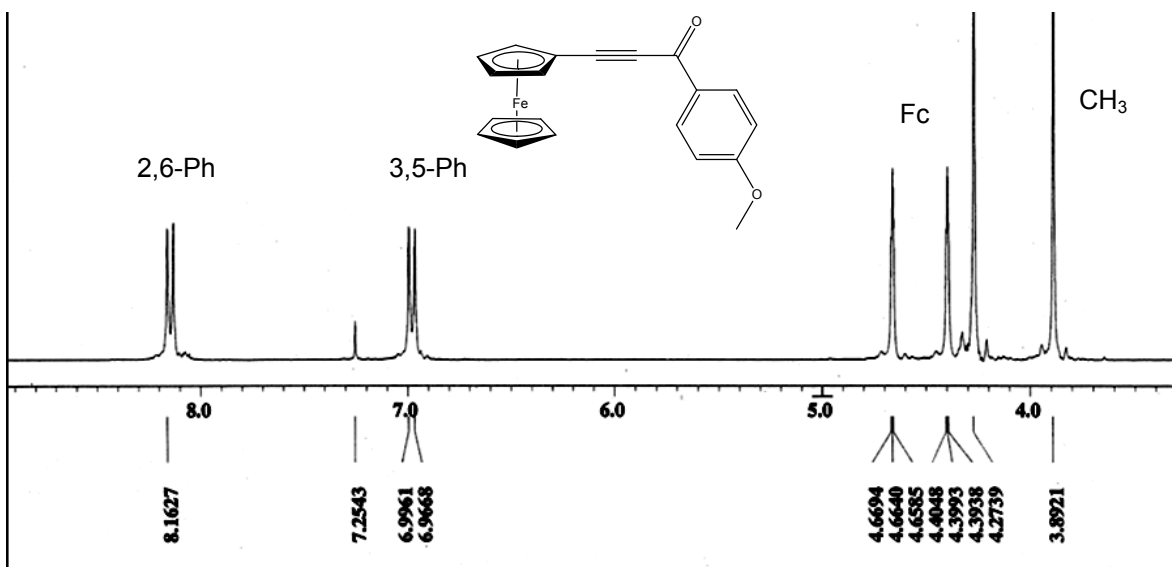


Figura 8. Espectro ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto 9

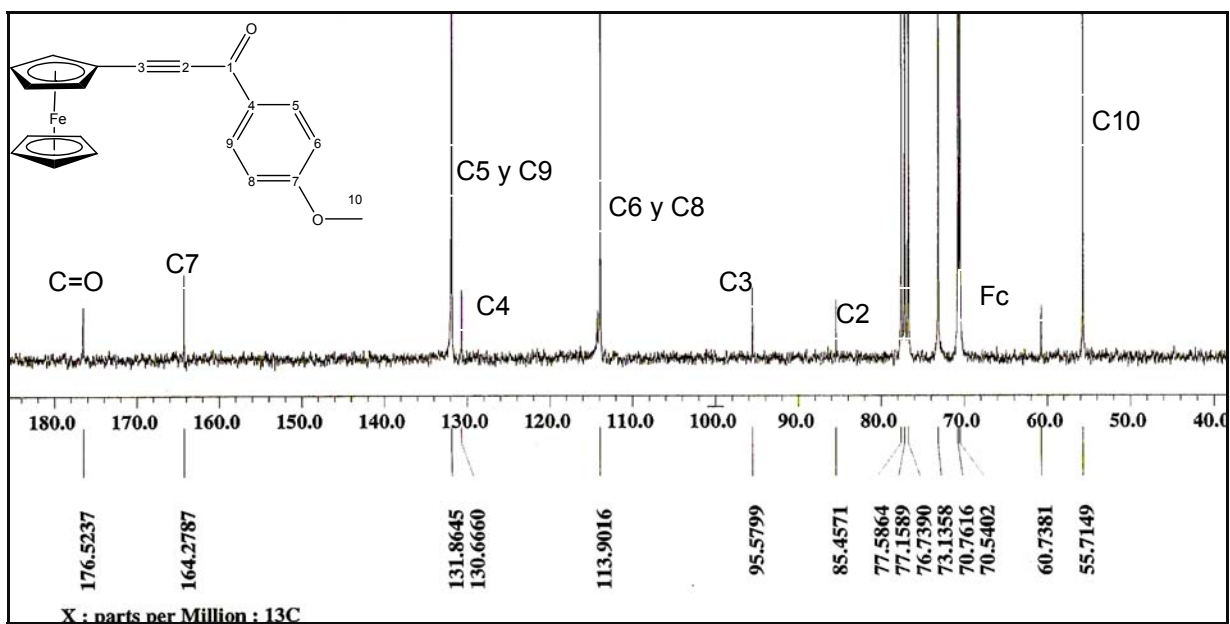


Figura 9. Espectro ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto 9

En la Figura 9, se presenta el espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **9**, en donde se pueden observar las características antes mencionadas más los desplazamientos del metilo del metoxilo en 55.7 ppm y los desplazamientos de los carbonos del *p*-metoxifenilo en 113.9 para C6 y C8, y 131.8 para C5 y C9; C1 aparece en 130.4 y C4 en 164.3 ppm. Esta asignación fue corroborada con el espectro tipo HETCOR-RMN (Figura 10) donde aparecen interacciones entre la señal en 113.9 de carbono con el protón en 6.98 ppm, así como el carbono en 131.8 y el protón en 8.16. De manera general para ferrocenil-etinilcetonas, se observa que las señales de carbono en aproximadamente en 60, 85, 96 y 177 ppm no están asignadas a ningún protón por lo que corresponden a los carbonos antes mencionados.

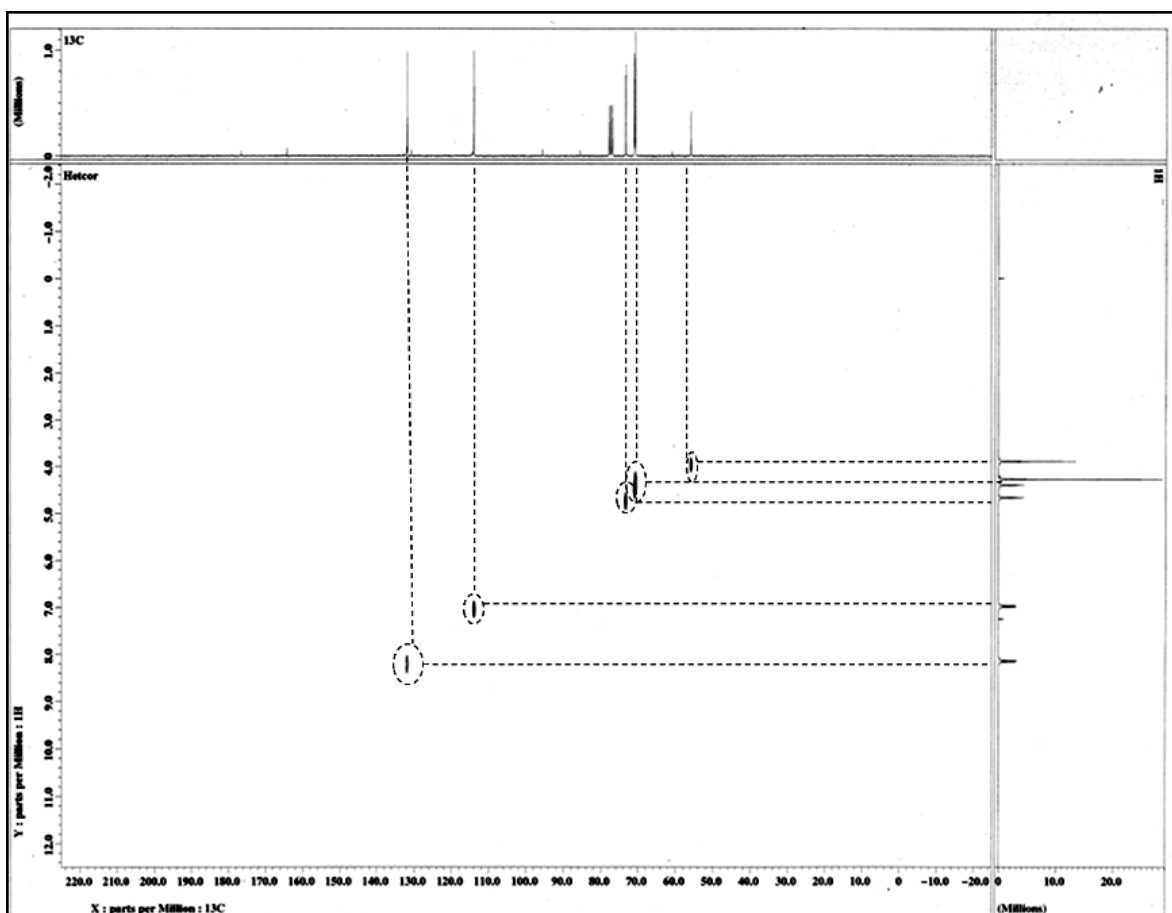


Figura 10. Espectro HETCOR-RMN (CDCl_3) del compuesto **9**

En relación a la asignación de los carbonos correspondientes al ferroceno, el espectro de HETCOR indica que la señal en 70.5 ppm corresponde a los carbonos del anillo Cp' y que los carbonos desplazados a campo más bajo corresponden a los carbonos no sustituidos del anillo Cp. La señal a campo más alto, ~ 60 ppm corresponde al C sustituido del anillo de Cp.

La estructura del compuesto **3** se confirmó por difracción de rayos X (Figura 11). La celda unitaria contiene cuatro moléculas cristalográficamente independientes y se muestra en la Figura 12. En estado sólido el compuesto es monomérico y no presenta interacciones intramoleculares. El grupo ferrocenilo de la ferrocenil- α -alquiniacetona se presenta aproximadamente eclipsado y se encuentra en el mismo plano de la triple ligadura, el carbonilo y el arilo.

En la Tabla 3 se muestran distancias y ángulos de enlace más representativos de la molécula. Las variaciones en las distancias de enlace Fe-C son relativamente pequeñas, van de 2.030(2) hasta 2.043(2) (promedio 2.035 Å). Siendo el promedio de 2.034 Å para ferrocenos unidos a una triple ligadura.¹²⁸ Además, la distancia de enlace entre el C10 del ferrocenilo y C3 de la triple ligadura es de 1.423(4), similar a lo reportado por Jacques,¹²⁸ que indica una distancia de 1.42(2).

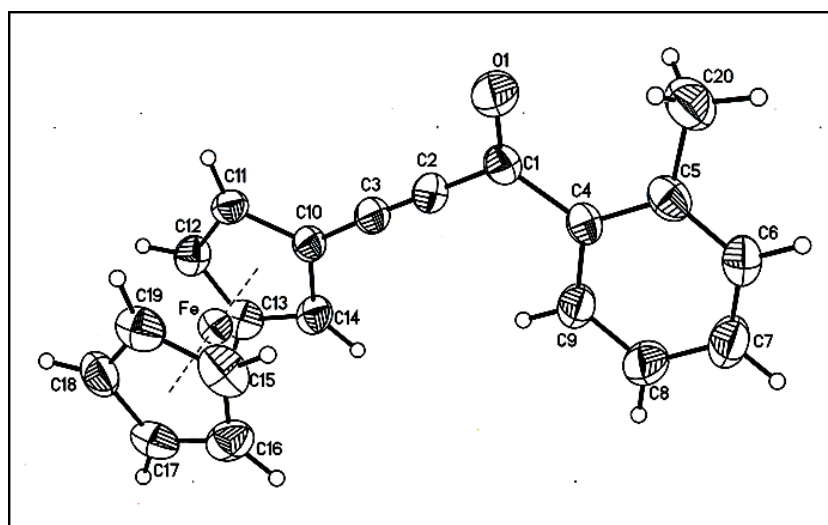


Figura 11. Estructura molecular de 3-ferrocenil-1-(*o*-toluoil)-2-propinona (**3**)

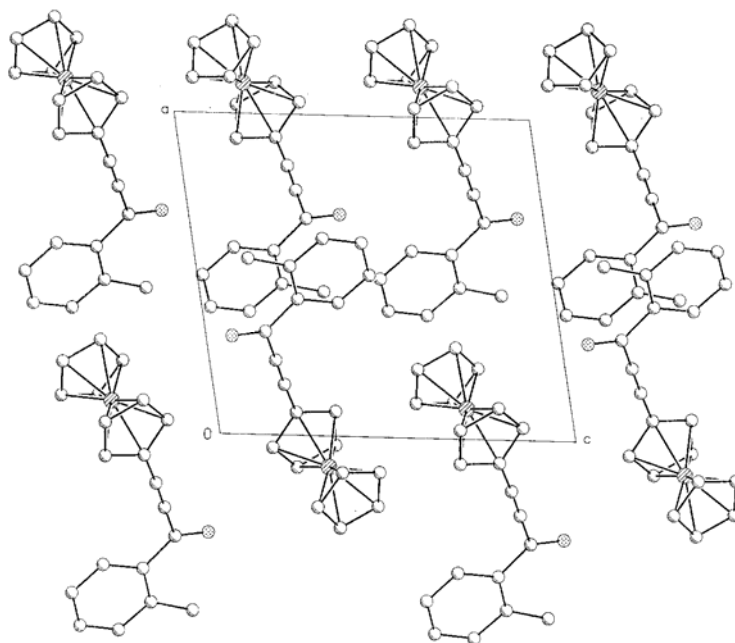


Figura 12. Celda unitaria de 3-ferrocenil-1-(*o*-toluil)-2-propinona (**3**)

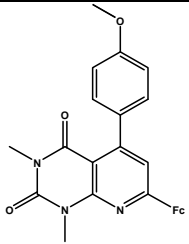
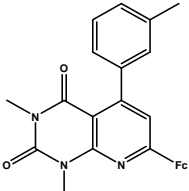
Tabla 3. Distancias y ángulos de enlace representativos para el compuesto **3**

Distancias de enlace	Å	Ángulos de enlace	°
O(1)-C(1)	1.216(3)	C(2)-C(1)-C(4)	116.4(2)
C(2)-C(3)	1.189(3)	C(2)-C(3)-C(10)	177.5(3)
C(1)-C(4)	1.490(3)	C(9)-C(4)-C(1)	118.2(2)
C(3)-C(10)	1.423(4)	C(3)-C(10)-C(11)	127.2(2)
Fe-C(10)	2.034(2)	C(14)-Fe-C(15)	122.34(11)
Fe-C(15)	2.034(2)	C(19)-Fe-C(12)	124.97(11)
C(10)-C(11)	1.433(3)		

5.2 Ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas y formación de ferrocenil- β -enaminocetonas.

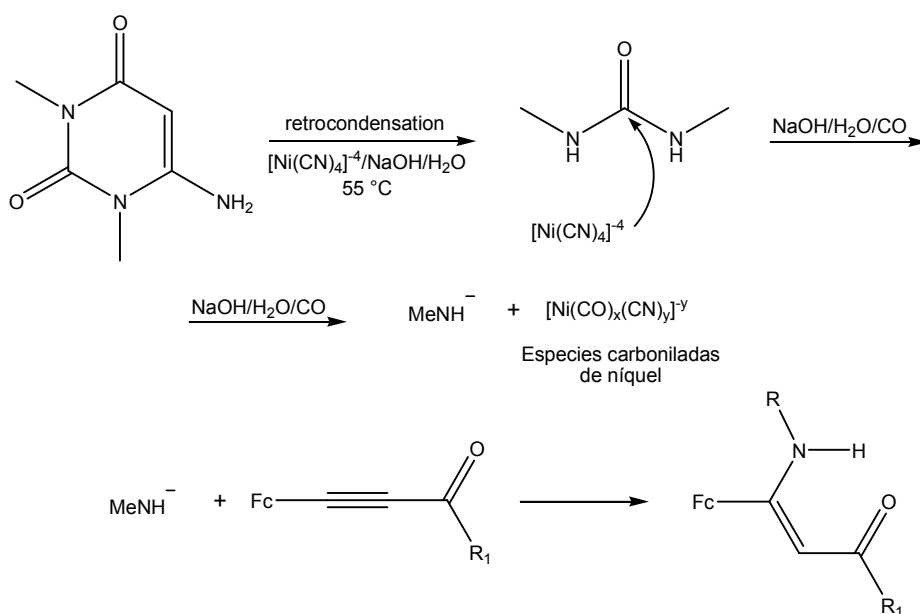
Al obtener las ferrocenil- α -alquiniacetona, se procedió a la síntesis de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas. Tratando de aumentar el rendimiento de estos heterociclos ferrocenilicos,² se agrega al medio de reacción la mínima cantidad de etanol suficiente para poder disponer el 6-amino-1,3-dimetiluracilo al medio de reacción y de esta manera facilitar la formación del anión iminio que ataca a la correspondiente ferrocenil- α -alquiniacetona. Cabe señalar que aunque se agrega al medio acuoso un disolvente orgánico en pequeñas cantidades, no se considera que la reacción se lleve a cabo en suspensión acuosa (“on water”) ya que el medio acuoso es mayor y continúa siendo fácil la extracción de los productos obtenidos. La reacción se mantiene por 24 horas y los productos obtenidos se muestran en la Tabla 4. No se detectó aumento del rendimiento de los productos aumentando el tiempo de reacción a 48 horas.

Tabla 4. Ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas a partir de medio acuoso/etanol

Entrada	R ₁	Producto	Rendimiento
17	<i>p</i> -metoxifenilo		70 %
18	<i>m</i> -metilfenilo		70%

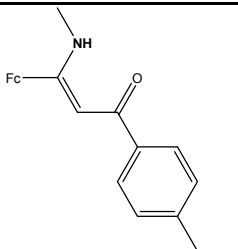
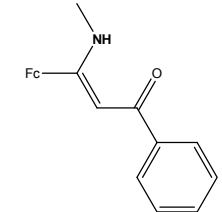
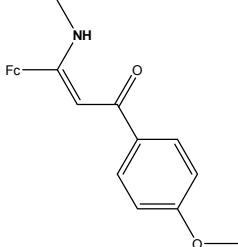
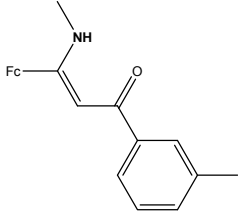
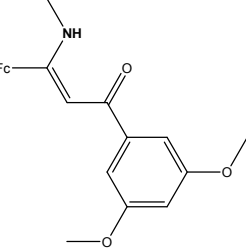
Continuando con el proceso de optimización de la reacción para obtener pirido[2,3-*d*]pirimidinas ferrocenadas, se aumenta la temperatura a 55° C a la cual se lleva a cabo la reacción; en este caso los productos principales fueron β -enaminocetonas. Los compuestos obtenidos se muestran en la Tabla 5.

Investigando lo ocurrido en la reacción, se determina que a esta temperatura se da la ruptura del anillo uracílico formándose el anión metilamida. El primer paso involucra la retrocondensación del 6-amino-1,3-dimetiluracilo produciendo *N,N*-dimetilurea y en el segundo, se da el ataque nucleofílico de $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{-4}$ sobre la *N,N*-dimetilurea formándose el anión metilamida MeNH^- que se adiciona 1,2 a la ferrocenil- α -alquinilcetona obteniéndose las β -enaminocetonas (Esquema 29).¹²⁴



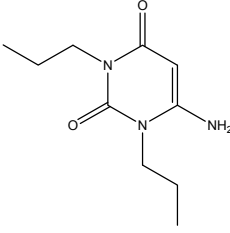
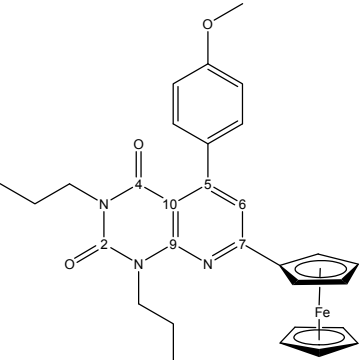
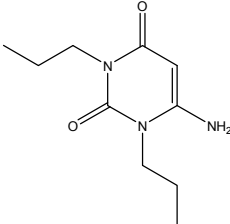
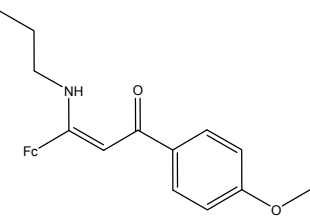
Esquema 29. Mecanismo propuesto para la formación de β -enaminocetonas

Tabla 5. β -enaminocetonas formadas a partir de la reacción para sintetizar pirido[2,3-*d*]pirimidinas

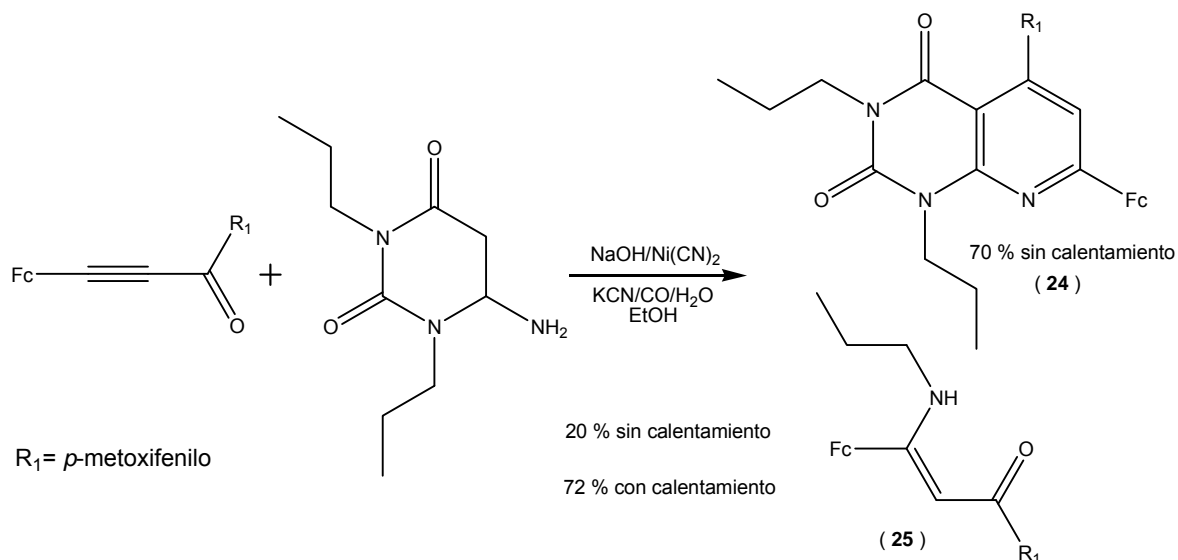
Entrada	R ₁ de la ferrocenil- α -alquinilcetona	Producto	Rendimiento
19	<i>p</i> -etilfenilo		72 %
20	Fenilo		78 %
21	<i>p</i> -metoxifenilo		75 %
22	<i>m</i> -metilfenilo		80 %
23	3,5-dimetoxifenilo		74 %

Para confirmar que es el ión alquilamida la especie nucleofílica que se formada en el segundo paso, la reacción se llevó a cabo utilizando 6-amino-dipropiluracilo y la α -alquinilcetona **9** produciendo el compuesto **24** y **25** (Tabla 6).

Tabla 6. Productos obtenidos al determinar mecanismo de formación

Entrada	Uracilo	Producto	Rendimiento
24			Detectado por placa
25			72 %

Si la reacción de heterociclización se lleva a cabo sin calentamiento se obtiene primordialmente la pirido[2,3-*d*]pirimidina y la β -enaminocetona solo se obtiene con un 20%, pero si se calienta a 55 °C, se da la ruptura del ciclo obteniéndose las β -enaminocetonas en un rendimiento mayor al 70% y las pirido[2,3-*d*]pirimidinas solo se obtienen con un rendimiento menor al 5% (Esquema 30).



Esquema 30. Reacción de heterociclización con y sin calentamiento

Para determinar cuál era el método más eficiente para obtener las pirido[2,3-*d*]pirimidinas con buenos rendimientos, se realizaron diferentes reacciones cambiando algunas de las condiciones del método original (ver Tabla 7). Si se tiene únicamente base en el medio de reacción, no se lleva a cabo la reacción, como sí ocurría al sintetizar pirido[2,3-*d*]pirimidinas sin ferroceno, pero al agregar EtOH se obtiene la β -enaminocetona y la piridopirimidina después de 72 h de continuar la reacción, aunque en rendimientos bajos (A); la base es necesaria para generar las especies nucleofílicas que ataquen al cetoalquino, y el EtOH ayuda a disponer el cetoalquino en el medio. Al aumentar el tiempo de reacción a 122 h, hay un aumento en los rendimientos de los productos (B).

Al utilizar solo el catalizador no hubo reacción después de 72 h sino hasta agregar EtOH aunque con rendimientos bajos (C). Lo ideal es utilizar el catalizador y el EtOH, en la cantidad mínima necesaria desde el momento de agregar los reactivos al medio de reacción y en 24 h se obtienen piridopirimidinas (D) con rendimientos de alrededor del 70%, 20% más de lo informado anteriormente.²

Tabla 7. Rendimiento de β -enaminocetonas y pirido[2,3-*d*]pirimidinas cambiando condiciones de reacción

Pasos y	A	B	C	D
Condiciones	1) 18 h c/NaOH 5N, s/Rx	1) EtOH 22h, s/Rx	1) 72 h c/cat, s/Rx	Catalizador/
Productos	2) EtOH por 72 h más	2) 122 h c/NaOH 5N	2) EtOH por 24 h más	EtOH por 24 h
β -enamino- cetona	15 %	20 %	30 %	20%
pirido[2,3- <i>d</i>] pirimidina	30 %	50 %	20 %	70 %

c/cat: con catalizador; s/Rx: sin reacción

Respecto a las características espectroscópicas de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas, en la espectrometría de masas se observa el ión molecular de cada uno de los compuestos correspondiente a su peso molecular (**17**, 481 m/z, **18**, 465 m/z y **24** 537 m/z), además, se observan fragmentos debidos a la pérdida de del anillo Cp'. En los tres compuestos el pico base a fragmentos diferentes entre sí. Por ejemplo, en la Figura 13 se muestra el espectro de masas del compuesto **18** en el cual el pico base es $[M - Cp']^+$.

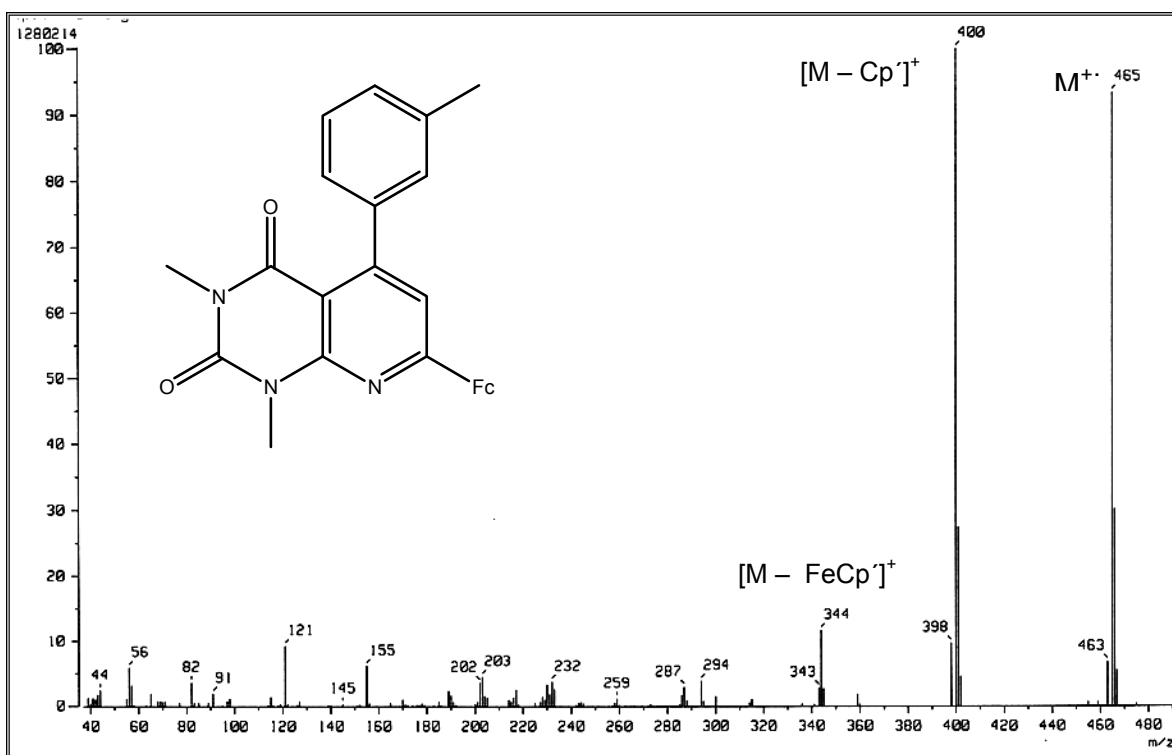


Figura 13. Espectro de masas (IE^+) del compuesto **18**

En el espectro de infrarrojo principalmente se observa en 1548 cm^{-1} una banda intensa debida a la vibración del enlace C=N; en 1588 cm^{-1} aparece una banda debida al enlace C=C; y en 1700 y 1657 cm^{-1} aparecen bandas debidas al enlace C=O. Un ejemplo es el espectro del compuesto **18**, Figura 14.

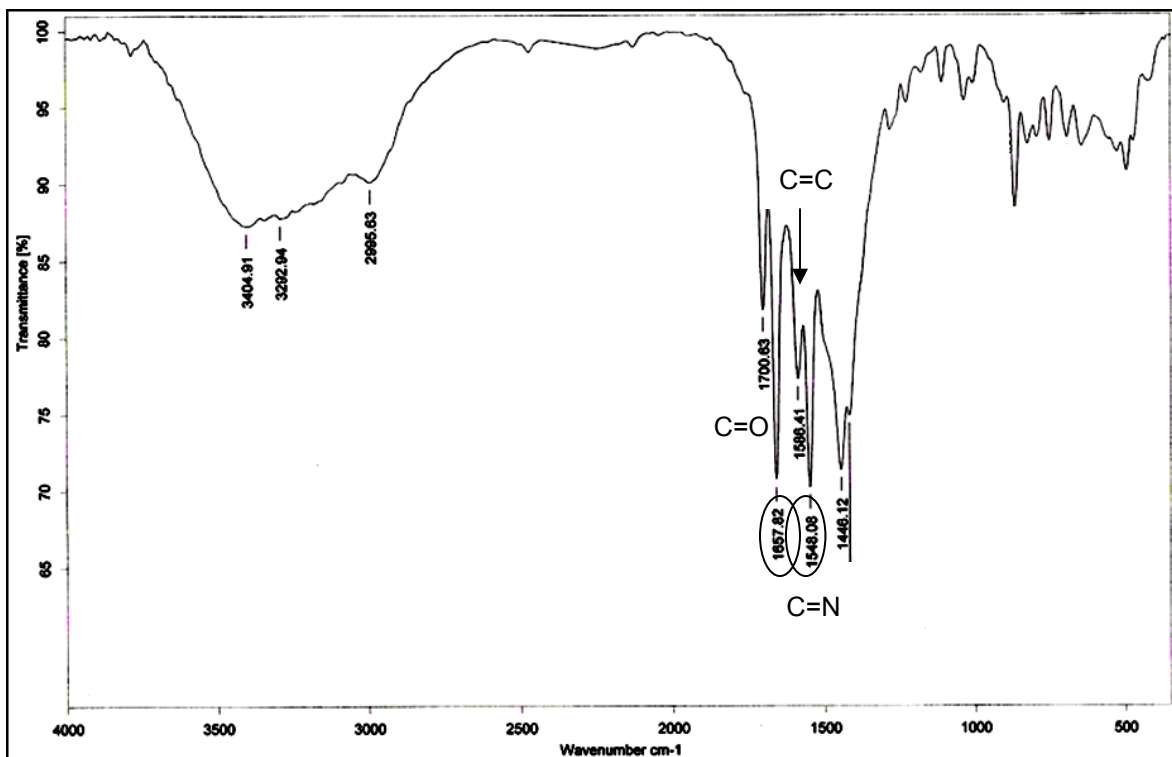


Figura 14. Espectro infrarrojo (película) del compuesto **18**

Respecto a la identificación de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas por RMN, en ^1H en general se observan las señales correspondientes al ferroceno entre 4 y 5 ppm; la señal para los metilos en N1 y N3 aparece en 3.3 y 3.8 ppm. El protón en C6 aparece aproximadamente en 8.0 ppm, señal que corrobora la heterociclización. Los protones fenílicos del grupo fenilo (alrededor de 7 ppm).

En la Figura 15 se muestra espectro de ^1H del compuesto **24**. Además de lo arriba mencionado, el metilo del metoxilo aparece en 3.91 ppm; el propilo en N1 y N3 muestra señales en ~ 1.00 ppm $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, ~ 1.70 ppm $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$ y ~ 4.00 y 4.20 ppm $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$. Los protones fenílicos en posición 3 y 5 aparecen en 7.07 ppm y los que están en la posición 2 y 6 aparecen en 8.12 ppm.

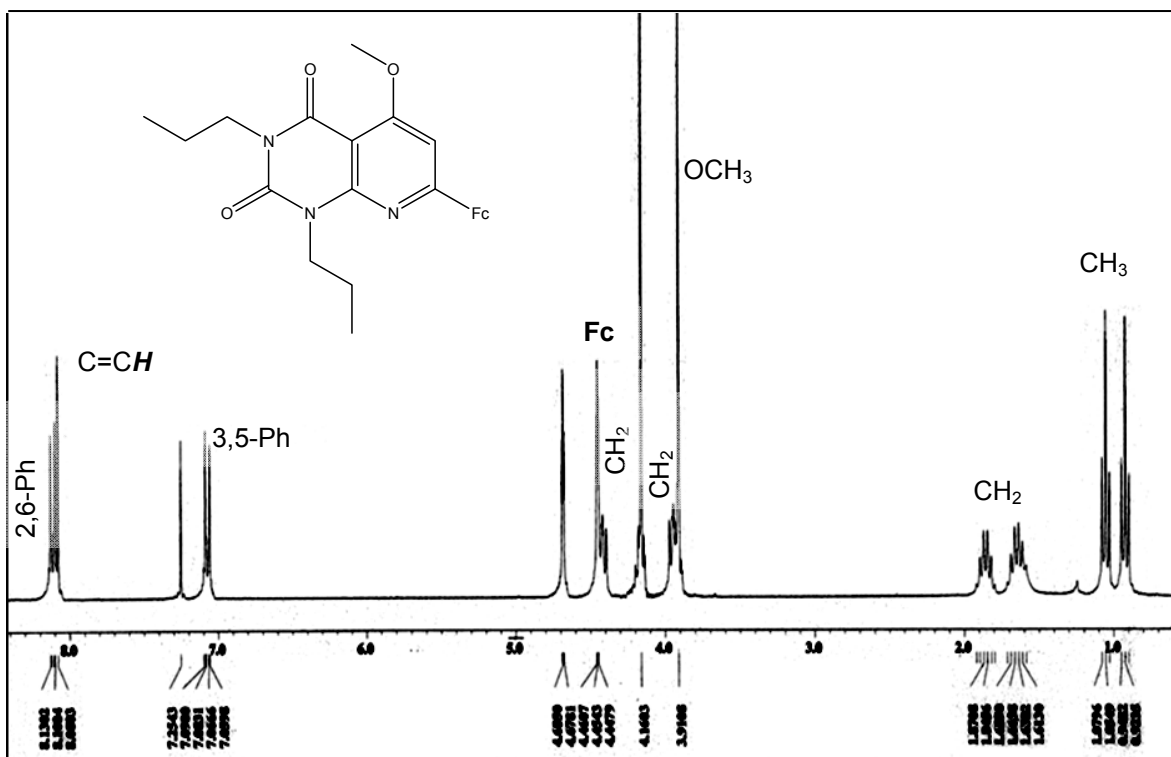


Figura 15. Espectro $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **24**

En ^{13}C las pirido[2,3-*d*]pirimidinas presentan señales en ~ 68 ppm para el carbono sustituido del ferroceno, en ~ 70 ppm para los carbonos del anillo Cp', y en ~ 72 y ~ 84 ppm para los carbonos del anillo Cp. Los carbonos correspondientes a los carbonilos, aparecen en ~ 150 ppm para el C2 y en ~ 160 ppm para el C4. La señal de C5 aparece en 155 ppm; para C6 aparece en ~ 111 ppm; para C7 aparece en ~ 152 ppm; y para C9 en ~ 157 ppm. En la figura 16 se muestra el espectro de ^{13}C para el compuesto **24**.

