

# **Síntesis de 2-aril-1,3-indandionas y estudio de su reacción con 2-hidrazinopiridina para obtener 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas**

**Eduardo Simón Mauricio Pinilla Rubiano**

Trabajo de Grado en Química



Universidad de los Andes - Facultad de Ciencias  
Departamento de Química - Grupo de Investigación en Compuestos Bio-orgánicos  
Noviembre de 2014

# Síntesis de 2-aril-1,3-indandionas y estudio de su reacción con 2-hidrazinopiridina para obtener 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas

**Eduardo Simón Mauricio Pinilla Rubiano**

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de Químico

**Asesor:** Jaime A. Portilla Salinas, Dr. Sc.

**Palabras clave:** *Fluorescencia, 1,3-indandiona, indenopirazolona, pirazol, sensor.*



Universidad de los Andes - Facultad de Ciencias  
Departamento de Química - Grupo de Investigación en Compuestos Bio-orgánicos  
Noviembre de 2014

*“Measured against that which we desire, our knowledge and understanding are clearly limited, and if in this context we wish to regard ourselves as children, then we know as well that we are growing.”*

Justus Liebig

## **Agradecimientos**

A mi madre y mi padre por apoyarme en todo momento y de todas las maneras posibles. Por motivarme a seguir mis sueños y a actuar siempre con rectitud, honestidad y pasión.

A Mateo por ser un apoyo incondicional durante toda mi carrera universitaria.

A Sarah por estar siempre ahí a pesar de las peleas.

A la atita por ser un ejemplo de fortaleza, perseverancia y amor por la vida.

A Jhony porque sin él tal vez nunca hubiera estudiado Química.

A mis amigos del colegio, de Química y de Ingeniería Química por estar ahí cuando los necesite.

A todos mis compañeros del GICOBIORG por su apoyo y por enseñarme que el trabajo se disfruta más cuando se realiza junto a amigos.

Al profesor Jaime Portilla por todas sus enseñanzas, por ser un ejemplo trabajo y dedicación y por guiarme durante todo el desarrollo de este trabajo.

## Lista de esquemas y figuras

|                    |  | <i>Página</i> |
|--------------------|--|---------------|
| <b>Esquema 1.</b>  | Síntesis de 1,3-difenil-1,3-propanodiona <b>7</b> <i>vía</i> condensación de Claisen   | 2             |
| <b>Esquema 2.</b>  | Síntesis de pirazoles <i>vía</i> ciclo-condensación  | 3             |
| <b>Esquema 3.</b>  | Síntesis de indenopirazolonas <b>13a-c</b> <i>vía</i> ciclo-condensación   | 3             |
| <b>Esquema 4.</b>  | Síntesis de 1-metil-3-fenilindeno[1,2-c]pirazol-4(1H)-ona <b>16</b>  | 3             |
| <b>Esquema 5.</b>  | Síntesis de 3-(4-metoxifenil)-2-metilindeno[1,2-c]pirazol-4(2H)-ona <b>18</b>  | 4             |
| <b>Esquema 6.</b>  | Síntesis de 2-(2-metilpropanoil)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -indan-1,3-diona <b>22</b>   | 5             |
| <b>Esquema 7.</b>  | Tautómeros posibles para 2-acil-1,3-indandionas  | 5             |
| <b>Esquema 8.</b>  | Derivados de pirazol <b>24</b> y <b>25</b> que actúan como sensores selectivos a iones Zn <sup>2+</sup> y Cd <sup>2+</sup> .                           | 6             |
| <b>Esquema 9.</b>  | Síntesis de 1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol <b>27</b>  | 7             |
| <b>Esquema 10.</b> | Síntesis de 2-aroil-1,3-indandionas <b>30a-c</b> , 2-piridilhidrazina <b>31</b> y 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas <b>32a-c</b> o <b>32'a-c</b> . | 8             |
| <b>Esquema 11.</b> | Síntesis de 2-aroil-1,3-indandionas <b>30a-c</b>   | 10            |
| <b>Esquema 12.</b> | Ruta de reacción para la formación de 2-aroil-1,3-indandionas <b>30a-c</b>   | 12            |
| <b>Esquema 13.</b> | Síntesis de 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas <b>32a-c</b> o <b>32'a-c</b>   | 14            |
| <b>Esquema 14.</b> | Ruta de reacción propuesta para la formación de 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas <b>32a-c</b>   | 17            |
|                    |  |               |
| <b>Figura 1.</b>   | Algunos Compuestos heterocíclicos nitrogenados: piridina <b>1</b> , pirimidina <b>2</b> , pirazol <b>3</b> , imidazol <b>4</b>                         | 1             |
| <b>Figura 2.</b>   | 1,3-Indandiona-2-sustituida <b>19</b>  | 4             |
| <b>Figura 3.</b>   | Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la indandiona <b>30b</b> . 400 MHz, CDCl <sub>3</sub>  | 10            |
| <b>Figura 4.</b>   | Espectro de RMN <sup>13</sup> C y DEPT-135 de la indandiona <b>30b</b> . 100 MHz, CDCl <sub>3</sub>  | 11            |
| <b>Figura 5.</b>   | Espectro de Masas de la indandiona <b>30b</b> . IE, 70 eV  | 12            |
| <b>Figura 6.</b>   | Espectro de Masas de la indenopirazolona <b>32b</b> . IE, 70 eV  | 14            |
| <b>Figura 7.</b>   | Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la indenopirazolona <b>32b</b> . 400 MHz, CDCl <sub>3</sub>  | 15            |
| <b>Figura 8.</b>   | Espectro de RMN <sup>13</sup> C y DEPT-135 de la indenopirazolona <b>32b</b> . 100 MHz, CDCl <sub>3</sub>  | 16            |
| <b>Figura 9.</b>   | Espectro bidimensional NOESY de la indenopirazolona <b>32b</b> .   | 17            |

## Tabla de contenido

|  | <i>Página</i> |
|--|---------------|
| 1. Introducción  | 1             |
| 2. Antecedentes  | 2             |
| 2.1. Reacciones de Condensación  | 2             |
| 2.1.1. Condensación de Claisen   | 2             |
| 2.1.2. Ciclo-condensación  | 2             |
| 2.2. 1,3-indandionas   | 4             |
| 2.3. Indenopirazonas y otros derivados de pirazol  | 5             |
| 2.4. Síntesis orgánica asistida por microondas   | 6             |
| 3. Planteamiento del Problema  | 7             |
| 4. Metodología   | 8             |
| 5. Objetivos   | 8             |
| 5.1. General   | 8             |
| 5.2. Específicos   | 9             |
| 6. Resultados y Discusión  | 9             |
| 6.1. Síntesis de 2-aroil-1,3-indandionas   | 9             |
| 6.2. Síntesis de 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazonas                                     | 13            |
| 7. Conclusiones  | 18            |
| 8. Sección Experimental  | 18            |
| 8.1. Materiales y Equipos  | 18            |
| 8.2. Síntesis  | 19            |
| 8.2.1. Procedimiento general para la síntesis de 2-aroil-1,3<br>indandionas              | 19            |
| 8.2.2. Procedimiento general para la síntesis de 3-aril-1-(2-piridil)<br>Indenopirazonas | 19            |
| 8.3. Datos físicos y espectroscópicos  | 19            |
| 9. Bibliografía  | 21            |

## Lista de abreviaturas y acrónimos

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>Ar</b>                        | Sustituyente arilo                                  |
| <b>CCD</b>                       | Cromatografía de capa delgada                       |
| <b>d</b>                         | doblete   |
| <b>DEPT</b>                      | Distortionless Enhancement by Polarization Transfer |
| <b>DMF</b>                       | Dimetilformamida                                    |
| <b>EtOH</b>                      | Etanol  |
| <b>GICOBIOORG</b>                | Grupo de Investigación en Compuestos Bio-orgánicos  |
| <b>h</b>                         | Hora  |
| <b>HMBC</b>                      | Heteronuclear Multiple-Bond Correlation             |
| <b>HSQC</b>                      | Heteronuclear Single-Quantum Correlation            |
| <b>IR</b>                        | Infrarrojo  |
| <b><i>m</i></b>                  | Posición <i>meta</i> (1,3) en anillo bencénico      |
| <b>Me</b>                        | Radical Metilo                                      |
| <b>min</b>                       | Minuto  |
| <b>MW</b>                        | Síntesis asistida por Microondas                    |
| <b>NaH</b>                       | Hidruro de Sodio                                    |
| <b>nm</b>                        | Nanómetro   |
| <b>NaOCH<sub>3</sub></b>         | Metóxido de sodio                                   |
| <b>NOESY</b>                     | Nuclear Overhauser effect spectroscopy              |
| <b><i>o</i></b>                  | Posición <i>orto</i> (1,2) en anillo bencénico      |
| <b><i>p</i></b>                  | Posición <i>para</i> (1,4) en anillo bencénico      |
| <b>p.f.</b>                      | Punto de fusión                                     |
| <b>RMN <sup>1</sup>H</b>         | Resonancia Magnética Nuclear Protónica              |
| <b>RMN <sup>13</sup>C</b>        | Resonancia Magnética Nuclear Carbono 13             |
| <b>UNIANDES</b>                  | Universidad de los Andes                            |
| <b>s</b>                         | singlete  |
| <b>t</b>                         | triplete  |
| <b><math>\lambda_{em}</math></b> | Longitud de onda de emisión                         |

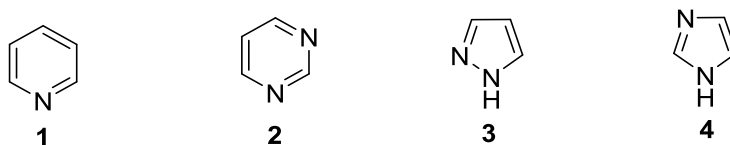
## Resumen

En el presente trabajo se realizó la síntesis de 2-aróil-1,3-indandionas a partir de ftalato de dimetilo y acetofenonas sustituidas en posición 4 utilizando un método reportado en la literatura para la obtención de 2-(4-metoxibenzoil)-1,3-indandiona. Posteriormente, se estudió la reacción entre las 2-aróil-1,3-indandionas obtenidas con 2-hidrazinopiridina con el fin de formar 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazonas, que son heterociclos fusionados de alta conjugación con interesantes propiedades fotoquímicas. Se encontró que el método más adecuado para esta síntesis dentro de los procedimientos probados, consistía en realizar la reacción asistida por microondas durante 20 minutos a 70°C y 100 W. Los rendimientos obtenidos para los tres productos varían entre 70-79%. La caracterización completa de todas las estructuras se llevó a cabo mediante la utilización de diferentes técnicas de análisis estructural conocidas, tales como: IR, <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RM, incluyendo algunas técnicas bidimensionales de RMN, y por espectrometría de masas. Se sintetizaron un total de 6 compuestos, de los cuales 3 son nuevos y aun no se han reportado en la literatura científica actual. Los resultados obtenidos en el desarrollo de este trabajo sirvieron para proponer una ruta razonable para la formación de los productos finales, que correspondieron al isómero angular.



