



Универзитет у Крагујевцу
Природно-математички факултет

Анка Пејовић

**Синтеза нових биолошки активних
хетероцикличних једињења која садрже
фероцен**

- Докторска дисертација -

Крагујевац, 2015.

Идентификациона страница докторске дисертације

I. Аутор

Име и презиме: **Анка Пејовић**

Датум и место рођења: **21.10.1986. год., Таковица**

Садашње запослење: **истраживач-сарадник, Природно-математички факултет, Крагујевац**

II. Докторска дисертација

Наслов: **Синтеза нових биолошки активних хетероцикличних једињења која садрже фeroцен**

Број страница – **144**, број слика – **42**, број схема – **15**, број табела – **11**, број библиографских јединица – **273**.

Установа и место где је рад израђен: **Природно-математички факултет, Крагујевац**

Научна област (УКД): **Хемија (54), Органска хемија (547)**

Ментор: **др Растко Д. Вукићевић**

III. Оцена и одбрана

Датум пријаве теме: **11.06.2014. год.**

Комисија за оцену подобности теме и кандидата:

1. **Др Растко Д. Вукићевић, редовни професор (ментор)**
Природно-математички факултет, Крагујевац
Ужа научна област: Органска хемија
2. **Dr. Matthias D'hooghe, Professor, co-promoter,**
(Др Матиас Дохе, професор, *ко-ментор*),
Department of Sustainable Organic Chemistry and Technology,
Faculty of Bioscience Engineering, Ghent University, Belgium
Ужа научна област: Органска хемија
3. **Др Нико Радуловић, ванредни професор**
Природно-математички факултет, Ниш
Ужа научна област: Органска хемија
4. **Др Иван Дамљановић, научни сарадник**
Природно-математички факултет, Крагујевац
Ужа научна област: Хемија

Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:

Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације:

1. **Др Растко Д. Вукићевић, редовни професор (ментор)**
Природно-математички факултет, Крагујевац
Ужа научна област: Органска хемија
2. **Dr. Matthias D'hooghe, Professor, co-promoter,**
(Др Матиас Дохе, професор, *ко-ментор*),
Department of Sustainable Organic Chemistry and Technology,
Faculty of Bioscience Engineering, Ghent University, Belgium
Ужа научна област: Органска хемија
3. **Др Нико Радуловић, ванредни професор**
Природно-математички факултет, Ниш
Ужа научна област: Органска хемија
4. **Др Зоран Ратковић, доцент**
Природно-математички факултет, Крагујевац
Ужа научна област: Органска хемија
5. **Др Иван Дамљановић, научни сарадник**
Природно-математички факултет, Крагујевац
Ужа научна област: Хемија

Датим одбране докторске дисертације:

Ова докторска дисертација је рађена у Институту за хемију Природно-математичког факултета Универзитета у Крагујевцу.

Део истраживања урађен је на Факултету за биоинжењеринг Универзитета у Генту, Белгија (Faculty of Bioscience Engineering, Gent University, Belgium).

Тему за рад предложио је др Растко Д. Вукићевић, редовни професор Природно-математичког факултета у Крагујевцу, који је и руководио његовом израдом, а истраживањима спроведеним у Белгији руководио је ко-ментор, Матијас Дохе, професор Факултета за биоинжењеринг Универзитета у Генту, Белгија (Matthias D'hooghe, Faculty of Bioscience Engineering, Gent University, Belgium). За указану несебичну помоћ и подршку коју су ми пружили у свим фазама израде ове дисертације изражавам им велику захвалност.

Највећи део биолошких испитивања која су урађена са једињењима синтетисаним током израде овог рада (као и тумачење добијених резултата) спроведен је под руководством др Нико Радуловића, ванредног професора Природно-математичког факултета у Нишу, па му на томе и на помоћи пруженој при писању овог рада срдечно захваљујем.

Такође се захваљујем др Зорану Ратковићу, доценту и др Ивану Дамљановићу, научном сараднику Природно-математичког факултета у Крагујевцу за корисне савете и сугестије током писања ове дисертације.

Захваљујем се др Горану А. Богдановићу, научном саветнику Института за нуклеарне науке „Винча“ на урађеним кристалографским анализама и тумачењу њихових резултата описаним у овом раду.

Посебно се захваљујем колегама из лабораторије - др Мирјани Вукићевић, ванредном професору Факултета медицинских наука у Крагујевцу, др Данијели Илић-Коматини, доценту Факултета техничких наука у Косовској Митровици, Драгани Стевановић, асистенту и мр Александри Минић, истраживач-приправнику Природно-математичког факултета у Крагујевцу, као и др Мартини Јатзак (Martyna Jatczak), Факултет за биоинжењеринг у Генту, на изванредној сарадњи и свесратној помоћи коју су ми указивали током израде овог рада.

Истраживања урађена током израде овог рада део су пројекта бр. ОИ 172034, (руководилац проф. др Растко Д. Вукићевић), који се финансира средствима Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије, на чему се Министарству срдечно захваљујем.

Посебну захвалност дугујем својој породици која ми је увек пружала безусловну помоћ и подршку и била мој највећи ослонац.

Садржај

1	Увод	1
	Општи део	
2	Фероцен и његови деривати у медицини	5
2.1	Деривати фероцена као цитотоксични/антитуморски агенси	9
2.1.1	Фероцифени, фероцифеноли и фероценофани	9
2.1.2	Деривати фероценилралоксифена	14
2.1.3	Полифенолски деривати фероцена	15
2.1.4	Фероценски деривати андрогена и антиандрогена	17
2.1.5	Фероценијум-соли	19
2.1.6	Конјугати фероцена са неким биолошки активним молекулима	20
2.1.7	Фероценски деривати ДНК-интеркалатора	24
2.1.8	Различити антитуморски деривати фероцена	25
2.2	Деривати фероцена као антималаријски агенси	28
2.3	Деривати фероцена као анти-HIV агенси	32
	Наши радови	
3	Синтеза биолошки активних хетероцикличних једињења која садрже фероцен	35
3.1	2-Фероценил-1,3-тиазолидин-4-они	35
3.1.1	Синтеза и карактеризација	36
3.1.2	Редокс особине	41
3.2	2-Фероценил-2,3-дихидрохинолин-4-(1H)-они	43
3.2.1	Синтеза и карактеризација	43
3.2.2	Редокс особине	49
3.3	6-Фероценил-1,3-оксазинани, 6-фероценил-1,3-оксазинан-2-они и 4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1H)-они	50
3.3.1	3-(Ариламино)-1-фероценилпропан-1-они	52
3.3.1.1	Синтеза и карактеризација	53
3.3.1.2	Редокс особине	59
3.3.2	Синтеза и карактеризација 3-арил-6-фероценил-1,3-оксазинана	62
3.3.3	Синтеза и карактеризација 3-арил-6-фероценил-1,3-оксазинан-2-она	66
3.3.4	Синтеза и карактеризација 1,3-дисупституисаних 4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1H)-она	71
3.4	Преглед резултата тестова биолошке и фармаколошке активности синтетисаних једињења	75
	Експериментални део	
4	Експериментални део	77
4.1	Опште напомене	77
4.2	Синтеза <i>N</i> -супституисаних 2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-она 92a-l	78
4.3	Синтеза 2-фероценил-2,3-дихидрохинолин-4(1H)-она 95a-b	85

4.4	Синтеза 6-фероценил-1,3-оксазинана (102а-к), 6-фероценил-1,3-оксазинан-2-она (104а-г, њ-к) и 4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1 <i>H</i>)-она (106а, в, г, њ, е, з, ј, к)	88
4.4.1	Синтеза акрилоилфероцена (97)	88
4.4.2	Синтеза 3-(фениламино)-1-фероценилпропан-1-она 99а-о	88
4.4.3	Синтеза 3-(фениламино)-1-фероценилпропан-1-ола 101а-к	95
4.4.4	Синтеза <i>N</i> -супституисаних 6-фероценил-1,3-оксазинана 102а-к	99
4.4.5	Синтеза <i>N</i> -супституисаних 6-фероценил-1,3-оксазин-2-она 104а-г, њ-к	104
4.4.5.1	Синтеза етил-арил(3-фероценил-3-хидроксипропил)карбамата (103а-к)	104
4.4.5.2	Циклизација хидроксикарбамата 103а-г, њ-к до 6-фероценил-1,3-оксазин-2-она 104а-г, њ-к	108
4.4.6	Синтеза 1,3-дисупституисаних 4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1 <i>H</i>)-она 106а, в, г, њ, е, ж, и, ј	113
4.4.6.1	Синтеза етил-арил[3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил]-карбамата 105а-к	113
4.4.6.2	Циклизација деривата 1,3-пропандиамина 105а, в, г, њ, е, з, ј, к до 1,3-дисупституисаних 4-фероценилпиримидин-2(1 <i>H</i>)-она 106а, в, г, њ, е, з, ј, к	118
	Извод	123
	Summary	127
	Литература	131
	Биографија	141
	Списак радова	143
	Прилог	

1 Увод

Хетероциклична једињења (хетероцикли) су најбројнија група органских једињења и имају огроман значај у свим важним видовима човекове делатности. Већина лекова који се користе у хуманој медицини и ветерини, као и биолошки активних препарата који се користе у агрохемији, или су мали хетероцикли или једињења чија структура обухвата неки хетероцикл.¹ Такође, бројни адитиви и модификатори који се користе у производњи козметичких препарата, у индустрији информационих материјала, пластике итд., спадају у ову групу једињења.

Иако је општепознато да хетероцикли (са једним до три хетероатома) улазе у састав огромног броја једињења од (индустријског) интереса за електронику, оптику, хемију материјала, биологију, фармакологију итд., производњу лекова треба посебно издвојити. Како је објављено, од десет лекова (званично прописаних за лечење одговарајућих болести) који су у периоду јун 2006. – јун 2007. донели фармацеутској индустрији највећу добит – седам су хетероциклична једињења.¹ Због тога није чудно да су хетероцикли дуже од једног века најзаступљенија група једињења у истраживањима у области органске хемије. Нађено је да молекули чије структуре обухватају и неки хетероцикл и фeroценил-групу такође често показују биолошку активност,² па се синтезом ових једињења и проценом њихове биолошке активности данас бави велики број истраживачких група широм света. У Институту за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу дуже од деценије и по одвијају се интензивна истраживања у области хемије фeroцена. Почетна испитивања, која су довела до побољшања најстарије методе за дериватизацију овог металоцена - Фридел-Крафтсковог (Friedel-Crafts) ациловања,³⁻⁵ проширена су на синтезу деривата фeroцена различите структуре,⁶⁻⁸ од којих неки показују запажену биолошку активност. Нарочиту пажњу привлачи синтеза деривата фeroцена који садрже пиразолски прстен,⁹ пошто је нађено да нека од тих једињења показују антимицробну^{10, 11} и антитуморску активност.¹²

Тема ове докторске дисертације спада у област хемије хетероцикличних једињења која су истовремено и деривати фeroцена. Њена реализација у великој мери ослањаће се на искуства стечена током поменутих истраживања³⁻¹² и представља њихов логичан наставак.

Основни циљеви дисертације су синтеза пет група једињења за која се претпоставља да би, слично, одговарајућим нефероценским аналозима, могли да

показују извесну биолошку активност, а чија је основа један од следећих деривата фeroцена:

1. 2-фeроценил-1,3-тиазолидин-4-он,
2. 2-фeроценил-2,3-дихидрохинолин-4(1*H*)-он,
3. 6-фeроценил-1,3-оксазинан,
4. 6-фeроценил-1,3-оксазинан-2-он и
5. 4-фeроценилтетрахидропиримидин-2(1*H*)-он.

На основу детаљне претраге доступне литературе направљен је план по коме би се прва група једињења (2-фeроценил-1,3-тиазолидин-4-они) синтетисала из трговачки доступних ацикличних супстрата, поступцима који су описани за добијање одговарајућих деривата који уместо фeроценил- садрже неку арил-групу. Међутим, на основу те претраге за остале четири групе једињења није било могуће смислити план синтезе из једноставних, трговачки доступних реагенаса, тј. показало се да је неопходна синтеза одговарајућих прекурсора који би, подесно одабраним реакцијама, дали циљне деривате хетероцикла. Из тога произлазе и нови циљеви:

- (i) синтеза 1-(2-аминофенил)-3-фeроценилпроп-2-ен-1-она као прекурсора 2-фeроценил-2,3-дихидрохинолин-4(1*H*)-она и
- (ii) синтеза серије 1,3-аминоалкохола чији карбинолни угљеников атом носи фeроценил-групу, као прекурсора одговарајућих шесточланих хетероцикла - 1,3-оксазинана, 1,3-оксазинан-2-она и тетрахидропиримидинона.

И овде се испоставило да је само прву групу једињења могуће добити из трговачки доступних супстрата, а да је синтеза друге групе вишестепена, јер се ти алкохоли могу добити из одговарајућих Манихових (Manich) база које, са своје стране, нису описане у литератури. То је пред нас поставило додатни задатак - испитивање услова за синтезу Манихових база које садрже фeроцен.

Реализација синтетичких циљева ове дисертације подразумева потврду структура свих познатих и утврђивање структуре свих нових једињења синтетисаних током истраживања, помоћу физичких и спектроскопских података (IR, ^1H и ^{13}C NMR, GC-MS), а кад је то могуће и рендгеноструктурном анализом.

Пошто је фeроценско језгро електрофора – биће описане електрохемијске особине (цикловолтаметријом) готово свих група једињења.

Коначно, на основу упоређивања структуре једињења чија је синтеза предвиђена овим истраживањима и одговарајућих нефeроценских деривата о чијој биолошкој

активности постоји обиље литературних података, одлучено је да се сва синтетисана једињења пошаљу одговарајућим лабораторијама да би се обавили следећи биолошки тестови:

1. испитивање анксиолитичких особина *N*-супституисаних 2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-она и
2. испитивање антимикуробне активности (i) 2-фероценил-2,3-дихидрохинолин-4(1*H*)-она, (ii) Манихових база које садрже фероцен, (iii) 6-фероценил-1,3-оксазинана, (iv) 6-фероценил-1,3-оксазинан-2-она, (v) и 4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1*H*)-она
3. испитивање антиканцерогене активности (i) 6-фероценил-1,3-оксазинана (ii) 6-фероценил-1,3-оксазинан-2-она и (iii) 4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1*H*)-она.

Резултати тих испитивања, међутим, неће бити изложени у овом раду, већ ће о томе на крају поглавља „Наши радови“ бити дат само кратак коментар. Ипак, пошто се ради о синтези једињења за која се претпоставља да ће показивати неку биолошку активност, чинило се прикладним да у Општем делу буде изложен преглед резултата испитивања биолошке активности фероцена и његових деривата, описаних до данас у литератури. Како је о томе објављен огроман број радова (чији приказ би далеко надишао обим овог рада), биће приказана само најважнија испитивања антиканцерогене, антималяријске и анти-ХИВ активности ове класе једињења.

Општи део

2 Фероцен и његови деривати у медицини

Фероцен је органометално једињење молекулске формуле $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$, које су, независно једна од друге, први пут 1951. године синтетисале две групе истраживача.^{13, 14} За мање од годину дана након тога структура фероцена (Слика 2.1) скоро потпуно је објашњена,^{15, 16} а ово откриће представља почетак модерне органометалне хемије: уводе се термини “сендвич једињење” и “металоцени”, који се користе и данас, не само за фероцен и његове деривате, као што је то био случај на почетку, већ за много шири опсег једињења, који укључују и друге метале.



Слика 2.1. Структура фероцена

Рендгенструктурном анализом утврђено је да се фероцен у кристалном стању налази у “антипризматичној” конформацији,¹⁷ али се код његових деривата запажа делимично одступање од ове конформације, пре свега код оних чији су прстенови повезани „премошћивањем“. У гасовитом стању постоји равнотежа између призматичне (еклипсне) и антипризматичне (степеничасте) конформације, које раздваја енергетска баријера од око 3,77 kJ/mol (Схема 2.1).¹⁸

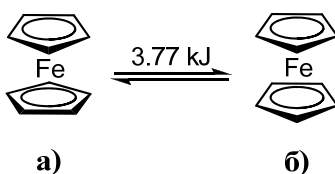


Схема 2.1. Конформације фероцена: а) антипризматична (степеничаста) и б) призматична (еклипсна)

Систематско име бис(η⁵-циклопентадиенил)гвожђе све мање се користи, пошто је према усвојеној номенклатури дозвољено тривијално име фероцен¹⁹ (уобичајене скраћенице: FeCp_2 , FcH), као и назив фероценил (Fc) за остатак $\text{C}_5\text{H}_5\text{FeC}_5\text{H}_4-$ и 1,1'-фероценил (fc) за остатак $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_4-)_2$. Два прстена нумеришу се у смеру кретања казаљке на сату бројевима 1-5 (за супституисани, или више супституисани прстен), односно 1'-5' (за несупституисани, односно мање супституисани прстен).

Физичке особине фeroцена указују на типично ковалентно, неполярно једињење, нерастворно у води а растворно у алкохолу, етру, бензену и већини других органских раствараача.

Три чињенице описују готово све хемијске особине фeroцена: (i) лака оксидација до фeroценијум-јона, са оксидационим потенцијалом од -0,225 до -0,367 V (зависно од раствараача; Схема 2.2),²⁰ (ii) ароматични карактер који се огледа у високој реактивности у реакцијама електрофилне супституције¹⁹ (у Фридел-Крафтсовом (Friedel-Crafts) ациловању и меркуровању реагује 10^6 односно 10^9 пута брже од бензена²¹) и (iii) могућност директне металације. Нарочито су важне ове две последње особине, на којима је заснована синтеза великог броја лакше или теже доступних деривата фeroцена.

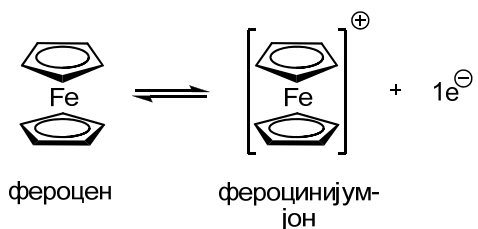


Схема 2.2. Оксидација фeroцена

Оно што фeroцен, односно његове деривате, чини веома корисним у органској синтези јесте неочекивано велика стабилност за једно органометално једињење, тако да се могу вршити најразноврсније промене, како у бочном низу тако и на самом фeroценском језгру, а да се при том његова основна структура не поремети.

Главне методе за синтезу самог фeroцена темеље се на реакцији фero-соли (Fe(II)-соли) са циклопентадиенил-анјоном. Најбоља лабораторијска метода за добијање овог металоцена јесте реакција фero-хлорида (FeCl₂) са калијум-хидроксидом и циклопентадиеном у смеши диметилсулфооксида и 1,2-диметоксиетана.²² Реакција циклопентадиенил-натријума (добијеног из циклопентадиена и натријума у ксилену) са фери-хлоридом (FeCl₃) и гвожђем у тетраhydroфурану²³ такође је подесна (могу се достићи приноси и до 90%²³).

У литератури су описани и следећи поступци: (i) директна реакција циклопентадиена и гвожђа на 300 °C,¹⁴ (ii) реакција циклопентадиенил-магнезијум-бромидом са фери-хлоридом у смеси бензена и етра (прва синтеза фeroцена)¹³ и (iii) реакција циклопентадиена са гвожђе-пентакарбонилном.²⁴ Међутим, фeroцен је данас трговачки доступно, релативно јефтино једињење, углавном захваљујући

чињеници да је нађена ефикасна електрохемијска метода за његову континуирану синтезу,²⁵ која се изводи на два начина. Први поступак представља директну електролизу циклопентадиена у раствору натријум-бромида у диметилформамиду, коришћењем аноде од гвожђа (Схема 2.3):

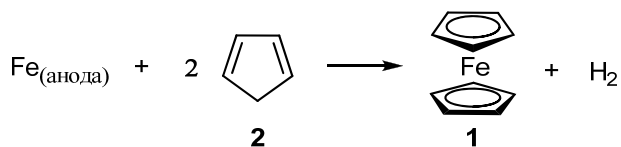


Схема 2.3. Електрохемијско добијање фероцена

Међутим, због неких споредних реакција, као што су делимична димеризација циклопентадиена, његова редукција до циклопентена водоником издвојеним на катоди (која је катализована присутним фероценом и другим врстама гвожђа), Диелс-Алдерова (Diels-Alder) реакција овог једињења на циклопентадиен итд., дисконтинуална синтеза (тј., синтеза у два ступња) много је ефикаснија (Схема 2.4):

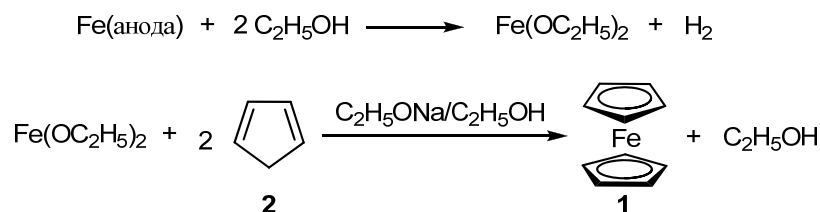
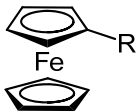


Схема 2.4. Дисконтинуална синтеза фероцена

Захваљујући изванредним физичко-хемијским особинама, фероцен је врло брзо након открића привукао пажњу научне јавности, па је ова област хемије почела нагло да се развија.^{16,26} Тако је, захваљујући релативно лакој дериватизацији и специфичним редокс својствима, овај металоцен нашао широку примену у области материјала,^{27,28} и молекулског инжењеринга,²⁹ молекулских феромагнетика,³⁰ модификованих електрода за редокс-катализоване реакције,³¹ полимера³² и дендритских електрохемијских сензора за препознавање молекула.³³ С друге стране, стабилност на ваздуху и у воденој средини, као и повољне електрохемијске особине фероцена и његових деривата, допринели су великој популарности ових једињења у биолошким истраживањима.³⁴⁻⁴⁰ Како се показало да су неки деривати овог једињења веома активни (у *in vivo* и *in vitro* условима) против неколико врста болести, као што су гљивичне и бактеријске инфекције,^{41,42} маларија,^{39,43-45} вирус хумане имунодефицијенције (HIV),⁴⁶ као и рак³⁴⁻⁴⁰ - не чуди чињеница да се данас веома активно истражује употреба деривата овог металоцена у медицини.

Из године у годину бележи се пораст броја људи оболелих од различитих врста рака, па с тога истраживачи из више научних области неуморно раде на проналажењу нових класа једињења која би, за разлику од постојећих, имала што шири спектар деловања уз што мање нежељених ефеката. Антитуморска својства фероцена и његових деривата први пут су испитивана крајем седамдесетих, када је Брајнс (Braynes) са сарадницима објавио чланак о цитотоксичној активности деривата фероцена (који у свом саставу садрже аминок- или амидо-групе) у случају ћелијске линије лимфоцитне леукемије P-388.⁴⁷ Иако се испоставило да је антитуморска активност ових једињења ниска, значај ових истраживања је у томе што су показала да увођење фероценил-групе у неки молекули може да побољша ту активност (Слика 2.2).⁴⁷



3, 4: $R = (CH_2)_4NH(CH_2)_mNH_2$, $m = 3$, односно $m = 4$;

5: $R = (CH_2)_4NH(CH_2)_4NH(CH_2)_3NH_2$;

6: $R = (CH_2)_4NH(CH_2)_3NH(CH_2)_4NH(CH_2)_3NH_2$;

Слика 2.2. Деривати фероцена тестирани против лимфоцитне леукемије P-388⁴⁷

Захваљујући тим истраживањима нагло је порасло интересовање за ова једињења, што је довело до синтезе великог броја нових деривата фероцена и процене њихове антитуморске активности.

Маларија је болест од које се сваке године зарази од 300 до 350 милиона људи, а чак 1,3 милиона умре. Неколико врста крвних паразита рода *Plasmodium* изазива ову болест, а неке од њих су постале резистентне на конвенционалну терапију чинећи ову болест још озбиљнијом. Данас велики број истраживача интензивно ради на синтези деривата фероцена за које се претпоставља да би могли бити ефикасни у борби против ове болести.

Вирус хумане имунодефицијенције, или скраћено HIV, спада у групу ретровируса који изазива синдром стечене имунодефицијенције, познат као AIDS или *сида*. Данас у свету од ове болести болује око 40 милиона људи, а вакцина још није пронађена. И у овој области врше се интензивна истраживања активности деривата фероцена; нађено је да на неке од њих треба озбиљно гледати као на тзв. „водећа једињења“ („*lead compounds*“, тј. једињења чија се структура, због одређене

фармаколошке или биолошке активности, може узети као основа за синтетичке модификације којима би се добили молекули са побољшаним поменути особинама).

У овом раду биће дат кратак преглед најважнијих истраживања која су спроведена у области примене деривата фероцена у лечењу рака, маларије и HIV-а.

2.1 Деривати фероцена као цитотоксични/антитуморски агенси

Рак представља групу болести која укључује абнормални раст ћелија са потенцијалном могућношћу да нападне или се прошири на остале делове тела. За лечења рака користи се хемотерапија, која се заснива на употреби (антитуморских, тј. цитотоксичних) лекова, којима се систематски лече и контролишу злоћудни тумори. Међутим, иако је до данас синтетисан велики број цитотоксика и цитостатика, њихова ефикасност је све мања, односно отпорност туморских ћелија на њихово деловање је све већа. Осим смањене активности, присутан је велики број нежељених ефеката (цитотоксици нису токсични (селективни) само према трансформисаним ћелијама већ и према здравим) које узрокују ова једињења. У циљу превазилажења ових недостатака, синтетисан је велики број деривата фероцена, од којих су се неки показали као добри цитотоксични/антитуморски агенси док су други тренутно на клиничким испитивањима.⁴⁸

2.1.1 Фероцифени, фероцифеноли и фероценофани

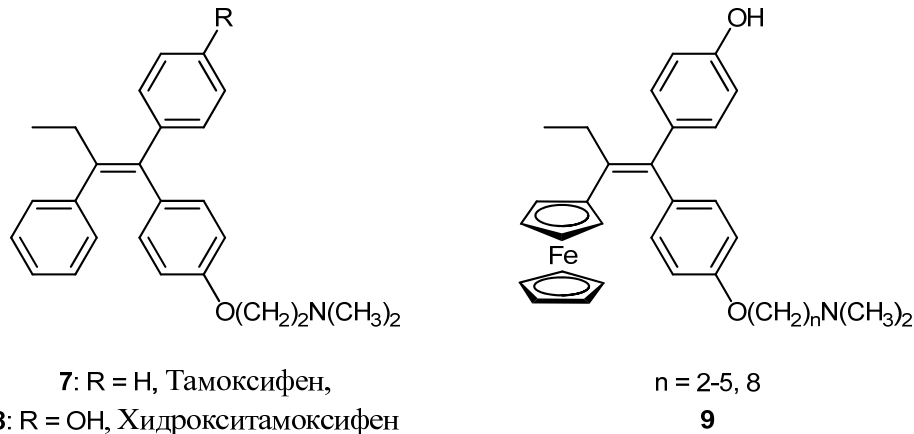
Међу једињењима која садрже фероценско језгро, за фероцифен је најдетаљније проучавано његово антитуморско дејство. Ова обимна истраживања дала су резултате који веома обећавају у погледу третмана рака дојке.^{39, 40} У принципу, тумори дојке могу се поделити у четири групе:

- (а) Имунохистохемијски позитивни на рецепторе за ендокрине (естроген или прогестерон; ER(+));
- (б) Имунохистохемијски позитивни на протеин HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*);
- (в) Троструко негативна експресија, тј. естроген, прогестерон и HER2 негативани;
- (г) Троструко позитивна експресија, тј. естроген, прогестерон и HER2 позитивни.