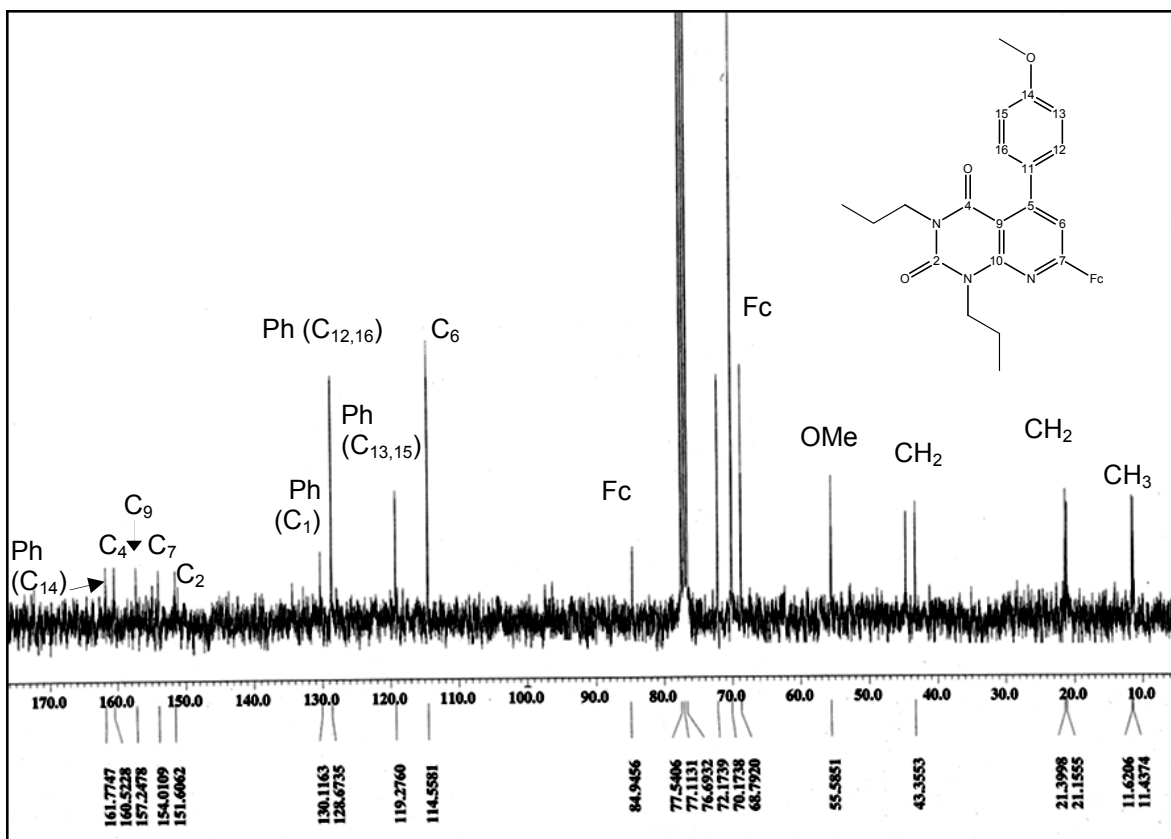
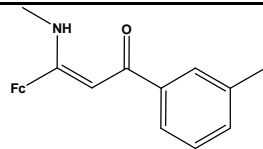
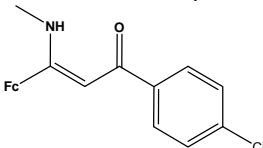
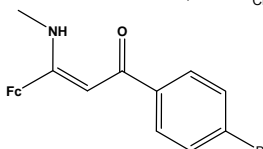
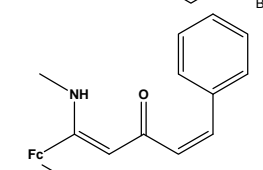
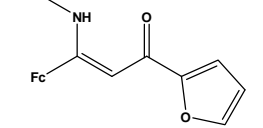
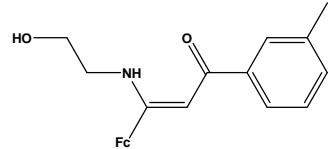


Figura 16. Espectro ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto 24

5.3 Síntesis de ferrocenil- β -enaminocetonas

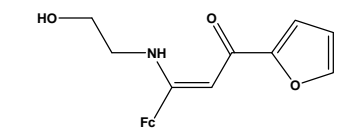
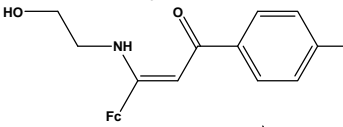
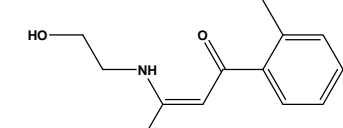
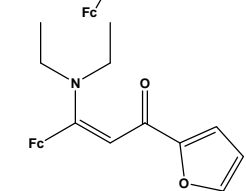
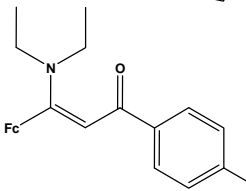
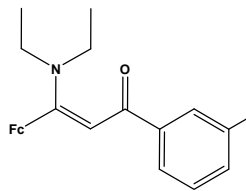
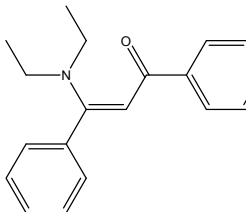
Debido a la importancia de estos intermediarios, se decidió sintetizarlas de una manera más sencilla y eficiente. Fueron obtenidas a partir de ferrocenil- α -alquinilcetonas y aminas primarias ó secundarias en medio etanólico con excelentes rendimientos (Tabla 8), a excepción del compuesto **28** debido a la doble insaturación presente en el correspondiente cetoalquino con sustituyente cinamoilo en la que se pudo adicionar la metilamina, que por la unión del grupo ferrocenilo a la triple ligadura y por efectos estereoelectrónicos, se favorece la adición de la amina a la doble ligadura del grupo cinamoilo.

Tabla 8. Ferrocenil- β -enaminocetonas a partir de aminas en etanol

Entrada	R ₁ de la ferrocenil- α -alquinilcetona	amina	Producto	Rendimiento/ Tiempo de Rx
23	<i>m</i> -metilfenilo	Metilamina		98 %, 40 min
26	<i>p</i> -cianofenilo	Metilamina		90 %, 30 min
27	<i>p</i> -bromofenilo	Metilamina		90 %, 40 min
28	Cinamoilo	Metilamina		20 %, 2 h
29	Furilo	Metilamina		98 %, 20 min
30	<i>m</i> -metilfenilo	Etanolamina		100 %, 1 h

continúa...

continúa...

Entrada	R ₁ de la ferrocenil- α -alquinilcetona	amina	Producto	Rendimiento
31	Furilo	Etanolamina		90 %, 40 min
32	<i>p</i> -bromofenilo	Etanolamina		90 %, 40 min
33	<i>o</i> -metilfenilo	Etanolamina		90 %, 1 h
34	Furilo	Dietilamina		90 %, 2 h
35	<i>p</i> -bromofenilo	Dietilamina		90 %, 40 min
36	<i>m</i> -metilfenilo	Dietilamina		95 %, 40 min
37	R ₁ y R ₂ = Ph	Dietilamina		80 %, 2h

Respecto a la espectroscopía de las ferrocenil- β -enaminocetonas, en el espectro de IR, se observan vibraciones de C=C en $\sim 1545\text{ cm}^{-1}$ y C=O en $\sim 1592\text{ cm}^{-1}$, sugiriendo la presencia de un sistema α,β -insaturado.

Asimismo se observa una banda débil en aproximadamente 3095 cm^{-1} que se atribuye a la vibración del grupo N-H y que aparece a baja frecuencia como consecuencia de la interacción intramolecular de puente de hidrógeno entre el protón de este grupo con el oxígeno del carbonilo de la molécula. Dicha interacción se comprueba en estado sólido mediante rayos X que se presentan más adelante.

Cabe señalar que en ferrocenil enaminoximas similares dicha vibración aparece a frecuencia más altas en aproximadamente 3203 cm^{-1} esto, debido a que el grupo electrodonador ferrocenilo en dichos compuestos se encuentra unido a la parte electrofílica de la molécula, y en los compuestos aquí presentados, el ferrocenilo se encuentra unido a la parte nucleofílica de la molécula favoreciendo la deslocalización de electrones. En la Figura 17 se muestra el espectro IR para el compuesto **21**.

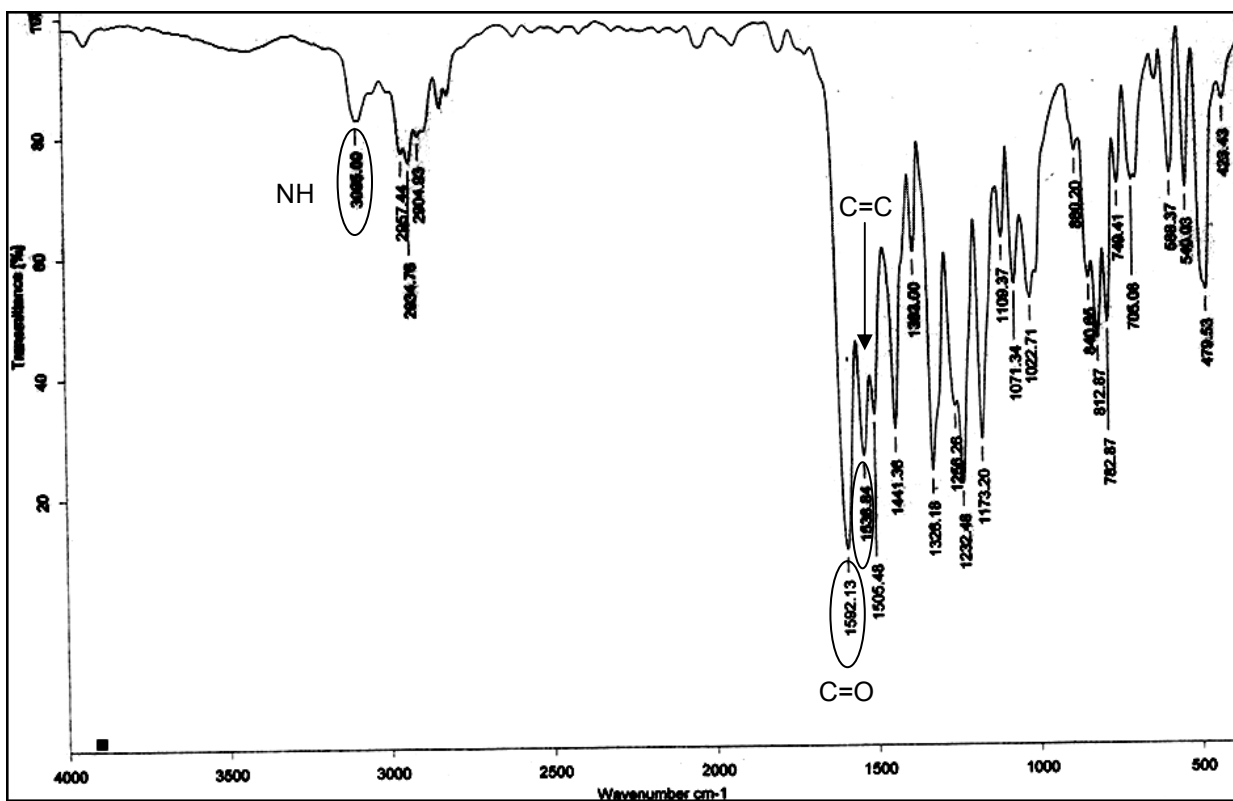


Figura 17. Espectro infrarrojo (KBr/Pastilla) del compuesto **21**

Respecto a la espectroscopia de masas, en todos los compuestos, excepto para **30**, el pico base corresponde a la pérdida del anillo Cp' $[M-65]^+$ del ferrocenilo y el siguiente fragmento con mayor abundancia es el ion molecular $[M]^+$. En la siguiente figura se muestra el espectro de masas del compuesto **21** donde además se observan los fragmentos $[M - Cp' - CO(4-OMePh)]^+$ y $[M - Cp' - (4-OMePh)]^+$.

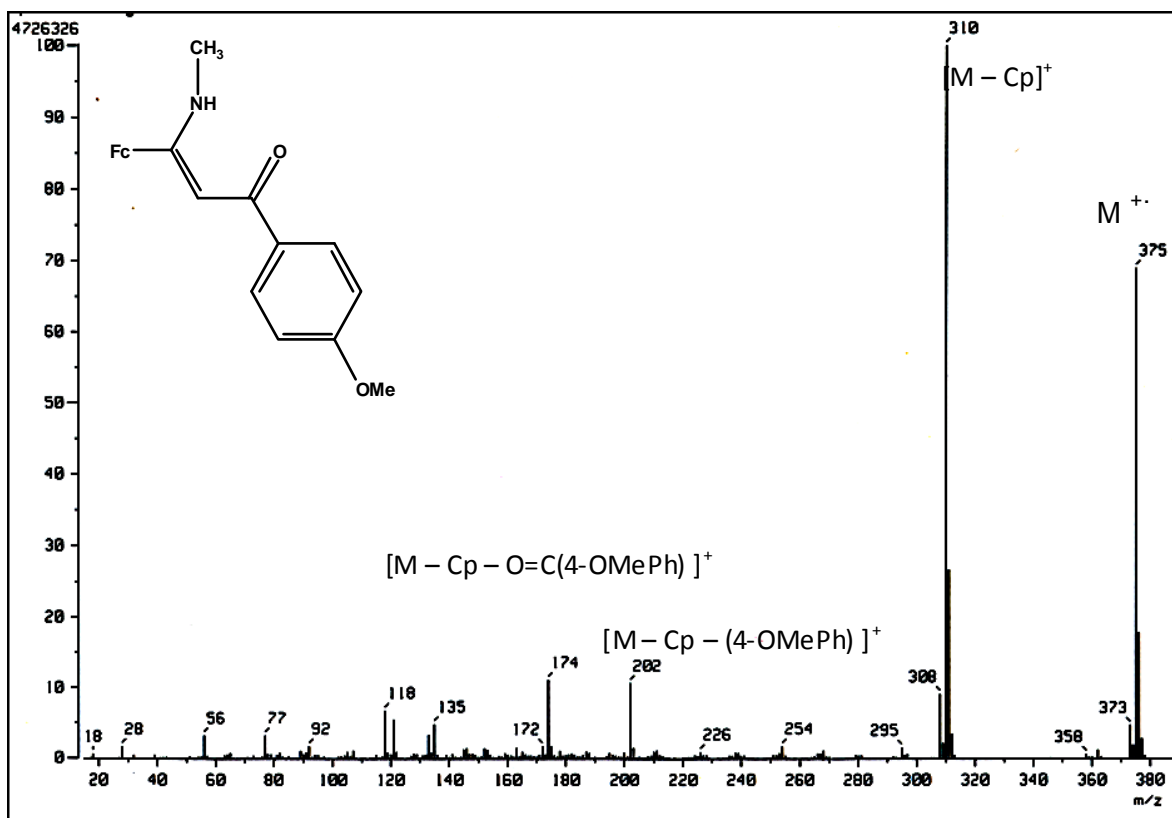


Figura 18. Espectro de masa (IE^+) del compuesto **21**

En relación a la resonancia magnética nuclear, todos los compuestos presentan desplazamientos químicos similares. En 1H -RMN para ferrocenil- β -enaminocetonas que presentan el puente de hidrógeno entre el NH y el C=O, los protones del ferroceno aparecen en ~ 4.23 ppm, ~ 4.42 ppm y ~ 4.60 ppm; para los compuestos **31** y **33** los desplazamientos del ferroceno aparecen a campo ligeramente más alto, por ejemplo, 4.12, 4.31 y 4.52 ppm; y para los compuestos que no poseen dicho puente de hidrogeno, sino un grupo dietilamino (**34-36**) aparecen en ~ 4.25 , ~ 4.37 y ~ 4.51 ppm también a campo alto.

El protón del grupo N-H aparece a campo más alto, alrededor de 11.9 ppm debido a la presencia de la interacción de puente de hidrógeno, mientras que el protón vinílico aparece aproximadamente en 6 ppm. En la Figura 19 se muestra el espectro ^1H del compuesto **21** en el que además aparece el sistema AB correspondiente a los protones de C5 y C9 y a los de C6 y C8. En la Figura 20 se muestra el espectro del compuesto **36**, el cuál carece de interacciones intramoleculares de puente de hidrógeno entre el grupo amino y el oxígeno del grupo carbonilo ya que el grupo amino es terciario y no secundario.

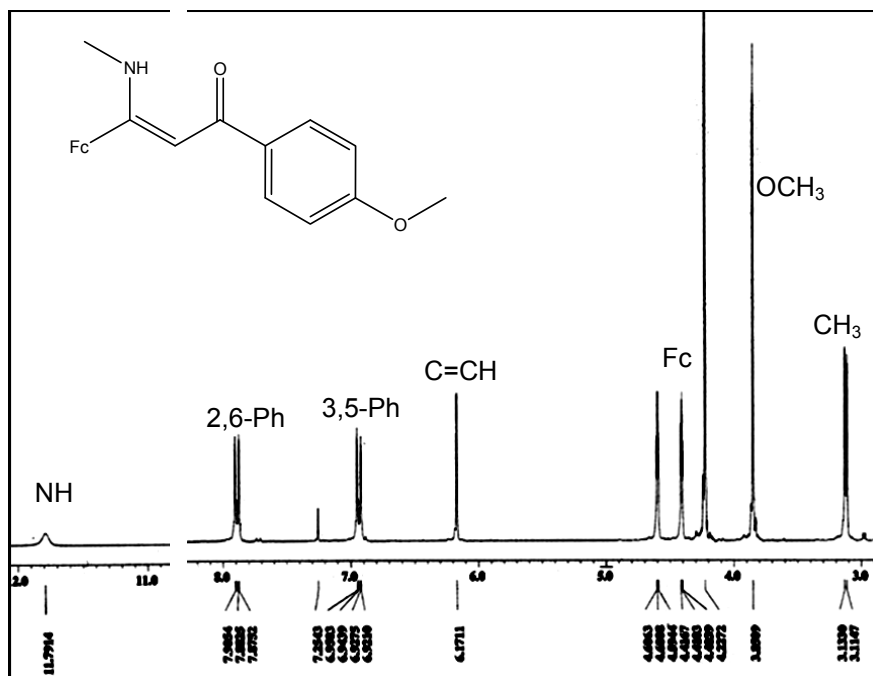


Figura 19. Espectro ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **21**

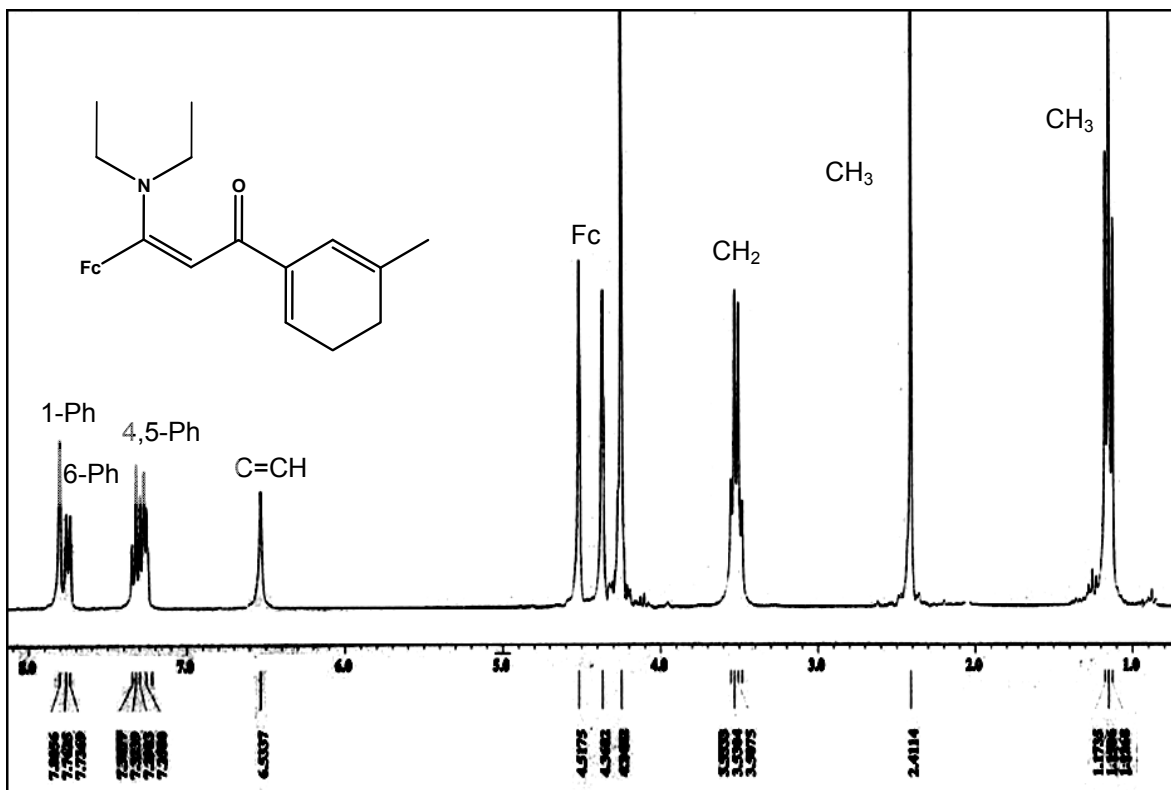


Figura 20. Espectro ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) del compuesto **36**

En relación a ¹³C, en todas las ferrocenil-β-enaminocetonas en donde hay una interacción de puente de hidrógeno entre el protón del NH y el oxígeno del carbonilo, los carbonos del grupo ferrocenilo aparecen en ~69.0 para el carbono sustituido del ferroceno, en ~70.0 ppm y 79.0 ppm para los carbonos restantes del anillo Cp y en ~70.0 ppm para los carbonos del anillo Cp'. En los compuestos **34**, **35** y **36**, donde el grupo amino es terciario, los desplazamientos para los 4 carbonos no sustituidos del anillo Cp aparecen en campo más alto, en ~72.0 ppm y ~84.0 ppm.

De la misma manera, para los compuestos que presentan puente de hidrógeno, el desplazamiento de los carbonos de la doble ligadura aparecen en ~93.0 ppm y en ~168 ppm, mientras que para los compuestos que carecen de tal interacción los desplazamientos son en ~97.0 ppm y ~165.0 ppm. El grupo carbonilo de los compuestos aparece en ~180.0 ppm.

En la Figura 21 se muestra el espectro de ^{13}C del compuesto **21** en donde además se observan los desplazamientos del grupo metilo unido al N en 31.7 ppm y los correspondientes al *p*-metoxifenilo. En la Figura 22 se muestra el compuesto **36**.

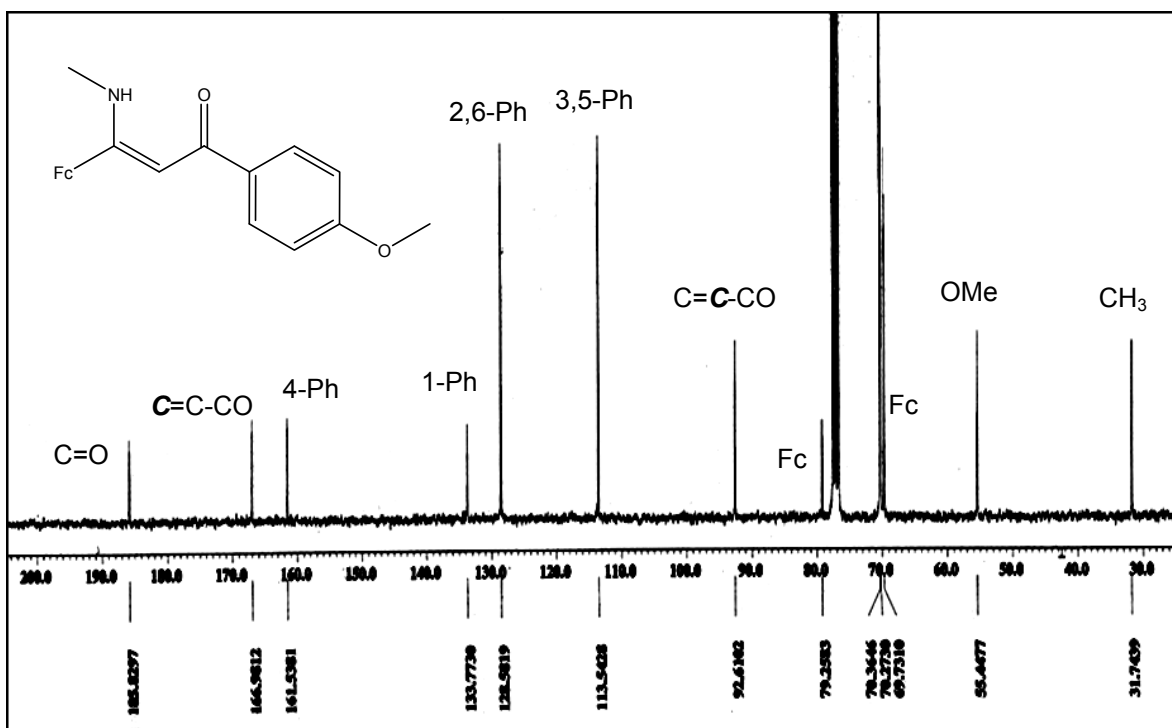


Figura 21. Espectro ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **21**

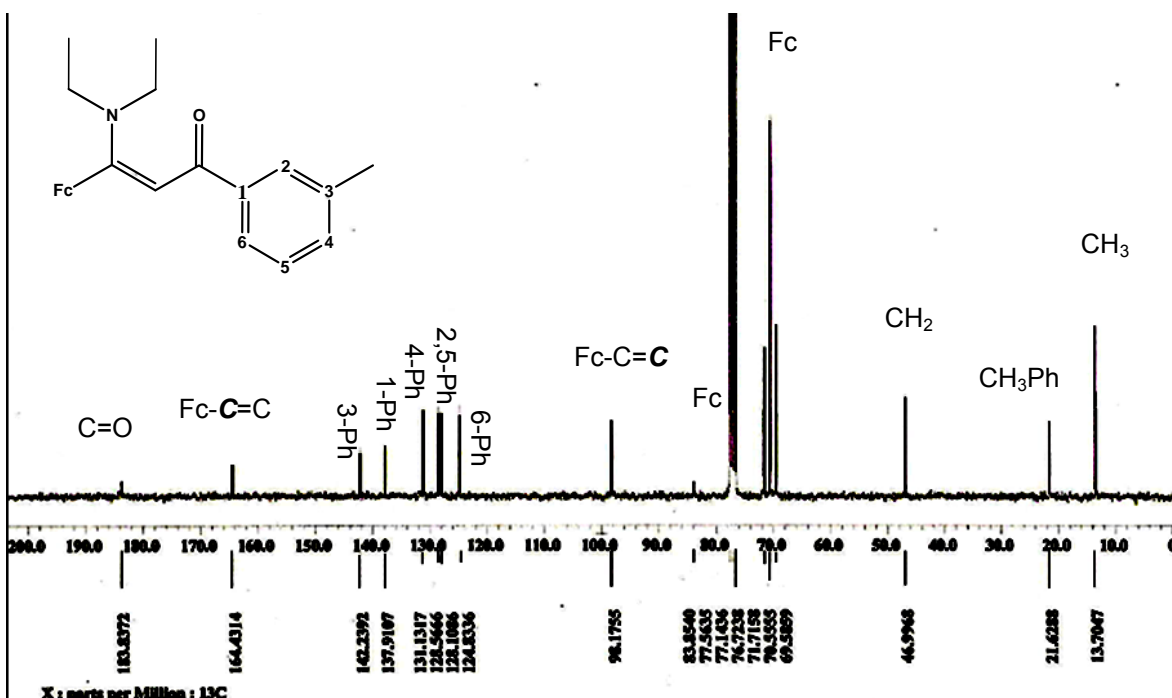


Figura 22. Espectro ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) del compuesto **36**

Cabe señalar que la ausencia de un grupo de señales dobles en RMN y en IR de estos compuestos, confirma la existencia únicamente de la configuración enamino puesto que un doble grupo indicaría la presencia del compuesto imínico, tal como se ha informado previamente.¹²⁹

La estructura molecular de las ferrocenil- β -enaminocetonas queda confirmada gracias a que se logró determinar por difracción de rayos X al compuesto **21**; en la Figura 23 se presenta la representación tipo ORTEP y en la Tabla 9 se muestran distancias y ángulos de enlace más representativos de la molécula.

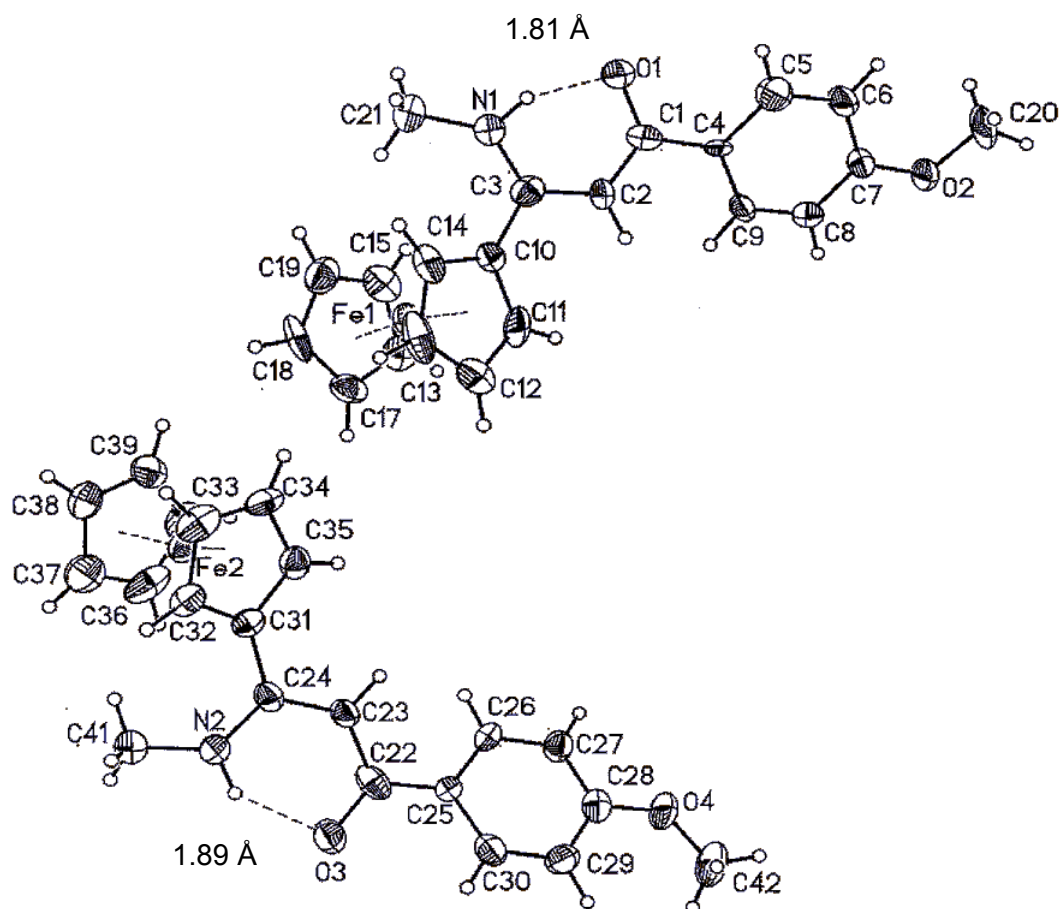


Figura 23. Estructura molecular del compuesto **21**

Tabla 9. Distancias y ángulos de enlace representativos para el compuesto **21**

Distancias de enlace	Å	Ángulos de enlace	°
O(1)-C(1)	1.286(6)	O(1)-C(1)-C(2)	121.4(6)
C(1)-C(2)	1.404(7)	N(1)-C(3)-C(2)	120.1(5)
C(2)-C(3)	1.382(7)	C(3)-C(2)-C(1)	125.8(6)
C(3)-N(1)	1.322(7)	O(3)-C(22)-C(23)	120.3(6)
O(3)-C(22)	1.262(6)	N(2)-C(24)-C(23)	118.5(5)
C(22)-C(23)	1.442(7)	C(24)-C(23)-C(22)	126.5(5)
C(23)-C(24)	1.387(7)	C(2)-C(3)-C(10)	118.7(5)
C(24)-N(2)	1.343(6)	C(23)-C(24)-C(31)	120.2(5)
O(1)···H	1.81(3)	O(1)-C(1)-C(4)	117.7(5)
O(2)···H	1.89(4)	O(3)-C(22)-C(25)	119.9(6)

La celda unitaria contiene cuatro moléculas cristalográficamente independientes. En estado sólido el compuesto es monomérico y cristaliza en el grupo espacial $P2_1$ con un parámetro de Flack de $-0.041(18)$. La molécula presenta interacciones intramoleculares de puente de hidrógeno y la configuración Z-s-Z. El grupo ferrocenilo de la ferrocenil- α -alquinilcetona se presenta aproximadamente eclipsado y la unidad C=C-C=O se encuentra en el mismo plano. Las longitudes de enlace sugieren deslocalización de electrones.

En la Figura 24 se muestra la estructura molecular del compuesto **36** establecida por difracción de rayos X. El compuesto es monomérico y cristaliza en el grupo espacial $P2_12_12_1$.

La molécula no presenta interacciones intra ni intermoleculares y la celda unitaria contiene dos moléculas cristalográficamente independientes. El grupo ferrocenilo presenta desorden y se encuentra en el mismo plano que la unidad C=C-C=O. en la Tabla 10 se muestran distancias y ángulos de enlace más representativos de la molécula.

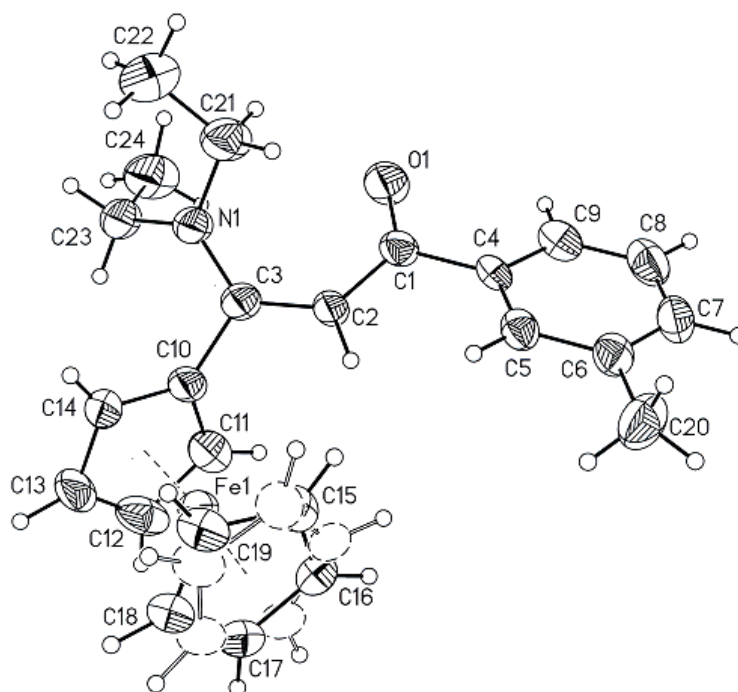


Figura 24. Estructura molecular del compuesto **36**

Tabla 10. Distancias y ángulos de enlace representativos para el compuesto **36**

Distancias de enlace	Å	Ángulos de enlace	°
O(1)-C(1)	1.234(4)	O(1)-C(1)-C(2)	125.3(4)
C(1)-C(2)	1.432(5)	N(1)-C(3)-C(2)	126.5(4)
C(2)-C(3)	1.364(5)	C(3)-C(2)-C(1)	128.9(4)
C(3)-N(1)	1.356(4)	C(10)-C(3)-C(2)	118.8(4)

5.4 Ferrocenil-pirano[3,2-*g*]quinolinonas

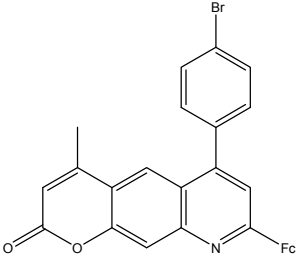
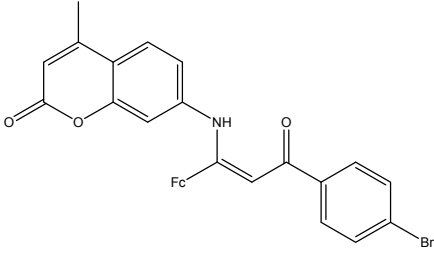
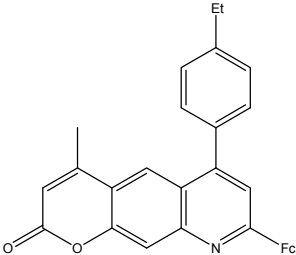
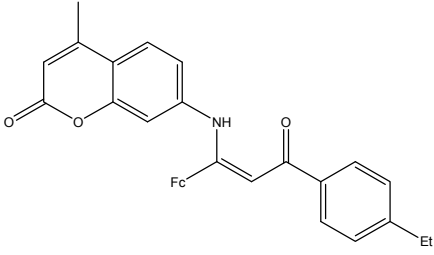
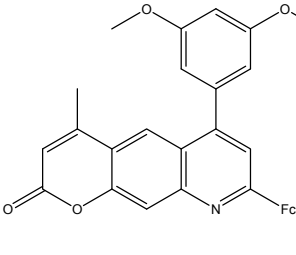
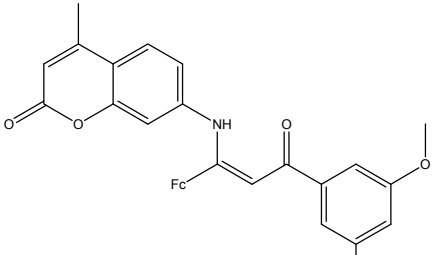
En la reacción de síntesis de ferrocenil-2*H*-pirano[3,2-*g*]quinolin-2-onas se obtuvieron los productos deseados en rendimientos muy bajos, en el orden del 10%; también se obtuvieron β-enaminoderivados con rendimientos más altos y en algunas de las reacciones, también se identificó acetilferroceno como un tercer producto con un rendimiento máximo del 20 % (Tabla 11). Más adelante se analizará la formación de éste.

Tabla 11. Ferrocenil-pirano[3,2-*g*]quinolin-2-onas y ferrocenil-β-enaminon-cumarinas

R ₁ del ferrocenil-α-ceto-alquino	pirano[3,2- <i>g</i>]quinolinona	β-enaminona-cumarina	Compuesto	Rendimiento	Acetil-ferroceno
<i>m</i> -MePh			38	39	
			12 %	40 %	0 %
<i>o</i> -MePh			40	41	
			ccf**	15 %	0 %
<i>p</i> -MePh			42	43	
			6 %	58 %	18 %

continúa...

continúa...

