



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS

“Anillación intramolecular de ferrocenil selenoamidas promovidas por I₂”

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. F. B. José Antonio Ramírez Gómez



TUTOR: Dr. José Guadalupe López Cortés

2013

H. Jurado

Presidente	Dr. Francisco Yuste López
Vocal	Dra. Teresa Mancilla Percino
Vocal	Dr. José Norberto Farfán García
Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet
Secretario	Dra. Virginia Maricela Mastranzo Corona

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría de Dr. José Guadalupe López Cortés

A mí madre

Ma. Ernestina Gómez Trejo

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)

*Por la beca otorgada para la realización de mis estudios de Maestría
(No. de registro 258124).*

Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN201411 y CONACYT 153310

Por el apoyo otorgado para el proyecto de investigación.

A los miembros del H. Jurado

Por todas sus valiosas aportaciones para la mejora de este trabajo.

A los técnicos de IR, EM y Rayos X

Rocío Patiño, Luis Velasco, Javier Pérez, Rubén Alfredo Toscano.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés

Por su excelente orientación para la realización de este trabajo. Gracias por confiar en mi y por brindarme su amistad.

Al Dr. Cecilo Alvarez, a la Dra. Ma. Del Carmen Ortega y al Dr. Fernando Ortega

Por todo su apoyo que me han brindado y por sus valiosas aportaciones para la realización de este trabajo. Gracias.

Al M. en C. Alejandro Gutiérrez y al M. en C. Ricardo Corona

Por su valiosa asesoría durante la realización de este proyecto, por sus valiosas aportaciones y más que nada por brindarme su amistad. Gracias

A mis amigos de la maestría y amigos del laboratorio de inorgánica 4

Pero sobre todo a Alberto Ávila, Diego Reséndiz, Isabel Alvarado, Jesús Suarez, Octavio Martínez y Roberto Guerrero

A Elizabeth Andrade

Por todo tu amor amistad y compañía. Gracias bebé. Te amo.

A mí mamá y a mi hermana

Por todo su apoyo a lo largo de este gran camino, por ser parte de mi familia mil gracias. las quiero mucho.

A mi familia Gómez Trejo

A mi mamá Marú y mi papa Poncho, a mis tíos Lupita y Rubén, a mis padrinos Delia[†] y Rogelio y mis tíos Tere y Filiberto.

A todos los que hicieron posible este logro más en mi vida gracias

ÍNDICE TEMÁTICO

1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
2.1 Aza-indolizinas	2
2.1.1 Aplicaciones de los derivados de las imidazo[1,5-a]piridinas	3
A) Area Biológica	3
B) Síntesis Orgánica	5
2.2 Métodos de síntesis de las imidazo[1,5-a]piridinas	7
3. Selenoamidas	11
3.1 Obtención de selenoamidas	11
3.2 Reactividad	14
4. Objetivos	16
4.1 Objetivos generales	16
5. Resultados y discusión	17
5.1 Síntesis de ferrocenil carbeno de cromo (0)	18
5.2 Síntesis de las ferrocenil selenoamidas	24
5.3 Síntesis de las 3 ferrocenil[1,5-a]piridinas	31
5.4 Síntesis del ferrocenil imidazo[5,1b]tiazol	41

6. Metodología Experimental	51
6.1 Instrumentos y reactivos utilizados	51
6.2 Procedimiento general para la síntesis del etoxicarbeno de Fischer (0)	52
6.3 Procedimiento general para la síntesis del aminocarbeno de Cromo (0)	53
6.4 Procedimiento general para la síntesis de selenoamidas 3a-b	55
6.5 Procedimiento general para la síntesis Imidazo[1,5-a]piridinas y sus derivados	57
7. Conclusiones	60

1. INTRODUCCIÓN

Desde hace algunos años, diversos grupos de investigación se han interesado en la síntesis de nuevos compuestos orgánicos que contengan en su esqueleto base un fragmento de imidazo[1,5-a]piridina, debido a sus interesantes aplicaciones en la síntesis orgánica,¹ en la química medicinal² y en el desarrollo de nuevos materiales.³ En la actualidad, la síntesis de derivados ferrocénicos que contengan en su estructura este fragmento no ha sido explorada.

El interés de la preparación de estos derivados surge del importante papel que ha tenido el ferroceno y sus derivados a lo largo de los últimos 40 años, debido a sus propiedades físicas y químicas, es por ello que no es difícil pensar que pueda emplearse en el área biológica,⁴ en la ciencia de materiales⁵ u otras áreas de la ciencia.⁶

La ruta más viable para la generación de estos ferrocenil derivados sería a través de la anillación de ferrocenilselenoamidas, sin embargo prácticamente no existían métodos que resultarían viables para la obtención de estos compuestos y no fue hasta el 2012 cuando nuestro grupo de trabajo informó un método eficiente para la síntesis de ferrocenilselenoamidas,⁷ lo que nos da la pauta para utilizar esta estrategia sintética en la síntesis de precursores de los correspondientes derivados ferrocénicos con un fragmento imidazo[1,5-a]piridina y estudiar su potencial actividad biológica.

¹ Alcarazo, M.; Roseblade, S. J.; Cowley, A. R.; Fernandez, R.; Brown, J. M.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3290.

² Kamal, A.; Ramakrishna, G.; Raju, P.; Rao, A.V.; Viswanath, A.; Nayak, V. L.; Ramakishna, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2427

³(a) Shibahara, F.; Kitagawa, A.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5621. (b) Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Kitagawa, A.; Imai, A.; Murai, T.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5062

⁴ (a) Moriuchi, T.; Hirao, T. *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *17*, 143. (b) Beer, P. D. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 71. (c) Van Staveren, D. R.; Metzler-Nolte, N. *Chem Rev.* **2004**, *104*, 5931.

⁵ Nyamori, V.; Mhlanga, S. D. Coville, N. J. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2205.

⁶ Hayashi, T.; Tongi, A. *Ferrocenes*; VCH: Weinheim, Germany, **1995**.

⁷ Gutiérrez-Hernández, A. I.; López-Cortés, J.G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Ramirez-Apan, M. T.; Cázares-Marinero, J. J.; Toscano, R. A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4652.

2. ANTECEDENTES

2.1 Aza-indolizinas

La síntesis orgánica es una área de gran interés enfocada a la obtención y/o preparación de nuevos compuestos químicos con arquitecturas estructurales complejas, a partir de materias primas sencillas y comercialmente disponibles. Es por ello que hoy en día hay un gran interés por desarrollar nuevas metodologías dirigidas a la obtención de compuestos heterocíclicos, ya que este tipo de compuestos son de gran importancia para diversas áreas de la química en general.

Dentro de los diversos grupos de heterociclos es necesario mencionar los derivados de las imidazo[1,5-a]piridinas (aza-indolizinas), compuestos que por su gran importancia, han sido objeto de un sin número de investigaciones en los últimos años. Estos compuestos se derivan formalmente de las indolizinas que resultan de la fusión de dos anillos, uno de 6 y otro de 5 miembros, respectivamente, con un átomo de nitrógeno en la posición donde se fusionan ambos heterociclos, mientras que sus análogos las aza-indolizinas tienen además del nitrógeno cabeza puente, uno o más átomos de nitrógeno (Figura 1).

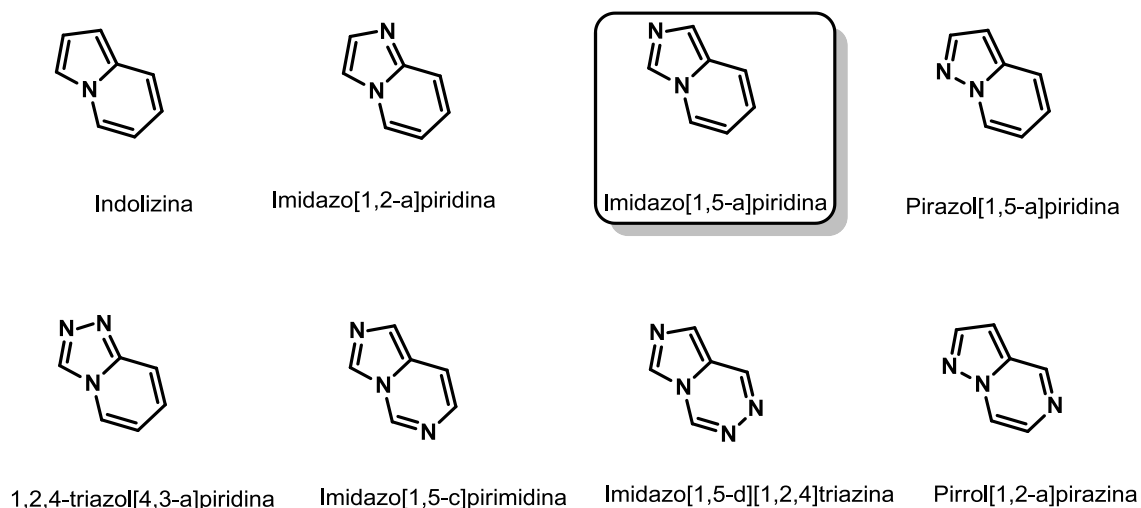


Figura 1.

En este tipo de sistemas aromáticos, el nitrógeno cabeza puente N-4 contribuye a la aromaticidad con su par de electrones y es por ello, que este átomo de nitrógeno no es nucleofílico ni electrofílico. De esta forma, los posibles ataques electrofílicos que pudiera sufrir este tipo de estructuras ocurren sobre la posición 2, reacciones como la sustitución electrofílica aromática ocurren principalmente sobre el C-1 pero a veces también sobre el C-3 dependiendo de las condiciones de reacción usadas (**Figura 2**).

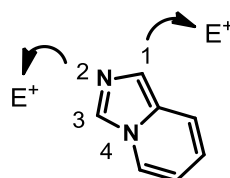


Figura 2

2.1.1 Aplicaciones de los derivados de las imidazo[1,5-a]piridinas.

A. En el área biológica

El interés que surge en estos compuestos heterocíclicos derivados se debe a su amplia diversidad estructural y la gran variedad de propiedades biológicas que presentan, por ejemplo han sido estudiados como productos farmacéuticos por sus efectos inhibitorios en proteasas del VIH,⁸ su eficacia analgésica,⁹ su actividad vasoconstrictora¹⁰ y como cardiotónico,¹¹ entre muchas otras, y gracias a ello es que son muy atractivos en el campo de la química medicinal (**Figura 3**).

⁸ Kim, D.; Wang, L.; Hale, J. J.; Lynch, C. L.; Budhu, R. J.; MacCoss, M.; Mills, S. G.; Malkowitz, L.; Gould, S. L.; DeMartino, J. A.; Springer, M. S.; Hazuda, D.; Miller, M.; Kessler, J.; Hrin, R. C.; Carver, G.; Carella, A.; Henry, K.; Lineberger, J.; Schleif, W. A.; Emini, E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2129.

⁹ Trotter, W. B.; Nanda, K. K.; Burguey, C. S.; Potteiger, C. M.; Deng, J. Z.; Green, A. I.; Hartnett, J. C.; Kett, N. R.; Wu, Z.; Henze, D. A.; Kimberly, D. P.; Desai, R.; Leidl, M. D.; Lemaire, W.; White, R. B.; Yeh, S.; Urban, M. O.; Kane, S. A.; Hartman, G. D.; Bilodeau, M. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 2354

¹⁰ Ford, N.F.; Browne, L. J.; Campbell, T.; Gemenden, C.; Goldstein, R.; Gude, C.; Wasley, W. F. *J. Med. Chem* **1985**, *28*, 164.

¹¹ Davey, P. W.; Erhardt, W. C; Lumma, J.; Wiggins, M.; Sullivan, D.; Pang, E.; Cantor, J. *Med. Chem.* **1987**, *30*, 1337

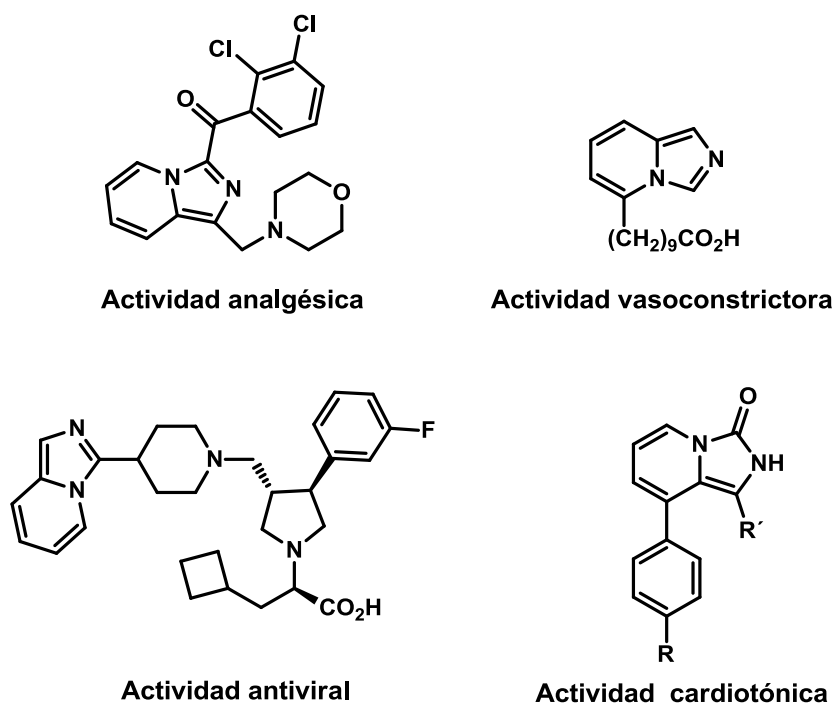
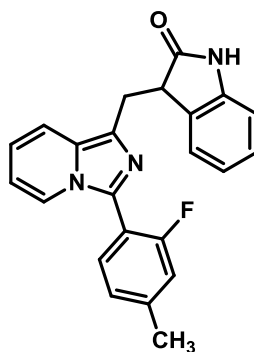


Figura 3

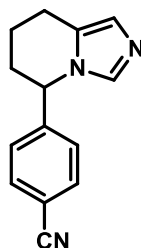
Las imidazo[1,5-a]piridinas como se aprecia en la Figura 3 representan una clase importante tanto de materias primas como de productos intermedios para la síntesis de sustancias biológicamente activas, lo que nos permite acceder a una serie de derivados con fines terapéuticos muy importantes, como es el caso de los compuestos sintetizados en 2011 por Kamal y colaboradores,¹² que sintetizaron una nueva familia de compuestos que presentaron actividad anticancerígena frente a diversas líneas celulares y en los cuales existe la presencia en su esqueleto base de un fragmento de imidazo[1,5-a]piridina (**Figura 4**).

¹² Kamal, A.; Ramakrishna, G.; Raju, P.; Rao, A.V.; Viswanath, A.; Nayak, V. L.; Ramakishna, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2427



Actividad anticancerígena
Figura 4

Otros derivados de imidazo [1,5-a] piridina están presentes en algunos precursores de compuestos que han sido estudiados por su actividad para el tratamiento de algunos desórdenes hormonales¹³ (**Figura 5**).



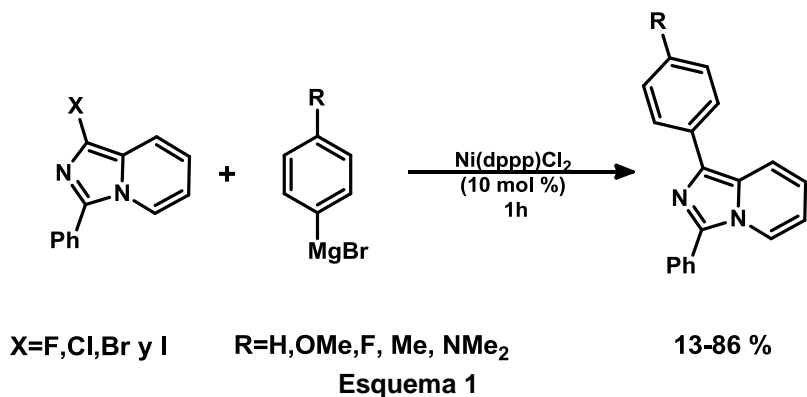
Inhibidor de la aromatasa
Figura 5

B. En síntesis Orgánica

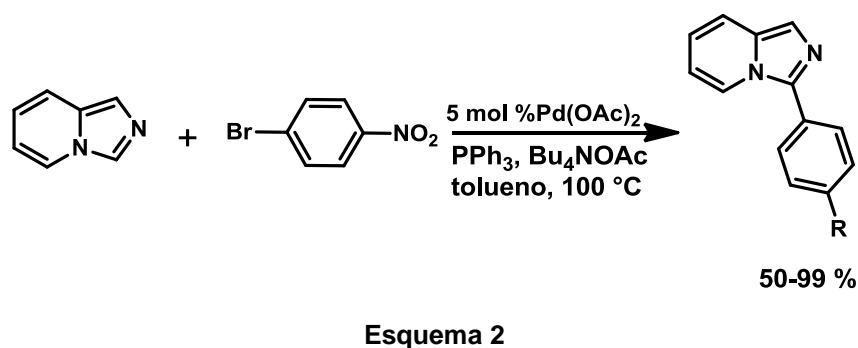
Las imidazo[1,5-a]piridinas también llamadas 2-azaindolizinas juegan un papel importante dentro de la química orgánica debido a que este esqueleto se puede modificar, de acuerdo al objetivo deseado. Una de las reacciones en las que dicho fragmento es modificado es la utilizada por Shibahara y colaboradores^{3b} mediante la halogenación en la

¹³ Browne, L. J.; Cude, C.; Rodriguez, H.; Steele, R. E. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 725.

posición 1 de la 2-azaindolizina para obtener la correspondiente 1-halo-3-arilimidazo [1,5-a]piridina, que posteriormente mediante un acoplamiento de Suzuki- Miyaura, lleva a la obtención de las 1,3-diarilimidazo[1,5-a]piridinas, las cuales son de gran interés debido a sus propiedades foto-físicas.



Otra reacción en la que se involucra este esqueleto base es la desarrollada por Huang,¹⁴ quien describe una reacción de arilación regioselectiva en la posición 3 del anillo base (**Esquema 2**)



Por otro lado también el esqueleto imidazo[1,5-a]piridina es una versátil plataforma para la síntesis de nuevos carbenos *N*-heterociclos (NHCs)^{1,15} estables, que han servido como intermediarios en la obtención de una clase importante de complejos con un gran número de aplicaciones en catálisis¹⁶ (**Figura 6**).

¹⁴ Huang, C.; Giokaris, A.; Gevorgyan, V. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1053

¹⁵ Burstein, C.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6207

¹⁶ Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290

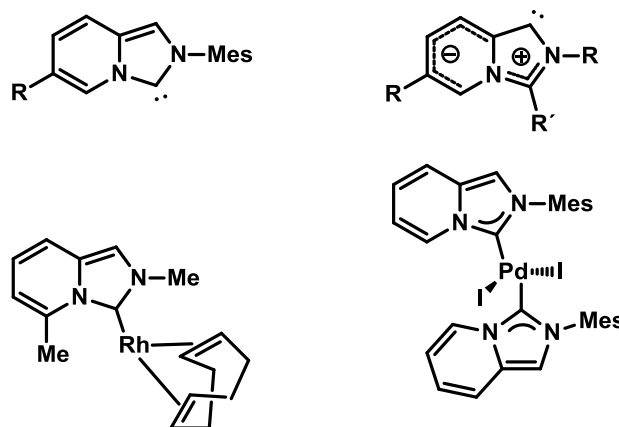


Figura 6

2.2 Métodos de síntesis de las imidazo[1,5-a]piridinas

Hasta ahora, los métodos de síntesis descritos en la literatura para la obtención de las imidazo[1,5-a]piridinas son pocos, esto se debe a las condiciones drásticas de reacción que se requieren para prepararlos, a los reactivos utilizados, a los bajos rendimientos o bien a los largos tiempos de reacción necesarios para su síntesis. Aunque son pocas las reacciones reportadas, éstas permiten la preparación de derivados con grupos funcionales en diferentes posiciones del sistema bicíclico, por ejemplo, partiendo de picolilamina, seguido de la subsecuente funcionalización para introducir varios reactivos electrofílicos (**Esquema 3**).¹⁷ Otras propuestas de síntesis incluyen el uso de derivados de iminas,¹⁸ 2-cianopiridinas¹⁹ y recientemente se ha introducido el uso de benzotriazoles.²⁰ Otros métodos requieren condiciones estrictas de reacción, debido al uso de reactivos altamente sensibles como el LDA,¹⁹ MeLi,²⁰ TiCl₄,²¹ DCC,¹⁸ POCl₃¹⁸ o PCl₅.²¹

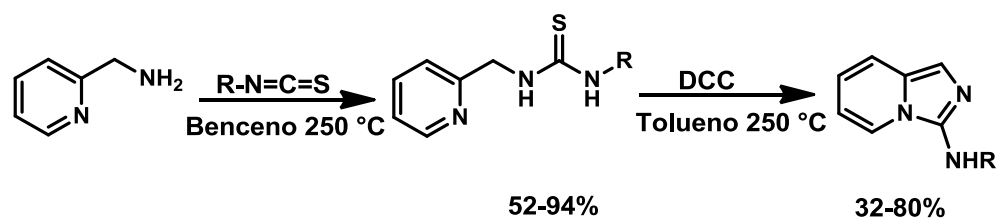
¹⁷ a) Ford, N.F.; Browne, L. J.; Campell, T.; Gemenden, C.; Goldstein, R.; Gude, C.; Waley, J. W. F. *J. Med Chem* **1985**, *28*, 164. b) Bourdais, J.; Omar, A.M.E. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 555. c) Bower, J. D.; Ramage, G.R. *J. Chem Soc.* **1955**, 2834. d) Fuentes, O.; Paudler, W.W. *J. Org. Chem* **1975**, *40*, 1210. e) Abushanab, E.; Bindra, A. P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2049

¹⁸ Krapcho, A. P.; Powel, J.R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3713.