Тумори који су ER (+) пролиферишу као одговор на дејство естрогена. Око две трећине свих случајева припада овој групи тумора, а која је осетљива на хормонску

терапију селективним модулаторима естрогенског рецептора (SERM). Постоје две подврсте рецептора ER(+) – ћелијских линија - код ових врста ћелија тумора јављају се две подврсте рецептора - ER α и ER β .⁴⁹

Примарни лекови који се употребљавају у третирању рака дојке су тамоксифен⁵⁰ **7** и хидрокситамоксифен **8** (Слика 2.3).



Слика 2.3. Примарни лекови у третману рака дојке и њихови фероценски аналози

Тамоксифен се понаша у *in vivo* условима као цитотоксични агенс који организам нарочито добро подноси. Постоје два дијастереомера, *Z* и *E* конфигурације, од којих је *Z* изомер знатно јачи антиестрогени агенс. Антипролиферативно деловање тамоксифена произлази из конкурентског везивања (он је компетитивни антагонист) за рецептор ER α , чиме се у туморском ткиву спречава транскрипција ДНК посредством естрадиола.⁵¹ Осим позитивних, тамоксифен испољава и неке нежељене ефекте: током дуге терапије може да се развије отпорност на овај лек, повећава ризик од згрушавања крви у плућима, а неефикасан је против хормон-независних тумора.⁵²

Жауен (Jaouen) и сарадници синтетисали су хидроксифероцифене **9** (разликују се по дужини диметиламино-ланца, $n = 2-5, 8$) -деривате фероцена чија је структура заснована на структури тамоксифена **7** и хидрокситамоксифена **8**.⁵³⁻⁵⁵ Антипролиферативна активност хидроксифероцифена испитивана је на хормон-зависним MCF-7 ћелијама рака дојке (које се одликују повишеном експресијом ER α естрогенског рецептора) и на MDA-MB-231 ћелијама које се сврставају у хормон-независне ћелија рака дојке (пошто их карактерише одсуство ER α естрогенског рецептора). Нађено је да је ефекат деловања хидроксифероцифена **9** на MCF-7 ћелије упоредив са ефектом који показује хидрокситамоксифен **8**; ефекат његовог деловања је незнатно већи при концентрацији од 0,1 μ M, док је значајно супериорнији при

концентрацији од 1 μM . Док је хидрокситамоксифен потпуно неактиван према хормон-независним ћелијама – хидроксифероцифен испољава јак антипролиферативни ефекат према њима уз изузетно ниску вредност IC_{50} (концентрација потребна да се постигне 50% инхибиције раста ћелија).

Неколико SAR студија (од енгл. *structure–activity relationship*) указује на повезаност активности хидроксифероцифена и (а) стереохемије једињења, (б) ефекта *N,N*-диметиламино-ланца, (в) присуства и положаја фенил-групе, (г) улоге и положаја фероценил-групе, (д) конјугације система, и (ђ) „функционализације“ фенил-група.^{40, 56}

(а) Иако је антипролиферативна активност (*Z*)-хидрокситамоксифена већа од активности његовог (*E*)-диастереоизомера, при тестирању активности појединачних изомера фероцифена на канцерогене ћелије није било могуће направити разлику у активности ових молекула због брзе изомеризације хидроксифероцифена у протичним растварачима.⁵⁶

(б) Са повећањем дужине (ω -*N,N*-диметиламино)алкил-ланца опада афинитет везивања хидроксифероцифена за естрогенски рецептор. Даља испитивања показала су да дужина ланца има јак утицај и на антиестрогена својства, док је његов утицај на цитотоксичност контроверзан.^{40, 57}

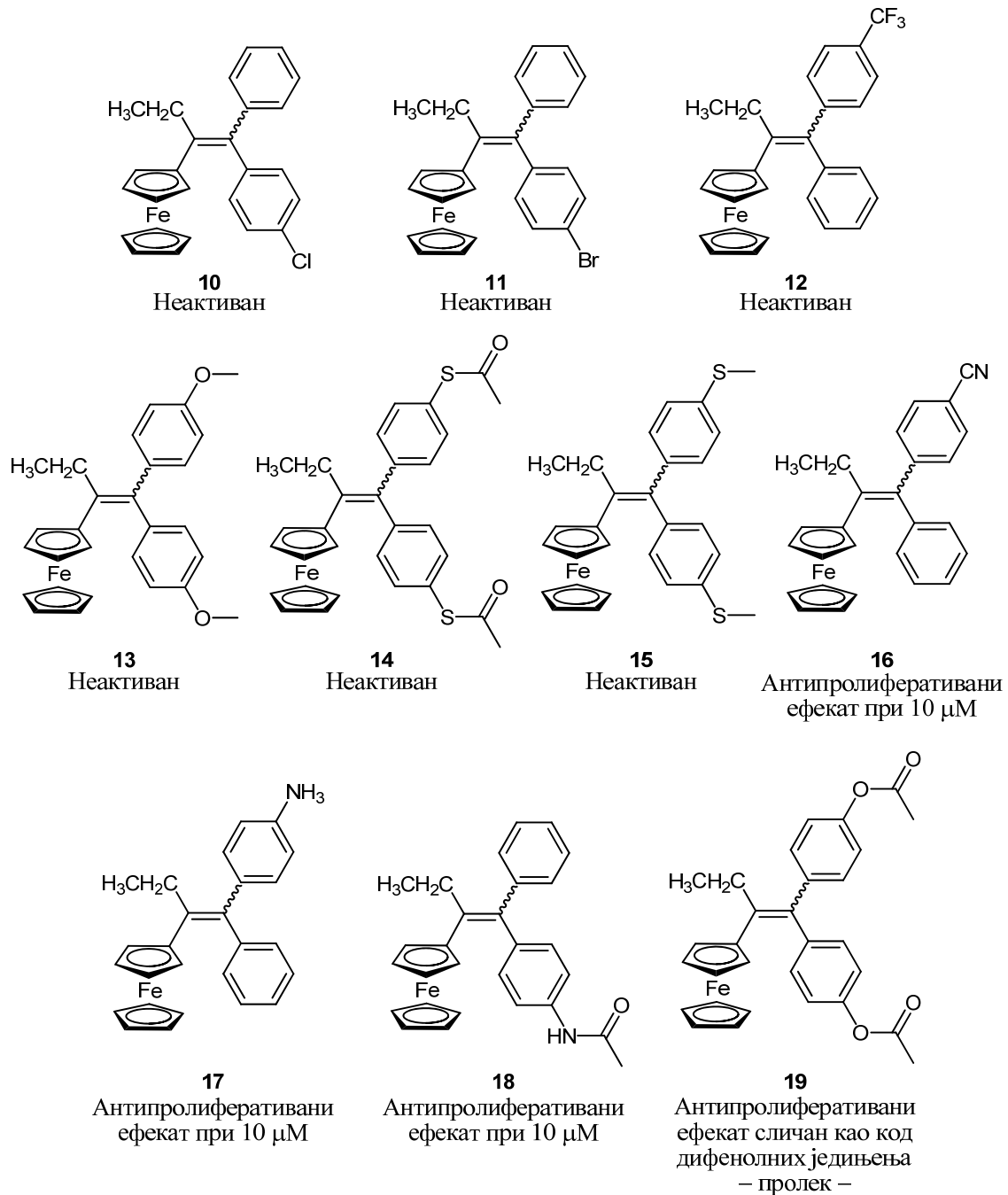
(в) Серија пара- и мета-супституисаних моно- и дихидроксиленних фенола, који носе једну или две фероценил-групе употребљена је да се испита утицај положаја хидроксиленних група на цитотоксичност према ћелијама рака дојке.⁵⁸⁻⁶⁰ Испоставило се да фероцифени који садрже само једно фероценско језгро и две хидроксиленне групе у два пара положаја показују високу токсичност према овим ћелијама.^{40, 58-60}

(г) Активност хидроксифероцифена упоређена је са активношћу деривата код којих је фероценско језгро замењено комплексима титана, ренијума или рутенијума, а показало се да фероцифени показују најбољу цитотоксичну активност од свих аналога тамоксифена чија структура је на неки начин модификована металима.^{61, 62}

(д) Како би се одредило да ли и на који начин конјуговани π -електронски систем ових молекула, који повезује фероценил- и фенил-групе, утиче на антитуморску активност, синтетисана је серија једињења која садрже sp^3 угљеников атом уместо винил-групе. Показало се да је активност једињења која поседују π -систем значајно већа од активности неконјугованих аналога.⁶³

(ђ) Утицај супституената фенил-група различитих од ОН процењен је испитивањем аналога фероцифена који садрже Cl, Br, CF_3 , CN, NH_2 , NHCOMe ,

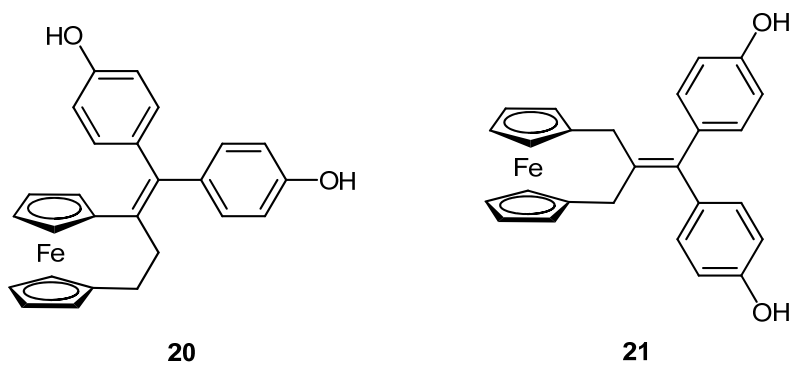
OCOMe, OMe, SCOMe и SMe (Слика 2.4).^{60, 64, 65} Док су ферицифени који садрже Cl (10), Br (11), CF₃ (12), OMe (13), SCOMe (14) и SMe (15) супституенте неактивни, једињења са CN (16), NH₂ (17), NHCOMe (18) и OCOMe супституентима (19) показала су значајну антипролиферативну активност при концентрацији од 10 μM (Слика 2.4).



Слика 2.4. Структуре неких деривата ферицифена

Занимљиво је да једињења која садрже две ацетокси-групе показују слично понашање као дифенолски фeroцифени, што указује на то да се ензимска хидролиза догађа унутар ћелија. Отуда се једињење **19** може сматрати „пролеком“.⁴⁰

Крути молекули се, уколико имају одговарајућу геометрију за везивање за активно место, обично јаче вежу за естрогенске рецепторе од њихових флексибилних аналога, пошто флексибилни молекули морају прво да успоставе ту геометрију, узрокујући нижу ентропију и слабије везивање.⁴⁰ Тако су Жауен и сарадници синтетисали низ једињења која садрже циклично [3]фероценофанско језгро и упоредили њихову антитуморску активност са активношћу нецикличних аналога (Слика 2.5).⁶⁶⁻⁶⁸ [3]Фероценофанил-деривати су код свих једињења са супституентима на фенил-групама у пара-положају показали већу цитотоксичност од одговарајућих фероценил-деривата, а једињења са протичним супституентима (Слика 2.5) показала највишу активност.^{66, 68}



Слика 2.5. Формуле деривата фероценофана **20** и **21**, структурно сличних тамоксифену.^{66, 68}

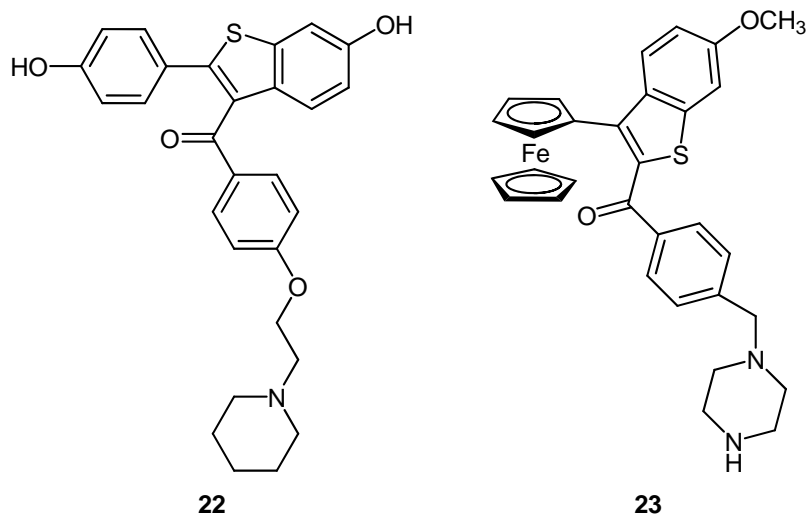
Нађено је, такође, да положај двоструке везе у односу на фероценил-групу може значајно да утиче на активност ових молекула. На пример, упоређивањем активности једињења **20**, код кога је један Ср прстен фероценоског језгра везан директно за угљеник двогубе везе, са активношћу једињења **21**, код кога су фероценил-група и двострука веза повезане преко метиленског моста, утврђено је да је цитотоксичност конјугованог једињења **20** већа за један ред величине. Једињење **21** показало је и изузетан антипролиферативни ефекат на хормон-независне MDA-MB-231 и PC-3 ћелијске линије са $IC_{50} = 0,09 \mu M$.^{66, 68}

Описана истраживања показала су да се везивањем фероценил-групе за скелет тамоксифена и хидрокситамоксифена добијају деривати ових једињења који имају одређене предности, као што су повећана цитотоксичност⁵⁶ и активност и према

хормон-зависним и хормон-независним ћелијама рака дојке.⁶⁹ Сматра се да је за антитуморску активност ове групе једињења одговорна реакција насталог фероценијум-јона *in vivo* уз грађење активних кисеоничних радикала (као што су хидроксилни), који изазивају оштећење ћелија рака.^{70, 71}

2.1.2 Деривати фероценилралоксифена

Подстакнути добрим резултатима добијеним са фероценил-аналозима тамоксифена, Маркес (Marques) и сарадници испитали су могућност увођења фероценил-групе и код ралоксифена (једињење **22**, Слика 2.6), још једног селективног модулятора естрогенског рецептора (SERM).⁷² Синтетисана је група једињења сродних ралоксифену који садрже једну фероценил-групу и одређена њихова цитотоксична активност према неколико линија туморских ћелија. Сва тестирана једињења показала су значајну цитотоксичну активност према ћелијским линијама рака јајника, грлића материце, плућа, дебелог црева и дојке. Треба издвојити [3-фероценил-6-метоксибензо[*b*]тиофен-2-ил][4-пиперазин-1-ил]метилфенил]метанон (**23**, Слика 2.6),



Слика 2.6. Структура ралоксифена (**22**) и његовог фероценил-аналога **23**

чије су IC_{50} вредности веома ниске, чак за више од једног реда ниже од оних за цисплатину.

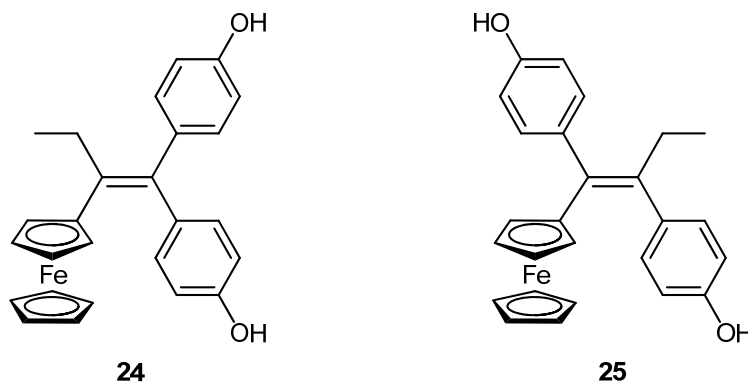
Утврђено је и да једињење **23** активира каспазу-3 у ћелијама јајника, односно да је узрок смрти ћелија тумора највероватније апоптоза, а не некроза.⁷² На основу резултата добијених из ове студије лако се закључује да би даљи рад у овој области

могао бити веома успешан, пошто су нека од синтетисаних једињења показала и антиестрогене и цитотоксичне особине.

С обзиром на то да је велики број синтетисаних деривата фероцена показао значајну активност, претпоставило се да би и везивање саме фероценске јединице за језгро неког од ендокриних метаболита, путем измењене интеракције са рецепторима и таквих модификованих биолиганда, могло да доведе до цитотоксичног ефекта.⁴⁰ Да би се испитала ова хипотеза, фероценил-група је везана за скелет естрадиола, а потом је испитана активност добијеног једињења. Испоставило се да су синтетисана једињења показала нижу антитуморску активност од деривата фeroцифена и ралоксифена.^{69, 73} Ови резултати указују на то да антитуморска активност фероценил-SERM једињења није последица самог присуства фероценил-групе у унутрашњости ћелије.^{74, 75}

2.1.3 Полифенолски деривати фероцена

Полифенолска једињења, као што су стилбени, флавоноиди, проантоцијанидини и њихови деривати спадају у групу једињења биљног порекла која су највише изучавана због њиховог антиоксидативног потенцијала.⁷⁶⁻⁷⁸ Жауен и сарадници синтетисали су неколико деривата полифенолских једињења која у својој структури садрже фероценил-групу, а потом су испитали њихову цитотоксичност користећи стандардне ћелијске линије рака дојке.^{79, 80} Резултати су показали да дифенолско једињење 1,1-бис(4'-хидроксифенил)-2-фероценил-1-бутен (**24**) показује добро антипролиферативно дејство и на хормон-зависне (MCF7) и хормон-независне (MDA-MB231) ћелије рака дојке (Слика 2.7). Изненађујуће, 1,2-бис(4'-хидроксифенил)-2-фероценил-1-бутен (**25**) (Слика 2.7), региоизомер једињења **24**, показује слабије дејство на ове ћелијске линије.

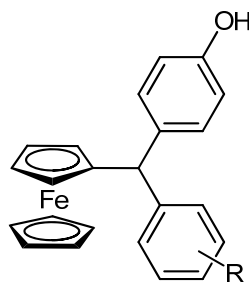


Слика 2.7. Структуре фероценил-деривата дифенолних једињења (**24**, **25**)

Једињење **24** показује чак јаче антипролиферативно дејство од 4-хидроситамоксифена.

Снажна антипролиферативна активност једињења **24** последица је присуства фероценил-групе, а њен положај у томе игра важну улогу. Треба напоменути и да се повећање активности једињења **24** не може приписати само већем афинитету према рецептору, пошто је, у ствари, релативни афинитет везивања (relative binding affinity, RBA) једињења **24** за ER α виши од оног који има **25**. Постоје две суштинске разлике у структури ових једињења: (i) у једињењу **24** једна од две фенолске групе оријентисана је увек *trans* у односу на фероценил-групу, што није случај са једињењем **25**; (ii) у једињењу **24** две фенолске групе деле исти угљеников атом, док је у региоизомеру **25** свака фенил-група везана је за различит олефински угљеников атом.

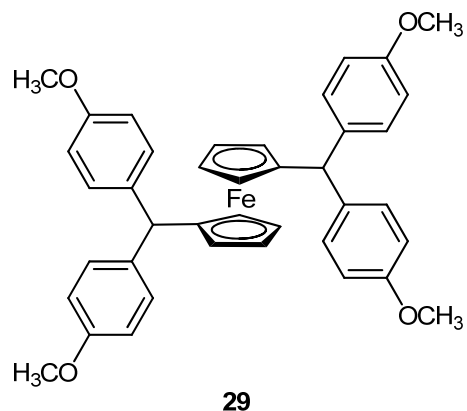
Жауен је са сарадницима синтетисао и серију једноставних неконјугованих дифенолских деривата фероцена (*орто*, *пара*; *мета*, *пара*; *пара*, *пара*- **26**, **27** и **28**, Слика 2.8). Ова једињења имају афинитет за оба типа естрогенских рецептора сличан претходно поменутих дериватима. Она показују значајну цитотоксичност у *in vitro* условима према хормон-независним ћелијским линијама рака простате (PC3) и дојке (MDA-MB231). Ова активност је израженија са PC3, а по активности издваја се *орто*, *пара* дифенолски дериват. Електрохемијска мерења показала су да је цитотоксичност ових једињења у корелацији са лакоћом оксидације фероценил-групе. Ова једињења су знатно мање цитотоксична од фероценских дифенолских деривата бутена.



26: R = *o*-OH, **27:** R = *m*-OH, **28:** R = *p*-OH

Слика 2.8. Структуре неконјугованих дифенил-деривата фероцена (**26**, **27**, **28**)

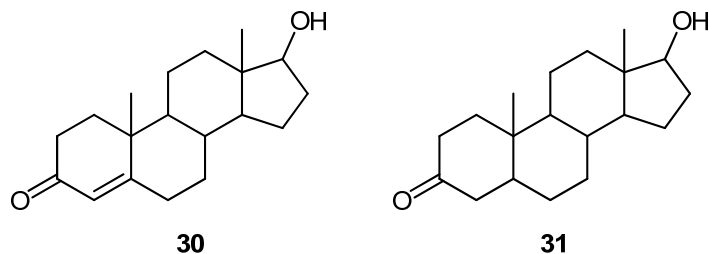
Жауен и сарадници подвргли су фероцен реакцији са метокси-супституисаним бензил- и бензхидрил-алкохолем у присуству трифлуорсирћетне киселине, што је дало метоксибензил- или бензхидрил-фероцене, који су деметиловањем наградили фероценилфеноле, односно бисфеноле.⁸¹ Резултати су показали да деривати бисфенол-фероцена **29** (Слика 2.9) испољавају висок афинитет за оба типа естрогенских рецептора (ER α и ER β).



Слика 2.9. Структура бисфенол-деривата фероцена

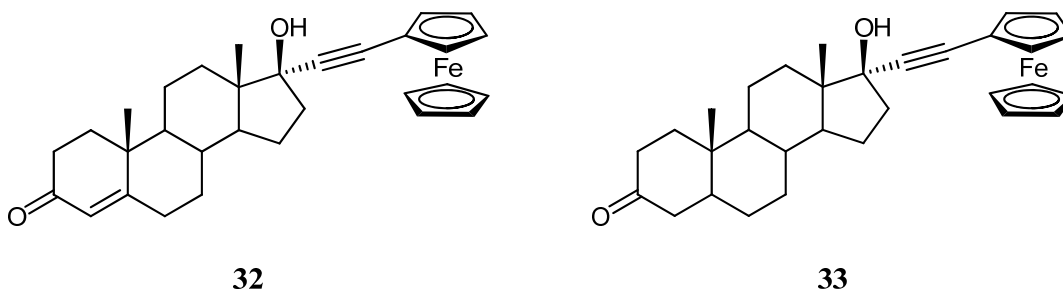
2.1.4 Фероценски деривати андрогена и антиандрогена

Тестостерон (**30**) и његов активни метаболит дихидротестостерон (**31**) (Слика 2.10) могу да изазову малигни раст простате. Отуда се лечење рака простате заснива на употреби антиандрогена, молекула који блокирају хормонално дејство андрогена тако



Слика 2.10. Структуре тестостерона (**30**) и дихидротестостерона (**31**)

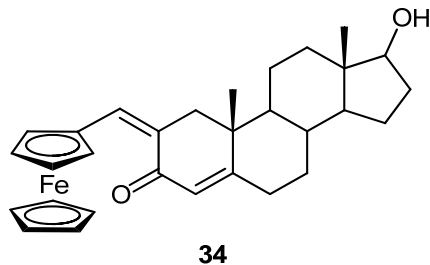
што се везују за рецептор уместо тестостерона. Укључивање фероцена у структуру антиандрогена могло би да доведе до повећања антитуморске активности ових молекула.



Слика 2.11. Фероценил-деривати тестостерона (**32**) и дихидротестостерона (**33**)

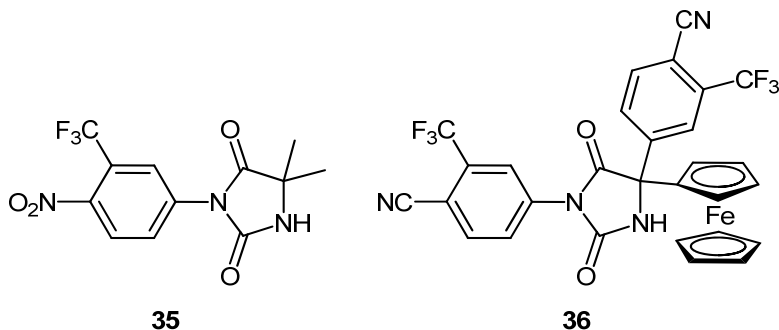
Овим проблемом бавиле су се две групе истраживача. Прво је Жауен са сарадницима увео фероценил-групу у С-17 положај стероидног скелета тестостерона и дихидротестостерона са етинил-супституентом (Слика 2.11). Андрогена активност синтетисаних једињења била је прилично ниска, највероватније зато што рецептор не толерише супституент у положају 17. Међутим, молекули **32** и **33** (Слика 2.11) су показали јаку антипролиферативну активност према хормон-независним РС-3 ћелијама рака простате.⁸²

Маносрои (Manosroi) је са сарадницима спровео сличну студију, у којој је синтетисао дериват тестостерона **34** (Слика 2.12), увођењем фероценил-групе у положај С-2 овог хормона. Иако рецепторска активност овог једињења још увек није испитана, оно је показало високу цитотоксичност (у поређењу са доксорубицином) према HeLa ћелијама.⁸³



Слика 2.12. Фероценил-дериват тестостерона (**34**)

Нулитамид (**35**, Слика 2.13) је нестероидни антиандрогени терапеутски агенс, који се даје пацијентима који болују од рака простате. У покушају да се повећа терапеутска ефикасност овог једињења, синтетисана је серија деривата фероценил-нулитамида.⁸⁴



Слика 2.13. Структуре нулитамида (**35**) и фероценил-аналога овог једињења (**36**)

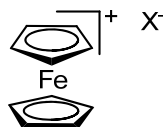
Очекивало се да ће антитуморска активност ових једињења проистећи из њиховог антиандрогеног ефекта, али су она показала необичан ефекат. Једињење **36** показало је

значајну цитотоксичну активност према РС-3 хормон-независним ћелијама рака простате (IC_{50} вредност 5,4 mM), што је директно показало да се његова активност не одвија преко антиандрогенског рецептора.

Неочекивано понашање фeroценских деривата тестостерона, дихидротестостерона и нулитамида – ниска андрогена активност, а висока цитотоксичност према хормон-независним ћелијама рака простате - још увек није јасно објашњено, али делимичан разлог је можда то што фeroценил-група некако спречава везивање ових једињења за одговарајуће рецепторе.

2.1.5 Фeroценијум-соли

Синтеза деривата фeroцена који показују антитуморску активност, а који су растворни у води значајно је привукла пажњу медицинских хемичара.⁸⁵⁻⁸⁷ Неки резултати указују на то да су ова једињења ефикасни антитуморски агенси, у неким случајевима ефикаснији од деривата нерастворних у води.⁸⁸ Пионири у овој области су Копф-Мајер (Körf-Maier) и сарадници, који су открили антитуморску активност фeroценијум-соли.⁸⁹ У оквиру тих истраживања тестирана је активност фeroцена и неких фeroценијум-соли на мишевима оболелих од *Ehrlich ascites* тумора (ЕАТ). Због слабе растворљивости фeroцена у води он је животињама убризган као раствор у пропилен-гликолу и примећено је да нема антитуморску активност према ЕАТ. С друге стране, фeroценијум-соли су растворне у води, па су животињама убризгане у физиолошком раствору. Ефекат третирања фeroценијум-тетрахлорфератима, као што је $[Cr_2Fe]^+[FeCl_4]^-$ (**37a**), био је преживљавање и до 83% животиња, а продужење животног века од 380% у поређењу са негативним (нетретираним тест супстанцама) контролама (Слика 2.14).⁸⁹



37a: $X = [FeCl_4]^-$, **37b:** $X = I_3^-$

Слика 2.14. Структуре фeroценијум-тетрахлорферата **37a** и фeroценијум-тријодида **37b**

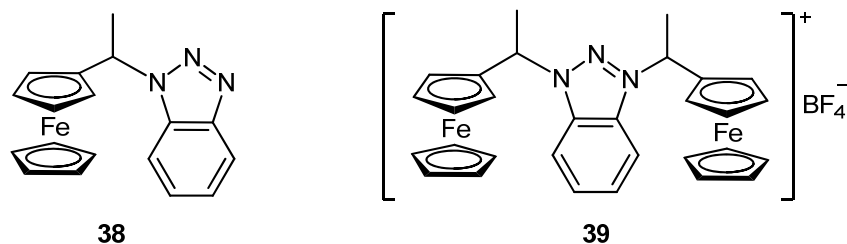
Попова и сарадници су радили на тестирању активности синтетисаних једињења **37a** и **37b** према вирусу *Rauscher* леукемије. Њихови резултати су показали да је фeroценијум-тријодид (**37b**) ефикасан против ове болести, а да $[Cr_2Fe]^+[FeCl_4]^-$ (**37a**)

није показао такву активност (Слика 2.14).⁹⁰ Ово указује на јаку зависност антитуморске активности фероценијум-соли од врсте анјона и рака.