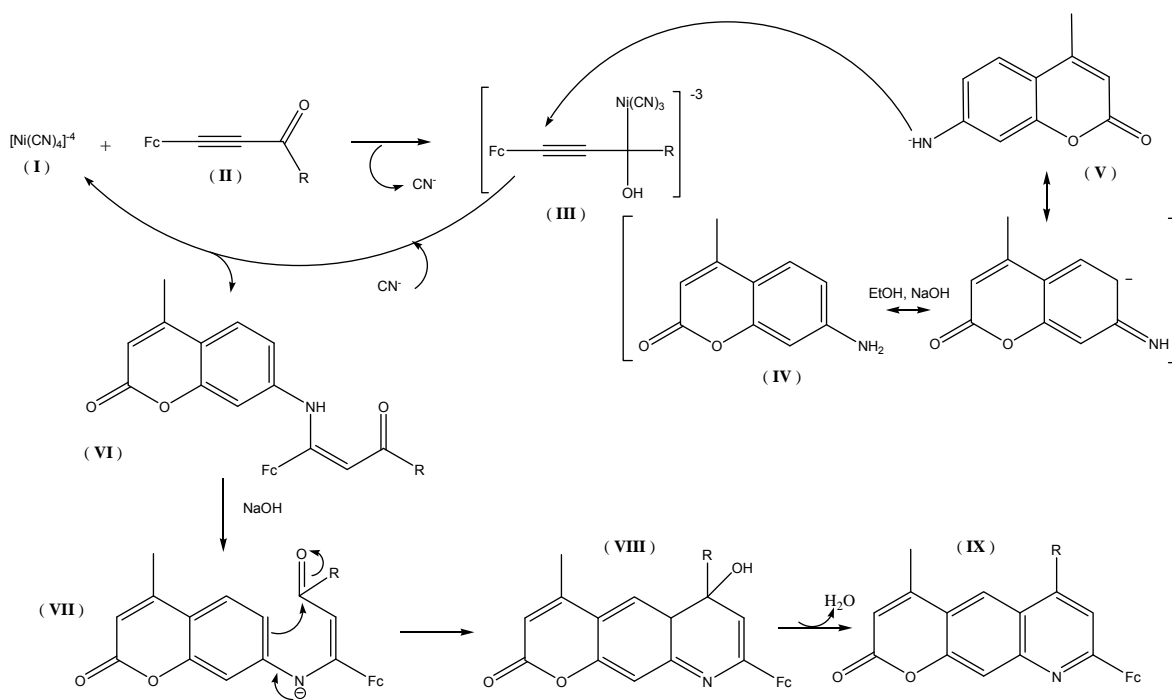
R ₁ del ferrocenil- α -cetoalquino	pirano[3,2-g]quinolinona	β -enaminona-cumarina	Compuesto	Rendimiento	Acetil-ferroceno
<i>p</i> -Br-Ph			44	45	8 %
			8 %	57 %	8 %
<i>p</i> -Et-Ph			46	47	5 %
			5 %	60 %	ccf
3,5-OMePh			48	49	10 %
			10 %	55 %	20 %

* Los compuestos 39, 41, 43, 45, 47 y 49 corresponden a piranoquinolinonas; y los compuestos 40, 42, 44, 46, 48, 50 corresponden a β -enaminona-cumarinas. **ccf=cromatografía en capa fina

En el caso del producto **40** solo se detectó por placa gracias a las características que presentan estos compuestos en ccf.

En ausencia de la especie catalítica $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{-4}$, la cual es formada *in situ* usando $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{KCN}/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$, la reacción no se llevó a cabo después de 20 días de reacción. Cuando ésta se llevó a cabo en presencia de dicha especie catalítica, las ferrocenil- β -enaminocetonas fueron obtenidas en 24 horas y después de 6 días de reacción se obtuvieron las correspondientes pirano[3,2-*g*]quinolinonas.

Esto indica la necesidad de la especie catalítica ya que activa al cetoalquino para que pueda ser atacado nucleofílicamente por la cumarina (7-amino-4-metilcumarina). Dicho ataque ocurre sobre el carbonilo del cetoalquino en vez de la triple ligadura debido al efecto estereo-electrónico del grupo ferrocenilo. En el siguiente esquema se propone un posible mecanismo de reacción para obtener los productos presentados en este capítulo.



Esquema 31. Posible mecanismo de reacción para la obtención de ferrocenil- β -enaminona-cumarinas y pirano[3,2-*g*]quinolinonas

Primero, la especie catalítica ataca al grupo carbonilo del cetoalquino, mientras una imina es generada a partir de la 7-animo-4-metilcumarina por el medio básico de la reacción. Entonces, la entidad nucleofílica (V) ataca la triple ligadura del cetoalquino activado (III) y por un mecanismo de adición-eliminación el catalizador es regenerado y la correspondiente ferrocenil- β -enaminona-cumarina (VI) es obtenida. En el medio básico el anión cetoimínico (VII) es generado y promueve la heterociclización y rearomatización conduciendo a la formación de la piranoquinolinona (IX).

Cabe señalar, que en la síntesis de pirano[2,3-*g*]quinolinonas por este método, la sustitución en C-8 depende de la naturaleza del cetoalquino ya que cuando éste está sustituido con grupos débilmente electrodonadores como alquilos o fenilos, la sustitución ocurre en C-6, tal como se informó anteriormente;⁵³ mientras que si está sustituido por un grupo fuertemente electrodonador como el ferrocenilo, la sustitución será en C-8.

Respecto a la caracterización de estos compuestos, en espectrometría de masas, fue observado el ión molecular para cada uno de los compuestos. Además, al igual que los demás compuestos con ferroceno, se observa la pérdida del anillo Cp' generando el fragmento $[M - 65]^+$. Para los compuestos **41**, **42**, **44**, **45** y **48** se determino las masas de alta resolución. En la Figura 25 se muestra el espectro de masas del compuesto **44** en donde el pico base corresponde al fragmento $[M - Cp' - Br - 2CH_3]^+$. Y en la Figura 26 se muestra el espectro del compuesto **43**.

En el espectro de IR se observan vibraciones para C=O en ~ 1730 y en ~ 1620 ; para C-N en ~ 1580 cm^{-1} . Para las ferrocenil- β -enaminona-cumarinas, una banda débil en ~ 3370 cm^{-1} puede ser atribuida a la vibración del hidrógeno unido al grupo N-H y se observa a alta frecuencia tal y como ocurre para las β -enaminocetonas antes presentadas. En la Figura 27 se muestra el espectro del compuesto **44** y en la Figura 28 se muestra el compuesto **43**.

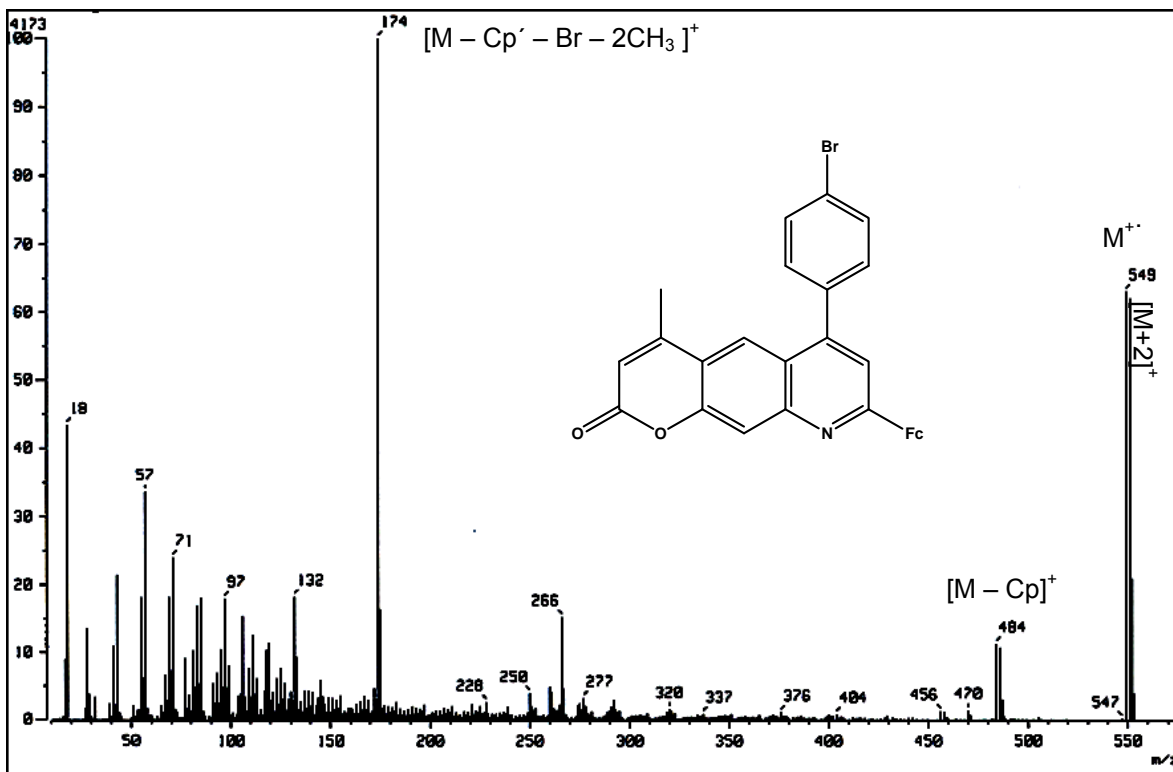


Figura 25. Espectro de masas (IE^+) del compuesto 44

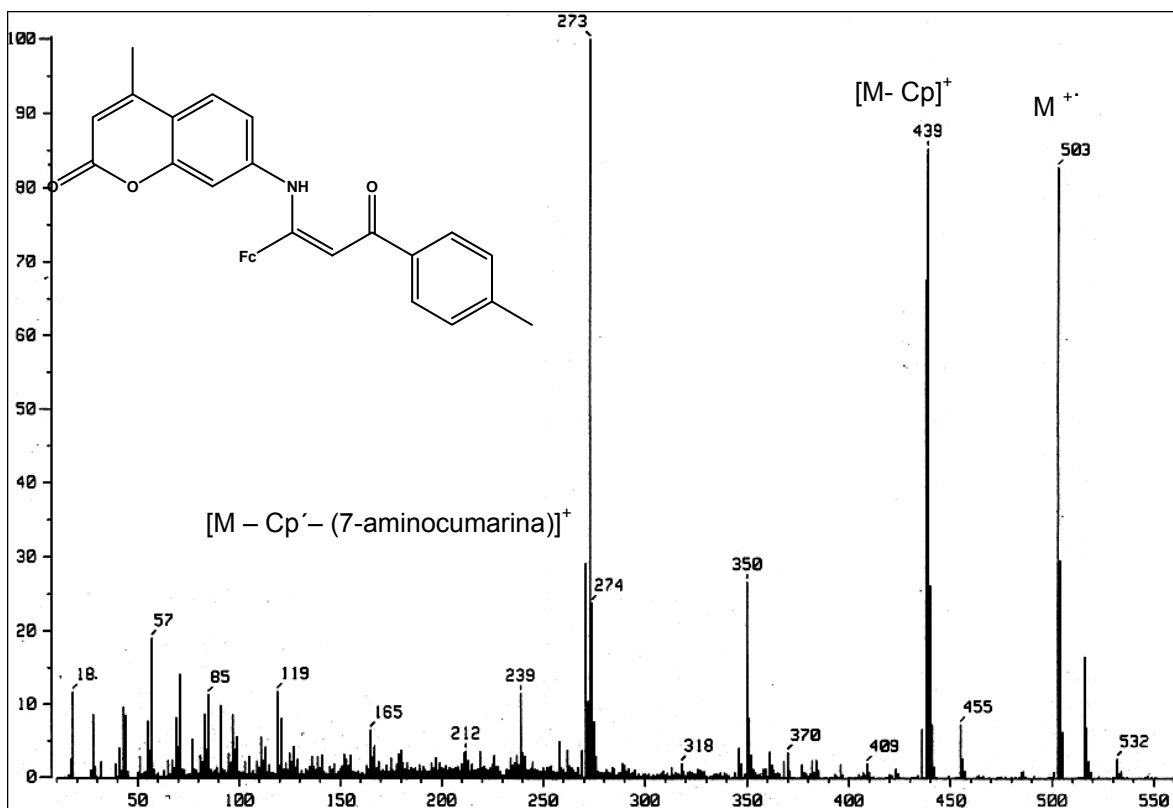


Figura 26. Espectro masas (IE^+) del compuesto 43

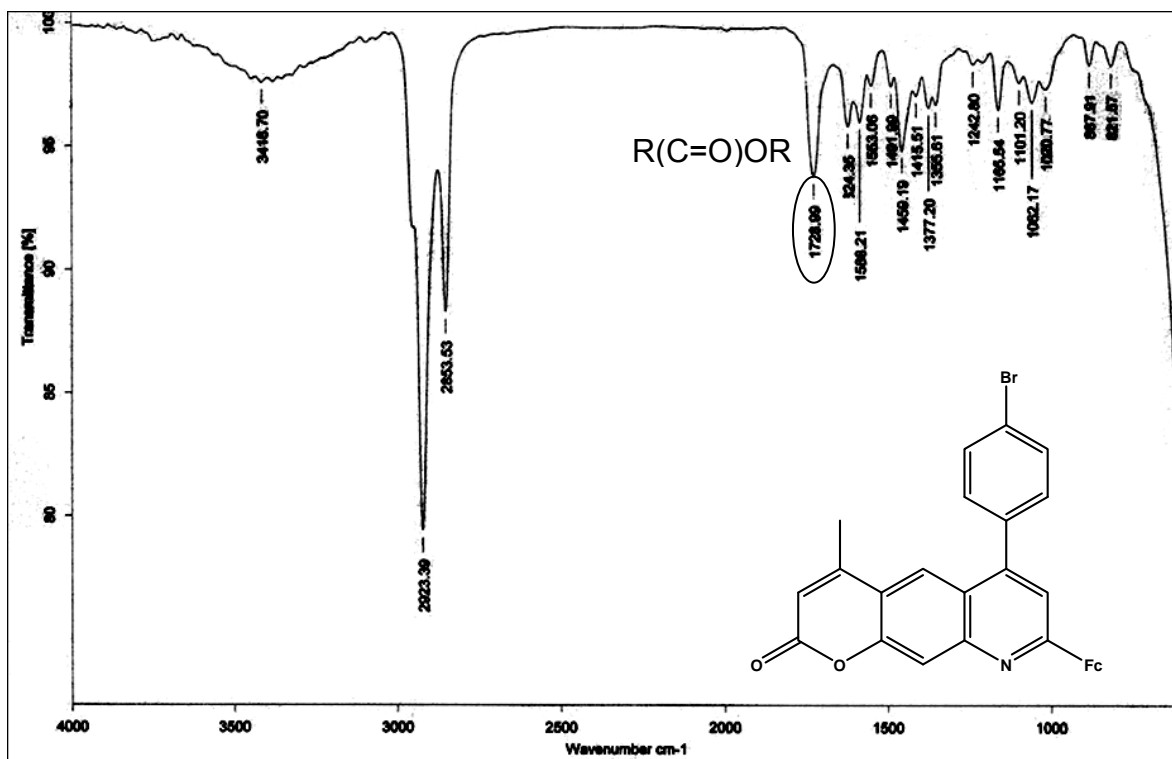


Figura 27. Espectro infrarrojo (película) del compuesto 44

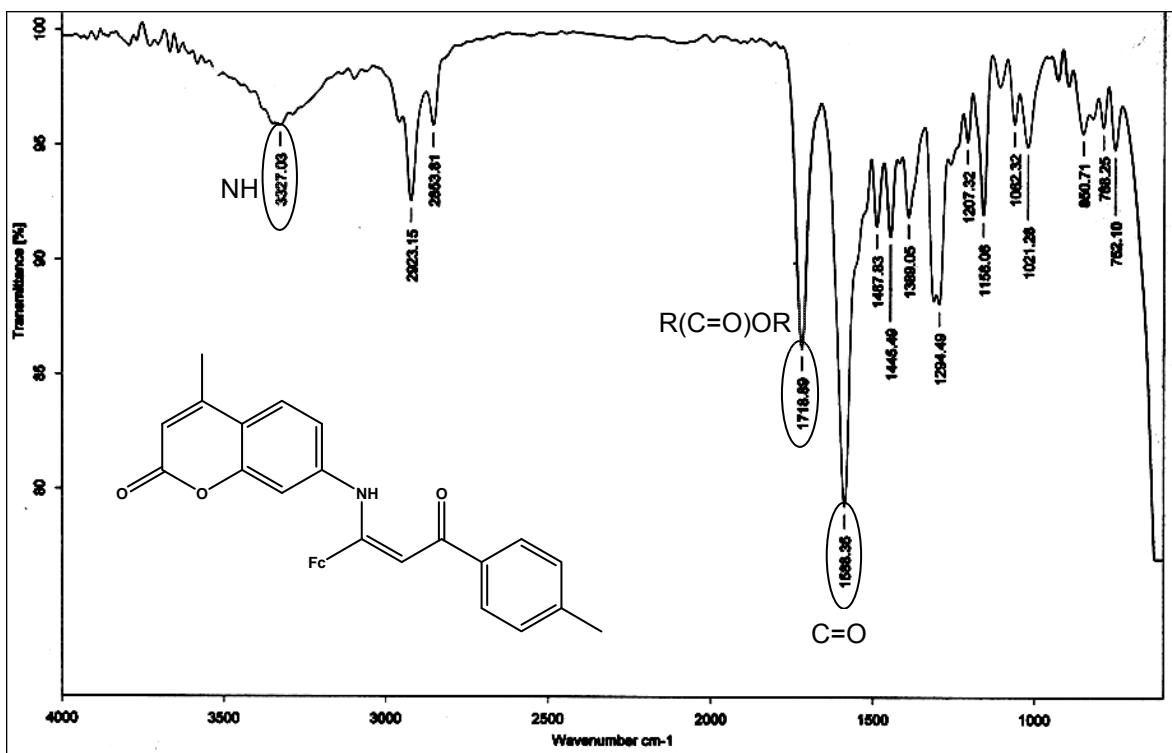


Figura 28. Espectro infrarrojo (película) del compuesto 43

En RMN de ^1H de las ferrocenil-pirano[3,2-g]quinolinonas se observa que tienen desplazamientos similares entre ellas. El grupo ferrocenilo presenta desplazamientos entre 4.09-5.11 ppm. El protón en H-3 aparece en ~ 6.3 ppm, el de H-5 en ~ 8.0 ppm, el de H-7 en ~ 7.4 ppm y el de H-10 en ~ 7.9 ppm. En la Figura 29 se muestra el espectro del compuesto **44**.

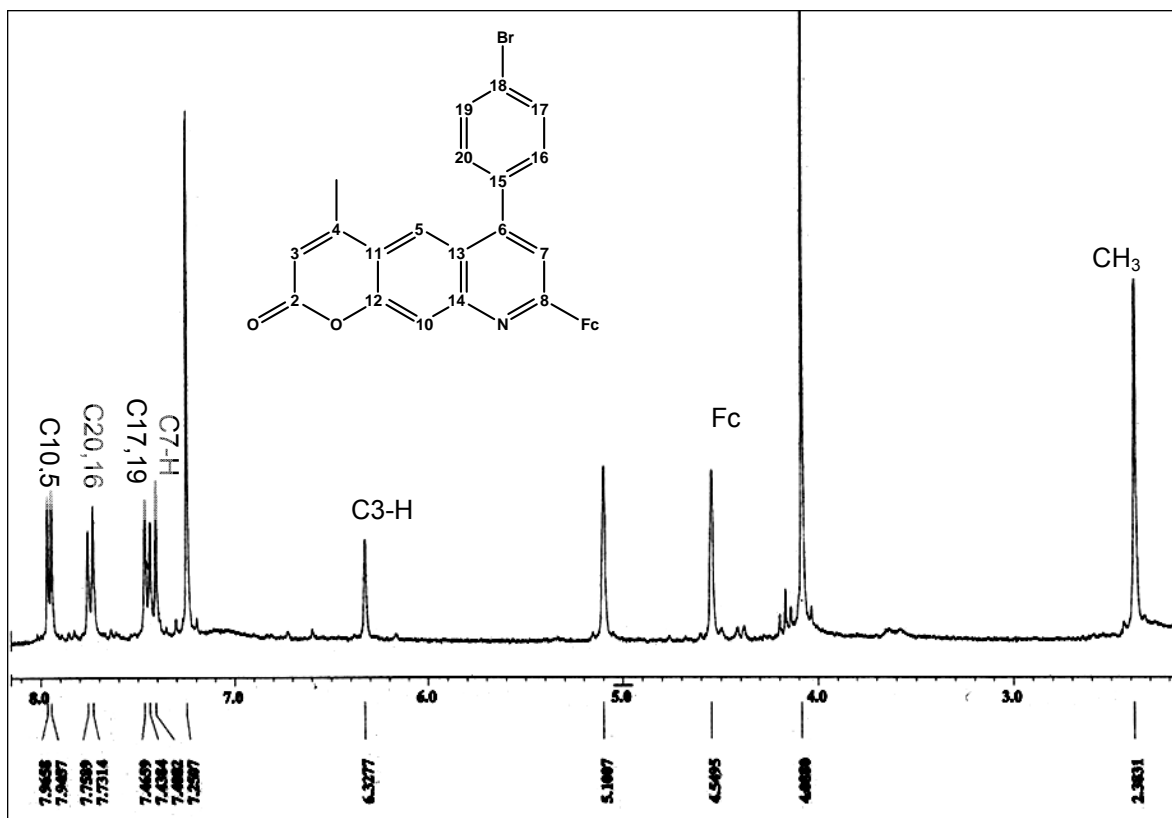


Figura 29. Espectro ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **44**

En el espectro de NOESY (Figura 30) se observa la correlación entre H-10 y el H del anillo de Cp sustituido, lo cual confirma que el ferroceno está unido a la posición C-8 de la piranoquinolinona (Figura 31); también se observan las correlaciones entre H-3 y los protones del metilo en C-4, y entre estos y el H-5.

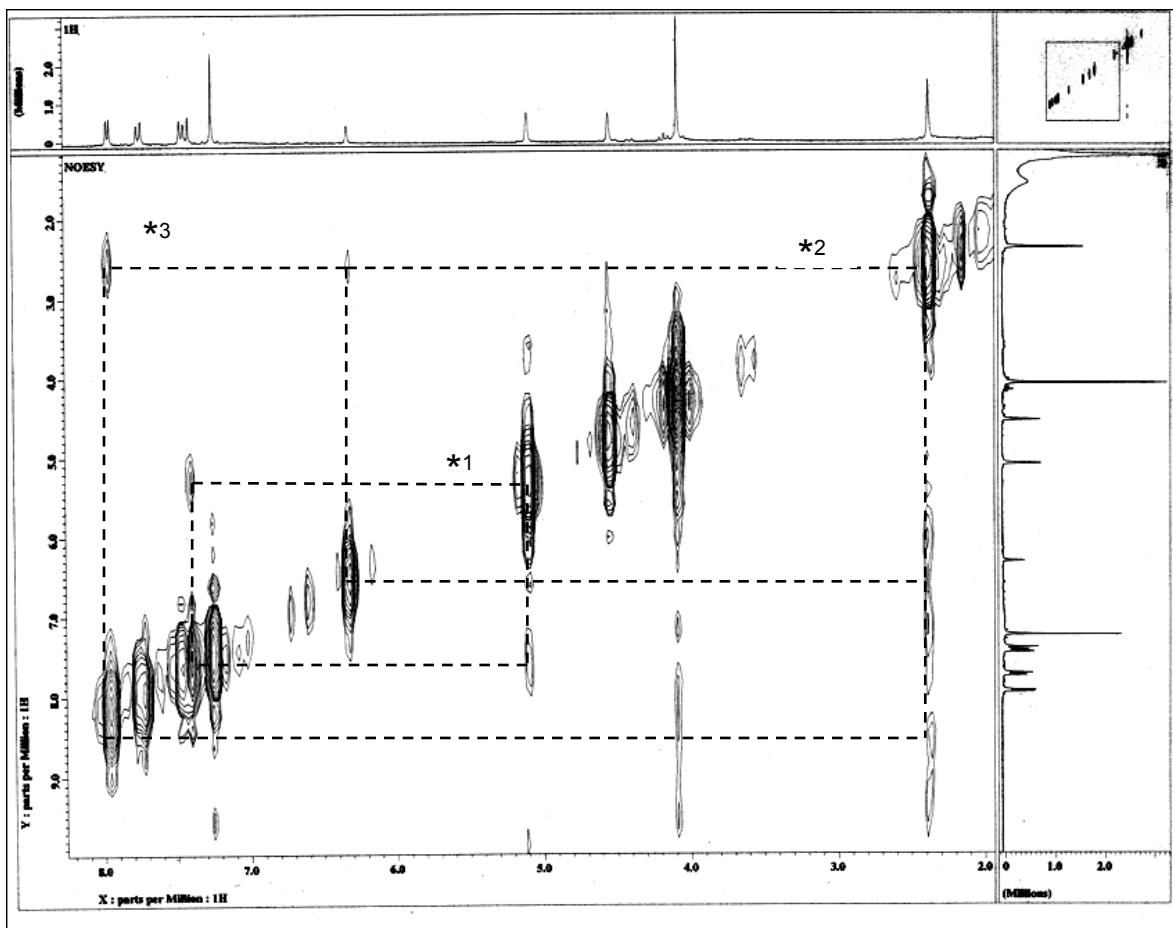


Figura 30. Espectro NOESY-RMN (CDCl_3) del compuesto 44

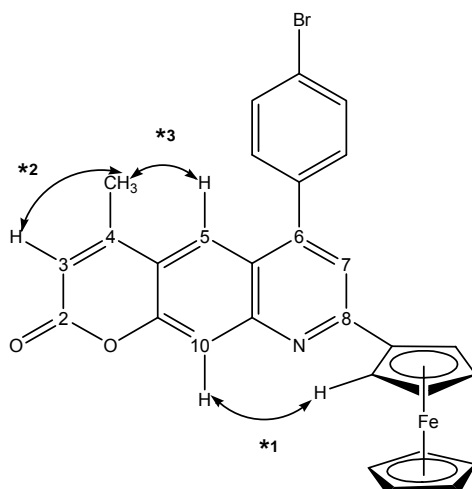


Figura 31. Correlaciones NOESY-RMN del compuesto 44

El espectro en dos dimensiones COSY-RMN, muestra correlaciones **H-H** que ayudaron en la asignación de la espectroscopía ^1H -RMN, ya que se observa correlación entre los protones de las posiciones 3 y 5 del fenilo y los protones 2 y 6 del mismo, ayudando a diferenciarlos de H-10 y H-7.

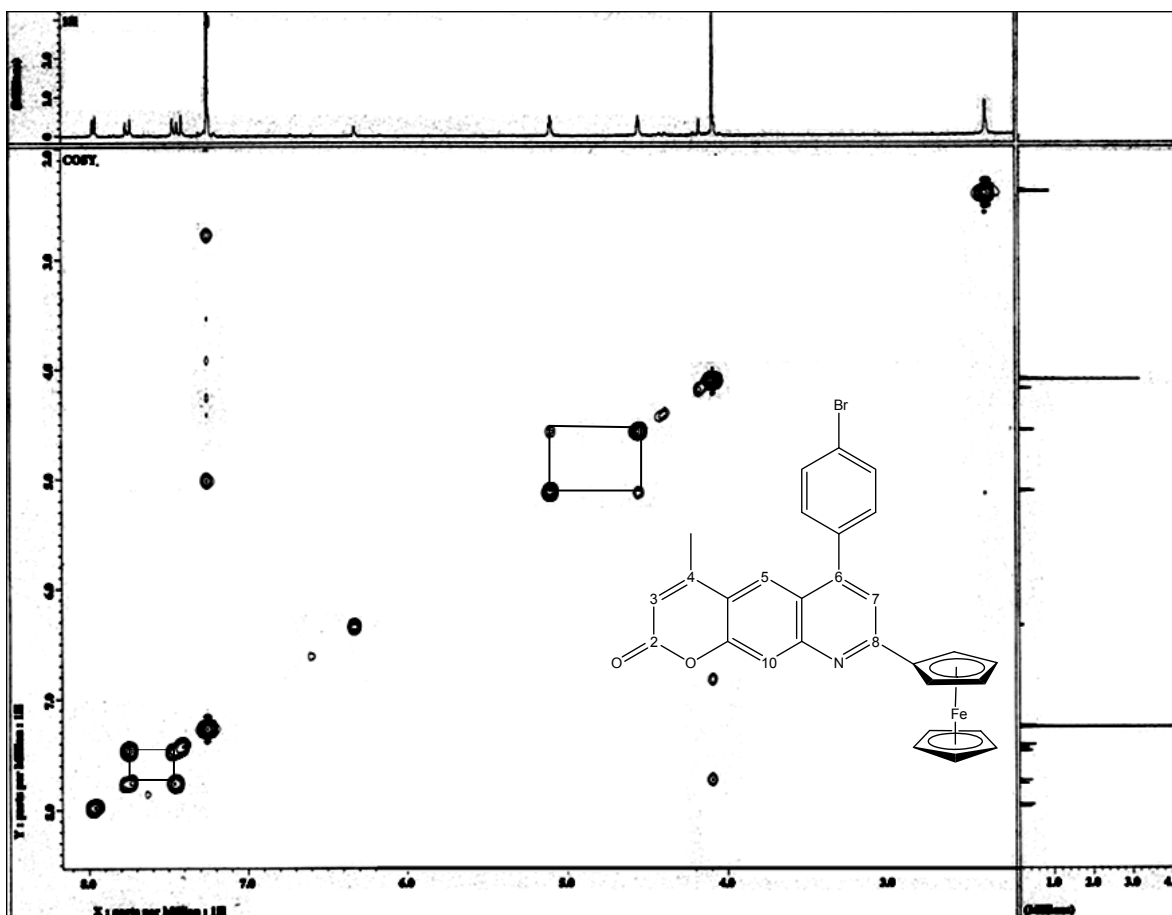


Figura 32. Espectro COSY-RMN (CDCl_3) del compuesto 44

En ^1H -RMN de las ferrocenil- β -enaminona-cumarinas, de acuerdo a la numeración de la siguiente figura, los desplazamientos para el grupo ferrocenil aparecen entre 4.07-4.42 ppm. El protón en $\text{C}=\text{C}-\text{H}_2-\text{CO}$ aparece en ~ 6.7 ppm, el H-11 en ~ 6.0 ppm, el H-13 en ~ 8.0 ppm, el H-14 ~ 6.8 ppm y el H-16 en ~ 6.6 ppm. El protón del **NH** aparece en ~ 13.0 ppm.

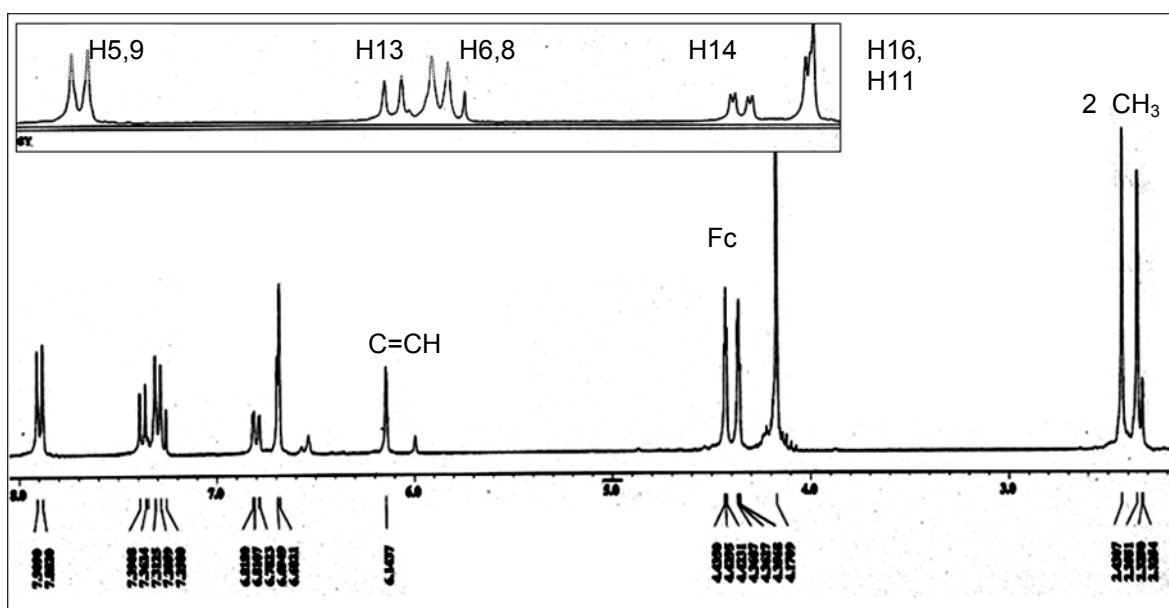
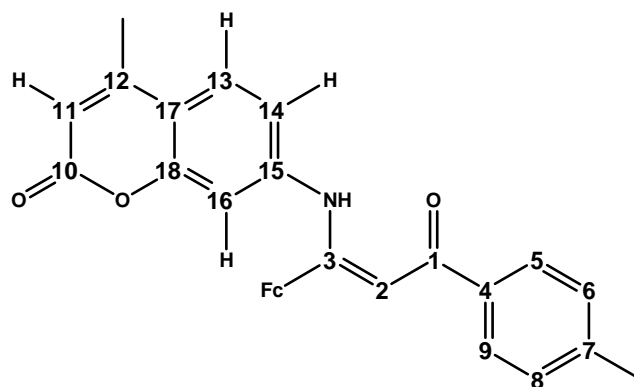


Figura 33. Espectro ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) del compuesto **43**

El espectro COSY del compuesto **43** ayudó a asignar los protones 13 y 14, y el 5 y 6; espectro que se muestra en la Figura 34.

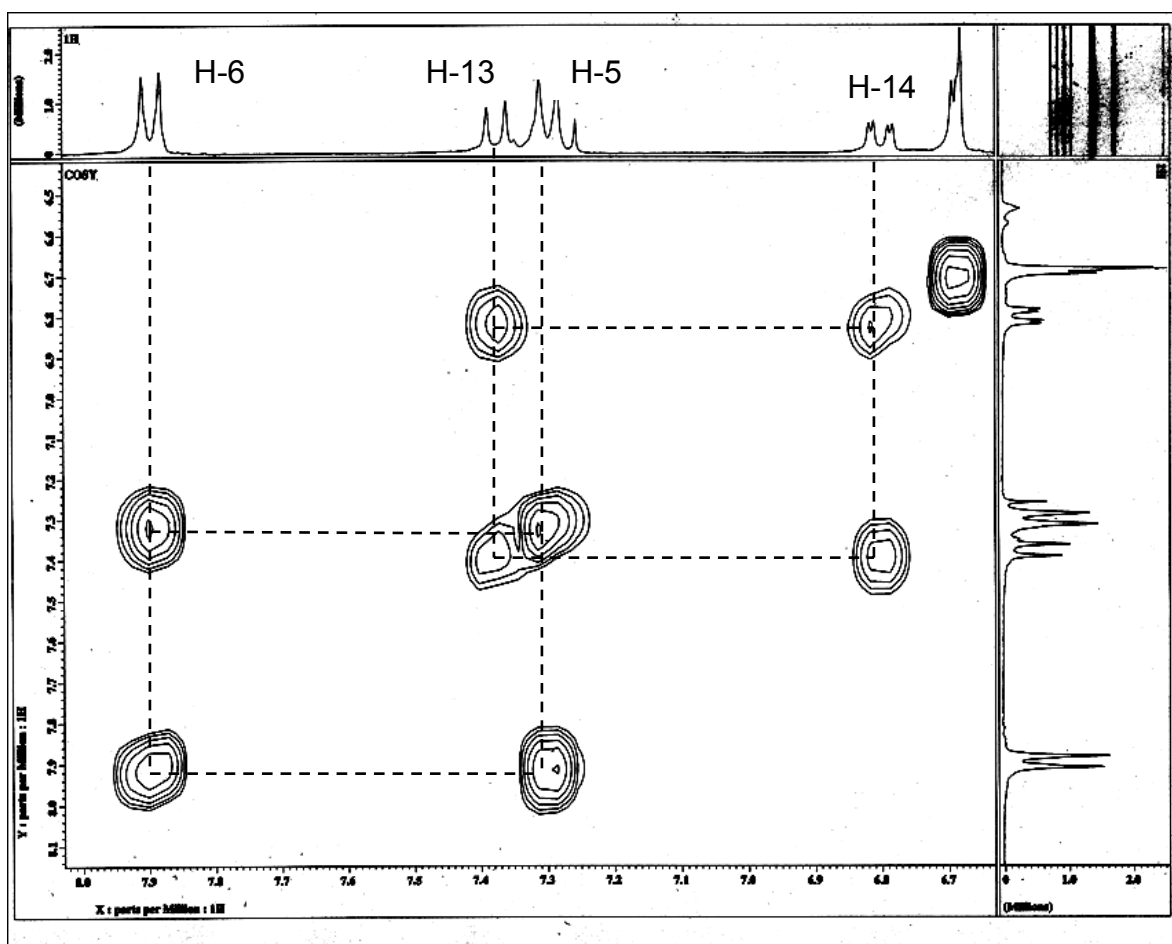
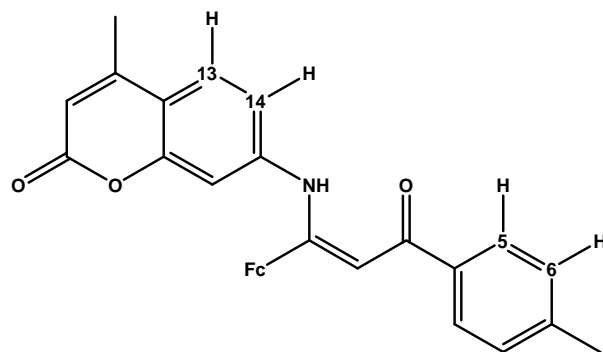


Figura 34. Espectro COSY-RMN (CDCl₃) del compuesto 43

Respecto a las ferrocenil- β -enaminona-cumarinas, se pudo establecer la estructura molecular del compuesto **43** por difracción de rayos X (Figura 35). El compuesto es monomérico y cristaliza en el grupo espacial $P 2_1/c$. La celda unidad presenta cuatro moléculas cristalográficamente independientes, y en estado cristalino el compuesto presenta una débil interacción intramolecular de hidrógeno $N(1)-H \cdots O=C$ con una longitud de 1.99(3) Å. El anillo Cp' del grupo ferrocenilo presenta desorden.