¹⁹ Palacios, F.; Alfonso, C.; Rubiales, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3683

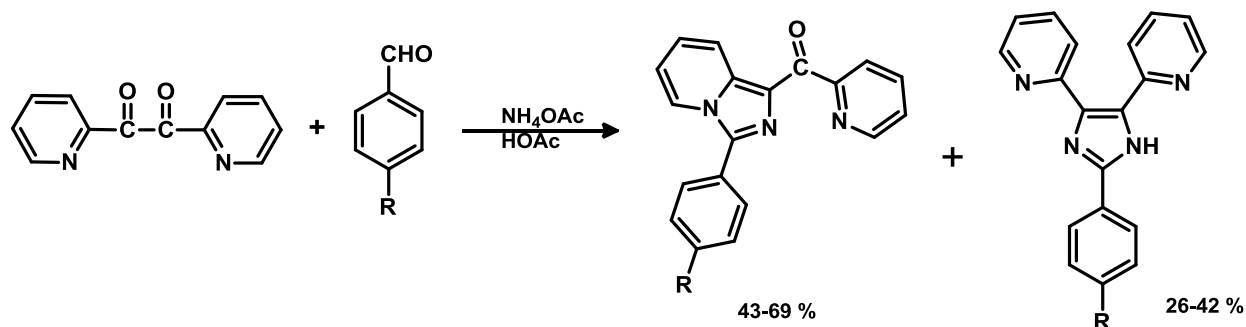
²⁰ Katrizky, A.R.; Qiu, G. *J. Org. Chem* **2001**, *66*, 2862

²¹ Benincori, T.; Brenna, E.; Sannicola, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, 675



Esquema 3

Hasta ahora, los métodos de síntesis mencionados para las imidazo[1,5-a]piridinas, se llevan a cabo utilizando varios pasos de reacción, o bien el uso de reactivos delicados en su manejo. Sin embargo en el 2003, Wang²² desarrolló la síntesis de una nueva clase de estos compuestos al tratar benzaldehído con 1,2-di(piridin-2-il)etano-1,2-diona en presencia de acetato de amonio en ácido acético para dar el correspondiente derivado de las imidazopiridinas (**Esquema 4**)

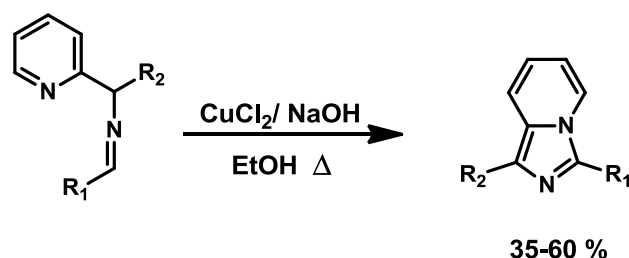


Esquema 4

Bluhm²³ por su parte, describe dos métodos diferentes para la síntesis de estos derivados, el primero publicado en 2002, lleva a cabo una heterociclización oxidativa usando oxígeno atmosférico catalizada por cobre, para ello se hace reaccionar una base de Schiff con cantidades catalíticas de CuCl_2 en presencia de aire y de esta manera obtiene los derivados del imidazo[1,5-a]piridina con rendimientos que van de regulares a buenos (**Esquema 5**).

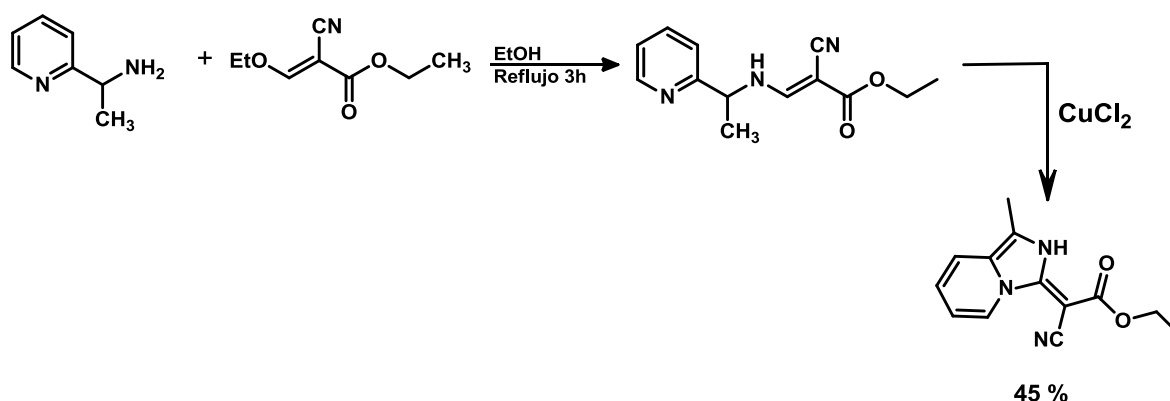
²² Wang, J.; Mason, R.; Vanderveer, D.; Feng, K.; Bu, X.R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5415

²³ a) Bluhm, M. E.; Ciesielski, M.; Görls, H.; Döring, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2962. b) Bluhm, M. E.; Folli, C.; Pufky, D.; Kröger, M.; Walter, O.; Döring, M. *Organometallics* **2005**, 24, 4139



Esquema 5

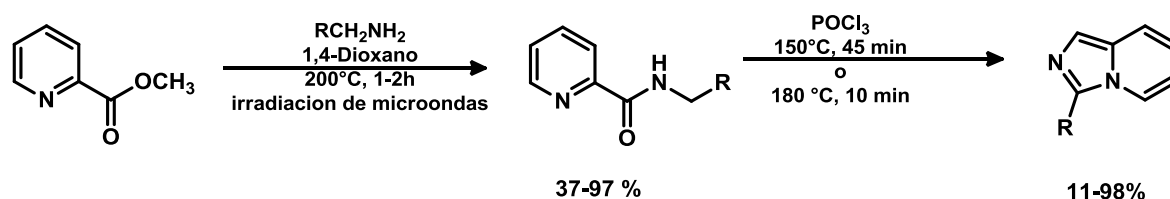
En el segundo método reportado por Bluhm, la síntesis de las imidazo[1,5-a]piridinas involucra una reacción de Michael seguido, de una anillación intramolecular promovida por CuCl_2 (**Esquema 6**).



Esquema 6

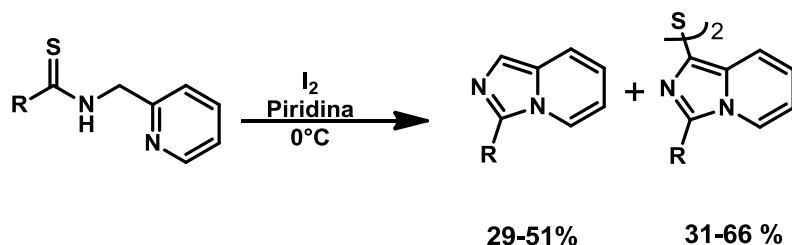
Otro de los métodos encontrados en la literatura y quizá el único en el que se reporta la síntesis de este fragmento asistida por microondas, es el descrito por Arvapalli²⁴ para obtener los derivados, sustituidos en la posición 3 del anillo bicíclico. Este método propone reaccionar picolinato de metilo bajo irradiación de microondas con varias aminas, para obtener las correspondientes picolinamidas, que posteriormente mediante una reacción de ciclización promovida por oxicloruro de fósforo lleva a la imidazo[1,5-a]piridina sustituida en la posición 3 (**Esquema 7**).

²⁴ Arvapalli, V. S.; Chen, G.; Kosarev, S.; Tan, E. M.; Kie, D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 284



Esquema 7

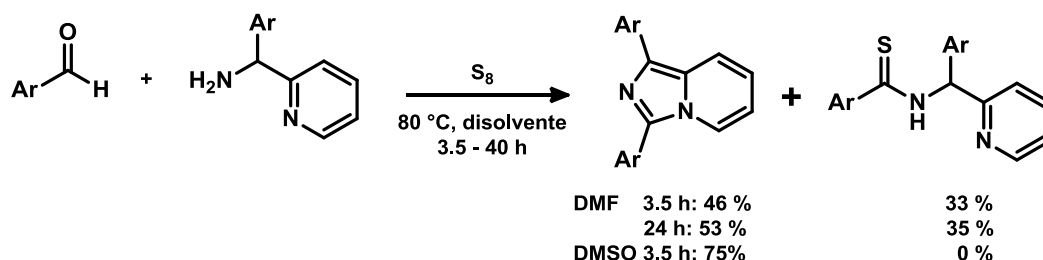
Esta clase de compuestos también pueden ser obtenidos por los métodos descritos por Shibahara.^{3,25} En el primero de ellos, se parte de una tioamida la cual por una reacción de desulfurización oxidativa promovida por yodo, lleva a la ciclización obteniéndose estos heterociclos en condiciones de reacción bastante suaves y con rendimientos de regulares a moderados. Además de los productos esperados, se logra aislar un subproducto dimérico (**Esquema 8**). Una ligera desventaja de este método es la obtención de la tioamida de partida, que debe ser preparada por métodos que requieren condiciones drásticas de reacción o tiempos muy prolongados.



Esquema 8

El otro método reportado involucra una condensación-ciclización oxidativa de aldehídos aromáticos y aril-2-piridilmetilaminas en presencia de cantidades estequiométricas de azufre elemental como el oxidante de la reacción, obteniéndose las 1,3-diarilimidazo[1,5-a]piridinas en rendimientos de 46 a 75 % (**Esquema 9**). Por otro lado esta clase de productos muestra una interesante fluorescencia en una longitud de onda que va de los 454-524 nm. Además, como subproducto de esta reacción se obtiene la correspondiente tioamida en rendimientos regulares.

²⁵ Shibahara, F.; Sugiura, R.; Yagamuchi, E.; Kitagawa, A.; Murai, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3566



Esquema 9

3. Selenoamidas

Las selenoamidas son compuestos orgánicos análogos a las amidas, en las cuales existe un doble enlace entre un átomo de selenio y uno de carbono (**Figura 7**) y aunque éstas son ampliamente utilizadas en diversas transformaciones sintéticas,²⁶ son escasos los informes de síntesis de selenoamidas en comparación con sus análogos azufrados, las tioamidas, debido a la difícil preparación de los agentes selenantes.

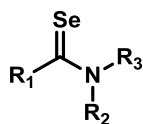


Figura 7

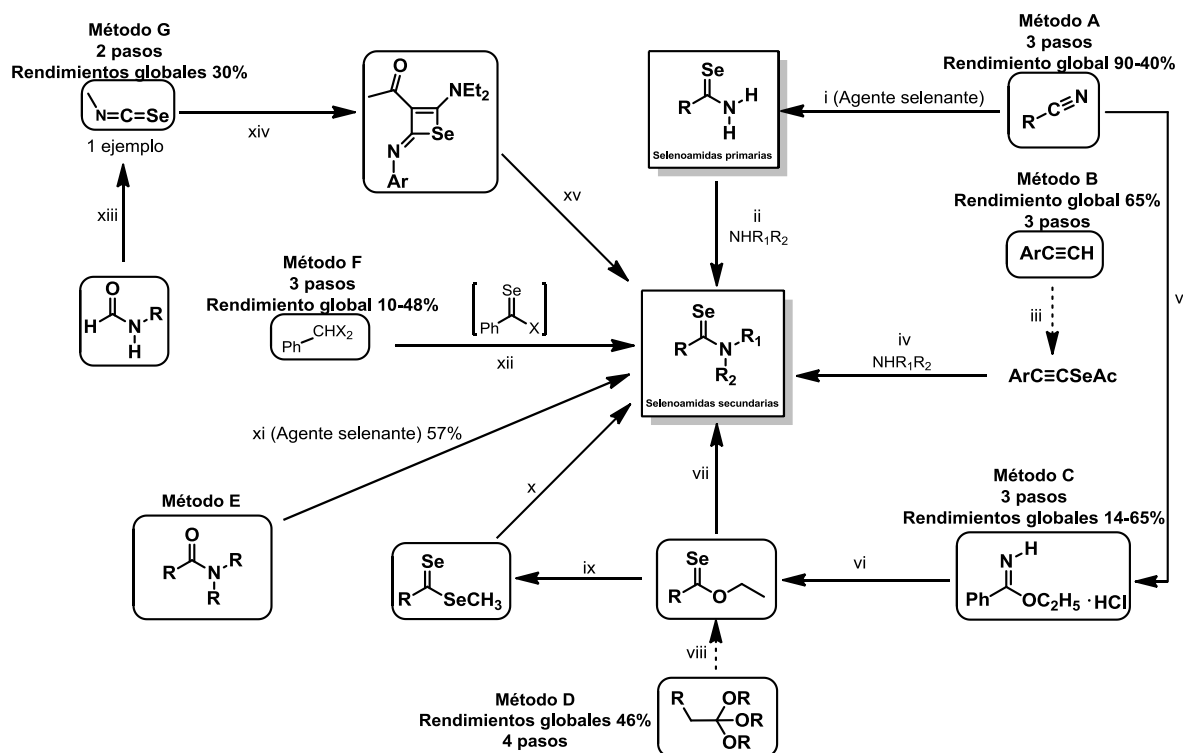
3.1 Obtención de Selenoamidas

Existen varios métodos para la obtención de selenoamidas primarias²⁷ tales como la reacción de arilnitrilos o alquenilnitrilos con un agente selenante apropiado, por ejemplo, el ácido selenhídrico (H₂Se), sin embargo, los resultados observados no son satisfactorios ya

²⁶Ishihara, H.; Koketsu, M *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8408; b) Ishihara, M.; Koketsu, M. *Heteroatom Chem.* **2002**, 13, 195

²⁷Gutierrez, H. A. I.; López, C. J. G.; Ortega, A. M. C.; Ramírez, A. M. T.; Cázares, M. J. J.; Toscano, R. A. *J. Med. Chem* **2012**,55, 4652

que se obtienen rendimientos muy bajos.²⁸ Otra ruta sintética, involucra amidias y algunos agentes selenantes como seleniuro de fósforo (P_2Se_5), Al_2Se_3 , $NaSeH$ o selenobenzoato de potasio, así como, el reactivo de Woollins²⁹ (**Esquema 10**).



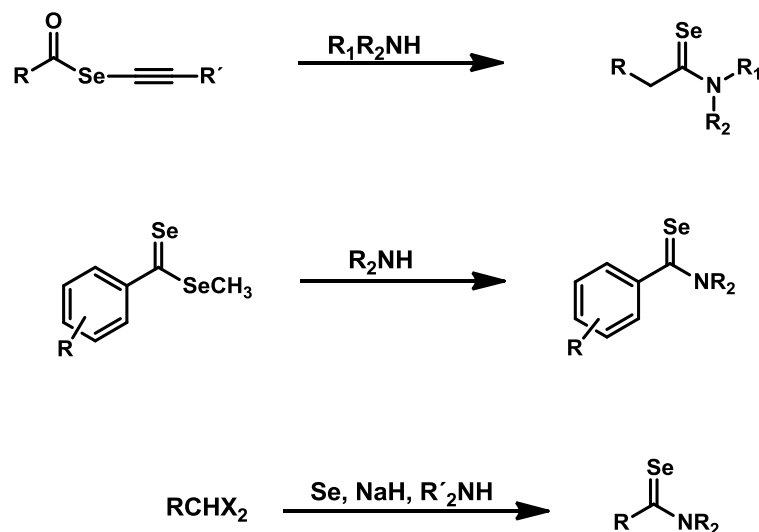
A: i) Reactivo de Woollins, P_2Se_5 , H_2Se , Al_2Se_3 , $NaSeH$, Selenobenzoato de potasio; ii) NHR_1R_2 , EtOH, HCl, 100 °C, 5h; NHR_1R_2 , DMF, HCl, 100°C, 3 h; B: iii) Éter, BuLi, Se, AcCl, 0 °C; iv) NHR_1R_2 , Éter, 20 °C, 3 h; C: v) ROH, HCl, Éter, 0°C vi) Acetimidato de etilo, Piridina, Trietilamina, H_2Se , -30 °C; vii) Mg, EtBr, NH_2R , Éter, 1 h; D: viii) Trialquil orthobenzoato, $(Me_3Al)_2Se$, Tolueno-Dioxano, 50°C, 3h; ix) $(CH_3)_2AlSeCH_3$, Tolueno; x) NHR_1R_2 , THF, 0°C; E: xi) $(iBuAlSe)_n$, $Me_2AlSeAlMe_2$, Se, $HSiCl_3$, Et_4WSe_4 , $LiAlHSeH$, Reactivo de Woollins, Seleniuro de bis(1,5-ciclooctanodiiiborilo); F: xii) NaH, Se, NHR_1R_2 , HMPA, 120°C; G: xiii) N-arilformamida, Et_3N , Se, Tolueno reflujo, 10h; xiv) 4-dietilamino-3-butin-2-ona, THF reflujo; xv) NHR_1R_2 , THF reflujo

Esquema 10

²⁸ Geisler, W.; Pfeiffer, A.; Künzler, H.; Below, E.; Bulka, P.; Langer *Synthesis* **2004**, 875; b) K. Geisler, A. Jacobs, A.; Künzler, M.; Mathes, J.; Girrleit, B.; Zimmermann, E.; Bulka, W. D.; Pfeiffer, P. Langer, *Synthesis* **2002**, 1983; c) X. R. Zhao, M. D.; Ruan, W. Q.; Fan, X. J.; Xhou, *Synthetic Commun.* **1994**, *24*, 1761; d) L. -L.; Lai, D. H.; Reid, *Synthesis* **1993**, 870

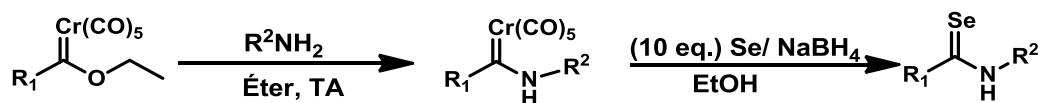
²⁹ G. Hua, Y.; Li, A. M. Z.; Slawin, J. D.; Woollins, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5251; b) P. Bhattacharyya, J. D. Woollins, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5949

Adicionalmente a estos métodos, existe otro reportado en la literatura para la preparación de selenoamidas secundarias y terciarias, que es la reacción de alquínil selenocarboxilatos (obtenidos utilizando selenio elemental) con aminas, ésteres Se-metílicos del ácido diselenóico con aminas o dihaloalcano con selenio elemental, NaH y aminas (**Esquema 11**)³⁰



Esquema 11

Recientemente, en nuestro grupo de trabajo se diseñó una nueva metodología para la obtención de selenoamidas con muy buenos rendimientos, a través de la desmetalación seleniurativa de aminocarbenos de Fischer, en la cual se ocupa como agente selenante una mezcla de NaBH₄ y selenio elemental⁷ (**Esquema 12**).



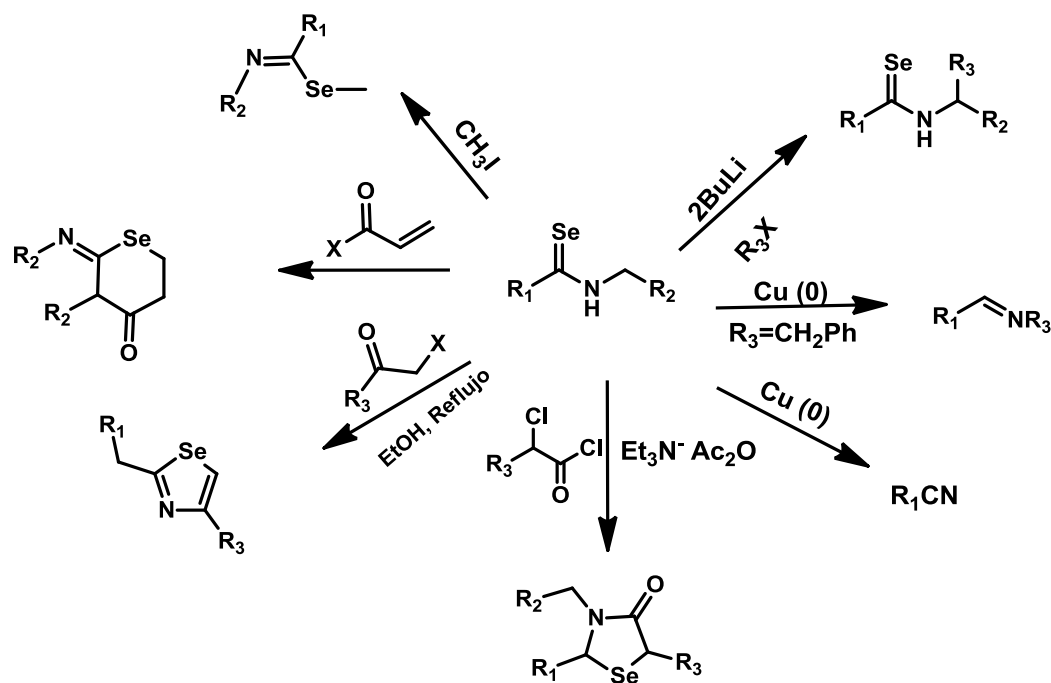
Esquema 12

³⁰ Ishihara, H.; Yoshimi, M. M hara, N.; Ando, H.;Kato, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63,835

3.2 Reactividad

Recientemente, se descubrió que las selenoamidas tienen una reactividad tipo carbenoide y está se presenta cuando se tratan con cobre en polvo induciendo a la dimerización y ciclopropanación.³¹

De manera general hoy en día las selenoamidas suelen usarse como reactivos versátiles en la síntesis de múltiples compuestos tales como selenazinas, selenazoles,³² iminas, nitrilos,³³ así como, selenoamidas funcionalizadas en posición α al nitrógeno³⁴ e incluso para alquilar o acilar estos compuestos en el átomo de selenio (**Esquema 13**).³⁵



Esquema 13

³¹ Mitamura, T.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2045

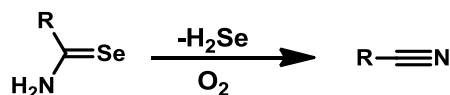
³² (a) Zhao, H.; Yu, Q. S. *Chinese Chem Lett.* **2002**, *13*, 729. (b) Koketsu, M.; Senda, T.; Yoshimura, K.; Ishihara, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1999**, 433. (c) Koketsu, M.; Kanoh, K.; Ando, H.; Ishihara, H. *Heteroatom Chem.* **2006**, *17*, 88.