Претпоставља се да би фероценска једињења могла да се оксидују у ћелијама преко нормалних метаболичких процеса и да, онда, фероценијум- и неутрални фероценски деривати заједно испољавају антипролиферативну активност.^{91, 92} Механизам деловања фероценијум-соли могао би да обухвата и генерисање радикала Фентоновим (Fenton) путем што узрокује оштећење ДНК и апоптозу ћелија.^{71, 93, 94}

2.1.6 Конјугати фероцена са неким биолошки активним молекулима

Сњегур (Snegur) и сарадници синтетисали су серију деривата триазола који садрже језгро овог металоцена (Слика 2.15) и испитали њихов утицај на раст ћелија тумора и токсичност у *in vivo* условима.⁹⁵⁻⁹⁷ Испоставило се да животиње добро подносе третман овим једињењима, а која показују нижу токсичност у односу клинички употребљаване лекове. На третираним мишевима није запажена било каква видљива промена, као ни промена на унутрашњим органима.^{95, 96}

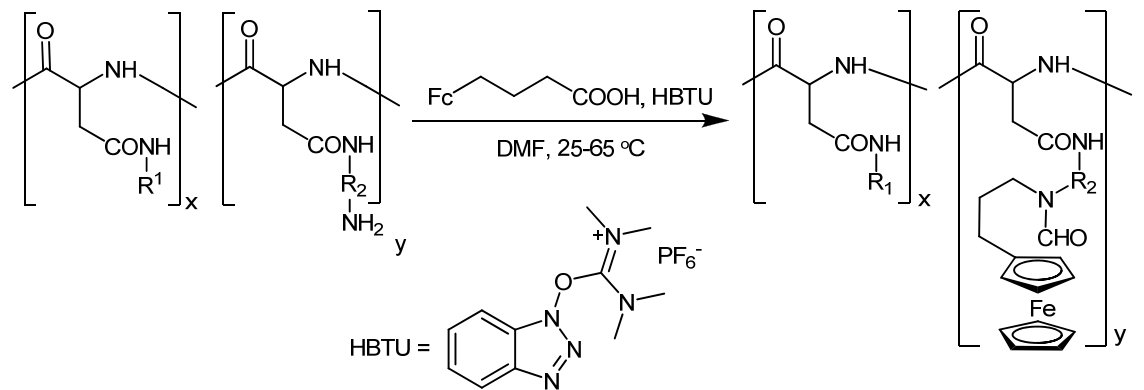


Слика 2.15. Два примера из серије фероценилалкилтриазола који су активни према солидним туморима (који не садрже цисте или течне делове)

Најбоље резултате показало је једињење **38** против солидних тумора, показујући инхибицију раста тумора и од 100%. Успешно деловање једињења **38** објашњава се следећим чињеницама:⁹⁵

- хидрофилна бензотриазолил-група обезбеђује транспорт у воденој средини, а липофилна фероценил-група омогућава пропустљивост мембране;
- фероценил-група је способна да формира јонске везе (након оксидације до фероценијум-јона), док триазолил-група при цепању ДНК може да формира водоничне везе са фосфатним групама;
- планарни хетероциклични прстен и гломазна фероценил-група могу да се уметну између равни хетероцикличних азотних база ДНК (интеркалирају);

Табела 2.1. Синтеза конјугата фероцена и полиаспартамида



Ознака носача	R ₁	R ₂	Једињење
40-C			40
41-C			41
42-C			42
43-C			43
44-C			44
45-C		Директно везивање	45
46-C			46
47-C			47
48-C			48

Нојзе (Neuse) и сарадници⁹⁸⁻¹⁰⁵ су синтетисали конјугате фероцена са полиаспартамидом користећи различите „линкере“ да повежу хидрофилни (полиаспартамид) и липофилни фрагмент (фероцен) (40-48, Табела 2.1) и испитали њихову цитоксичност према ћелијама рака дебелог црева. Као линкери коришћени су алифатични амидни и естарски фрагменти, подложни хидролизи под физиолошким условима. Ова једињења добијају се реакцијом 4-фероценилбутерне киселине са бочном амидном,⁹⁸ односно хидроксилном групом полиаспартамида.⁹⁹

Такође је синтетисано и једињење 49 (Схема 2.5), полазећи од полиамида 49-С. Испитивањем физичких особина ових једињења показало се да су она добро растворна у води, а сматра се да су за то одговорне присутне функционалне групе (терцијарне

амино групе у бочном ланцу код једињења **40-45**, бочне хидроксилне групе код једињења **46-48** и олиго-сегменти - етилен-оксидни фрагменти унутар ланца код једињења **49**).

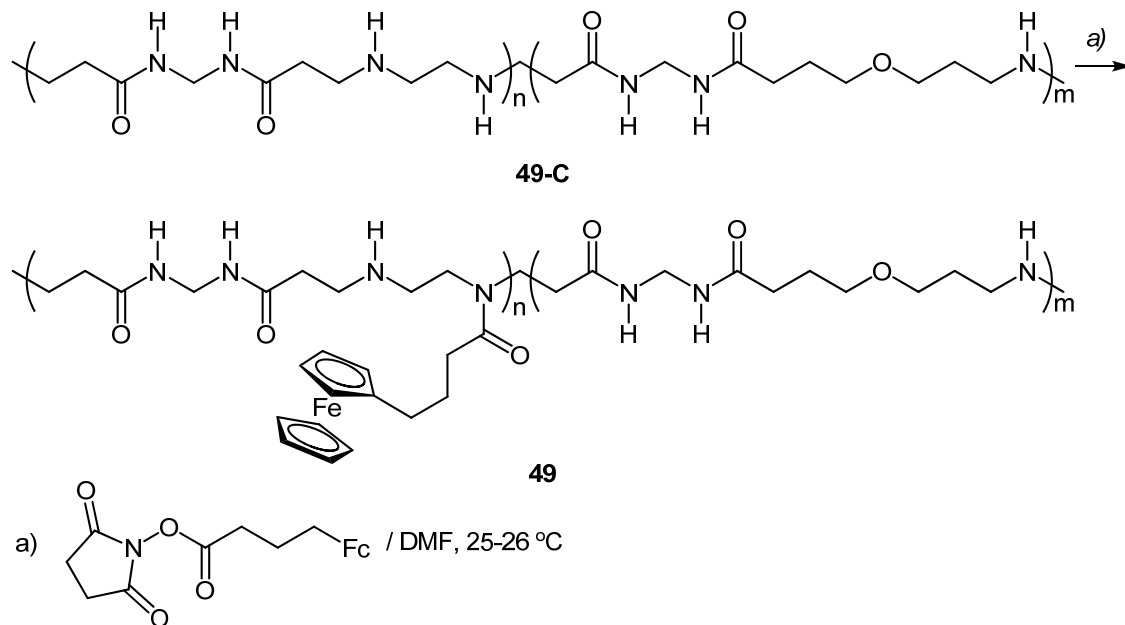
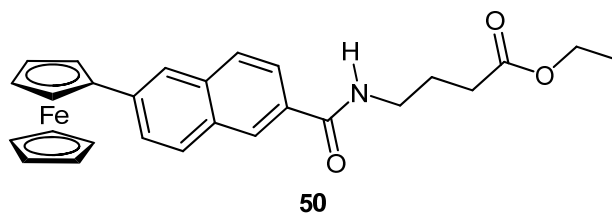


Схема 2.5. Синтеза конјугата фероцена **49**

Процењена је антипролиферативна активност синтетисаних конјугата **40-49** на ћелијској линији Colo и ради поређења на HeLa линији. Утврђено је да већина конјугата инхибира раст обе врсте ћелија, при чему су се конјугати **40-45** и **49** показали активнијим.

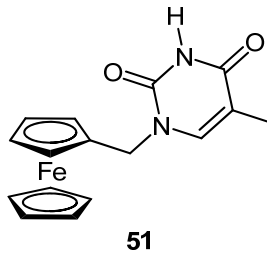
Недавно је синтетисана серија једињења – деривата фероцена чија структура обухвата три кључне компоненте: (а) фероценил-групу, (б) конјуговани део који се оксидује на нижем потенцијалу од фероценил-групе, и (в) дериват пептида који може да интерагује са биомолекулима преко секундарних интеракција, као што су водоничне везе.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ Сви добијени фероценил-пептиди тестирани су у *in vitro* условима против ћелијске линије H1299 (хумане ћелије рака плућа). Већина од њих показала је значајну



Слика 2.16. Структура фероценил-пептида **50**

активност, тј. за њих су одређене ниске IC_{50} вредности. Посебно, етил-естар 6-фероценил-2-нафтамидобутерне киселине (**50**, Слика 2.16) показао већу активност у *in vitro* условима (ниска вредност IC_{50}) од цисплатине.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹

Потенцијалне антитуморске особине деривата нуклеозида и самих нуклеинских база које садрже фероценско језгро биле су предмет изучавања неколико истраживачких група.^{110, 111} Тако су Сименел (Simenel) и сарадници синтетисали серију фероценил-деривата тимина, аденина, цитозина и јодцитозина.¹¹⁰ Из овог низа издваја се 1-*N*-фероценилметилтимин (**51**, Слика 2.17), чија је антитуморска активност према неким врстама тумора код животиња (као што су карцином Са755, меланом В16 и Lewis-ов карцином плућа) проучавана у *in vivo* условима. На пример, значајна је његова антитуморска активност према карциному Са755 (70% инхибиције раста ћелија у поређењу са контролном).

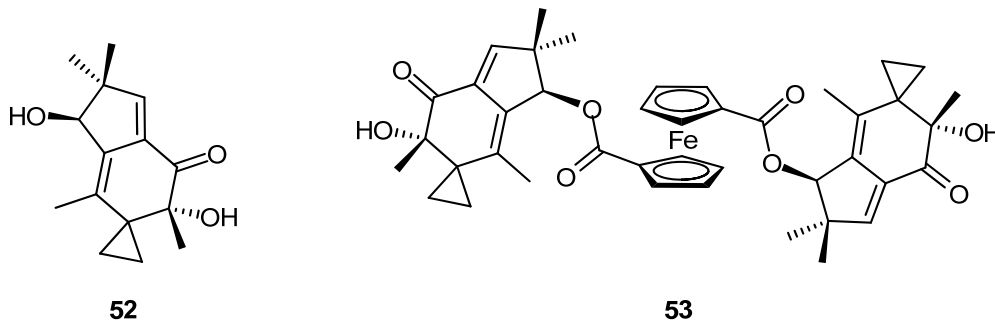


Слика 2.17. Структура фероценил-деривата тимина **51**

Примећен је, такође, синергетски ефекат једињења **51** и добро познатог антитуморског лека циклофосфамида на антитуморску активност према карциному Са755.¹¹⁰

Илудин М (**52**, Слика 2.18) је цитотоксин који припада групи сесквитерпена пронађених у неким гљивама.¹¹² Мада су илудини јако активни према разним врстама тумора, екстремна токсичност спречава њихову клиничку примену.¹¹² Неки семисинтетски деривати илудина са смањеном токсичношћу тренутно су у фази II клиничких испитивања према неким врстама рака, укључујући рак простате, јајника, панкреаса, бубрега, дојке и плућа.^{113, 114} У тежњи да повећају терапеутски индекс илудина М (као и специфичност према одређеним ћелијским линијама), Шоберт (Schobert) и сарадници синтетисали су његове естре са фероцен-1,1'-дикарбоксилном и фероценкарбоксилном киселином.¹¹⁵ Показало се да је токсичност за немалигне фибробласте бис(илуидинил-М)-фероцен-1,1'-дикарбоксилат (**53**, Слика 2.18) далеко мања, а селективност према туморима и специфичност према трансформисаним ћелијским линијама знатно већа него у случају илудина М. Ово побољшање

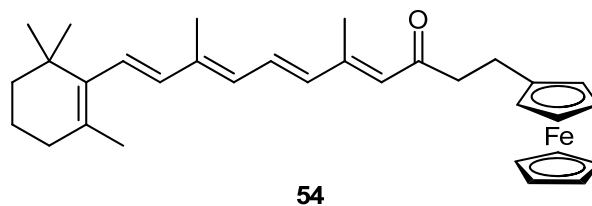
делимично потиче од заштите енонског система илудина М од напада глутатиона, коју обезбеђује фероценско језгро.¹¹⁵



Слика 2.18. Структура илудина М (52) и фероценил-деривата овог једињења 53

Ретиноиди обухватају активне метаболите витамина А (ретинол) и играју важну улогу у расту и развоју кичмењака, помажући диференцијацију ћелија, развој ембриона, одговор имуног система и репродукцију.¹¹⁶ Неке *trans*-ретинске киселине тренутно се користе у лечењу дерматолошких поремећаја и као хемотерапеутски агенси против различитих тумора. Њихово деловање заснива се на везивању и активацији рецептора ретинске киселине (RARs) или X рецептора ретиноида (RXRs).¹¹⁷

У настојању да се побољша антитуморска активност ове групе једињења, припремљени су неки деривати фероцена (једињење 54, Слика 2.19), а њихова антипролиферативна активност изучена је на ћелијским линијама А549 (хумане ћелија рака плућа), ВЕЛ7404 (рака јетре) и Тса (рака језика).⁷⁴ Мада су резултати показали да је антипролиферативна активност фероценил-аналога већа од активности саме 13-*cis*-ретинске киселине, нађене IC_{50} вредности су, ипак, скромне (19-40 μ М).⁷⁴



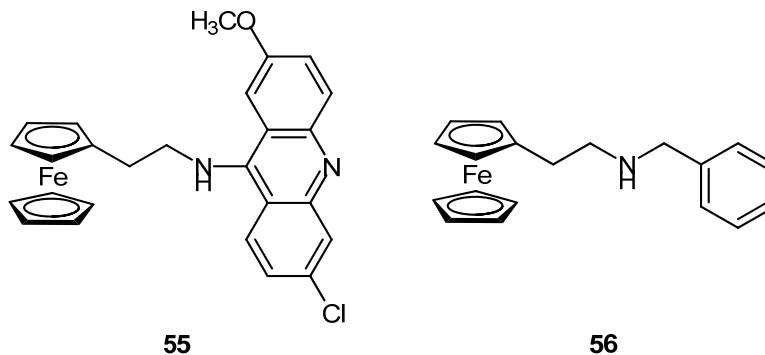
Слика 2.19. Структура фероценил-деривата ретиноида 54

2.1.7 Фероценски деривати ДНК-интеркалатора

Везивање фероценил-групе за ДНК-интеркалаторе представља начин да се ова група приближи ДНК и тако дође у положај подесан да је оштети или да убије ћелију. Онг (Ong) и сарадници синтетисали су једињење 55 (Слика 2.20) везивањем фероцена за молекул акридина (ДНК-интеркалатор), и поредили његову антитуморску активност

са активношћу аналога фероцена који не садрже акридинил-групу (једињење **56**, Слика 2.20).⁷⁵

Тестови у *in vitro* условима показали су да фероценски дериват акридина **55** испољава високу токсичност према четири ћелијске линије канцера, док је једињење **56** неактивно. Главни разлог те неактивности јесте немогућност фенол-деривата **56** да се вежу за ДНК.

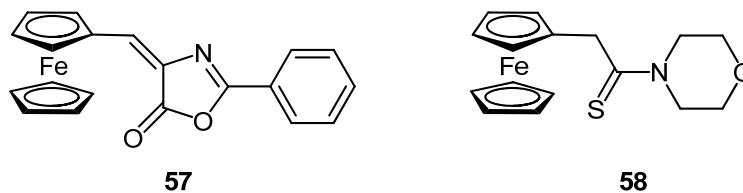


Слика 2.20. Структуре фероценил-једињења везаних за акридин (**55**) и бензил-групу (**56**)

2.1.8 Различити антитуморски деривати фероцена

Топоизомеразе (тип I и II) су ензими који омогућавају расплитање и поновно уплитање ДНК, како би се олакшала њихова репликација и омогућила контрола синтезе протеина. У нормалним ћелијама активност топоизомеразе II је строго контролисана, док је њен ниво при брзој деоби трансформисаних ћелија веома висок.¹¹⁸ Ова разлика у количини/активности топоизомеразе између здравих и трансформисаних ћелија чини ове ензиме потенцијалним метама антитуморских агенаса.

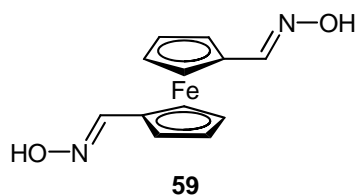
Кондапи (Kondapi) и сарадници синтетисали су серију деривата фероцена и испитали њихове инхибиторске особине према топоизомерази II.^{119, 120} Нађено је да су фероценски азлактон **57** и 2-фероценилметил-1-морфолино-1-етантион (**58**) активнији од осталих једињења која су синтетисали.¹²⁰ Резултати указују на то да два једињења реагују са топоизомеразом II и инхибирају њену активност узрокујући бројне генетске промене које на крају воде до умирања малигне ћелије.¹²⁰



Слика 2.21. Деривати фероцена који инхибирају топоизомеразу II

Иста група истраживача нашла је да једињење **59** (Слика 2.22) показује антипролиферативну активност према неколико линија хуманих ћелија рака, посебно према Colo 205 (аденокарцином дебелог црева).¹¹⁹

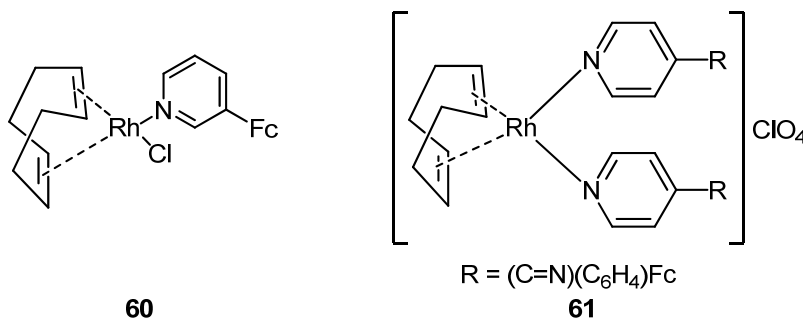
Механизам деловања ових једињења није баш сасвим јасан, што се нарочито односи на улогу фероценил-групе. Аутори предлажу два суштински другачија механизма инхибиције активности топоизомеразе II једињењима **57** и **58**, сматрајући да фероценски азлактон инхибира активност ензима преко формирања разградивог комплекса (ДНК + топо II + дериват фероцена), а да морфолински дериват конкурише грађењу АТП и тако инхибира каталитичке активности ензима.



Слика 2.22. Структура оксима 1,1'-((хидроксиимино)метил)фероценилалдехида

Што се тиче деловања једињења **59**, претпоставља се да се ензим и једињење **59** везују преко хетероатома алдоксимских група.

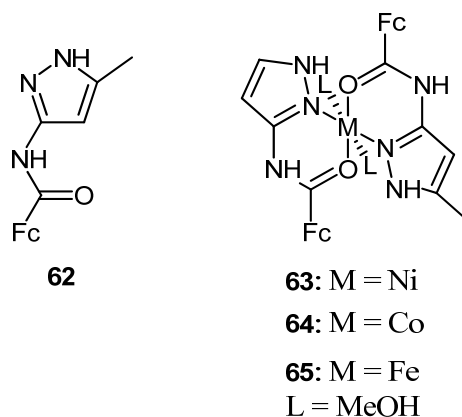
Постоји значајан број једињења која у свом саставу садрже фероценско језгро и функционалне групе (тј. хетероатоме) са електрон-донорским особинама, па представљају подесне лиганде (често полиидентатне) за комплексирање са јонима прелазних метала; за нека од њих испитана је антитуморска активност. Тако су, на пример, Раџпут (Rajput) и сарадници¹²¹ припремили серију фероценских деривата пиридина и фенилпиридина и направили њихове комплексе типа $[MCl(CO)_2(L)]$, $[M(cod)(L)_2]ClO_4$ и $[M'Cl_2(L)_2]$, где је $M = Rh$ или Ir , $cod = 1,5$ -циклооксадиен, $M' = Pt$ или Pd , а L један од поменутих лиганата.



Слика 2.23. Два примера из серије комплекса који садрже фероцен, а која су показала значајну цитотоксичну активност

Неколико синтетисаних комплекса показало је значајну цитотоксичну активност према канцерогеним ћелијама WHCO1, при чему нарочито треба истаћи једињења **60** и **61** (Слика 2.23).¹²¹

Крац (Kraatz) и сарадници синтетисали су фeroценски дериват пиразола **62**,¹²² које лако може да се координује са јонима различитих прелазних метала. Ова група истраживача направила је и детаљно описала комплексе овог лиганда са јонима гвожђа, кобалта и никла (**63**, **64** и **65**, Слика 2.24). Испитана је њихова цитотоксичност и показало се да су хумане ћелије аденокарцинома (MCF-7) осетљиве на све ове комплексе, и да је најактивнији комплекс кобалта. Занимљив је налаз да цитотоксичност ових комплекса опада са порастом редокс потенцијала ($E_{1/2}$) метала (низ цитотоксичности: Co > Ni > Fe; низ редокс потенцијала: Co < Ni < Fe).

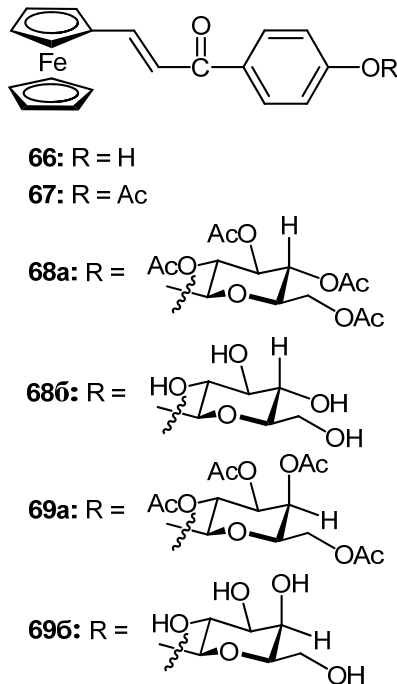


Слика 2.24. Фeroценски дериват пиразола (**62**) и комплекси настали његовом координацијом са јонима гвожђа, кобалта и никла (**63**, **64** и **65**)

Сохар (Sohar) и сарадници¹²³ су синтетисали 3-фeroценил-1-(*p*-хидроксифенил)-халкон (**66**, Слика 2.25), а потом га ацетиловали и гликозиловали перацетилованим глукозил- и галактозил-бромидом. Оба добијена перацетилована гликозида (**68a** и **69a**) подвргнута су хидролизи (до деривата **68b** и **69b**), а једињење **68** је у реакцији са неким арилхидразинима дало деривате са дихидропиразолским прстеном (чијом оксидацијом су добијени одговарајући пиразоли).¹²³

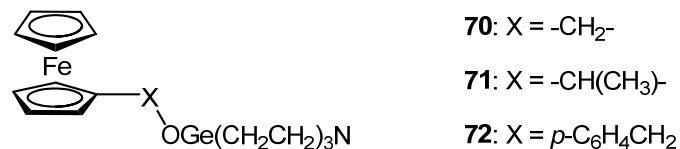
In vitro антитуморска активност против линије хуманих ћелија HL-60 испитана је за сва једињења и нађено да једињења **66**, **67**, **68**, и **69** (Слика 2.25) показују добар антитуморски ефекат.

Испитана је *in vitro* антитуморска активност ових једињења против KB и Bel-7402 туморских ћелија и нађено да **66** и **68** поседују потенцијалну антитуморску активност против KB ћелија.



Слика 2.25. Структура 3-фероценил-1-(*p*-хидроксифенил)-халкона (**66**) и његових деривата **67**, **68a**, **68b**, **69a**, **69b**

Овде ће бити поменути још и резултати које су објавили Чен (Chen) и сарадници,¹²⁴ који су припремили органогерманијумове деривате **70-72** (Слика 2.26).



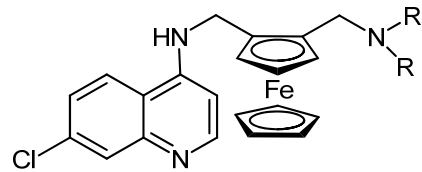
Слика 2.26. Фероценил-деривати органогерманијумових једињења **70-72**

2.2 Деривати фероцена као антималаријски агенси

Маларија представља једну од најпроблематичнијих паразитских инфекција у свету, а борба против ње сврстава се међу главне развојне изазове са којима се суочава велики део света, а нарочито неке од најсиромашнијих земаља. Она тренутно представља приоритетну болест међу тропским болестима за Светску здравствену организацију (WHO). Према последњим проценама, маларија погађа само нешто мање од две и по милијарде људи (око 40% светске популације), а више од 100 земаља је у опасности. Њу код људи изазивају четири врсте паразита: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*; ове врсте су раширене по целом свету, а посебно у Африци.

Најефикаснији лекови против маларије су хлорохин и мефлохин и кинин.¹²⁵⁻¹²⁷

Нажалост, најопаснији паразит, *P. falciparum*, постао је отпоран на дејство ових лекова, па је синтеза нових деривата, а међу њима и оних фeroцена, антималаријских агенаса привукла пажњу великог броја истраживача.^{43, 44, 128-135} Фeroхински деривати **73**, **74**, **75** и **76** (Слика 2.27) су нова антималаријска једињења, тренутно у фази клиничких испитивања.¹³⁶



73: R = H

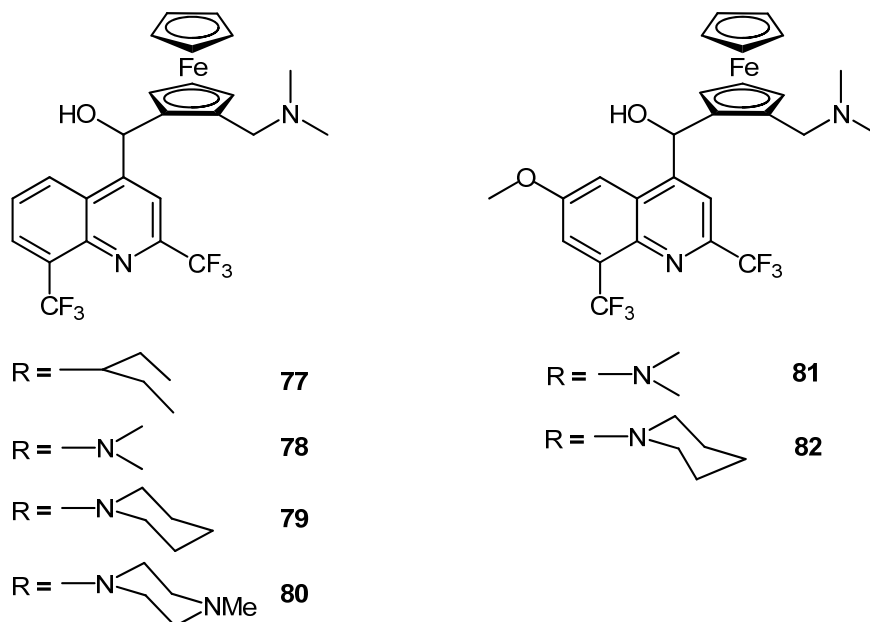
74: R = Me

75: R = Et

76: R = t-Bu

Слика 2.27. Неколико примера деривата фeroхина (**73-76**)

Фeroхин садржи фeroценско језгро, а дизајниран је да се превазиђе отпорност паразита на хлорохин.^{135, 137} Показало се да је фeroхин заиста активнији од хлорохина у инхибицији раста соја *P. falciparum* у *in vitro* и *P. berghei* у *in vivo* условима.^{130, 131, 138} Фeroхин је, такође, показао 22 пута већу *in vivo* активност код мишева заражених *P. berghei* и *P. yoelii* NS паразитима, при чему није примећена значајнија токсичност.