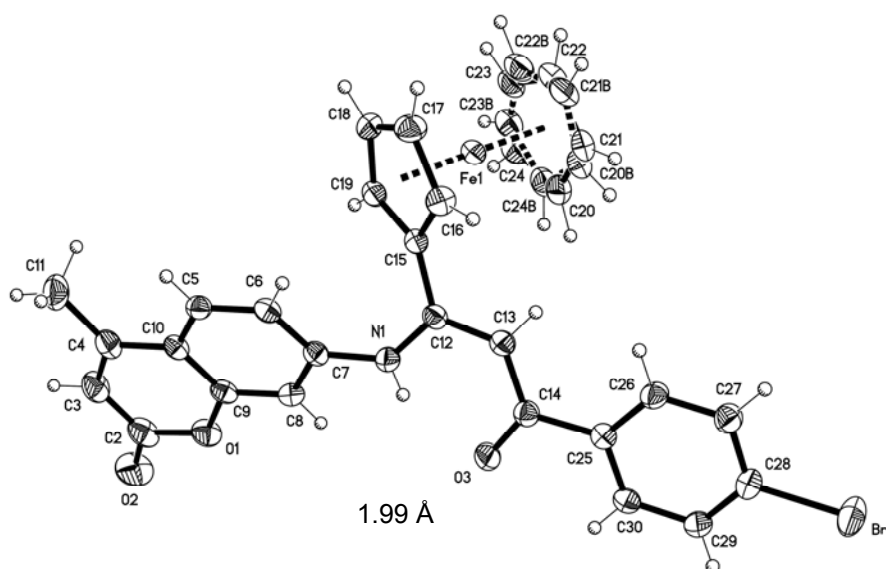


Figura 35. Estructura molecular del compuesto **43**

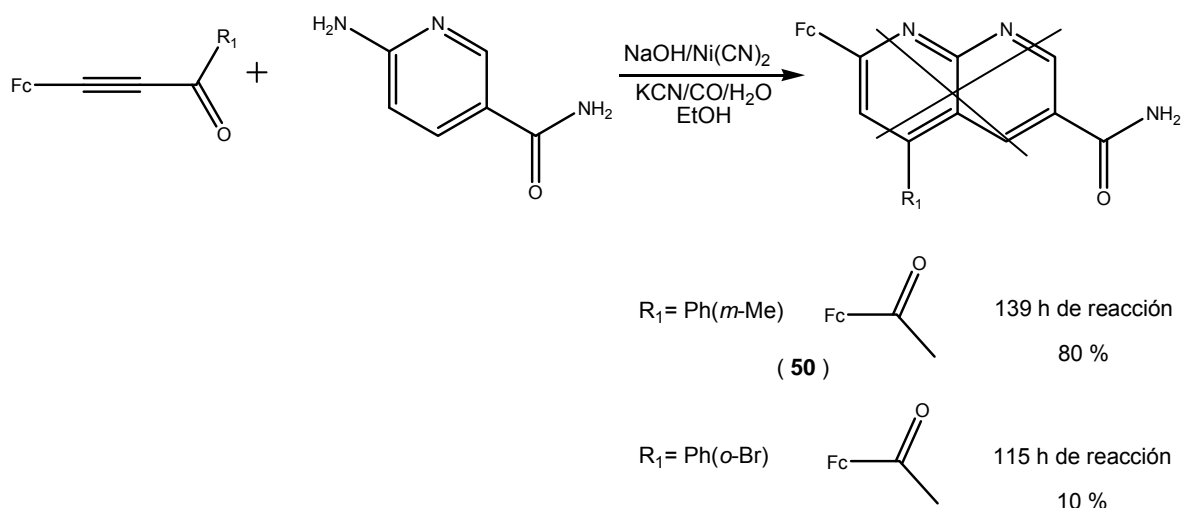
En la siguiente tabla se muestran distancias y longitudes de enlace seleccionados de la molécula **43**.

Tabla 12. Ángulos de enlace ($^{\circ}$) y longitudes de enlace (Å) del compuesto **43**

Ángulos ($^{\circ}$)		Bond length (Å)	
O(3)-C(14)-C(13)	122.4(3)	O(3)-C(14)	1.254(4)
N(1)-C(12)-C(13)	119.4(3)	C(12)-C(13)	1.372(4)
C(12)-C(13)-C(14)	125.1(3)	C(13)-C(14)	1.418(4)
C(13)-C(12)-C(15)	119.9(3)	C(12)-N(1)	1.359(4)
		C(14)-C(25)	1.498(4)
		C(12)-C(15)	1.468(4)

5.5 Ferrocenil-[1,8]naftiridinas

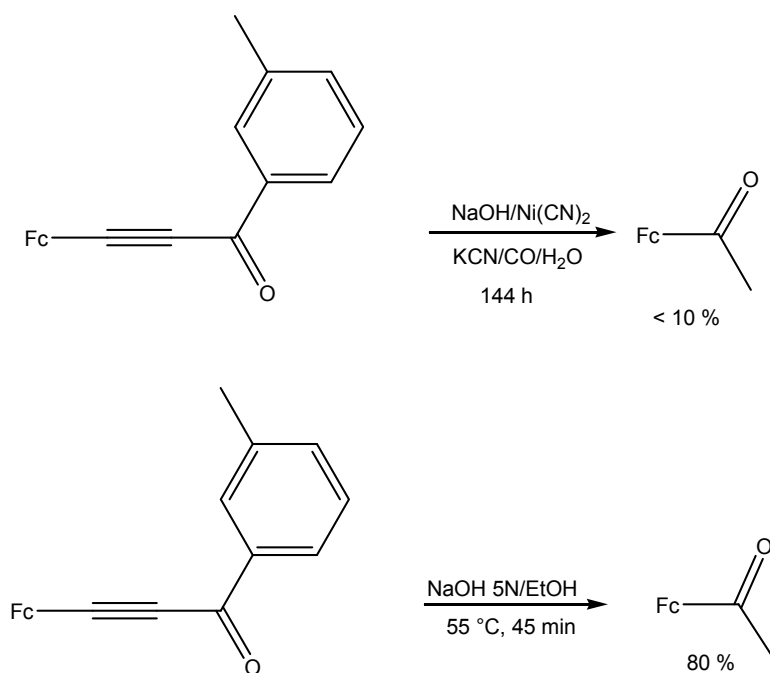
Finalmente, se pretendía obtener ferrocenil[1,8]naftiridinas a partir de ferrocenil- α -alquinilcetonas y 6-amino-nicotinamida mediante el mismo sistema catalítico para obtener piridopirimidinas y piranoquinolinas pero los productos deseados no fueron obtenidos al utilizar ferrocenil- α -alquinilcetonas, solo con α -alquinilcetonas sin ferroceno. Después de hasta 139 h de reacción sólo se obtuvo el producto ya conocido, acetilferroceno (**50**) como se muestra en el siguiente esquema:



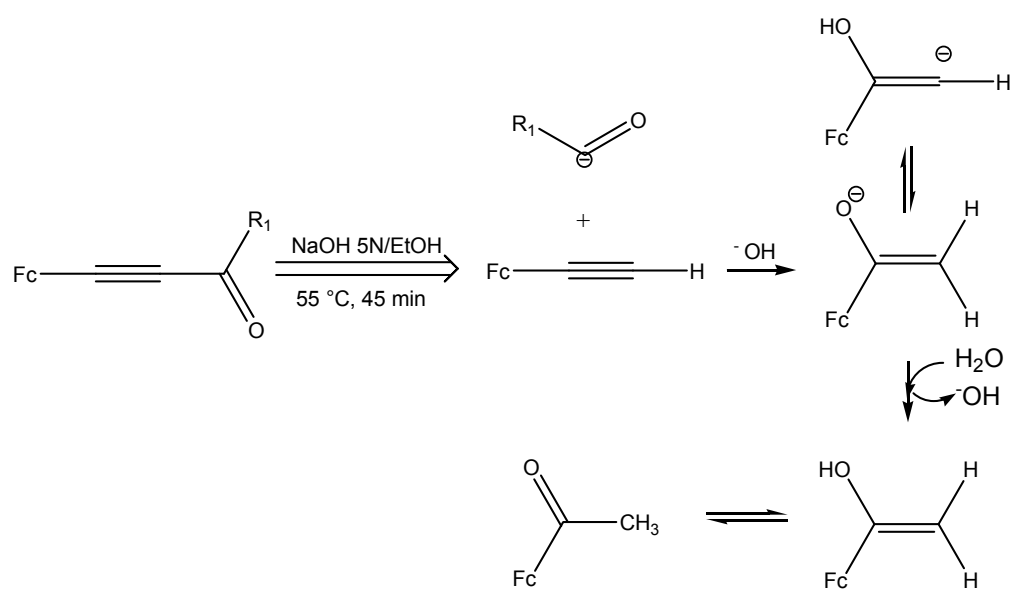
Esquema 32. Reacción para obtener ferrocenil[1,8]naftiridinas

Tratando de responder a la pregunta de por qué no se obtienen las naftiridinas utilizando α -alquinilcetonas ferrocenadas y solo se obtiene acetilferroceno como producto principal, se hizo reaccionar en medio acuoso el sistema catalítico de níquel solo con la ferrocenil- α -alquinilcetona produciendo al cabo de 144 h únicamente acetilferroceno pero con un rendimiento menor al 10 %. Cuando el ferrocenilcetoalquino se somete solo al medio básico, EtOH para disponerlo al medio de reacción y calentamiento a 55 °C, se obtiene acetilferroceno en un alto rendimiento (Esquema 33).

La síntesis de este compuesto está informada a partir de la acetilación del ferroceno, ya sea con anhídridos ácidos como reactivo de acetilación y ácido fosfórico, fluoruro de boro, cloruro estánico o fluoruro de hidrogeno como catalizador; o mediante cloruros de acetilo como reactivo de acetilación y cloruro de aluminio como catalizador.¹²⁵ En este proyecto se propone que la formación del acetilferroceno en el medio de reacción básico se da gracias a la retrocondensación de la ferrocenill- α -alquinilcetona para dar etinilferroceno y el correspondiente anión cetónico; en dicho medio el etinilferroceno sufre una hidratación para formar la correspondiente cetona (Esquema 34).



Esquema 33. Forma general de la obtención de acetilferroceno a partir de α -alquinilcetonas



Esquema 34. Propuesta mecanística para la formación de acetilferroceno

5.6 Evaluación biológica

5.6.1 Inhibición de fosfodiesterasas y relajación de músculo liso

El estudio de estructura-actividad parte del anillo base de pirido[2,3-*d*]pirimidina sustituido en N1 y N3 con grupos metilo para todos los compuestos, excepto **24** que esta sustituido por grupos propilo. Este tipo de anillos han demostrado poseer actividad antihipertensiva, por lo que se llevó a cabo la evaluación de su efecto vasodilatador cambiando los sustituyentes de las posiciones C-5 y C-7 del anillo de piridopirimidínico, con grupos alquilo, arilo y ferrocenilo.

Los resultados del efecto relajante en músculo liso demostraron que los 11 compuestos evaluados no provocaron la relajación del músculo liso de vías aéreas (MLA) aislado de tráquea de cobayo precontraído con carbacol (3 μ M). En cambio, sí relajaron en forma dependiente de la concentración, la contracción inducida con norepinefrina (NE) (0.1 μ M) en músculo liso vascular de aorta (MLV) de rata. Esto sugiere que las pirido[2,3-*d*]pirimidinas inducen relajación de manera selectiva a un solo tejido, el MSV sobre el de vías aéreas.

Como fármacos de referencia se utilizó: sildenafilo, rolipram y enoximona de los cuales el sildenafilo tuvo el efecto relajante más alto por lo que comparamos el máximo efecto relajante de los compuestos **17, 18, 24, 51–58** tomando como 100% de efectividad de vasorelajación el efecto del sildenafilo los resultados se muestran en la Figura 36.

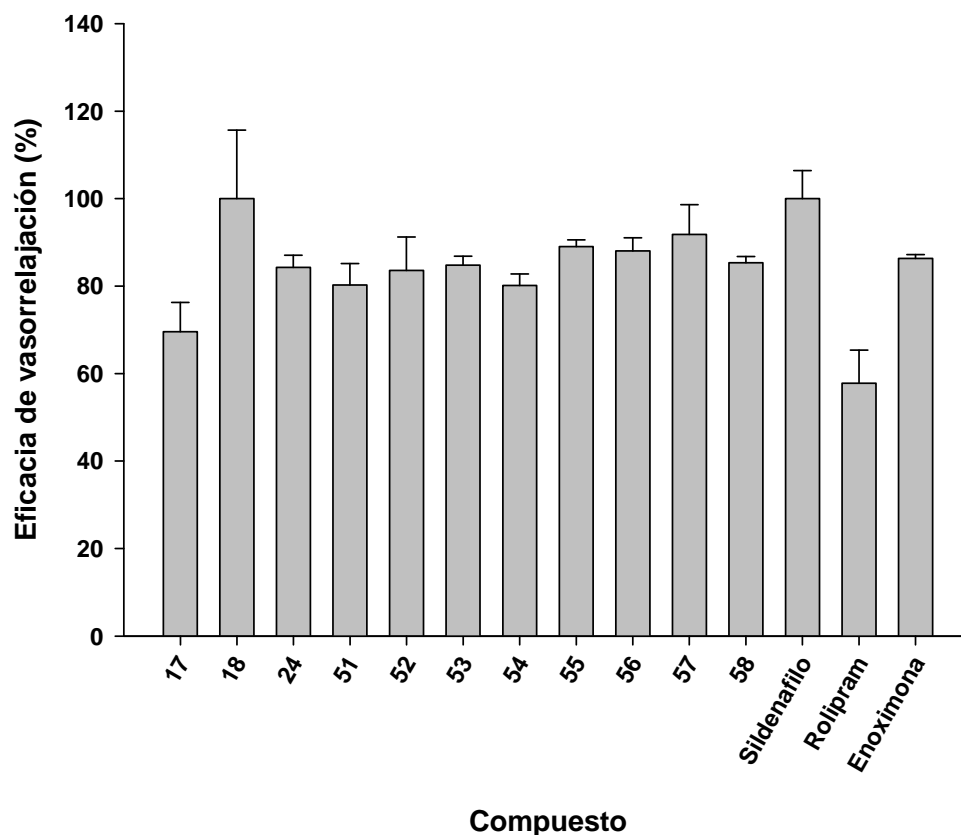


Figura 36. Eficacia de los compuestos **17, 18, 24, 51–58** como vasorrelajantes en la contracción inducida con norepinefrina (NE) en anillos de aorta de rata, en comparación con sildenafil, rolipram y enoximona. Cada barra en la gráfica representa el máximo porcentaje de vasorrelajación de los compuestos tomando como 100% de efectividad el efecto del sildenafil \pm E.E.M., $n = 6$.

Se llevó a cabo el análisis estadístico de la efectividad mostrada por las pirido [2,3-*d*]pirimidinas a través de un análisis de varianza de una vía; después se aplicó la prueba de Tukey mostrando que no hay diferencia estadísticamente significativa respecto a la efectividad mostrada por los compuestos **18, 24, 51–58** evaluados, sólo existe dicha diferencia ($P = <0,001$) entre el compuesto **17** y el **18**. Por ello se concluye que **los cambios estructurales no influyen en la efectividad de los compuestos**, pero sí en sus potencias expresadas como CE_{50} , Figura 37 y Tabla 13.

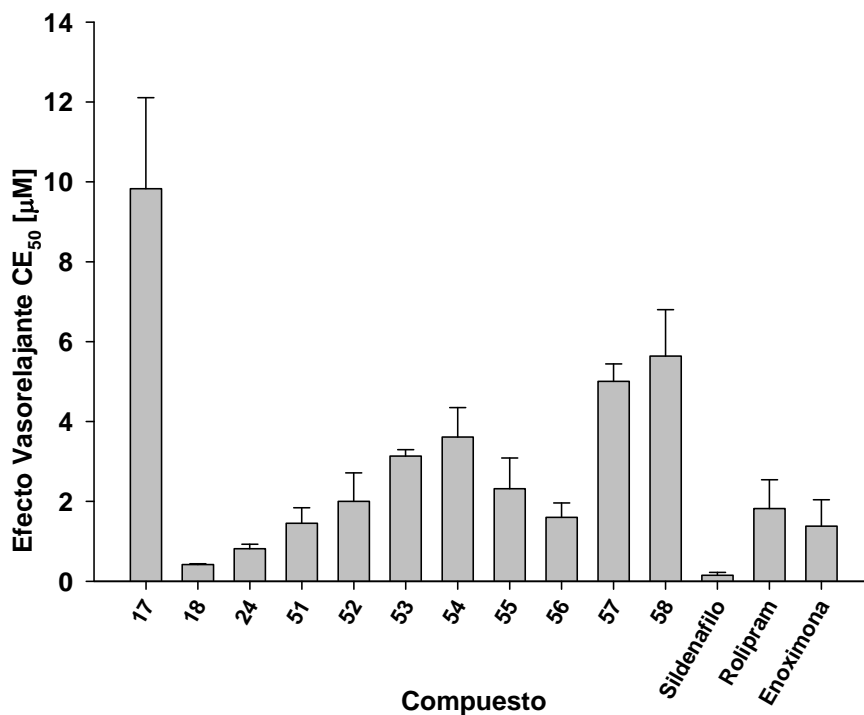


Figura 37. Efecto vasodilatador de los compuestos **17**, **18**, **24**, **51–58** en la contracción inducida con NE en anillos de aorta de rata en comparación con sildenafilo, rolipram y enoximona. Cada barra representa el valor de CE₅₀ ± E.E.M., n= 6.

Tabla 13. Efecto vasodilatador de pirido[2,3-*d*]pirimidinas en anillos de aorta de rata precontraídos con norepinefrina NE, resultados expresados como CE₅₀.

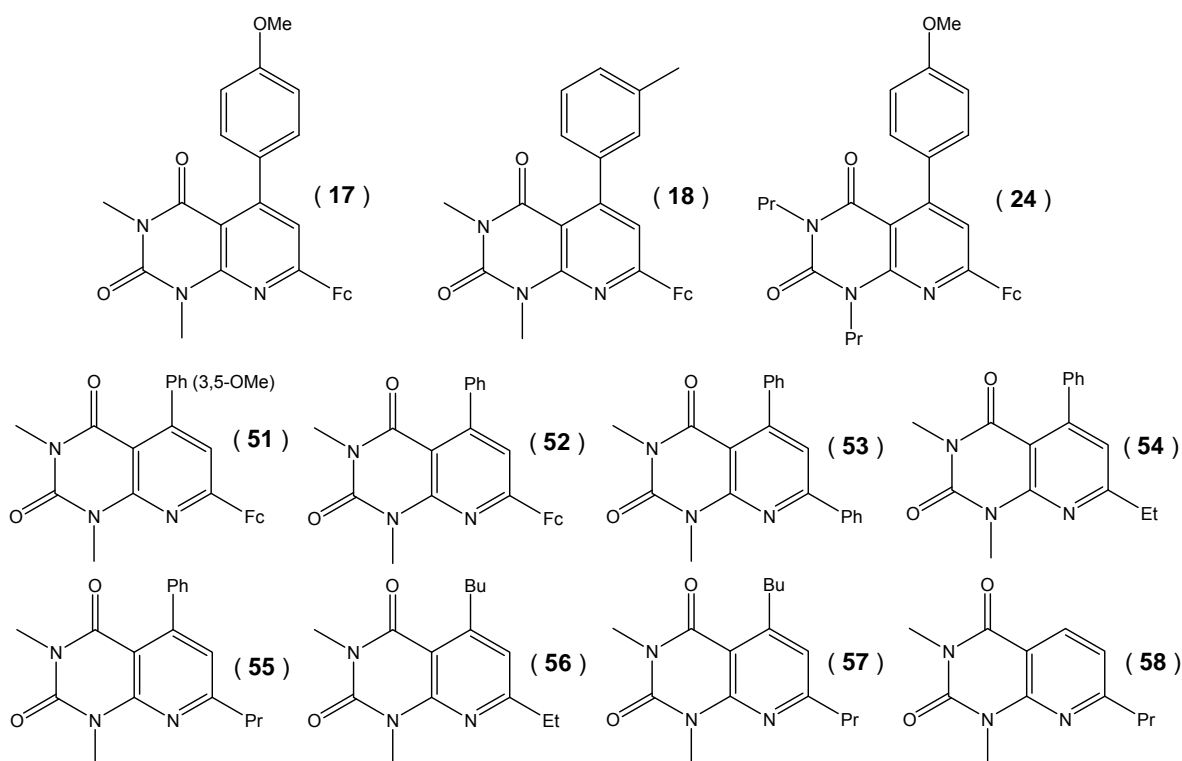
Compuesto	R	R ₁	CE ₅₀ [μM]
17	<i>p</i> -metoxifenil	Fc	9.831 ± 2.28
18	<i>m</i> -metilfenil	Fc	0.419 ± 0.02
24*	<i>p</i> -metoxifenil	Fc	0.816 ± 0.11
51	3,5-dimetoxifenil	Fc	1.451 ± 0.39
52	Ph	Fc	2.003 ± 0.71
53	Ph	Ph	3.135 ± 0.16
54	Ph	E	3.610 ± 0.74
55	Ph	P	2.318 ± 0.77
56	B	E	1.601 ± 0.36
57	B	P	5.005 ± 0.44
58	H	P	5.638 ± 1.16
Sildenafil (Inhibidor de PDE-5)			0.153 ± 0.07
Rolipram (Inhibidor de PDE-4)			1.821 ± 0.72
Enoximona (Inhibidor de PDE-3)			1.381 ± 0.66

* Piridopirimidina con propilo en la posición 1,3 del uracilo

CE₅₀ [μM] cada valor representa el promedio ± EEM de al menos seis experimentos.

Los valores de CE_{50} fueron calculados por una regresión lineal, utilizando solo aquellos valores de la curva dosis respuesta que describían la mejor recta con un coeficiente de correlación $r^2 > 0.9$. Los valores se muestran como el promedio \pm E.E.M. de al menos seis experimentos independientes.

Analizando los resultados mostrados en la Tabla 9, se puede observar el siguiente comportamiento de estructura-actividad:



El compuesto **17**, que se encuentra sustituido con ferroceno en C-7 y con *p*-metoxifenil en la posición C-5, fue el que tuvo menor potencia vasorrelajante con una CE_{50} de $9.831 \pm 2.28 \mu\text{M}$, aunque respecto a su efectividad no hay diferencia significativa en comparación con el resto de los compuestos, si se encontró diferencia significativa con el compuesto **18** el cual presentó una CE_{50} de $0.419 \pm 0.02 \mu\text{M}$.

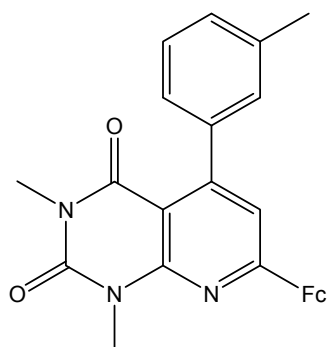
El compuesto **24**, cuya estructura es análoga a **17**, pero diferente en las posiciones N-1 y N-3 que se encuentran sustituidas con propilo en vez de metilo, presenta una mayor potencia relajante con una CE_{50} de $0.816 \pm 0.11\mu\text{M}$, lo que indica que **una cadena más larga en las posiciones N1 y N3 favorece el efecto vasodilatador de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas.**

Cuando el sustituyente en C-7 es propilo como en los compuestos **57** y **58**, la potencia relajante es ligeramente mayor en el compuesto **57** por tener un *n*-butilo en la posición C-5, a diferencia del **58** que no se encuentra sustituido en esta posición, lo cual indica que **la posición C-5 del anillo debe estar sustituida.**

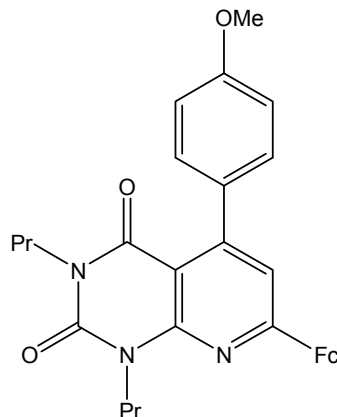
Con los compuestos **53** y **54** el efecto relajante es mayor que **57** y **58** ya que el **53** esta sustituido con un grupo fenilo en C-5 y C-7 y el compuesto **54** con etilo en C-7 y fenilo en C-5, sugiriendo que **la presencia de anillos aromáticos en C-5 y C-7 aumenta la potencia relajante.**

En el caso de **52** y **55** se mantuvo al anillo aromático en C-5 para ambos y se cambió el sustituyente en C-7 con propilo para **55** y ferroceno para **52** en el cual se observó mayor efecto relajante. Cuando el anillo aromático en C-5 se sustituyó con dos metoxilos se obtuvo la estructura **51** la cual tuvo un efecto relajante aun mayor que **52**, lo cual indica que **la posición C-5 debe ser sustituida con un grupo fenilo sustituido.**

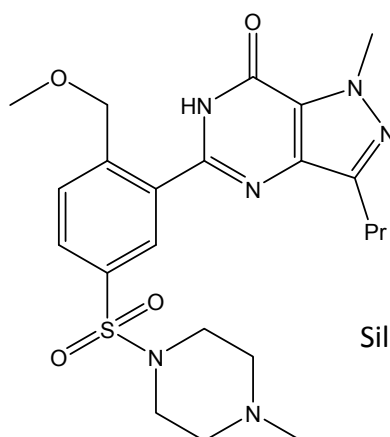
En este sentido, los compuestos **18** y **24** fueron los más potentes, ambos sustituidos con ferroceno en C-7 y en C-5 con *m*-metilfenil para **18** y con *p*-metoxifenil para **24**, teniendo el primero una concentración efectiva (CE_{50}) apenas del triple que el sildenafil, y el segundo, una CE_{50} cinco veces mayor.



(**18**) $0.419 \pm 0.02 \mu\text{M}$



(**24**) $0.816 \pm 0.11 \mu\text{M}$



Sildenafil $0.153 \pm 0.07 \mu\text{M}$

En relación al rolipram y la enoximona, los compuestos **18** y **24** fueron más efectivos que estos dos fármacos. **18** es más de 4 veces más potente que rolipram, y 3 veces mejor que la enoximona. El compuesto **24** resultó ser dos veces mejor que rolipram y ligeramente menos activo que la enoximona.

Los compuestos con potencia similar al rolipram y la enoximona fueron el **51**, **52**, **55** y **56**, sustituidos en C-7 los dos primeros con ferroceno y los dos últimos, con alquilos; por lo que en este caso, no hay diferencia significativa en cuanto a su efectividad al estar sustituidos con ferroceno o alquilos.

Por otro lado, en el MLV de aorta de rata se encuentran la PDE3 y PDE5,¹²⁶ por lo que las pirido[2,3-d] pirimidinas pudieran ejercer su efecto relajante inhibiendo alguna de estas fosfodiesterasas. Y además, se podría hablar de una posible selectividad por un tipo de PDE. Por ello se hizo una evaluación de inhibición de PDE's en el kit "Cyclic Nucleotide Phosphodiesterase Assay Kit". En la Tabla 10 se muestran los porcentajes de inhibición en relación al sustrato AMPc o al GMPc.

El mecanismo farmacológico de inhibición de fosfodiesterasas se sustenta debido a que las pirido[2,3-d]pirimidinas **58**, **56** y **52** inhibieron a las fosfodiesterasas con perfiles parecidos a rolipram (Inhibidor de PDE-4) y sildenafilo (Inhibidor de PDE-5), utilizados como fármacos de referencia en el experimento.

En la Tabla 14 se muestran los porcentajes de inhibición de PDE's de los compuestos **17**, **18**, **24**, **51**, **52**, **55**, **56** y **58**. Los valores de $CI_{50} \pm EEM$ para rolipram y sildenafilo cuando el sustrato fue AMPc fueron los siguientes: 42.060 ± 4.440 [μM] y 0.238 ± 0.052 [μM] respectivamente. Cuando el sustrato fue GMPc los resultados de $CI_{50} \pm EEM$ fueron 2.952 ± 0.524 y 0.008 ± 0.005 para rolipram y sildenafilo respectivamente.

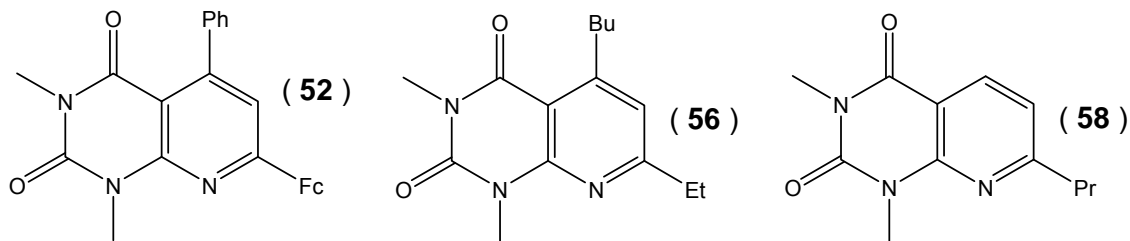
Tabla 14. Porcentaje de inhibición de fosfodiesterasas (PDE's) por piridopirimidinas

Compuesto	R	R ₁	% de inhibición de PDE's	
			AMPc	GMPc
17	<i>p</i> -metoxifenil	Fc	47.05	5.15
18	<i>m</i> -metilfenil	Fc	31.24	20.13
24	<i>p</i> -metoxifenil	Fc	30.00	17.53
51	3,5-dimetoxifenil	Fc	50.83	16.73
52	Ph	Fc	94.83	5.68
55	Ph	P	Inactivo	Inactivo
56	B	E	83.98	6.38
58	H	P	73.39	18.52

Cada porcentaje de inhibición muestra el máximo efecto de inhibición de los compuestos a la máxima concentración probada [300 μM]. Rolipram y sildenafilo fueron los compuestos de referencia. Cuando se usó el sustrato fue AMPc, los valores de $CI_{50} \pm EEM$ para rolipram y sildenafilo fueron 2.060 ± 4.440 [μM] y 0.238 ± 0.052 [μM] respectivamente. Cuando el sustrato fue GMPc los valores de $CI_{50} \pm EEM$ fueron 2.952 ± 0.524 y 0.008 ± 0.005 para rolipram y sildenafilo respectivamente.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el ensayo enzimático todos los compuestos tuvieron la capacidad de inhibir la acción de la fosfodiesterasas, observándose cambios de actividad inhibitoria dependiendo del sustrato utilizado. Es así que cuando se usó AMPc como sustrato, todos los compuestos tuvieron efecto inhibitorio a partir de un 30% y hasta un 95%, a diferencia de cuando se usó GMPc como sustrato con el que todos los compuestos tuvieron un efecto inhibitorio aproximado del 18% para los más altos y de aproximadamente del 6 % para los más bajos. Estos resultados indican selectividad de los compuestos **17**, **18**, **24**, **51**, **52**, **55**, **56** y **58**, pero no potencia inhibitoria, hacia el sitio catalítico de las fosfodiesterasas que hidroliza al AMPc.

Los resultados más novedosos se observaron en **58** ($CI_{50} = 101.51 \pm 14.17$), **56** ($CI_{50} = 19.10 \pm 4.08$) y **52** ($CI_{50} = 20.15 \pm 5.04$) de los cuales se pudo calcular su CI_{50} . En orden decreciente de potencia **56**>**52**>**58**, siendo **56** y **52** los que tuvieron una de potencia similar al rolipram $CI_{50} = 42.060 \pm 4.440 \mu M$; sin embargo no tuvieron la misma efectividad cuando se usó como sustrato GMPc lo que indica selectividad a inhibir el sitio catalítico de PDEs específico de AMPc como se ha reportado para el rolipram y la enoximona. El sildenafilo mostró la mejor actividad para inhibir las fosfodiesterasas en el modelo enzimático.



Como la presencia de PDE3 y PDE5 ha sido bien documentada en músculo liso vascular, tejido en el cual las pirido[2,3-*d*]pirimidinas fueron más activas, y ambas fosfodiesterasas pueden aumentar los niveles de AMPc y GMPc, se sugiere que **59**, **57** y **53** pueden provocar el efecto relajante del MSV de aorta de rata vía inhibición de alguna de estas PDEs, es posible que las otras pirido[2,3-*d*]pirimidinas restantes relajen el MLV por otro mecanismo farmacológico además de la inhibición de PDEs.

Y ya que la hipertensión es uno de los padecimientos más comunes en México y en el mundo entero, representando el principal factor de riesgo para la disfunción endotelial, síndrome metabólico, la disfunción renal, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular; y que las estrategias terapéuticas para combatir el consiguiente daño al endotelio vascular son generalmente destinadas a la modulación de los mecanismos moleculares y bioquímicos que subyacen a esta disfunción como por ejemplo la contracción del músculo liso vascular,¹²⁷ las pirido[2,3-*d*]pirimidinas se sugieren como posibles antihipertensivos al ser efectivas en la relajación selectiva de MLV.

5.6.2 Citotoxicidad en líneas celulares cancerosas

Los resultados de citotoxicidad de los 6 compuestos evaluados en las tres líneas cancerosas se muestran en la Tabla 15 y se observa que los compuestos que están sustituidos en la posición 5 y 7 por grupos aromáticos como el ferrocenilo y fenilo, no son citotóxicos, siendo necesario para esta condición que en la posición 5 siempre haya un compuesto aromático. En los compuestos que en ambas posiciones tiene grupos alquilo si son citotóxicos pero a concentraciones entre 370 y 650 μM , lo que podría considerarse inactivo.

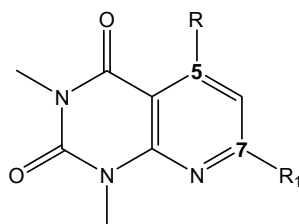


Figura 38. Estructura base de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas

Aunque los análogos evaluados no funcionen como citotóxicos o anticancerígenos, si dan una pauta a ser utilizados como vasorrelajantes por su nula toxicidad en células. No obstante de ninguna manera este se consideraría un estudio de toxicidad.

Tabla 15. Citotoxicidad de piridopirimidinas en líneas celulares cancerosas

Compuesto	R	R ₁	Citotoxicidad CI ₅₀ (μM) 48 h		
			Línea celular		
			MCF-7	HeLa	SW-480
51	3,5-OMePh	Fc	NC	NC	NC
52	Ph	Fc	NC	NC	NC
54	Ph	E	NC	NC	NC
55	Ph	P	NC	NC	NC
56	B	E	490 ± 88	382 ± 97	498 ± 96
57	B	P	643 ± 15	377 ± 212	444 ± 24
Doxorrubicina			0.595 ± 0.28	-	-
Cis-platino			-	8.35 ± 1.18	-
5-Fluorouracilo			-	-	180.5 ± 44.4

NC= no citotóxico hasta 700 μM

6. CONCLUSIONES

Síntesis

Se sintetizaron 14 ferrocenil-cetoalquinos con buenos a excelentes rendimientos, con sustituyentes electrodonadores y electroattractores, mediante un acoplamiento tipo Sonogashira.

Se sintetizaron 2 nuevas ferrocenil-pirido[2,3-*d*]pirimidinas con buenos rendimientos y de dicha reacción se obtuvieron 6 nuevas ferrocenil- β -enaminocetonas mediante un sistema catalítico acuoso de níquel, a 55 °C.

Se sintetizaron 12 nuevas ferrocenil- β -enaminocetonas más, mediante una reacción de adición de aminas a ferrocenil-cetoalquinos en medio etanólico.

Finalmente, se sintetizaron 6 ferrocenil-pirano[3,2-*g*]quinolinonas con bajos rendimientos y altos tiempos de reacción, pero favoreciendo la síntesis de 6 nuevas ferrocenil- β -enaminon-coumarinas.

Evaluación biológica

- Inhibición de fosfodiesterasas y relajación de músculo liso

Los cambios estructurales de los 11 compuestos evaluados no influyen en la efectividad de los compuestos, pero una cadena más larga en las posiciones N1 y N3 favorece el efecto vasodilatador de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas y la presencia de anillos aromáticos en C-5 y C-7 aumenta potencia relajante.

Los compuestos **18** y **24** fueron los más potentes, ambos sustituidos con ferroceno en C-7 y en C-5 con *m*-metilfenil para **18** y con *p*-metoxifenil para **24**, teniendo el primero una concentración efectiva (CE₅₀) apenas del triple que el sildenafil, y el segundo, una CE₅₀ cinco veces mayor.

El compuesto **18** resulto ser más de 4 veces más potente que rolipram, y 3 veces mejor que la enoximona. El compuesto **25** resultó ser dos veces mejor que rolipram y ligeramente menos activo que la enoximona.

Las pirido[2,3-*d*]pirimidinas **58**, **56** y **52** inhibieron a las fosfodiesterasas con perfiles parecidos al rolipram (Inhibidor de PDE-4) y al sildenafil (Inhibidor de PDE-5), utilizados como fármacos de referencia en el experimento, cuando se usó AMPc como sustrato a diferencia de cuando se usó GMPc con el que todos los compuestos tuvieron un efecto mínimo.

Los compuestos **56** y **52** los que tuvieron una de potencia similar al rolipram $CI_{50} = 42.060 \pm 4.440 \mu\text{M}$; sin embargo no tuvieron la misma efectividad cuando se usó como sustrato GMPc lo que indica selectividad a inhibir el sitio catalítico de PDE's específico de AMPc como se ha reportado para el rolipram y la enoximona.

Como la presencia de PDE3 y PDE5 ha sido bien documentada en músculo liso vascular, tejido en el cual las pirido[2,3-*d*]pirimidinas fueron más activas, y ambas fosfodiesterasas pueden aumentar los niveles de AMPc y GMPc, se sugiere que **52**, **58** y **56** pueden provocar el efecto relajante del MSV de aorta de rata vía inhibición de alguna de estas PDE's.

- Evaluación de citotoxicidad en líneas cancerosas

Los compuestos que están sustituidos en la posición 5 y 7 por grupos aromáticos como el ferrocenilo y fenilo, no son citotóxicos, siendo necesario para esta condición de que en la posición 5 siempre haya un compuesto aromático.

Aunque los análogos evaluados no funcionen como citotóxicos o anti-cancerígenos, si dan una pauta a ser utilizados como vasorrelajantes por su nula toxicidad en células. No obstante de ninguna manera este se consideraría un estudio de toxicidad.