## 1. Introducción

Recientemente se ha incrementado el interés en el estudio de sistemas heterocíclicos nitrogenados (Figura 1) debido al amplio rango de aplicaciones que presentan los compuestos que contienen este tipo de estructura, no solo a nivel biológico, sino también en el desarrollo de materiales luminiscentes que podrían ser utilizados como sensores selectivos a diferentes iones metálicos, diodos orgánicos para el desarrollo de pantallas, entre otras aplicaciones de interés.<sup>1</sup>



**Figura 1.** Algunos Compuestos heterocíclicos nitrogenados: piridina **1**, pirimidina **2**, pirazol **3**, imidazol **4**

De esta gran familia de moléculas, los derivados de pirazol han cobrado un interés especial debido a sus interesantes propiedades electrónicas, dado que el pirazol **3** es un sistema heteroaromático  $\pi$ -anfótero que posee dos átomos de nitrógeno adyacentes, uno de carácter pirrólico y otro de tipo piridínico.<sup>2</sup>

Un aspecto importante para las aplicaciones en quimio-sensores luminiscentes es que las moléculas tengan esta propiedad bien marcada, la cual se potencia al introducir alta conjugación a las moléculas en estudio.<sup>1</sup> Adicionalmente, algunos quimio-sensores son utilizados para detectar la presencia de iones metálicos, para lo cual es necesario que las moléculas tengan la posibilidad de formar quelatos. Es por esto que los derivados de pirazol con propiedades luminiscentes, que además sean buenos candidatos para formar complejos, son altamente atractivos para su aplicación en este tipo de sensores. Asimismo, la obtención de pirazoles con presencia de sitios dadores extra es aún de mayor interés por la posibilidad de actuar como ligandos bidentados o polidentados,<sup>2</sup> lo cual abre la posibilidad para la formación de quelatos más estables y posiblemente de mejores propiedades, que también se potenciarían por la presencia del núcleo indeno fusionado al anillo de pirazol, ya que no solo se aumenta la conjugación, sino que se ha reportado que este núcleo presenta excelentes propiedades fotoquímicas.<sup>3</sup>

Por lo tanto, el presente trabajo se enfocó en la obtención de una serie de nuevos derivados de pirazol, específicamente 1-(2-piridil)indenopirazoles, que gracias a las características previamente descritas, podrían actuar como ligandos bidentados para la

formación de quelatos y llegar a ser excelentes candidatos para desarrollar nuevos quimiosensores selectivos a iones por cambios de sus propiedades fotofísicas.

## 2. Antecedentes

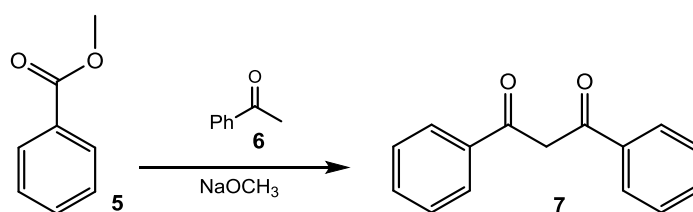
### 2.1. Reacciones de Condensación

En el desarrollo de este trabajo se llevarán a cabo dos tipos de reacciones de condensación: condensación de Claisen y ciclo-condensación de  $\beta$ -dicetonas con derivados de hidrazina. Estas reacciones se muestran a continuación.

#### 2.1.1. Condensación de Claisen

La condensación de Claisen es una reacción entre dos ésteres en presencia de una base fuerte (normalmente alcóxidos de sodio) para la formación de  $\beta$ -cetoésteres. En este caso, las dos especies cuentan con hidrógenos  $\alpha$  por lo cual se puede dar una mezcla de productos. Por otro lado, en la condensación de Claisen mixta o cruzada se utiliza un éster que no contiene H- $\alpha$  y una cetona, por lo cual se obtiene mayor selectividad para la formación de  $\beta$ -dicetonas.<sup>4</sup> Sin embargo, existe la posibilidad de obtener un producto de auto-condensación.

Una de las síntesis más recientes de  $\beta$ -dicetonas *vía* condensación de Claisen mixta, es la reportada por Honnart y colaboradores.<sup>5</sup> La reacción consistió en la condensación entre benzoato de metilo **5** y acetofenona **6**, en presencia de metóxido de sodio para la formación de 1,3-difenil-1,3-propanodiona **7** (Esquema 1).

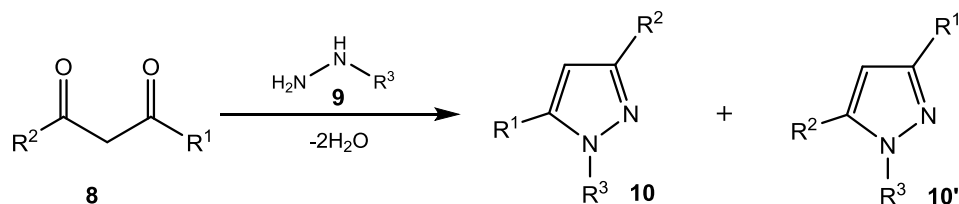


Esquema 1. Síntesis de 1,3-difenil-1,3-propanodiona **7** *vía* condensación de Claisen

#### 2.1.2. Ciclo-condensación

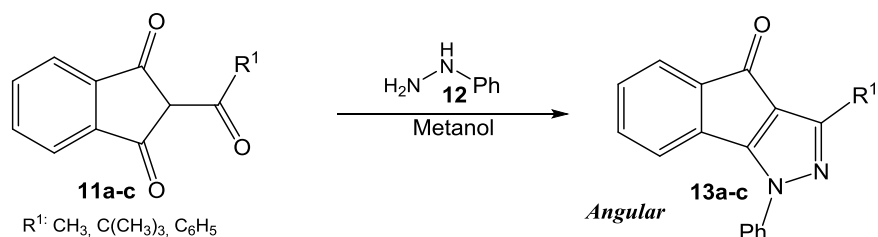
Un método corrientemente utilizado para obtener pirazoles 3,5-disustituídos **10** o **10'**, es la reacción de ciclocondensación de  $\beta$ -dicetonas **8** con derivados hidrazina **9** (Esquema

2)<sup>6</sup>. La desventaja es que cuando se trabaja con dicetonas no simétricas se puede obtener mezcla de pirazoles (Esquema 2).



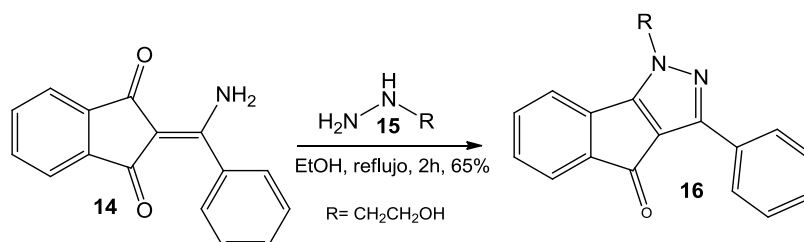
**Esquema 2.** Síntesis de pirazoles *vía* ciclo-condensación

Para hacer un acercamiento al enfoque de esta propuesta se puede citar el trabajo reportado por Pavel y su grupo,<sup>7</sup> quienes obtuvieron las indenopirazolonas **13a-c** utilizando diferentes 2-acil-1,3-indandionas **11a-c** y fenilhidrazina **12** (Esquema 3).<sup>7</sup> Los autores reportaron la formación de los isómeros angulares correspondientes a 4*H*-indeno[1,2-*c*]pirazol-4-onas 1,3-disustituidas **13a-c**.



**Esquema 3.** Síntesis de indenopirazolonas **13a-c** *vía* ciclo-condensación

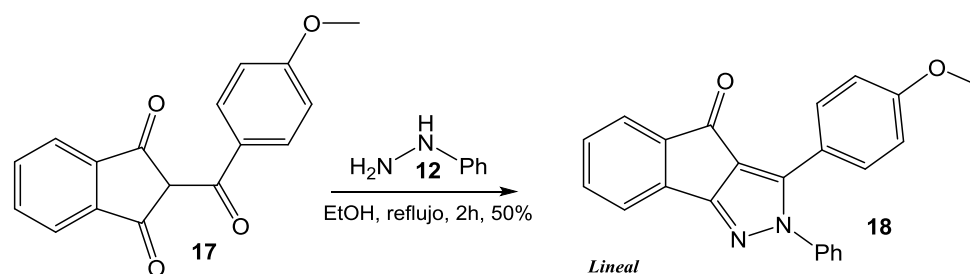
De manera similar, Lemke y colaboradores<sup>8</sup> reportaron la síntesis de 1-metil-3-fenilindeno[1,2-*c*]pirazol-4(1*H*)-ona **16** por medio de una ruta de reacción mostrada en el esquema 4. En este caso también se reportó la obtención del isómero angular.



**Esquema 4.** Síntesis de 1-metil-3-fenilindeno[1,2-*c*]pirazol-4(1*H*)-ona **16**

De otro lado, es importante mencionar que también se ha reportado la obtención del regioisómero lineal. Por ejemplo, se obtuvieron 3-(4-metoxifenil)-2-metilindeno[1,2-

c]pirazol-4(2H)-ona **18** a partir de 2-(4-metoxibenzoil)-1,3-indandiona **17** y fenilhidrazina **12** (Esquema 5).<sup>9</sup>

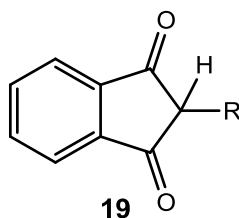


**Esquema 5.** Síntesis de 3-(4-metoxifenil)-2-metilindeno[1,2-c]pirazol-4(2H)-ona **18**

Sin embargo, tras una revisión detallada de la literatura científica asociada a este tipo de compuestos, se encontró que además de lo reportado por Nugiel,<sup>9</sup> no hay otros autores que reporten la obtención del isómero lineal cuando el sustituyente de la hidrazina utilizada es un grupo arilo, además que en este trabajo no es bien detallada la caracterización estructural. Este hecho se puede explicar con la menor reactividad y mayor impedimento del nitrógeno directamente unido al anillo en la hidrazina, lo cual evita que dicho átomo ataque el carbono exocíclico de la indandiona, que además resultó ser el más reactivo según un trabajo previamente reportado.<sup>10</sup> Por otro lado, también hay reportes de reacciones en las que se obtienen los dos isómeros pero utilizando alquilhidrazinas,<sup>11</sup> concluyendo que la obtención de un producto lineal es factible utilizando éstos derivados, pero no cuando se parte de arilhidrazinas.