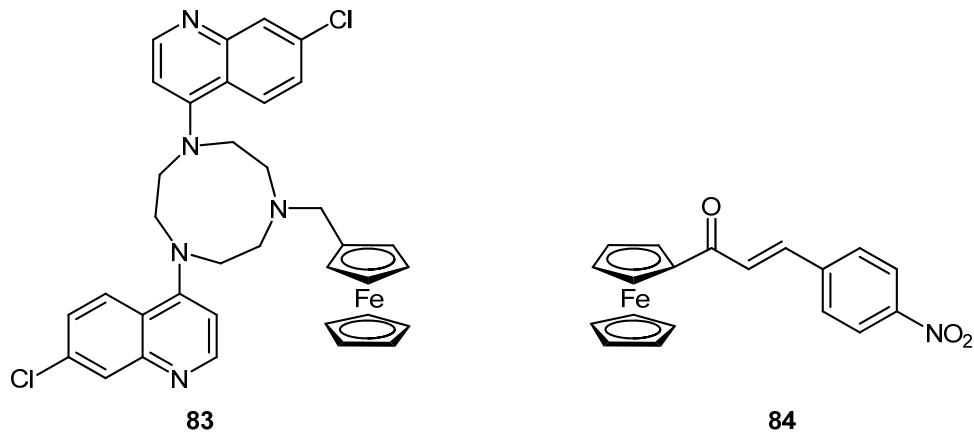


Слика 2.28. Неколико примера фeroценил-аналога мефлохина и кинина (**77-82**)

Биот (Biot) и сарадници¹³³ су припремили серију фeroценил-аналога мефлохина и кинина, чија је структура и стереохемија опонаша структуру и стереохемију матичних лекова (Слика 2.28).

Ова једињења су тестирана на сојеве *P. falciparum*, осетљиве (HB3) и отпорне (Dd2) на хлорохин и мефлохин, али се показало да деривати фeroцена (једињења **77-82**, Слика 2.28) испољавају нижу антималяријску активност од мефлохина и кинина.

Синтетисан је и изванредан број деривата триазациклонона који садрже фeroценско језгро и испитана њихова активност према овим сојевима.¹³⁹ Нађено је да је најактивнији 7-хлор-4-[4-(7-хлор-4-хинолил)-7-фeroценилметил-1,4,7-триазацикло-нонан-1-ил]хинолин (**83**, Слика 2.29), који је показао значајну антималяријску активност у *in vitro* условима према соју Dd2, који је отпоран на деривате хлорохина.¹³⁹

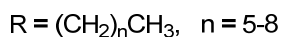
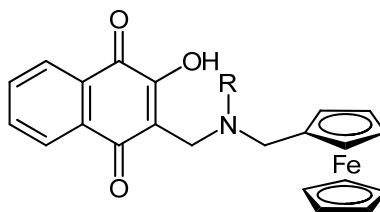


Слика 2.29. Фeroценил-дериват триазациклонона (**83**) и халкона (**84**)

Го (Go) и сарадници^{140, 141} су припремили серију фeroценил-халкона и испитали њихову активност у *in vitro* условима према *P. falciparum*. 1-Фeroценил-3-(4-нитрофенил)проп-2-ен-1-он (**84**, Слика 2.29) је показао највећу активност, а сматра се да положај фeroценил-групе и поларност енонског система утичу на лакоћу оксидације Fe^{2+} у фeroцену, побољшавајући, тако, антиплазмодијалну активност.

Увођење фeroценил-групе у молекулу халкона побољшава његову улогу у процесима који укључују „квенчовање“ и генерисање слободних радикала. На основу тога требало би да фeroценско језгро доприноси побољшању антиплазмодијалних активности фeroценил-халкона учешћем у редокс процесима, али на степен тог побољшања утичу и друге физичко-хемијске особине, као што су липофилност, поларност и планарност молекула.

Броккард (Brocard) и сарадници¹⁴² описали су синтезу 14 фeroценил-аминохидроксинофтохинона, полазећи од хидроксинофтохинона. Активност ових нових деривата фeroцена тестирана је *in vitro* према два медицински значајна апикомплексанска паразита (*Toxoplasma gondii* и *P. falciparum*), као и против сојева који су отпорни на атовакин (*T. gondii*) и хлорохин (*P. falciparum*). Три синтетисана деривата фeroценил-атовакина **85** (Слика 2.30), који се састоје од језгра хидроксинофтохинона, амино(фeroценилметил)-групе и алифатичног ланца са шест до осам угљеникових атома, показала су значајну активност према паразиту *T. gondii*.



85

Слика 2.30. Фeroценил-деривати атовакина (**85**)

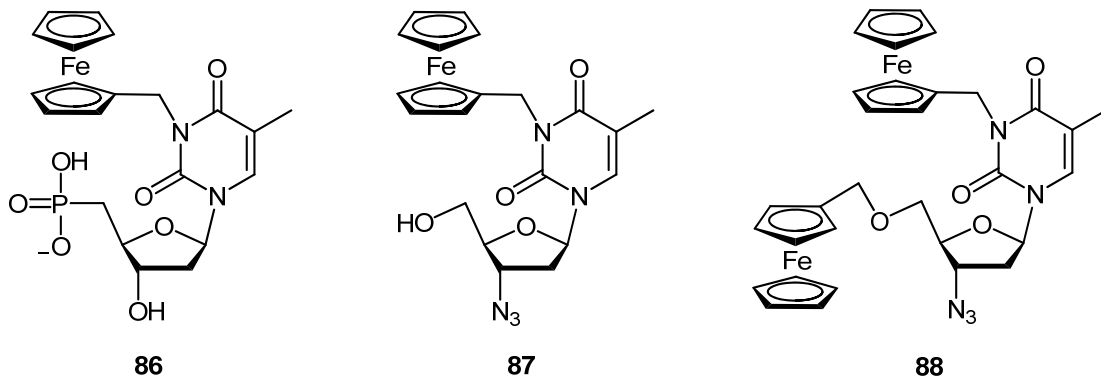
Фeroхини, иако су изведени из хлорохина, показују активност и према неким сојевима који су отпорни на хлорохин. Истраживање активности фeroхина, као једног од најактивнијих антималярика, показала су да је механизам њиховог деловања исти као механизам деловања хлорохина.¹⁴³ Тај механизам највероватније обухвата хематин као мету лека, као и инхибицију формирања хемозоина. Међутим, базност и липофилност фeroхина значајно се разликује од оних код хлорохина. Липофилност ове две групе једињења слична је при рН вредности 5,2, али се изразито разликује при рН 7,4.

Осим тога, *pKa* вредности фeroхина нешто су ниже од вредности хлорохина. Ово указује на мању вакуоларну акумулацију фeroхина у односу на хлорохин. Рендгеноструктурна анализа фeroхина указује на присуство јаке интрамолекулске водоничне везе између 4-амино-групе и терминалног N-атома. Ово, као и електрон-донорски карактер фeroценил-групе, вероватно објашњава снижену вредност *pKa*. Занимљиво је да се смањена акумулација овог једињења, која произлази из његове ниже базности, делимично надокнађује јачом инхибицијом β -хематина.

2.3 Деривати фероцена као анти-HIVагенси

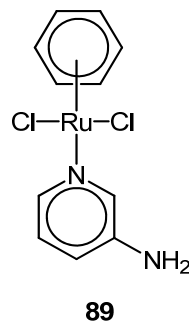
Кампдоре (Champdore) и сарадници су синтетисали деривате хетероцикличних база које садрже фероценилметил-групу и испитали њихову активност против HIV-1, HBV (хепатитиса В), YFV (жута грозница), BVDV (вирусна дијареја говеда) и неколико врста бактерија.¹⁴⁴ Према њиховим резултатима, само једињења која садрже тимин **86-88** (Слика 2.31) показују значајну цитотоксичну активност против МТ-4, ћелија заражених HIV-ом. Фероценил-деривати 3'-деокси-3'-азидотимидина, **87** и **88**, једини су показали активност против HIV-1, али 10 до 300 пута мању од референтног лека 3'- α -азидотимидина (AZT).

Утврђено је да је за репликацију HIV-1 неопходна активност топоизомеразе II и да до фосфориловања ензима долази у раној фази овог процеса.



Слика 2.31. Примери фероценил-деривата тимина (**86-88**) који су показали значајну цитотоксичну активност против МТ-4 ћелија

Кондапи и сарадници⁴⁶ су недавно изучавали деловање три инхибитора топоизомеразе II – једињења **57** и **58** (Слика 2.21) и комплекса рутенијума **89** (Слика 2.32) - на деобу ћелија и на различите догађаје у циклусу HIV-1 репликације.



Слика 2.32. Комплекс са значајном анти-HIV активношћу (против изолата HIV-1_{93IN101} у ћелијској линији Sup-T1)

Ћелијска линија неуробластома (са прекомерном експресијом топоизомеразе II- β) осетљивија је на деловање ових једињења од ћелијске линије Sup-T1. Сва три инхибитора топоизомеразе II показују значајну анти-HIV активност при наномоларним концентрацијама против изолата HIV-1_{93IN101} у ћелијској линији Sup-T1. Резултати су показали и да ови деривати фероцена у потпуности инхибирају провирусну синтезу ДНК и формирање пре-интеграционог комплекса. Користећи реакцију ланчаног умножавања (PCR) и технику “western blot“ показано је да су оба облика топоизомеразе присутна у пре-интеграционим комплексима, што указује на значај њихове улоге у HIV-1 репликацији.

Наши радови

3 Синтеза биолошки активних хетероцикличних једињења која садрже фероцен

Први покушаји примене фероцена и његових деривата у медицини били су неуспешни,¹⁴⁵ али то није обесхрабрило органске и медицинске хемичаре и биохемичаре да наставе рад на синтези нових деривата овог једињења који би могли имати извесну биолошку активност. Показало се да та очекивања нису била без основа, јер се данас зна да бројни деривати овог металоцена испољавају различите биолошке активности, а неки су на прагу клиничке примене.⁴⁸ Иако се хемија фероцена није развијала само због тог циља, он је био један од веома важних подстицаја на синтезу многобројних једињења ове класе. Идеја-водиља највећег броја тих синтеза јесте формална замена неке арил- (или какве друге) групе (или више њих) у молекулу једињења које испољава извесне особине (нпр., показује одређену биолошку активност), у очекивању да те особине постану још израженије. У већини случајева нема сасвим поузданих параметара на основу којих би могло да се предвиди да ли ће се то и десити, али се може десити и да добијено једињење показује неке особине које „матично“ нема. Ипак, не свде се сва та испитивања на насумичне синтезе и тестирања биолошке активности производа, јер чак и нека квалитативна разматрања могу да усмере правац истраживања. На пример, јасно је да фероценил-група чини сваки молекул у чијој изградњи учествује липофилнијим, затим подложним лакој оксидацији (видети Општи део, страна 6) итд., а могућа су чак и нека теоријска израчунавања.

Као што је у Уводу речено, предмет истраживања ове дисертације јесте синтеза хетероцикличних једињења која садрже фероценско језгро која би, по аналогји са одговарајућим нефероценским дериватима, требало да буду биолошки активна. Зато ће сва синтетисана једињења бити дата одговарајућим специјализованим лабораторијама, где ће бити оцењено да ли су интересантна за медицинску хемију.

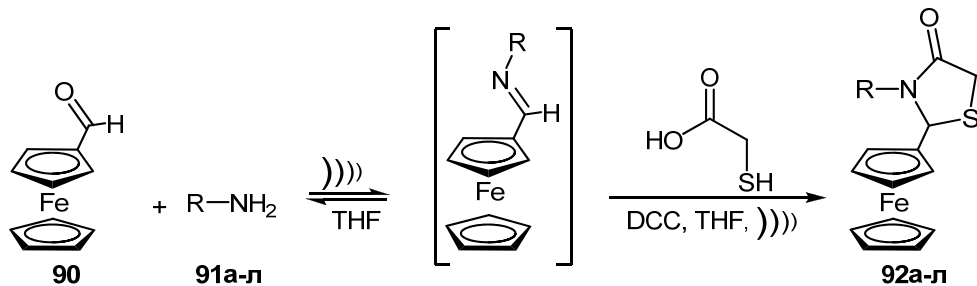
3.1 2-Фероценил-1,3-тиазолидин-4-они

Међу бројним методама за синтезу 1,3-тиазолидин-4-она које су описане у литератури,^{146, 147} чини се да је реакција α -меркаптокарбоксилних киселина, која је позната више од шест деценија,^{148, 149} једна од најподеснијих. За ову реакцију, чије је

извођење веома једноставно, уз коришћење лако доступних супстрата, постоје три поступка. У првом се користи реакција α -меркаптокарбоксилних киселина и имиња који су добијени у одвојеним експериментима;¹⁴⁸ на овај начин синтетисано је неколико 2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-она у ниском приносу (1,6-10,8%).¹⁵⁰ Други начин представља континуални процес у коме се, уз одвођење воде, прво синтетизују имиња који се у истом растварачу подвргавају реакцији са α -меркаптокарбоксилним киселинама.¹⁴⁹ Трећи метод заснива се на трокомпонентној (алдехид, амин и α -меркаптокарбоксилна киселина), *one-pot* реакцији, уз примену одговарајућег дехидратационог реагенса.¹⁵¹⁻¹⁵³ За ова истраживања одабран је трећи приступ.

3.1.1 Синтеза и карактеризација

Полазни супстрати за синтезу циљних *N*-супституисаних 2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-она (**92а-л**, Схема 3.1) јесу фероценалдехид (FcCHO, **90**), одговарајући примарни амини (**91а-л**) и тиогликолна киселина; *N,N'*-дициклохексилкарбодимид (DCC) у тетраhydroфурану употребљен је као дехидратациони реагенс.



91 и 92	R-
а	C ₄ H ₉
б	C ₅ H ₁₁
в	C ₆ H ₁₃
г	C ₈ H ₁₇
д	C ₁₁ H ₂₂
ђ	C ₁₆ H ₃₃
е	2-(4-CH ₃ OC ₆ H ₄)C ₂ H ₅
ж	C ₆ H ₅ CH ₂
з	2-C ₄ H ₃ OCH ₂
и	2-C ₄ H ₃ SCH ₂
ј	C ₆ H ₅
к	3-CH ₃ C ₆ H ₄
л	4-CH ₃ C ₆ H ₄

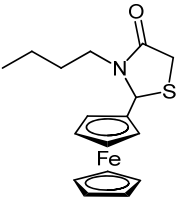
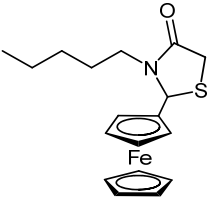
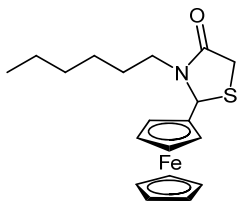
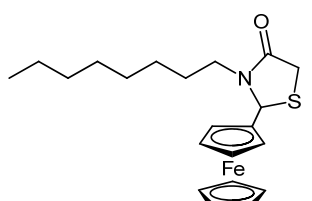
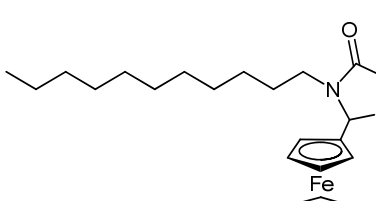
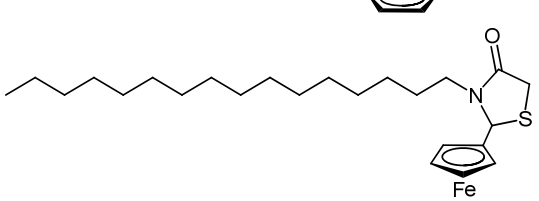
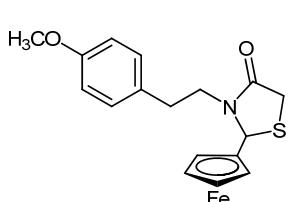
Схема 3.1. Синтеза 2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-она (**92а-л**)

У литератури је описана примена ове методе за аналогна фенил једињења,^{151, 153} при чему су аутори нашли да се најбољи резултати постижу кад се реактанти употребе у односу амин/алдехид/меркаптокиселина = 1:2:3. Под тим условима циљна једињења се добијају у приносима који се крећу „од добрих до врло високих“ у односу на амин. Ипак, то значи да је максималан принос у односу на алдехид који овим поступком може де се оствари – 50%, а у поменутом случају^{151, 153} он је најчешће био знатно нижи. Према пракси органских хемичара, принос у синтетичкој реакцији рачуна се у односу на најскупљу компоненту (реагенс), па са тачке гледишта ових истраживања поступак није довољно ефикасан, имајући у виду да је супстрат **90** у овој синтези најскупља супстанца. Због тога је током ових истраживања реакција детаљно изучена у циљу налажења реакционих услова који би омогућили најповољнију синтезу жељених молекула **92a-л** (тј. услове под којима се остварује највиши принос ових једињења у односу на алдехид **90**). Као резултат тих истраживања нађено је да су следећи реакциони услови најбољи за синтезу тиазолидинона **92a-л**: излагање смеше реактаната у односу **90/91a-л**/тиогликолна киселина = 1:1:2 ултразвучним таласима. Одговарајући *N*-супституисани 2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-они (**92a-л**, Схема 3.1) добијени су у приносима (у односу на **90**) који се крећу од умерених до врло високих, као што је приказано у Табели 3.1.

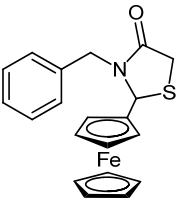
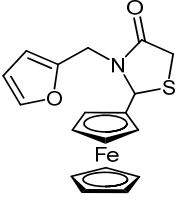
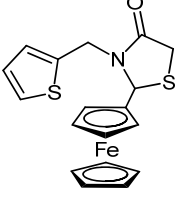
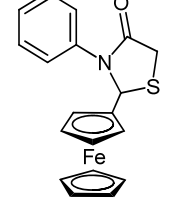
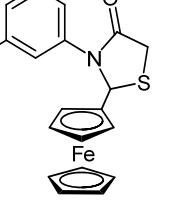
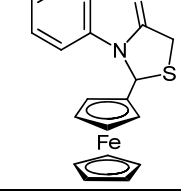
Спектроскопски подаци (IR, UV-Vis, MS, ¹H и ¹³C NMR) једињења **92a-л** у потпуној су сагласности са очекиваним структурама.^{7, 154-160} Тако, у IR спектрима се уочавају јасно изражене траке које потичу од карактеристичних вибрација C=C, Csp²-H и C=O везе, као и симетричних деформација тиазолидинске CH₂-групе.¹⁵⁵ Траке специфичне за поједине функционалне групе неких од добијених једињења такође су уочене (арил, метил, метокси итд.).

¹H NMR спектри свих једињења садрже сигнале типичне за моносупституисане фероцене: дублет триплета или мултиплет (dt или m) на око 4,4 ppm, мултиплет на око 4,3 ppm и синглет на око 4,2 ppm); понекад се ова два сигнала преклапају. Такође је за ове спектре карактеристичан АВХ систем који се приписује метинским (на ~5,34-5,90 ppm) и метиленским протонима (на ~3,60-3,81 ppm) тиазолидиноноског прстена.¹⁵⁶ У принципу, присуство фероценил-група помера сигнале ових протона ка јачем пољу у поређењу са 2,3-диарил-1,3-тиазолидин-4-онима и 1-алкил-2-арил-1,3-тиазолидин-4-онима.^{156, 157} Сигнали који се у ¹³C NMR спектрима ове серије једињења јављају на

Табела 3.1. Синтеза тиазолидинона 92а-л

Број	Амин	Производ	Принос (%)
1	91a		71
2	91б		78
3	91в		72
4	91г		71
5	91д		90
6	91ђ		62
7	91е		82

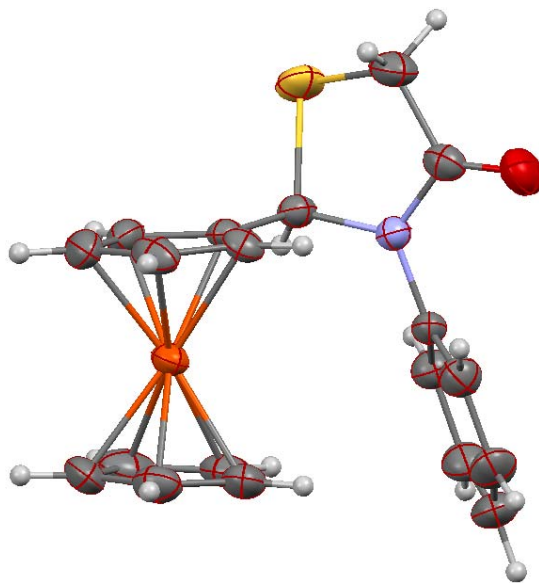
Табела 3.1. (Наставак)

Број	Амин	Производ	Принос (%)
8	91ж		92ж 80
9	91з		92з 99
10	91и		92и 74
11	91ј		92ј 61
12	91к		92к 63
13	91л		92л 48

85,0, 70,3, 69,7, 68,5 и 67,7 ppm приписани су фероценил-групи,⁷ док други карактеристични сигнали, на 169, 61 и 33 ppm одговарају карбонилним, метинским и метиленским атомима угљеника тиазолидионског прстена.¹⁵⁸

У масеним спектрима синтетисаних једињења **92а-л** јављају се сигнали који су карактеристични за моносупституисане фероцене (m/z 186 $[(C_5H_5)_2Fe]^+$), 121

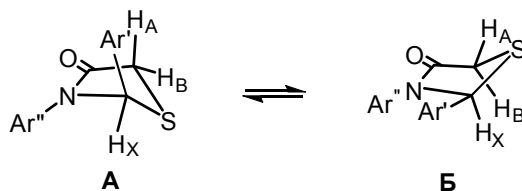
([C₅H₅Fe]⁺) и 56 ([Fe]⁺). У спектрима скоро свих синтетисаних једињења је, такође, уочен и интензиван [FcCHNH]⁺– јон.



Слика 3.1. Структура (ORTEP приказ) тиазолидинона **92j**

Једно од синтетисаних једињења – 3-фенил-2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-он (**92j**) – добијено је у облику кристала подесних за рендгеноструктурну анализу, па је његова структура на тај начин недвосмислено потврђена, као што је приказано на Слици 3.1. У кристалима овог једињења циклопентадиенски прстенови су скоро идеално еклипсни, а конформација тиазолидиноноског прстена подсећа на коверат: азотов и три угљеникова атома (C2, C4 и C5) леже скоро идеално у једној равни, док је атом сумпора изван ње.

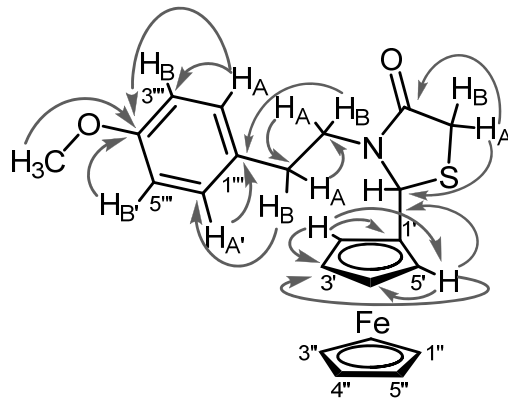
Резултати кристалографске анализе једињења **92j** у сагласности су са ранијим NMR и кристалографским изучавањима 2,3-диарил-1,3-тиазолидин-4-она, која су показала да тиазолидиноноски прстен запоседа конформацију коверта (са атомом сумпора изван равни у којој се налазе остала четири, као што је приказано Слици 3.2).



Слика 3.2. Конформације 2,3-диарил-1,3-тиазолидин-4-она

Ова геометрија омогућава минимум напона у прстену и копланарност карбонилне групе и *N*-арил система (што, са своје стране, омогућава максимално

преклапање одговарајућих орбитала). Раније је утврђено да је конформер А (Слика 3.2), са супституентом (Ar') на C2 у псеудооксијалном положају, својствен чврстом стању (што рендгеноструктурна анализа једињења **92j** потврђује), а да конформер Б (псеудоекваторијално Ar' , Слика 3.2) превлађује у раствору.^{157, 161}



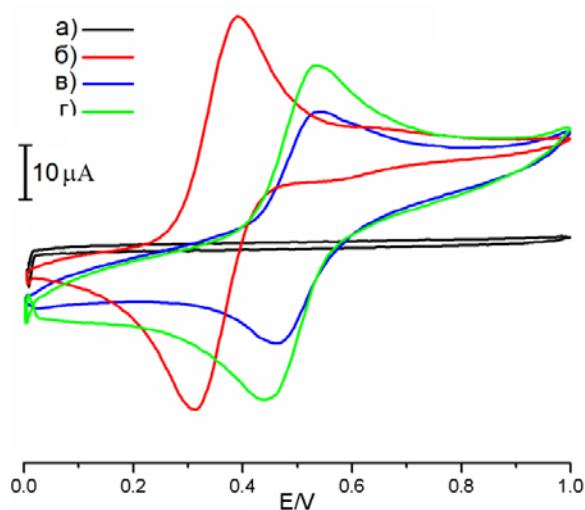
Слика 3.3. Значајне HMBC интеракције код једињења **92e**

Да би се проверила ова друга тврдња, тј. да би се утврдила конформација синтетисаних једињења у раствору (у којој она егзистирају када, највероватније, она исказују своју биолошку активност), детаљно су анализирани резултати 1D/2D NMR спектроскопских експеримената (DEPT, HSQC, HMBC (Слика 3.3), 1H - 1H COSY и NOESY), која су показала да конформација са H_x у псеудооксијаном положају превлађује у раствору.

3.1.2 Редокс особине

Имајући у виду готово општи став да редокс систем Fe^{2+}/Fe^{3+} игра важну улогу у биолошкој активности фероцена и његових деривата, као што је у Општем делу овог рада речено, ова истраживања обухватила су електрохемијско испитивање редокс особина синтетисаних 1,3-тиазолидин-4-она (**92a-l**). Зато су спроведена цикловолтаметријска мерења у раствору литијум-перхлората у ацетонитрилу (0,1 mol/L), коришћењем платинског диска као радне и платинске жице као помоћне електроде. Како су прелиминарна мерења са једињењима **92a** и **92j** показала да у области потенцијала („потенцијалском прозору“) од $-0,500$ V до $+1,000$ V ова једињења показују само по један оксидациони (на 0,531, односно 0,537 V) и један редукциони талас (на 0,467, односно 0,464 V) (који припадају фероценском језгру), за сва мерења одабрана је област од 0 до $+1,000$ V. Добијени подаци дати су у Табели 3.2.,

док су на Слици 3.4. дати цикловолтамограми два репрезентативна узорка - једињења **92a** и **92j**.