Bibliografía

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1022.
- 2) Arellano, I.; Sharma, P.; Arias, J. L.; Toscano, A.; Cabrera, A.; Rosas, N. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2007**, *266*, 294.
- 3) Gennaro, A. K. *Remington Farmacia*. 19 ed; Buenos Aires: Médica Panamericana; 1998: tomo I: 530-537
- 4) Anderson, G. L. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**; *22*, 1469.
- 5) Mont, N.; Teixidó, J.; Borrell, J. I.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5385.
- 6) Kajino, M.; Meguro, K. *Heterocycles* **1990**, *31*, 2153.
- 7) Chhabria, M. T. ; Srinivas, S.; Rajan, K. S.; Ravikumar, T. ; Rathnam, S. *Arzneimittel-Forschung* **2002**, *52*, 792-796.
- 8) Bagley, M. C.; Hughes, D. D.; Lloyd, R.; Powers, V. E. C. *Tetrahedron Lett* **2001**, *42*, 6585.
- 9) Devi, I.; Kumar, B. S. D.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8307.
- 10) Hamby, J. M.; Connolly, C. J. C.; Schroeder, M. C.; Winters, R. T.; Showalter, H. D. H.; Panek, R. L. *J. Med. Chem* **1997**, *40*, 2296.
- 11) Barvian, M.; Boschelli, D. H.; Cossrow, J.; Dobrusin, E.; Fattaey, A.; Fritsch, A.; Fry, D.; Harvey, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4606.
- 12) Sielecki, M.; Boylan, J. F.; Benfield, P. A.; Trainor, G. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1.
- 13) Gangjee, A.; Adair, O.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2447.
- 14) Gangjee, A.; Vasudevan, A.; Queener, S. F.; Kisliuk, R. L. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1438.
- 15) Lowe, J. A.; Archer, R. L.; Chapin, D. S.; Cheng, J. B.; Helweg, D.; Johnson, J. L.; Koe, B. K.; Lebel, I. A.; Moore, P. F.; Nielsen, J. A.; Russo, L. L.; Shirley, J. T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 624.
- 16) Nam, G.; Yoon, C. M.; Kim, E.; Rhee, C. K.; Kim, J. H.; Shin, J. H.; Kim, S. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 611.
- 17) Draheim, R.; Egerland, U.; Rundfeldt, C. *J. Pharm. Exp. Therapeut.* **2003**, *308*, 555.
- 18) Pitts, W. J.; Barbosa, J. WO/2002/102315 Quinazoline and pyrido[2,3-*d*]pyrimidina inhibitors of phosphodiesterase (PDE) 7.
- 19) Bulicz, J.; Bertarelli, D. C. G.; Baumert, D.; Fulle, F.; Muller, C. E.; Heber, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2837.
- 20) Srivastava, P.; Saxena, A. S.; Ram, V. J. *Synthesis* **2000**, *4*, 541.
- 21) Bae, J. W.; Lee, S. H.; Cho, Y. J.; Jung, Y. J.; Hwang, H. J.; Yoon, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5899.
- 22) Chan, J.; Faul, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3361.
- 23) Rosas, N.; Sharma, P.; Álvarez, C.; Cabrera, A.; Ramírez, R.; Delgado, A.; Arzoumanian, H. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2341.
- 24) Ramírez H. R. Síntesis de 1,3-dimetilpirido[2,3-*d*]pirimidinas-2,4-dionas-5,7-disustituídas; UNAM: México, D. F. **2000**
- 25) Champdoré, M.; Fabio, G. D.; Messere, A.; Montesarchio, D.; Piccialli, G.; Loddo, R.; La Colla, M.; La Colla, P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6555.
- 26) Horikoshi, R.; Nambu, C.; Mochida, T. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6868.

- 27) Song, H.; Li, X.; Long, Y.; Schatte, G.; Kraatz, H. B. *Dalton Trans.*, **2006**, 4696.
- 28) Xu, C.; Yang, L.; Bhandari, A.; Holmes, C. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4885.
- 29) Fernández, E.; Sánchez, G.; Navarrete, E.; Alcázar, F. *Ars. Pharm.* **2004**, *45*, 111.
- 30) Gasparotto, V.; Castagliuolo, I.; Chiarello, G.; Pezzi, V.; Montanaro, D.; Brun, P.; Palú, G.; Viola, G.; Ferlin, M. G. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 1910.
- 31) Oshiro, Y.; Sakurai, Y.; Sato, S.; Kurahashi, N.; Tanaka, T.; Kikuchi, T.; Tottori, K.; Uwahodo, Y.; Miwa, T.; Nishi, T. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 177.
- 32) Barraja, P.; Diana, P.; Montalbano, A.; Dattolo, G.; Cirrincione, G.; Viola, G.; Vedaldi, D.; Acqua, F. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *14*, 8712.
- 33) Sato, M.; Motomura, T.; Aramaki, H.; Matsuda, T.; Yamashita, M.; Ito, Y.; Kawakami, H.; Matsuzaki, Y.; Watanabe, W.; Yamataka, K.; Ikeda, S.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Shinkai, H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1506.
- 34) Butenschön, I.; Möller, K.; Hänsel, W. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1249.
- 35) Cairns, H.; Cox, D.; Gould, K. J.; Ingall, A. H.; Suschitzky, J. L. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1832.
- 36) Gould, K. J.; Manners, C. N.; Payling, D. W.; Suschitzky, J. L.; Wells, E. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1445.
- 37) Magesh, C. J.; Makesh, S. V.; Perumal, P. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2035.
- 38) Edwards, J. P.; Higuchi, R. I.; Winn, D. T.; Pooley, C. L. F.; Caferro, T. R.; Hamann, L. G.; Zhi, L.; Marschke, K. B.; Goldman, M. E.; Jones, T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1003.
- 39) Kalita, P. K.; Baruah, B.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7779.
- 40) McLaughlin, M. J.; Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1049.
- 41) Li, J.; Kung, D. W.; Griffith, D. A. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 3876.
- 42) Hsiao Y.; Rivera, N. R.; Yasuda, N.; Hughes, D. L.; Reider P.J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1101.
- 43) Manley, P. J.; Bilodeau, M. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2433.
- 44) Ullrich, T.; Giraud, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4207.
- 45) Nair, V.; Treasa, P. M.; Jayan, C. N.; Rath, N. P.; Vairamani, M.; Prabhakar, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7711.
- 46) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, R. S.; Kumar, S. K.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7891.
- 47) Kamal, A.; Prasad, B. R.; Ramana, A. V.; Babu, A. H.; Reddy, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3507.
- 48) Nagaiah, K.; Sreenu, D.; Rao, R. S.; Vashishta, G.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4409.
- 49) Da Matta, A. S. D.; De Oliveira, C. D.; Romeiro, G. A. *Heterocycl. Commun.* **2000**, *6*, 511.
- 50) Razzaq, T.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2513.
- 51) Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, B.; Nath, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1609.
- 52) Singh, M. K.; Chandra, A.; Singh, B.; Singh, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5987.
- 53) Rosas, N.; Sharma, P.; Cabrera, A.; Pénieres, G.; García, J. L.; Maldonado, L. A. *Heterocycles*, **2003**, *60*, 2631.

- 54) Gál, E.; Cristea, C.; Silaghi-Dumitrescu, L.; Lovász, T.; Csámpai, A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9938.
- 55) Zora, M.; Veliöğlu, M. O. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2159.
- 56) Butler, I. R.; Brassington, D. S.; Bromley, R. A.; Licence, P.; Wrench, J. *Polyhedron* **1996**, *15*, 4087.
- 57) Pellegrini, S.; Grad, J. N.; Bousquet, T.; Pélineski, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1742.
- 58) Tu, S. J.; Yan, S.; Cao, X. D.; Wu, S. S.; Zhang, X. H.; Hao, W.J.; Han, Z.G.; Shi, F. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 91.
- 59) Gómez-Arrayás, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7674.
- 60) Çevik, E.; Şenel, M.; Abasıyanık, M. F. *Current Applied Physics* **2010**, *10*, 1313.
- 61) Gielen, M.; Tiekink, E. R. T. *Metallotherapeutic Drugs and Metal-based Diagnostic Agents. The use of metals in medicine*; John Wiley & Sons Ltd: Chichester UK, **2005**; p 180.
- 62) Fouda, M. F. R., Abd-Elzaher, M. M., Abdelsamaia, R. A. Labib, A. A. *Appl. Organometal. Chem.* **2007**, *21*, 613.
- 63) Carraher, C. E.; Pittman, C. U. *Organometallic Compounds in Biomedical Applications*; Florida Atlantic University: Florida, **2004**; p1-18.
- 64) Top, S.; Vessieres, A.; Cabestaing, C.; Laios, I.; Leclereq, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637-639*, 500.
- 65) Hocek, M.; Stepnicka, P.; Ludvik, J.; Císarová, I.; Votruba, I.; Reha, D.; Hobza, P. *Chem Eur.* **2004**, *10*, 2058.
- 66) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275.
- 67) Blackmond, D. G.; Armstrong, A.; Coombe, V.; Wells, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3798.
- 68) Rosas, N.; Cabrera, A.; Sharma, P.; Arias, J. L.; García, J. L.; Arzoumanian, H. J. *J. Mol. Catal.* **2000**, *156*, 103.
- 69) Cao, H.; Wang, X.; Jiang, H.; Zhu, Q.; Zhang, M.; Liu, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11623.
- 70) Glotova, T. E.; Dvorko, M. Y.; Albanov, A. I.; Protsuk, N. I.; *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 121.
- 71) Shchukin, A. O.; Vasilyev, A. V. *Applied Catalysis A: General* **2008**, *336*, 140.
- 72) Trost, B. M.; Bertogg, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 511.
- 73) Waldo, J. P.; Mehta, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6666.
- 74) Bernini, R.; Fabrizi, G.; Sferrazza, A.; Cacchi, S. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8222.
- 75) Palimkar, S. S.; More, V. S.; Srinivasan, K. V.; *Synthetic Communications*, **2008**, *38*, 1456.
- 76) Stepnicka, P.; Trojan, L.; Kubista, J.; Ludvík, J. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637-639*, 291.
- 77) Arzoumanian, H.; Jean, M.; Nuel, D.; Cabrera, A.; García-Gutiérrez, J. L.; Rosas, N. *Organometallics* **1995**, *14*, 5438.
- 78) Arzoumanian, H.; Jean, M.; Nuel, D.; García, J. L.; Rosas, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 2726.

- 79) Rosas, N.; Sharma, P.; Álvarez, C.; Cabrera, A.; Ramírez, R.; Delgado, A.; Arzoumanian, H. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2341.
- 80) Rosas, N.; Sharma, P.; Álvarez, C.; Gómez, E.; Gutiérrez, Y.; Méndez, M.; Toscano, R. A.; Maldonado, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8019.
- 81) Rosas, N.; Salmon, M.; Sharma, P.; Álvarez, C.; Ramírez, R.; García, J. L.; Arzoumanian, H. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1493.
- 82) Tohda, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N. *Synthesis* **1977**, *11*, 777.
- 83) Eberhard, M. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2125.
- 84) Cox, R. J.; Ritson, D. J.; Dane, T. A.; Berge, J.; Charmant, J. P. H.; Kantacha, A. *Chem. Commun.* **2005**, 1037.
- 85) Palimkar, S. S.; Kumar, P. H.; Jogdand, N. R.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5527.
- 86) Chen, L.; Li, C. *J. Org. Lett.* **2004**, *6*, 3151.
- 87) Mohamed, S.; Ahmed, M.; Mori, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3057.
- 88) Bishop, B. C.; Brands, K. M. J.; Gibb, A. D.; Kennedy, D. J. *Synthesis* **2004**, 43.
- 89) Plazuk, D.; Zakrzewski, J. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1802.
- 90) Brown, H. C.; Racherla, U. S.; Singh, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2411.
- 91) Kunishima, M.; Nakata, D.; Tanaka, S.; Hioki, K.; Tani, S. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9927.
- 92) Juxing, Y.; Xiaojun, W.; Yongmin, L.; Xiaoli, W.; Baohua, C.; Yongxiang, Ma. *Synthesis* **2004**, *3*, 331.
- 93) Lv, Q. R.; Meng, X.; Wu, J. S.; Gao, Y. J.; Li, C. L.; Zhu, Q. Q.; Chen, B. H. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 2127.
- 94) Wenbing, M.; Xiaolong, Li.; Yang, J.; Liu, Z.; Chen, B.; Pan, X. *Synthesis* **2006**, *15*, 2489.
- 95) (a) Valla, A.; Valla, B.; Cartier, D.; Le Guillou, R.; Labia, R.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6671; (b) Popov, S. A.; Gatilov, Y. V.; Rybalova, T. V.; Tkachev, A. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 233.
- 96) (a) Cimarelli, C.; Giuli, S.; Palmieri, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1308. (b) Cimarelli, C.; Giuli, S.; Palmieri, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1017–1022
- 97) Singh, K.; Singh, J.; Singh, H. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 935.
- 98) Nawwar, G. A. M.; Osman, S. A.; El-Bayanki, K. A. M.; Elgemeie, G. E. H.; Elnagdi, M. H. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2983.
- 99) Al-Omran, F.; El-Khair, A. A.; Elnagdi, M. H. *J. Chem. Research (S)* **1998**, 798.
- 100) Kepe, V.; Kocevar, M.; Polanc, S. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1707.
- 101) Cunha, S.; Damasceno, F.; Ferrari, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5795.
- 102) Wu, Y. M.; Li, Y.; Deng, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5357.
- 103) Calle, M.; Calvo, L. A.; González-Ortega, A.; González-Nogal, A. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 611.
- 104) Missio, L. J.; Braibante, H. S.; Braibante, M. E. F. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1243.
- 105) Shi, Y. C.; Sui, C. X.; Song, H. B.; Jian, P. M.; *J. Coord. Chem.* **2005**, *58*, 363.
- 106) Garro, J. C.; Zamarbidea, G. N.; Estrada, M. R.; Vertb, F. T.; Ponce, C. A. *J. Molecul. Struct.: Theochem* **2003**, 666–667, 617.

- 107) Elassar, A. A.; El-Khair, A. A.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463.
- 108) (a) Gogoi, S.; Bhuyan, R.; Barua, N. C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2811; (b) Yadav, J. S.; Kumar, V. N.; Rao, R. S.; Priyadarshini, A. D.; Rao, P. P.; Reddy, B. V. S.; Nagaiah, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *256*, 234.
- 109) a) Lowe, W.; Braun, B.; Muller, B. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1577. b) Epifano, F.; Genovese, S.; Curini, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2717.
- 110) Valduga, C. J.; Squizani, A.; Braibante, H. S.; Braibante, M. E. F. *Synthesis* **1998**, 1019.
- 111) Hegde, S. G.; Jones, C. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1501.
- 112) Friary, J. R.; Seidl, V.; Schwerdt, H. J.; Cohen, P. M.; Hou, D.; Nafissi, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7169.
- 113) Batori, S.; Dopp, D.; Messmer, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4699.
- 114) Fuentealba, M.; Trujillo, A.; Hamon, J. R.; Carrillo, D.; Manzur, C. *J. Mol. Struct.* **2008**, *881*, 76
- 115) Austin, R.; bonnert, R.; Hunt, F.; Nikitidis, G.; Sanganee, H.; Sjö, P.; Warner, D. WO2007/108750. Pyridopyrimidine derivatives and their use as PDE4 inhibitors
- 116) Hourani, S. M.O.; Boon, K.; Fooks, H. M.; Prentice, D. J. *British J. Pharmacol.* **2001**, *133*, 833.
- 117) Barnes, P. J. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1998**, *158*, S123.
- 118) Silva, C. L. M.; Noél, F.; Barreiro, E. J. *Br. J. Pharmacol.* **2002**, *135*, 293.
- 119) Sawanishi, H.; Suzuki, H.; Yamamoto, S.; Waki, Y.; Kasugai, S.; Ohya, K.; Suzuki, N.; Miyamoto, K.; Takagi, K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3248.
- 120) Aoki, M.; Kobayashi, M.; Ishikawa, J.; Saita, Y.; Terai, Y.; Takayama, K.; Miyata, K.; Yamada, T. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **2000**, *295*, 255.
- 121) Rodríguez-Ramos, F.; González-Andrade, M.; Navarrete, A. *J. Pharm. Pharmacol.* **2011**, *63*, 926.
- 122) Tesis de Licenciatura. Edith Mendoza Tenorio, UNAM, 2009
- 123) Chinchilla, R., Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.
- 124) Arellano, I.; Sharma, P.; Cabrera, A.; Pérez, D.; Arias, J. L.; Rosas, N. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3823.
- 125) Hu, R. J.; Lei, M.; Xiong, H. S.; Mu, X.; Wang, Y. G.; Yin, X. F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 387.
- 126) Noguera, M. A.; Ivorra, M. D.; Lugnier, C.; D'Ocon, P. *Arch. Pharmacol.* **2001**, *363*, 612.
- 127) Navarrete-Vázquez, G.; Hidalgo-Figueroa, S.; Torres-Piedra, M.; Vergara-Galicia, J.; Rivera-Leyva, J. C.; Estrada-Soto, S.; León-Rivera I.; Aguilar-Guardarrama, B.; Rios-Gómez, Y.; Villalobos-Molina, R.; Ibarra-Barajas, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3985.
- 128) Jacques, B.; Tranchier, J. P.; Much, F. R.; Rose, E. *Organometallics* **2004**, *23*, 184.
- 129) Fuentealba, M.; Trujillo, A.; Hamon, J. R.; Carrillo, D.; Manssur, C. *J. Mol. Struct.* **2008**, *881*, 76.

Anexo

8. ANEXOS

Congreso derivado de la investigación del presente proyecto:

Ferrocenil, alquil y aril pirido[2,3-*d*]pirimidinas como relajantes de músculo liso vascular de aorta de rata e inhibidores de fosfodiesterasas. Arellano-Jiménez I., Rodríguez-Ramos F., Navarrete-Castro A., Rosas-Espinosa N., Sharma P.

XXXII Congreso Nacional de Farmacología, Junio 2009, Oaxtepec Morelos.

Publicaciones derivadas del proyecto de investigación:

- Arellano, I.; Sharma, P.; Cabrera, A.; Pérez, D.; Arias, J. L.; Rosas, N. J. *Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3823.

- Arellano, I.; Sharma, P.; Rubio-Perez, L.; Cabrera, A, Rosas, N.; Toscano, A. J. *Organomet. Chem.* **2012**, *700*, 29.

- Ivonne Arellano, Noe Rosas, Pankaj Sharma, Martín Gonzáles-Andrade, Andrés Navarrete, and Fernando Rodríguez-Ramos. Vasorelaxant effect of ferrocenyl, alkyl and aryl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidines on rat aorta vascular smooth muscle via phosphodiesterase inhibition. Para ser enviado a la revista *Bioorganic & Medicinal Chemistry*

Contenido

INTRODUCCIÓN	1
1. ANTECEDENTES	3
1.1 Ferrocenil-heterociclos.....	3
1.1.1 Ferrocenil-pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas	3
1.1.2 Ferrocenil-pirano[3,2- <i>g</i>]quinolinonas	6
1.2 Ferroceno	10
1.3 Sistema catalítico.....	12
1.4 α -Alquinilcetonas	13
1.5 Ferrocenil- β -enaminocetonas	18
1.6 Evaluación biológica de los compuestos pirimidínicos	22
1.6.1 Inhibición de fosfodiesterasas y relajación de músculo liso	22
1.6.2 Citotoxicidad en líneas celulares cancerosas.....	24
2. OBJETIVOS	26
2.1 Objetivo general.....	26
2.2 Objetivos particulares	26
3. HIPÓTESIS	27
4. EXPERIMENTAL.....	28
4.1 α -Alquinilcetonas	29
4.1.1 Método general A	30
4.1.2 Método general B	30
4.1.3 Método general C	30
4.1.4 Productos obtenidos, espectroscopía	31
4.2 Ferrocenil-pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas.....	44
4.2.1 Método general	44
4.2.2 Productos obtenidos, espectroscopía	45
4.3 Formación de ferrocenil- β -enaminocetonas.....	48
4.3.1 Método general	48
4.3.2 Productos obtenidos, espectroscopía	49
4.4 Síntesis de ferrocenil- β -enaminocetonas.....	55
4.4.1 Método general	55
4.4.2 Productos obtenidos, espectroscopía	55
4.5 Ferrocenil-pirano[3,2- <i>g</i>]quinolinonas	67
4.5.1 Método general	67
4.5.2 Productos obtenidos, espectroscopía	68
4.6 Evaluación biológica	79
4.6.1 Inhibición de fosfodiesterasas y relajación de músculo liso	79
4.6.2 Evaluación de citotoxicidad en líneas cancerosas	81
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	82
5.1 α -Alquinilcetonas	82
5.2 Ferrocenil-pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas y formación de ferrocenil- β -enamino- cetonas.....	92
5.3 Síntesis de ferrocenil- β -enaminocetonas.....	101
5.4 Ferrocenil-pirano[3,2- <i>g</i>]quinolinonas	111
5.5 Ferrocenil-[1,8]naftiridinas	123
5.6 Evaluación biológica	126

5.6.1 Inhibición de fosfodiesterasas y relajación de músculo liso	126
5.6.2 Citotoxicidad en líneas celulares cancerosas.....	135
6. CONCLUSIONES.....	137
7. BIBLIOGRAFÍA	139
8. ANEXOS	144



Synthesis of ferrocenyl- β -enamino ketones: A search of ferrocenylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines using a $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{NaOH}/\text{KCN}$ system as catalytic precursor

Ivonne Arellano^a, Pankaj Sharma^a, Armando Cabrera^a, Diego Pérez^a, José L. Arias^b, Noé Rosas^{a,*}

^a Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México DF, Mexico

^b Departamento de Química, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, 54700 México, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 June 2009

Received in revised form 7 July 2009

Accepted 8 July 2009

Available online 31 August 2009

Keywords:

Ferrocenyl- β -enamino ketones

Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Aqueous catalytic system

Nickel

ABSTRACT

New ferrocenyl- β -enamino ketones (**1–6**), were obtained from 6-amino-1,3-dimethyluracil and several ferrocenyl- α -ketoalkynes via MeNH^- anion in a monophasic aqueous system containing $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{CO}/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{KCN}$ are described. A mechanism for obtaining of β -enamino ketones is suggested.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

β -Enamino ketones are versatile synthetic intermediates for the synthesis of several natural products [1], γ -aminoalcohols [2] and different heterocyclic compounds such as pyridones, pyrimidones, pyranones, isoquinolines [3], and present interesting pharmacological properties such as anticonvulsants and are pharmacophores for other several drugs [4]. These β -enamino ketones can be synthesized in variety of ways [3b] and the most common method includes the condensation of amines with β -dicarbonyl compounds under homogeneous or heterogeneous catalytic conditions [5]. Though variety of β -enamino ketones are reported in literature, ferrocenyl- β -enamino ketone, where the ferrocenyl group is linked to the nucleophilic side of the molecule, is unknown. On the other hand ferrocenyl group has been widely used in the design or redesign of drugs that can result favorable changes in their biological activities [6–9]. In view of the above it is worth while to prepare some new ferrocenyl- β -enamino ketones.

2. Results and discussion

New ferrocenyl- β -enamino ketones obtained in this work (Table 1) are characterized by various physicochemical techniques. In the IR spectra of all the synthesized ferrocenyl- β -enamino ketones, C=O and C=C vibrations are observed. A weak band at

3095 cm^{-1} can be attributed to the stretching vibration of the hydrogen bonded enamine N–H group. This band appears at a lower frequency as a consequence of N–H...O=C intramolecular interaction. A similar observation has been reported earlier [10]. In these compounds the N–H stretching vibration appears at lower frequency due to the presence of electron donor ferrocenyl moiety at the nucleophilic side of the compounds in comparison to the N–H vibration observed for similar ferrocenyl enamines (3203 cm^{-1}) where the ferrocenyl moiety is at the electrophilic side [10]. IR spectrum of compound (**1**) in CHCl_3 shows C=O vibration at 1592 cm^{-1} , suggesting the presence of α,β unsaturated carbonyl system. In the mass spectra of all the compounds, molecular ion peaks are observed along with the loss of cyclopentadienyl fragment $[\text{M}-65]^+$ which corresponds to base peak in the fragmentation pattern. ^1H NMR spectra of all the compounds present similar chemical shifts pattern for ferrocenyl group. In all the compounds a singlet appearing at $\sim 11.85\text{ ppm}$ and doublet appearing at $\sim 3.13\text{ ppm}$ can be assigned to the aminic protons. The appearance of NH proton at higher chemical shift is due to the presence of intramolecular H-bonding. This observation also confirms the absence of the imine form in these compounds. The absence of two sets of signals in IR and NMR spectra for these compounds confirms the existence of only enamino configuration, contrary to the doubling of signals observed earlier in similar compounds [10]. In the ^{13}C NMR spectra of all these compounds a signal at $186\text{--}187\text{ ppm}$ can be assigned to the carbonyl group.

In the case of 1-*p*-methoxy-phenyl-3-methylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (**1**), the molecular structure was unambiguously established by X-ray crystallography and exists as *Z*-*s*-*Z* configura-

* Corresponding author. Tel.: +52 56224556; fax: +52 56162203.

E-mail address: noe@servidor.unam.mx (N. Rosas).

Table 1
Ferrocenyl β -enamino ketones.

Entry	Ferrocenyl- α -ketoalkynes	Uracil	Ferrocenyl- β -enamino ketones	Yield %
1		6-Amino-1,3-dimethyluracil		75
2		6-Amino-1,3-dimethyluracil		74
3		6-Amino-1,3-dimethyluracil		80
4		6-Amino-1,3-dimethyluracil		72
5		6-Amino-1,3-dimethyluracil		78
6		6-Amino-1,3-dipropyluracil		72

Reaction conditions: Time 15 min; temperature 55 °C; $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{CO}/5\text{N NaOH}/\text{KCN}$; yielding 7-ferrocenyl-2,4-dioxypyrido[2,3-*d*]pyrimidines <5%. No reaction without $(\text{NiCN})_2/\text{CO}/\text{KCN}$ for 24 h. at 55 °C. Fc = Ferrocenyl group.

tion as shown in Fig. 1. Crystal data and selected bond lengths and angles for **1** are given in Table 2 and 3, respectively. The compound is monomeric and crystallizes in the space group $P2_1$ with Flack parameter $-0.041(18)$. This compound crystallizes with two independent molecules per asymmetric unit and presents an intramolecular $\text{N}\cdots\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ hydrogen bond. The $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ atoms are planar and the bond lengths indicate electron delocalization. $\text{C}(3)-\text{C}(10)$ bond is a typical sp^2-sp^2 single bond, suggesting that the cyclopentadienyl ring is not involved in the conjugation.

Previously our group has reported that at room temperature in the presence of a nickel catalytic system *viz* $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{CO}/\text{KCN}/\text{NaOH}$, reaction of ferrocenyl- α -ketoalkynes and 6-amino-1,3 dimethyluracil yield 7-ferrocenyl-2,4-dioxypyrido[2,3-*d*]pyrimidines [11]. But in this work, increasing the temperature from 25° at

55 °C, an anionic specie MeNH^- is formed by the decomposition of 6-amino-1,3-dimethyluracil which is facilitated by the another anionic catalytic specie $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{-4}$, obtaining the corresponding ferrocenyl- β -enamino ketones as is shown in Scheme 1. Ferrocenylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines were also obtained but in very low yields (5%) at this temperature. But in the absence of $\text{Ni}(\text{CN})_2$, CO and KCN catalytic system, no reaction occurred even after 24 h.

A plausible two steps pathway can be envisaged for the preparation of ferrocenyl- β -enamino ketones.

The first step involves the retrocondensation of 6-amino-1,3-dimethyluracil affording *N,N'*-dimethylurea and cyanoacetate ion [12] (Scheme 2). The second step involves a nucleophilic attack of $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{-4}$, formed *in situ* in basic media, on the *N,N'*-dimethylurea, affording the methylamide MeNH^- [13]. This anion after the

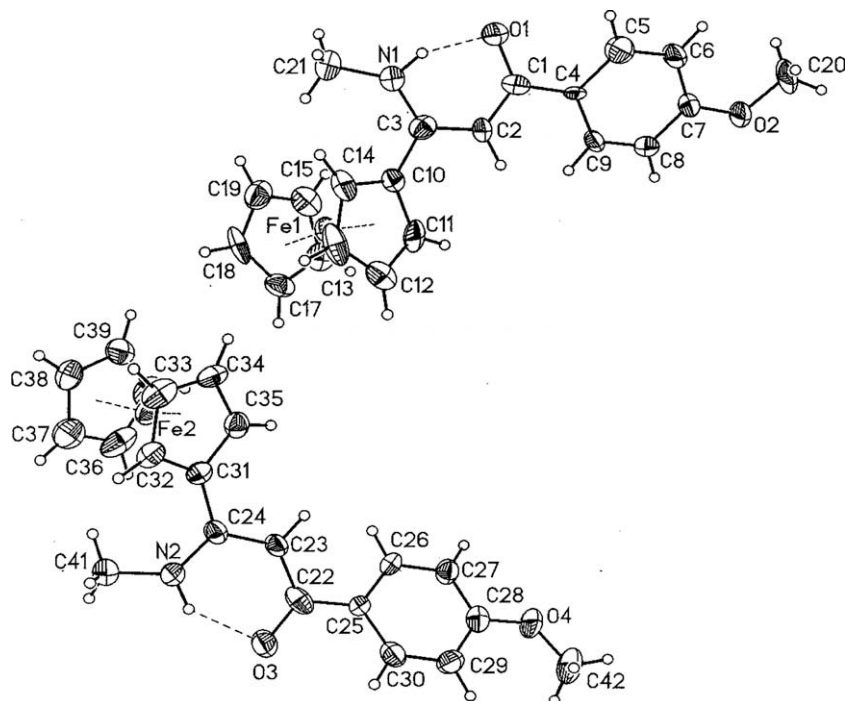
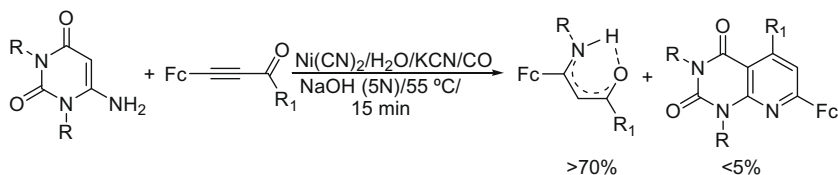


Fig. 1. ORTEP diagram of 1-*p*-methoxy-phenyl-3-methylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (**1**).

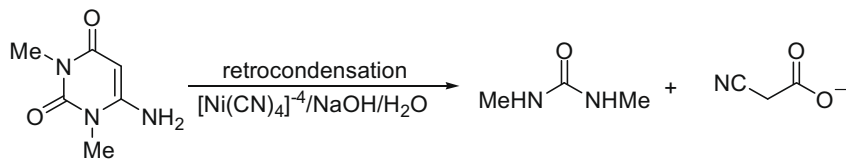
Table 2

Crystallographic data for compounds (**1**).

Parameter	Compound (1)	Parameter	Compound (1)
Empirical formula	C ₂₁ H ₂₁ FeNO ₂	Z	4
Formula weight	375.24	D _{calc} (Mg/m ³)	1.400
Crystal color	Red prism	λ (mm ⁻¹)	0.860
Crystal system	Monoclinic	2θ (°)	1.81–25.35
Space group	P2 ₁	Reflections collected	14 810
Crystal size (mm)	0.34 × 0.13 × 0.03	Independent reflections	6486
a (Å)	11.4202(13)	R _{int}	0.0708
b (Å)	8.813(1)	R ₁ [I > 2σ(I)]	0.0560
c (Å)	17.962(2)	wR ₂	0.0801
α (°)	90	Goodness-of-fit (GOF)	0.808
β (°)	99.912(2)	Flacks parameter	−0.041(18)
γ (°)	90	Max/min Δρ (e Å ⁻³)	0.577/−0.321
V (Å ³)	1780.9(3)		



Scheme 1.



Scheme 2.

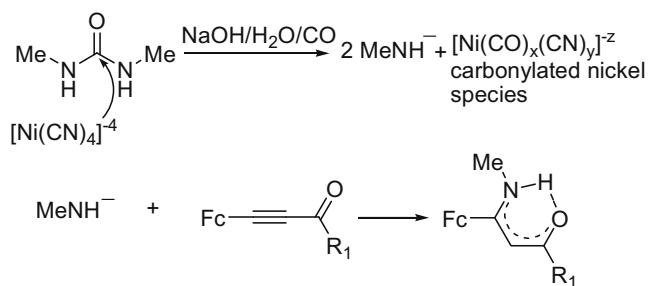


Table 3
Selected bond length (Å) and selected bond angles (°) for the compounds (1).

Angles (°)		Bond length (Å)	
O(1)–C(1)–C(2)	121.4(6)	O(1)–C(1)	1.286(6)
N(1)–C(3)–C(2)	120.1(5)	C(1)–C(2)	1.404(7)
C(3)–C(2)–C(1)	125.8(6)	C(2)–C(3)	1.382(7)
O(3)–C(22)–C(23)	120.3(6)	C(3)–N(1)	1.322(7)
N(2)–C(24)–C(23)	118.5(5)	O(3)–C(22)	1.262(6)
C(24)–C(23)–C(22)	126.5(5)	C(22)–C(23)	1.442(7)
C(2)–C(3)–C(10)	118.7(5)	C(23)–C(24)	1.387(7)
C(23)–C(24)–C(31)	120.2(5)	C(24)–N(2)	1.343(6)

1,2-addition to ferrocenyl- α -ketoalkynes yields the ferrocenyl- β -enamino ketones (Scheme 3).

In order to confirm that alkylamide ion is the nucleophilic species is formed in the second step, the reaction is carried out using 6-amino-1,3-dipropyluracil, instead of 6-amino-1,3-dimethyluracil with 1-*p*-methoxy-phenyl-3-ferrocenyl-propynone yielding 1-*p*-methoxy-phenyl-3-propylamino-3-ferrocenyl-2-propenone, (entry 6, Table 1).

In summary, we found a new one pot method to prepare ferrocenyl- β -enamino ketones from 6-amino-1,3-disubstituted uracil derivatives and several ferrocenyl- α -ketoalkynes, these reactions can be performed in water with mild conditions in the presence of Ni catalyst.

3. Experimental

3.1. General procedure

A 5 N NaOH solution (25 mL) was saturated by slowly bubbling CO at room temperature for 30 min. To the solution was then added 2 mmol of Ni(CN)₂·4H₂O and stirred under a CO atmosphere until a pale yellow solution was obtained. Addition of 15 mmol of KCN resulted in a color change to orange. The 6-amino-1,3-disubstituted uracil (5 mmol) and the ferrocenyl- α -ketoalkynes [6] (5 mmol) were added keeping the temperature at 55 °C, the mixture was stirred for 15 min. The evolution of the reaction was followed by TLC. The reaction products were quantified in a Hewlett Packard 5870 until the end of reaction. After the usual workup the products were purified by crystallization.

3.2. X-ray crystallography

The X-ray intensity data were measured at 298 K on a Bruker Smart APEX CCD-based X-ray diffractometer using a monochromatized Mo K α radiation (λ 0.71073 Å). The detector was placed at a distance of 4.837 cm from the crystal. Analysis of the data showed negligible decays during data collections. An analytical face indexed absorption correction was applied. Crystal structure was refined by full-matrix least squares. SMART software (data collection

and data reduction) and SHELXTL were used for solution and refinement of the structure.

3.3. 1-*p*-Methoxyphenyl-3-methylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (1)

The product was obtained as described in the general procedure as an orange solid (75%); Empirical formula: C₂₁H₂₁NO₂Fe; mp. 123 °C; IR (CHCl₃ solution, selected, cm⁻¹) 1326 (OMe), 1592 (C=O), 3095 (N–H); Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 375 (66) [M]⁺, 310 (100) [M–cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 3.13 (d, 3H, *J* = 5.5 Hz, NCH₃), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.23 (s, 5H, cp-ring), 4.42 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, cp-ring), 4.61 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, ring–cp), 6.18 (s, 1H, C=CH), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3,5-phenyl), 7.89 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 2,6-phenyl), 11.80 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 31.7 (CH₃N), 55.4 (*p*-OCH₃-phenyl), 69.7, 70.3, 70.4, 79.3 (C, cp-ring), 92.6 (C=C–CO), 113.5 (2C, 3,5-phenyl), 128.5 (1C, 1-phenyl), 133.8 (2C, 2,6-phenyl), 161.5 (1C, 4-phenyl), 166.9 (C=C), 185.8 (C=O).

3.4. 1-3,5-Dimethoxyphenyl-3-methylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (2)

The product was obtained as described in the general procedure as an orange solid (74%); Empirical formula: C₂₂H₂₃NO₃Fe; mp. 140 °C; IR (CHCl₃ solution, selected, cm⁻¹) 1320 (OMe), 1548 (C=C), 1592 (C=O), 3092 (N–H); Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 405 (54) [M]⁺, 340 (100) [M–cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 3.15 (d, 3H, *J* = 5.5 Hz, NCH₃), 3.85 (s, 6H, OMe), 4.24 (s, 5H, cp-ring), 4.43 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, cp-ring), 4.61 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, ring–cp), 6.16 (s, 1H, C=CH), 6.55 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz, 4-phenyl), 7.07 (d, 2H, *J* = 2.2 Hz, 2,6-phenyl), 11.87 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 31.8 (CH₃N), 55.6 (3,5-OCH₃-phenyl), 69.9, 70.3, 70.4, 78.7 (C, cp-ring), 93.2 (C=C–CO), 102.7 (1C, 4-phenyl), 104.7 (2C, 2,6-phenyl), 143.5 (1C, 1-phenyl), 160.7 (2C, 3,5-phenyl), 167.8 (C=C), 185.9 (C=O).