³³ Sekiguchi, M.; Ogawa, K.; Kambe, N.; Sonoda, N. *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 315.

³⁴ Murai, T.; Aso, H.; Kato, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1407

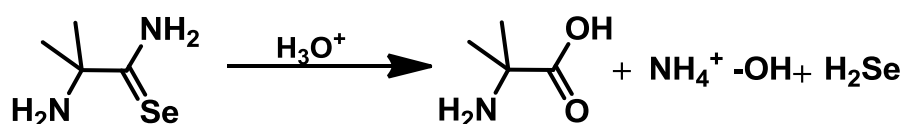
³⁵ (a) Maese, C. O.; Walter, W.; Mrotzek, H.; Miryai, H. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 956. (b) Mautner, H. G.; Chu, S. H.; Lee, C. M. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3671

De esta forma, las selenoamidas primarias pueden ser utilizadas en la síntesis orgánica para la obtención de nitrilos, esta reacción es tan sencilla que puede llevarse a cabo con una simple exposición al aire³⁶ (**Esquema 14**).



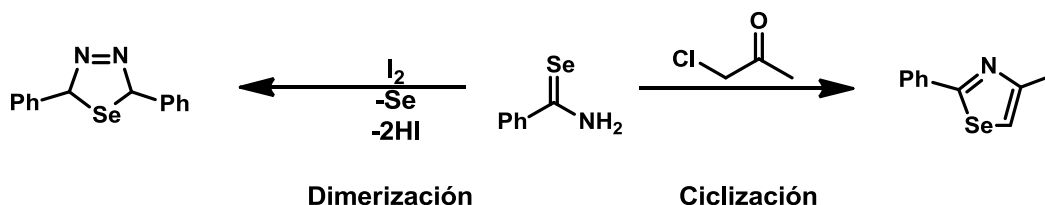
Esquema 14

Otro uso de estos compuestos selenocarbonílicos, ha sido la reacción de hidrólisis, esta reacción produce el ácido carboxílico correspondiente, hidroxido de amonio y seleniuro de hidrógeno (**Esquema 15**).³⁷



Esquema 15

Asímismo, se han informado reacciones como la dimerización y ciclización de selenoamidas, que conducen generalmente a compuestos heterociclos,³⁸ por ejemplo la ciclización entre una selenoamida y una α -clorocetona produce un 1,3-selenazol (**Esquema 16**).³⁹



Dimerización

Ciclización

Esquema 16

³⁶ Ogawa, A.; Miyajima, J. I.; Karasaki, Y.; Murai, S.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 384.

³⁷ Asinger, F.; Berding, H.; Offermanns, H.; *Monatsh. Chem.* **1968**, *99*, 2072.

³⁸ Becker, W.; Meyer, J. *Ber.* **1904**, 2550.

³⁹ Hoffmann, G.; *Justus Liebigs Ann. Chim.* **1889**, *250*, 294.

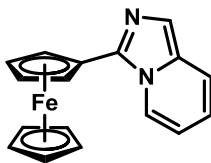
4. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Estudiar la reacción de anillación intramolecular promovida por yodo de las ferrocenil selenoamidas, preparadas mediante la desmetalación seleniurativa de aminocarbenos de Fischer.

4.1 Objetivos particulares:

- Desarrollar la síntesis de las diferentes ferrocenilselenoamidas a partir de los correspondientes aminocarbenos de Fischer.
- Sintetizar mediante una reacción de anillación intramolecular las imidazo [1,5-a]piridinas a partir de sus respectivas selenoamidas.

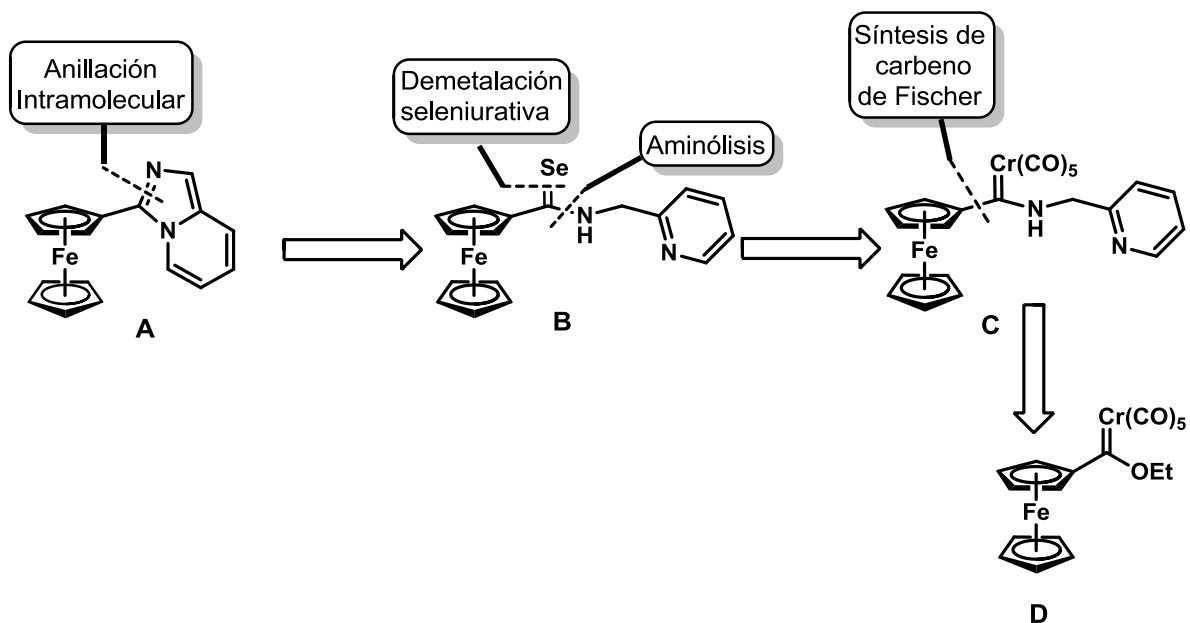


5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En años recientes, se ha observado un creciente interés en los compuestos organoselenados, los cuales pueden tener aplicaciones potenciales en la química medicinal, sin embargo son pocos los estudios que abordan la reactividad de entidades organoselenadas como las selenoamidas, probablemente debido a los pocos métodos disponibles para su preparación. Recientemente López-Cortés y colaboradores,⁷ desarrollaron una metodología eficiente para la obtención de ferrocenilselenoamidas mediante una reacción de desmetalación seleniurativa a partir de ferrocenilcarbenos de Fischer empleando una mezcla de Se/NaBH₄ como agente desmetalante. Esta metodología es una excelente alternativa para la síntesis de ferrocenilselenoamidas que son obtenidas bajo condiciones suaves y tiempos cortos de reacción.

Es por lo anterior, y continuando con el interés de nuestro grupo de investigación en el estudio de la reactividad de ferrocenilselenoamidas, e inspirados en los trabajos del profesor Shibahara³ nos enfocamos hacia la síntesis de derivados de imidazo[1,5-a]piridina con un fragmento ferrocénico, debido a sus potenciales aplicaciones en el área de la química bioorganometálica.

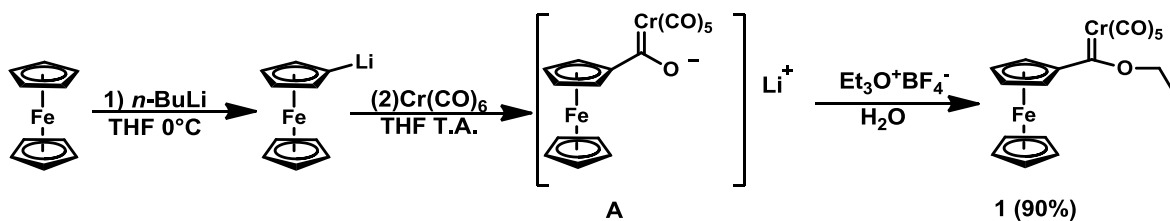
En este contexto, se propone la obtención de la 3-ferrocenil-imidazo[1,5-a]piridina (A) siguiendo el análisis retrosintético que se muestra en el Esquema 17. La ferrocenil imidazo[1,5-a]piridina **A** podría prepararse mediante una anillación intramolecular de la selenoamida **B**, el átomo de selenio del selenocarbonilo puede ser introducido mediante una reacción de desmetalación seleniurativa sobre el carbeno de Fischer **C** y el fragmento amino podrá provenir de la 2-picolilamina. Por último, el etoxicarbeno de Fischer **D** puede ser fácilmente obtenido gracias al método desarrollado por López-Cortés⁴³ utilizando ferroceno comercialmente disponible.



Esquema 17. Planteamiento retrosintético para la síntesis de la ferrocenil imidazo[1,5-a]piridina.

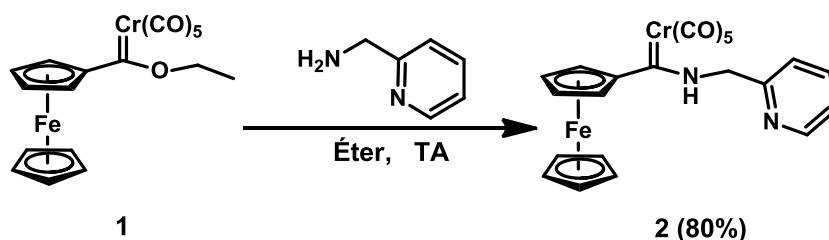
5.1 Síntesis del amino ferrocenilcarbeno con fragmento picolina

Una vez planteada nuestra ruta sintética, iniciamos con la preparación del carbeno de Fischer; inicialmente se llevó a cabo la litiación del ferroceno utilizando como base *t*-BuLi, una vez formado el ferrocenuro de litio, éste fue adicionado al hexacarbonilo de cromo, para que de esta manera se forme el acil-metalato intermediario **A**. Esta especie se alquiló utilizando tetrafluoroborato de trietiloxonio, obteniéndose el etoxicarbeno de Fischer **1** con un rendimiento del 90% después de su purificación (**Esquema 18**).



Esquema 18

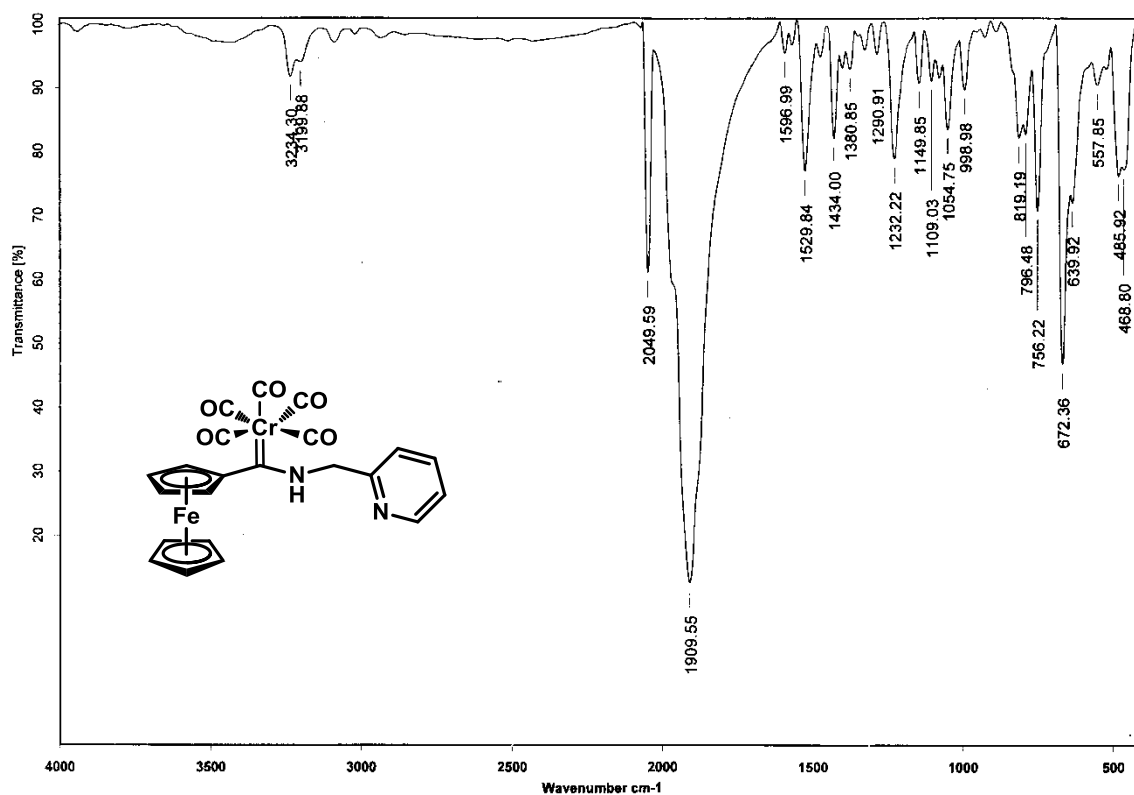
Es bien conocido que una de las principales reacciones que puede sufrir un carbeno de Fischer es la reacción de sustitución nucleofílica mediante un proceso de adición-eliminación, donde el grupo alcóxido es sustituido por algún nucleófilo.⁴⁰ Con base a esta reactividad, una vez sintetizado el etoxifenilcarbena de Fischer **1**, se llevó a cabo la reacción de aminólisis del correspondiente etoxicarbena con la 2-picolilamina como se muestra en el Esquema 19. La aminólisis se llevó a cabo en tan solo una hora a temperatura ambiente obteniéndose el amino carbena **2** en 80% de rendimiento.



Esquema 19

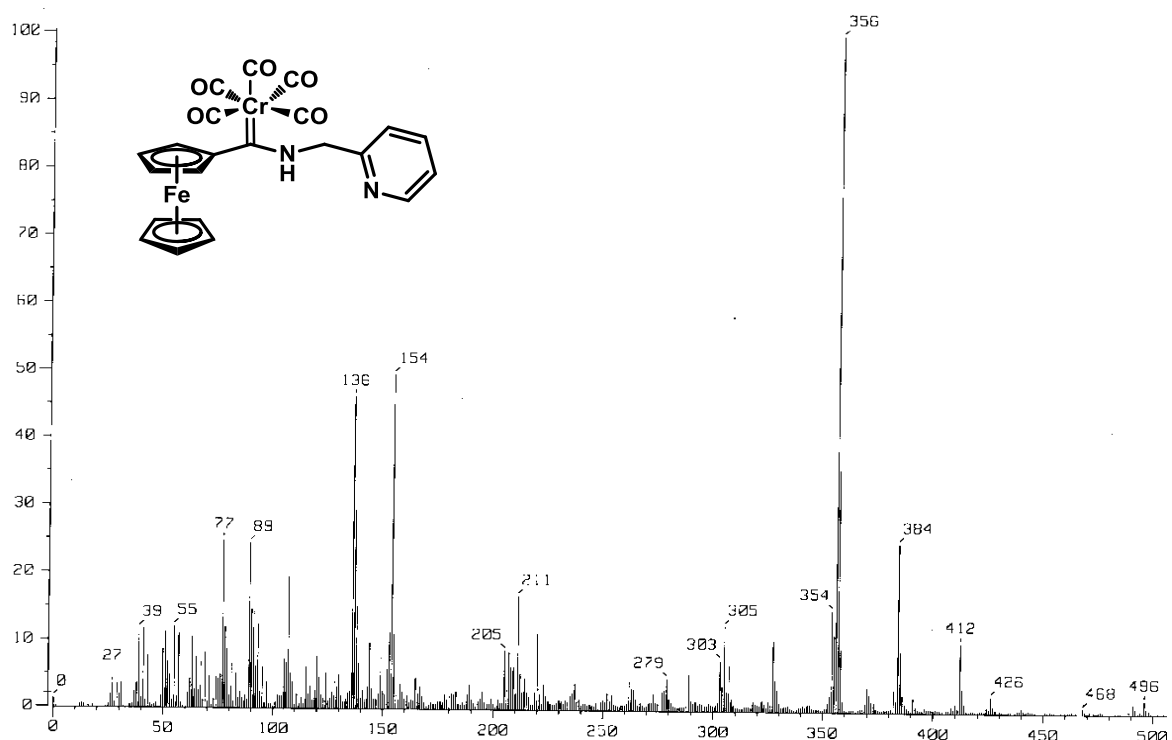
Todos los compuestos obtenidos se caracterizaron por espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear. Para el caso del compuesto **2** en el espectro de infrarrojo (**Espectro 1**) se aprecia la señal de la vibración del enlace N-H en 3234 cm^{-1} , además se tienen dos bandas de absorción intensa en 2049, y 1909 asignadas a los carbonilos metálicos.

⁴⁰Bernasconi, C. F. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 299



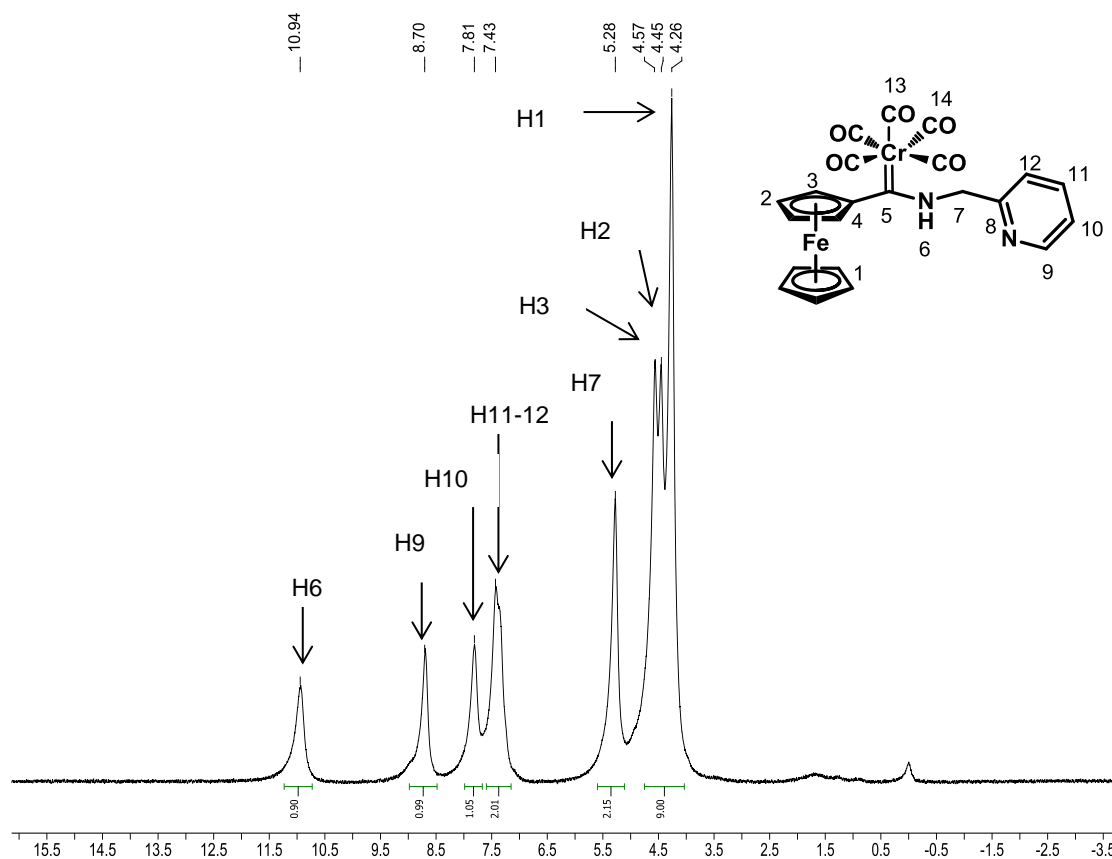
Espectro1. Espectro de IR (KBr) para el compuesto **2**.

Por otra parte, el análisis de espectrometría de masas (FAB⁺) para el compuesto **2** nos permite observar un pico en 496 *m/z* que corresponde al ion molecular del compuesto, el cual coincide con la masa molecular esperada para este carbeno. Adicionalmente se ve la pérdida sucesiva de 28 *m/z* debida a la pérdida sucesiva de los cinco carbonilos metálicos del complejo (**Espectro 2**).