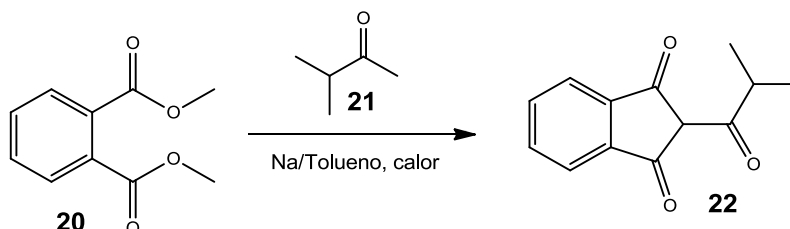
## 2.2. 1,3-Indandionas

Recientemente se ha reportado que algunos derivados de 1,3-indandiona (Figura 2) presentan actividad biológica.<sup>9,12</sup> Específicamente se han estudiado sus propiedades analgésicas, antibacteriales y anticoagulantes,<sup>9</sup> así como su influencia sobre la actividad de algunas enzimas.<sup>12</sup> Además, se han investigado éstos sistemas en la formación de complejos con metales como Fe (III) cuando el grupo R de la indandiona **19** es un grupo acetilo, ya que la molécula actúa como ligando bidentado.<sup>13</sup>



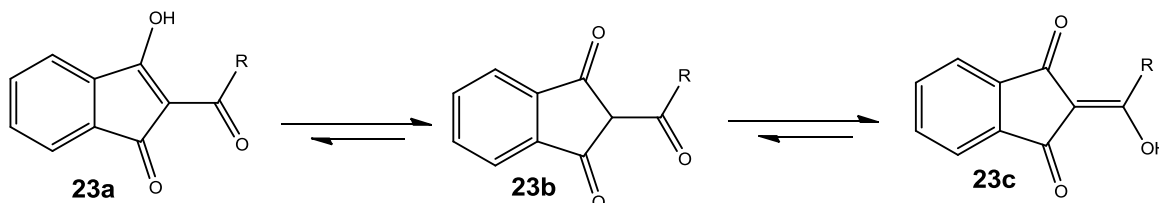
**Figura 2.** 1,3-Indandiona-2-sustituida **19**

Uno de los métodos más utilizados para la formación de 2-acil-1,3-indandionas es la condensación de Claisen mixta entre ésteres ftálicos y metilcetonas, tal y como lo reportan Kilgore y colaboradores<sup>14</sup> quienes utilizan sodio metálico y tolueno como disolvente (Esquema 6). Este tipo de síntesis presenta diversas ventajas, dentro de las cuales se destacan las condiciones de operación simples y el tiempo de reacción corto.



**Esquema 6.** Síntesis de 2-(2-metilpropanoil)-2,3-dihidro-1*H*-indan-1,3-diona **22**

Vale la pena mencionar que las 2-acil-1,3-indandionas pueden tener 3 formas tautoméricas (Esquema 7), dentro de las que prevalece la forma enólica **23c**, ya que a diferencia de la **23a** no posee propiedades antiaromáticas.<sup>10</sup>



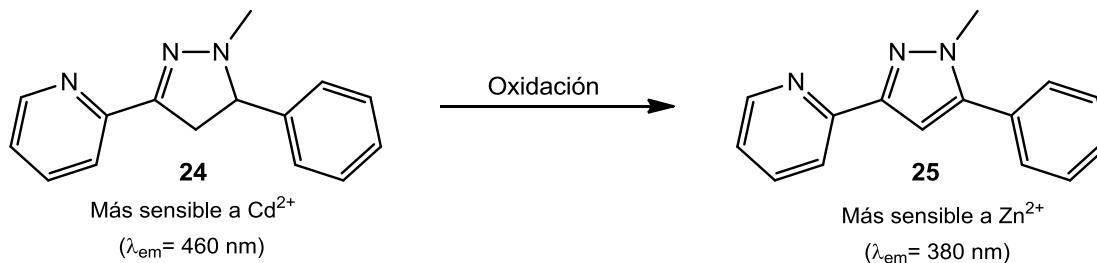
**Esquema 7.** Tautómeros posibles para 2-acil-1,3-indandionas

### 2.3. Indenopirazolonas y otros derivados de pirazol

Los indenopirazoles son derivados de pirazol con variedad de aplicaciones en el campo biológico. Por ejemplo, se ha reportado la síntesis de indenopirazoles para su aplicación como inhibidores de enzimas cancerígenas, en un esfuerzo por desarrollar métodos más selectivos para combatir esta enfermedad.<sup>9</sup> Por otro lado, gracias a la capacidad de los nitrógenos tipo piridínicos (C=N) de coordinarse a ciertos iones metálicos, los indenopirazoles podrían llegar a ser excelentes candidatos para el desarrollo de nuevos sensores selectivos, debido a que por ser una estructura plana y de alta conjugación, además de poseer el fragmento indénico, tiene buenas propiedades fotoquímicas.

En este sentido, el combinar propiedades de fluorescencia con la capacidad de formar complejos o quelatos, hace que los compuestos con las características previamente descritas sean importantes para la fabricación de sensores selectivos a ciertos metales. Por ejemplo, se reportó la síntesis de la pirazolina **24** (Esquema 8), que es capaz de

actuar como sensor fluorescente efectivo para  $\text{Cd}^{2+}$  en acetonitrilo. Una vez se oxida al pirazol **25**, el ligando se vuelve selectivo a iones  $\text{Zn}^{2+}$  lo cual le permite distinguirlos de los iones  $\text{Cd}^{2+}$ .<sup>15</sup>



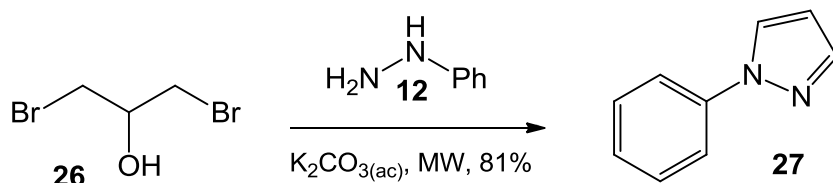
**Esquema 8.** Derivados de pirazol **24** y **25** que actúan como sensores selectivos a iones  $\text{Zn}^{2+}$  y  $\text{Cd}^{2+}$ .<sup>15</sup>

## 2.4 Síntesis Orgánica asistida por Microondas

La irradiación vía microondas es irradiación electromagnética con una frecuencia desde 0.3 a 300 GHz y en general, todos los microondas domésticos y los especiales para para síntesis orgánica operan a una frecuencia de 2.45 GHz.<sup>16</sup> La base de la química asistida por microondas es el calentamiento del medio reaccionante por la alineación de iones o dipolos con el componente eléctrico de la radiación, por lo que este fenómeno de “calentamiento dieléctrico” depende de la capacidad de las sustancias (incluyendo el disolvente) de absorber la radiación y convertirla en calor. El calor se genera porque las moléculas se alinean con la componente eléctrica de la radiación, que oscila dentro del rango de frecuencias apropiado, ocasionando rotación dipolar y como consecuencia colisiones que generan calor.<sup>16</sup> Por lo tanto, el calentamiento de una reacción asistida por microondas depende de las propiedades dieléctricas de los materiales, por lo cual conviene usar moléculas polares que se alineen fácilmente con el campo eléctrico.

Por otro lado, el interés en la síntesis orgánica asistida por microondas recae en el alto grado de la eficiencia obtenida en comparación con los métodos de calentamiento convencional. Dentro de las ventajas reportadas se destacan la reducción de tiempo de horas y días a solo unos cuantos minutos, el incremento en los rendimientos de reacción, la reducción de reacciones secundarias y la mejor reproducibilidad de algunas reacciones.<sup>16</sup> Debido a que el calentamiento convencional proviene de una fuente externa de calor que normalmente es ineficiente, alcanzando temperaturas altas en el recipiente pero no tanto en el seno de la reacción. En contraste, el calentamiento vía microondas genera el calor internamente por la interacción de las microondas con las moléculas de reactivos, disolventes y catalizadores.<sup>16</sup>

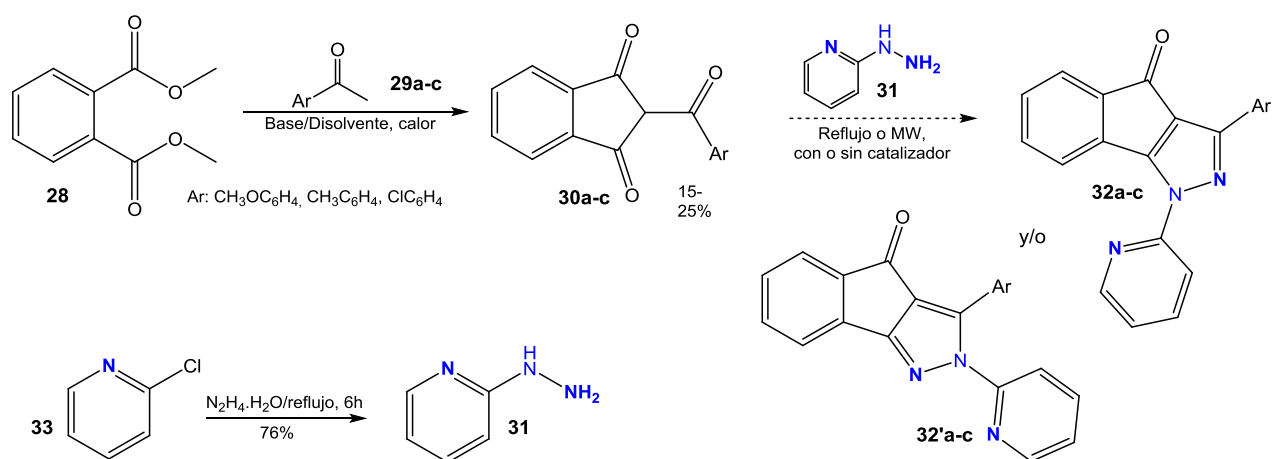
Es importante resaltar que en los últimos años esta técnica ha sido de gran importancia para la síntesis de diferentes tipos de heterociclos nitrogenados, incluyendo gran variedad de pirazoles. Por ejemplo, Ju y Varma<sup>17</sup> reportaron la síntesis del 1-fenil-1*H*-pirazol **27** asistida por microondas, por medio de la reacción entre fenilhidrazina **12** y 1,3-dibromo-2-propanol **26** (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de 1-fenil-1*H*-pirazol **27**

### 3. Planteamiento del Problema

Teniendo en cuenta los antecedentes descritos previamente, se planteó la síntesis de nuevas indenopirazolonas, específicamente 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas, de gran importancia para el desarrollo de nuevos quimiosensores selectivos a iones metálicos. El primer problema de investigación es obtener de manera eficiente las 2-aroil-1,3-indandionas **30a-c** utilizando un procedimiento reportado en la literatura. El segundo problema de investigación es encontrar las condiciones adecuadas para la reacción de las 2-aroil-1,3-indandionas **30a-c** con 2-hidrazinopiridina **31** para la síntesis de las 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas **32a-c**, destacando que el grupo 2-piridilo en la hidrazina le resta reactividad como binucleófilo. Para esto se emplearon las dos reacciones de condensación previamente mencionadas siguiendo una metodología que se divide en dos partes: 1. Síntesis de 2-aroil-1,3-indandionas **30a-c** a partir de ftalato de dimetilo **28** y acetofenonas 4-sustituidas **29a-c**; 2. Síntesis de 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas **32a-c** a partir de 2-hidrazinopiridina **31** y los productos **30a-c** de la primera parte (Esquema 6).