Слика 3.4. Циклични волтамограми 1 mM раствора 3-бутил-2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-она (**92a**) и 1 mM раствора 3-фенил-2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-она (**92j**) (0,1 M раствор LiClO₄ у ацетонитрилу Pt диск (∅ = 2 mm), $\nu = 0.1 \text{ Vs}^{-1}$): (а) електролит, (б) 1 mM раствор фероцена, (в) први скен једињења **92a**, (г) први скен једињења **92j**

Табела 3.2. Електрохемијски подаци једињења **92a-л** (услови као на Слици 3.4.)

Једињење	E_{ox1} (V)	E_{red} (V)	$E_{1/2}$ (V) ^a	ΔE (V)
92a	0,531	0,467	0,499	0,064
92б	0,552	0,473	0,5125	0,079
92в	0,534	0,470	0,502	0,064
92г	0,549	0,473	0,511	0,076
92д	0,540	0,464	0,502	0,076
92ђ	0,522	0,452	0,487	0,070
92е	0,534	0,461	0,4975	0,073
92ж	0,543	0,470	0,5065	0,073
92з	0,531	0,464	0,4975	0,067
92и	0,540	0,467	0,5035	0,073
92ј	0,537	0,458	0,4975	0,079
92к	0,531	0,464	0,4975	0,067
92л	0,528	0,449	0,4885	0,079

$$^a E_{1/2} = (E_{\text{ox1}} + E_{\text{red1}})/2$$

Ова мерења (од којих нека нису приказана, као, нпр., зависност јачине струје на оксидациним и редукционим пиковима од корена брзине промене потенцијала) показала су да се сви синтетисани фероценски тиазолидинони у датом потенцијалском

прозору понашају као електрофоре које ступају у један једноелектронски редокс процес веома сличних потенцијала ($E_{1/2} = +0,487$ до $+0,512$ V). То су нешто позитивнији потенцијали од редокс потенцијала фероцена ($0,391$ V; видети Сliku 3.4.), што је последица чињенице да је за фероценско језгро везан угљеников атом који носи два хетероатома. Како су разлике оксидационих и редукционих потенцијала веома блиске теоријским, а јачине струје на тим потенцијалима пропорционалне корену брзине скенирања и независне од те брзине, реч је о једном реверзибилном, дифузионо контролисаном редокс процесу.

3.2 2-Фероценил-2,3-дихидрохинолин-4-(1H)-они

Хинолин и његови деривати користе се у многим областима, али је њихова примена у фармацеутској индустрији далеко најважнија. На пример, антимикробни препарати на бази хинолина играју централну улогу у лечењу великог броја инфекција, као што су инфекције уринарног и респираторног тракта, сексуално преносиве болести и гастроинтестиналне инфекције итд.¹⁶² С друге стране, 2-арил-2,3-дихидрохинолин-4(1H)-они, осим што имају аналгетска својства,¹⁶³ у новије време значајно привлаче пажњу као антимиотски антитуморски агенси.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ Осим тога, они су веома важни интермедијери у синтези других фармаколошки и биолошки активних супстанци.^{167, 167}

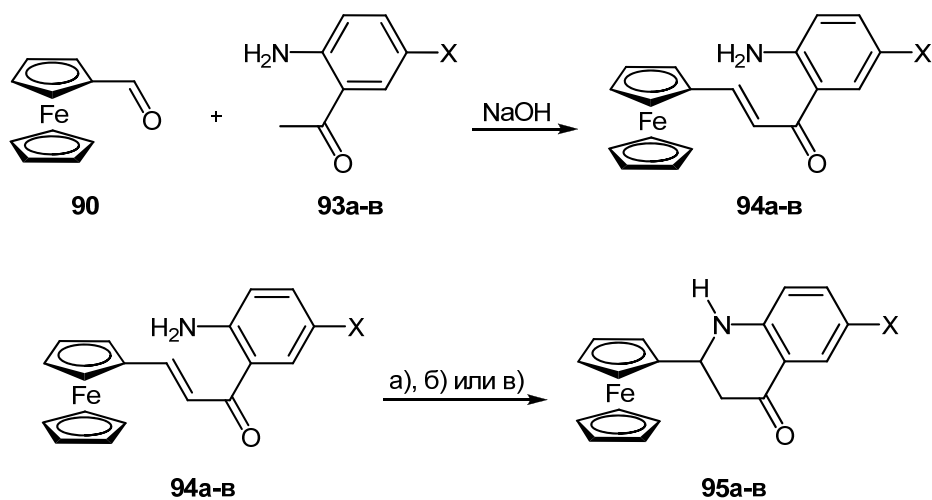
У литератури постоје подаци о синтези деривата хинолина чије структуре обухватају и фероценско језгро,^{169, 170} али 2-фероценилхинолин-4(1H)-они и 2-фероценил-2,3-дихидрохинолин-4(1H)-они нису до сада описани. У оквиру истраживања планираних овом дисертацијом предвиђена је синтеза три једињења из ове последње групе - 2-фероценил-2,3-дихидрохинолин-4-(1H)-он (**95a**), 2-фероценил-6-хлор-2,3-дихидрохинолин-4-(1H)-он (**95b**) и 6-бром-2-фероценил-2,3-дихидрохинолин-4-(1H)-он (**95в**), у очекивању да ће увођење фероценил- уместо фенил-групе у дихидрохинолинске молекуле дати деривате са израженијим биолошким особинама.

3.2.1 Синтеза и карактеризација

Постоји обимна литература о синтези 2-арил-2,3-дихидрохинолин-4-(1H)-она, а према најстаријим процедурама ови аза-аналози флавона добијају се изомеризацијом одговарајућих 2'-аминохалкона катализованом базама^{171, 172} и киселинама.^{173, 174} У новије време развијено је више каталитичких система за ову интрамолекулску аза-Мајклову адицију, као што су монтморилонит K-10^{175, 176}, SiO₂ импрегниран натријум-

бисулфатом¹⁷⁷ уз микроталасно зрачење, TaBr₅¹⁷⁸ и Yb(OTf)₃¹⁷⁹ на SiO₂, CeCl₃ на SiO₂ и Al₂O₃,¹⁸⁰ ZnCl₂ у комбинацији са селенијумским реагентом на полимеру¹⁸¹, елементарни јод,¹⁸² полиетиленгликол¹⁸³, јонске течности¹⁸⁴, SbCl₃,¹⁸⁵ силика-хлорид (SiO₂-Cl),¹⁸⁶ ZnCl₂¹⁸⁷ итд.

За ова истраживања одабран је концепт интрамолекулске аза-Мајклове реакције, који подразумева, као што је речено у Уводу, синтезу одговарајућег 2'-аминохалконског прекурсора. Та синтеза представља једноставну мешовиту алдолну кондензацију фероценалдехида (**90**) и одговарајућег α-аминоацетофенона (**93а-в**, Схема 3.2).



1, 3 и 4: а) X = H; б) X = Cl; в) X = Br;

Реакциони услови (видети Табелу 3.3.)

а) Метод **A**: Монтморилонит К-10, MW, 5-15 min

б) Метод **B**: AcOH/H₃PO₄, с.т.,

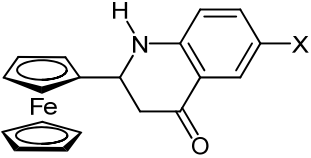
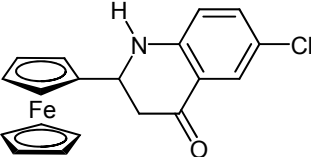
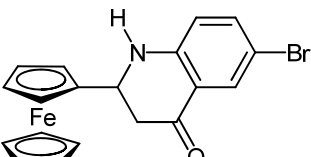
в) Метод **B**: AcOH/H₃PO₄, с.т., (((

Схема 3.2. Синтеза 2-фероцил-2,3-дихидрохинолин-4-(1H)-она **95а-в**

У првом експерименту, мешањем преко ноћи раствора алдехида **90**, 2-аминоацетофенона (**93а**) и натријум-хидроксида у етанолу добијен је 1-(2-амино-фенил)-3-фероцилпроп-2-ен-1-он (**94а**) у приносу од 90%. Под истим реакционим условима 2-амино-6-хлорацетофенон (**93б**) и 6-бром-2-амино-3-хлорацетофенон (**93в**) дали су 1-(2-амино-6-хлорфенил)-3-фероцилпроп-2-ен-1-он (**94б**) и 1-(2-амино-6-бромфенил)-3-фероцилпроп-2-ен-1-он (**94в**) у приносу од 68, односно 60% (Схема 3.2).

Избор услова за следећи корак ове синтезе заснован је на недавно објављеним резултатима једноставне и врло успешне циклизације различитих 2'-аминохалкона до одговарајућих 2-арил-2,3-дихидрохинолин-4(1*H*)-она (70-80%), уз помоћ глине (Монтморилонита К-10) као катализатора, прихватљивог и због очувања животне средине (тзв. „зелени катализатор“)¹⁷⁵ и због лаког руковања.

Табела 3.3. Синтеза дихидрохинолинона **95а-в**.

Број огледа	<i>o</i> -Амино-ацетофенон	Производ	Метод	Принос (%) ^а	
1			A ^б	14	
2			A ^в	12	
3	93а		95а	A ^г	11
4				A ^д	14
5				Б	60
6				В	70
7	93б		95б	A ^б	13
8				Б	41
9				В	73
10	93в		95в	A ^б	11
11				Б	36
12				В	74

Метод А: 1 mmol супстрата, монтморилонит К-10, микроталасна пећ

Метод Б: 1 mmol супстрата, АсОН/Н₃РО₄, с.т.

Метод В: 1 mmol супстрата, АсОН/Н₃РО₄, с.т.

^аПринос изолованих производа у односу на алдехид **90**.

^б100 mg катализатора / 5 min зрачења.

^в300 mg катализатора / 15 min зрачења

^г300 mg катализатора / 5 min зрачења.

^д100 mg катализатора / 15 min зрачења.

Међутим, третирање енона **94а** (без неког пречишћавања) адсорбованог на површини ове глине микроталасима дало је дихидрохинолон **95а** у приносу од свега 14% (Табела 3.3, оглед 1). Халкони **94б** и **94в** дају одговарајуће дихидрохинолоне (**95б**, односно **95в**) у сличним приносима (Табела 3.3, огледи 7 и 10).

Покушај да се повећањем количине катализатора (оглед 2), времена зрачења (оглед 3), као и оба ова параметра (оглед 4) синтеза побољша (тј. да се постигну виши

приноси дихидрохинолона **95a**) нису дали жељене резултате, па друга два енона нису ни подвргавана тим реакционим условима.

Због слабог успеха у претходним експериментима одлучено је да се покуша са другим каталитичким системима, па је одабрана интрамолекулска аза-Мајклова реакција катализована комбинацијом сирћетне и ортофосфорне киселине на температури кључања.^{173, 174} Како под овим условима циљни молекули уопште нису добијени, урађена је реакција на собној температури (метод **Б**). Под тим условима дихидрохинолони **95a-в** су добијени, али у приносима који нису нарочито високи (36-61%, Табела 3.3, огледи 5, 8 и 11).

Коначно, реакција је изведена тако да се реакциона смеша, која поред реактаната садржи сирћетну и ортофосфорну киселину, изложи дејству ултразвучних таласа на собној температури (метод **В**). Остварен је осетно виши принос циљних дихидрохинолона, који је готово исти у сва три случаја (70, 73 и 74%, Табела 3.3, огледи 6, 9 и 12).

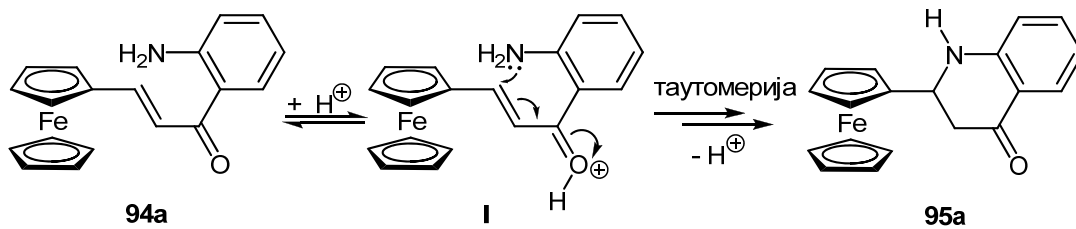


Схема 3.3. Механизам кључне реакције синтезе дихидрохинолона **95a**

Механизам кључне реакције – интрамолекулске аза-Мајклове адиције – не би требало да буде велика непознаница. Први корак те реакције свакако је протоновање енона **93a-в**, што даје интермедијер **I**, као што је приказано на Схеми 3.3. за халкон **95a**. Интрамолекулским нуклеофилним нападом аминског азота настаје нова C-N веза. Није јасно зашто су приноси дихидрохинолона **95a-в** тако ниски применом метода **A** и **B** (или чак реакција изостаје кад се примени метод **B** на температури кључања).

IR, ¹H NMR, и ¹³C NMR спектри сва три хинолона (**95a-в**) у складу су са предложеним структурама. Главна карактеристика њихових IR спектра јесте јака трака на 1651-1657 cm⁻¹, која се приписује присуству карбонилне групе, као и трака карактеристична за N-H везу (3323-3340 cm⁻¹).

Што се тиче ¹H NMR спектра треба издвојити карактеристичне дублете на 7,82, односно 7,96 ppm, константе спрезања од 2,5 Hz, код једињења **95b** и **95в**, који се може приписати протону са C-5 на следећи начин. Они се налазе на највећем хемијском

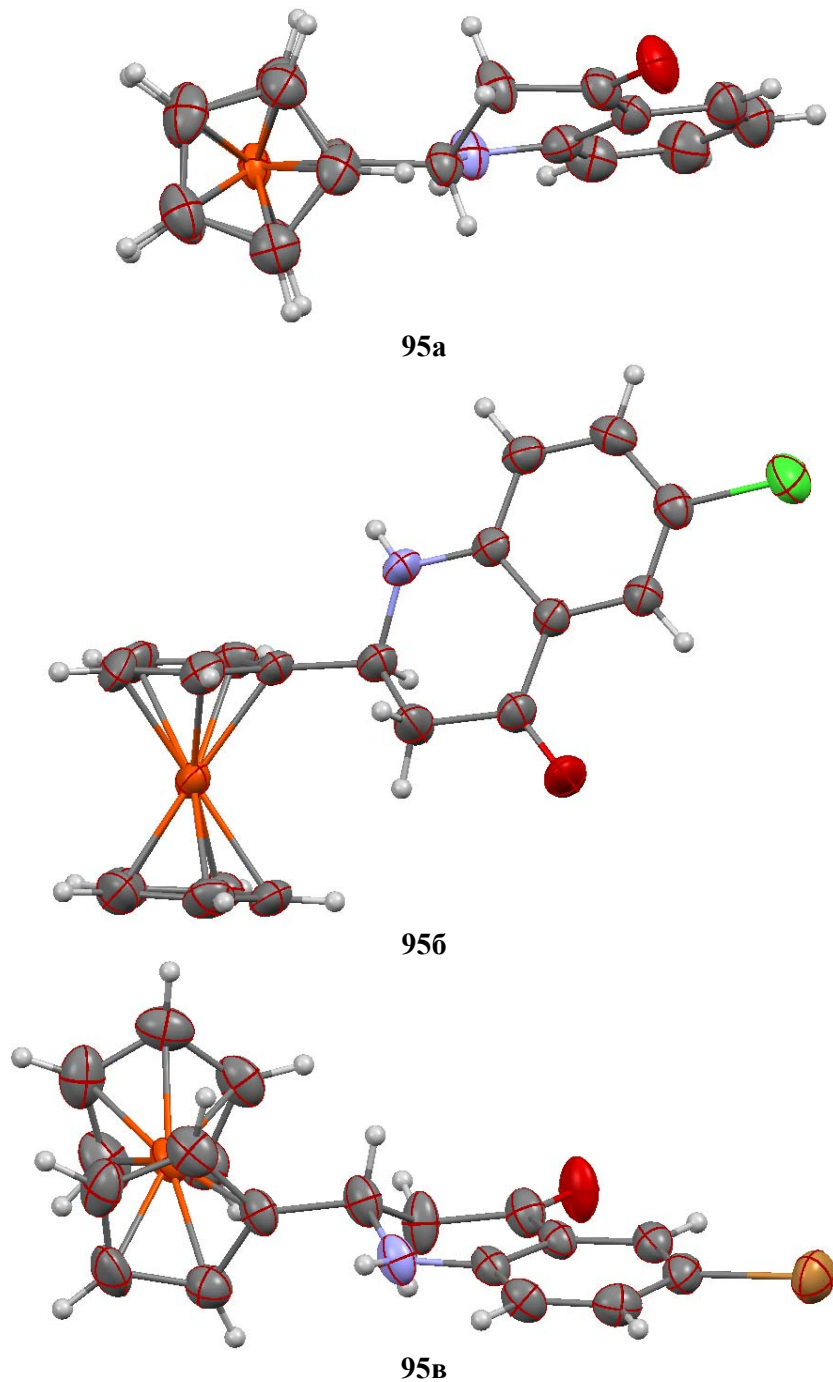
померању у односу на остале водонике везане за ароматични прстен услед магнетне анизотропије карбонила (померај ка слабијем пољу), а вредност константе спрезања указује на *meta* однос са најближим водоником (“W” спрезање), што јасно потврђује присуство атома хлора или брома у положају 6.

^{13}C NMR спектри **95a-в** садрже сигнале у области угљеника из ароматичног и алифатичног дела молекула, као и из карбонила. Сигнали су приписани одговарајућим атомима на основу очекиваних хемијских померања, интензитета сигнала, ефеката супституената и поређењем са литературним подацима за аналогна једињења.¹⁸⁸ Карбонилни угљеникови атоми ових једињења налазе се у уској области (δ_{C} 192,2-193,5 ppm) и релативно су неосетљиви на присуство и природу халогена у случају једињења **95b** и **95в**. Међутим, разлика у електронегативности атома халогена ($\text{Cl} > \text{Br}$) и природа тешког атома јасно се исказују већим хемијским померањем атома који носе халоген (C6 –123,5 и 110,4 за **95b**, односно **95в**).

На основу анализе ^1H NMR спектра једињења **95a-в** могу се извући корисни закључци о њиховој структури. Велика константа спрезања протона H2 са једним од протона везаних за C3 (12,4 за **95a**, 13,5 за **95b**, и 13,0 Hz за **95в**) једино се може објаснити диаксијалним, антиперипланарним распоредом H2 и H3 α протона, што директно указује на полустоличасту конформацију прстена дихидрохинолинона, са фeroценил-групом на C2 у псеудоекваторијалном положају. Пада у очи и додатно фино цепање сигнала протона H3 α ових једињења у њиховим ^1H NMR спектрима (1,2 за **95a**, 1,5 за **95b**, и 1,5 Hz за **95в**), које је последица интеракције NH-H3 α (спрезање кроз четири везе, “W” спрезање). Због познате стереоспецифичности “W” спрезања ово представља доказ тетраедарске геометрије N, C2 и C3 атома, тј. потврду полустоличасте конформације прстена. С друге стране, једини резултат очекиваног спрезања кроз три везе између NH и H2 јесте проширење мултиплета протона H2.

Сва три једињења су чврсте, кристалне супстанце подесне за рендгеноструктурну анализу, која је недвосмислено потврдила њихове структуре. Она је, такође, показала да су закључци о конформацији дихидрохинолонског прстена изведени на основу анализе ^1H NMR спектра исправни. Наиме, разматрањем ових структура (које су међусобно веома сличне) издвајају се следеће главне карактеристике: (i) фeroценско језгро има готово идеалну еклипсну конформацију, (ii) циклопентадиенски прстенови фeroценског језгра готово идеално су паралелни и (iii) дихидрохинолонски прстен заузима полустоличасту конформацију.

На слици 3.5 приказане су структуре сва три једињења, при чему су дате различите пројекције, тако да свака осликава једну од поменутих особености: еклипсну конформацију фероцена (**95a**), паралелан положај циклопентадиенских прстенова (**95b**) и полустоличасту конформацију дихидрохинолонског прстена (**95в**).

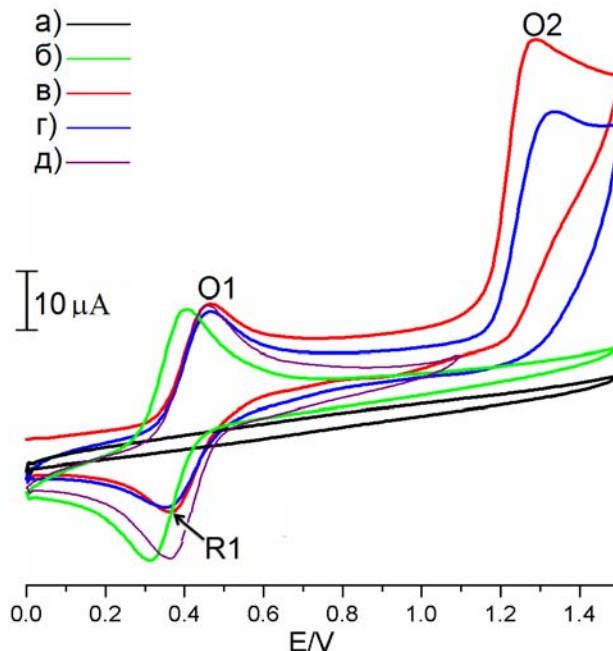


Слика 3.5. Молекулска структура (ORTEP прикази) дихидрохинолона **95a-в**.

3.2.2 Редокс особине

Редокс особине дихидрохинолона **95a-в** испитане су цикличном волтаметријом ових једињења под истим експерименталним условима као тиазолидинони **92a-л**. На основу прелиминарних експеримената одабрана је област потенцијала („потенцијалски прозор“) од 0,000 до +1,500 V, а добијени подаци за сва три деривата дати су у Табели 3.4. На Слици 3.6. дати су цикловолтамограми репрезентативног узорка – једињења **95a**.

Волтамограм (в) на Слици 3.6. добијен је као први скен и на њему се појављују два јасно дефинисана оксидациона (O1, на 0,458 и O2, на 1,340 V) и један редукциони талас (R1, на 0,592 V). Пошто се редукциони талас појављује и кад се не достигне потенцијал O2 (волтамограм (д), Слика 3.6), очигледно је да се ту редукује честица која настаје оксидационим процесом на O1. Како је разлика између њих блиска теоријској – ради се о реверзибилном процесу и приписује се фeroценил-групи. Редокс потенцијал тог процеса је само мало позитивнији од редокс потенцијала фeroцена (за око 50 mV; Слика 3.6., волтамограм (в)) што се приписује slabим електрон-привлачним особинама угљениковог атома у α -положају у односу на фeroценско језгро (за њега је везан атом азота).



Слика 3.6. Циклични волтамограми 1 mM раствора 2-фeroценил-2,3-дихидрохинолин-4-(1H)-она (**95a**) (0,1 M раствор LiClO₄ у ацетонитрилу Pt диск ($\varnothing = 2$ mm), $\nu = 0,1$ Vs⁻¹): (а) електролит, (б) 1 mM раствор фeroцена (в) први скен (скенирање до 1,5 V) и (г) други скен (скенирање до 1,5 V) (д) скенирање до 0,75 V

Процеси на O1 и R1 су дифузионо-контролисани, пошто су струје оба пика пропорционалне корену брзине скенирања, а њихов однос не зависи од те брзине. Други оксидациони талас (O2 на 1,340 V) очигледно је одговор радне електроде на неки иреверзибилни оксидациони процес, пошто одговарајући редукциони талас није нађен. Не постоје литературни подаци о цикличној волтаметрији 2,3-дихидрохинолин-4-(1H)-она или његових деривата, али извесна сличност једињења **95a** са *N*-алкиланилинима¹⁸⁹⁻¹⁹¹ свакако постоји (азот везан за ароматично језгро). Пренос електрона са ароматичног језгра (или са атома азота) на радну электроду на том потенцијалу свакако је вероватан и требало би да он даје катјон-радикал, који је веома реактиван и сигурно одмах реагује са неком компонентом из реакционе средине. Код поменутих *N*-алкиланилина производ те реакције може да се „види“ на другом и наредним скеновима, али се ти таласи налазе у области у којој се појављују оксидациони и редукциони таласи фероценског језгра, па се у случају једињења **95** са њим преклапају.

Табела 3.4. Електрохемијски подаци једињења **95a-в** (услови као на Слици 3.6.)

Једињење	E_{ox1} (V)	E_{ox2} (V)	E_{red} (V)	$E_{1/2}$ (V) ^a	ΔE (V)
95a	0,458	1,340	0,360	0,409	0,098
95б	0,476	1,373	0,378	0,427	0,098
95в	0,473	1,401	0,381	0,427	0,092

$$^a E_{1/2} = (E_{ox1} + E_{red})/2$$

Електрохемијске особине фероценских дихидрохинолона (и дихидрохинолина уопште) су, очигледно, веома занимљиве и заслужују посебна изучавања, која са своје стране, и обимом и природом излазе из оквира овог рада.

3.3 6-Фероценил-1,3-оксазинани, 6-фероценил-1,3-оксазинан-2-они и 4-фероценилтетрахидропиримидин-2(1H)-они

1,3-Оксазинани, 1,3-оксазин-2-они и тетрахидропиримидин-2-они, шесточлани хетероциклични системи са два хетероатома, често су део сложенијих, фармаколошки важних молекула, па су веома цењени као мали синтетички блокови. У литератури су описани бројни поступци за њихово добијање, као што је реакција примарних нитроалкана, формалдехида и примарних амина (и амонијака), која даје 5-алкил-5-нитро-1,3-оксазинане.¹⁹² Отварањем прстена изоксазола под дејством *m*-хлорпербензоје киселине и рециклизацијом интермедијерног нитрона добијају се (у високим

приносима) 3-хидрокси-1,3-оксазинани.¹⁹³ Најједноставније опште методе за добијање 1,3-оксазинана су, чини се, реакције 1,3-аминоалкохола са фозгеном и алдехидима.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ Чињеница да постоје бројни добро описани поступци за добијање 1,3-аминоалкохола¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ чини ту методу нарочито привлачном, па је одабрана и за синтезу фероценских 1,3-оксазинана у оквиру ових истраживања.

Постоје бројни литературни подаци о синтези 1,3-оксазин-2-она - шесточланих цикличних уретана –а све описане методе у којима се користе алифатични супстрати могу се сврстати у две основне групе: интермолекулске и интрамолекулске циклизације.

Као полазни супстрати код интермолекулских циклизација користе се 1,3-бифункционална једињења код којих бар једна функционална група садржи атом кисеоника или атом азота. 1,3-Аминоалкохоли су најчешћи избор, и углавном су подвргавани реакцији са дериватима карбоксилних киселина (етилен-карбонат,²⁰⁰ уреа,²⁰¹ 1,1'-карбонилдиимидазол²⁰² и трифозген^{203, 204}), али је уграђивање карбонилне групе између атома кисеоника и азота код ових супстрата могуће употребом и других донора ове групе (нпр. угљен-моноксида,^{205, 206} односно угљен-диоксида²⁰⁷). Трихлорацетати,²⁰⁸ трифлуорацетамиди,²⁰⁹ или *N*-бензилоксикарбонил-деривати 1,3-амино-алкохола,²¹⁰ као и *N*-мерц-бутоксикарбонил-тозилати²¹¹ и *N*-ароил-нитрати²¹² такође могу бити преведени у одговарајуће 1,3-оксазин-2-оне. Као алтернатива 1,3-аминоалкохолима у синтези цикличних уретана могу да послуже 3-хлорпропанол^{213, 214} и 3-бромпропан-1-амин,^{215, 216} а недавно је у лабораторијама нашег факултета развијен трокомпонентни поступак за добијање ових хетероцикла полазећи од 1,3-дибромпропана (*one-pot* реакција овог дихалогенида са примарним аминима и бикарбонатом).²¹⁷

Хофманово (Hofmann) премештање 4-хидроксиамида,²¹⁸ Курциусово (Curtius) премештање 4-хидроксихидразида,²¹⁹ халоциклизација алил-,²²⁰ хомоалил-,^{221, 222} или аленил-карбамата,²²³ халоциклизација алил-амина у присуству угљен-диоксида,²²⁴ као и Шарплесова (Sharpless) асиметрична дихидрокилација хомоалилних карбамата,²²⁵ су интрамолекулске циклизационе методе за добијање 1,3-оксазин-2-она.