Espectro 2. Espectro de masas (IE) para el compuesto **2**

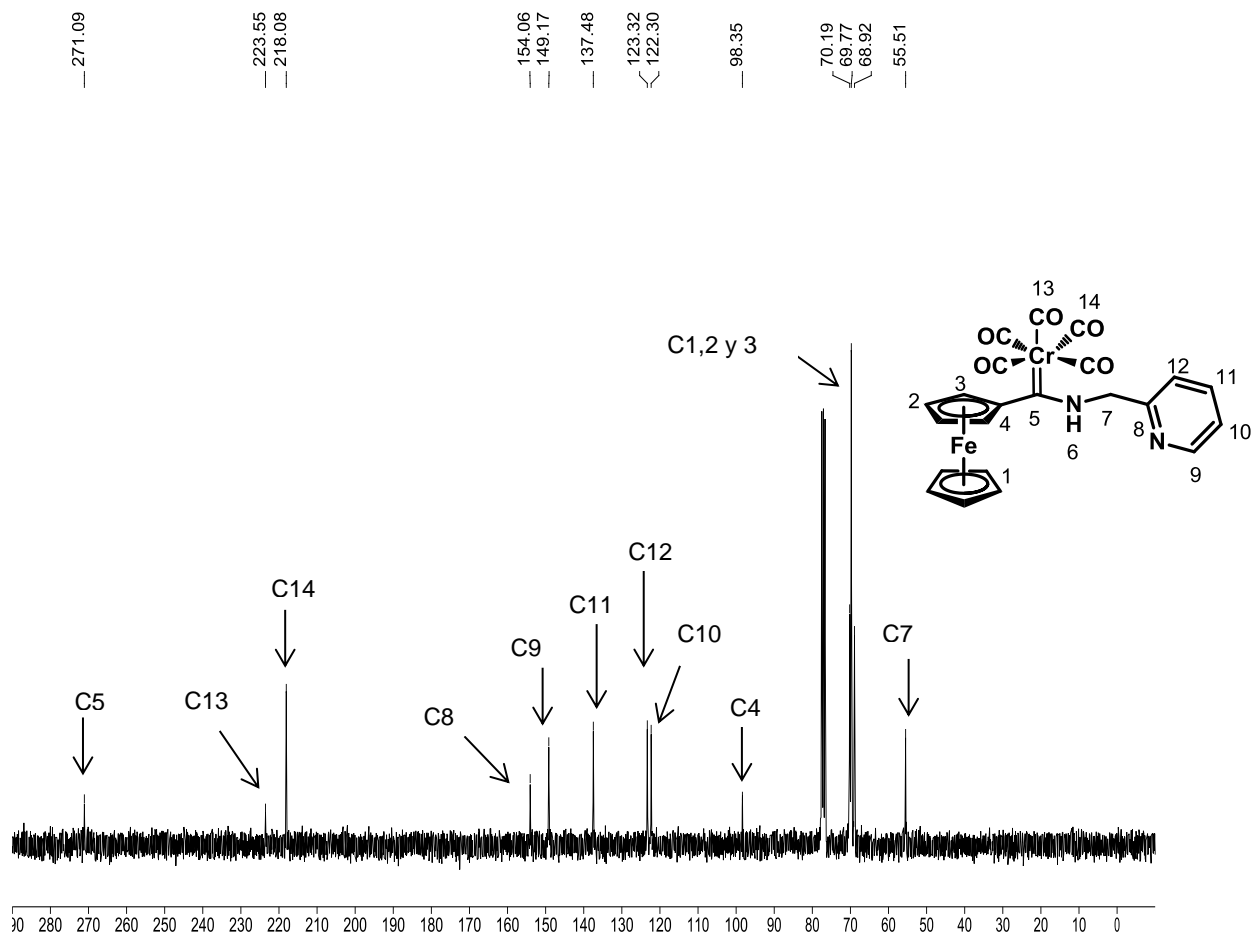
En el espectro de RMN ^1H (**Espectro 3**) del el compuesto **2**, se observa una señal sencilla en 4.26 ppm asignado a los H-1 de la unidad ferrocénica no sustituida, en 4.43 y 4.57 se aprecian dos señales sencillas, que corresponde a los hidrógenos H-2 y H-3 del ciclopentadienilo sustituido, en 5.28 ppm aparece un señal sencilla que integra para 2 protones correspondiente a los hidrógenos H-7 del metileno, mientras que en 7.43 ppm aparece una señal ancha que integra para un protón y corresponde al protón H-10, en 7.81 ppm se observa una señal sencilla ancha, que integra para 2 protones y corresponde a los protones H-11 y H-12. Además, en 8.70 ppm se muestra una señal sencilla que integra para un protón, correspondiente al H-9. Finalmente, el espectro muestra claramente una señal sencilla ancha en campos bajos debida al protón de la amida en 10.94 ppm que integra para un solo protón H-6.



Espectro 3. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) para el compuesto **2**

En cuanto a la RMN de ^{13}C de este compuesto (**Espectro 4**), en la zona alifática, aparecen las señales del metileno C-7 en 55.5 ppm, a campos altos se puede observar las señales típicas para un derivado ferrocénico monosustituido, asignándose la señal 68.9 ppm a los carbonos *orto* (C-3), los carbonos del ciclopentadienilo sin sustituir (C-1) aparecen en un desplazamiento de 69.1 ppm, los carbonos restantes de la unidad ferrocénica se encuentran en 70.1 ppm (C-2), en 98.3 ppm se observa una señal que es asignada al carbono *ipso* (C-4), por otra parte, en la zona aromática se pueden apreciar los carbonos en 122.3 (C-10), 123.3 (C-12), 137.4 (C-11), y 149.1 (C-9) ppm respectivamente, mientras que el carbono *ipso* en la piridina se puede observar en 154.0 ppm (C-8), así mismo podemos ver en campos bajos los carbonilos metálicos ecuatoriales que se encuentra en 218.0 ppm (C-14) mientras que el carbonilo en posición apical está

en 223.5 ppm (C-13) y finalmente observamos una señal en 271.0 ppm para el carbono carbénico (C=Cr, C-5).

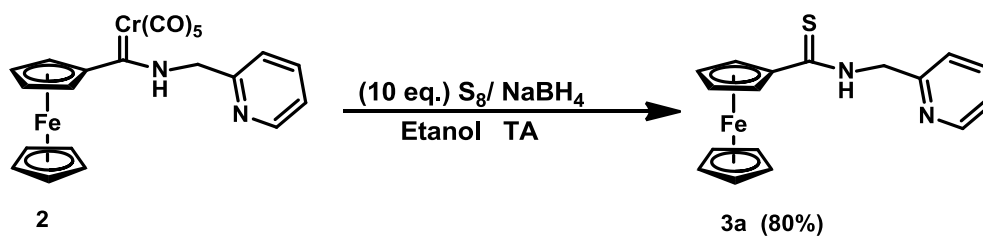


Espectro 4. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto 2

5.2 Síntesis de la ferrocenil selenoamida.

Una vez obtenido el ferrocenilaminocarbeno de Fischer **2**, se buscó darle continuidad a nuestra estrategia sintética inicial, para lo cual se sometió este carbeno a una reacción de desmetalación sulfurativa. El procedimiento comienza con la formación del agente tionante a partir de una mezcla de $S_8/NaBH_4$ y etanol como disolvente, ésta se deja reaccionar bajo atmósfera de nitrógeno y agitación constante por 60 min.

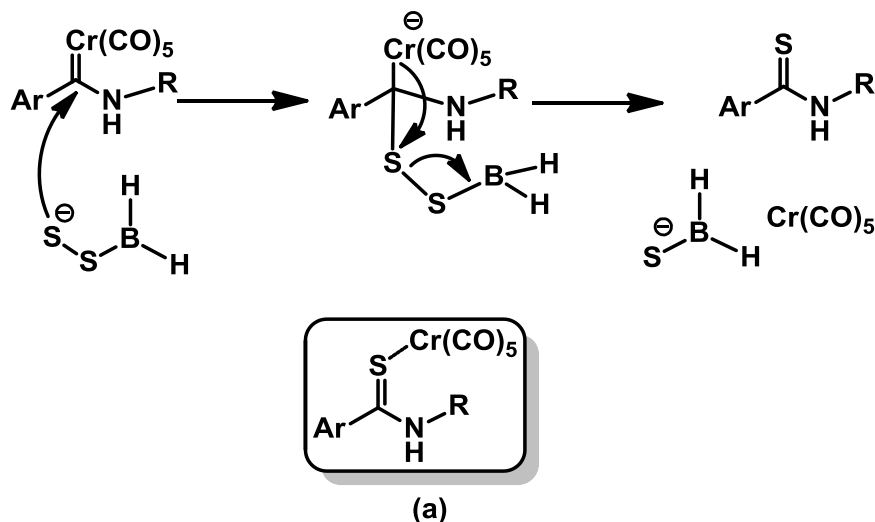
A la disolución resultante, se le agregó el ferrocenilaminocarbeno **2** en una relación 1:10 con respecto al agente tionante. Al término de la reacción, se purificó por cromatografía en columna obteniéndose la tioamida **3a** como un sólido naranja en un rendimiento de 80 % (**Esquema 20**).



Esquema 20

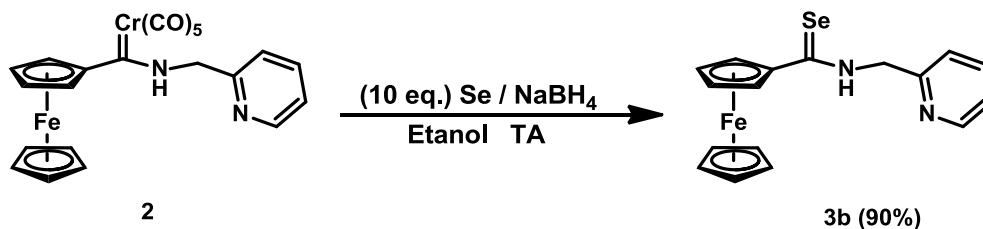
De acuerdo a lo anterior, es posible proponer un posible mecanismo de reacción por el cual proceda la desmetalación de estos aminocarbenos (**Esquema 21**). Como un primer paso se propone la formación del agente tionante H_2BS_2 por la reacción entre el borohidruro de sodio y azufre. Es importante mencionar que cuando esta mezcla reacciona con bromuro de bencilo forma cuantitativamente el dibencildisulfuro. Inicialmente, el agente sulfurante ataca al carbono carbénico, deslocalizando los electrones del doble enlace $C=Cr$ y así se forma una carga negativa sobre el centro

metálico. La formación del doble enlace C=S puede explicarse mediante el rompimiento del enlace C-Cr y la eliminación del fragmento H₂BS. Es importante mencionar que cuando se emplea una proporción menor de agente tionante, es posible obtener la tioamida coordinada al fragmento Cr(CO)₅ (a), lo cual también ha sido observado por Zheng.⁴¹



Esquema 21. Propuesta mecanística para la demetalación sulfurativa de los carbenos de Fischer.

Esta metodología se extendió a la síntesis de la selenoamida **3b**, cambiando la mezcla desmetalante por Se/NaBH₄. Después de la purificación se logró obtener la correspondiente selenoamida **3b** en 90 % de rendimiento (**Esquema 22**).

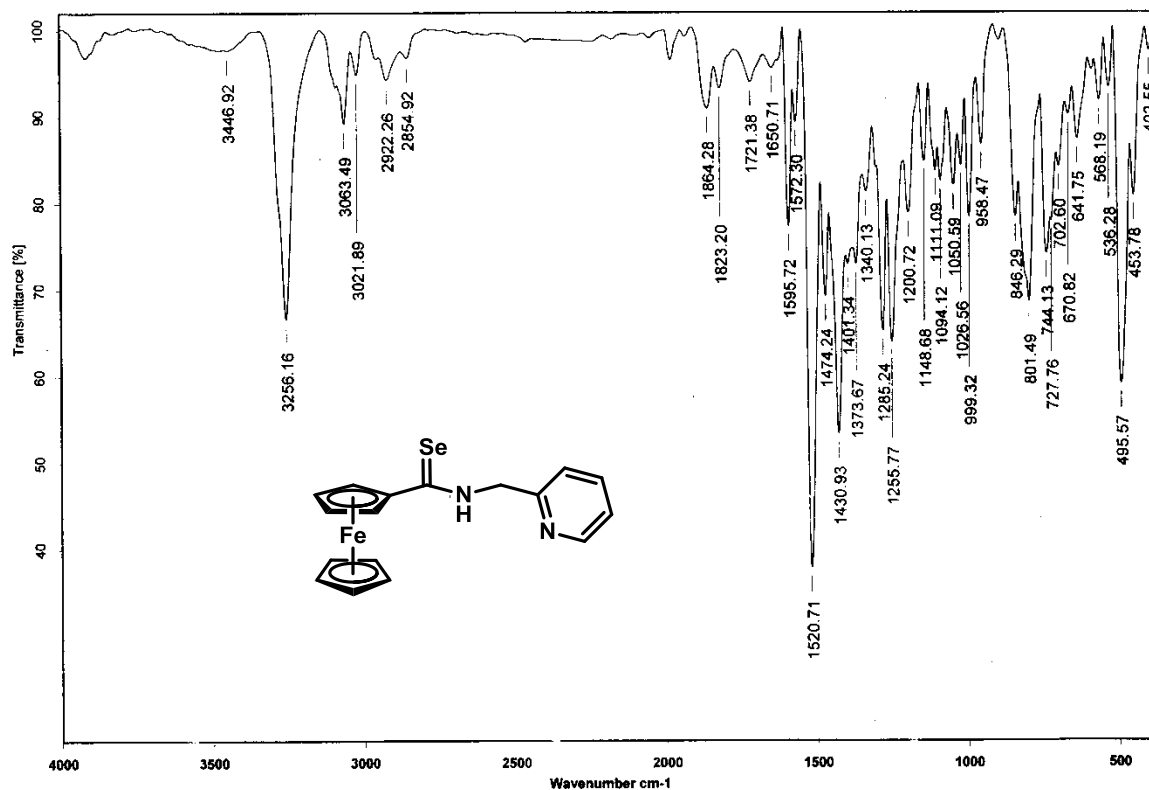


⁴¹ Zheng, Z.; Chen, J.; Yu, Z.; Han, X. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691,3679

Tabla 1 Características físicas de los compuestos **3a** y **3b**

COMPUESTO	CALCÓGENO	RENDIMIENTO	APARIENCIA
3a	S	80 %	Sólido naranja
3b	Se	90 %	Sólido color vino

Ambas reacciones se efectúan bajo condiciones suaves y a temperatura ambiente, generando una mezcla de reacción limpia, lo que representa una ventaja sobre los diferentes métodos informados en la literatura para llevar a cabo este tipo de transformaciones. A manera de ejemplo, se discutirán los espectros obtenidos para el compuesto **3b**.

Espectro 5. Espectro de IR (KBr) para el compuesto **3b**.

En el espectro de IR del compuesto **3b** (**Espectro 5**), se puede observar en 3256 cm^{-1} una banda de intensidad media característica de la vibración del enlace N-H y en 1520 cm^{-1} otra banda similar pero de intensidad fuerte asignada a la vibración del enlace C=Se. Los datos espectroscópicos para el otro compuesto se reúnen en la siguiente tabla.

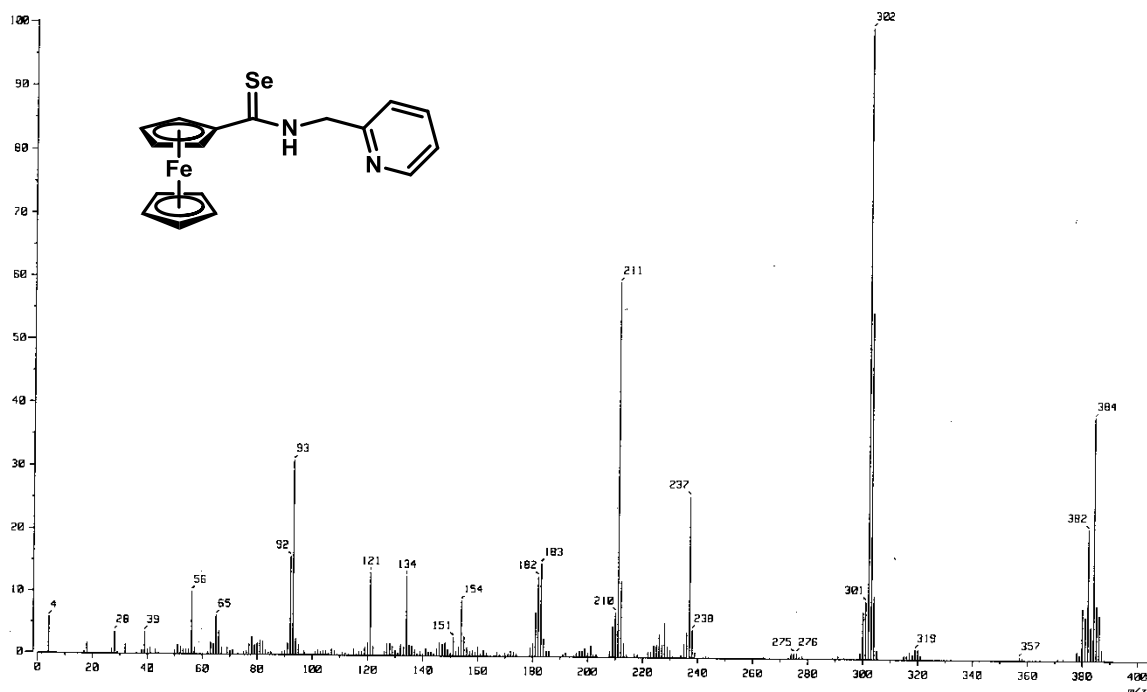
Tabla 2. Datos de IR (cm^{-1}) para los compuestos **3a-b**

COMPUESTO	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=Se})$	$\nu(\text{C=S})$
3a	3278	-----	1509
3b	3256	1520	-----

Al analizar el espectro de masas por impacto electrónico del compuesto **3b** (**Espectro 6**), se observa un pico en 384 m/z correspondiente al ion molecular del compuesto y que corresponde al peso molecular esperado para esta ferrocenilselenoamida. Una de las pérdidas típicas en la fragmentación de selenoamidas es de 81 m/z que corresponde al fragmento $[\text{H}_2\text{Se}]$ y que genera el pico base en 302 m/z , también aparece en 211 m/z , el pico que corresponde al fragmento $[\text{Fc-CN}^+]$. Para el caso del compuesto **3a** solo se aprecia la pérdida de 65 m/z , que corresponde al fragmento $[\text{Cp}^+]$. Los picos producidos por estas fragmentaciones de los compuestos **3a** y **3b** se resumen en la Tabla 3.

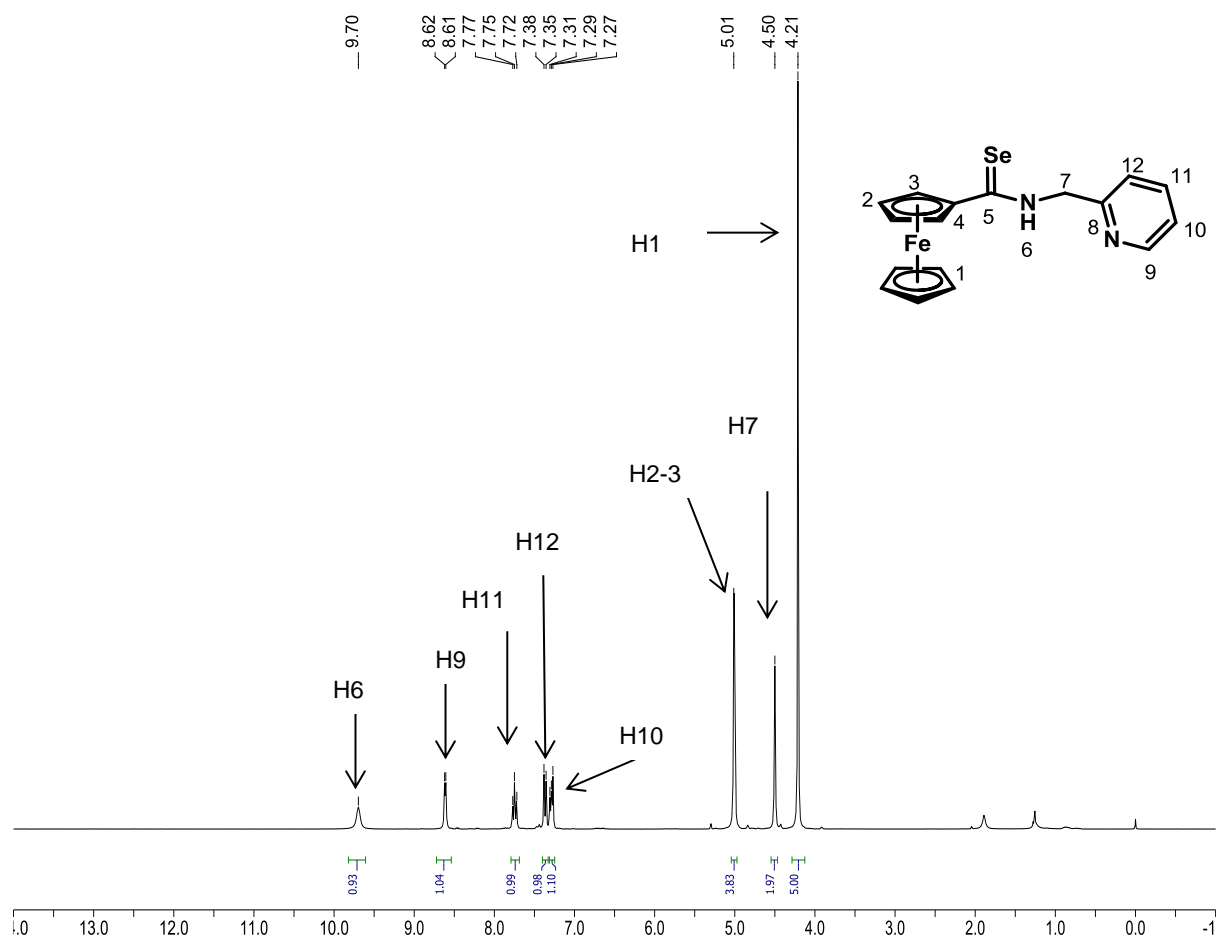
Tabla 3. Datos de masas (m/z) para los compuestos **3a-b**

FRAGMENTO	3a	3b
$[\text{M}]^+$	336	384
$[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}]$	----	302
$[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{SeCp}]$	-----	237
$[\text{M}^+ - \text{Cp}]$	271	----



Espectro 6 Espectro de masas (IE) para el compuesto **3b**.