3.5. 1-*m*-Methylphenyl-3-methylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (3)

The product was obtained as described in the general procedure as an orange solid (80%); Empirical formula: C₂₁H₂₁NOFe; mp. 71 °C; IR (CHCl₃ solution, selected, cm⁻¹) 1322 (OMe), 1592 (C=O), 3044 (N–H); Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 359 (56) [M]⁺, 294 (100) [M–cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.14 (d, 3H, *J* = 5.8 Hz, NCH₃), 4.23 (s, 5H cp-ring), 4.42 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, cp-ring), 4.61 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, ring–cp), 6.19 (s, 1H, C=CH), 7.24 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, 4-phenyl), 7.32 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, 5-phenyl), 7.70 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, 6-phenyl), 7.73 (s, 1H, 2-phenyl), 11.90 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 21.7 (*m*-CH₃-Phenyl), 31.8 (CH₃N), 69.9, 70.3, 70.4, 78.9 (C, cp-ring), 93.2 (C=C–CO), 123.9 (1C, 6-phenyl), 127.6 (1C, 5-phenyl), 128.2 (1C, 2-phenyl), 131.1 (1C, 4-phenyl), 137.9 (1C, 1-phenyl), 141.2 (1C, 3-phenyl), 167.5 (C=C), 186.8 (C=O).

3.6. 1-*p*-Ethylphenyl-3-methylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (4)

The product was obtained as described in the general procedure as an orange solid (72%); Empirical formula: C₂₂H₂₃NOFe; mp. 50 °C; IR (CHCl₃ solution, selected, cm⁻¹) 1324 (OMe), 1539 (C=C), 1592 (C=O); Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 373 (45) [M]⁺, 308 (100) [M–cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 1.26 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, CH₂CH₃), 2.70 (c, 2H, *J* = 15.1 Hz, CH₂CH₃), 3.13 (d, 3H, *J* = 5.5 Hz, NCH₃), 4.23 (s, 5H, ring–cp), 4.42 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, ring–cp), 4.61 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, ring–cp), 6.20 (s, 1H, C=CH), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 3,5-phenyl), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2,6-phenyl), 11.86 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 15.49

(CH₂CH₃), 28.84 (CH₃N), 31.79 (CH₂CH₃), 69.8, 70.3, 70.4, 79.3 (C, cp-ring), 92.9 (C=C–CO), 126.9 (2C, 3,5-phenyl), 127.8 (2C, 2,6-phenyl), 138.6 (1C, 1-phenyl), 146.9 (1C, 4-phenyl), 167.2 (C=C), 186.6 (C=O).

3.7. 1-Phenyl-3-methylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (5)

The product was obtained as described in the general procedure as an orange solid (78%); Empirical formula: C₂₀H₁₉NOFe; mp. 53 °C; IR (CHCl₃ solution, selected, cm⁻¹) 1591 (C=C), 1545 (C=O), 3089 (N–H); Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 345 (71) [M]⁺, 280 (100) [M–cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 3.15 (d, 3H, *J* = 5.2 Hz, NCH₃), 4.24 (s, 5H, cp-ring), 4.43 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, cp-ring), 4.62 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, ring-cp), 6.20 (s, 1H, C=CH), 7.43 (t, 3H, *J* = 3.3 Hz, phenyl), 7.90 (dd, 2H, *J* = 6.6 Hz, phenyl), 11.90 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 31.8 (CH₃N), 69.6, 70.1, 70.6, 78.8 (C, cp-ring), 92.9 (C=C–CO), 126.7, 126.9, 128.2, 128.4, 131.0, 141.2 (C-phenyl), 167.6 (C=C), 186.5 (C=O).

3.8. 1-*p*-Methoxy-phenyl-3-propylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (6)

The product was obtained as described in the general procedure as an orange solid (72%); Empirical formula: C₂₃H₂₅NO₂Fe; mp. 43 °C; IR (CHCl₃ solution, selected, cm⁻¹) 2926 (C=C), 1592 (C=O); Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 403 (48) [M]⁺, 338 (100) [M–cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 1.00 (t, 3H, *J* = 11.1 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.66 (sex, 2H, *J* = 10.7 Hz, CH₂CH₂CH₃), 3.44 (c, 2H, *J* = 19.3 Hz, NCH₂CH₂CH₃), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.23 (s, 5H cp-ring), 4.40 (t, 2H, *J* = 2.8 Hz, cp-ring), 4.58 (t, 2H, *J* = 2.7 Hz, ring-cp), 6.18 (s, 1H, C=CH), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 3,5-phenyl), 7.90 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 2,6-phenyl), 11.85 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 11.7 (CH₃CH₂CH₂N), 24.1 (CH₃CH₂CH₂N), 46.7 (CH₃CH₂CH₂N), 55.4 (*p*-OCH₃-phenyl), 69.6, 70.3, 70.4, 79.7 (C, cp-ring), 92.5 (C=C–CO), 113.5 (2C, 3,5-phenyl), 128.5 (C, 1-phenyl), 128.6 (2C, 2,6-phenyl), 161.4 (1C, 4-phenyl), 166.1 (C=C), 184.2 (C=O).

Acknowledgements

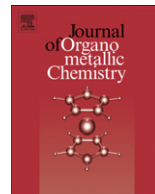
We thank to Dirección General de Asuntos del Personal Académico, DGAPA, Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, for financial support. Project No. IN 204507-3.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jorganchem.2009.07.017.

References

- [1] (a) A. Valla, B. Valla, D. Cartier, R. Le Guillou, R. Labia, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 6671; (b) S.A. Popov, Y.V. Gatilov, T.V. Rybalova, A.V. Tkachev, *Tetrahedron: Asymmetry* 14 (2003) 233.
- [2] C. Cimarelli, S. Giuli, G. Palmieri, *Tetrahedron: Asymmetry* 17 (2006) 1308.
- [3] (a) S. Cunha, F. Damasceno, J. Ferrari, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 5795; (b) A.A. Elassar, A.A. El-Khair, *Tetrahedron* 59 (2003) 8463.
- [4] (a) I.O. Edafiogho, K.V.V. Ananthalakshmi, S.B. Kombian, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 5266; (b) N.D. Eddington, D.S. Cox, R.R. Roberts, J.P. Stables, C.B. Powell, K.R. Scott, *Curr. Med. Chem.* 7 (2000) 417.
- [5] (a) S. Gogoi, R. Bhuyan, N.C. Barua, *Synth. Commun.* 35 (2005) 2811; (b) J.S. Yadav, V.N. Kumar, R.S. Rao, A.D. Priyadarshini, P.P. Rao, B.V.S. Reddy, K. Nagaiah, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 256 (2006) 234.
- [6] (a) J.C. Swarts, T.G. Vosloo, S.J. Cronje, W.C.D. Plessis, C.E.J. Van Rensburg, E. Kreft, J.E. Van Lier, *Anticancer Res.* 28 (2008) 2781; (b) V. Zsoldos-Mády, A. Csámpai, R. Szabó, E. Mészáros-Alapi, J. Pásztor, F. Hudecz, P. Sohár, *ChemMedChem* 1 (2006) 1119.
- [7] Dive, Ch. Biot, *ChemMedChem* 3 (2008) 383.
- [8] H. Yu, L. Shao, J. Fang, *J. Organomet. Chem.* 692 (2007) 991.
- [9] H. Chohan, M. Praveen, *Appl. Organomet. Chem.* 14 (2000) 376.
- [10] M. Fuentealba, A. Trujillo, J.R. Hamon, D. Carrillo, C. Manssur, *J. Mol. Struct.* 881 (2008) 76.
- [11] I. Arellano, P. Sharma, J.L. Arias, A. Toscano, A. Cabrera, N. Rosas, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 266 (2007) 294.
- [12] I. Devi, P. Bhuyan, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 5727.
- [13] A.M. Barrios, S.J. Lippard, *Inorg. Chem.* 40 (2001) 1250.



Synthesis of new 7-ferrocenyl- β -enaminone-coumarins and ferrocenyl-pyrano [3,2-*g*]quinolin-2-ones from coumarin and ferrocenyl- α -ketoalkynes using $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{CO}/\text{KCN}$ aqueous catalytic system

Ivonne Arellano, Pankaj Sharma*, Laura Rubio-Perez, Armando Cabrera, Noé Rosas, A. Toscano

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Coyoacan, 04510 México D.F, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 October 2011
Received in revised form
11 November 2011
Accepted 14 November 2011

Keywords:

Ferrocenyl- β -enaminone-coumarins
2*H*-Chromen-2-one
Pyrano[3,2-*g*]quinolinones
Aqueous catalytic system
Nickel

ABSTRACT

New ferrocenyl- β -enaminone-coumarins (**1a–5a**) and ferrocenyl-pyrano[3,2-*g*]quinolin-2-ones (**1b–5b**) were obtained through a heterocyclization reaction from 7-amino-4-methyl-2*H*-chromen-2-one and several ferrocenyl- α -ketoalkynes in a nickel homogeneous aqueous catalytic system formed by $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{CO}/\text{NaOH}/\text{KCN}$. In the absence of this catalytic system neither ferrocenyl substituted chromenone nor ferrocenyl-heterocycle was obtained. A possible mechanism is suggested for the synthesis of β -enaminone-coumarins and pyrano[3,2-*g*]quinolinones. Molecular structure of 7-(1-ferrocenyl-3-(4-bromophenyl)-3-oxoprop-1-enylamino)-4-methyl-2*H*-chromen-2-one (**5a**) has been determined.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Quinolinones are important compounds that are used as drugs [1–6] more specifically, pyrano-quinolinones show interesting biological activity such as immunosuppressors [7], antiallergics [8,9], antibacterials [10], androgen receptor agonists for the treatment of prostate cancer [11], and also form a part of several natural alkaloids [10,12–14].

Different methods are reported for the synthesis of quinolinones. Diels–Alder reactions of aryl amines with different dienophiles in the presence of an acid catalyst [10,14–17]; cyclocondensation of aromatic amines with malonates [18,19], intramolecular cyclizations of substituted quinolones and coumarins [20,21], are some of the reported routes to synthesize quinolinones. These kind of reactions are carried out in organic solvent, solvent free or in water but carried out generally in more than two reaction steps.

Previously our group has reported one pot catalytic synthesis of alkyl/phenyl substituted 2*H*-pyrano[3,2-*g*]quinolin-2-ones [22] (Fig. 1) from α -ketoalkynes and 7-amino-4-methyl-coumarin, using $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{-4}$ as a catalytic specie, formed *in situ* in the $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{CO}/\text{KCN}$ aqueous system [23]. Similarly

enaminones are versatile reagents and have wide utility in heterocyclic synthesis. Though a variety of enaminones are reported, enaminone-coumarins are lesser known and ferrocenyl substituted enaminone-coumarins are unknown in literature.

On the other hand ferrocenyl group has been widely used in the design or redesign of drugs that can result favorable changes in their lipophilic and redox properties and biological activities [24–27]. Considering a synergistic effect between pyrano quinolinones and ferrocene on lipophilic and redox properties and biological activities, and our interest in nickel catalyzed heterocyclization reaction to synthesize different heterocycles, this work was undertaken.

In this work a facile way to obtain new ferrocenyl- β -enaminone-coumarins and ferrocenyl-pyrano[3,2-*g*]quinolin-2-ones from coupling and heterocyclization of several ferrocenyl- α -ketoalkynes and 7-amino-4-methyl-coumarin in water as a reaction medium under room temperature and atmospheric pressure using the nickel catalytic system, is reported.

2. Results and discussion

The new ferrocenyl- β -enaminone-coumarins (**1a–5a**) and ferrocenyl-pyrano[3,2-*g*]quinolin-2-ones (**1b–5b**) were obtained in mild reaction conditions at room temperature and atmospheric pressure as shown in the Scheme 1 and Table 1. α -Ketoalkynes were

* Corresponding author. Fax: +52 555 6162217.

E-mail address: pankajsh@servidor.unam.mx (P. Sharma).

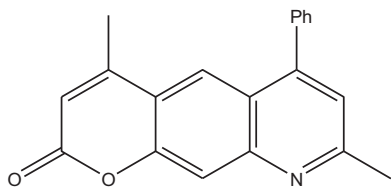


Fig. 1. 8-Ethyl-4-methyl-6-phenyl-2H-pyrano[3,2-g]quinolin-2-one.

obtained from ethynylferrocene and acyl chlorides via a palladium catalyzed coupling as reported earlier by our group [28].

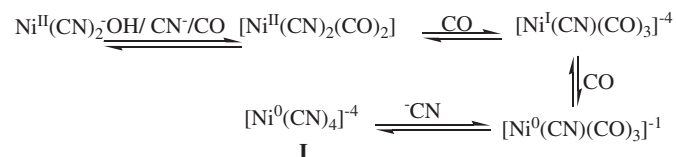
In the IR spectra, C=O and C–N vibrations were observed for all the compounds synthesized. In the IR spectra of compounds (1a–5a) a weak band at $\sim 3370\text{ cm}^{-1}$ can be attributed to the stretching vibration of the hydrogen bonded enamine N–H group. This band appears at a higher frequency than the N–H frequency observed for similar ferrocenyl- β -enamino ketones [29] which may be due to the absence of N–H \cdots O intramolecular interaction. IR spectrum of compound (1a) in CHCl₃ shows C=O vibration at 1575 cm^{-1} , suggesting the presence of α,β -unsaturated carbonyl system. In the mass spectra IE⁺, the molecular ion peaks were observed for both ferrocenyl- β -enamino-coumarins (1a–5a) and ferrocenyl-pyrano[3,2-g]quinolin-2-ones (1b–5b) compounds along with fragments corresponding to the loss of cyclopentadienyl (M⁺ – 65) group, in each compound. Fragmentation pattern in all these compounds are similar. For compounds 2b, 3b, 5b and 5a high resolution mass spectra (HRMS) were also obtained, and molecular ion peaks at 486.1149 (Calc. *m/z* 486.1156), 532.1213 (Calc. *m/z* 532.1211), 550.0109 (Calc. *m/z* 550.0105) and 568.0204 (Calc. *m/z* 568.0211) respectively, were observed, confirming the molecular formulas for these compounds.

¹H NMR spectra of ferrocenyl-pyrano[3,2-g]quinolin-2-ones (1a–5a) present similar chemical shifts pattern for ferrocenyl group between 4.09 and 5.11 ppm. In the NOESY spectra, the correlation between H-10 and the H of substituted cyclopentadienyl ring of ferrocene is observed which confirm that the ferrocene group is at the C-8, as is shown in the Fig. 2.

¹H NMR spectra of all the ferrocenyl- β -enamino-coumarins compounds present similar chemical shifts pattern for ferrocenyl group between 4.07 and 4.42 ppm. The molecular structure of compound 5a was unambiguously established by X-ray crystallography and is shown at the Fig. 3. Crystal data and selected bond

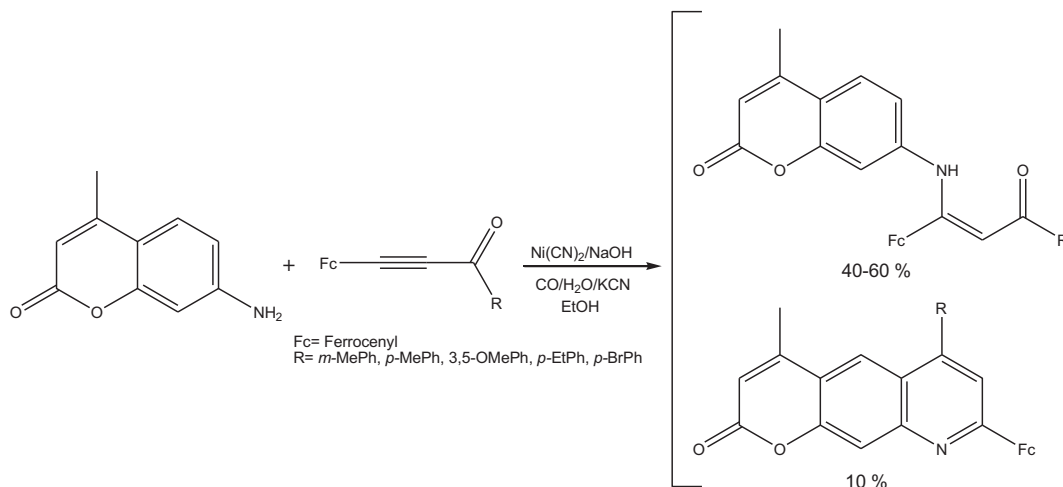
lengths and angles are given in Tables 2 and 3, respectively. In the molecular structure of compound 5a the unsubstituted cyclopentadienyl ring is disordered. The compound is monomeric. In the solid state this compound presents a weak intramolecular N–H \cdots O=C hydrogen bonding, similar to the ferrocenyl- β -enamino ketones reported earlier by our group [29].

The species [Ni(CN)₄]^{–4} (I) is obtained when an excess of KCN is added to an alkaline solution of Ni(CN)₂ in CO atmosphere. It is known that the presence of carbon monoxide in the media attains an equilibria which involves different carbonylic species in the solution [23]. In addition, the presence of carbon monoxide in the system results in a reductive atmosphere, which promotes low oxidation states of nickel in the reaction [23,28].



In absence of the catalyst [Ni(CN)₄]^{–4}, which was formed *in situ* using Ni(CN)₂/KCN/NaOH/H₂O/EtOH catalytic system, no reaction was observed and the product was not obtained after 20 days of reaction. But when the reaction was carried in presence of the active catalytic species [Ni(CN)₄]^{–4} (I), corresponding β -enamino-coumarin were obtained after 24 h of the reaction, and after 6 days the corresponding quinolinones were obtained. This indicates the utility of the active catalytic specie to activate the α -ketoalkyne and facilitates the nucleophilic attack by coumarin nucleophile to the α -ketoalkyne. The attack of [Ni(CN)₄]^{–4} occurs at the carbonyl group of the ketoalkyne instead of to carbon triple bond due to stereo-electronic effect of the ferrocenyl group. A similar observation was noted previously also in the heterocyclization reaction for the formation of ferrocenyl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidines [28].

In the Scheme 2 a proposed reaction pathway for the synthesis of the ferrocenyl-pyrano[3,2-g]quinolin-2-ones and ferrocenyl- β -enamino-coumarins is shown. First, the species [Ni(CN)₄]^{–4} attacks the carbonyl group of the ferrocenyl- α -ketoalkyne, whereas an imine is generated by the basic medium from the 7-amino-4-methyl-coumarin. Then, the nucleophilic moiety (V) attacks the triple bond of the activated ketoalkyne (III) and by an addition–elimination mechanism, the catalyst is regenerated and ferrocenyl- β -enamino-coumarin (VI) is obtained. In the basic



Scheme 1. General synthesis of ferrocenyl- β -enamino-coumarins and ferrocenyl-pyrano[3,2-g]quinolin-2-ones.

Table 1
Reaction between ferrocenyl- α -ketoalkynes and 7-amino-4-methyl-coumarins.

Entry	R of ferrocenyl- α -ketoalkyne	β -Enaminone-coumarins	Yield	Pyrano[3,2-g]quinolinones	Yield
1	<i>p</i> -Tolyl		1a 58%		1b 6%
2	3,5-Dimethoxy-phenyl		2a 55%		2b 10%
3	<i>m</i> -Tolyl		3a 40%		3b 12%
4	<i>p</i> -Ethylphenyl		4a 60%		4b 5%
5	<i>p</i> -Bromophenyl		5a 57%		5b 8%

Reaction conditions: Ni(CN)₂/CO/5 N NaOH/KCN, room temperature, atmospheric pressure, yielding ferrocenyl- β -enaminone-coumarins (24 h) and ferrocenyl-pyrano[3,2-g]quinolinones (6 days). No reaction without (NiCN)₂/CO/KCN after 20 days.

medium, ketoimine (VII) anion is generated which promotes the heterocyclization and re-aromatization, affording the pyrano[3,2-g]quinolin-2-one (IX).

In summary, it was found that the reaction between 7-amino-4-methyl-coumarin and several ferrocenyl- α -ketoalkynes in the

presence of a nickel catalytic system affords ferrocenyl- β -enaminone-coumarins and ferrocenyl-pyrano[3,2-g]quinolin-2-ones. It is to be noted that the substitution at C-8 depends on the nature of the α -ketoalkyne used. When ketoalkyne with a weak electron donating group e.g. alkyl or phenyl group, the substitution of this

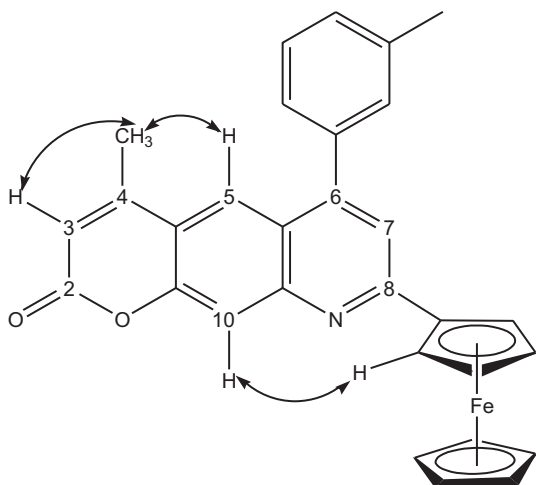


Fig. 2. NOESY correlations for compound 1b.

group will be occurred at C-6 of the pyrano[3,2-g]quinolinone, as reported earlier [22], and with ferrocenyl group with higher electron donating capacity, the substitution will be at the C-8 of the heterocycle as observed in this report.

3. Experimental

Ferrocenyl-ketoalkynes were prepared according to previous report [28, 29]. 7-Amino-4-methyl-coumarin was purchased from Aldrich. ^1H and ^{13}C spectra were recorded on a JEOL GX3 00 instrument, 300 MHz for ^1H and 75 MHz for ^{13}C using CDCl_3 as solvent. IR spectra were recorded in film on a Nicolet FT 5SX spectrophotometer. MS spectra were obtained using a JEOL JMS-AX505HA spectrometer.

3.1. General procedure

A 5 N NaOH solution (10 mL) was degassed and saturated with CO under atmospheric pressure for 30 min, 0.2 mmol of $\text{Ni}(\text{CN})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ was added to the solution, the mixture was kept at room temperature overnight, with stirring and slow bubbling of CO (2–3 mL/min), until a pale yellow solution was obtained. Addition of 1.5 mmol of KCN resulted in a color change to orange. The species (1) is obtained when an excess of KCN is added to an alkaline solution of $\text{Ni}(\text{CN})_2$ in CO atmosphere. It is known that the presence of carbon monoxide in the media attains an equilibria which involves different carbonylic species in the solution [23]. In addition, the presence of carbon monoxide in the system results in a reductive atmosphere, which promotes low oxidation states of nickel in the reaction [23,28]. After stirring for 0.5 h the corresponding ferrocenyl- α -ketoalkyne (1 mmol), 7-amino-4-methyl-coumarin (2 mmol) and 2 mL of ethanol were added. The evolution of the reaction was following by TLC. At the end of the reaction, ethyl acetate was used to extract the product. After evaporation of the solvent followed by drying over MgSO_4 , the crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate:hexane (80:20) as eluent.

3.2. X-ray crystallography

The X-ray intensity data were measured at 298 K on a Bruker Smart APEX CCD 01-670 diffractometer. The detector was placed at a distance of 4.837 cm from the crystal. Analysis of the data showed negligible decays during data collections. A semi-empirical method based on equivalents absorption correction was applied. Crystal structure was refined by full-matrix least squares method. SMART software (data collection and data reduction) and SHELXTL were used for solution and refinement of the structure.

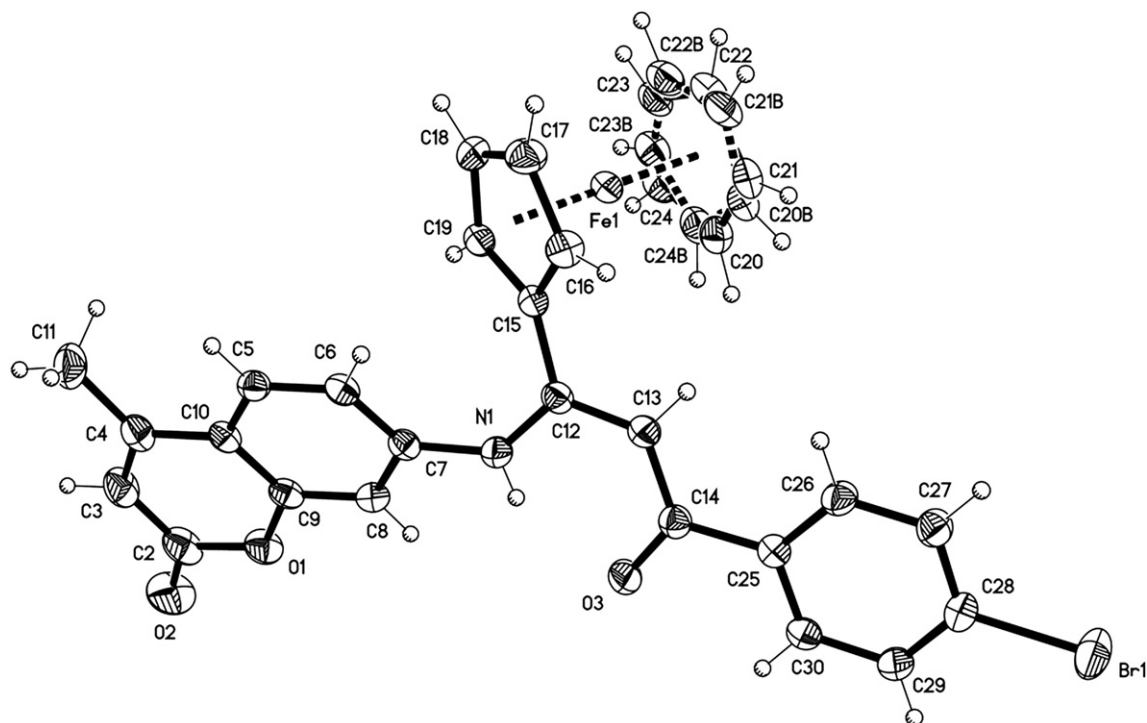


Fig. 3. ORTEP diagram of 7-(1-ferrocenyl-3-(4-bromophenyl)-3-oxoprop-1-enylamino)-4-methyl-2H-chromen-2-one.

Table 2
Crystallographic data for compound (**5a**).

Parameter	Compound (5a)	Parameter	Compound (5a)
Empirical formula	C ₂₉ H ₂₂ BrFeNO ₃	Z	4
Formula weight	568.24	D _{calc} (Mg/m ³)	1.561
Crystal color	Red prism	λ (mm ⁻¹)	2.309
Crystal system	Monoclinic	2θ (°)	1.76–25.41
Space group	P2/c	Reflections collected	19,635
Crystal size (mm)	0.408 × 0.158 × 0.112	Independent reflections	4435
a (Å)	12.415(2)	R _{int}	0.0521
b (Å)	13.191(2)	R ₁ [I > 2σ(I)]	0.0401
c (Å)	15.82(3)	wR ₂	0.0857
α (°)	90	GOF	1.025
β (°)	9111.646(3)	Max/min Δρ	0.692/–0.584
γ (°)	90	(e Å ⁻³)	
Volume (Å ³)	2417.5(7)		

Table 3
Selected bond angles (°) and selected bond length (Å) for the compound (**5a**).

Bond angles (°)	Bond length (Å)
O(3)–C(14)–C(13)	122.4(3)
N(1)–C(12)–C(13)	119.4(3)
C(12)–C(13)–C(14)	125.1(3)
C(13)–C(12)–C(15)	119.9(3)
O(3)–C(14)	1.254(4)
C(12)–C(13)	1.372(4)
C(13)–C(14)	1.418(4)
C(12)–N(1)	1.359(4)
C(14)–C(25)	1.498(4)
C(12)–C(15)	1.468(4)

3.2.1. 7-(1-Ferrocenyl-3-(p-tolyl)-3-oxoprop-1-enylamino)-4-methyl-2H-chromen-2-one (1a**)**

The product was obtained as described in the general procedure as a red-orange solid (58%); Empirical formula: C₃₀H₂₅NO₃Fe; mp. 185 °C; IR (KBr, selected, cm⁻¹) 1588, 1718, 2923, 3327; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 503 (83) M⁺, 438 (68) [M – cp]⁺, 273 (100) [M – Fc-C-CHC(=O)tolyl]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 2.35 (s, 3H, CH₃C4), 2.43 (s, 3H, CH₃Ph), 4.17 (s, 5H, C₅H₅), 4.36 (t, 2H, J = 1.8 Hz, C₅H₄), 4.42 (t, 2H, J = 1.8 Hz, C₅H₄), 6.14 (s, 1H, C3-H), 6.68 (s, 1H, C=CH–CO), 6.69 (s, 1H, C8-H), 6.80 (dd, 1H, J = 2.1 Hz, C6-H), 7.29 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 3,5-Ph), 7.37 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C5-H), 7.89 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2,6-Ph), 13.02 (s, 1H, NH).

3.2.2. 7-(1-Ferrocenyl-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-enylamino)-4-methyl-2H-chromen-2-one (2a**)**

The product was obtained as described in the general procedure as a red-orange solid (55%); Empirical formula: C₃₁H₂₇NO₅Fe; mp. 130 °C; IR (film, selected, cm⁻¹) 1590, 1722, 2924, 3356; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 549 (100) M⁺, 484 (94) [M – cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 2.35 (s, 3H, CH₃C4), 3.88 (s, 6H, OCH₃), 4.07 (s, 5H, C₅H₅), 4.37 (t, 2H, J = 1.8 Hz, C₅H₄), 4.42 (t, 2H, J = 1.8 Hz, C₅H₄), 6.16 (s, 1H, C3-H), 6.60 (s, 1H, C=CH–CO), 6.63 (s, 1H, 4-Ph), 6.72 (s, 1H, C8-H), 6.81 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, C6-H), 7.13 (d, 2H, J = 2.1 Hz, 2,6-Ph), 7.39 (d, 1H, J = 8.4 Hz, C5-H), 13.07 (s, 1H, NH).

3.2.3. 7-(1-Ferrocenyl-3-(m-tolyl)-3-oxoprop-1-enylamino)-4-methyl-2H-chromen-2-one (3a**)**

The product was obtained as described in the general procedure as a red-orange solid (40%); Empirical formula: C₃₀H₂₅NO₃Fe; mp. 149 °C, decomposition; IR (Film, selected, cm⁻¹) 1575, 1712, 3003, 3391; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 503 (91) M⁺, 438 (100) [M – cp]⁺, 28 (44) [CO]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 2.36

(s, 3H, CH₃C4), 2.43 (s, 3H, CH₃Ph), 4.17 (s, 5H, C₅H₅), 4.37 (t, 2H, J = 1.9 Hz, C₅H₄), 4.42 (t, 2H, J = 1.9 Hz, C₅H₄), 6.15 (s, 1H, C3-H), 6.68 (s, 1H, C=CH–CO), 6.69 (d, 1H, J = 2.0 Hz, C8-H), 6.80 (dd, 1H, J = 2.1 Hz, C6-H), 7.30 (d, 2H, J = 8.3 Hz, 3,5-Ph), 7.38 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C5-H), 7.89 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2,6-Ph).

3.2.4. 7-(1-Ferrocenyl-3-(4-ethylphenyl)-3-oxoprop-1-enylamino)-4-methyl-2H-chromen-2-one (4a**)**

The product was obtained as described in the general procedure as a red-orange solid (60%); Empirical formula: C₃₁H₂₇NO₃Fe; mp. 165 °C; IR (film, selected, cm⁻¹) 1587, 1726, 2923, 3088; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 517 (97) M⁺, 452 (100) [M – cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 1.30 (t, 3H, CH₃CH₂Ph), 2.37 (s, 3H, CH₃C4), 2.73 (q, 2H, CH₂Ph), 4.19 (s, 5H, C₅H₅), 4.38 (t, 2H, J = 1.8 Hz, C₅H₄), 4.44 (t, 2H, J = 1.8 Hz, C₅H₄), 6.16 (s, 1H, C3-H), 6.71 (s, 1H, C8-H), 6.83 (dd, 1H, J = 2.1 Hz, C6-H), 7.26 (s, 1H, C=CH–CO), 7.29 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 3,5-Ph), 7.39 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C5-H), 7.93 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2,6-Ph), 13.04 (s, 1H, NH).

3.2.5. 7-(1-Ferrocenyl-3-(4-bromophenyl)-3-oxoprop-1-enylamino)-4-methyl-2H-chromen-2-one (5a**)**

The product was obtained as described in the general procedure as a red-orange solid (57%); Empirical formula: C₂₉H₂₂NO₃BrFe; mp. 190 °C, decomposition; IR (Film, selected, cm⁻¹) 1583, 1723, 2923, 3416; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 567 (100) M⁺, 549 (14) [M – 18]⁺, 502 (98) [M – cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 2.32 (s, 3H, CH₃C4), 4.12 (s, 5H, C₅H₅), 4.33 (t, 2H, J = 1.9 Hz, C₅H₄), 4.38 (t, 2H, J = 1.9 Hz, C₅H₄), 6.11 (s, 1H, C3-H), 6.56 (s, 1H, C=CH–CO), 6.68 (d, 1H, J = 2.0 Hz, C8-H), 6.77 (dd, 1H, J = 2.1 Hz, C6-H), 7.36 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C5-H), 7.57 (d, 2H, J = 8.7 Hz, 3,5-Ph), 7.80 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 2,6-Ph), 13.04 (s, 1H, NH).

3.2.6. 8-Ferrocenyl-4-methyl-6-p-tolyl-2H-pyrano[3,2-g]quinolin-2-one (1b**)**

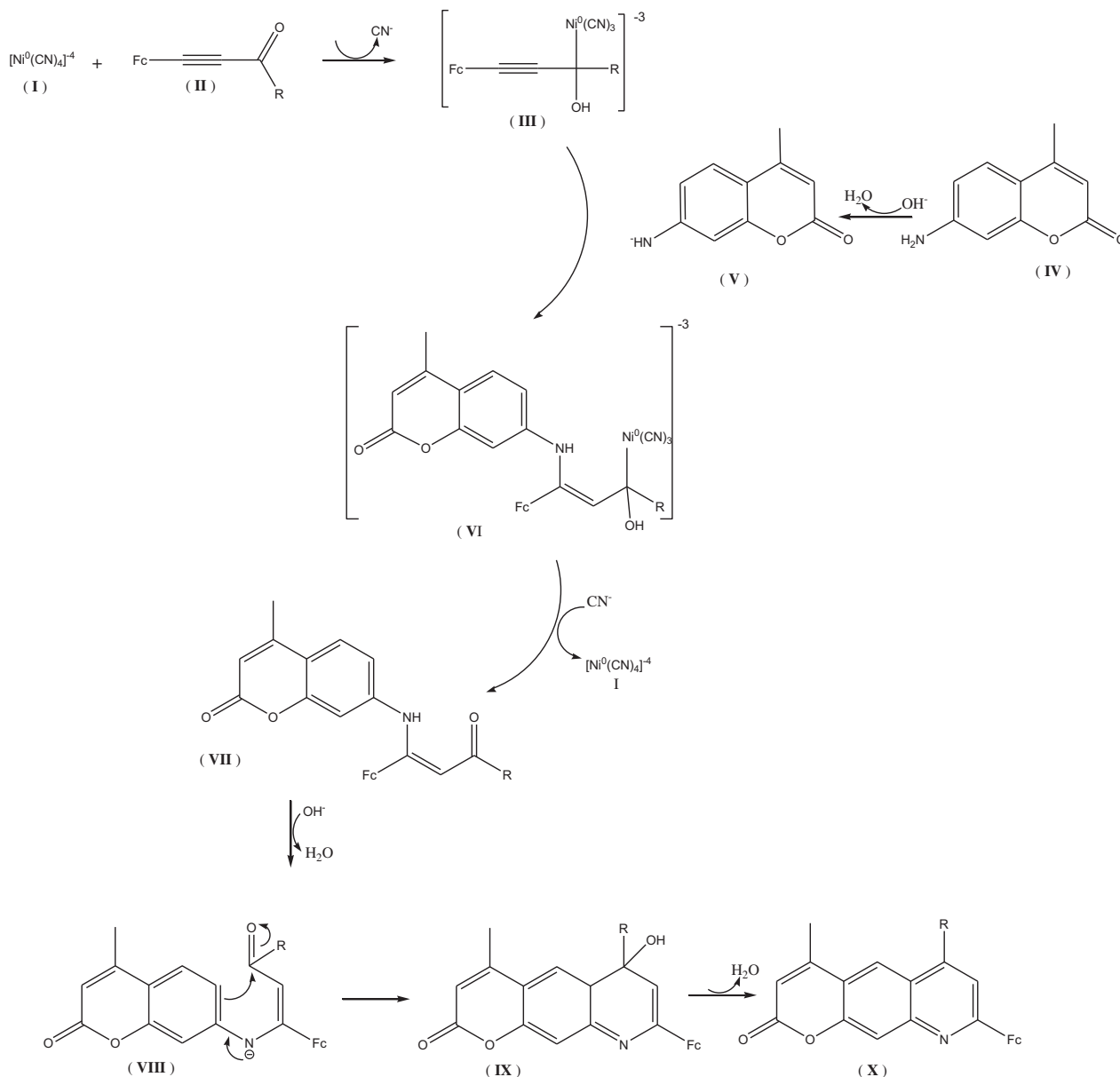
The product was obtained as described in the general procedure as a pink-red solid (6%); Empirical formula: C₃₀H₂₃NO₂Fe; mp. > 430 °C decomposition; IR (KBr, selected, cm⁻¹) 3417, 2924, 2854, 1731, 1622, 1588; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 485 (100) M⁺, 420 (19) [M – cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 2.39 (s, 3H, CH₃C=C), 2.52 (s, 3H, CH₃Ph), 4.09 (s, 5H, C₅H₅), 4.54 (t, 2H, C₅H₄, J = 1.9 Hz), 5.11 (t, 2H, C₅H₄, J = 1.9), 6.32 (s, 1H, C=CH–C=O–O), 7.42 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 3,5-Ph), 7.45 (s, 1H, C=CH–C), 7.49 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2,6-Ph), 7.95 (s, 1H, OC=CH–CN), 8.09 (s, 1H, CH₃C–C=CH–C).