**Esquema 10.** Síntesis de 2-aroil-1,3-indandionas **30a-c**, 2-piridilhidrazina **31** y 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas **32a-c** o **32'a-c**

## 4. Metodología

Como se mencionó anteriormente la metodología seguida durante este trabajo se dividió en dos partes. La primera consistió en la obtención de 2-aroil-1,3-indandionas **30a-c** a partir de ftalato de dimetilo **28** y acetofenonas 4-sustituidas **29a-c**, obtenidas utilizando procedimientos análogos a los reportados en la literatura<sup>7</sup> (Esquema 6). La segunda parte consistió en realizar la síntesis de 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas **32a-c** o **32'a-c** a partir de las indandionas **30a-c** sintetizadas en la primera parte y 2-hidrazinopiridina **31**, previamente preparada en el GICOBIOORG con un procedimiento similar al reportado por Padalkar y colaboradores<sup>18</sup> (Esquema 10).

## 5. Objetivos

### 5.1. General

Sintetizar 2-aroil-1,3-indandionas **30a-c** y estudiar su reacción de ciclo-condensación con 2-piridilhidrazina **31**, con el fin de obtener 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas **32a-c** o **32'a-c**.



## 5.2. Específicos

- Sintetizar 2-aril-1,3-indandionas **30a-c** a partir de ftalato de dimetilo **28**, acetofenonas sustituidas **29a-c** e hidruro de sodio como base (Esquema 10).
- Estudiar la reacción de ciclación entre 2-aril-1,3-indandionas **30a-c** con 2-hidrazinopiridina **31**, con el fin de obtener nuevas 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas **32a-c** o **32'a-c** (Esquema 10).
- Seguir las reacciones mediante cromatografía de capa delgada CCD y purificar los productos por re-cristalización y/o cromatografía de columna CC.
- Elucidar la estructura de los productos mediante diferentes técnicas de análisis, tales como: espectroscopía IR, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , algunas técnicas bidimensionales como HSQC, HMBC y NOESY, y por espectrometría de masas MS.

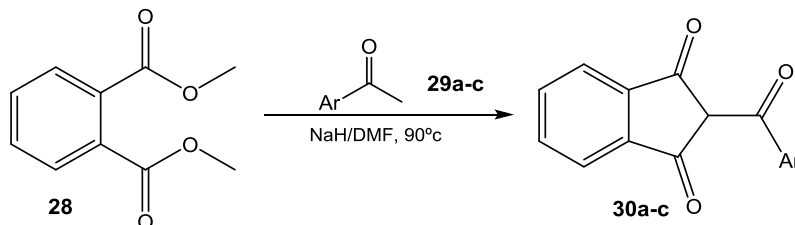
## 6. Resultados y Discusión

Esta sección tiene como objetivo describir los procedimientos realizados para la obtención de los productos esperados, así como presentar y analizar los resultados obtenidos. Se mostrarán los resultados más significativos de cada una de las reacciones, así como las rutas de reacción para la formación de las 2-aril-1,3-indandionas y 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas. Adicionalmente, se presentarán los aspectos más importantes de la caracterización de los productos por medio de espectroscopia RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ , espectrometría de masas MS, y algunos análisis bidimensionales que sirvieron para la elucidación.

### 6.1 Síntesis de 2-aril-1,3-indandionas

La síntesis de los precursores para la posterior formación de las 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas se realizó siguiendo un procedimiento reportado en la literatura para la obtención de 2-(4-metoxibenzoil)-1,3-indandiona.<sup>9</sup> En éste se utiliza ftalato de dimetilo y 4-metoxiacetofenona que reaccionan por medio de una condensación Claisen mixta a 90°C (reflujo) en presencia de hidruro de sodio que actúa como base. A pesar de que para los análogos de cloro y metilo existen otros procedimientos reportados en

los que se utilizan diferentes bases, en este trabajo se utilizó el mismo procedimiento para la obtención de las tres 3-aryl-1-(2-piridil)indenopirazolonas ya que el tiempo de reacción es bastante corto. Los resultados obtenidos para las tres reacciones se muestran en la tabla del esquema 11.

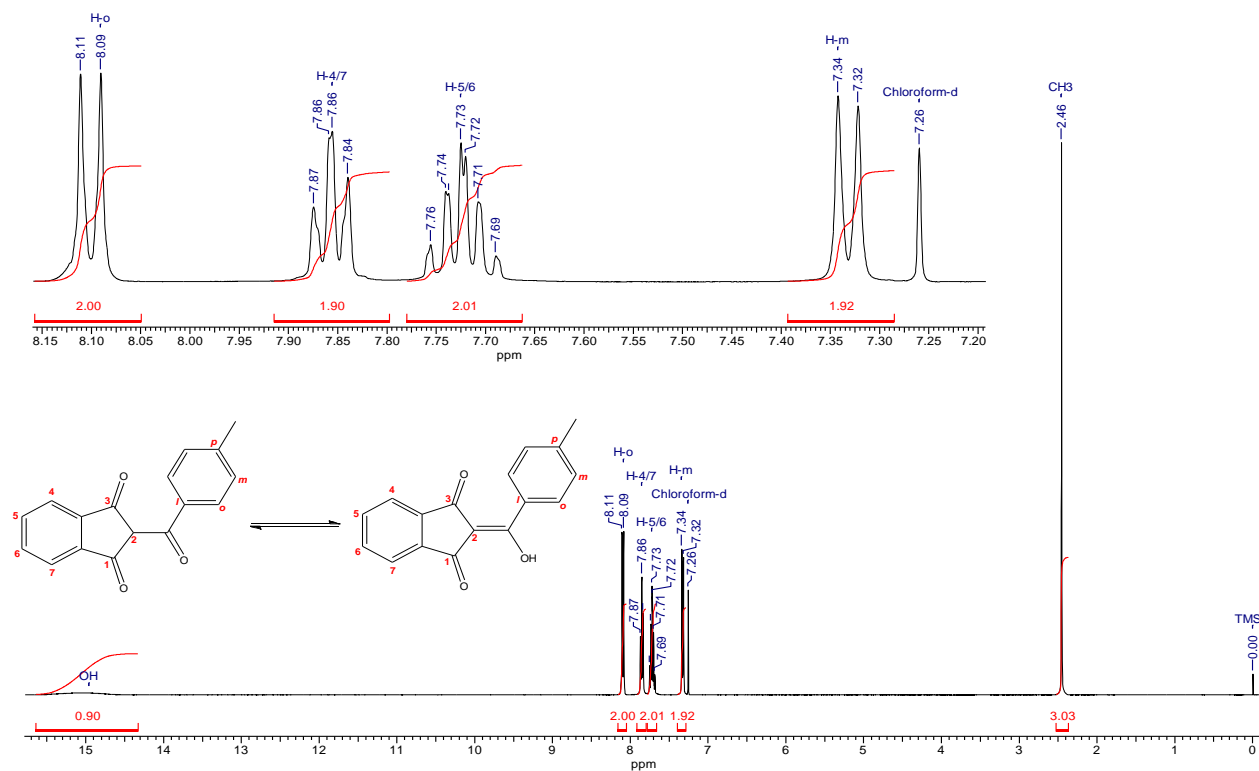


| Compuesto   | Base | t. r.,<br>Rendimiento | Literatura          |                          |
|---|------|-----------------------|---------------------|--------------------------|
|   |      |                       | Base                | t. r.,<br>Rendimiento    |
| <b>30a</b> , Ar: 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | NaH  | 20 min, 28%           | NaH                 | 20 min, 26% <sup>9</sup> |
| <b>30b</b> , Ar: 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | NaH  | 20 min, 26%           | CH <sub>3</sub> ONa | 4h, 22% <sup>12</sup>    |
| <b>30c</b> , Ar: 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | NaH  | 20 min, 25%           | CH <sub>3</sub> ONa | 13 h, 5% <sup>19</sup>   |

t. r.: tiempo de reacción

**Esquema 11.** Síntesis de 2-aroil-1,3-indandionas **30a-c**

Para analizar los espectros de RMN y masas se tomó como referencia el compuesto **30b** correspondiente a 2-(4-metilbenzoil)-1,3-indandiona.



**Figura 3.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la indandiona **30b**. 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>

En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **30b** (Figura 3) se observan 6 señales que en total integran para 12 protones, lo cual corresponde al número de protones presentes en la estructura. A 2.46 ppm se observa el singlete correspondiente al grupo metilo, a 7.33 ppm aparece un doblete integrando para dos protones ( $J = 8.2$  Hz, H-*m*) y a 8.10 ppm aparece otro doblete con la misma integral ( $J = 8.2$  Hz, H-*o*). Por otro lado, se observan dos multipletes que integran para dos protones cada uno: el primero aparece entre 7.69-7.76 ppm (H-5/6) y el otro entre 7.84-7.87 ppm (H-4/7). Finalmente, se observa una señal hacia 15 ppm que integra para aproximadamente un protón, la cual corresponde al tautómero enólico más estable.

Por otro lado, el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **30b** (Figura 4) se observan 15 señales que corresponden con el número de carbonos no equivalentes presentes en la estructura, teniendo en cuenta que debido a la pérdida de simetría en la estructura enólica, las señales de los carbonos del indeno son todas diferentes. La asignación completa de las señales se realizó con la ayuda del espectro DEPT-135 que permite identificar entre los carbonos unidos a hidrógenos y los carbonos cuaternarios, además del uso de experimentos bidimensionales como HSQC y HMBC.