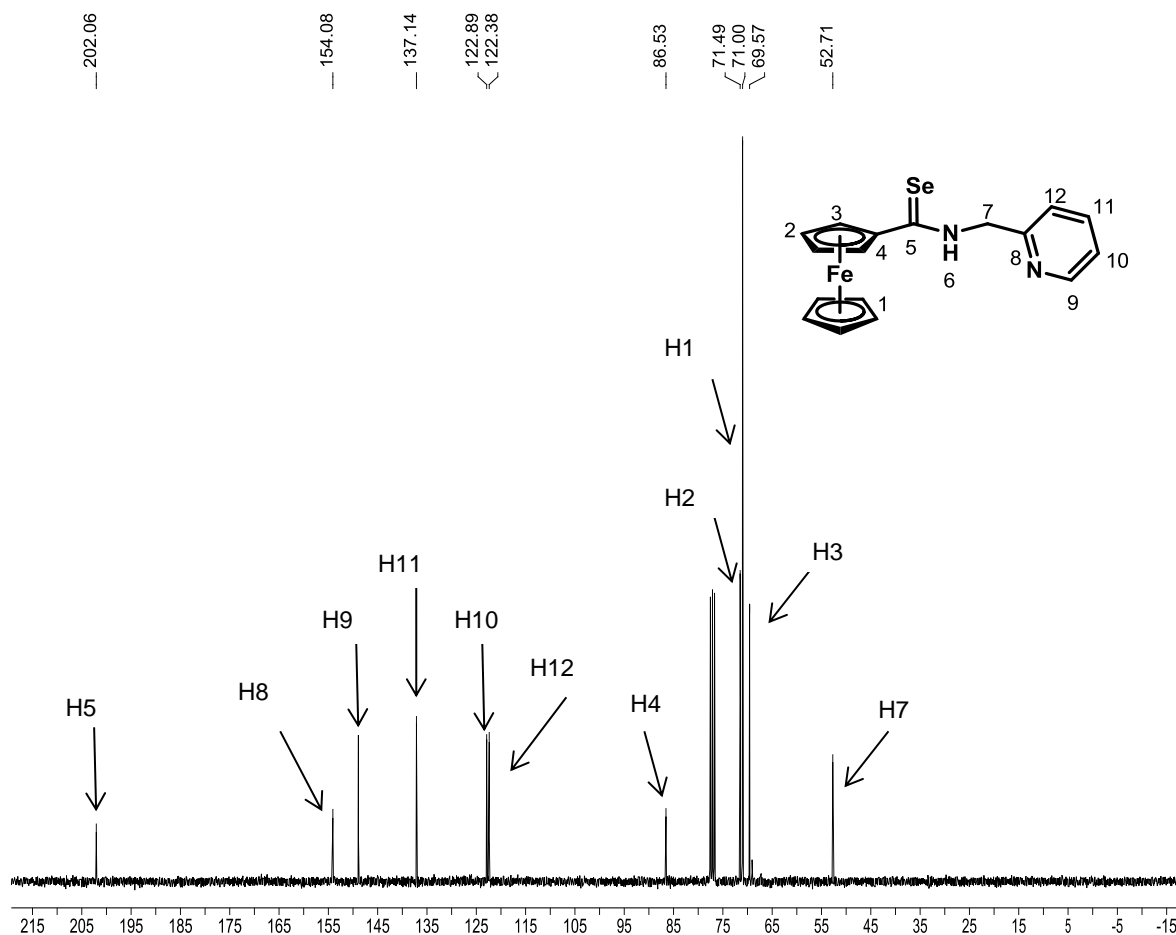
En el espectro de RMN ^1H (**Espectro 7**) para el compuesto **3b**, se observa una señal simple en 4.21 ppm que fue asignada a los H-1 de la unidad ferrocénica no sustituida, en 4.50 ppm se aprecia una señal sencilla, que corresponde al hidrógeno H-7 del metileno, mientras que en 5.01 ppm aparece una señal sencilla que corresponde a los protones H-2 y H-3 del ciclopentadienilo sustituido, en 7.29 ppm se observa una señal para el protón H-10. Además, en 7.36 ppm se muestra una señal doble, correspondiente al H-12, con una constante de acoplamiento $J=7.8$ Hz, en 7.75 ppm se aprecia una señal múltiple, que integra para un protón y que corresponde a H-11, finalmente en campos bajos se pueden apreciar dos señales más, una señal doble en 8.62 ppm que corresponde al H-9, con una constante de acoplamiento $J=4.2$ Hz, y una señal sencilla ancha en 9.70 pm que corresponde al protón de la selenoamida (H-6). Los desplazamientos químicos para la selenoamida se pueden observar en la Tabla 4.



Espectro 7. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto **3b**

Tabla 4. Datos de RMN ^1H (ppm) para los compuestos **3a.** y **3b**

	3a	3b
H-1	4.19	4.21
H-2	4.44	5.01
H-3	4.69	5.01
H-6	9.11	9.69
H-7	5.01	4.50



Espectro 8. Espectro de RMN ^{13}C para el compuesto **3b**

Finalmente, el espectro de RMN de ^{13}C para **3b** (**Espectro 8**), muestra en 52.7 ppm la señal correspondiente al carbono del metileno (C-7), mientras que los carbonos del fragmento ferrocénico se ven claramente en 69.5 ppm (C-3), 71.0 ppm (C-1), y 71.4 ppm (C-2), respectivamente, desplazados un poco más hacia campos bajos se encuentra el carbono *ipso* del ferroceno en 86.5 ppm (C-4) y en 122.3, 122.8, 137.1, 148.9 ppm, se observan las señales de los carbonos del anillo de piridina (C-12, C-10, C-11 y C-9), respectivamente; en 154.0 ppm se aprecia la señal generada por el carbono *ipso* de dicho heterociclo (C-8) y finalmente en 202.1 ppm se nota la presencia del grupo selenocarbonilo (C-5). En la Tabla 5 se aprecian los datos de RMN de ^{13}C para los compuestos **3a** y **3b**.

Tabla 5. Datos de RMN ^{13}C (ppm) para los compuestos **3a** y **3b**

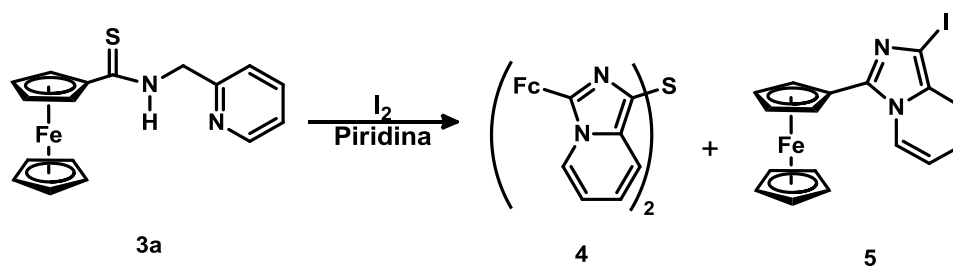
	3a	3b
C-4	83.9	86.6
C-5	199.0	202.1
C-7	46.9	52.7
C-8	154.6	154.1

5.3 Las 3-ferrocenil- imidazo[1,5-a]piridinas

Los heterociclos son compuestos en los que uno o más átomos de carbono del anillo han sido sustituidos por heteroátomos, como oxígeno, azufre, fósforo, etc. Son compuestos muy abundantes en la naturaleza, se estima que más del 50% de los compuestos naturales son heterociclos: vitaminas, medicamentos, etc. Forman parte de los ácidos nucleicos, y de sustancias de interés biológico. En este contexto, los biciclos heteroaromáticos en los cuales el átomo de nitrógeno está localizado en la posición de fusión de los anillos han alcanzado gran interés desde hace tiempo, ya que conforman una importante familia de compuestos debido a sus propiedades biológicas.⁴² Recientemente, se ha incrementado el interés para la construcción de este tipo de heterociclos principalmente donde se encuentre presente un fragmento del tipo imidazo[1,5-a]piridina (2-azaindolizinas).

⁴² Shibahara, F.; Kitagawa, A.; Yamaguchi, E.; Murai, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5621

Con base a lo mencionado anteriormente, nuestro grupo de investigación desea explorar la obtención de este tipo de moléculas que posean en su estructura un fragmento imidazo[1,5-a]piridina (2-azaindolizinas) mediante una reacción de anillación intramolecular promovida por un agente oxidante. De esta forma, realizamos la reacción entre la tioamida **3a** y yodo molecular en presencia de una base como la piridina. Esta reacción se llevó a cabo en presencia de 3 equivalentes de yodo y piridina a 0 °C, durante 20 minutos hasta la desaparición de la materia prima, observándose la formación de 2 productos que fueron aislados en 40% (**4**) y 20% (**5**), respectivamente, (**Esquema 23**).



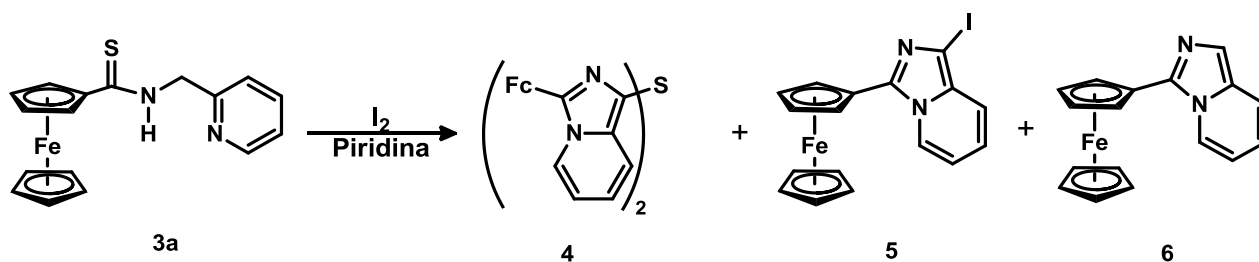
Esquema 23

Ambos productos fueron caracterizados utilizando espectroscopía de infrarrojo (IR), espectrometría de masas (EM), así como resonancia magnética nuclear (RMN) de 1H y ^{13}C , las cuales nos ayudaron a determinar la estructura de los dos productos obtenidos en esta reacción.

Buscando mejorar la selectividad hacia uno solo de los productos de reacción, decidimos variar los equivalentes de yodo en la reacción, para lo cual se redujo a 2 equivalentes, observando la formación exclusiva del producto con yodo en la posición 1 de la imidazo[1,5-a]piridina **5** en 1 hora de reacción en 70% de rendimiento.

Tratando de mejorar el rendimiento, se disminuyó a 1 equivalente de yodo, observando únicamente la formación de la ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina **6** después de una hora de reacción (**Tabla 6**), esta observación es importante debido a que es posible

preparar de forma selectiva cada uno de los productos variando las condiciones de reacción (**Esquema 24** y **Tabla 6**).



Esquema 24

Tabla 6. Resultados obtenidos tras la anilación intramolecularde la tioamida **3a**.

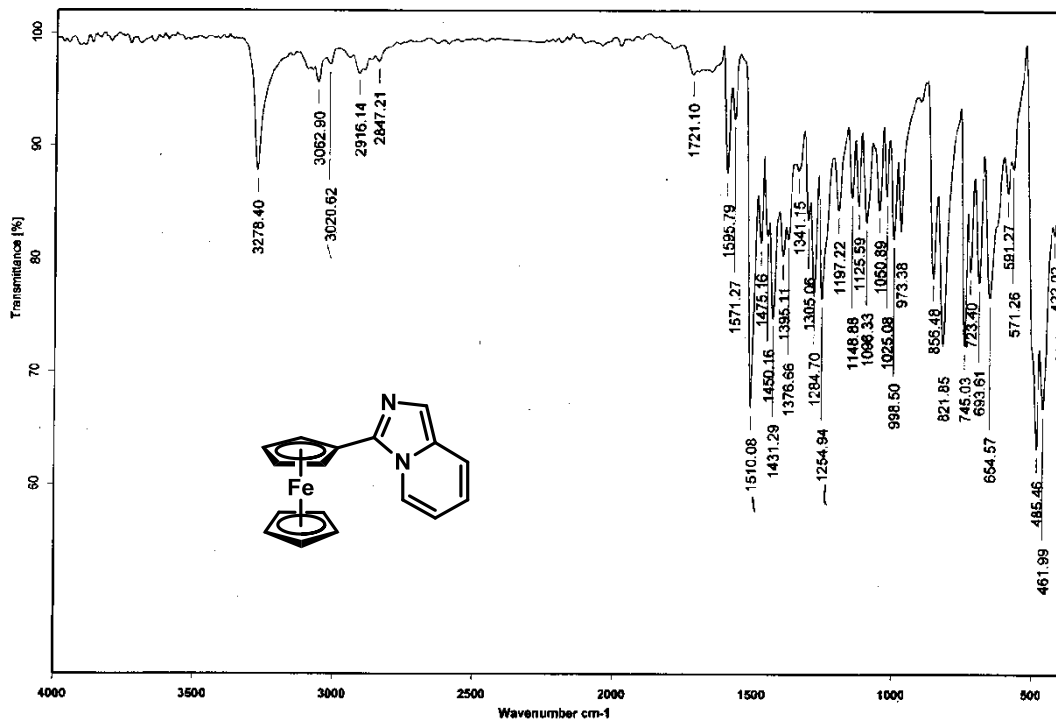
Condiciones	Tiempo	Rendimiento	Producto
I ₂ (3 equiv)	20 min	40% y 20 %	4 y 5
I ₂ (2 equiv)	60 min	70%	5
I ₂ (1equiv)	60 min	72%	6
NIS	30 min	60 %	4
AgBF ₄	30 min	75 %	6

Debido al parecido estructural de los compuestos, únicamente se discutirán los espectros obtenidos para el compuesto **6** (El resumen espectroscópico para todos los compuestos se encuentra en la parte experimental). Los espectros de IR de estos compuestos muestran de manera muy general una banda de intensidad débil aproximadamente en 1500-1540 cm⁻¹ correspondiente a la vibración del enlace C=N, específicamente para el compuesto **6** esta banda aparece en 1510 cm⁻¹ (**Espectro 10**). Un aspecto fundamental que nos ayuda a corroborar la estructura de la molécula es la

ausencia de las bandas producidas por la vibración del enlace N-H, así como las vibración del C=S que esta presentes en el IR de la tioamida de partida. Los datos de las correspondientes vibraciones C=N, de los compuestos restantes se encuentran resumidos en la Tabla 6.

Tabla 6. Datos de IR (cm^{-1}) para los compuestos 4, 5, 6 y 7

COMPUESTO	$\nu(\text{C}=\text{N})$
4	1500
5	1502
6	1510
7	1510

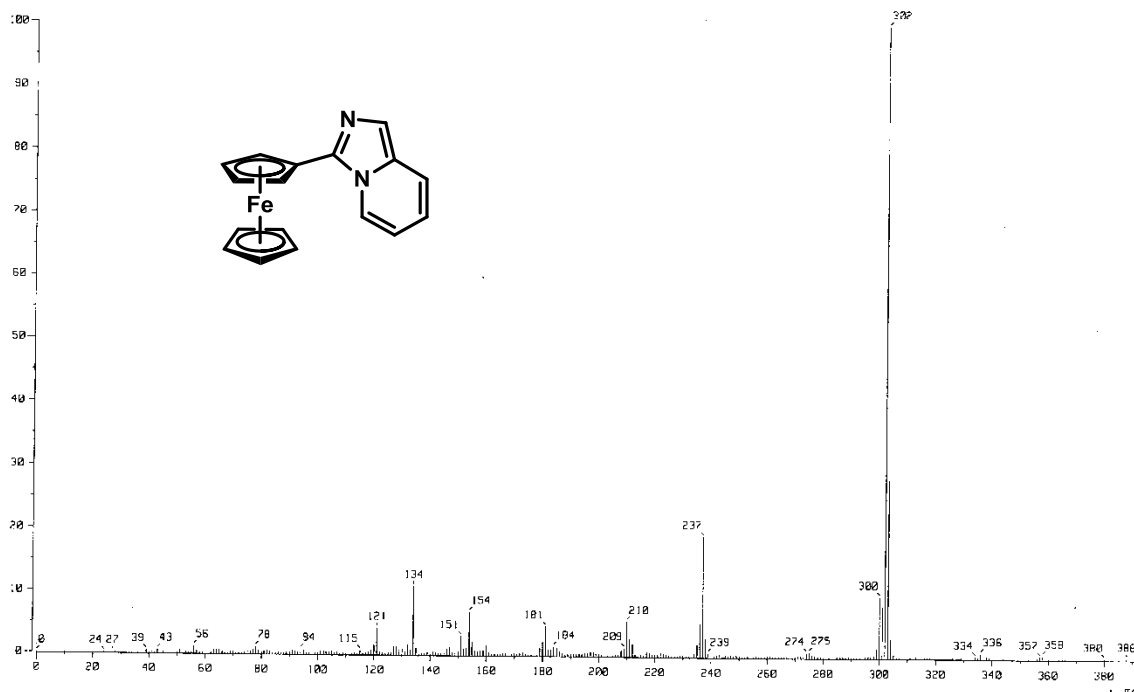


Espectro 10. Espectro de IR (KBr) para el compuesto 6

Por su parte, el espectro de masas por impacto electrónico del compuesto **6** (**Espectro 11**) indica que el ion molecular presenta una relación de m/z de 302, pico que corresponde al peso molecular esperado para este compuesto. Además, se observa en todos los espectros de esta nueva familia, que el pico base corresponde al ion molecular de cada uno de los compuestos, también se observa que existe un fragmento $[M^+-65]$ debido a la pérdida de 65 unidades m/z que corresponde al desprendimiento de un anillo ciclopentadienilo no sustituido del ferroceno. Los picos producidos para las fragmentaciones de cada compuesto se resumen en la Tabla 7.

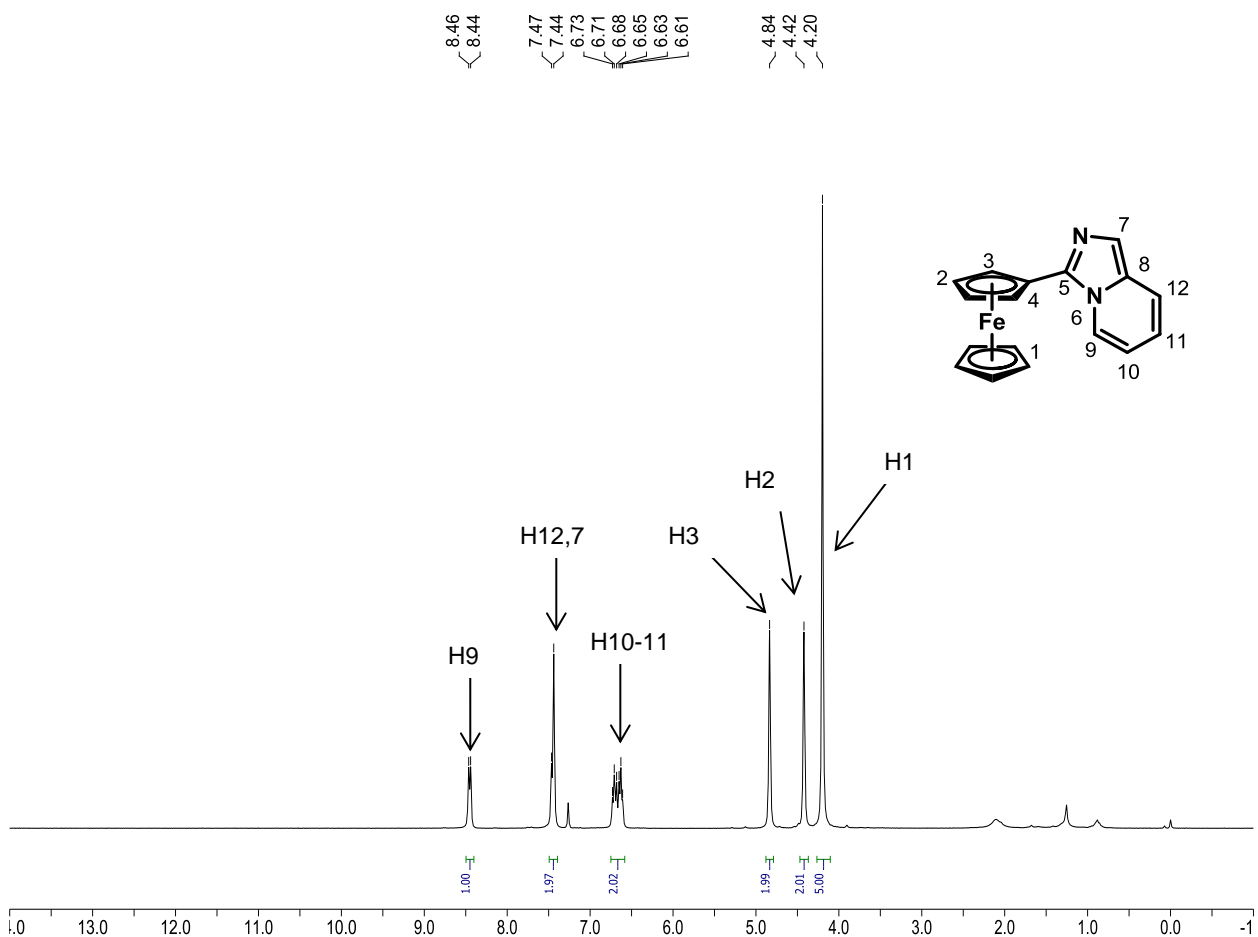
Tabla 7. Datos de masas (m/z) para los compuestos **4**, **5**, **6** y **7**

FRAGMENTO	4	5	6	7
$[M]^+$	634	428	302	282
$[M-Cp]^+$	569	363	237	-----



Espectro 11 Espectro de masas (IE^+) para el compuesto **6**

En el caso del espectro de RMN ^1H para el compuesto **6** (**Espectro 12**) se aprecia una señal sencilla en 4.20 ppm que integra para 5 hidrógenos y es asignado al ciclopentadienilo no sustituido del ferroceno (H-1); en 4.42 y 4.84 ppm aparecen dos señales sencillas que integran para dos protones que corresponden a H-2 y H-3 del ciclopentadienilo sustituido, en 6.63 ppm se observa una señal múltiple y corresponde a los dos protones, H-10 y H1. Además, en 7.43 ppm se muestra una señal sencilla que integra para dos protones y que corresponden a los protones H-12 y H-7, y finalmente, en campos bajos se aprecia, una señal doble en 8.45 ppm que corresponde al H-9, con una constante de acoplamiento $J = 6.9$ Hz.