3.2.7. 8-Ferrocenyl-6-(3,5-dimethoxyphenyl)-4-methyl-2H-pyrano[3,2-g]quinolin-2-one (2b**)**

The product was obtained as described in the general procedure as a pink-red solid (10%); Empirical formula: C₃₁H₂₅NO₄Fe; mp. > 430 °C decomposition; IR (KBr, selected, cm⁻¹) 3346, 2923, 2854, 1724, 1587; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 532 (18), 531 (<5) M⁺, 466 (<5) [M – cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 2.39 (s, 3H, CH₃C=C), 3.89 (s, 6H, OMe), 4.09 (s, 5H, C₅H₅), 4.55 (t, 2H, C₅H₄, J = 1.9 Hz), 5.11 (t, 2H, C₅H₄, J = 1.9 Hz), 6.32 (s, 1H, C=CH–C=O–O), 6.65 (t, 1H, 4-Ph), 6.69 (d, 2H, J = 2.3 Hz, 2,6-Ph), 7.47 (s, 1H, C=CH–C), 7.94 (s, 1H, OC=CH–CN), 8.12 (s, 1H, CH₃C–C=CH–C).

3.2.8. 8-Ferrocenyl-4-methyl-6-m-tolyl-2H-pyrano[3,2-g]quinolin-2-one (3b**)**

The product was obtained as described in the general procedure as a pink-red solid (12%); Empirical formula: C₃₀H₂₃NO₂Fe; mp. > 430 °C decomposition; IR (KBr, selected, cm⁻¹) 3417, 2924, 2854, 1731, 1622, 1588; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 485 (100) M⁺, 420 (19) [M–cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 2.37 (s, 3H,



Scheme 2. Possible reaction pathway for ferrocenyl-heterocycles and ferrocenyl- β -enaminone-coumarins.

$\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 2.51 (s, 3H, CH_3Ph), 4.10 (s, 5H, C_5H_5), 4.54 (t, 2H, C_5H_4 , $J = 1.9$ Hz), 5.12 (t, 2H, C_5H_4 , $J = 1.9$), 6.32 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}-\text{O}$), 7.39 (s br, 2H, Ph), 7.46 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 7.91 (s br, 2H, Ph), 7.95 (s, 1H, $\text{O}-\text{C}=\text{CH}-\text{CN}$), 8.06 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{C}$).

3.2.9. 8-Ferrocenyl-6-(4-ethylphenyl)-4-methyl-2H-pyrano[3,2-g]quinolin-2-one (4b)

The product was obtained as described in the general procedure as a pink-red solid (5%); Empirical formula: $\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Fe}$; mp. > 430 °C decomposition; IR (KBr, selected, cm^{-1}) 3417, 2923, 2854, 1729, 1624, 1588; Mass spectrum EI: m/z (%) = 499 (100) $[\text{M}]^+$, 434(15) $[\text{M} - \text{cp}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) 1.37 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_3CH_2), 2.82 (c, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH_3CH_2), 4.09 (s, 5H, C_5H_5), 4.54 (t, 2H, $J = 1.9$ Hz, C_5H_4), 5.11 (t, 2H, $J = 1.9$ Hz, C_5H_4), 6.31 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}-\text{O}$), 7.43 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 7.46 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz, 3,5-Ph), 7.50 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 2,6-Ph), 7.95 (s, 1H, $\text{OC}=\text{CH}-\text{CN}$), 8.10 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{C}$).

3.2.10. 8-Ferrocenyl-6-(4-bromophenyl)-4-methyl-2H-pyrano[3,2-g]quinolin-2-one (5b)

The product was obtained as described in the general procedure as a pink-red solid (8%); Empirical formula: $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Fe}$; mp. > 430 °C decomposition; IR (KBr, selected, cm^{-1}) 3417, 2923, 2854, 1729, 1624, 1588; Mass spectrum EI: m/z (%) = 551 (62) $[\text{M}+2]^+$, 549 (63) M^+ , 484 (12) $[\text{M} - \text{cp}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) 2.38 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 4.09 (s, 5H, C_5H_5), 4.55 (t, 2H, C_5H_4 , $J = 1.9$ Hz), 5.11 (t, 2H, C_5H_4 , $J = 1.9$ Hz), 6.33 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}-\text{O}$), 7.41 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 7.46 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, Ph), 7.75 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ph), 7.95 (s, 1H, $\text{OC}=\text{CH}-\text{CN}$), 7.97 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{C}$).

Acknowledgment

We thank to Dirección General de Asuntos del Personal Académico, DGAPA, Universidad Nacional Autónoma de México UNAM,

for financial support and CONACyT for scholarship CONACyT No. 200409.

Appendix A. Supplementary material

CCDC No. 846488 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

References

- [1] E. Fernández, G. Sánchez, E. Navarrete, F. Alcázar, *Ars. Pharm.* 45 (2004) 111.
- [2] V. Gasparotto, I. Castagliuolo, G. Chiarelto, V. Pezzi, D. Montanaro, P. Brun, G. Palú, G. Viola, M.G. Ferlin, *J. Med. Chem.* 49 (2006) 1910.
- [3] Y. Oshiro, Y. Sakurai, S. Sato, N. Kurahashi, T. Tanaka, T. Kikuchi, K. Tottori, Y. Uwahodo, T. Miwa, T. Nishi, *J. Med. Chem.* 43 (2000) 177.
- [4] M. Sato, T. Motomura, H. Aramaki, T. Matsuda, M. Yamashita, Y. Ito, H. Kawakami, Y. Matsuzaki, W. Watanabe, K. Yamataka, S. Ikeda, E. Kodama, M. Matsuoka, H. Shinkai, *J. Med. Chem.* 49 (2006) 1506.
- [5] P. Barraja, P. Diana, A. Montalbano, G. Dattolo, G. Cirrincione, G. Viola, D. Vedaldi, F.D. Acqua, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2006) 8712.
- [6] C. Xu, L. Yang, A. Bhandari, C.P. Holmes, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 4885.
- [7] I. Butenschön, K. Möller, W. Hänse, *J. Med. Chem.* 44 (2001) 1249.
- [8] H. Cairns, D. Cox, K.J. Gould, A.H. Ingall, J.L. Suschitzky, *J. Med. Chem.* 28 (1985) 1832.
- [9] K.J. Gould, C.N. Manners, D.W. Payling, J.L. Suschitzky, E. Wells, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 1445.
- [10] C.J. Magesh, S.V. Magesh, P.T. Perumal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 2035.
- [11] J.P. Edwards, R.I. Higuchi, D.T. Winn, C.L.F. Pooley, T.R. Caferro, L.G. Hamann, L. Zhi, K.B. Marschke, M.E. Goldman, T.K. Jones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 (1999) 1003.
- [12] P.K. Kalita, B. Baruah, P.J. Bhuyan, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 7779.
- [13] M.J. McLaughlin, R.P. Hsung, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 1049.
- [14] V. Nair, P.M. Treesa, C.N. Jayan, N.P. Rath, M. Vairamani, S. Prabhakar, *Tetrahedron* 57 (2001) 7711.
- [15] J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, R.S. Rao, S.K. Kumar, A.C. Kunwar, *Tetrahedron* 58 (2002) 7891.
- [16] A. Kamal, B.R. Prasad, A.V. Ramana, A.H. Babu, K.S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 3507.
- [17] K. Nagaiah, D. Sreenu, R.S. Rao, G. Vashishta, J.S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 4409.
- [18] A.S.D. da Matta, C.D. de Oliveira, G.A. Romeiro, *Heterocycl. Commun.* 6 (2000) 511.
- [19] T. Razzag, C.O. Kappe, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 2513.
- [20] M.K. Singh, A. Chandra, B. Singh, R.M. Singh, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 5987.
- [21] K.C. Majumdar, B. Chattopadhyay, S. Nath, *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 1609.
- [22] N. Rosas, P. Sharma, A. Cabrera, G. Pénières, J.L. García, L.A. Maldonado, *Heterocycles* 60 (2003) 2631.
- [23] N. Rosas, A. Cabrera, P. Sharma, J.L. Arias, J.L. García, H. Arzoumanian, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 156 (2000) 103.
- [24] (a) J.C. Swarts, T.G. Vosloo, S.J. Cronje, W.C.D. Plessis, C.E.J. Van Rensburg, E. Kreft, J.E. Van Lier, *Anticancer Res.* 28 (2008) 2781; (b) V. Zsoldos-Mády, A. Csámpai, R. Szabó, E. Mészáros-Alapi, J. Pásztor, F. Hudecz, P. Sohár, *Chem. Med. Chem.* 1 (2006) 1119.
- [25] Dive, *Ch Biot, Chem. Med. Chem.* 3 (2008) 383.
- [26] H. Yu, L. Shao, J. Fang, *J. Organomet. Chem.* 692 (2007) 991.
- [27] H. Chohan, M. Praveen, *Appl. Organomet. Chem.* 14 (2000) 376.
- [28] I. Arellano, P. Sharma, J.L. Arias, A. Toscano, A. Cabrera, N. Rosas, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 266 (2007) 294.
- [29] I. Arellano, P. Sharma, A. Cabrera, D. Pérez, J.L. Arias, N. Rosas, *J. Organomet. Chem.* 694 (2009) 3823.



Synthesis of ferrocenyl- β -enamino ketones: A search of ferrocenylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines using a $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{NaOH}/\text{KCN}$ system as catalytic precursor

Ivonne Arellano^a, Pankaj Sharma^a, Armando Cabrera^a, Diego Pérez^a, José L. Arias^b, Noé Rosas^{a,*}

^a Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México DF, Mexico

^b Departamento de Química, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, Edo. de México, 54700 México, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 June 2009

Received in revised form 7 July 2009

Accepted 8 July 2009

Available online 31 August 2009

Keywords:

Ferrocenyl- β -enamino ketones

Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Aqueous catalytic system

Nickel

ABSTRACT

New ferrocenyl- β -enamino ketones (**1–6**), were obtained from 6-amino-1,3-dimethyluracil and several ferrocenyl- α -ketoalkynes via MeNH^- anion in a monophasic aqueous system containing $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{CO}/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{KCN}$ are described. A mechanism for obtaining of β -enamino ketones is suggested.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

β -Enamino ketones are versatile synthetic intermediates for the synthesis of several natural products [1], γ -aminoalcohols [2] and different heterocyclic compounds such as pyridones, pyrimidones, pyranones, isoquinolines [3], and present interesting pharmacological properties such as anticonvulsants and are pharmacophores for other several drugs [4]. These β -enamino ketones can be synthesized in variety of ways [3b] and the most common method includes the condensation of amines with β -dicarbonyl compounds under homogeneous or heterogeneous catalytic conditions [5]. Though variety of β -enamino ketones are reported in literature, ferrocenyl- β -enamino ketone, where the ferrocenyl group is linked to the nucleophilic side of the molecule, is unknown. On the other hand ferrocenyl group has been widely used in the design or redesign of drugs that can result favorable changes in their biological activities [6–9]. In view of the above it is worth while to prepare some new ferrocenyl- β -enamino ketones.

2. Results and discussion

New ferrocenyl- β -enamino ketones obtained in this work (Table 1) are characterized by various physicochemical techniques. In the IR spectra of all the synthesized ferrocenyl- β -enamino ketones, C=O and C=C vibrations are observed. A weak band at

3095 cm^{-1} can be attributed to the stretching vibration of the hydrogen bonded enamine N–H group. This band appears at a lower frequency as a consequence of N–H...O=C intramolecular interaction. A similar observation has been reported earlier [10]. In these compounds the N–H stretching vibration appears at lower frequency due to the presence of electron donor ferrocenyl moiety at the nucleophilic side of the compounds in comparison to the N–H vibration observed for similar ferrocenyl enamines (3203 cm^{-1}) where the ferrocenyl moiety is at the electrophilic side [10]. IR spectrum of compound (**1**) in CHCl_3 shows C=O vibration at 1592 cm^{-1} , suggesting the presence of α,β unsaturated carbonyl system. In the mass spectra of all the compounds, molecular ion peaks are observed along with the loss of cyclopentadienyl fragment $[\text{M}-65]^+$ which corresponds to base peak in the fragmentation pattern. ^1H NMR spectra of all the compounds present similar chemical shifts pattern for ferrocenyl group. In all the compounds a singlet appearing at $\sim 11.85\text{ ppm}$ and doublet appearing at $\sim 3.13\text{ ppm}$ can be assigned to the aminic protons. The appearance of NH proton at higher chemical shift is due to the presence of intramolecular H-bonding. This observation also confirms the absence of the imine form in these compounds. The absence of two sets of signals in IR and NMR spectra for these compounds confirms the existence of only enamino configuration, contrary to the doubling of signals observed earlier in similar compounds [10]. In the ^{13}C NMR spectra of all these compounds a signal at $186\text{--}187\text{ ppm}$ can be assigned to the carbonyl group.

In the case of 1-*p*-methoxy-phenyl-3-methylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (**1**), the molecular structure was unambiguously established by X-ray crystallography and exists as *Z*-*s*-*Z* configura-

* Corresponding author. Tel.: +52 56224556; fax: +52 56162203.

E-mail address: noe@servidor.unam.mx (N. Rosas).

Table 1
Ferrocenyl β -enamino ketones.

Entry	Ferrocenyl- α -ketoalkynes	Uracil	Ferrocenyl- β -enamino ketones	Yield %
1		6-Amino-1,3-dimethyluracil		75
2		6-Amino-1,3-dimethyluracil		74
3		6-Amino-1,3-dimethyluracil		80
4		6-Amino-1,3-dimethyluracil		72
5		6-Amino-1,3-dimethyluracil		78
6		6-Amino-1,3-dipropyluracil		72

Reaction conditions: Time 15 min; temperature 55 °C; $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{CO}/5\text{N NaOH}/\text{KCN}$; yielding 7-ferrocenyl-2,4-dioxypyrido[2,3-*d*]pyrimidines <5%. No reaction without $(\text{NiCN})_2/\text{CO}/\text{KCN}$ for 24 h. at 55 °C. Fc = Ferrocenyl group.

tion as shown in Fig. 1. Crystal data and selected bond lengths and angles for **1** are given in Table 2 and 3, respectively. The compound is monomeric and crystallizes in the space group $P2_1$ with Flack parameter $-0.041(18)$. This compound crystallizes with two independent molecules per asymmetric unit and presents an intramolecular $\text{N}\cdots\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ hydrogen bond. The $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ atoms are planar and the bond lengths indicate electron delocalization. $\text{C}(3)-\text{C}(10)$ bond is a typical sp^2-sp^2 single bond, suggesting that the cyclopentadienyl ring is not involved in the conjugation.

Previously our group has reported that at room temperature in the presence of a nickel catalytic system *viz* $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{CO}/\text{KCN}/\text{NaOH}$, reaction of ferrocenyl- α -ketoalkynes and 6-amino-1,3 dimethyluracil yield 7-ferrocenyl-2,4-dioxypyrido[2,3-*d*]pyrimidines [11]. But in this work, increasing the temperature from 25° at

55 °C, an anionic specie MeNH^- is formed by the decomposition of 6-amino-1,3-dimethyluracil which is facilitated by the another anionic catalytic specie $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{-4}$, obtaining the corresponding ferrocenyl- β -enamino ketones as is shown in Scheme 1. Ferrocenylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines were also obtained but in very low yields (5%) at this temperature. But in the absence of $\text{Ni}(\text{CN})_2$, CO and KCN catalytic system, no reaction occurred even after 24 h.

A plausible two steps pathway can be envisaged for the preparation of ferrocenyl- β -enamino ketones.

The first step involves the retrocondensation of 6-amino-1,3-dimethyluracil affording *N,N'*-dimethylurea and cyanoacetate ion [12] (Scheme 2). The second step involves a nucleophilic attack of $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{-4}$, formed *in situ* in basic media, on the *N,N'*-dimethylurea, affording the methylamide MeNH^- [13]. This anion after the

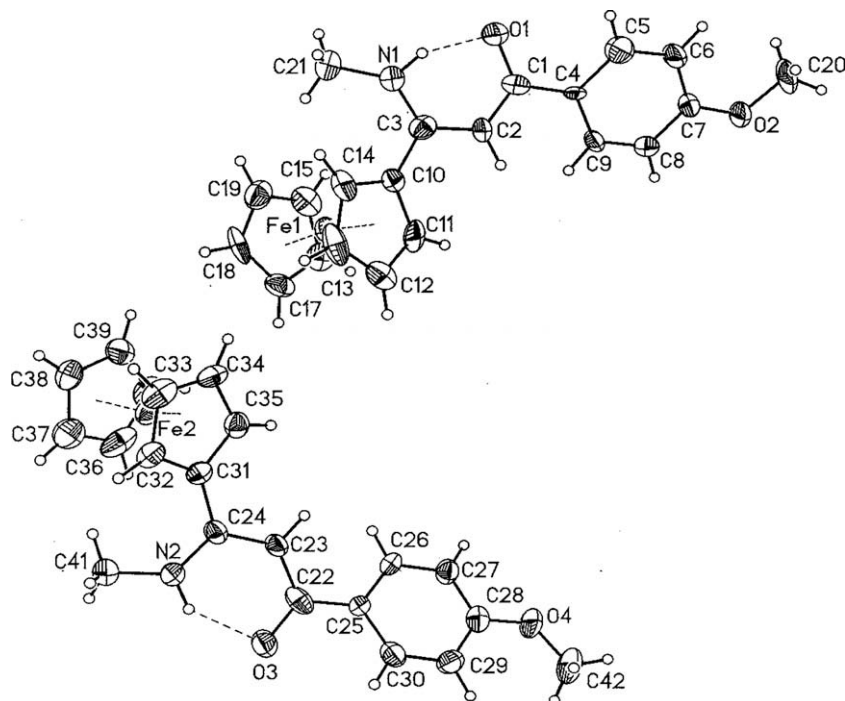
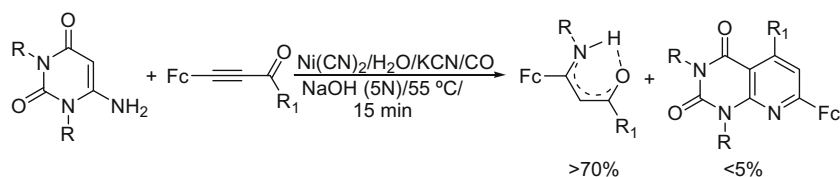


Fig. 1. ORTEP diagram of 1-*p*-methoxy-phenyl-3-methylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (**1**).

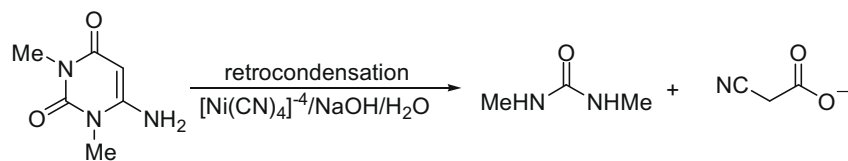
Table 2

Crystallographic data for compounds (**1**).

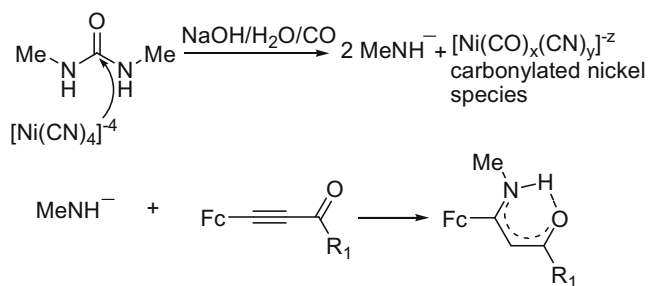
Parameter	Compound (1)	Parameter	Compound (1)
Empirical formula	C ₂₁ H ₂₁ FeNO ₂	Z	4
Formula weight	375.24	D _{calc} (Mg/m ³)	1.400
Crystal color	Red prism	λ (mm ⁻¹)	0.860
Crystal system	Monoclinic	2θ (°)	1.81–25.35
Space group	P2 ₁	Reflections collected	14 810
Crystal size (mm)	0.34 × 0.13 × 0.03	Independent reflections	6486
a (Å)	11.4202(13)	R _{int}	0.0708
b (Å)	8.813(1)	R ₁ [I > 2σ(I)]	0.0560
c (Å)	17.962(2)	wR ₂	0.0801
α (°)	90	Goodness-of-fit (GOF)	0.808
β (°)	99.912(2)	Flacks parameter	−0.041(18)
γ (°)	90	Max/min Δρ (e Å ⁻³)	0.577/−0.321
V (Å ³)	1780.9(3)		



Scheme 1.



Scheme 2.



Scheme 3.

Table 3
Selected bond length (Å) and selected bond angles (°) for the compounds (1).

Angles (°)		Bond length (Å)	
O(1)–C(1)–C(2)	121.4(6)	O(1)–C(1)	1.286(6)
N(1)–C(3)–C(2)	120.1(5)	C(1)–C(2)	1.404(7)
C(3)–C(2)–C(1)	125.8(6)	C(2)–C(3)	1.382(7)
O(3)–C(22)–C(23)	120.3(6)	C(3)–N(1)	1.322(7)
N(2)–C(24)–C(23)	118.5(5)	O(3)–C(22)	1.262(6)
C(24)–C(23)–C(22)	126.5(5)	C(22)–C(23)	1.442(7)
C(2)–C(3)–C(10)	118.7(5)	C(23)–C(24)	1.387(7)
C(23)–C(24)–C(31)	120.2(5)	C(24)–N(2)	1.343(6)

1,2-addition to ferrocenyl-α-ketoalkynes yields the ferrocenyl-β-enamino ketones (Scheme 3).

In order to confirm that alkylamide ion is the nucleophilic species is formed in the second step, the reaction is carried out using 6-amino-1,3-dipropyluracil, instead of 6-amino-1,3-dimethyluracil with 1-*p*-methoxy-phenyl-3-ferrocenyl-propynone yielding 1-*p*-methoxy-phenyl-3-propylamino-3-ferrocenyl-2-propenone, (entry 6, Table 1).

In summary, we found a new one pot method to prepare ferrocenyl-β-enamino ketones from 6-amino-1,3-disubstituted uracil derivatives and several ferrocenyl-α-ketoalkynes, these reactions can be performed in water with mild conditions in the presence of Ni catalyst.

3. Experimental

3.1. General procedure

A 5 N NaOH solution (25 mL) was saturated by slowly bubbling CO at room temperature for 30 min. To the solution was then added 2 mmol of Ni(CN)₂·4H₂O and stirred under a CO atmosphere until a pale yellow solution was obtained. Addition of 15 mmol of KCN resulted in a color change to orange. The 6-amino-1,3-disubstituted uracil (5 mmol) and the ferrocenyl-α-ketoalkynes [6] (5 mmol) were added keeping the temperature at 55 °C, the mixture was stirred for 15 min. The evolution of the reaction was followed by TLC. The reaction products were quantified in a Hewlett Packard 5870 until the end of reaction. After the usual workup the products were purified by crystallization.

3.2. X-ray crystallography

The X-ray intensity data were measured at 298 K on a Bruker Smart APEX CCD-based X-ray diffractometer using a monochromatized Mo Kα radiation (Kα 0.71073 Å). The detector was placed at a distance of 4.837 cm from the crystal. Analysis of the data showed negligible decays during data collections. An analytical face indexed absorption correction was applied. Crystal structure was refined by full-matrix least squares. SMART software (data collection

and data reduction) and SHELXTL were used for solution and refinement of the structure.

3.3. 1-*p*-Methoxyphenyl-3-methylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (1)

The product was obtained as described in the general procedure as an orange solid (75%); Empirical formula: C₂₁H₂₁NO₂Fe; mp. 123 °C; IR (CHCl₃ solution, selected, cm⁻¹) 1326 (OMe), 1592 (C=O), 3095 (N–H); Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 375 (66) [M]⁺, 310 (100) [M–cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 3.13 (d, 3H, *J* = 5.5 Hz, NCH₃), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.23 (s, 5H, cp-ring), 4.42 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, cp-ring), 4.61 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, ring–cp), 6.18 (s, 1H, C=CH), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, 3,5-phenyl), 7.89 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 2,6-phenyl), 11.80 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 31.7 (CH₃N), 55.4 (*p*-OCH₃-phenyl), 69.7, 70.3, 70.4, 79.3 (C, cp-ring), 92.6 (C=C–CO), 113.5 (2C, 3,5-phenyl), 128.5 (1C, 1-phenyl), 133.8 (2C, 2,6-phenyl), 161.5 (1C, 4-phenyl), 166.9 (C=C), 185.8 (C=O).

3.4. 1-3,5-Dimethoxyphenyl-3-methylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (2)

The product was obtained as described in the general procedure as an orange solid (74%); Empirical formula: C₂₂H₂₃NO₃Fe; mp. 140 °C; IR (CHCl₃ solution, selected, cm⁻¹) 1320 (OMe), 1548 (C=C), 1592 (C=O), 3092 (N–H); Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 405 (54) [M]⁺, 340 (100) [M–cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 3.15 (d, 3H, *J* = 5.5 Hz, NCH₃), 3.85 (s, 6H, OMe), 4.24 (s, 5H, cp-ring), 4.43 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, cp-ring), 4.61 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, ring–cp), 6.16 (s, 1H, C=CH), 6.55 (t, 1H, *J* = 2.3 Hz, 4-phenyl), 7.07 (d, 2H, *J* = 2.2 Hz, 2,6-phenyl), 11.87 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 31.8 (CH₃N), 55.6 (3,5-OCH₃-phenyl), 69.9, 70.3, 70.4, 78.7 (C, cp-ring), 93.2 (C=C–CO), 102.7 (1C, 4-phenyl), 104.7 (2C, 2,6-phenyl), 143.5 (1C, 1-phenyl), 160.7 (2C, 3,5-phenyl), 167.8 (C=C), 185.9 (C=O).

3.5. 1-*m*-Methylphenyl-3-methylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (3)

The product was obtained as described in the general procedure as an orange solid (80%); Empirical formula: C₂₁H₂₁NOFe; mp. 71 °C; IR (CHCl₃ solution, selected, cm⁻¹) 1322 (OMe), 1592 (C=O), 3044 (N–H); Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 359 (56) [M]⁺, 294 (100) [M–cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.14 (d, 3H, *J* = 5.8 Hz, NCH₃), 4.23 (s, 5H cp-ring), 4.42 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, cp-ring), 4.61 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, ring–cp), 6.19 (s, 1H, C=CH), 7.24 (d, 2H, *J* = 6.6 Hz, 4-phenyl), 7.32 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, 5-phenyl), 7.70 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, 6-phenyl), 7.73 (s, 1H, 2-phenyl), 11.90 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 21.7 (*m*-CH₃-Phenyl), 31.8 (CH₃N), 69.9, 70.3, 70.4, 78.9 (C, cp-ring), 93.2 (C=C–CO), 123.9 (1C, 6-phenyl), 127.6 (1C, 5-phenyl), 128.2 (1C, 2-phenyl), 131.1 (1C, 4-phenyl), 137.9 (1C, 1-phenyl), 141.2 (1C, 3-phenyl), 167.5 (C=C), 186.8 (C=O).

3.6. 1-*p*-Ethylphenyl-3-methylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (4)

The product was obtained as described in the general procedure as an orange solid (72%); Empirical formula: C₂₂H₂₃NOFe; mp. 50 °C; IR (CHCl₃ solution, selected, cm⁻¹) 1324 (OMe), 1539 (C=C), 1592 (C=O); Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 373 (45) [M]⁺, 308 (100) [M–cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 1.26 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz, CH₂CH₃), 2.70 (c, 2H, *J* = 15.1 Hz, CH₂CH₃), 3.13 (d, 3H, *J* = 5.5 Hz, NCH₃), 4.23 (s, 5H, ring–cp), 4.42 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, ring–cp), 4.61 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, ring–cp), 6.20 (s, 1H, C=CH), 7.26 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 3,5-phenyl), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2,6-phenyl), 11.86 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 15.49

(CH₂CH₃), 28.84 (CH₃N), 31.79 (CH₂CH₃), 69.8, 70.3, 70.4, 79.3 (C, cp-ring), 92.9 (C=C–CO), 126.9 (2C, 3,5-phenyl), 127.8 (2C, 2,6-phenyl), 138.6 (1C, 1-phenyl), 146.9 (1C, 4-phenyl), 167.2 (C=C), 186.6 (C=O).

3.7. 1-Phenyl-3-methylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (5)

The product was obtained as described in the general procedure as an orange solid (78%); Empirical formula: C₂₀H₁₉NOFe; mp. 53 °C; IR (CHCl₃ solution, selected, cm⁻¹) 1591 (C=C), 1545 (C=O), 3089 (N–H); Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 345 (71) [M]⁺, 280 (100) [M–cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 3.15 (d, 3H, *J* = 5.2 Hz, NCH₃), 4.24 (s, 5H, cp-ring), 4.43 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, cp-ring), 4.62 (t, 2H, *J* = 1.9 Hz, ring-cp), 6.20 (s, 1H, C=CH), 7.43 (t, 3H, *J* = 3.3 Hz, phenyl), 7.90 (dd, 2H, *J* = 6.6 Hz, phenyl), 11.90 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 31.8 (CH₃N), 69.6, 70.1, 70.6, 78.8 (C, cp-ring), 92.9 (C=C–CO), 126.7, 126.9, 128.2, 128.4, 131.0, 141.2 (C-phenyl), 167.6 (C=C), 186.5 (C=O).

3.8. 1-*p*-Methoxy-phenyl-3-propylamino-3-ferrocenyl-2-propenone (6)

The product was obtained as described in the general procedure as an orange solid (72%); Empirical formula: C₂₃H₂₅NO₂Fe; mp. 43 °C; IR (CHCl₃ solution, selected, cm⁻¹) 2926 (C=C), 1592 (C=O); Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 403 (48) [M]⁺, 338 (100) [M–cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 1.00 (t, 3H, *J* = 11.1 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.66 (sex, 2H, *J* = 10.7 Hz, CH₂CH₂CH₃), 3.44 (c, 2H, *J* = 19.3 Hz, NCH₂CH₂CH₃), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.23 (s, 5H cp-ring), 4.40 (t, 2H, *J* = 2.8 Hz, cp-ring), 4.58 (t, 2H, *J* = 2.7 Hz, ring-cp), 6.18 (s, 1H, C=CH), 6.94 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 3,5-phenyl), 7.90 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, 2,6-phenyl), 11.85 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 11.7 (CH₃CH₂CH₂N), 24.1 (CH₃CH₂CH₂N), 46.7 (CH₃CH₂CH₂N), 55.4 (*p*-OCH₃-phenyl), 69.6, 70.3, 70.4, 79.7 (C, cp-ring), 92.5 (C=C–CO), 113.5 (2C, 3,5-phenyl), 128.5 (C, 1-phenyl), 128.6 (2C, 2,6-phenyl), 161.4 (1C, 4-phenyl), 166.1 (C=C), 184.2 (C=O).

Acknowledgements

We thank to Dirección General de Asuntos del Personal Académico, DGAPA, Universidad Nacional Autónoma de México UNAM, for financial support. Project No. IN 204507-3.

Appendix A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jorganchem.2009.07.017.

References

- [1] (a) A. Valla, B. Valla, D. Cartier, R. Le Guillou, R. Labia, P. Potier, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 6671; (b) S.A. Popov, Y.V. Gatilov, T.V. Rybalova, A.V. Tkachev, *Tetrahedron: Asymmetry* 14 (2003) 233.
- [2] C. Cimarelli, S. Giuli, G. Palmieri, *Tetrahedron: Asymmetry* 17 (2006) 1308.
- [3] (a) S. Cunha, F. Damasceno, J. Ferrari, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 5795; (b) A.A. Elassar, A.A. El-Khair, *Tetrahedron* 59 (2003) 8463.
- [4] (a) I.O. Edafiogho, K.V.V. Ananthalakshmi, S.B. Kombian, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 5266; (b) N.D. Eddington, D.S. Cox, R.R. Roberts, J.P. Stables, C.B. Powell, K.R. Scott, *Curr. Med. Chem.* 7 (2000) 417.
- [5] (a) S. Gogoi, R. Bhuyan, N.C. Barua, *Synth. Commun.* 35 (2005) 2811; (b) J.S. Yadav, V.N. Kumar, R.S. Rao, A.D. Priyadarshini, P.P. Rao, B.V.S. Reddy, K. Nagaiah, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 256 (2006) 234.
- [6] (a) J.C. Swarts, T.G. Vosloo, S.J. Cronje, W.C.D. Plessis, C.E.J. Van Rensburg, E. Kreft, J.E. Van Lier, *Anticancer Res.* 28 (2008) 2781; (b) V. Zsoldos-Mády, A. Csámpai, R. Szabó, E. Mészáros-Alapi, J. Pásztor, F. Hudecz, P. Sohár, *ChemMedChem* 1 (2006) 1119.
- [7] Dive, Ch. Biot, *ChemMedChem* 3 (2008) 383.
- [8] H. Yu, L. Shao, J. Fang, *J. Organomet. Chem.* 692 (2007) 991.
- [9] H. Chohan, M. Praveen, *Appl. Organomet. Chem.* 14 (2000) 376.
- [10] M. Fuentealba, A. Trujillo, J.R. Hamon, D. Carrillo, C. Manssur, *J. Mol. Struct.* 881 (2008) 76.
- [11] I. Arellano, P. Sharma, J.L. Arias, A. Toscano, A. Cabrera, N. Rosas, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 266 (2007) 294.
- [12] I. Devi, P. Bhuyan, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 5727.
- [13] A.M. Barrios, S.J. Lippard, *Inorg. Chem.* 40 (2001) 1250.



Synthesis of new 7-ferrocenyl- β -enaminone-coumarins and ferrocenyl-pyrano [3,2-*g*]quinolin-2-ones from coumarin and ferrocenyl- α -ketoalkynes using $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{CO}/\text{KCN}$ aqueous catalytic system

Ivonne Arellano, Pankaj Sharma*, Laura Rubio-Perez, Armando Cabrera, Noé Rosas, A. Toscano

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Coyoacan, 04510 México D.F, Mexico

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 October 2011
Received in revised form
11 November 2011
Accepted 14 November 2011

Keywords:

Ferrocenyl- β -enaminone-coumarins
2*H*-Chromen-2-one
Pyrano[3,2-*g*]quinolinones
Aqueous catalytic system
Nickel

ABSTRACT

New ferrocenyl- β -enaminone-coumarins (**1a–5a**) and ferrocenyl-pyrano[3,2-*g*]quinolin-2-ones (**1b–5b**) were obtained through a heterocyclization reaction from 7-amino-4-methyl-2*H*-chromen-2-one and several ferrocenyl- α -ketoalkynes in a nickel homogeneous aqueous catalytic system formed by $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{CO}/\text{NaOH}/\text{KCN}$. In the absence of this catalytic system neither ferrocenyl substituted chromenone nor ferrocenyl-heterocycle was obtained. A possible mechanism is suggested for the synthesis of β -enaminone-coumarins and pyrano[3,2-*g*]quinolinones. Molecular structure of 7-(1-ferrocenyl-3-(4-bromophenyl)-3-oxoprop-1-enylamino)-4-methyl-2*H*-chromen-2-one (**5a**) has been determined.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Quinolinones are important compounds that are used as drugs [1–6] more specifically, pyrano-quinolinones show interesting biological activity such as immunosuppressors [7], antiallergics [8,9], antibacterials [10], androgen receptor agonists for the treatment of prostate cancer [11], and also form a part of several natural alkaloids [10,12–14].

Different methods are reported for the synthesis of quinolinones. Diels–Alder reactions of aryl amines with different dienophiles in the presence of an acid catalyst [10,14–17]; cyclocondensation of aromatic amines with malonates [18,19], intramolecular cyclizations of substituted quinolones and coumarins [20,21], are some of the reported routes to synthesize quinolinones. These kind of reactions are carried out in organic solvent, solvent free or in water but carried out generally in more than two reaction steps.

Previously our group has reported one pot catalytic synthesis of alkyl/phenyl substituted 2*H*-pyrano[3,2-*g*]quinolin-2-ones [22] (Fig. 1) from α -ketoalkynes and 7-amino-4-methyl-coumarin, using $[\text{Ni}(\text{CN})_4]^{-4}$ as a catalytic specie, formed *in situ* in the $\text{Ni}(\text{CN})_2/\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{CO}/\text{KCN}$ aqueous system [23]. Similarly

enaminones are versatile reagents and have wide utility in heterocyclic synthesis. Though a variety of enaminones are reported, enaminone-coumarins are lesser known and ferrocenyl substituted enaminone-coumarins are unknown in literature.

On the other hand ferrocenyl group has been widely used in the design or redesign of drugs that can result favorable changes in their lipophilic and redox properties and biological activities [24–27]. Considering a synergistic effect between pyrano quinolinones and ferrocene on lipophilic and redox properties and biological activities, and our interest in nickel catalyzed heterocyclization reaction to synthesize different heterocycles, this work was undertaken.

In this work a facile way to obtain new ferrocenyl- β -enaminone-coumarins and ferrocenyl-pyrano[3,2-*g*]quinolin-2-ones from coupling and heterocyclization of several ferrocenyl- α -ketoalkynes and 7-amino-4-methyl-coumarin in water as a reaction medium under room temperature and atmospheric pressure using the nickel catalytic system, is reported.

2. Results and discussion

The new ferrocenyl- β -enaminone-coumarins (**1a–5a**) and ferrocenyl-pyrano[3,2-*g*]quinolin-2-ones (**1b–5b**) were obtained in mild reaction conditions at room temperature and atmospheric pressure as shown in the Scheme 1 and Table 1. α -Ketoalkynes were

* Corresponding author. Fax: +52 555 6162217.

E-mail address: pankajsh@servidor.unam.mx (P. Sharma).

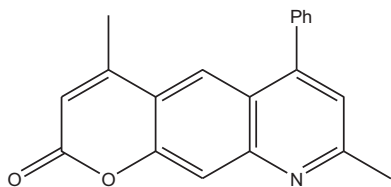


Fig. 1. 8-Ethyl-4-methyl-6-phenyl-2H-pyrano[3,2-g]quinolin-2-one.

obtained from ethynylferrocene and acyl chlorides via a palladium catalyzed coupling as reported earlier by our group [28].