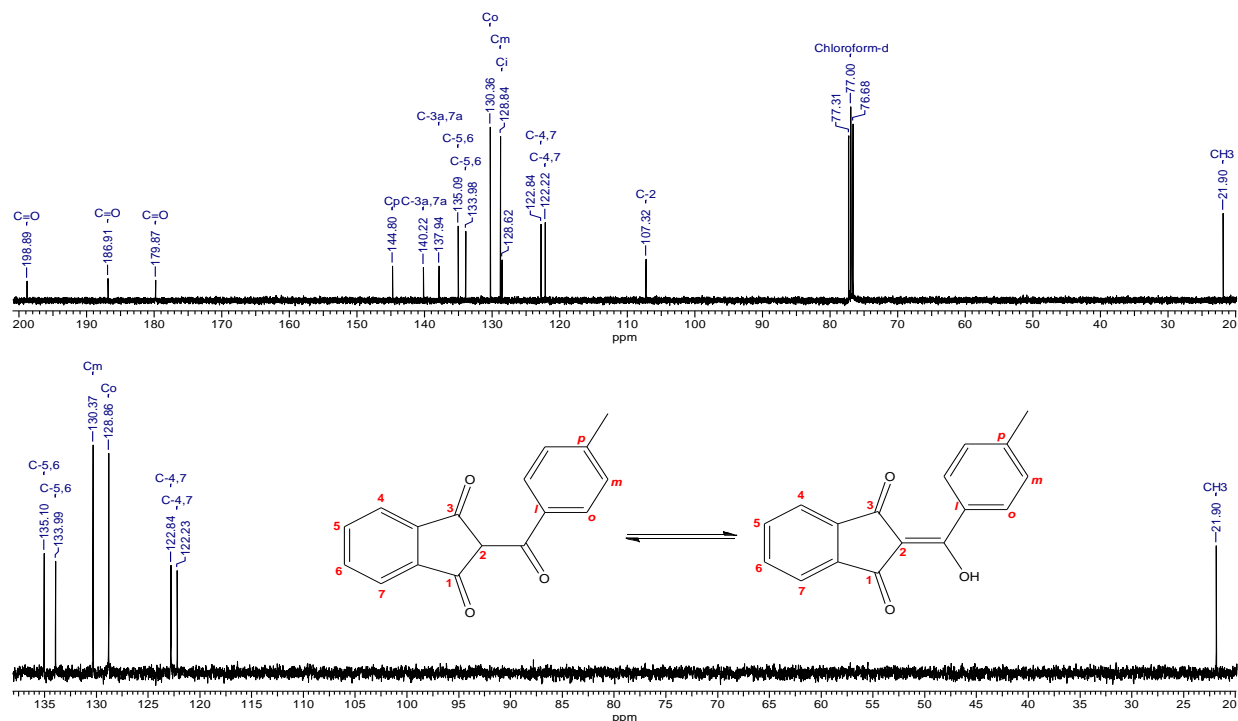


Figura 4. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  y DEPT-135 de la indandiona **30b**. 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$

En el espectro de masas de la indandiona **30b** se observa un pico con relación  $m/z = 264,05$  (81%) que corresponde al del ión molecular y coincide con el peso molecular del

producto. En el espectro también se resaltan los siguientes picos: MS: (70 eV) m/z (%) = 263 (100), 173 (36), 119 (23) y 92 (50), (Figura 5).

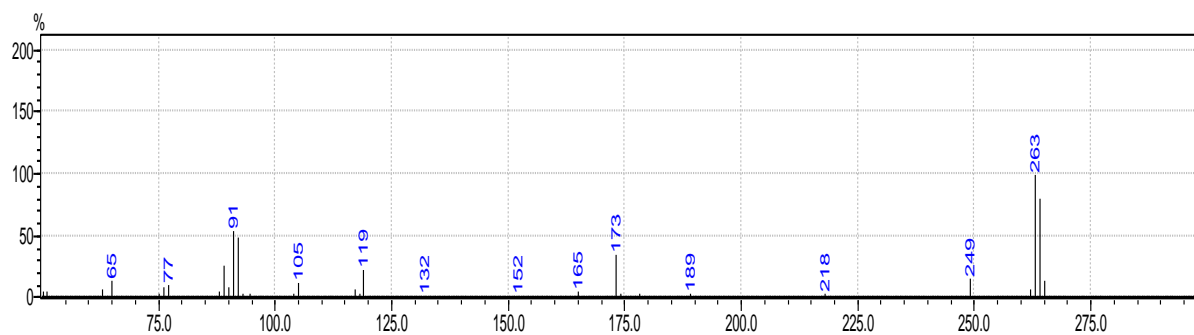
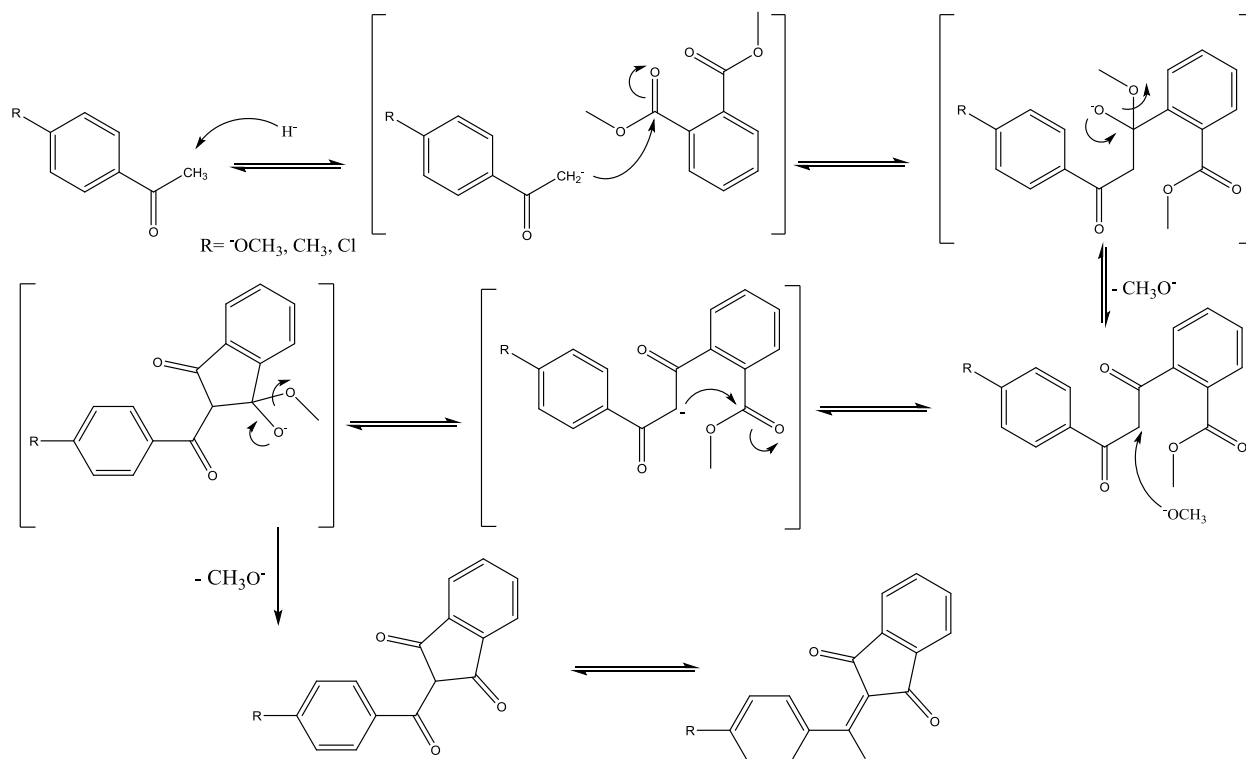


Figura 5. Espectro de Masas de la indandiona **30b**. IE, 70 eV

De esta forma se observa que la síntesis de 2-(4-metilbenzoil)-1,3-indandiona y de sus análogos **30a** y **30c** se realizó de manera efectiva por medio de una condensación de Claisen cruzada. La ruta por la cual ocurre la reacción se muestra en el esquema 12.



Esquema 12. Ruta de reacción para la formación de 2-aroil-1,3-indandiones **30a-c**

Al analizar los resultados de la tabla del esquema 7 se observa que los rendimientos para la síntesis de las 2-aroil-1,3-indandiones son bajos. Esto podría explicarse según

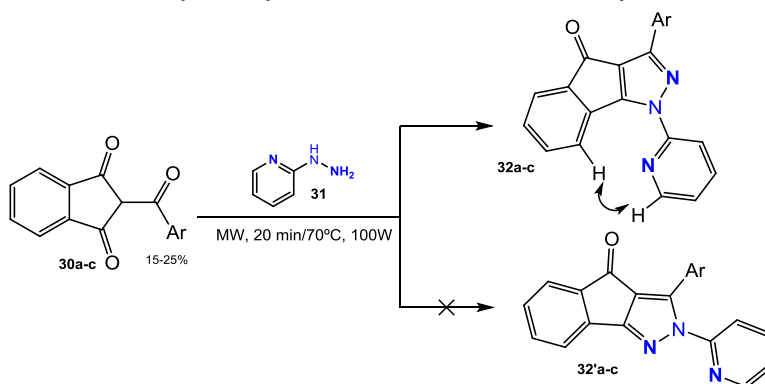
la ruta de reacción mostrada en el esquema 12, en donde el primer paso de la reacción consiste en la remoción de un protón del carbono  $\alpha$  al carbonilo en las acetofenonas **29**. Este paso genera un carbanión que debido a su reactividad puede realizar un ataque nucleofílico, no solo sobre el carbonilo de una molécula de ftalato de dimetilo **28** para generar el producto deseado, sino sobre el carbonilo de otra molécula de acetofenona **29** para generar un producto de auto-condensación.

Es por esto que durante esta parte del procedimiento experimental se realizaron variaciones al procedimiento con el fin de intentar obtener mejores rendimientos (solo se realizó para la reacción con 4-metoxiacetofenona). Se analizaron tres cambios fundamentalmente: el primero consistió en aumentar el tiempo de la reacción de 20 a 40 minutos y el segundo en realizar la síntesis asistida por microondas. En la tercera modificación se realizó una solución de 4-metoxiacetofenona en ftalato de dimetilo para agregarla lentamente al recipiente de reacción, el cual contenía otra porción de ftalato de dimetilo con hidruro de sodio. El objetivo de esta modificación era intentar mantener siempre exceso el ftalato de dimetilo para favorecer el ataque del carbanión sobre una molécula de este tipo y no sobre otra molécula de acetofenona. Sin embargo, en ninguno de los tres casos se obtuvieron resultados satisfactorios. De hecho, vale la pena resaltar que Horton y colaboradores<sup>19</sup> realizaron un procedimiento similar a lo realizado con la tercera modificación para obtener 2-(4-clorobenzoil)-1,3-indandiona utilizando metóxido de sodio como base y obtuvieron un rendimiento de tan solo 5%.