Espectro 12. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) para el compuesto **6**

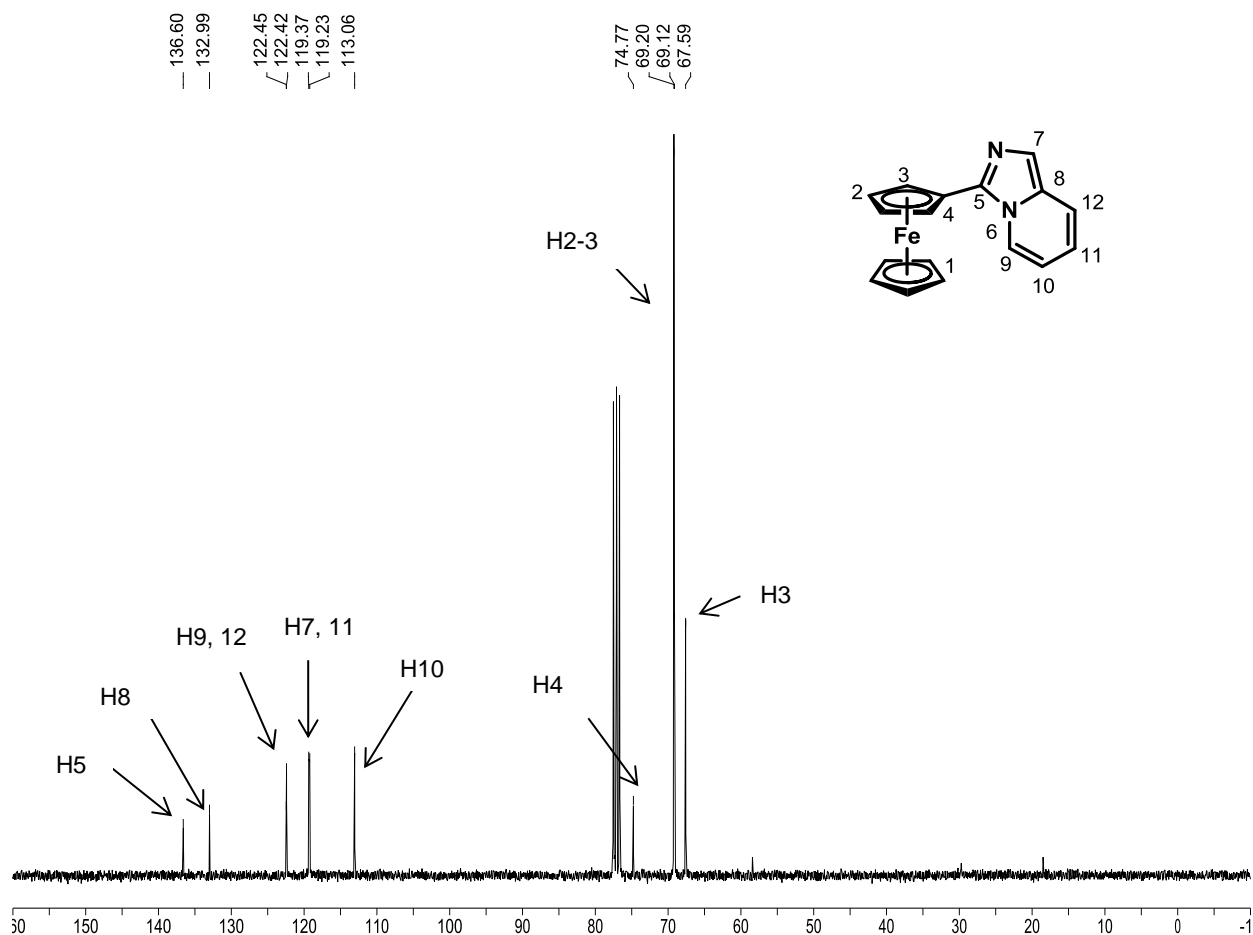
Cabe destacar que es posible observar en la RMN de ^1H , cambios significativos respecto a los espectros de las tioamidas, por ejemplo, la señal del protón del N-H y los protones del metileno no se observan en este espectro de la 2-ferrocenil imidazo[1,5-a]piridina. Estos cambios eran de esperarse como consecuencia de la reacción de anillación. Los desplazamientos químicos para los demás compuestos de esta familia se pueden examinar en la Tabla 8.

Tabla 8 Datos de RMN ^1H (ppm) para los compuestos **4**, **5**, **6** y **7**

	4	5	6	7
H-7	-----	-----	7.43	----
H-9	8.37	8.46	8.43	8.39

Cabe señalar que en el caso de los compuestos **4** y **5**, el protón vinílico (H-7) desaparece y esto era de esperarse debido a que en esa posición del anillo se encuentra unido un calcogeno o bien una halógeno según sea el caso.

En lo que respecta al espectro de RMN ^{13}C del compuesto **6**, (**Espectro 13**) muestra en 67.5 ppm la señal correspondiente a un carbono del ciclopentadienilo sustituido del ferroceno (C-3), por otro lado los carbonos restantes del ferroceno que corresponden uno a la parte no sustituida y el otro al ciclopentadienilo sustituido se aprecian en 69.1 ppm (C-1), 69.2 ppm (C-2), respectivamente; en 74.7 ppm (C-4) se observa el carbono *ipso* del ferroceno, desplazados un poco más hacia campos bajos se encuentra el C-10 en 113.0 ppm que es un carbono del heterociclo, y en 119.2 ppm se aprecia el carbono correspondiente al cierre del anillo (C-7). Posteriormente se observan los carbonos restantes del anillo de piridina en 119.3 (C-11), 122.4 (C-9), y 122.5 (C-12) ppm, en 132.9 ppm se aprecia la señal generada por el carbono cuaternario que se encuentra en la posición de fusión de los anillos (C-8) y finalmente en 136.6 ppm se nota la presencia del carbono cuaternario que se encuentra en posición 3 del anillo del imidazo [1,5-a]piridina (C-5).



Espectro 13. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto **6**

Los datos de ^{13}C para los demás compuestos no presentan cambios apreciables entre sí a excepción del carbono C-7, que en el compuesto **5** se desplaza hacia campos altos y lo podemos ver en 74.3 ppm, y esto debido a que se encuentra unido a un halógeno (**Tabla 9**).

Tabla 9 Datos de RMN ^{13}C (ppm) para los compuestos **4**, **5**, **6** y **7**

	4	5	6	7
C-4	74.8	73.1	74.7	74.9
C-5	136	139.2	136.6	136.3
C-7	119.3	74.3	119.2	120.1
C-8	132.9	133.0	132.9	134.0

Una vez estudiada la formación de tres nuevos compuestos modificando el número de equivalentes de yodo, decidimos estudiar el efecto del agente oxidante, para realizar esto se escogieron al tetrafluoroborato de plata (AgBF_4) y la *N*-yodo-succinimida (NIS). Cuando la reacción de anillación se efectúa con plata, como era de esperarse, únicamente se obtiene el compuesto **6**. Por otro lado al usar NIS, se observa únicamente la formación del compuesto **4**, con este hallazgo podemos concluir que es posible preparar cada uno de los compuestos en forma selectiva variando las condiciones de reacción (**Tabla 6**).

Con el propósito de conocer la influencia del calcógeno en este tipo de anillación, se estudió la reactividad de la ferrocenilselenoamida **3b**, empleando las condiciones de reacción planteadas originalmente (3 equivalentes de yodo) y se encontró que es posible obtener el producto **6** de forma selectiva, en solo 10 minutos de reacción, lo cual revela que la selenoamida es más reactiva hacia el agente oxidante y que no genera subproductos.

Una vez observado lo anterior, se estudió el efecto en la reducción del número de equivalentes empleando dos moles de yodo obteniéndose el compuesto **6** de forma selectiva. Es importante mencionar, que se obtienen rendimientos ligeramente mejores en

comparación al uso de tioamidas y que el tiempo se reduce drásticamente (**Tabla 10**). Otro aspecto a resaltar en la obtención de **5**, es que hasta nuestro conocimiento, este tipo de producto se obtiene a partir de la reacción del producto **6** y yodo a reflujo, por lo cual mediante esta metodología se ahorraría un paso de reacción para su obtención.

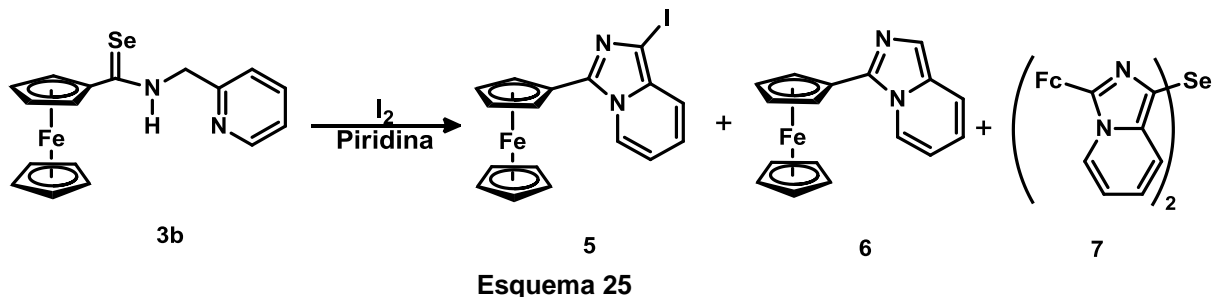
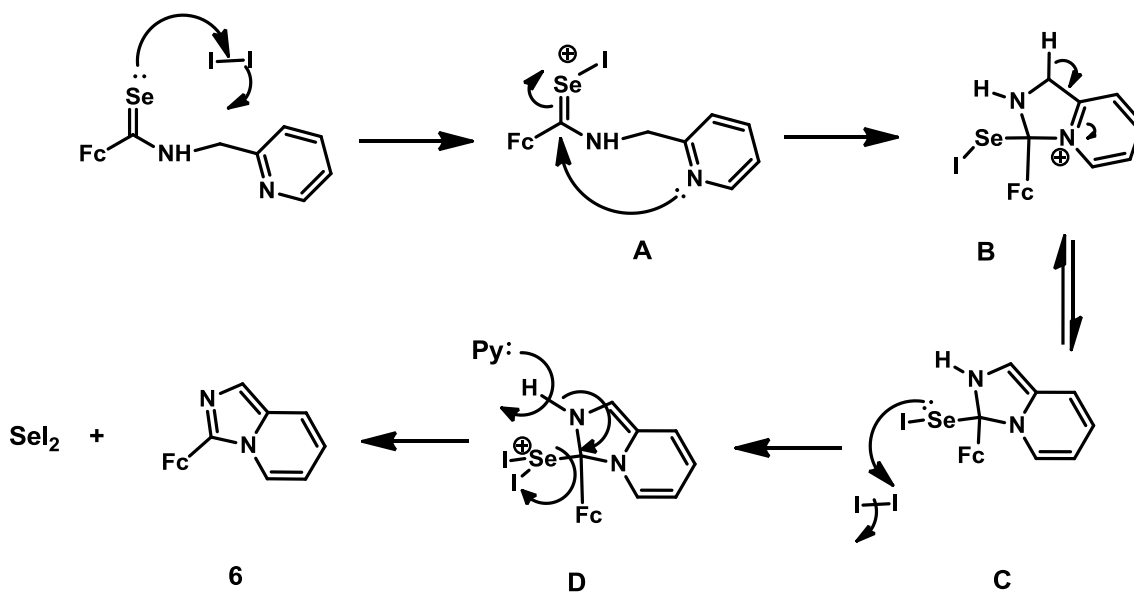


Tabla 10. Resultados obtenidos tras la anillación intramolecular.

Heteroátomo	Condiciones	Tiempo	Rendimiento	Producto
Se	I ₂ (3 equiv)	10 min	75 %	6
Se	I ₂ (2 equiv)	10 min	70 %	5
Se	I ₂ (1equiv)	15 min	80%	6
Se	NIS	15 min	74 %	7
Se	AgBF ₄	15 min	80%	6

Una posible ruta para la formación de **6** se encuentra planteada en el Esquema 26. La reacción de anillación intramolecular procede vía la yodación de la correspondiente selenoamida para la formación del intermediario **A**, que sufre un ataque del par de electrones de la piridina para obtener elintermediario piridínio **B**, que posteriormente sufre un equilibrio imina-enamina para obtener el intermediario **C**, que después de una segunda yodación, elimina yoduro de selenio promovido por la acción de la base, llevando a la aromatización del aducto **D** y formando el producto final **6**.



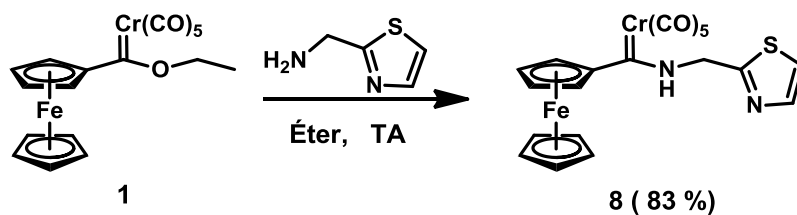
Esquema 26 . Propuesta mecanística para la anillación intramolecular de las tio-seleno amidas.

5.4 Síntesis del ferrocenil-imidazo[5,1-b]tiazol

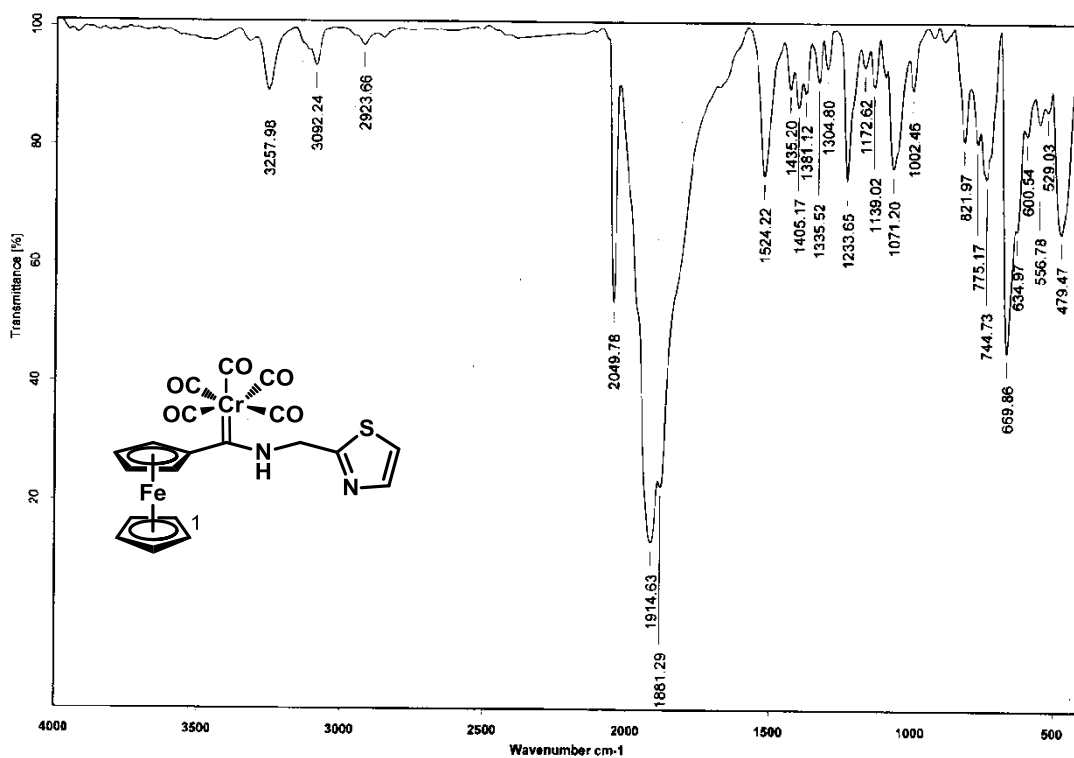
Con la idea de corroborar si es posible llevar a cabo el ataque nucleofílico para el cierre de nuestro anillo con otro heterociclo que posea un nitrógeno de tipo azina, se decidió evaluar al tiazol en lugar de la piridina, con el cual se obtendría como producto final el correspondiente derivado del imidazo[5,1-b]tiazol.

En este contexto se propone la obtención del ferrocenil-imidazo[5,1-b]tiazol siguiendo un análisis retrosintético análogo al que se había propuesto con anterioridad (**Esquema 17**), pero con la sustitución de la 2-picolilamina por el 2-aminometiltiazol en la aminólisis del correspondiente carbeno de Fischer y así obtener el ferrocenilimidazo[5,1-b]tiazol. Además se decidió utilizar la anillación intramolecular de la selenoamida debido a que se observa una mejor selectividad y además tiempos más cortos de reacción.

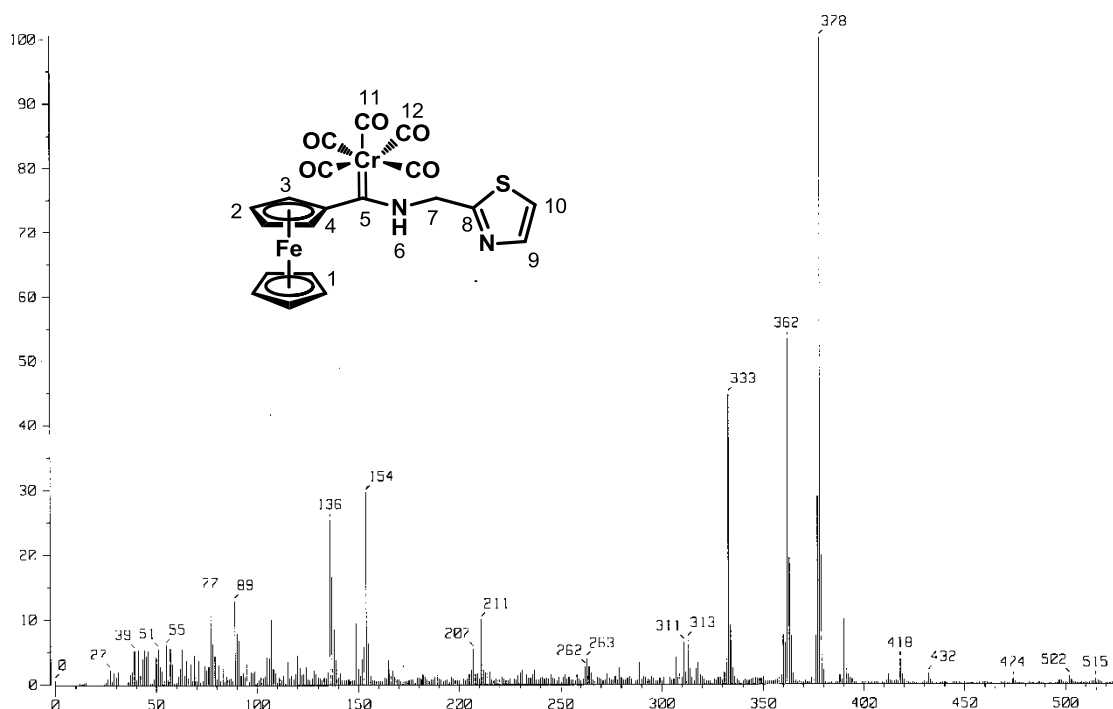
De esta forma se logró preparar bajo las mismas condiciones de reacción descritas anteriormente el aminocarbeno **8** con un rendimiento del 83 % (**Esquema 27**). En el espectro de infrarrojo de este compuesto (**Espectro 14**), se aprecia la señal de la vibración del enlace N-H en 3257 cm^{-1} , además se tienen tres bandas de absorción intensa en 2049 , 1914 y 1881 cm^{-1} asignadas a los carbonilos metálicos.