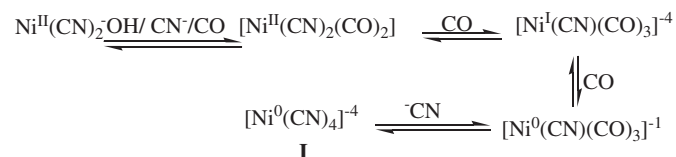
In the IR spectra, C=O and C–N vibrations were observed for all the compounds synthesized. In the IR spectra of compounds (1a–5a) a weak band at $\sim 3370\text{ cm}^{-1}$ can be attributed to the stretching vibration of the hydrogen bonded enamine N–H group. This band appears at a higher frequency than the N–H frequency observed for similar ferrocenyl- β -enamino ketones [29] which may be due to the absence of N–H \cdots O intramolecular interaction. IR spectrum of compound (1a) in CHCl₃ shows C=O vibration at 1575 cm^{-1} , suggesting the presence of α,β -unsaturated carbonyl system. In the mass spectra IE⁺, the molecular ion peaks were observed for both ferrocenyl- β -enamino-coumarins (1a–5a) and ferrocenyl-pyrano[3,2-g]quinolin-2-ones (1b–5b) compounds along with fragments corresponding to the loss of cyclopentadienyl (M⁺ – 65) group, in each compound. Fragmentation pattern in all these compounds are similar. For compounds 2b, 3b, 5b and 5a high resolution mass spectra (HRMS) were also obtained, and molecular ion peaks at 486.1149 (Calc. *m/z* 486.1156), 532.1213 (Calc. *m/z* 532.1211), 550.0109 (Calc. *m/z* 550.0105) and 568.0204 (Calc. *m/z* 568.0211) respectively, were observed, confirming the molecular formulas for these compounds.

¹H NMR spectra of ferrocenyl-pyrano[3,2-g]quinolin-2-ones (1a–5a) present similar chemical shifts pattern for ferrocenyl group between 4.09 and 5.11 ppm. In the NOESY spectra, the correlation between H-10 and the H of substituted cyclopentadienyl ring of ferrocene is observed which confirm that the ferrocene group is at the C-8, as is shown in the Fig. 2.

¹H NMR spectra of all the ferrocenyl- β -enamino-coumarins compounds present similar chemical shifts pattern for ferrocenyl group between 4.07 and 4.42 ppm. The molecular structure of compound 5a was unambiguously established by X-ray crystallography and is shown at the Fig. 3. Crystal data and selected bond

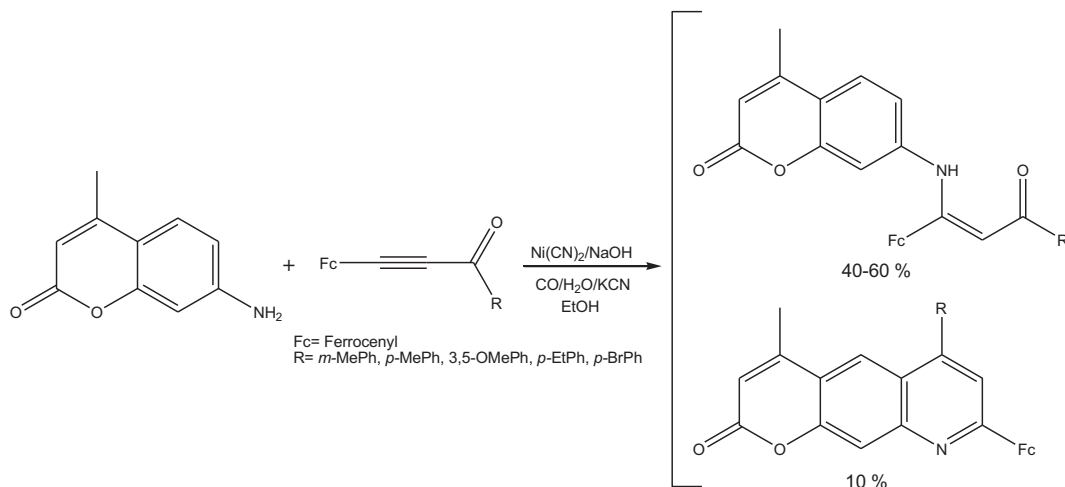
lengths and angles are given in Tables 2 and 3, respectively. In the molecular structure of compound 5a the unsubstituted cyclopentadienyl ring is disordered. The compound is monomeric. In the solid state this compound presents a weak intramolecular N–H \cdots O=C hydrogen bonding, similar to the ferrocenyl- β -enamino ketones reported earlier by our group [29].

The species [Ni(CN)₄]^{–4} (I) is obtained when an excess of KCN is added to an alkaline solution of Ni(CN)₂ in CO atmosphere. It is known that the presence of carbon monoxide in the media attains an equilibria which involves different carbonylic species in the solution [23]. In addition, the presence of carbon monoxide in the system results in a reductive atmosphere, which promotes low oxidation states of nickel in the reaction [23,28].



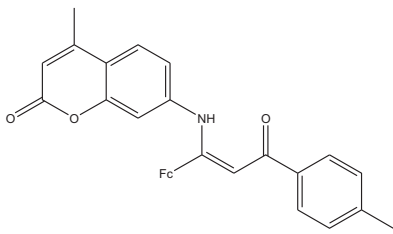
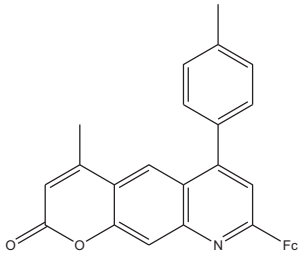
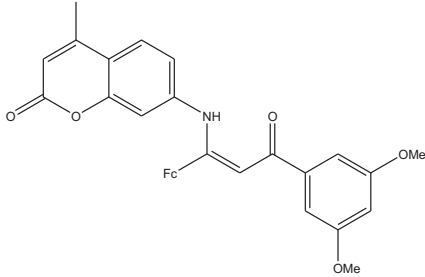
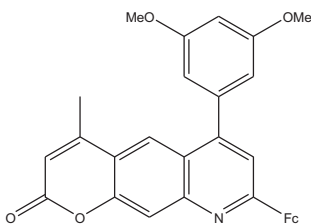
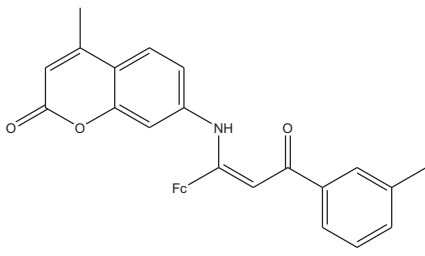
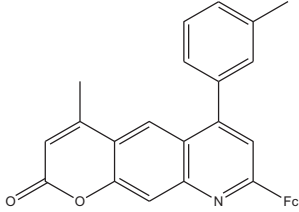
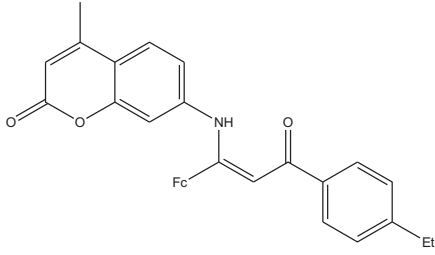
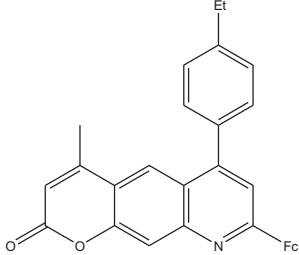
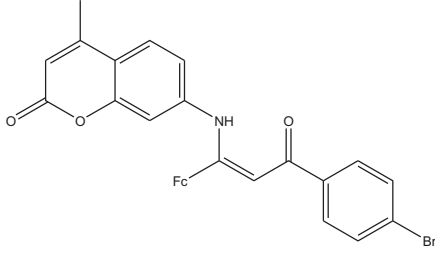
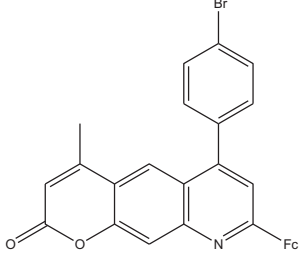
In absence of the catalyst [Ni(CN)₄]^{–4}, which was formed *in situ* using Ni(CN)₂/KCN/NaOH/H₂O/EtOH catalytic system, no reaction was observed and the product was not obtained after 20 days of reaction. But when the reaction was carried in presence of the active catalytic species [Ni(CN)₄]^{–4} (I), corresponding β -enamino-coumarin were obtained after 24 h of the reaction, and after 6 days the corresponding quinolinones were obtained. This indicates the utility of the active catalytic specie to activate the α -ketoalkyne and facilitates the nucleophilic attack by coumarin nucleophile to the α -ketoalkyne. The attack of [Ni(CN)₄]^{–4} occurs at the carbonyl group of the ketoalkyne instead of to carbon triple bond due to stereo-electronic effect of the ferrocenyl group. A similar observation was noted previously also in the heterocyclization reaction for the formation of ferrocenyl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidines [28].

In the Scheme 2 a proposed reaction pathway for the synthesis of the ferrocenyl-pyrano[3,2-g]quinolin-2-ones and ferrocenyl- β -enamino-coumarins is shown. First, the species [Ni(CN)₄]^{–4} attacks the carbonyl group of the ferrocenyl- α -ketoalkyne, whereas an imine is generated by the basic medium from the 7-amino-4-methyl-coumarin. Then, the nucleophilic moiety (V) attacks the triple bond of the activated ketoalkyne (III) and by an addition–elimination mechanism, the catalyst is regenerated and ferrocenyl- β -enamino-coumarin (VI) is obtained. In the basic



Scheme 1. General synthesis of ferrocenyl- β -enamino-coumarins and ferrocenyl-pyrano[3,2-g]quinolin-2-ones.

Table 1
Reaction between ferrocenyl- α -ketoalkynes and 7-amino-4-methyl-coumarins.

Entry	R of ferrocenyl- α -ketoalkyne	β -Enaminone-coumarins	Yield	Pyrano[3,2-g]quinolinones	Yield
1	<i>p</i> -Tolyl		1a 58%		1b 6%
2	3,5-Dimethoxy-phenyl		2a 55%		2b 10%
3	<i>m</i> -Tolyl		3a 40%		3b 12%
4	<i>p</i> -Ethylphenyl		4a 60%		4b 5%
5	<i>p</i> -Bromophenyl		5a 57%		5b 8%

Reaction conditions: Ni(CN)₂/CO/5 N NaOH/KCN, room temperature, atmospheric pressure, yielding ferrocenyl- β -enaminone-coumarins (24 h) and ferrocenyl-pyrano[3,2-g]quinolinones (6 days). No reaction without (NiCN)₂/CO/KCN after 20 days.

medium, ketoimine (VII) anion is generated which promotes the heterocyclization and re-aromatization, affording the pyrano[3,2-g]quinolin-2-one (IX).

In summary, it was found that the reaction between 7-amino-4-methyl-coumarin and several ferrocenyl- α -ketoalkynes in the

presence of a nickel catalytic system affords ferrocenyl- β -enaminone-coumarins and ferrocenyl-pyrano[3,2-g]quinolin-2-ones. It is to be noted that the substitution at C-8 depends on the nature of the α -ketoalkyne used. When ketoalkyne with a weak electron donating group e.g. alkyl or phenyl group, the substitution of this

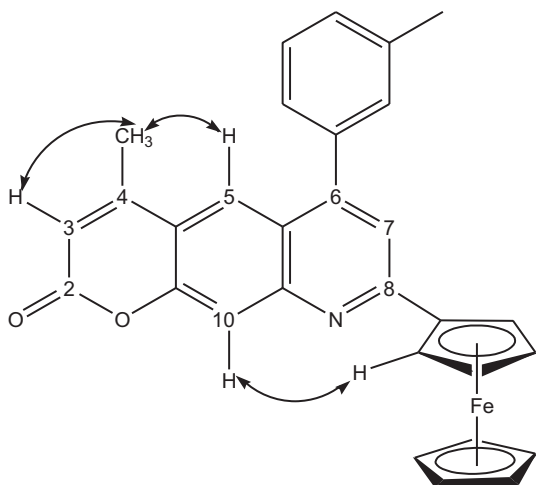


Fig. 2. NOESY correlations for compound 1b.

group will be occurred at C-6 of the pyrano[3,2-*g*]quinolinone, as reported earlier [22], and with ferrocenyl group with higher electron donating capacity, the substitution will be at the C-8 of the heterocycle as observed in this report.

3. Experimental

Ferrocenyl-ketoalkynes were prepared according to previous report [28, 29]. 7-Amino-4-methyl-coumarin was purchased from Aldrich. ^1H and ^{13}C spectra were recorded on a JEOL GX3 00 instrument, 300 MHz for ^1H and 75 MHz for ^{13}C using CDCl_3 as solvent. IR spectra were recorded in film on a Nicolet FT 5SX spectrophotometer. MS spectra were obtained using a JEOL JMS-AX505HA spectrometer.

3.1. General procedure

A 5 N NaOH solution (10 mL) was degassed and saturated with CO under atmospheric pressure for 30 min, 0.2 mmol of $\text{Ni}(\text{CN})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ was added to the solution, the mixture was kept at room temperature overnight, with stirring and slow bubbling of CO (2–3 mL/min), until a pale yellow solution was obtained. Addition of 1.5 mmol of KCN resulted in a color change to orange. The species (1) is obtained when an excess of KCN is added to an alkaline solution of $\text{Ni}(\text{CN})_2$ in CO atmosphere. It is known that the presence of carbon monoxide in the media attains an equilibria which involves different carbonylic species in the solution [23]. In addition, the presence of carbon monoxide in the system results in a reductive atmosphere, which promotes low oxidation states of nickel in the reaction [23,28]. After stirring for 0.5 h the corresponding ferrocenyl- α -ketoalkyne (1 mmol), 7-amino-4-methyl-coumarin (2 mmol) and 2 mL of ethanol were added. The evolution of the reaction was following by TLC. At the end of the reaction, ethyl acetate was used to extract the product. After evaporation of the solvent followed by drying over MgSO_4 , the crude product was purified by flash chromatography using ethyl acetate:hexane (80:20) as eluent.

3.2. X-ray crystallography

The X-ray intensity data were measured at 298 K on a Bruker Smart APEX CCD 01-670 diffractometer. The detector was placed at a distance of 4.837 cm from the crystal. Analysis of the data showed negligible decays during data collections. A semi-empirical method based on equivalents absorption correction was applied. Crystal structure was refined by full-matrix least squares method. SMART software (data collection and data reduction) and SHELXTL were used for solution and refinement of the structure.

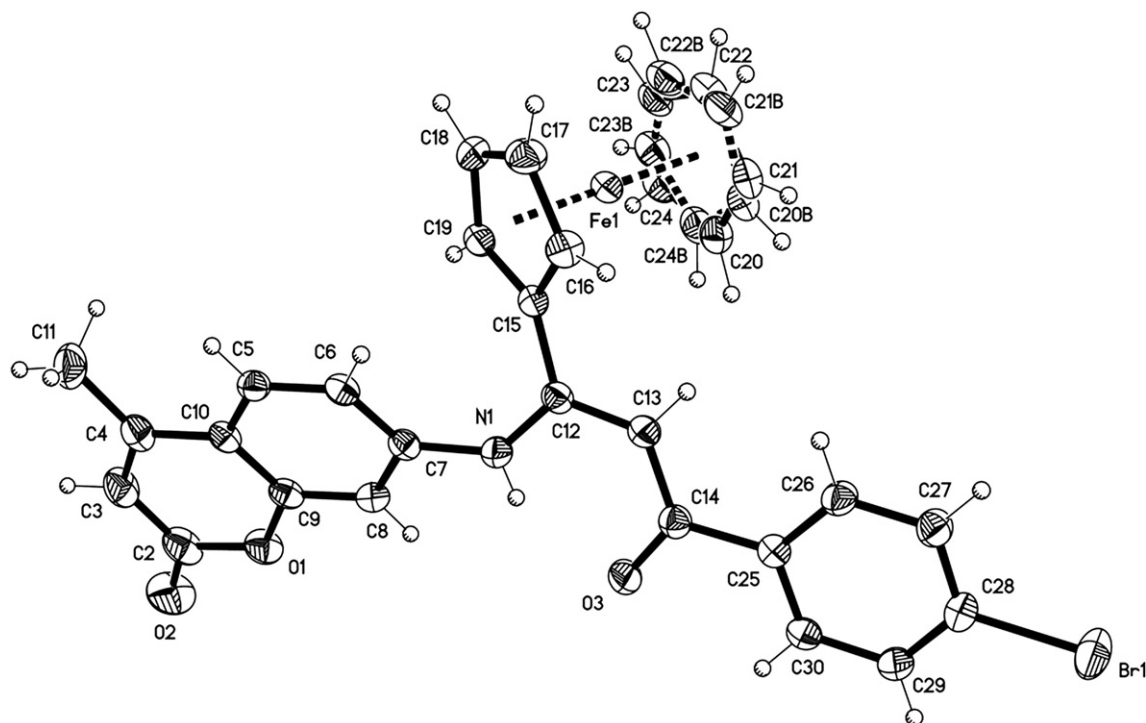


Fig. 3. ORTEP diagram of 7-(1-ferrocenyl-3-(4-bromophenyl)-3-oxoprop-1-enylamino)-4-methyl-2H-chromen-2-one.

Table 2
Crystallographic data for compound (**5a**).

Parameter	Compound (5a)	Parameter	Compound (5a)
Empirical formula	C ₂₉ H ₂₂ BrFeNO ₃	Z	4
Formula weight	568.24	D _{calc} (Mg/m ³)	1.561
Crystal color	Red prism	λ (mm ⁻¹)	2.309
Crystal system	Monoclinic	2θ (°)	1.76–25.41
Space group	P2/c	Reflections collected	19,635
Crystal size (mm)	0.408 × 0.158 × 0.112	Independent reflections	4435
a (Å)	12.415(2)	R _{int}	0.0521
b (Å)	13.191(2)	R ₁ [I > 2σ(I)]	0.0401
c (Å)	15.82(3)	wR ₂	0.0857
α (°)	90	GOF	1.025
β (°)	9111.646(3)	Max/min Δρ	0.692/–0.584
γ (°)	90	(e Å ⁻³)	
Volume (Å ³)	2417.5(7)		

Table 3
Selected bond angles (°) and selected bond length (Å) for the compound (**5a**).

Bond angles (°)	Bond length (Å)
O(3)–C(14)–C(13)	122.4(3)
N(1)–C(12)–C(13)	119.4(3)
C(12)–C(13)–C(14)	125.1(3)
C(13)–C(12)–C(15)	119.9(3)
O(3)–C(14)	1.254(4)
C(12)–C(13)	1.372(4)
C(13)–C(14)	1.418(4)
C(12)–N(1)	1.359(4)
C(14)–C(25)	1.498(4)
C(12)–C(15)	1.468(4)

3.2.1. 7-(1-Ferrocenyl-3-(p-tolyl)-3-oxoprop-1-enylamino)-4-methyl-2H-chromen-2-one (1a**)**

The product was obtained as described in the general procedure as a red-orange solid (58%); Empirical formula: C₃₀H₂₅NO₃Fe; mp. 185 °C; IR (KBr, selected, cm⁻¹) 1588, 1718, 2923, 3327; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 503 (83) M⁺, 438 (68) [M – cp]⁺, 273 (100) [M – Fc-C-CHC(=O)tolyl]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 2.35 (s, 3H, CH₃C4), 2.43 (s, 3H, CH₃Ph), 4.17 (s, 5H, C₅H₅), 4.36 (t, 2H, J = 1.8 Hz, C₅H₄), 4.42 (t, 2H, J = 1.8 Hz, C₅H₄), 6.14 (s, 1H, C3-H), 6.68 (s, 1H, C=CH–CO), 6.69 (s, 1H, C8-H), 6.80 (dd, 1H, J = 2.1 Hz, C6-H), 7.29 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 3,5-Ph), 7.37 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C5-H), 7.89 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2,6-Ph), 13.02 (s, 1H, NH).

3.2.2. 7-(1-Ferrocenyl-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-3-oxoprop-1-enylamino)-4-methyl-2H-chromen-2-one (2a**)**

The product was obtained as described in the general procedure as a red-orange solid (55%); Empirical formula: C₃₁H₂₇NO₅Fe; mp. 130 °C; IR (film, selected, cm⁻¹) 1590, 1722, 2924, 3356; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 549 (100) M⁺, 484 (94) [M – cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 2.35 (s, 3H, CH₃C4), 3.88 (s, 6H, OCH₃), 4.07 (s, 5H, C₅H₅), 4.37 (t, 2H, J = 1.8 Hz, C₅H₄), 4.42 (t, 2H, J = 1.8 Hz, C₅H₄), 6.16 (s, 1H, C3-H), 6.60 (s, 1H, C=CH–CO), 6.63 (s, 1H, 4-Ph), 6.72 (s, 1H, C8-H), 6.81 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, C6-H), 7.13 (d, 2H, J = 2.1 Hz, 2,6-Ph), 7.39 (d, 1H, J = 8.4 Hz, C5-H), 13.07 (s, 1H, NH).

3.2.3. 7-(1-Ferrocenyl-3-(m-tolyl)-3-oxoprop-1-enylamino)-4-methyl-2H-chromen-2-one (3a**)**

The product was obtained as described in the general procedure as a red-orange solid (40%); Empirical formula: C₃₀H₂₅NO₃Fe; mp. 149 °C, decomposition; IR (Film, selected, cm⁻¹) 1575, 1712, 3003, 3391; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 503 (91) M⁺, 438 (100) [M – cp]⁺, 28 (44) [CO]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 2.36

(s, 3H, CH₃C4), 2.43 (s, 3H, CH₃Ph), 4.17 (s, 5H, C₅H₅), 4.37 (t, 2H, J = 1.9 Hz, C₅H₄), 4.42 (t, 2H, J = 1.9 Hz, C₅H₄), 6.15 (s, 1H, C3-H), 6.68 (s, 1H, C=CH–CO), 6.69 (d, 1H, J = 2.0 Hz, C8-H), 6.80 (dd, 1H, J = 2.1 Hz, C6-H), 7.30 (d, 2H, J = 8.3 Hz, 3,5-Ph), 7.38 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C5-H), 7.89 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2,6-Ph).

3.2.4. 7-(1-Ferrocenyl-3-(4-ethylphenyl)-3-oxoprop-1-enylamino)-4-methyl-2H-chromen-2-one (4a**)**

The product was obtained as described in the general procedure as a red-orange solid (60%); Empirical formula: C₃₁H₂₇NO₃Fe; mp. 165 °C; IR (film, selected, cm⁻¹) 1587, 1726, 2923, 3088; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 517 (97) M⁺, 452 (100) [M – cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 1.30 (t, 3H, CH₃CH₂Ph), 2.37 (s, 3H, CH₃C4), 2.73 (q, 2H, CH₂Ph), 4.19 (s, 5H, C₅H₅), 4.38 (t, 2H, J = 1.8 Hz, C₅H₄), 4.44 (t, 2H, J = 1.8 Hz, C₅H₄), 6.16 (s, 1H, C3-H), 6.71 (s, 1H, C8-H), 6.83 (dd, 1H, J = 2.1 Hz, C6-H), 7.26 (s, 1H, C=CH–CO), 7.29 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 3,5-Ph), 7.39 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C5-H), 7.93 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2,6-Ph), 13.04 (s, 1H, NH).

3.2.5. 7-(1-Ferrocenyl-3-(4-bromophenyl)-3-oxoprop-1-enylamino)-4-methyl-2H-chromen-2-one (5a**)**

The product was obtained as described in the general procedure as a red-orange solid (57%); Empirical formula: C₂₉H₂₂NO₃BrFe; mp. 190 °C, decomposition; IR (Film, selected, cm⁻¹) 1583, 1723, 2923, 3416; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 567 (100) M⁺, 549 (14) [M – 18]⁺, 502 (98) [M – cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm): 2.32 (s, 3H, CH₃C4), 4.12 (s, 5H, C₅H₅), 4.33 (t, 2H, J = 1.9 Hz, C₅H₄), 4.38 (t, 2H, J = 1.9 Hz, C₅H₄), 6.11 (s, 1H, C3-H), 6.56 (s, 1H, C=CH–CO), 6.68 (d, 1H, J = 2.0 Hz, C8-H), 6.77 (dd, 1H, J = 2.1 Hz, C6-H), 7.36 (d, 1H, J = 8.5 Hz, C5-H), 7.57 (d, 2H, J = 8.7 Hz, 3,5-Ph), 7.80 (d, 2H, J = 8.5 Hz, 2,6-Ph), 13.04 (s, 1H, NH).

3.2.6. 8-Ferrocenyl-4-methyl-6-p-tolyl-2H-pyrano[3,2-g]quinolin-2-one (1b**)**

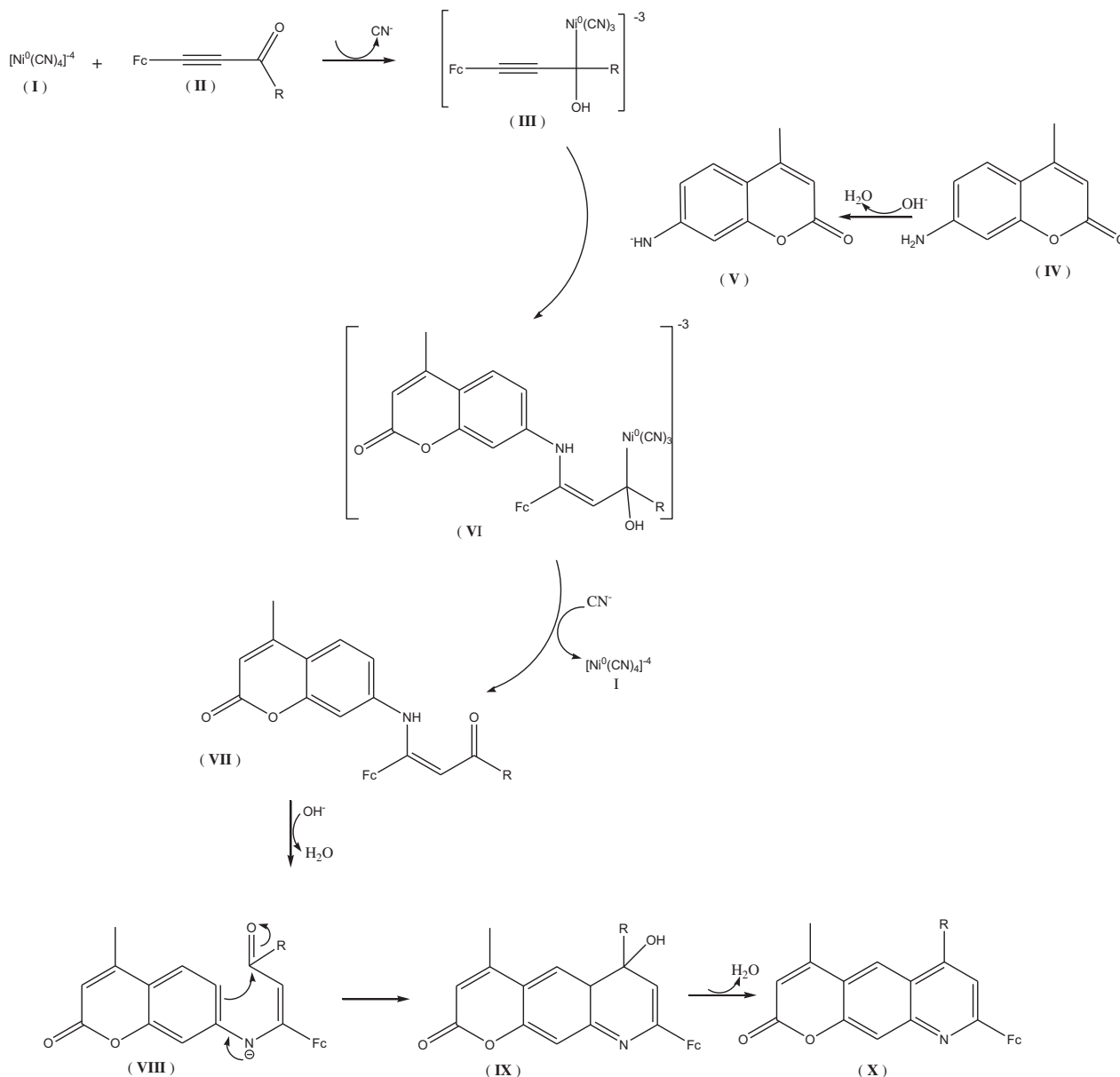
The product was obtained as described in the general procedure as a pink-red solid (6%); Empirical formula: C₃₀H₂₃NO₂Fe; mp. > 430 °C decomposition; IR (KBr, selected, cm⁻¹) 3417, 2924, 2854, 1731, 1622, 1588; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 485 (100) M⁺, 420 (19) [M – cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 2.39 (s, 3H, CH₃C=C), 2.52 (s, 3H, CH₃Ph), 4.09 (s, 5H, C₅H₅), 4.54 (t, 2H, C₅H₄, J = 1.9 Hz), 5.11 (t, 2H, C₅H₄, J = 1.9), 6.32 (s, 1H, C=CH–C=O–O), 7.42 (d, 2H, J = 7.9 Hz, 3,5-Ph), 7.45 (s, 1H, C=CH–C), 7.49 (d, 2H, J = 8.1 Hz, 2,6-Ph), 7.95 (s, 1H, OC=CH–CN), 8.09 (s, 1H, CH₃C–C=CH–C).

3.2.7. 8-Ferrocenyl-6-(3,5-dimethoxyphenyl)-4-methyl-2H-pyrano[3,2-g]quinolin-2-one (2b**)**

The product was obtained as described in the general procedure as a pink-red solid (10%); Empirical formula: C₃₁H₂₅NO₄Fe; mp. > 430 °C decomposition; IR (KBr, selected, cm⁻¹) 3346, 2923, 2854, 1724, 1587; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 532 (18), 531 (<5) M⁺, 466 (<5) [M – cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 2.39 (s, 3H, CH₃C=C), 3.89 (s, 6H, OMe), 4.09 (s, 5H, C₅H₅), 4.55 (t, 2H, C₅H₄, J = 1.9 Hz), 5.11 (t, 2H, C₅H₄, J = 1.9 Hz), 6.32 (s, 1H, C=CH–C=O–O), 6.65 (t, 1H, 4-Ph), 6.69 (d, 2H, J = 2.3 Hz, 2,6-Ph), 7.47 (s, 1H, C=CH–C), 7.94 (s, 1H, OC=CH–CN), 8.12 (s, 1H, CH₃C–C=CH–C).

3.2.8. 8-Ferrocenyl-4-methyl-6-m-tolyl-2H-pyrano[3,2-g]quinolin-2-one (3b**)**

The product was obtained as described in the general procedure as a pink-red solid (12%); Empirical formula: C₃₀H₂₃NO₂Fe; mp. > 430 °C decomposition; IR (KBr, selected, cm⁻¹) 3417, 2924, 2854, 1731, 1622, 1588; Mass spectrum EI: *m/z* (%) = 485 (100) M⁺, 420 (19) [M–cp]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm) 2.37 (s, 3H,



Scheme 2. Possible reaction pathway for ferrocenyl-heterocycles and ferrocenyl- β -enaminone-coumarins.

$\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 2.51 (s, 3H, CH_3Ph), 4.10 (s, 5H, C_5H_5), 4.54 (t, 2H, C_5H_4 , $J = 1.9$ Hz), 5.12 (t, 2H, C_5H_4 , $J = 1.9$), 6.32 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}-\text{O}$), 7.39 (s br, 2H, Ph), 7.46 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 7.91 (s br, 2H, Ph), 7.95 (s, 1H, $\text{O}-\text{C}=\text{CH}-\text{CN}$), 8.06 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{C}$).

3.2.9. 8-Ferrocenyl-6-(4-ethylphenyl)-4-methyl-2H-pyrano[3,2-g]quinolin-2-one (4b)

The product was obtained as described in the general procedure as a pink-red solid (5%); Empirical formula: $\text{C}_{35}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Fe}$; mp. > 430 °C decomposition; IR (KBr, selected, cm^{-1}) 3417, 2923, 2854, 1729, 1624, 1588; Mass spectrum EI: m/z (%) = 499 (100) $[\text{M}]^+$, 434(15) $[\text{M} - \text{cp}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) 1.37 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz, CH_3CH_2), 2.82 (c, 2H, $J = 7.6$ Hz, CH_3CH_2), 4.09 (s, 5H, C_5H_5), 4.54 (t, 2H, $J = 1.9$ Hz, C_5H_4), 5.11 (t, 2H, $J = 1.9$ Hz, C_5H_4), 6.31 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}-\text{O}$), 7.43 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 7.46 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz, 3,5-Ph), 7.50 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, 2,6-Ph), 7.95 (s, 1H, $\text{OC}=\text{CH}-\text{CN}$), 8.10 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{C}$).

3.2.10. 8-Ferrocenyl-6-(4-bromophenyl)-4-methyl-2H-pyrano[3,2-g]quinolin-2-one (5b)

The product was obtained as described in the general procedure as a pink-red solid (8%); Empirical formula: $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{Fe}$; mp. > 430 °C decomposition; IR (KBr, selected, cm^{-1}) 3417, 2923, 2854, 1729, 1624, 1588; Mass spectrum EI: m/z (%) = 551 (62) $[\text{M}+2]^+$, 549 (63) M^+ , 484 (12) $[\text{M} - \text{cp}]^+$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm) 2.38 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 4.09 (s, 5H, C_5H_5), 4.55 (t, 2H, C_5H_4 , $J = 1.9$ Hz), 5.11 (t, 2H, C_5H_4 , $J = 1.9$ Hz), 6.33 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}=\text{O}-\text{O}$), 7.41 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}-\text{C}$), 7.46 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, Ph), 7.75 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ph), 7.95 (s, 1H, $\text{OC}=\text{CH}-\text{CN}$), 7.97 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{C}-\text{C}=\text{CH}-\text{C}$).

Acknowledgment

We thank to Dirección General de Asuntos del Personal Académico, DGAPA, Universidad Nacional Autónoma de México UNAM,

for financial support and CONACyT for scholarship CONACyT No. 200409.

Appendix A. Supplementary material

CCDC No. 846488 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

References

- [1] E. Fernández, G. Sánchez, E. Navarrete, F. Alcázar, *Ars. Pharm.* 45 (2004) 111.
- [2] V. Gasparotto, I. Castagliuolo, G. Chiarelto, V. Pezzi, D. Montanaro, P. Brun, G. Palú, G. Viola, M.G. Ferlin, *J. Med. Chem.* 49 (2006) 1910.
- [3] Y. Oshiro, Y. Sakurai, S. Sato, N. Kurahashi, T. Tanaka, T. Kikuchi, K. Tottori, Y. Uwahodo, T. Miwa, T. Nishi, *J. Med. Chem.* 43 (2000) 177.
- [4] M. Sato, T. Motomura, H. Aramaki, T. Matsuda, M. Yamashita, Y. Ito, H. Kawakami, Y. Matsuzaki, W. Watanabe, K. Yamataka, S. Ikeda, E. Kodama, M. Matsuoka, H. Shinkai, *J. Med. Chem.* 49 (2006) 1506.
- [5] P. Barraja, P. Diana, A. Montalbano, G. Dattolo, G. Cirrincione, G. Viola, D. Vedaldi, F.D. Acqua, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2006) 8712.
- [6] C. Xu, L. Yang, A. Bhandari, C.P. Holmes, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 4885.
- [7] I. Butenschön, K. Möller, W. Hänse, *J. Med. Chem.* 44 (2001) 1249.
- [8] H. Cairns, D. Cox, K.J. Gould, A.H. Ingall, J.L. Suschitzky, *J. Med. Chem.* 28 (1985) 1832.
- [9] K.J. Gould, C.N. Manners, D.W. Payling, J.L. Suschitzky, E. Wells, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 1445.
- [10] C.J. Magesh, S.V. Magesh, P.T. Perumal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 2035.
- [11] J.P. Edwards, R.I. Higuchi, D.T. Winn, C.L.F. Pooley, T.R. Caferro, L.G. Hamann, L. Zhi, K.B. Marschke, M.E. Goldman, T.K. Jones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 (1999) 1003.
- [12] P.K. Kalita, B. Baruah, P.J. Bhuyan, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 7779.
- [13] M.J. McLaughlin, R.P. Hsung, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 1049.
- [14] V. Nair, P.M. Treesa, C.N. Jayan, N.P. Rath, M. Vairamani, S. Prabhakar, *Tetrahedron* 57 (2001) 7711.
- [15] J.S. Yadav, B.V.S. Reddy, R.S. Rao, S.K. Kumar, A.C. Kunwar, *Tetrahedron* 58 (2002) 7891.
- [16] A. Kamal, B.R. Prasad, A.V. Ramana, A.H. Babu, K.S. Reddy, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 3507.
- [17] K. Nagaiah, D. Sreenu, R.S. Rao, G. Vashishta, J.S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 4409.
- [18] A.S.D. da Matta, C.D. de Oliveira, G.A. Romeiro, *Heterocycl. Commun.* 6 (2000) 511.
- [19] T. Razzag, C.O. Kappe, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 2513.
- [20] M.K. Singh, A. Chandra, B. Singh, R.M. Singh, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 5987.
- [21] K.C. Majumdar, B. Chattopadhyay, S. Nath, *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 1609.
- [22] N. Rosas, P. Sharma, A. Cabrera, G. Pénières, J.L. García, L.A. Maldonado, *Heterocycles* 60 (2003) 2631.
- [23] N. Rosas, A. Cabrera, P. Sharma, J.L. Arias, J.L. García, H. Arzoumanian, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 156 (2000) 103.
- [24] (a) J.C. Swarts, T.G. Vosloo, S.J. Cronje, W.C.D. Plessis, C.E.J. Van Rensburg, E. Kreft, J.E. Van Lier, *Anticancer Res.* 28 (2008) 2781; (b) V. Zsoldos-Mády, A. Csámpai, R. Szabó, E. Mészáros-Alapi, J. Pásztor, F. Hudecz, P. Sohár, *Chem. Med. Chem.* 1 (2006) 1119.
- [25] Dive, *Ch Biot, Chem. Med. Chem.* 3 (2008) 383.
- [26] H. Yu, L. Shao, J. Fang, *J. Organomet. Chem.* 692 (2007) 991.
- [27] H. Chohan, M. Praveen, *Appl. Organomet. Chem.* 14 (2000) 376.
- [28] I. Arellano, P. Sharma, J.L. Arias, A. Toscano, A. Cabrera, N. Rosas, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 266 (2007) 294.
- [29] I. Arellano, P. Sharma, A. Cabrera, D. Pérez, J.L. Arias, N. Rosas, *J. Organomet. Chem.* 694 (2009) 3823.