## **6.2 Síntesis de 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas**

La síntesis de 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas se realizó por medio de una ciclo-condensación asistida por microondas. En la reacción se utilizaron las 2-aril-1,3-indandionas sintetizadas en la primera parte y 2-hidrazinopiridina, previamente preparada en el GICOBIORG con un procedimiento similar al reportado por Padalkar y colaboradores.<sup>18</sup> Debido a que los tres compuestos a sintetizar correspondían a compuestos nuevos, fue necesario probar diferentes condiciones de reacción (Reflujo (EtOH, DMF), MW (EtOH, DMF y sin disolvente), además de variaciones de temperatura y potencia), con el fin de determinar las condiciones más apropiadas para obtener los productos esperados. De esta forma, cuando se utilizó radiación de MW bajo las siguientes condiciones: EtOH, 20 min, 70°C y 100W, se evidenció por CCD que la reacción había transcurrido con muy buena conversión para la formación de un producto nuevo. Los resultados obtenidos con este método para las tres reacciones se muestran en la tabla del esquema 13.

Por medio de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN se logró determinar que se había obtenido el producto de ciclo-condensación, hecho que fue corroborado por medio de espectrometría de masas. Sin embargo, ninguno de estos resultados permitió identificar si el producto obtenido correspondía al producto lineal o angular, por lo cual se procedió realizar un experimento bidimensional NOESY. Se logró identificar el acoplamiento entre un protón del núcleo de indeno y el protón adyacente al nitrógeno de la piridina, con lo cual se pudo concluir que el producto obtenido correspondía al isómero angular.

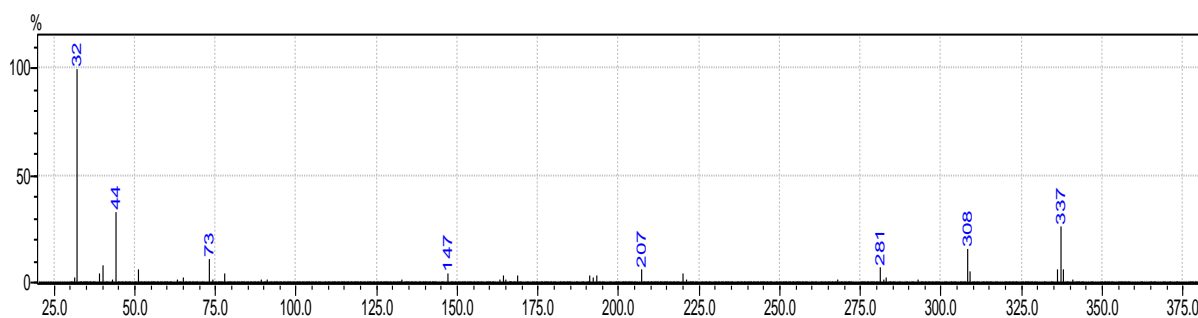


| Compuesto   | t. r, Rendimiento |
|---|-------------------|
| <b>32a</b> , Ar: 4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 20 min, 72%       |
| <b>32b</b> , Ar: 4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 20 min, 70%       |
| <b>32c</b> , Ar: 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | 20 min, 79%       |

*t. r.*: tiempo de reacción

**Esquema 13.** Síntesis de 3-aryl-1-(2-piridil)indenopirazolonas **32a-c** o **32'a-c**

Para analizar los espectros de RMN y masas se tomó como referencia el producto **32b** correspondiente a 3-(4-metilfenil)-1-(piridin-2-il)-1*H*,4*H*-indeno[1,2-*c*]pirazol-4-ona. Al analizar los resultados del espectro de masa (Figura 6) es posible observar que la masa del compuesto obtenido coincide con la del producto de ciclo-condensación esperado.



**Figura 6.** Espectro de Masas de la indenopirazolona **32b**. IE, 70 eV

En el espectro de masas de la pirazolona **32b** se observa un pico con relación  $m/z = 337$  (27%) que corresponde al del ión molecular y coincide con el peso molecular del

producto. También es posible resaltar los siguientes picos: MS: (70 eV)  $m/z$  (%) = 32 (100), 44 (34), 73 (12) y 308 (17), (Figura 8).

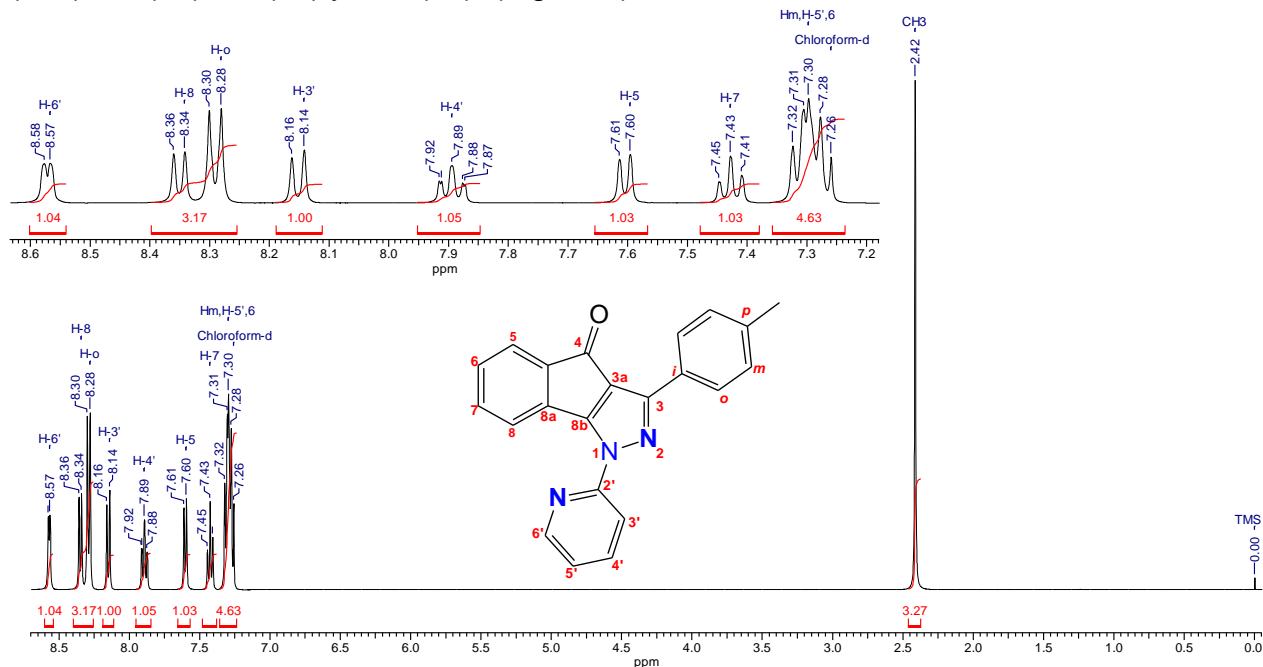
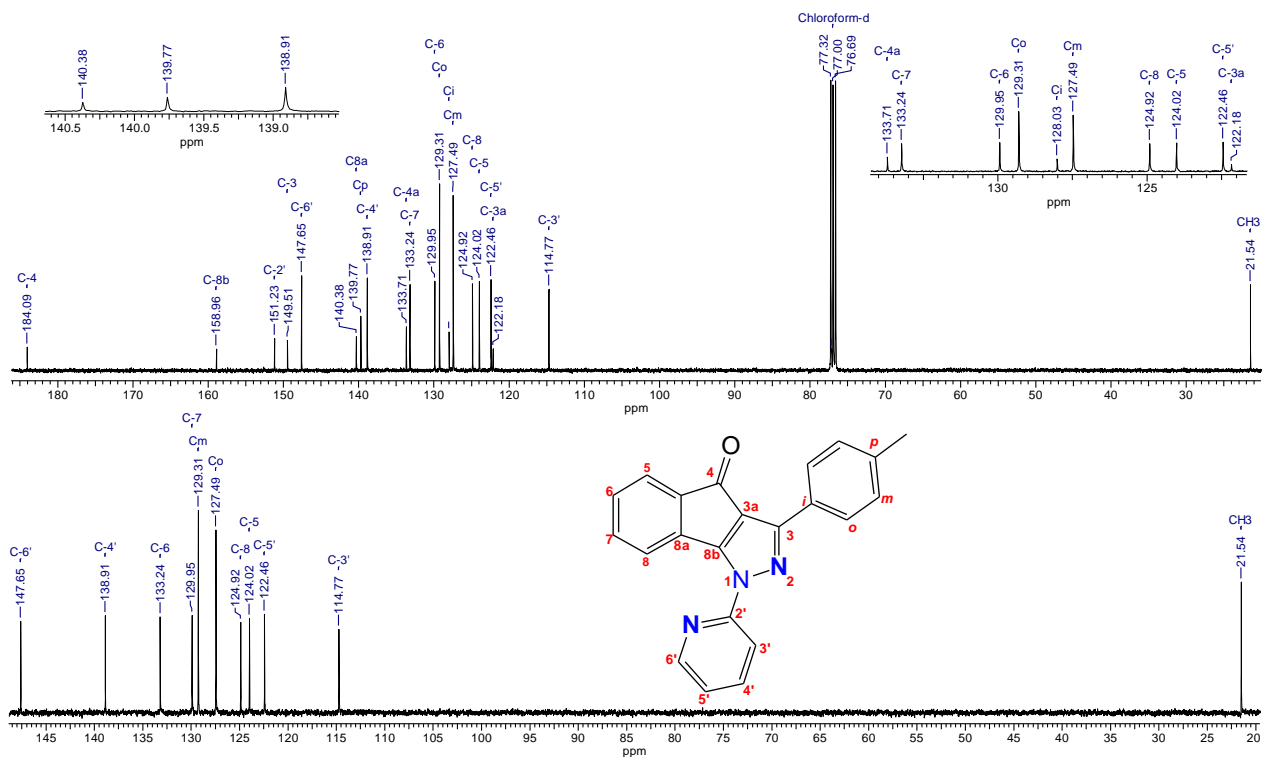


Figura 7. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la indenopirazolona **32b**. 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

Por otro lado, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la pirazolona **32b** (Figura 7) se observan 9 señales que en total integran para 15 protones, lo cual corresponde al número de protones no equivalentes presentes en la estructura. A 2.42 ppm se observa el singlete que integra para tres protones correspondiente al grupo metilo, a 8.29 ppm se observa el doblete correspondiente de los dos H-o ( $J = 8.1$  Hz) y entre 7.26 y 7.32 ppm se observa un múltiple correspondiente al solapamiento de las señales de H-5' y H-6 (tripletes) y la señal de H-m (doblete). Por otro lado, se observan las señales de H-5 y H-8 del indeno a 7.60 ppm (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H) y 8.35 ppm (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), respectivamente, así como un triplete a 7.44 ppm ( $J = 7.4$  Hz, 1H). Adicionalmente, se observan dos señales del grupo piridilo a 7.89 ppm (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-4') y a 8.15 ppm (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-3'). Por último, a 8.57 ppm aparece un doblete correspondiente al protón H-6' ( $J = 3.9$  Hz, 1H) que aparece en campo bajo debido a que se encuentra en posición  $\alpha$  al nitrógeno de la piridina.