Esquema 27

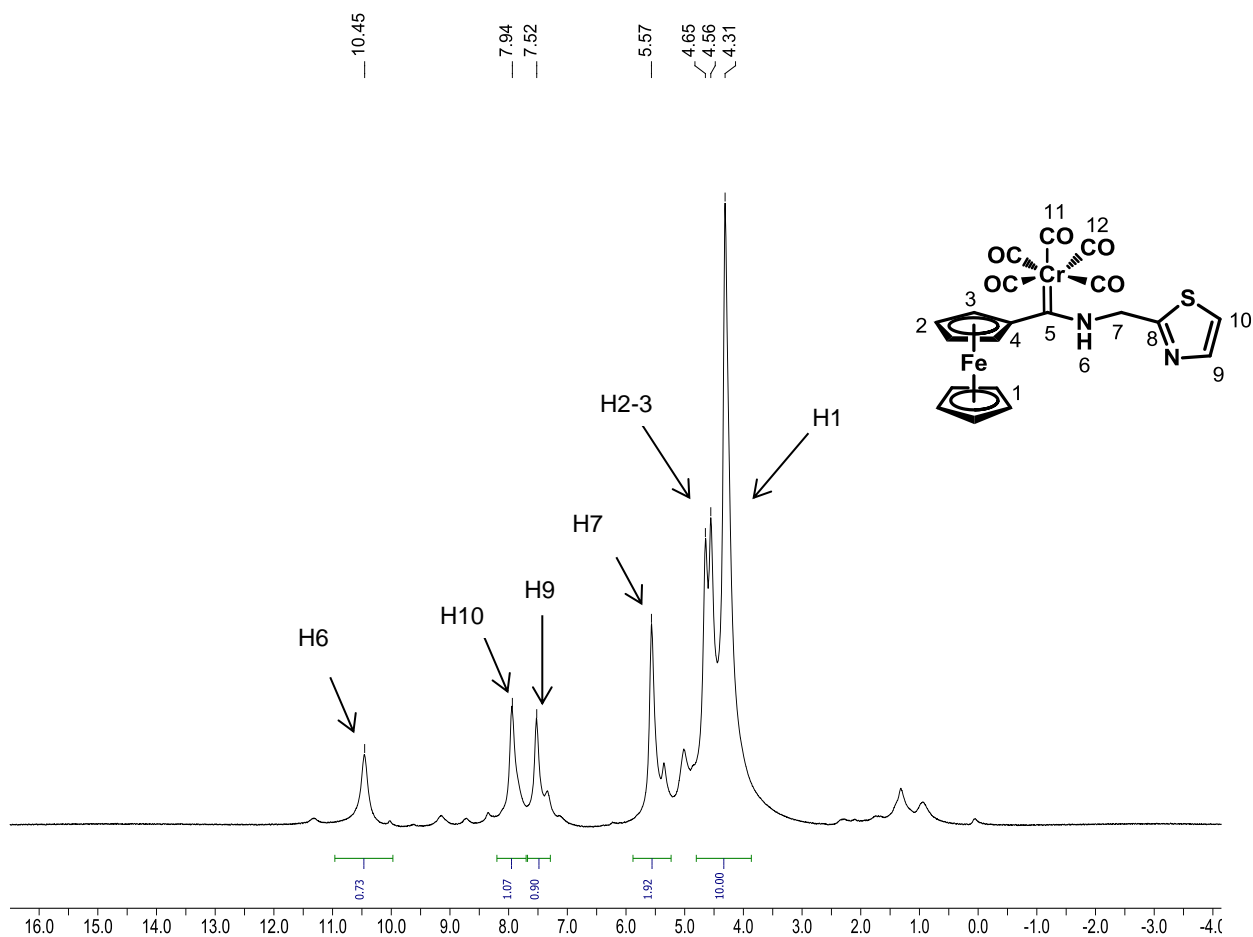
Espectro 14. Espectro de IR (KBr) para el compuesto **8**

Por otra parte, el análisis del espectro de masas (FAB⁺) nos permitió complementar la identificación del compuesto **8** y en él observamos un pico en 502 *m/z* que corresponde al ion molecular, el cual coincide con la masa molecular esperada para este carbeno. Adicionalmente vemos la pérdida sucesiva de 28 *m/z* debida a la pérdida de los carbonilos metálicos del complejo. (**Espectro 15**)



Espectro 15. Espectro de masas (IE) para el compuesto **8**

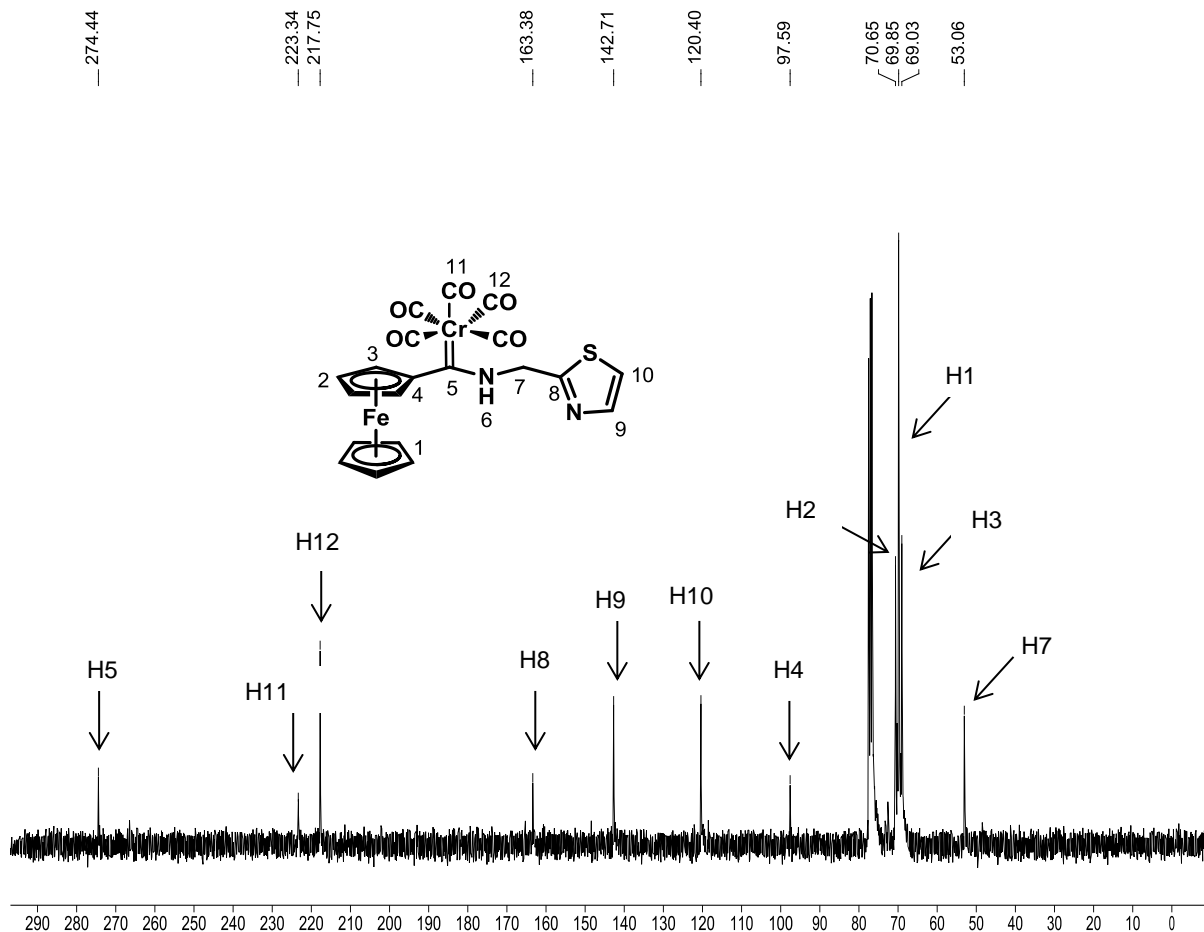
En el espectro de RMN ¹H (**Espectro 16**) del compuesto **8**, se observa una señal sencilla ancha en 4.31 ppm que fue asignada a los H-1 de la unidad ferrocénica no sustituida, en 4.56 y 4.65 ppm se aprecian dos señales sencillas anchas, que corresponden a los hidrógenos H-2 y H-3 del ciclopentadienilo sustituido, en 5.57 ppm aparece una señal sencilla ancha que corresponde a los hidrógenos H-7 del metileno, mientras que en 7.52 ppm aparece una señal sencilla ancha que corresponde al protón H-9, en 7.94 ppm se observa una señal sencilla ancha, y corresponde al protón H-10. Además, en 10.45 ppm se muestra una señal sencilla ancha, correspondiente al H-6 asignada al protón de la amida.



Espectro 16. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) para el compuesto **8**

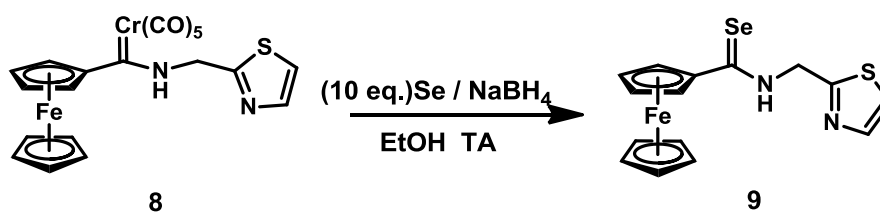
En lo que respecta a la RMN de ^{13}C del compuesto **8**, en la zona alifática, se puede ver la presencia de la señal del metileno C-7 en 53.0 ppm, mientras que a campos bajos se observan las señales para un derivado ferrocénico monosustituido, asignándose la señal 69.0 ppm a los carbonos *orto* al carbono *ipso* (C-3), los carbonos del ciclopentadienilo sin sustituir (C-1) aparecen en un desplazamiento de 69.85 ppm, los carbonos restantes de la unidad ferrocénica se encuentran en 70.6 ppm (C-2), en 97.5 ppm se observa una señal que es asignada al carbono *ipso* (C-4), por su parte en la zona aromática se pueden apreciar los carbonos en 120.4 (C-10) y 142.7 (C-9) ppm respectivamente, mientras que el carbono del heterociclo vecino al metileno se puede observar en 163.3 ppm (C-8), por su parte podemos ver en campos bajos los carbonilos metálicos ecuatoriales que se encuentra en 217.7 ppm (C-12) mientras que el carbonilo

apical está en 223.3 ppm (C-11) y finalmente observamos una señal en 274.4 ppm para el carbono carbénico (C=Cr, C-5).



Espectro17. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃) para el compuesto **8**

Una vez obtenido el compuesto **8** se sometió a una reacción de desmetalación para obtener la correspondiente selenoamida **9** en 90% de rendimiento, bajo las condiciones descritas en el Esquema 28. El compuesto fue caracterizado por todas las técnicas espectroscópicas y la estructura fue confirmada inequívocamente mediante difracción de rayos-X de monocristal (**Figura 8**).



Esquema 28

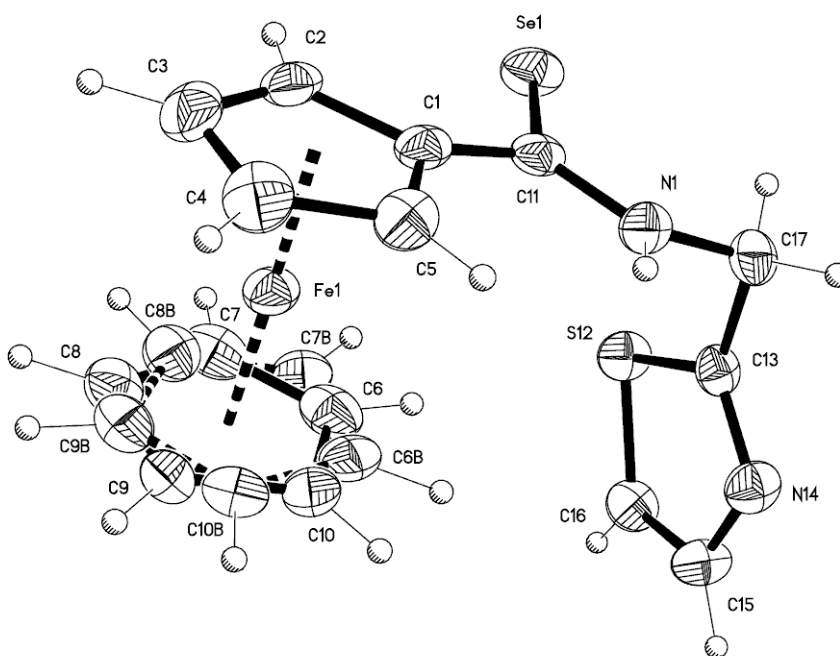
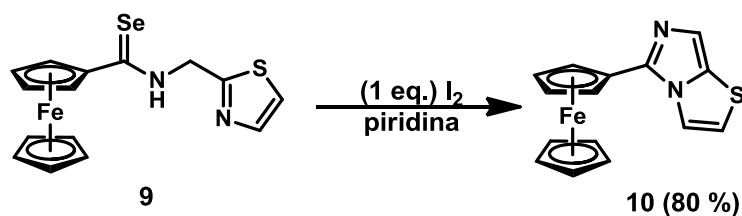
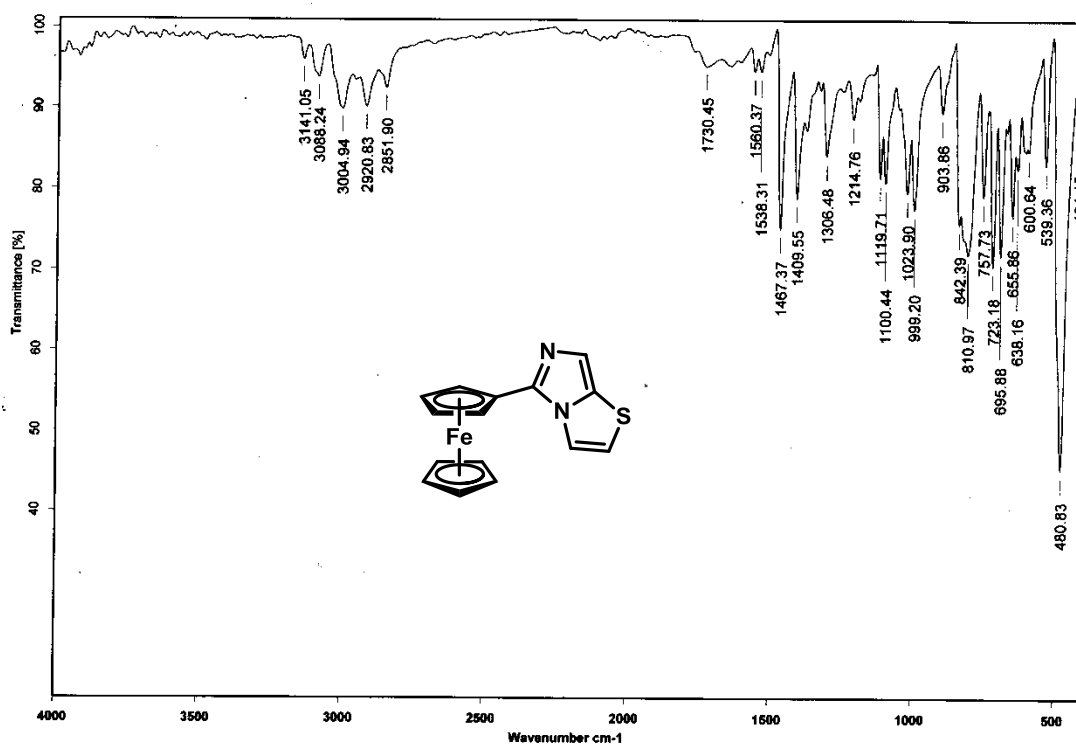


Figura 8

Una vez obtenida la selenoamida **9**, se realizó la reacción de anillación intramolecular empleando un equivalente de yodo, buscando obtener el compuesto que no posee halógeno en su estructura. De esta forma, se obtuvo el compuesto **10** en 80% de rendimiento (**Esquema 29**). Como se puede observar en el espectro de IR una banda de intensidad débil aproximadamente en 1538 cm^{-1} correspondiente a la vibración del enlace C=N (**Espectro 18**).

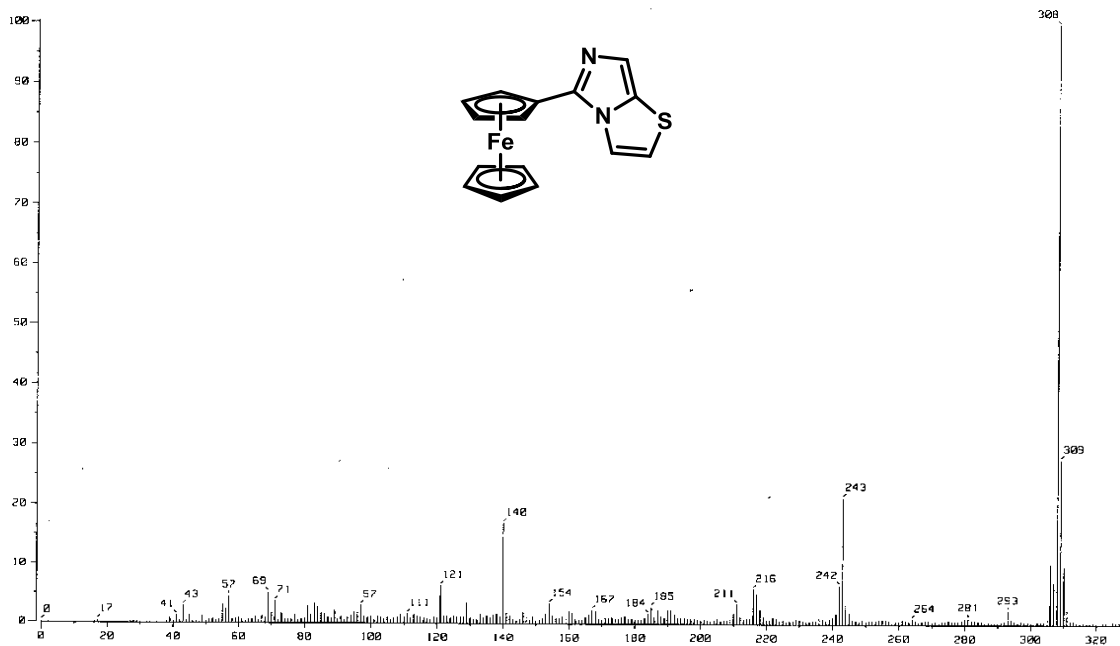


Esquema 29



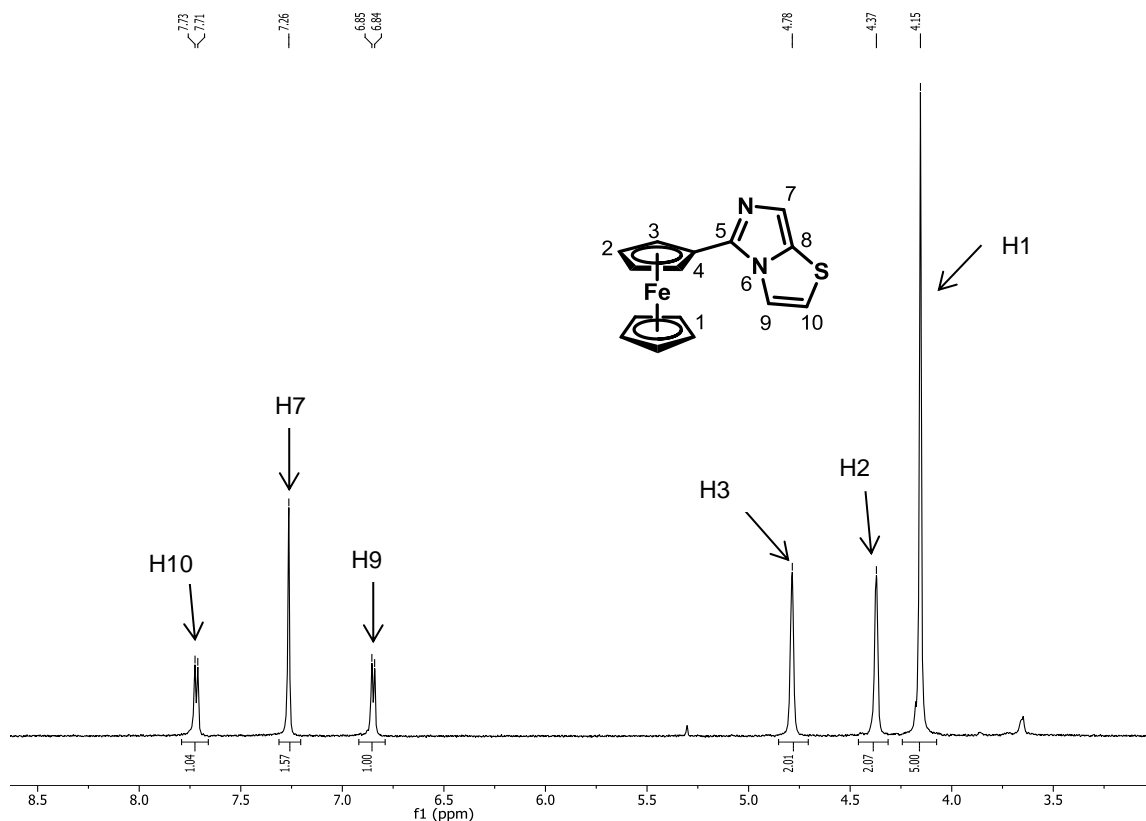
Espectro 18 . Espectro de IR (KBr) para el compuesto 10

Por su parte, el espectro de masas por impacto electrónico del compuesto **10** (**Espectro 19**) indica que el ion molecular presenta una relación de m/z de 308, pico que corresponde al peso molecular esperado para este compuesto.



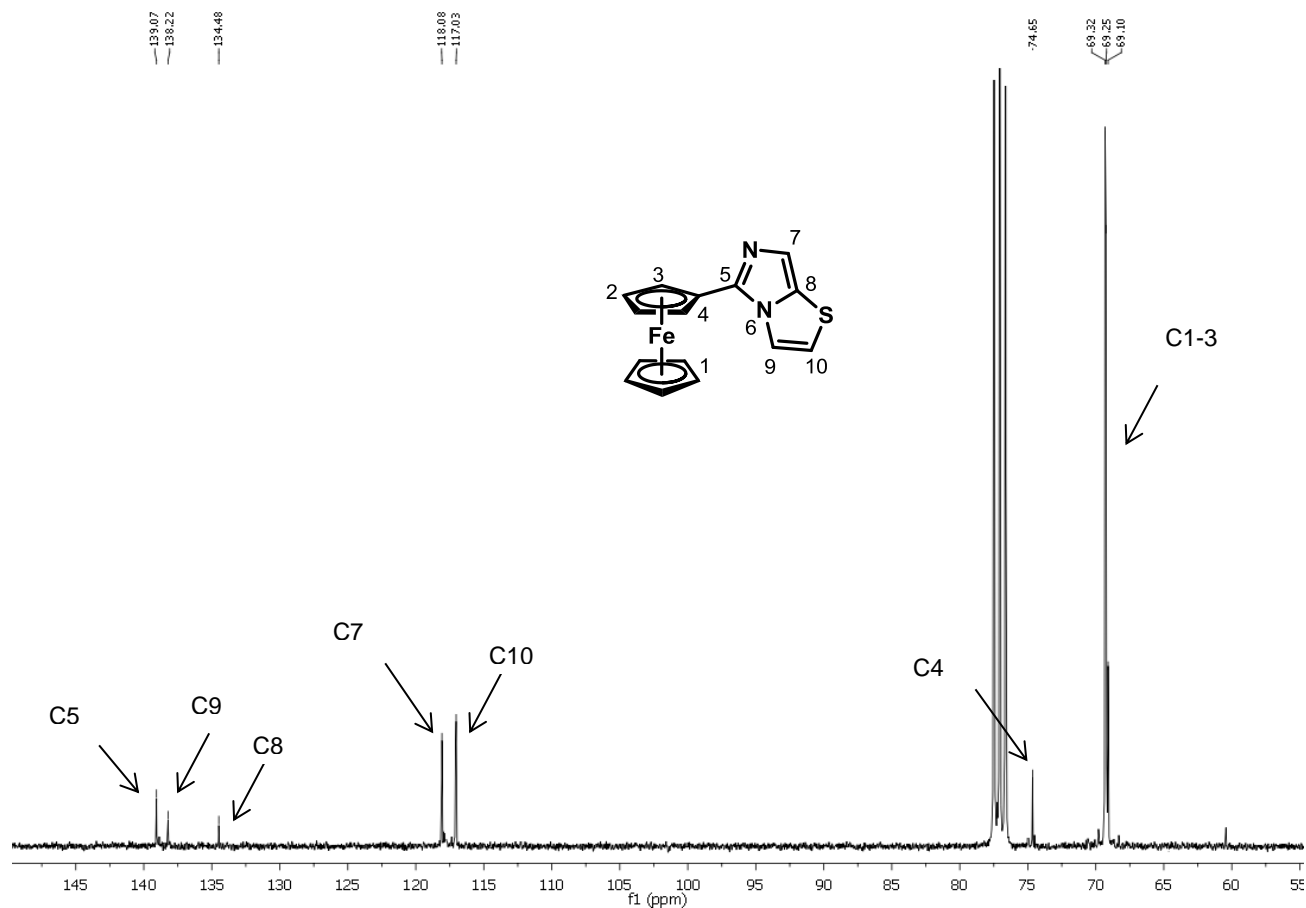
Espectro 19 Espectro de masas (IE^+) para el compuesto **10**

Para el caso del espectro de RMN 1H para el compuesto **10** (**Espectro 20**) se aprecia una señal sencilla en 4.17 ppm que integra para 5 hidrógenos y es asignada al ciclopentadienilo no sustituido del ferroceno (H-1); en 4.37 y 4.78 ppm aparecen dos señales sencillas que integran para dos protones que corresponden a H-2 y H-3 del ciclopentadienilo sustituido, en 6.84 ppm se observa una señal doble, y que integra para a 1 protón con una constante de acoplamiento $J=3.9$ Hz (H-9). Además, en 7.26 ppm se muestra una señal sencilla que integra para un protón y que corresponde al protón H-7 y finalmente, en campos bajos se aprecia, una señal doble en 7.72 ppm que corresponde al H-10, con una constante de acoplamiento $J=3.9$ Hz.