За синтезу фероценских 1,3-оксазин-2-она у оквиру ових истраживања одабран је први приступ (интермолекулске циклизације) и одговарајући 1,3-аминоалкохоли као полазни супстрати.

За синтезу деривата хидрогенизованих пиримидинона такође постоје бројни описани поступци, као што је, нпр., Биђинелијева (Biginelli) реакција, која представља

трокомпонентну кисело-катализовану синтезу дихидропиримидинона из алдехида, β -кетоестара и карбамида.²²⁶⁻²²⁸ С друге стране, полисупституисани деривати тетрахи-дро-пиримидинона могу се синтетисати, нпр., *one-pot* реакцијом метил-естра пропинске киселине, ароматичних амина, ароматичних алдехида и карбамида.²²⁹

За синтезу фeroценских деривата тетрахи-дро-пиримидинона, предвиђену овим истраживањима, одабран је приступ са фeroценским моноацилованим 1,3-диаминима, који су добијени из одговарајућих Манихових база, преко 1,3-аминоалкохола.

3.3.1 3-(Ариламино)-1-фeroценилпропан-1-они

Како су за добијање све три циљне групе фeroценских шесточланих хетероцикличних једињења - 1,3-оксазинана, 1,3-оксазинан-2-она и тетрахи-дро-пиримидин-2-она као кључни интермедијери предвиђени одговарајући 3-амино-1-фeroценилпропан-1-оли, синтеза одговарајућих Манихових база, које би редукцијом дале ове супстрате, наметнула се као први задатак.

Манихове (Mannich) базе (β -аминокетони) значајни су синтетички блокови из којих се, поред 1,3-аминоалкохола, могу добити бројни други производи,²³⁰ а једна од најважнијих примена ових једињења јесте синтеза фармацеутских препарата.²³¹⁻²³³ Најпознатији метод за добијање Манихових база је, свакако, Манихова реакција,^{234, 235} али она има доста недостатака. Три најважнија су драстични реакциони услови, дуга реакциона времена и немогућност коришћења примарних амина као аминске компоненте. (Не може да се спречи ступање секундарних β -аминокетона, насталих реакцијом примарних амина, у ову реакцију, а то значи да се на овај начин могу синтетисати само терцијарни β -аминокетони.) Одлична и највише коришћена алтернатива Манихове реакције јесте аза-Мајклова реакција, тј. адиција амина на α,β -незасићена карбонилна једињења.²³⁶ Аза-Мајклова реакција има неколико предности у односу на Манихову, а најважније су благи реакциони услови и могућност синтезе секундарних β -аминокетона. Развијено је много каталитичких система за извођење ове реакције до данас.²³⁷⁻²⁵⁸ Док се адиција алифатичних амина на Мајклове акцепторе одвија лако, чак и без катализатора,^{259, 260} ароматични амини, због смањене нуклеофилности аминског азота, не подлежу овој реакцији лако, нарочито под благим реакционим условима и кад се користе катализатори који не угрожавају животну средину.^{241, 248, 250, 255, 258}

За синтезу 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-она у овим истраживањима одабрана је аза-Мајклова реакција акрилоилфероцена (**97**) као Мајкловог акцептора и ароматичних амина (супституисаних анилина **98a-o**) као донора (Схема 3.4). У литератури постоји само једно саопштење о адицији амина на неки α,β -незасићени ацилфероцен,²⁵⁰ у коме аутори описују реакцију неколико фероценских деривата халконског типа са алифатичним аминима, под благим реакционим условима. Одговарајући β -аминокетони добијени су у високим приносима, али под описаним реакционим условима ароматични амини не понашају се као Мајклови донори. И поред тога што су ароматични амини нереактивни у овој реакцији кад се глина користи као катализатор,²⁵⁵ одлучено је да се синтеза циљних фероценских β -аминокетона изведе применом баш једне глине као катализатора - монтморилонита К-10, али уз истовремену примену микроталасног зрачења.

3.3.1.1 Синтеза и карактеризација

Пошто акрилоилфероцен (**97**) није трговачки доступан, истраживања су започета синтезом овог једињења. За оптимизацију услова синтезе β -аминокетона **99a-o** први представник Мајклових донора **98a-o** – несупституисани анилин (**98a**) – одабран је као тест-супстрат. У првом огледу смеша кетона **97** (1 mmol) и амина **98a** (1 mmol) изложена је микроталасном зрачењу (500 W, 5 min) без присуства катализатора и без растварача. Након уобичајене обраде реакционе смеше и флеш хроматографије (силикагел/толуен, па хексан/етил-ацетат 9:1) добијен је β -аминокетон **99a** у приносу од 37% (Табела 3.5, оглед 1). Продужетак времена зрачења (на 10 min) није дао значајно бољи резултат (Табела 3.5, оглед 2).

У следећа два експеримента истој смеси реактаната додато је 100 mg монтморилонита К-10, па је подвргнута микроталасима (500W, 5 и 10 min), што је принос β -аминокетона **99a** повисило на 67% (Табела 3.5, огледи 3 и 4). Повећање количине катализатора на 500 mg, у следећем експерименту, дало је само нешто бољи резултат (61%, Табела 3.5, оглед 5).

Пошто је у свим експериментима из реакционих смеша издвајано релативно мало заосталог полазног кетона **97** (до 10%), закључено је да се одвија нека споредна реакција, највероватније нека врста полимеризације, пошто је производ (који није ни изолован ни идентификован) врло поларан (практично се не помера са врха колоне

Табела 3.5. Реакција акрилоилфероцена (**97**) са анилином (**98a**)

Број	Катализатор (mg)	Однос реактаната (97:99a)	Дужина излагања (min)	Производи	
				97 (%)	99a (%)
1	Без катализатора	1:1	5	16	37
2	Без катализатора	1:1	10	8	38
3	100	1:1	5	5	53
4	100	1:1	10		67
5	500	1:1	5	1	61
6	100	1:2	5		85
7	100	1:2	10		83

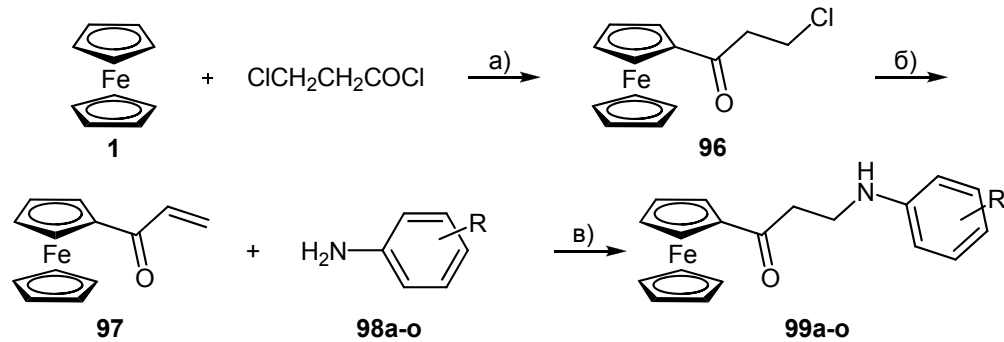
поменутом смешом растварача). Тај производ (или више њих) може бити резултат вишеструке Мајкове адиције добијеног β -аминокетона на више молекула акрилоилфероцена, можда чак, преко терцијарних амина, и до кватернерних амонијум-соли, за које се очекује такво хроматографско понашање.

Да би се то предупредило (бар статистички) изведен је оглед са двоструко већом количином амина (**97/98a** = 1:2; 100 mg катализатора). Циљно једињење – β -аминокетон **99a** – добијено је у приносу од 85%, без обзира на то да ли је време зрачења било 5 или 10 min (Табела 3.5, огледи 6 и 7).

Реакциони услови нађени на овај начин (1 mmol акрилоилфероцена, 2 mmol ариламина, 100 mg монтморилонита К-10, 500 W, 5 min) примењени су на реакцију преосталих седамнаест амина (**98b-o**), а циљне Манихове базе **99b-o** добијене су углавном у високим приносима (и до 98%; Схема 3.4., Табела 3.6.).

Иако се аза-Мајклова реакција под овим условима изводи веома једноставно (видети Експериментални део), одлучено је да се изведе реакција у ултразвучној кади уместо у микроталасној пећи, пошто је недавно објављено да се ароматични амини под дејством ултразвука понашају као добри Мајклови донори.²⁵⁰

Тако је из амина **98a** (реакциони услови: 1 mmol акрилоилфероцена, 2 mmol анилина, 100 mg монтморилонита К-10, 60 min у ултразвучној кади) β -аминокетон **99a** добијен у сличном приносу као и у реакцији изведеној у микроталасној пећи (80%, Табела 3.6.). Показало се да и остали амини реагују слично, а добијени резултати дати су у Табели 3.6. Као што се из те табеле може видети, остварују се високи приноси



98 и 99	R
а	H
б	2-CH ₃
в	3-CH ₃
г	4-CH ₃
д	2,4,6-triCH ₃
ђ	4-C ₄ H ₉
е	2-F
ж	3-F
з	4-F
и	2-Cl
ј	3-Cl
к	4-Cl
л	2-NO ₂
љ	3-NO ₂
м	4-NO ₂
н	2-COCH ₃
њ	3-COCH ₃
о	4-COCH ₃

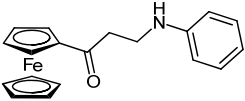
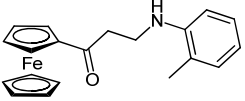
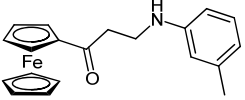
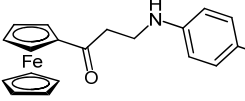
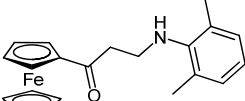
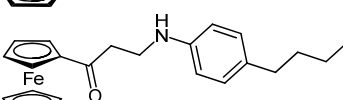
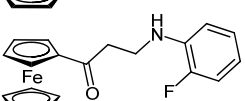
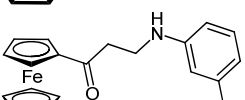
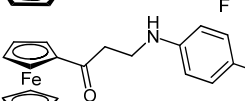
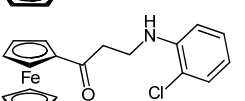
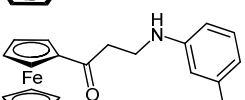
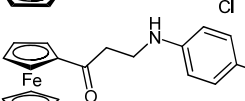
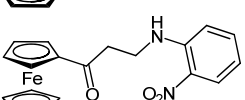
Схема 3.4. Синтеза 3-(ариламино)-1-фероцилпропан-1-она: а) AlCl₃, CH₂Cl₂, с.т., б) CH₃COOK, етанол, рефлукс, 2,5 h, в) без растварача, монтморилонит К-10, 5 min у микроталасној пећи (500 W), 60 min у ултразвучној кади

β-аминокетона **99а-о**, осим у случају три нитроанилина **98л-м**, што се приписује смањеној нуклеофилности аминског азота због присуства изразито електрон-привлачне нитро-групе. Ови резултати, који показују да је аза-Мајклова реакција готово једнако успешна кад се изводи у микроталасној пећи или у ултразвучној кади, на неки начин препоручују синтетичарима ову другу, зато што је ултразвучна када знатно јефтинија, па је има готово свака лабораторија.

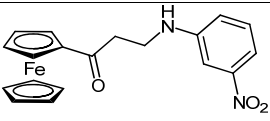
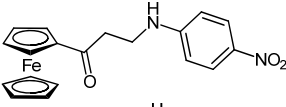
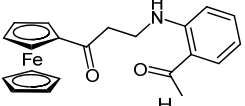
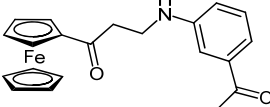
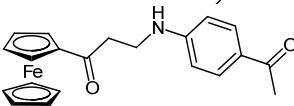
Структуре свих синтетисаних Манихових база потврђене су ¹H, ¹³C NMR и IR спектроскопијом. У IR спектрима уочавају се интензивне апсорпционе траке за карбонилну (на 1660 cm⁻¹, оштра) и NH групу (на 3340-3390 cm⁻¹, оштра). У ¹H NMR спектрима налазе се сигнали карактеристични за моносупституисани фероцен (два псеудотриплета на око 4,76 и 4,50 и синглет на ~ 4,12 ppm) као и два мултиплета који

потичу од присуства две метиленске групе $O=C-CH_2-CH_2-N$ (на 3,25-3,83 и 2,97-3,12 ppm).

Табела 3.6. Синтеза Манихових база (**99a-99o**)

Редни број	Амин	Производ	Принос ^a (%)		
			MW)))	
1	98a		99a	85	80
2	98б		99б	89	90
3	98в		99в	80	80
4	98г		99г	95	85
5	98д		99д	59	82
6	98ђ		99ђ	92	93
7	98е		99е	98	90
8	98ж		99ж	89	91
9	98з		99з	83	95
10	98и		99и	93	93
11	98ј		99ј	87	90
12	98к		99к	93	89
13	98л		99л	64	35

Табела 3.6. (Наставак)

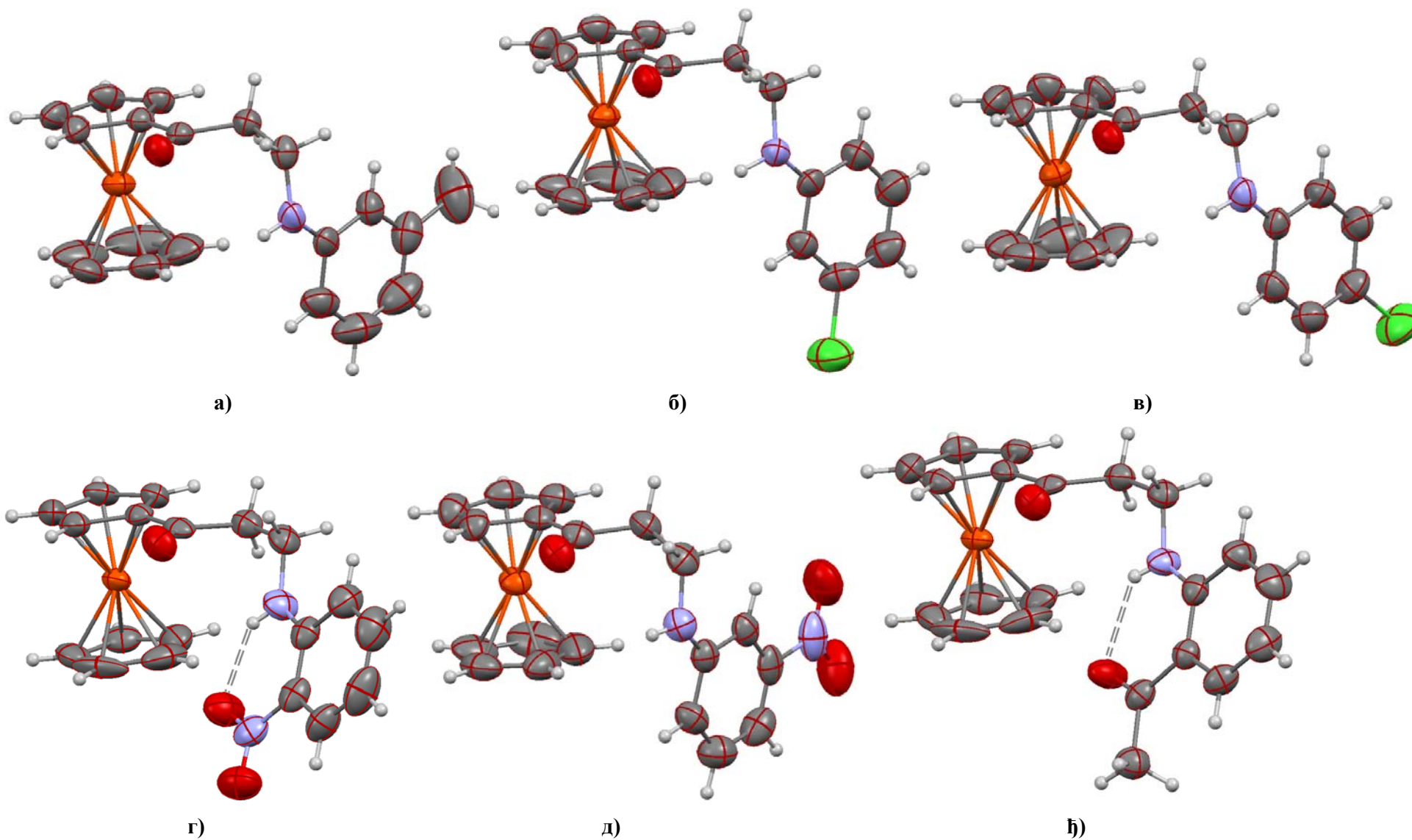
Редни број	Амин	Производ	MW)))	
14	98љ		99љ	87	61
15	98м		99м	64	59
16	98н		99н	71	77
17	98њ		99њ	81	75
18	98о		99о	60	70

^aПринос производа је израчунат у односу на акрилоил-фероцен.

Занимљиво је запажање да се у спектрима неких једињења спрежу протон везан за атом азота (NH) и протони суседне метиленске групе, при чему су у бројним случајевима сигнали метиленских протона оштри или нешто развученији квартети. Овакав облик тих сигнала последица је чињенице да су вициналне константе спрезања N-H и CH₂-CH₂ случајно исте (J ca. 6 Hz). N-H протон углавном се јавља у облику широког сигнала на 3,6-4,8 ppm (изузетак је једињење **99л**), док протони метиленске групе дају квартет (уместо триплета). Да се заиста ради о том спрезању потврдили су експерименти са додатком D₂O када се дотично спрезање изгубило.

Подаци из ¹³C NMR спектра су, такође, у сагласности са приписаним структурама синтетисаних једињења. Тако се сигнали на 78,7, 72,4, 69,8 и 69,2 могу приписати атомима угљеника фероценил-групе док други, карактеристични сигнали који се јављају на око 200 ppm и два на око 38 ppm припадају карбонилној, односно метиленским групама.

Већина синтетисаних Манихових база кристалне су супстанце, подесне за рендгено-структурну анализу, која је урађена за неколико од њих. На Слици 3.7 дати су молекулски дијаграми једињења **99в** (а), **99ј** (б), **99к** (в), **99л** (г), **99љ** (д) и **99н** (ђ) који недвосмислено потврђују приписану структуру.



Слика 3.7. Структуре (ORTEP прикази) Манихових база **99в** (а), **99ј** (б), **99к** (в), **99л** (г), **99љ** (д) и **99н** (ђ)

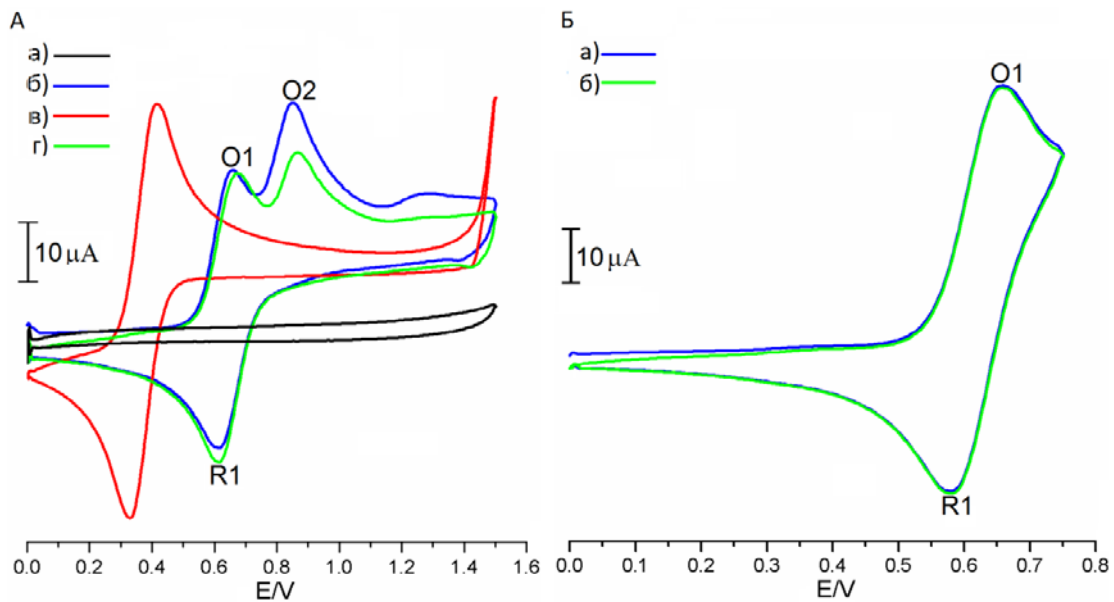
Та анализа показала је да је конформација циклопентадиенских-прстенова код свих једињења блиска еклипсној, да се карбонилна група налази у равни са супституисаним циклопентадиенским прстеном и да се вредности за дужине и углове веза слажу са очекиваним. Конформација ариламино-фрагмента код свих молекула слична је, осим у случају β -аминокетона **99л** и **99н**. Наиме, у свим овим молекулима постоји само један донор протона за грађење водоничне везе – водоник из NH групе - и у кристалним решеткама свих анализираних једињења, осим ова два, постоји интермолекулска водонична веза између тог водоника из једног молекула и карбонилног кисеоника из другог. Ова водонична веза довољно је јака да се награде димери, али у молекулима **99л** и **99н** постоје и атоми кисеоника (добри акцетори: кисеоникови атоми нитро-групе у првом и кисеоник ацетил-групе у другом) који могу конформационо толико да се приближе водонику из NH групе - да се награди јака интрамолекулска водонична веза (видети структуре г и ђ, Слика 3.7), а која се задржава и у кристалном стању. Зато је и положај арил-групе у конформацији коју молекули ових једињења имају у чврстом стању другачији од осталих.

3.3.1.2 Редокс особине

Циклична волтаметрија коришћена је и за одређивање редокс особина Манихових база (испитане су особине аминокетона **99а-д, е-м**, тј. тринаест од укупно осамнаест синтетисаних). На Слици 3.8. дати су волтамограми репрезентативног једињења **99а**, а у Табели 3.7 подаци о испитиваним β -аминокетонима (**99а-д, е-м**) добијени цикловолтаметријским мерењима у 0,1 mol/L раствору литијум-перхлората у ацетонитрилу. Диск од стакластог графита ($\varnothing = 2$ mm) коришћен је као радна, а платинска спирала као помоћна електрода у потенцијалском прозору 0,000-1,500 V (одабраном на основу пробних мерења).

Као што се из података са Слике 3.8. и из Табеле 3.7. види, једињења **99а-д, е-м** показују два добро дефинисана оксидациона (O1, на 0,650-0,693 V и O2, на 0,693-1,373 V) и један редукциони талас (R1, на 0,592-0,620 V). Како се редукциони талас јавља и кад се мерење одвија у опсегу 0,000-0,750 V (испод потенцијала другог оксидационог таласа), закључено је да таласи O1 и R1 припадају једном реверзибилном редокс пару (разлика између потенцијала на овим таласима блиска је теоријској вредности) који, очигледно, потиче од фeroценског језгра. Јачине струја на анодном и катодном таласу

пропорционалне су корену брзине промене потенцијала (подаци нису приказани) и независне од те брзине, што указује на процес контролисан дифузијом.



Слика 3.8. Циклични воамограми 1 mM раствора 3-(фениламино)-1-фероценилпропан-1-она (**99a**) (0,1 M раствор LiClO₄ у ацетонитрилу стакласти графит (∅ = 2 mm), $v = 0,1 \text{ Vs}^{-1}$): А) 0,000-1,500 V [(а) електролит, (б) први скен, (в) други скен] г) 1 mM раствор фероцена] и Б) 0,000-0,75 V [(а) први скен, (б) други скен)]

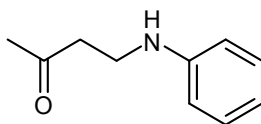
Табела 3.7. Електрохемијски подаци једињења **99a-д, е-м**(услови као на Слици 3.8.)

Једињење	E_{ox1} (V)	E_{ox2} (V)	E_{red} (V)	$E_{1/2}$ (V) ^a	ΔE (V)
99a	0,665	0,851	0,620	0,6425	0,045
99б	0,653	0,803	0,598	0,6255	0,055
99в	0,653	0,784	0,613	0,633	0,040
99г	0,693	0,693	0,604	0,6485	0,089
99д	0,662	0,830	0,604	0,633	0,058
99е	0,647	0,992	0,601	0,624	0,046
99ж	0,644	0,983	0,595	0,6195	0,049
99з	0,638	0,861	0,598	0,618	0,040
99и	0,647	1,031	0,595	0,621	0,052
99ј	0,647	1,007	0,595	0,621	0,052
99к	0,662	0,952	0,610	0,636	0,052
99л	0,659	1,373	0,595	0,627	0,064
99љ	0,650	1,166	0,610	0,630	0,04
99м	0,653	1,361	0,592	0,6225	0,061

^a $E_{1/2} = (E_{\text{ox1}} + E_{\text{red1}})/2$

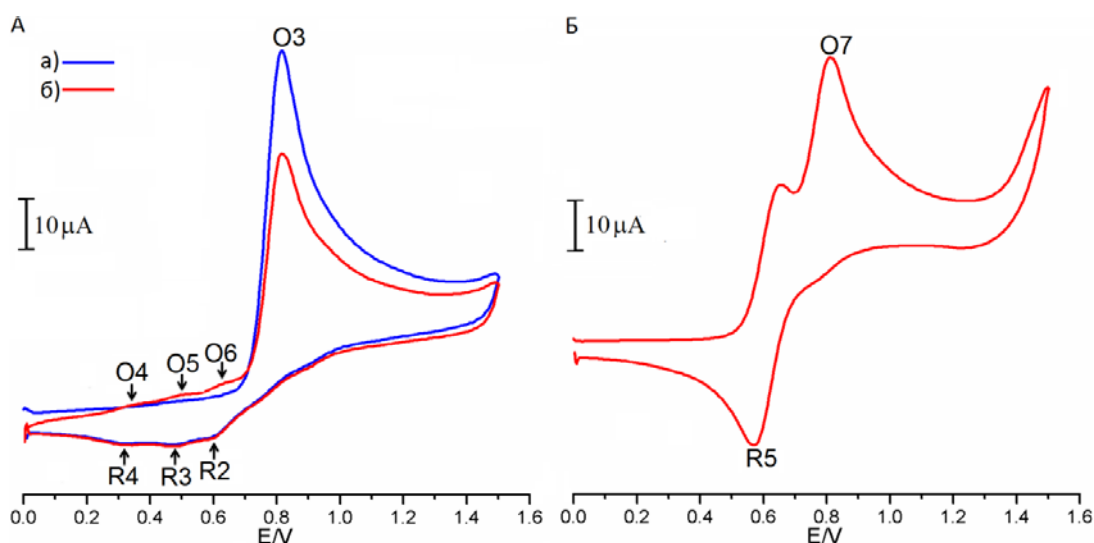
Како се редукциони талас који би одговарао другом оксидационом таласу O2 не појављује, очигледно је да он представља одговор радне електроде на неки иреверзибилни пренос електрона са ариламино-групе на њу.