**Figura 8.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  y DEPT-135 de la indenopirazolona **32b**. 100 MHz,  $\text{CDCl}_3$

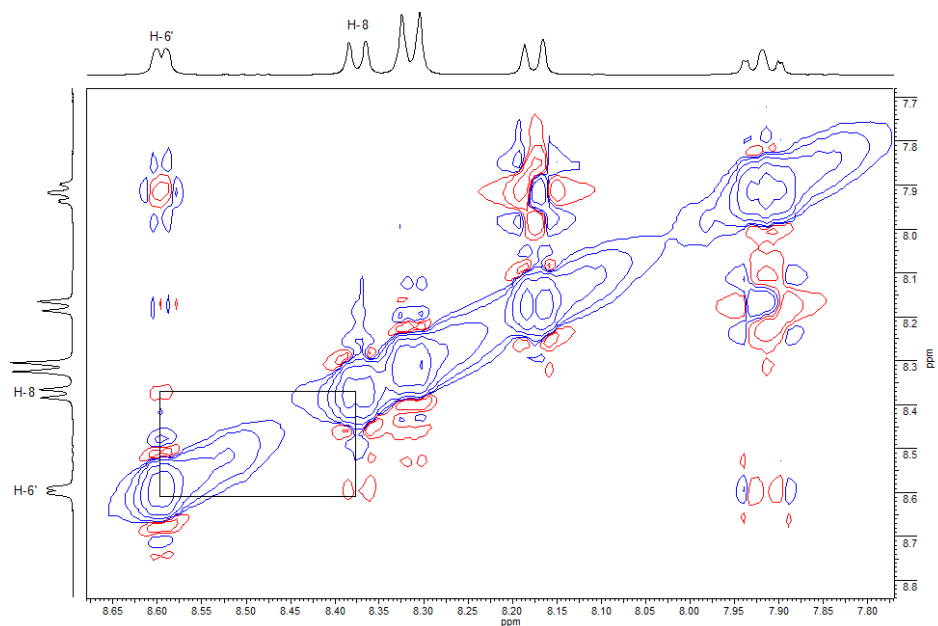
Por otro lado, en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de la pirazolona **32b** (Figura 8) se observan 20 señales que corresponden con el número de carbonos no equivalentes presentes en la estructura. Nuevamente, la asignación de los picos se realizó con la ayuda del espectro DEPT-135 que permite identificar entre los carbonos que contienen hidrógenos y los carbonos cuaternarios. Sin embargo, en este caso fue necesario hacer uso de los resultados de experimentos bidimensionales como HSQC y HMBC para asignar las señales de todos los carbonos.

Por último, en el espectro bidimensional NOESY (Figura 9) se observa un acoplamiento entre los hidrógenos H-8 y H-6', los cuales corresponden a uno de los hidrógenos del núcleo de indeno y al hidrogeno adyacente al nitrógeno de la piridina, respectivamente. Este acoplamiento es posible en el producto **32b** pero no en el **32'b**, por lo cual fue posible concluir que el producto obtenido corresponde al isómero angular 3-(4-metoxifenil)-1-(piridin-2-il)-1*H*,4*H*-indeno[1,2-*c*]pirazol-4-ona. Esto concuerda con lo reportado para moléculas similares, en donde el producto angular prevalece.<sup>10</sup>

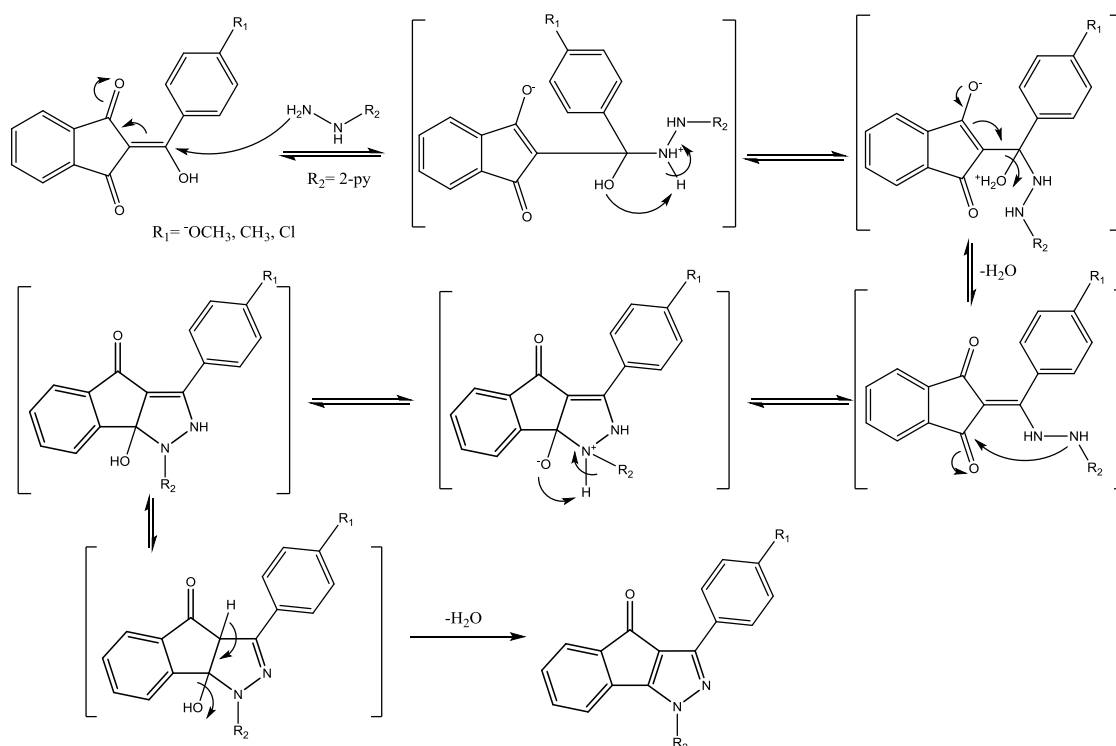
Conociendo esto, es posible plantear una ruta de reacción, en donde se espera que el nitrógeno más nucleofílico de la 2-hidrazinopiridina (el más alejado de la piridina) realice una sustitución nucleofílica sobre el carbono exocíclico insaturado del precursor que es el más reactivo<sup>10</sup> (esquema 14). Una vez se realiza la primera interacción, el otro



nitrógeno realiza un ataque nucleofílico intramolecular sobre el grupo carbonilo con posterior eliminación de agua y formación del producto esperado (Esquema 14).



**Figura 9.** Espectro bidimensional NOESY de la indenopirazolona **32b**.



**Esquema 14.** Ruta de reacción propuesta para la formación de 3-aryl-1-(2-piridil)indenopirazolonas **32a-c**

## 7. Conclusiones

El método utilizado para la síntesis de los precursores correspondientes a 2-aril-1,3-indandionas demostró ser un método efectivo a pesar de que los rendimientos obtenidos no fueron muy altos. En todos los casos el método utilizado arrojó mejores rendimientos que los reportados en la literatura.

En el caso de la síntesis de 3-aryl-1-(2-piridil)indenopirazolonas fue posible desarrollar un método rápido y que presentara rendimientos más altos a los del primer paso, por medio del uso de radiación de microondas. Es posible destacar que los dos pasos de síntesis son procesos que no requieren mucho tiempo dado que la primera reacción ocurre en 20 minutos con calentamiento convencional y la segunda ocurre también en 20 minutos con calentamiento *vía* microondas.

Por otro lado, se lograron caracterizar los seis compuestos obtenidos por medio de espectroscopia de RMN y espectrometría de masas. Adicionalmente, se hizo uso de técnicas bidimensionales para la asignación de todas las señales. Es importante destacar que la identificación del producto obtenido en la segunda parte se realizó por medio de un espectro bidimensional NOESY, el cual permitió demostrar que el producto formado corresponde al isómero angular.

Cabe destacar que dentro de las seis moléculas sintetizadas, 3 corresponden a compuestos nuevos: **32a**, **32b** y **32c**. Adicionalmente, es importante decir que en el caso de la síntesis de los precursores, el método utilizado en este trabajo, reportado únicamente para la molécula con sustituyente metoxilo y extendido en este caso para sus análogos de cloro y metilo, resultó en un mejor rendimiento para las moléculas de 2-(4-metilbenzoil)-1,3-indandiona y 2-(4-clorobenzoil)-1,3-indandiona.

## 8. Sección Experimental

### 8.1 Materiales y Equipos

Las reacciones asistidas por microondas se realizaron en un reactor CEM Discover, mientras que para las reacciones a reflujo se utilizó un baño de aceite. Todas las reacciones fueron seguidas por CCD utilizando cromatofolios Alugram Sil G/UV<sub>245</sub>. Los espectros de masa se realizaron en un espectrómetro Shimadzu GCMS-QP2010S

operando a 70 eV. Los espectros de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN se realizaron un equipo Bruker Avance de 400 MHz utilizando TMS como referencia interna y cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como disolvente en todos los casos. Los puntos de fusión no son corregidos y se tomaron en un fusiómetro Stuart SMP10.

Todos los reactivos fueron utilizados directamente del recipiente comercial sin posterior purificación. Todos los solventes fueron utilizados en su concentración comercial a excepción de la DMF que se secó siguiendo un procedimiento reportado en la literatura.

## 8.2 Síntesis

### 8.2.1 Procedimiento general para la síntesis de 2-aróil-1,3-indandionas 30a-c

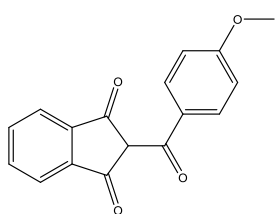
En un balón de dos bocas de 25 mL se colocan 3 mmol de la respectiva acetofenona 4-sustituída junto con 3 mmol de ftalato de dimetilo y se genera atmósfera inerte de nitrógeno. Se agregan 2 mL de DMF seca y se calienta la mezcla hasta alcanzar una temperatura de  $90^\circ\text{C}$ . Se agregan 3 mmol de hidruro de sodio (60% en aceite) y se deja la mezcla en agitación durante 20 minutos. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se agregan 10 mL de agua y se realiza una extracción con acetato de etilo. Se recolecta la fase acuosa y se acidifica hasta un pH 2 con una solución 2M de HCl. Se observa la formación de precipitado, que se recolecta por filtración para posterior recristalización de etanol.