Espectro 20. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) para el compuesto **10**

En lo que respecta al espectro de RMN ^{13}C del compuesto **10** (**Espectro 21**), muestra en 69.1 ppm la señal correspondiente al átomo de carbono (C-3) del ciclopentadienilo sustituido del ferroceno, los carbonos restantes del ferroceno que corresponden uno a la parte no sustituida y el otro al ciclopentadienilo sustituido se aprecian en 69.2 ppm (C-1), y en 69.3 ppm (C-2), respectivamente; en 74.6 ppm (C-4) se observa el carbono *ipso* del ferroceno, desplazados un poco más hacia campos bajos se encuentra el C-10, en 117 ppm y en 117.8 ppm se aprecia el carbono cuaternario (C-8). De igual forma se observa el carbono debido al cierre del anillo en 118.0 ppm (C-7) y el metino restante en 138.2 (C-9) ppm, en 139.0 ppm se aprecia la señal generada por el carbono cuaternario (C-5).



Espectro 21. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto **10**

Por último, hay que destacar que se desarrolló un método sintético eficiente el cual puede permitirnos acceder a una amplia gama de heterociclos, mediante una reacción de anillación intramolecular modificando el fragmento heterocíclico en la tio ó selenoamida. Además esta metodología es altamente selectiva ya que permite la obtención del producto que se desee, modificando ligeramente las condiciones de reacción. Así mismo, la obtención del producto con yodo en la posición 7 del fragmento de la imidazo[1,5-a]piridina, nos abre un gran panorama para la síntesis de nuevas familias de compuestos mediante la modificación de estos heterociclos, empleando reacciones de acoplamiento.

6. Metodología Experimental

6.1 Instrumentos Y Reactivos Utilizados

Para la obtención de los compuestos sintetizados en este trabajo se utilizaron reactivos marca Sigma-Aldrich Company sin alguna purificación adicional. Los disolventes utilizados fueron adquiridos de proveedores comerciales y se utilizaron sin tratamiento posterior.

Los espectros de IR se realizaron en un espectrofotómetro Bruker TENSOR 27 utilizando la técnica de pastilla de KBr. La espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrómetro Bruker Avance 300, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) usando TMS como referencia interna.

La espectrometría de masas, se realizó con un espectrómetro JEOL JMS-AX505 HA, empleando la técnica de ionización por impacto electrónico (IE), los espectros fueron adquiridos utilizando una energía de ionización de 70 eV.

La purificación de los productos obtenidos se realizó por medio de cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) y como fase móvil se utilizaron diferentes gradientes de hexano/acetato de etilo.

6.2 Procedimiento general para la síntesis del etoxiferrocenilcarbena de Fischer (1).

La obtención del ferrocenilcarbena de Fischer se realizó mediante la metodología desarrollada por el grupo de investigación de López-Cortés.⁴³ En un matraz redondo se adicionan 2 g de ferroceno (10.7 mmol) en 30 mL THF anhidro, a esta disolución se agregan lentamente 6.2 ml de *t*-butillitio (1.7M); este paso se realiza a 0°C y en agitación constante para formar el ferrocenuro de litio.

La solución resultante se transfiere mediante una cánula a otro matraz redondo que contiene una suspensión de hexacarbonilo de cromo (1 eq) en 40 ml de THF anhidro a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se calienta gradualmente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se deja reaccionar durante 2 horas a dicha temperatura.

Al término de este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y se adiciona 1.5 eq. de Et₃OBF₄ previamente disuelto en agua con hielo. La mezcla resultante se extrae con diclorometano y la fase orgánica se lava sucesivamente con NaHCO₃ y una solución saturada de NaCl, se seca con Na₂SO₄ anhidro y finalmente se evapora el disolvente a sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando hexano como fase móvil, obteniéndose como un sólido color vino.

Con esta metodología se obtuvo el ferrocenilcarbena esperado en rendimiento de 90% y sus características espectroscópicas corresponden a las reportadas previamente en la literatura.⁴⁴

⁴³ López-Cortés, J. G.; Contreras de la Cruz, L. F.; Ortega-Alfaro M. C.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C.; Rudler, H. J. *Organomet Chem.* **2005**, 690, 2229.

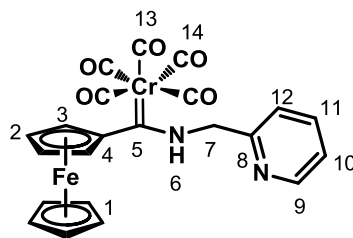
⁴⁴ a) Fischer, E. O.; Dötz, K. H. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 36, C4. b) Dötz, K.H.; Sturm, W.; Popall, M.; Müller, G.; Riede, J. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 277, 267. c) Connor, J. A.; Rose, P. D.; Turner, R. M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, 55, 111. d) Para detalles de RMN 13C de estos compuestos: Bodner, G. M.; Kahl, S. B.; Boork, K.; Storhoff, B. N.; Wuller J. E. *Inorg. Chem.* **1973**, 12, 1072

6.3 Procedimiento general para la síntesis de los aminocarbenos de cromo (0) **2** y **8**

A una solución de 1 g del correspondiente etoxiferrocenilcarbena de cromo (0) (**1**) en éter (15 mL) se adicionó 0.4 mL (1.5 eq.) de 2-picolilamina. La reacción se dejó en agitación magnética a temperatura ambiente por 1 h. Al término de este tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla hexano/AcOEt (90:10) como fase móvil.

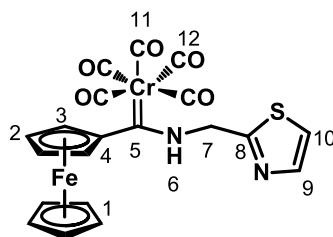
Para la síntesis de **8** se realizó el mismo procedimiento descrito, con la variación de que para **8** se utilizó el 2-aminometiltiazol, bajo las mismas condiciones estequiométricas.

Los aminocarbenos de cromo (0) **2** y **8** fueron utilizados inmediatamente después de su purificación por cromatografía en columna, en el siguiente paso de reacción de la ruta sintética propuesta, tal y como se describe enseguida.



Compuesto 2.

Sólido anaranjado (80%). IR ν_{\max} (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3234 (N-H), 2049, 1909 (M-C=O). EM-IE+ m/z (%): 496 (3) [M^+], 468 (1) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 412 (10) [$\text{M}^+ - 3\text{CO}$], 384 (25) [$\text{M}^+ - 4\text{CO}$], 356 [$\text{M}^+ - 5\text{CO}$]. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 4.26 (s, 5H, H-1), 4.45 (s, 2H, H-2), 4.57 (s, 2H, H-3), 5.28 (s, 2H, H-7), 7.43 (sa, 1H, H-10), 7.81 (sa, 2H, H-11-12), 8.70 (s, 1H, H-9), 10.94 (sa, 1H, H-6). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 55.5 (C-7), 68.9 (C-3), 69.7 (C-1), 70.1 (C-2), 98.3 (C-4), 122.3 (C-10), 123.3 (C-12), 137.4 (C-11), 149.1 (C-9), 154.0 (C-8), 218.0 (C-14), 223.5 (C-13), 271.0 (C-5).



Compuesto 8.

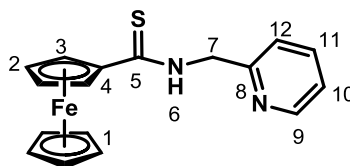
Sólido anaranjado (83%). **IR** ν_{\max} (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3257 (N-H), 2049, 1914, 1881 (C=O). **EM-IE+** m/z (%): 502 (2) [M^+], 474 (2) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 418 (4) [$\text{M}^+ - 2\text{CO}$], 390 (10) [$\text{M}^+ - 4\text{CO}$], 362 (50) [$\text{M}^+ - 5\text{CO}$], **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 4.31 (sa, 5H, H-1), 4.55 (sa, 2H, H-2), 4.65 (sa, 2H, H-3), 5.57 (sa, 2H, H-7), 7.52 (sa, 1H, H-9), 7.94 (sa, 1H, H-10), 10.45 (sa, 1H, H-6). **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 53.0 (C-7), 69.0 (C-3), 69.8 (C-1), 70.6 (C-2), 97.5 (C-4), 120.4 (C-10), 142.7 (C-9), 163.3 (C-8), 217.7 (C-12), 223.3 (C-11), 274.4 (C-5).

6.4 Procedimiento general para la síntesis de selenoamidas **3b**, **9** y la tioamida **3b**

A una suspensión de NaBH₄ (10 eq) en 20 mL de etanol a 0 °C, se adicionó 10 eq. de selenio elemental. La mezcla se mantuvo con agitación magnética durante 30 minutos y bajo atmósfera de nitrógeno. La solución anterior se adicionó a una solución del correspondiente aminocarbeno **2** y **8** (1 eq.) en 15 ml de etanol y bajo atmósfera de nitrógeno.

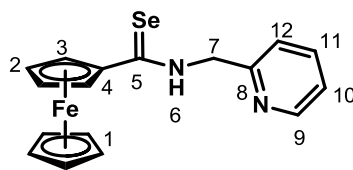
Después de que la reacción termino, se evaporó el disolvente a sequedad y se adicionó 50 mL de agua, se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL.), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, posteriormente se evaporó el disolvente y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice empleando mezclas hexano/AcOEt (70:30) como fase móvil.

Para la obtención de **3a** se realizó la mismo procedimiento que se describe anteriormente, con la variación de que para **3a** se utilizó azufre, bajo las mismas condiciones estequiométricas.



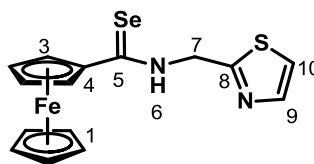
Compuesto 3a.

Sólido naranja rojizo (90%). IR ν_{\max} (Pastilla KBr, cm⁻¹): 3278 (N-H), 1508 (C=S). **EM-IE+ *m/z* (%)**: 336 (100) [M⁺], 271 (10) [M⁺-Cp]. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4.19 (s,5H,H-1),4.44 (s,2H,H-2), 4.69 (s,2H,H-3), 5.01 (d, *J*=4.5 Hz, 2H, H-7), 7.26 (t, *J*=6.3 Hz, 1H, H-10), 7.35 (d,*J*=7.8 Hz, 1H, H-12), 7.72 (t,*J*=7.8 Hz, 1H, H-11), 8.61 (d,*J*=6.0 Hz, 1H,H-9), 9.11 (sa,1H,H-6) **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 49.6 (C-7), 68.9 (C-3), 70.6 (C-1), 71.0 (C-2), 83.9 (C-4), 122.3 (C-12), 122.7 (C-10), 137.0 (C-11), 148 (C-9) 154.6 (C-8) 199.0 (C-5).



Compuesto 3b.

Sólido color vino (80%). IR ν_{\max} (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3256 (N-H), 1520 (C=Se). EM-IE+ m/z (%): 384 (39) [M^+], 302 (100) [$M^+ - H_2Se$], 211 (59) [$FcCN^+$]. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 4.21 (s, 5H, H-1), 4.50 (s, 2H, H-7), 5.01 (s, 4H, H-2,3), 7.29 (s, 1H, H-10), 7.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-12), 7.75 (m, 1H, H-11), 8.62 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-9), 9.70 (s, 1H, H-6). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 52.7 (C-7), 69.5 (C-3), 71.0 (C-1), 71.4 (C-2), 86.5 (C-4), 122.3 (C-12), 122.8 (C-10), 137.1 (C-11), 148.9 (C-9), 154.0 (C-8), 202.1 (C-5).

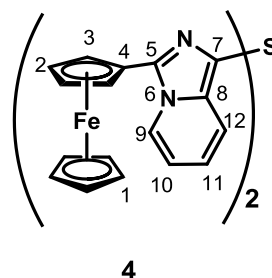


Compuesto 9.

Sólido naranja (85 %). IR ν_{\max} (Pastilla KBr, cm^{-1}): 3166 (N-H), 1527 (C=Se). EM-IE+ m/z (%): 390 (70) [M^+], 309 (20) [$M^+ - H_2Se$], 211 (100) [$M^+ - C_4H_4NS$]. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 4.18 (s, 5H, H-1), 4.52 (s, 2H, H-2), 4.96 (s, 2H, H-3), 5.83 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, H-7), 7.38 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H, H-10), 7.79 (d, $J = 3$ Hz, 2H, H-9), 8.77 (sa, 1H, H-6), RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 49.7 (C-7), 69.5 (C-3), 71.1 (C-1), 71.8 (C-2), 85.8 (C-4), 120.0 (C-10), 142.0 (C-9), 164.0 (C-8), 203.9 (C-5).

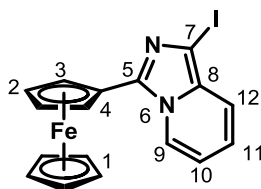
6.5 Procedimiento general para la síntesis de los derivados de las 3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridinas 4,5,6 y 7

A una solución de la correspondiente selenoamida o tioamida (1 eq.) con el agente promotor de la anillación (I_2 , NIS o $AgBF_4$) en THF anhidro (5 mL) a 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación magnética, se adicionaron 3 eq. de piridina. La mezcla se dejó reaccionar por 15 minutos. Transcurrido este tiempo, la reacción se evaporó a sequedad y el residuo se diluyó con 15 mL de diclorometano, posteriormente la fase orgánica se lavó con agua y una solución de tiosulfato de sodio (3 x 10 mL) para eliminar el exceso de piridina y yodo, la fase orgánica fue secada con Na_2SO_4 anhidro, se evaporó el disolvente a sequedad y el producto resultante fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice empleado mezclas de hexano/ AcOEt (70:30) como fase móvil.



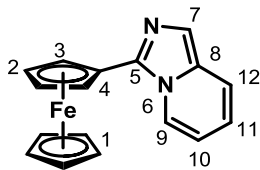
Compuesto 4.

El compuesto **4** fue sintetizado a partir de **3a** empleando I_2 y NIS. Sólido rojo (60 %). IR ν_{max} (Pastilla KBr, cm^{-1}): 1500 (C=N), EM-IE+ m/z (%): 634(100) $[M]^+$, 569 (58) $[M^+ - Cp]$. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 4.15 (s, 5H, H-1), 4.38 (s, 2H, H-2), 4.81 (s, 2H, H-3), 6.61 (t, $J=6.3$ Hz, 1H, H-11), 6.78 (t, $J=6.3$ Hz, 1H, H-10), 7.93 (d, $J=9$ Hz, 1H, H-12), 8.37 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, H-9). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 67.5 (C-3), 69.0 (C-1), 69.1 (C-2), 74.8 (C-4), 113.0 (C-10), 119.2 (C-12), 119.3 (C-7), 122.3 (C-11), 122.5 (C-9), 132.9 (C-8), 136.5 (C-5).



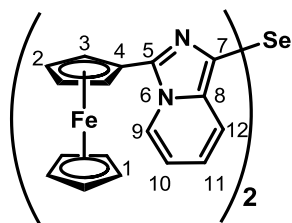
Compuesto 5.

El compuesto **5** fue sintetizado a partir de **3a** y **3b** empleando I_2 . Sólido naranja (78%). IR ν_{\max} (Pastilla KBr, cm^{-1}): 1502 (C=N) EM-IE+ m/z (%): 428(100)[M]⁺, 363 (10) [M⁺-Cp]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4.19 (t, 5H, H-1), 4.42 (t, 2H, H-2), 4.81 (s, 2H, H-3), 6.69 (t, $J=9$ Hz 1H, H-11), 6.79 (t, $J=9$ Hz 1H, H-10) 7.32 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, H-12), 8.46 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, H-9). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 67.2 (C-2), 69.1 (C-1), 69.3 (C-3), 73.1 (C-4), 74.3(C-7), 113.3 (C-10) 119.0 (C-12), 119.3 (C-11), 122.6 (C-9), 133.0 (C-8), 139.2(C-5).



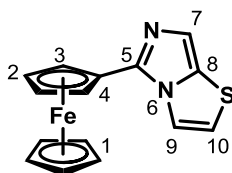
Compuesto 6.

El compuesto **6** fue sintetizado a partir de **3a** y **3b** empleando AgBF₄ o I_2 . Sólido naranja (77%). IR ν_{\max} (Pastilla, KBr, cm^{-1}): 1510(C=N) EM-IE+ m/z (%): 302(100) [M]⁺, 237 (20) [M⁺-Cp]. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4.18 (s, 5H, H-1), 4.40 (s, 2H, H-2), 4.82 (s, 2H, H-3), 6.63 (m, 2H, H-10, 11), 7.43 (s, 2H, H-12, 7), 8.43 (d, $J=6.9$ Hz, 1H, H-9), RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 67.5 (C-3), 69.1 (C-1), 69.2 (C-2), 74.7 (C-4), 113.0(C-10), 119.2 (C-7), 119.3(C-11), 122.4 (C-9), 122.5 (C-12), 132.9 (C-8), 136.6 C-5).



Compuesto 7.

El compuesto **7** fue sintetizado a partir de **3b** empleando NIS. Sólido rojizo (70%). **IR** ν_{\max} (Pastilla KBr, cm^{-1}): 1502 (C=N) **EM-IE+ m/z (%)**: 682(20)[M]⁺, **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4.15 (s, 5H, H-1), 4.39 (s, 2H, H-2), 4.82 (s, 2H, H-3), 6.62 (t, $J=6.5$ Hz 1H, H-11), 6.76 (t, $J=6.6$ y $J=8.7$ Hz 1H, H-10) 7.87 (d, $J=6.6$ Hz, 1H, H-12), 8.39 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, H-9). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 67.5 (C-3), 69.0 (C-1), 69.1 (C-2), 74.9 (C-4), 113.0 (C-10), 119.1 (C-12) 120.1 (C-7), 122.3 (C-11), 122.6 (C-9), 134.0 (C-8), 136.3 (C-5).

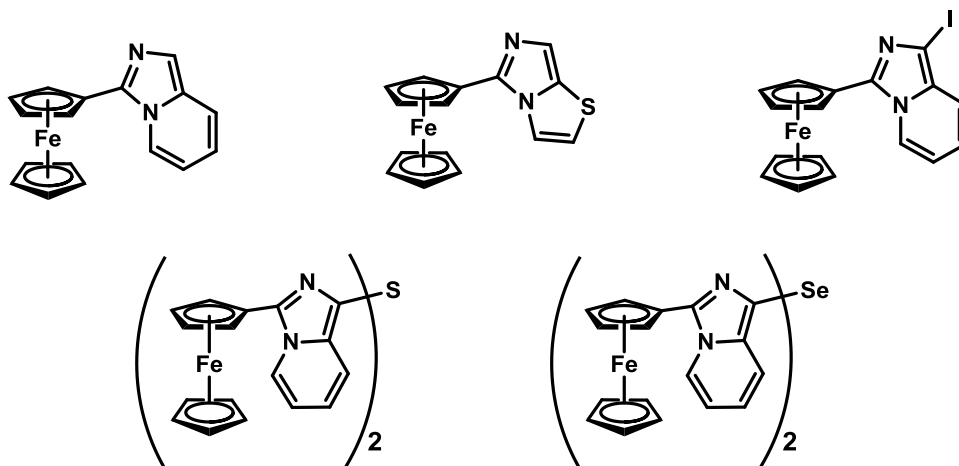


Compuesto 10

El compuesto **10** fue sintetizado a partir de **9** empleando I₂. Sólido naranja (80 %). **IR** ν_{\max} (Pastilla KBr, cm^{-1}): 1538 (C=N) **EM-IE+ m/z (%)**: 308 (100)[M]⁺, 243 (20) [M⁺-Cp]. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 4.15 (s, 5H, H-1), 4.37 (s, 2H, H-2), 4.78 (s, 1H, H-3), 6.84 (d, $J=3.9$ Hz, 1H, H-9), 7.26 (s, 1H, H-7) 7.71 (d, $J=3.9$ Hz, 1H, H-10). **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 69.0 (C-3), 69.2 (C-1), 69.3 (C-2), 74.6 (C-4), 117.0 (C-10) 117.9 (C-8), 118.0 (C-7), 138.2 (C-9), 139.0 (C-5).

7 Conclusiones.

- Se logró la obtención de dos nuevas familias de ferrocenilselenoamidas, que representan una herramienta útil para la construcción de diversos derivados de imidazo[1,5-a]piridinas.
- El uso de yodo molecular resultó ser un agente eficiente para promover la reacción de anillación intramolecular de diferentes selenoamidas, permitiendo la obtención de los derivados 3-ferrocenil-imidazo[1,5-a]piridinas así como el ferrocenil imidazo[5,1-b]tiazol en muy buenos rendimientos, con condiciones suaves y en tiempos sumamente cortos de reacción.
- Se realizó la síntesis y caracterización por técnicas convencionales de cinco nuevos compuestos que no han sido descritos previamente en la literatura.



- Se obtuvieron dos diferentes sistemas heterocíclicos que pueden ser útiles para la obtención de nuevos compuestos biológicamente activos.