Готово иста појава већ је запажена и код једињења **95а-в** (одељак 3.2.2) и објашњена на основу поређења резултата са литературним подацима за *N*-алкиланилине.¹⁸⁹⁻¹⁹¹ Да би се добили релевантни подаци за поређење, синтетисан је 4-(фениламино)бутан-2-он (**100**), једињење које се од **99а** разликује по томе што уместо фероценског језгра садржи метил-групу (Слика 3.9).



Слика 3.9. 4-(фениламино)бутан-2-он (**100**)

Циклична волтаметрија овог једињења под истим условима (Слика 3.9) показује у првом скену један оксидациони талас (на 0,815 V, тј. онај који одговара другом оксидационом таласу једињења **99а**; фероценски, разумљиво, недостаје) и чак три редукциона, а у другом још три оксидациона (одговарају оксидацији производа насталих на редукционим таласима првог скена). Кад се овом једињењу дода фероцен – сва три редукциона и сва три оксидациона таласа из другог скена не виде се, јер су преклопљени.



Слика 3.10. Циклични воамограми 3 mM раствора 4-(фениламино)бутан-2-она (**100**) (0,1 M раствор LiClO₄ у ацетонитрилу, стакласти графит (∅ = 2 mm), $\nu = 0,1 \text{ Vs}^{-1}$):

А) без ацетилфероцена [(а) први скен, (б) други скен]; Б) са 3 mM раствором ацетилфероцена (први скен)

3.3.2 Синтеза и карактеризација 3-арил-6-фероценил-1,3-оксазинана

Најпознатије методе за добијање 1,3-оксазинана обухватају, као што је већ напоменуто, одговарајуће 1,3-аминоалкоhole као супстрате.¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ Реакција карбонилних једињења са овим супстратима представља кондензацију која се одвија лако, а степен супституисаности производа контролише се структуром аминоалкоhole. Карбонилно једињење одређује врсту супституента само у положају 2: са формалдехидом добија се оксазинан који је у положају 2 несупституисан, са алдехидима моносупституисан, а са кетонима дисупституисан (Схема 3.5).¹⁹⁶

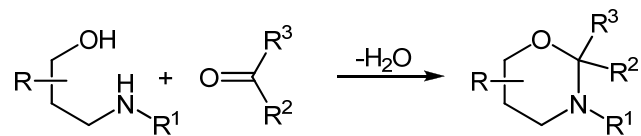


Схема 3.5. Реакција карбонилних једињења и амино-алкоhole

За синтезу фероценских *N*-арил-1,3-оксазинана предвиђених овим истраживањима одабрана је реакција одговарајућих *N*-арил-1,3-аминоалкоhole и

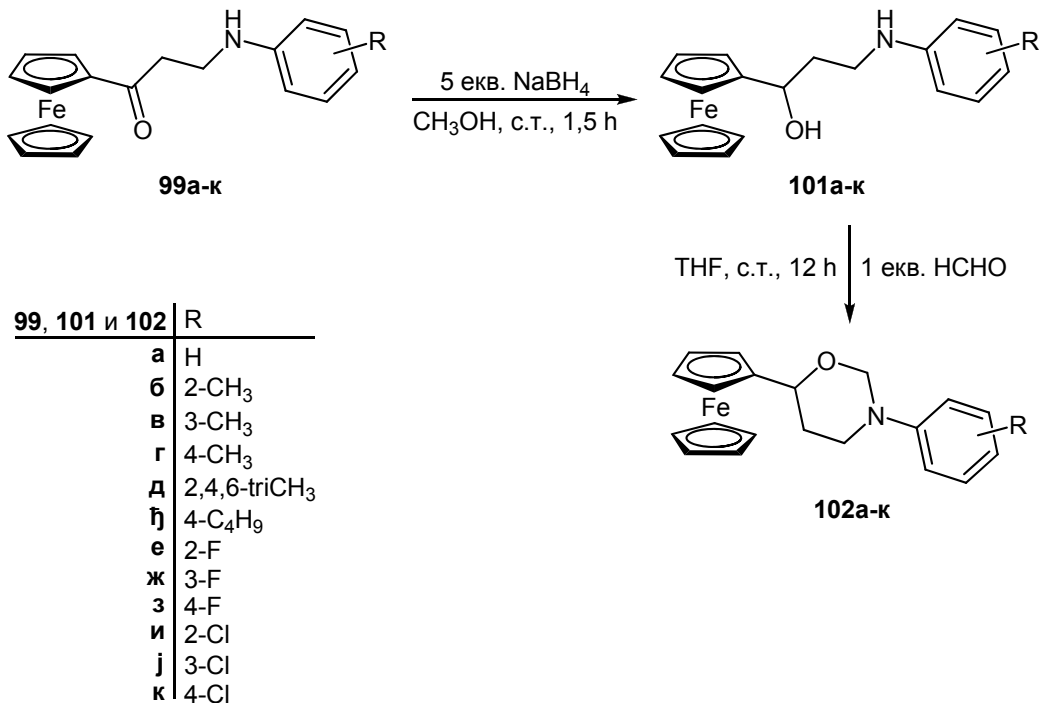
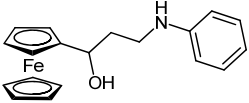
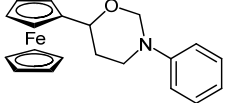
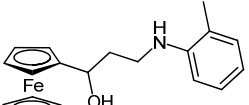
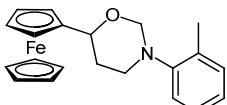
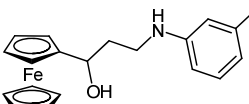
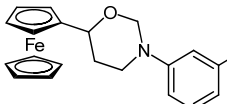
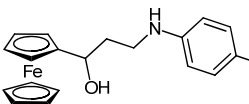
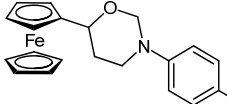
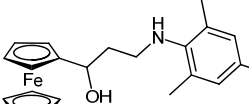
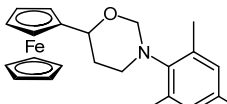
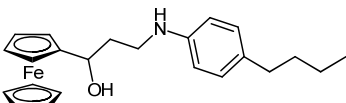
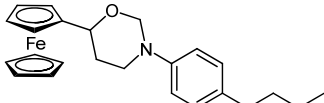
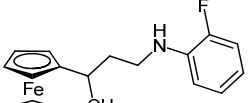
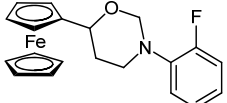
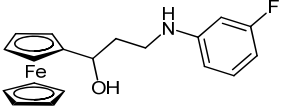
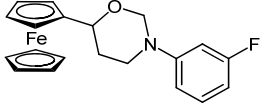
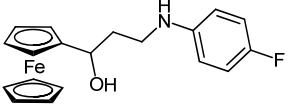
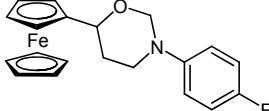
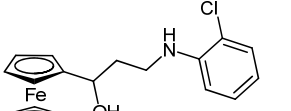
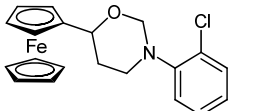
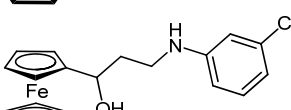
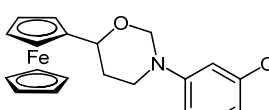
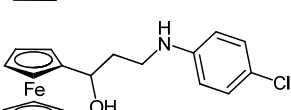
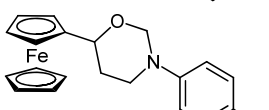


Схема 3.6. Синтеза деривата 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-ола (**101а-к**) и 3-арил-6-фероценил-1,3-оксазинана **102а-к**

Табела 3.8. Синтеза 1,3-аминоалкохола **101а-к** и оксазинана **102а-к**

Број	Манихова база	Производ					
		1,3-Аминоалкохол	Принос (%) ^a	Оксазинан	Принос (%) ^b		
1	99a		101a	90		102a	90
2	99б		101б	92		102б	92
3	99в		101в	90		102в	90
4	99г		101г	80		102г	80
5	99д		101д	91		102д	91
6	99ђ		101ђ	97		102ђ	97
7	99е		101е	93		102е	93

Табела 3.8. (Наставак)

Број	Манихова база	1,3-Аминоалкохол	Принос (%) ^a	Оксазинан	Принос (%) ^b		
8	99ж		101ж	91		102ж	91
9	99з		101з	95		102з	95
10	99и		101и	90		102и	90
11	99ј		101ј	98		102ј	98
12	99к		101к	85		102к	85

^aПриноси изолованих једињења хроматографског пречишћавања на Al₂O₃,

^bПриноси изолованих једињења хроматографског пречишћавања на силикагелу

формалдехида. Серија ових алкохола добијена је редукцијом Манихових база чија је синтеза описана у претходним одељцима. Редукција се изводи третирањем β -аминокетона **99a-k** вишком (5 мол-еквивалента) натријум-бор-хидрида у метанолу, на собној температури (Схема 3.6). Одговарајући 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-оли **100a-k**, добијени су у високим приносима (80-98%), као што показују подаци дати у Табели 3.8. Добијени аминокетони подвргнути су у следећем кораку кондензацији са формалдехидом (Схема 3.6). Реакција се изводи тако што се раствору алкохола **101a-k** (1 mmol) у тетрахидрофурану дода водени раствор формалдехида (1 mmol) и смеша меша преко ноћи. Након уобичајене обраде и пречишћавања хроматографијом на стубу (SiO_2 /хексан-етил-ацетат, 9:1) изоловани су циљни молекули – 3-арил-6-фероценил-1,3-оксазинани **102a-k** – углавном у високим приносима (и до 99%), као што показују подаци у Табели 3.8.

Изузетак је једињење **102d**, које је добијено у приносу од само 36%. Пошто три метил-групе могу само да повећају нуклеофилност азота, разлози за ово нису електронске природе. Супституенти у оба *o*-положаја свакако отежавају приступ електрофилној честици атому азота на првом ступњу реакције (видети Схему 3.7).

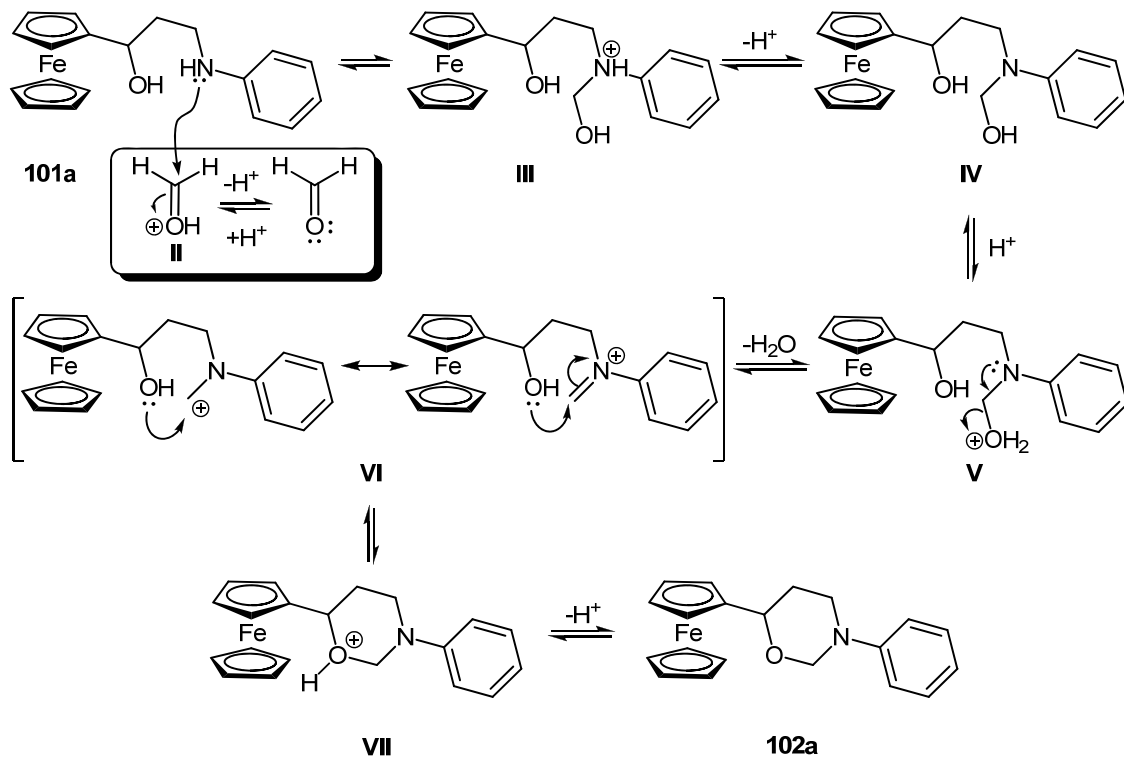


Схема 3.7. Механизам настајања оксазина **102a**

Описана кондензација у првом кораку веома је слична Маниховој реакцији. Као што је приказано на Схеми 3.7., на том првом кораку нуклеофилни амински азот напада карбонилни угљеников атом формалдехида (чија електрофилност значајно може да се повећа траговима минералних киселина, преко интермедијерног јона **II**), дајући катјон **III**, који депротоновањем даје интермедијерно једињење **IV**. Реакција се, даље, наставља протоновањем хидроксилног кисеоника баш на карбиноламинском угљенику, што даје катјон **V**, који се дехидратише до катјона **VI**. Овај катјон, са своје стране, подлеже интрамолекуларном нуклеофилном нападу хидроксилног кисеоника, тј., циклизацији чији је производ 1,3-оксазинански прстен (катјон **VII**). Коначан производ добија се депротоновањем овог катјона.

Структуре свих синтетисаних оксазинана су потврђене ^1H NMR, ^{13}C NMR и IR спектроскопијом. У IR спектрима налазе се апсорпционе траке за метилenske и метинске групе.

У ^1H NMR спектрима налазе се сигнали карактеристични за моносупституисани фeroцен (два псеудо dt (или m) на око 4,20 ppm, односно на око 4,17 ppm и синглет на ~ 4,12 ppm) као и сигнали који потичу од присуства две метилenske O-C-CH₂-CH₂-N (pseudo ddt (или m) који се јавља на око 3,91, ddd (или m) који се јавља на око 3,49, dddd (или m) који се јавља на око 2,02 као и pseudo ddt (или m) који се јавља на око 1,78), као и једне метинске групе (dd на око 4,48 ppm). Осим ових у ^1H NMR спектрима се налазе и сигнали који потичу од метилenske групе која повезује атоме кисеоника и азота O-CH₂-N (dd односно d, који се јављају на око 5,30 односно 4,74).

Подаци из ^{13}C NMR спектра су такође у сагласности са структурама синтетисаних једињења. Тако се сигнали на око 88,9, 68,6, 68,0, 67,8, 67,3 и 66,0 ppm могу приписати угљеницима фeroценил-групе док други карактеристични сигнали који се јављају на око 148,9, 129,1, 120,5 и 118,4 ppm припадају угљеницима из аромата. Сигнали који се јављају на око 81,3, 76,0, 49,9 и 29,2 ppm припадају метинским и метиленским угљеницима оксазинанског прстена.

3.3.3 Синтеза и карактеризација 3-арил-6-фeroценил-1,3-оксазинан-2-она

1,3-Оксазин-2-они, или шесточлани циклични уретани, испољавају различите биолошке, односно фармаколошке активности, као што су антибактеријска,²⁶¹ противупална²⁶² и антитромбоцитна.²⁶³ Неки од деривата ових хетероцикала користе

се у третману астме, алергија, чирева и дијабетеса,²⁶⁴ а неки се користе за синтезу фармаколошки важних супстанци.^{265, 266}

Иако је примена 1,3-оксазинан-2-она за добијање 1,3-аминоалкохола позната синтетичка реакција,^{267, 268} „супротна“ синтеза је један од најважнијих начина за добијање цикличних уретана (видети почетак поглавља 3.3). Одговарајући фероценски аминоалкохоли, 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-оли (**101а-к**), чија је синтеза детаљно описана у претходним одељцима овога рада, одабрани су као полазни супстрати за синтезу фероценских 1,3-оксазинан-2-она предвиђену овим истраживањима. У том циљу смишљена је „инсертација“ C=O групе између хидроксилног кисеоника и аминског азота ових супстрата у два корака.

У првом кораку те синтезе примењена је позната реакција за добијање естара карбаминске киселине - реакција амина са етил-хлорформијатом. Тако су аминоалкохоли **101а-к** (1 mmol) третирани раствором натријум-хидроксида (4 екв.) и етил-хлорформијатом (2 екв.), што је дало карбамате **103а-к** (Схема 3.8), углавном у високим приносима (Табела 3.9).

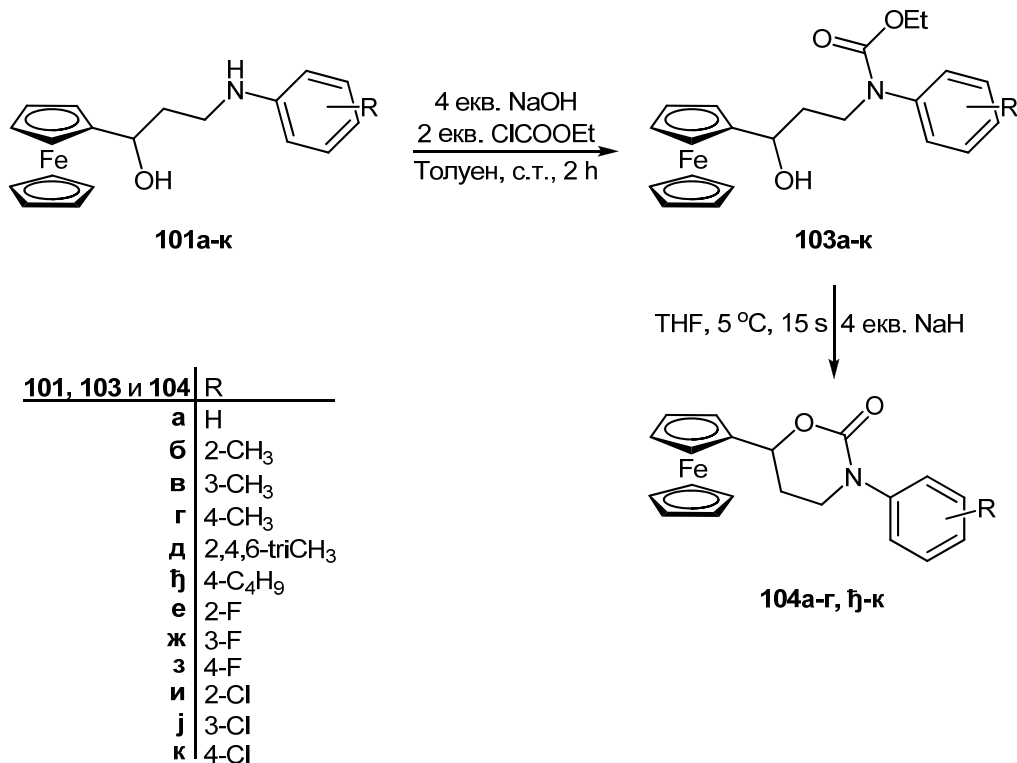


Схема 3.8. Синтеза деривата етил-*N*-арил-*N*-3-(фероценил-3-хидроксипропил)карбамата (**103а-к**) и 3-арил-6-фероценил-1,3-оксазин-2-она (**104а-г, ђ-к**)

У другом кораку успостављени су услови за интрамолекулску нуклеофилну супституцију једне алкокси групе другом, тј. услови за изградњу шесточланог (оксазинанонског) прстена.

То је постигнуто краткотрајним (15 s) третирањем раствора карбамата **103a-k** у тетраhydroфурану четвороструком количином натријум-хидрида, на хладно (5 °C), а добијени резултати дати су у Табели 3.9. Детаљан механизам ове реакције приказан је у следећем одељку (Схема 3.10.).

Неки од тих резултата су, у најмању руку, необични, као што је потпуни изостанак синтезе одговарајућег цикличног уретана из алифатичног **103d**. То се може приписати стерним факторима, тј. присуству супституената у оба *o*-положаја, јер и уретани **103b** и **103z** (са метил-групом, односно хлором у *o*-положају) дају знатно ниже приносе одговарајућих цикличних уретана (**104b**, односно **104z**) у овој реакцији.

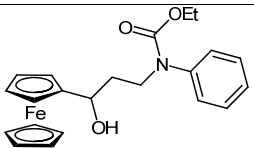
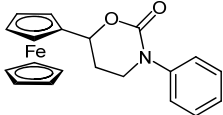
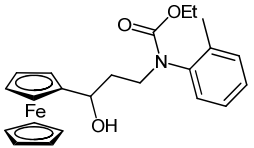
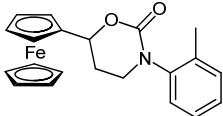
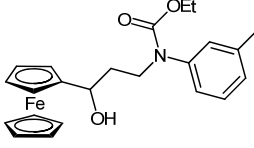
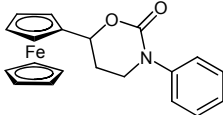
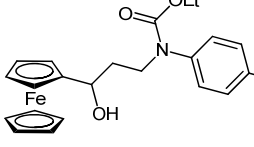
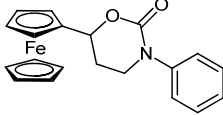
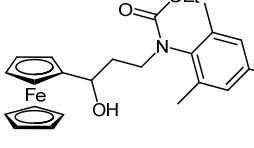
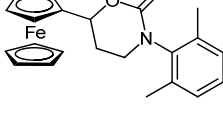
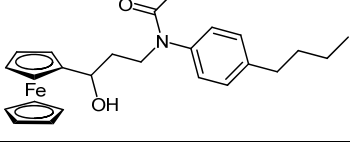
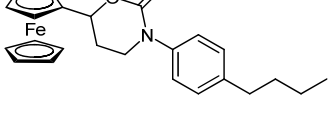
То што хидроксиуретан **103h** даје циклични уретан **104h** у високом приносу (97%; Табела 3.9., број 7) не оповргава ову тврдњу, пошто је атом флуора знатно мање волуминозан од метил-групе и атома хлора.

Структуре свих синтетисаних оксазинона су потврђене ¹H NMR, ¹³C NMR и IR спектроскопијом. У IR спектрима налазе се интензивне апсорпционе траке за карбонилну (на 1685 cm⁻¹). У ¹H NMR спектрима налазе се сигнали карактеристични за моносупституисани фeroцен (два псеудо dt (или m) на око 4,36 ppm односно на око 4,28 ppm и синглет на ~ 4,24 ppm) као и сигнали који потичу од присуства две метилenske групе (ddd (или m) који се јавља на око 3,81 односно 3,70 ppm, као и dddd (или m) који је јавља на око 2,45 односно 2,28 ppm). Сигнали који потичу од присуства метинске групе (dd који се јавља на око 5,31 ppm) се такође јављају у ¹H NMR спектрима ових једињења.

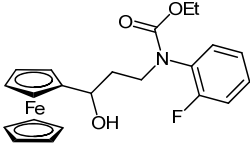
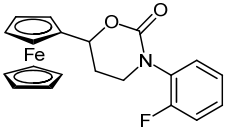
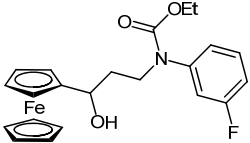
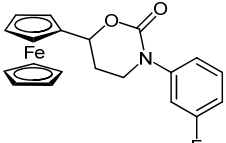
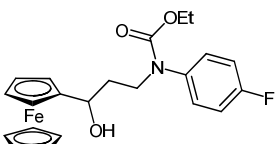
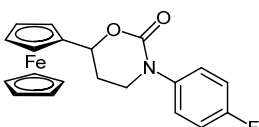
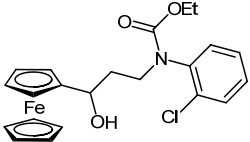
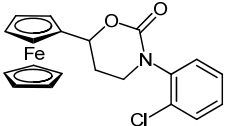
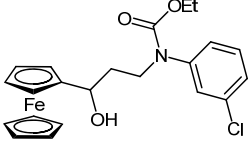
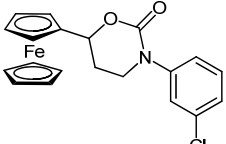
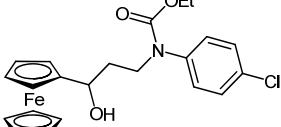
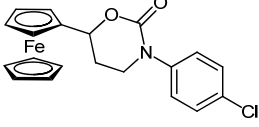
Подаци из ¹³C NMR спектра су такође у сагласности са структурама синтетисаних једињења. Тако се сигнали на 86,3, 69,1, 68,5, 68,4, 67,4 и 66,1 ppm могу приписати угљеницима фeroценил-групе други карактеристични сигнали који се јављају на око 152,8 ppm и три на око 76,2, 47,9 и 28,9 ppm припадају карбонилној односно метилским групама. Сигнали који се јављају на око 143,1, 129,4, 126,9 и 126,0 ppm припадају угљеницима ароматичног језгра.

Занимљиво је да је код једињења **104b** примећено постојање два диастереоизомера. Спречена ротација око C_{Ar}-N везе узроковала је настајање два диастереоизомера што се може видети из ¹H и ¹³C NMR спектаралних података овог једињења (Експериментални део).