### 8.2.2 Procedimiento general para la síntesis de 3-aril-1-(2-piridil)indenopirazolonas 32a-c

En un tubo para microondas se coloca 1 mmol de la respectiva 2-aróil-1,3-indandiona junto con 2 mmol de 2-hidrazinopiridina y 2 mL de etanol. Se coloca la mezcla en el microondas durante 20 minutos a  $70^\circ\text{C}$  y 100W. Se observa la formación de un precipitado, que se recolecta por filtración para posterior recristalización de etanol.

## 8.3. Datos físicos y espectroscópicos

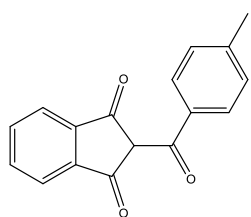
### 2-(4-metoxibenzoil)-1,3-indandiona



Sólido amarillo. Rendimiento: 28%. p.f.  $123^\circ\text{C}$  (lit.<sup>9</sup>  $124^\circ\text{C}$ ). MS (EI, 70 eV):  $m/z = 280$  [ $\text{M}^+$ ].  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 3.90$  (s, 3H, *p*- $\text{OCH}_3$ ), 7.00 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, H-*m*), 7.66-7.73 (m, 2H, H-5/6), 7.82-7.83 (m, 2H, H-4/7), 8.29 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H, H-*o*) y 15.15 (s, 1H, OH) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 55.5$  (*p*- $\text{OCH}_3$ ), 106.8 (C-2), 113.5 (C-*m*), 122.1, 122.7 (C-4/7), 123.8 (C-*i*), 132.9 (C-*o*), 133.9, 134.9

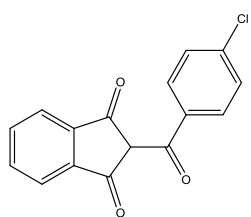
(C-5/6), 137.8, 140.0 (C-3a/7a), 164.3 (C-*p*), 179.3 (=C-OH), 187.2 (C=O) y 199.0 (C=O) ppm.

### 2-(4-metilbenzoil)-1,3-indandiona



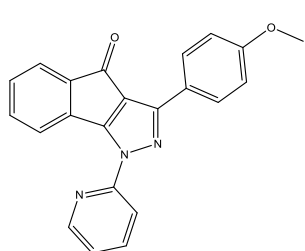
Sólido amarillo. Rendimiento: 26%. p.f. 123 °C (lit.<sup>12</sup> 123-125°C). MS (EI, 70 eV):  $m/z = 264 [M^+]$ . <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 2.46$  (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>), 7.33 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H-*m*), 7.69-7.76 (m, 2H, H-5/6), 7.84-7.87 (m, 2H, H-4/7), 8.10 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H-*o*) y 15 (s, 1H, OH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 21.9$  (*p*-CH<sub>3</sub>), 107.3 (C-2), 122.2, 122.8 (C-4/7), 128.6 (C-*i*), 128.8 (C-*m*), 130.4 (C-*o*), 134.0, 135.1 (C-5/6), 137.9, 140.2 (C-3a/7a), 144.8 (C-*p*), 179.9 (=C-OH), 186.9 (C=O) y 198.9 (C=O) ppm.

### 2-(4-clorobenzoil)-1,3-indandiona



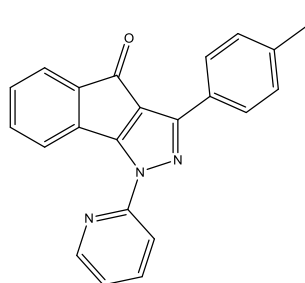
Sólido amarillo. Rendimiento: 25%. p.f. 178-180 °C (lit.<sup>12</sup> 178-179°C). MS (EI, 70 eV):  $m/z = 284 [M^+]$ . <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 7.49$  (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H-*m*), 7.62-7.69 (m, 2H, H-5/6), 7.84-7.87 (m, 2H, H-4/7), 8.15 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-*o*) y 15.12 (s, 1H, OH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 107.7$  (C-2), 122.4, 123.0 (C-4/7), 128.5 (C-*m*), 129.7 (C-*i*), 131.62 (C-*o*), 134.2, 135.3 (C-5/6), 137.9, 140.0 (C-3a/7a), 140.2 (C-*p*), 178.1 (=C-OH), 186.7 (C=O) y 198.7 (C=O) ppm.

### 3-(4-metoxifenil)-1-(piridin-2-il)-1H, 4H-indeno[1,2-c]pirazol-4-ona



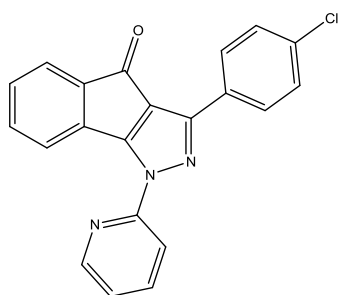
Sólido amarillo. Rendimiento: 72%. p.f. 193-194 °C. MS (EI, 70 eV):  $m/z = 353 [M^+]$ . <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 3.87$  (s, 3H, *p*-OCH<sub>3</sub>), 6.99 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-*m*), 7.26-7.30 (m, 2H, H-5'/6), 7.40 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-7), 7.58 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-5), 7.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H-4'), 8.10 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H-3'), 8.30-8.34 (m, 3H, H-*o*/8) y 8.54 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H, H-6') ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 21.54$  (CH<sub>3</sub>), 114.8 (C-3'), 122.2 (C-3a), 122.5 (C-5'), 124.0 (C-5), 124.9 (C-8), 127.5 (C-*m*), 128.0 (C-*i*) 129.3 (C-*o*), 130.0 (C-6), 133.2 (C-7), 133.7 (C-4a), 138.9 (C-4'), 139.8 (C-*p*), 140.4 (C-8a), 147.7 (C-6'), 149.5 (C-3), 151.2 (C-2'), 159.0 (C-8b) y 184.1 (C-4) ppm.

### 3-(4-metilfenil)-1-(piridin-2-il)-1H, 4H-indeno[1,2-c]pirazol-4-ona



Sólido amarillo. Rendimiento: 70%. p.f. 195 °C. MS (EI, 70 eV):  $m/z = 337 [M^+]$ . <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta = 2.41$  (s, 3H, *p*-CH<sub>3</sub>), 7.25-7.32 (m, 4H, H-*m*/5'/6), 7.42 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-7), 7.60 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-5), 7.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H-4'), 8.15 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H-3'), 8.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H-*o*), 8.35 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H-8), y 8.56 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H, H-6') ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz):  $\delta = 21.5$  (*p*-CH<sub>3</sub>), 114.8 (C-3'), 122.2 (C-3a), 122.5 (C-5'), 124.0 (C-5), 124.9 (C-8), 127.5 (C-*m*), 128.0 (C-*i*), 129.3 (C-*o*), 130.0 (C-6), 133.2 (C-7), 133.7 (C-4a), 138.9 (C-*p*), 140.4 (C-8a), 147.6 (C-6'), 149.5 (C-3), 151.2 (C-2'), 159.0 (C-8b) y 184.1 (C-4) ppm.

### 3-(4-clorofenil)-1-(piridin-2-il)-1H, 4H-indeno[1,2-c]pirazol-4-ona



Sólido amarillo. Rendimiento: 79%. p.f. 222-223 °C. MS (EI, 70 eV):  $m/z = 357 [M^+]$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta = 7.29-7.34$  (m, 2H, H-5'/6), 7.40 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-*m*), 7.45 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, H-7), 7.57 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H-5), 7.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-4'), 8.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-3'), 8.32 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-*o*), 8.35 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-8) y 8.57 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, H-6') ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta = 114.7$  (C-3'), 122.2 (C-3a), 122.6 (C-5'), 124.1 (C-5), 125.1 (C-8), 128.80 (C-*o*), 128.84 (C-*m*), 129.3 (C-*l*), 130.1 (C-6), 133.4 (C-7), 133.6 (C-4a), 135.4 (C-*p*), 139.0 (C-4'), 140.2 (C-8a), 147.7 (C-6'), 148.2 (C-3), 151.1 (C-2'), 159.1 (C-8b) y 184.0 (C-4) ppm.

## 6. Bibliografía

1. Thomas, S. W.; Joly, G. D.; Swager, T. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (4), 1339-1386.
2. Sadimenko, A. P.; Basson, S. S. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *147*, 247-297.
3. Anstead, G. M., Katzenellenbogen, J. A., *The Journal of Physical Chemistry* **1988**, *92*(22), 6249-6258.
4. Carey, F. A. *Química Orgánica*, 6<sup>Ed</sup>; McGraw-Hill: New York, 2006.
5. Honnart, S., Jammou-Galy, P., Patente US2014/88325 A1, **2014**.
6. Eicher, T.; Hauptmann, S.; *En: The Chemistry of Heterocycles*, 2<sup>Ed</sup>; Wiley: Weinheim, 2003.
7. Pavel, H., Švanygová, E., *Collect. Czech. Chem. Comm.* **1994**, *59*, 2734-2740.
8. Lemke, T. L., Abebe, E., Moore, P. F., Carty, T. J., *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1989**, *78* (4), 343-347.
9. Nugiel, D.; Vidwans, A.; Etkorn, A.; Rossi, K.; Benfield, P.; Burton, C.; Cox, S.; Doleniak, D.; Seitz, S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5224-5232.
10. Quiroga, J., Portilla, J., Cruz, S., Abonía, R., Insuasty, B., Nogueras, M., Cobo, J., Hursthouse, M. *The Open Organic Chemistry Journal* **2008**, *2*, 92-99.
11. Lemke T. L., Sawhney, K. N., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1983**, *20* (4), 899-901.
12. Shapiro, L. S.; Geiger, K.; Freedman, L. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*(11), 1860-1865.

13. Almedova, A.; Rusanov, V.; Hazell, A.; Wolny, J. A.; Gochev, G.; Trautwein, A. X.; Mitewa, M. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 3123-3128.
14. Kilgore, L. B., Ford, J. H., Wolfe, W. C. *Ind. Eng. Chem.* **1942**, 34(4), 494-97.
15. Ciupa, A., Mahon, M. F., Bank, P. A., Caggiano, L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8753-61.
16. Kappe, C. O., *Anew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250-6284.
17. Ju, Y., Varma, R. S., *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 6011-6014.
18. Padalkar, V. S., Patil, V. S., Phatangaro, K. R., Umape, P. G., Sekar, N., *Synth. Commun.* **2011**, 41, 925-38.
19. Horton, R. L., Murdock, K. C., *J. Org. Chem.* **1960**, 25(6), 938-941.