Табела 3.9. Синтеза хидроксиуретана **103а-к** и оксазинанона **104а-г, њ-к**

Број	1,3-Аминоалкохол	Производ					
		Естар карбаминске киселине	Принос (%)	Оксазинанон	Принос (%)		
1	101а		103а	93		104а	64
2	101б		103б	94		104б	47
3	101в		103в	91		104в	53
4	101г		103г	99		104г	84
5	101д		103д	94		104д	
6	101ђ		103ђ	82		104ђ	80

Табела 3.9. (Наставак)

Број	1,3-Аминоалкохол	Естар карбаминаске киселине	Принос (%)	Оксазинанон	Принос (%)		
7	101e		103e	49		104e	97
8	101ж		103ж	99		104ж	84
9	101з		103з	92		103з	97
10	101и		103и	36		104и	10
11	101j		103j	95		104j	77
12	101к		103к	85		104к	89

3.3.4 Синтеза и карактеризација 1,3-дисулституисаних 4-фероценилтетрахи-дроипримидин-2(1H)-она

Од када је Биђинели 1893. године²²⁸ објавио чланак о синтези неких деривата пиримидин-2(1H)-она, нагло је порасло интересовање синтетичара за ову групу једињења, пре свега због широког спектра биолошких и фармаколошких особина које неки од њих испољавају.^{269,270} За синтезу тетрахидроимидин-2(1H)-она, који спадају у ову групу једињења, описани су, као што је раније напоменуто (видети почетак поглавља 3.3), бројни поступци.²²⁶⁻²²⁹ За синтезу тетрахидроимидин-2(1H)-она који садрже фероценил-групу, планирану овим истраживањима, као полазни супстрати одабрани су хидроксиуретани **103а-к**. Овај избор је логичан, пошто су тетрахидроимидин-2(1H)-они аза-деривати цикличних уретана **104**. Наиме,

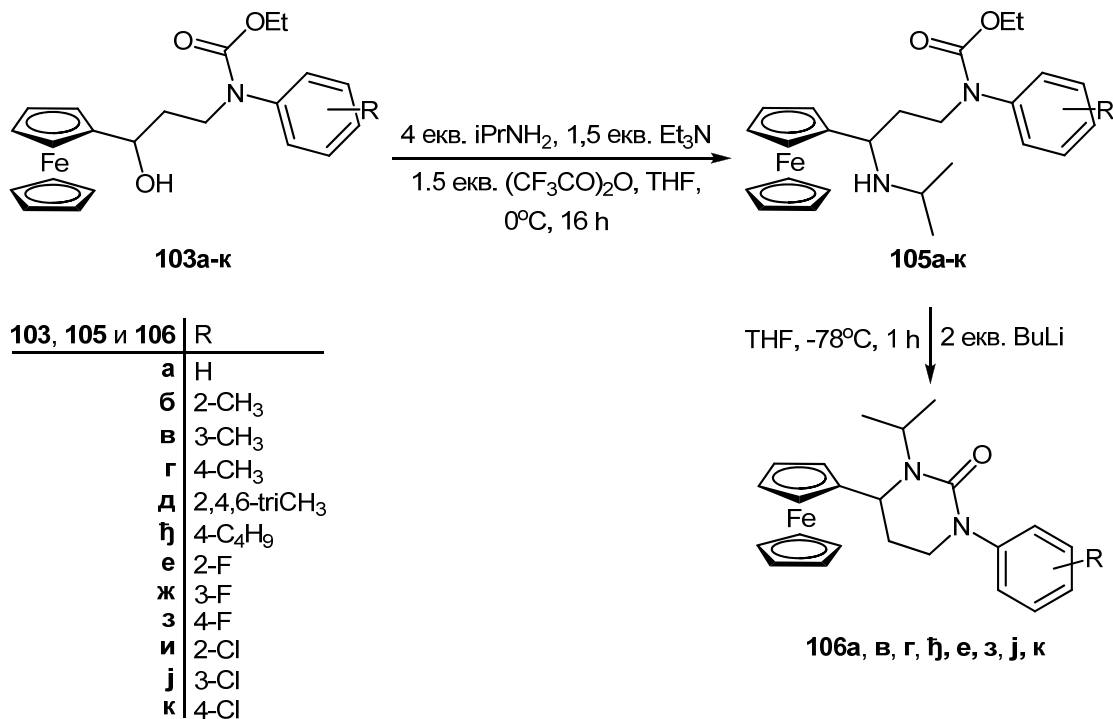
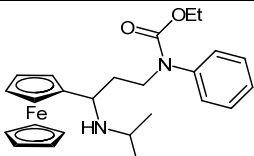
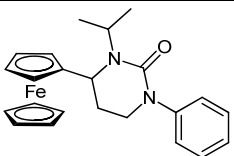
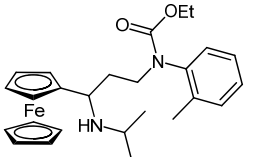
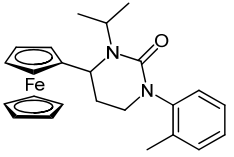
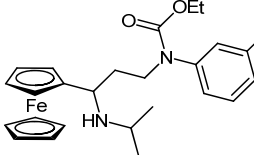
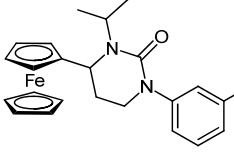
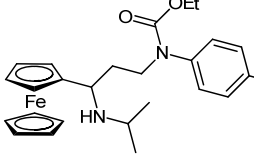
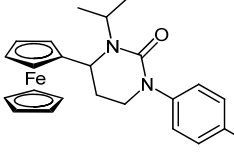
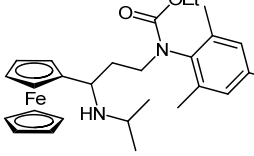
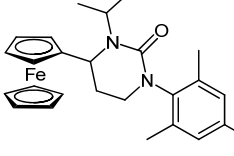
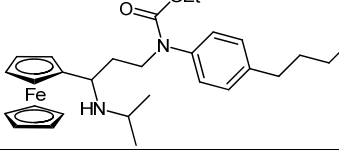
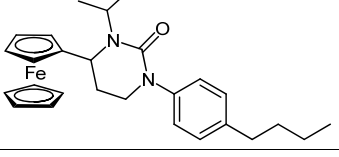


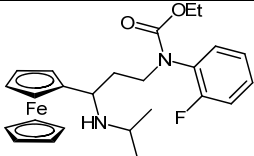
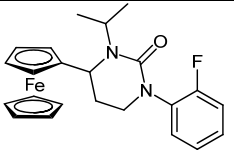
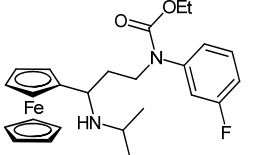
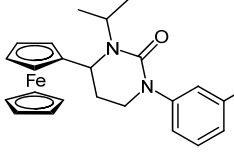
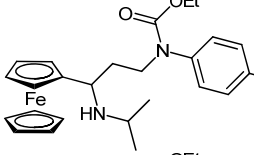
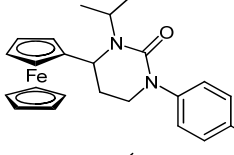
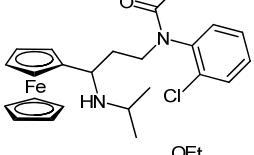
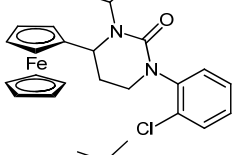
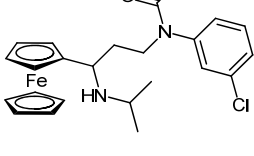
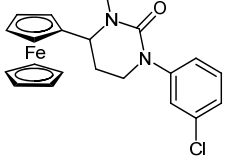
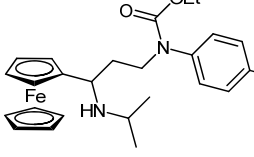
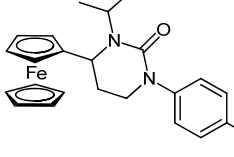
Схема 3.9. Синтеза диаминa **105а-к** и тетрахидроимидина **106а, в, г, ђ, е, з, ј, к**

α -фероценил-карбокатјони су веома стабилни,²⁷¹ па је и супституција хидроксилне групе из тог положаја другим нуклеофилима релативно лака.²⁷¹ Имајући то на уму, направљен је план за оптимизацију услова под којима би хидроксиуретани **103а-к** подлегли супституцији под дејством изопропиламина и дали одговарајуће деривате

Табела 3.10. Синтеза моноацилованих диамина **105а-к** тетрахидропиримидин-2-она **106а, в, г, љ, е, з, ј, к**

Број	Естар карбаминске киселине	Производ			
		Диамино дериват	Принос (%) ^а	Тетрахидропиримидинон	Принос (%) ^б
1	103а	 105а	96	 106а	61
2	103б	 105б	91	 106б	
3	103в	 105в	81	 106в	58
4	103г	 105г	68	 106г	66
5	103д	 105д	85	 106д	
6	103ђ	 105ђ	87	 106ђ	60

Табела 3.10. (Наставак)

Број	Естар карбаминаске киселине	Диамино дериват	Принос (%)	Тетрахидропиримидинон	Принос (%)		
7	103e	 <chem>CC(C)N(Cc1c2c(c3c1)C=CC=C3)CC(=O)OCCc4cc(F)ccc4</chem>	105e	95	 <chem>CC(C)N1C(=O)N(Cc2c3c(c4c2)C=CC=C4)CC1C(=O)OCCc5cc(F)ccc5</chem>	106e	57
8	103ж	 <chem>CC(C)N(Cc1c2c(c3c1)C=CC=C3)CC(=O)OCCc4cc(F)c(F)cc4</chem>	105ж	95	 <chem>CC(C)N1C(=O)N(Cc2c3c(c4c2)C=CC=C4)CC1C(=O)OCCc5cc(F)c(F)cc5</chem>	106ж	
9	103з	 <chem>CC(C)N(Cc1c2c(c3c1)C=CC=C3)CC(=O)OCCc4ccc(F)cc4</chem>	105з	95	 <chem>CC(C)N1C(=O)N(Cc2c3c(c4c2)C=CC=C4)CC1C(=O)OCCc5ccc(F)cc5</chem>	106з	63
10	103и	 <chem>CC(C)N(Cc1c2c(c3c1)C=CC=C3)CC(=O)OCCc4cc(Cl)ccc4</chem>	105и	63	 <chem>CC(C)N1C(=O)N(Cc2c3c(c4c2)C=CC=C4)CC1C(=O)OCCc5cc(Cl)ccc5</chem>	106и	
11	103j	 <chem>CC(C)N(Cc1c2c(c3c1)C=CC=C3)CC(=O)OCCc4cc(Cl)ccc4</chem>	105j	63	 <chem>CC(C)N1C(=O)N(Cc2c3c(c4c2)C=CC=C4)CC1C(=O)OCCc5cc(Cl)ccc5</chem>	106j	50
12	103к	 <chem>CC(C)N(Cc1c2c(c3c1)C=CC=C3)CC(=O)OCCc4ccc(Cl)cc4</chem>	105к	76	 <chem>CC(C)N1C(=O)N(Cc2c3c(c4c2)C=CC=C4)CC1C(=O)OCCc5ccc(Cl)cc5</chem>	106к	53

1,3-пропандиамина **105a-к**, који би, у следећем кораку, интрамолекулском циклизацијом били преведени у циљне молекуле – хетероцикле **106a-к**. У првом кораку третирањем хидроксиуретана **103a-к** (1 mmol) раствором изопропиламина (4 eq) у тетраhydroфурану, у присуству триетиламина (1,5 eq) и анхидрида трифлуорсирћетне киселине (1,5 eq) добијена су једињења **105a-к** (Схема 3.9.), углавном у високим приносима (Табела 3.10). У другом кораку успостављени су услови за интрамолекулску циклизацију, тј. склапање тетраhydroпиримидинског прстена, третирањем раствора интермедијера **105a-к** (1 mmol) у тетраhydroфурану двоструко већом количином бутил-литијума, на температури од $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Схема 3.9).

Синтеза хетероцикла типа **106** још је осетљивија на стерне сметње које су запажене код синтезе цикличних уреа **104**. Наиме, ова реакција се показала неуспешном у случају свих *орто*-супституисаних диаминских деривата **105**, осим деривата флуора (**105e**).

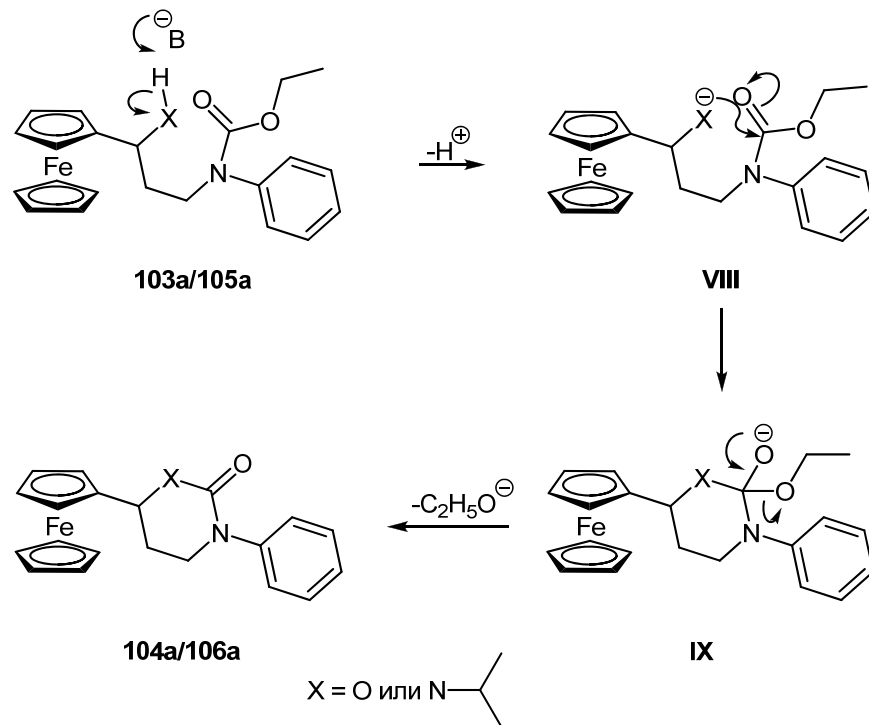


Схема 3.10. Механизам интрамолекулске циклизације хидроксиуретана **103a** и деривата 1,3-пропандиамина **105a**

Механизам реакција циклизације хидроксиуретана **103** и деривата 1,3-пропандиамина **105** је идентичан и приказан је на Схеми 3.10. Одговарајућа база (натријум-хидрид у случају синтезе цикличних уреатана **104** и *n*-бутил-литијум у

случају цикличних уреа **106**) депротонује протичну групу (ОН у случају **103** и NH у случају **105**), дајући анјонски нуклеофил који интрамолекулском супституцијом истискује одлазећу етокси-групу.

Структуре свих синтетисаних тетрахидропиримидинона (**106а, в, г, ђ, е, з, и, ј**) су потврђене ^1H NMR, ^{13}C NMR и IR спектроскопијом. У IR спектрима налази се интензивна апсорпциона трака за карбонилну групу (на 1636 cm^{-1}). У ^1H NMR спектрима налазе се сигнали карактеристични за моносупституисани фероцен (два псеудо dt (или m) на око 4,24 ppm, односно на око 4,11 ppm, синглет на $\sim 4,16\text{ ppm}$), као и два сигнала које потичу од метилених протона $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ (ddd (или m) који се јавља на око 3,57, dddd (или m) који се јавља на око 3,52, dddd (или m) који се јавља на око 2,28 као и dddd (или m) који се јавља на око 2,21). У ^1H NMR спектрима је, такође, примећен и сигнал који припада метинским протонима (ddd (или m) на око 4,46 ppm) као и сигнали протона изопропил-групе ((d) који се јавља на око 1,38 ppm односно на око 1,29 ppm).

Подаци из ^{13}C NMR спектра су такође у сагласности са структурама синтетисаних једињења. Тако се сигнали на 91,2, 69,4, 68,9, 68,4, 66,7 и 66,0 ppm могу приписати угљеницима фероценил-групе, док сигнали који се јављају на око 144,3, 128,8, 126,0 и 125,2 ppm припадају угљениковим атомима фенил-групе. Други карактеристични сигнали који се јављају на око 154,5, 53,0, 45,2 и 31,7 ppm одговарају карбонил-, метин и метиленим угљеницима док сигнали на 50,9, 21,3 и 20,9 ppm одговарају угљеницима изопропил-групе.

3.4 Преглед резултата тестова биолошке и фармаколошке активности синтетисаних једињења

Као што је на почетку поглавља Наши радови речено, већина једињења добијених током израде ове дисертације дата је одговарајућим специјализованим лабораторијама на испитивање њихове биолошке активности. У најкраћем, резултати тих испитивања могу се сумирати на следећи начин:

- После тестирања у неколико различитих *in vivo* модела нађено је да сви 2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-они (**92а-л**) показују снажну анксиолитичку активност, која заслужује даља истраживања.
- 2-Фероценил-2,3-дихидрохинолин-4-(1H)-они (**95а-в**) показују изразиту и неселективну антимицробну активност и према Грам позитивним (три соја) и према Грам негативним бактеријама (пет сојева), као и према једној

гљивичној врсти у *in vitro* условима. Због тога ова једињења такође заслужују пажњу медицинских хемичара.

- Манихове базе **99**, такође, показују извесну антимикуробну активност, која је слабије изражена него у случају фeroценских дихидрохинолин-4-(1*H*)-она **95а-в**, али није занемарљива.
- Коначно, испитана је биолошка активност и шесточланих хетероцикла **102а-к**, **104а-г**, **ђ-к** и **106а, в, г, ђ, е, з, ј, к** и показало се да већина од њих показује слабу антимикуробну активност, док нека испољавају слабу до умерену цитотоксичност.

Експериментални део

4 Експериментални део

4.1 Опште напомене

Хемикалије и растварачи коришћени током израде овог рада доступне су трговачки (*Sigma-Aldrich*, *Fluka*, *Merck*, *Acros Organics*) и употребљаване су без додатног пречишћавања, осим што су растварачи дестиловани и сушени кад је то било неопходно.

Тачке топлеења одређиване су на апарату *MelTemp*, модел 1001 као и *Kofler bench* уређају типа *WME Heizbank of Wagner & Munz* и нису кориговане.

Танкослојна хроматографија (TLC) извођена је на алуминијумским плочама превученим слојем силика-гела дебљине 0,2 mm (*Silica gel 60*, *Merck* и *Silica gel 40*, *F254*, *Merck*), уз визуелизацију UV лампом (254 nm) или изазивањем мрља воденим раствором H_2SO_4 (50% v/v) или етанолским раствором фосфомолибденске киселине (12 g у 250 mL растварача. Препаративна хроматографија вршена је на стубу силика-гела (*Silica gel 60*, 0,063-0,200 mm, *Merck*). Препаративна танкослојна хроматографија извођена је на стакленим плочама превученим слојем силика гела (*Silica Gel GF 250um*) димензија 10x20cm.

Инфрацрвени спектри су снимљени на *Perkin-Elmer FTIR 31725-X* и *Spectrum One FT-IR* спектрометрима.

NMR спектри (1H , ^{13}C , 1H - 1H COSY, NOESY, HSQC и HMBC) су снимани на уређајима *Varian Gemini* (200 MHz) и *Bruker Advance III-400* (400 MHz), користећи $CDCl_3$ као растварач. Хемијска померања дата су у ppm (δ) у односу на тетраметилсилан (TMS), који је употребљен као интерни стандард, а константе купловања у херцима (Hz). 1H NMR и ^{13}C NMR спектри су снимани на 200 и 400 Hz односно 50 и 100 Hz.

UV спектри су снимани на *UV-1650 PC Shimadzu* спектрометру у ацетонитрилу као растварачу.

Микроанализе су изведене на *Carlo Erba 1106* микроанализатору; добијени резултати у сагласности су са израчунатим вредностима у граници дозвољене грешке. Масени спектри су снимљени помоћу *Agilent 1100 Series* (ES, 4000V) уређаја, а масени спектри високе резолуције урађени на апаратима *Agilent Technologies 6210 Series Time-of-Flight* и *JEOL Mstation JMS 700*.

GC-MS анализе су урађене на *Hewlett-Packard 6890N* гасном хроматографу који је био опремљен силика капиларном колоном DB-5MS и спојен са 5975B селективним масеним детектором.

Циклична волтаметрија извођена је у атмосфери аргона у троелектродној ћелији уз коришћење потенциостата *Autolab PGSTAT 302N*, холандског произвођача Eco Chemie. Дискови од платина и стакластог графита ($\varnothing = 2 \text{ mm}$) коришћени су као радна електрода, платинска жица као помоћна а потенцијали су мерени у односу на Ag/AgCl референтну электроду.

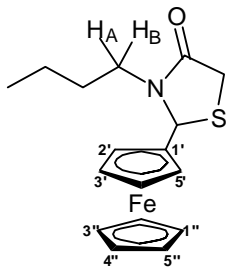
За реакције у микроталасном реактору коришћен је апарат *Microsynth* опремљен контролорима температуре и притиска, а реакције под дејством ултразвука *Elmasonic S30* (Elma, Немачка) ултразвучно купатило, фреквенције 37 kHz, снаге 30 W.

Подаци о дифракцији X-зрака на монокристалима одговарајућих једињења прикупљени су на собној температури, користећи апарат *Oxford Diffraction Xcalibur Sapphire3 Gemini diffractometer*, опремљен извором зрачења Мо Ка ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). За анализу података коришћени су софтвери *CrysAlis software*²⁷² и *SCALE3 ABSPACK*,²⁷² за решавање структура *SHELXS*²⁷³ и за утачњавање *SHELXL*.²⁷³

4.2 Синтеза *N*-супституисаних 2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-она **92a-l**

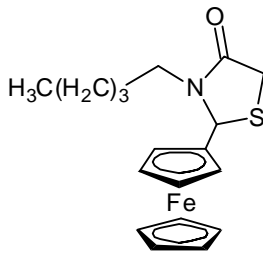
Раствор одговарајућег примарног амина (**91a-l**, 1 mmol) и фероценилалдехида (214 mg, 1 mmol, **90**) у 2 mL тетраhydroфурана третира се у ултразвуком 5 min на 0 °C, па му се дода тиогиколна киселина (184 mg, 2 mmol) и третман настави још 5 min. Реакционој смеси се, затим, дода *N,N'*-дициклохексилкарбодимид (206 mg, 1 mmol) и сонификација настави на 0 °C настави 15 min. Награђена дициклохексилуреа (DCU) одвоји се цеђењем, растварач упари и чврсти остатак екстрахује етил-ацетатом (3×10 mL). Спојени органски слојеви се исперу воденим раствором лимунске киселине (5%), водом, раствором NaHCO₃ (5%) и засићеним раствором натријум-хлорида и суше анхидрованим Na₂SO₄ преко ноћи. Раствор се процеди и растварач упари, а остатак пречишћава стубном хроматографијом (20g SiO₂, хексан/етил-ацетат 9 : 1), дајући тиазоидиноне **92a-l**. Добијени резултати приказани су у Табели 3.1, а спектрални подаци на основу којих су идентификовани следе.

3-Бутил-2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-он (92a). Принос 71%. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3095,



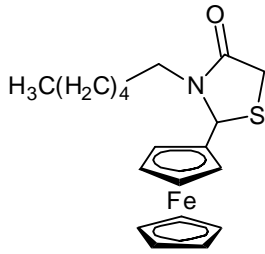
2958, 2931, 2871, 1669, 1442, 1410, 1377, 1297, 1106, 820; UV-Vis (CH_3CN): λ_{max} ($\log \epsilon$) 422 (2,56), 202 (4,51) nm; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0,83 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3), 1,11–1,40 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,82 (ddd, $J = 13,8, 8,4, 5,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{N}$), 3,36 (ddd, $J = 13,8, 8,4, 5,4$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{N}$), 3,61 (AA', 2H, SCH_2CO), 4,14–4,31 (преклапање сигнала, 8H, H-C (1''), H-C (2''), H-C (3''), H-C (4''), H-C (5''), H-C (2'), H-C (3'), H-C (4')), 4,41 (m, 1H, H-C (5')), 5,51 (br. s, 1H, N-CH-S); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 13,7 (CH_3), 19,9 (CH_2CH_3), 29,0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 33,4 (SCH_2CO), 42,0 (CH_2N), 61,3 (N-CH-S), 67,7, 68,0 (C (3'), (C (4')), 69,0 (C(1''), C(2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 69,8, 70,0 (C (2'), C (5')), 85,1 (C (1')), 170,2 (CO); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 343 [M]⁺ (100), 41 (2,6), 56 (10,1), 77 (2,2), 97 (2,7), 121 (28,4), 148 (7,9), 166 (8,2), 186 (17,3), 199 (5,1), 213 (7,8), 230 (6), 270 (61,7), 310 (2,4); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FeNOS} + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 344,07715. Нађено: 344,07709; Израчунато за $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FeNOS}$ (343,07): C, 59,48, H, 6,17, Fe, 16,27, N, 4,08, S, 9,34%. Нађено: C, 59,14, H, 6,28, N, 3,73, S, 9,54%.

3-Пентил-2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-он (92b). Принос 78%. Т.Т. = 90 °C; IR (KBr,



ν , cm^{-1}): 3092, 2953, 2930, 2872, 2856, 1663, 1459, 1402, 1381, 1308, 1104, 1002, 820; UV-Vis (CH_3CN): λ_{max} ($\log \epsilon$) 422 (2,40), 315 (2,68), 203 (4,71) nm; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0,84 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, CH_3), 1,10–1,48 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 2,84 (ddd, $J = 13,9, 8,7, 5,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{N}$), 3,35 (ddd, $J = 13,9, 8,7, 5,2$ Hz, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{N}$), 3,62 (AA', 2H, SCH_2CO), 4,21–4,32 (преклапање сигнала, 8H, H-C (1''), H-C (2''), H-C (3''), H-C (4''), H-C (5''), H-C (2'), H-C (3'), H-C (4')), 4,43 (m, 1H, H-C (5')), 5,52 (br. s, 1H, N-CH-S); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 13,9 (CH_3), 22,2, 26,6, 28,8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33,4 (SCH_2CO), 42,3 (CH_2N), 61,4 (N-CH-S), 67,7, 68,4 (C (3'), (C(4')), 69,0 (C (1''), C (2''), C (3''), C(4''), C(5'')), 69,8, 70,0 (C (2'), C (5')), 85,1 (C (1')), 170,1 (CO); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 357 [M]⁺ (100), 43 (3,3), 56 (7,3), 77 (2,0), 97 (2,5), 121 (26,4), 148 (6,6), 166 (8,0), 186 (18,8), 199 (6,5), 213 (10,4), 230 (6,9), 249 (2,6), 264 (1,6), 284 (67), 324 (2,8); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FeNOS} + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 358,09280. Нађено: 358,09283; Израчунато за $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{FeNOS}$ (357,08): C, 60,51, H, 6,49, Fe, 15,63, N, 3,92, S, 8,95%. Нађено: C, 60,83, H, 6,64, N, 3,64, S, 8,80%.

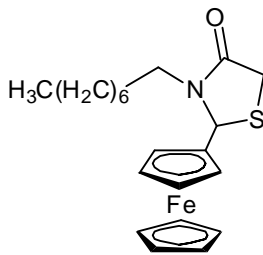
2-Фероценил-3-гексил-1,3-тиазолидин-4-он (92в). Принос 72%. Т.Т. = 72 °С; IR (КВг, ν ,



cm^{-1}): 3095, 2954, 2927, 2857, 1671, 1441, 1409, 1377, 1298, 1226, 1106, 1001, 818; UV-Vis (CH_3CN): λ_{max} ($\log \epsilon$) 430 (2,33), 203 (4,89) nm; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0,85 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH_3), 1,08–1,46 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 2,80 (ddd, $J = 13,9, 8,6, 5,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{N}$), 3,31 (ddd, $J = 13,9, 8,6, 5,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{N}$), 3,62 (AA', 2H, SCH_2CO), 4,16–4,33 (преклапање сигнала, 8H,

H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5''), H–C (2'), H–C (3'), H–C (4')), 4,43 (m, 1H, H–C (5')), 5,52 (br. s, 1H, N–CH–S); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 13,9 (CH_3), 22,4 (CH_2CH_3), 26,4, 26,8, 31,3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33,4 (SCH_2CO), 42,4 (CH_2N), 61,4 (N–CH–S), 67,7, 68,4 (C (3'), (C (4')), 69,0 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 69,8, 70,0 (C (2'), C (5')), 85,1 (C (1')), 170,1 (CO); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 371 [M]⁺ (100), 43 (5,5), 56 (8,7), 77 (2,0), 97 (2,6), 121 (28,2), 148 (6,4), 166 (7,8), 186 (18,5), 199 (5,5), 213 (10,6), 240 (2,2), 263 (2,1), 298 (58), 338 (2,4); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FeNOS} + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 372,10845. Нађено: 372,10840; Израчунато за $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FeNOS}$ (371,10): C, 61,46, H, 6,79, Fe, 15,04, N, 3,77, S, 8,64%. Нађено: C, 61,31, H, 6,90, N, 3,65, S, 8,83%.

3-Октил-2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-он (92г). Принос 71%. Т.Т. = 62 °С; IR (КВг, ν ,

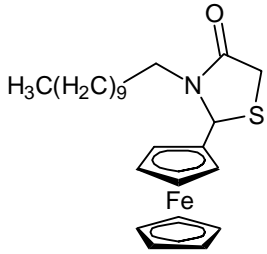


cm^{-1}): 3093, 2954, 2924, 2852, 1662, 1441, 1402, 1379, 1307, 1105, 1002, 821; UV-Vis (CH_3CN): λ_{max} ($\log \epsilon$) 422 (2,61), 329 (2,82), 203 (4,80) nm; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH_3), 1,10–1,31 (m, 12H, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 2,84 (ddd, $J = 13,9, 8,6, 5,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{N}$), 3,33 (ddd, $J = 13,9, 8,6, 5,3$ Hz, 1H, $\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{N}$), 3,62 (AA', 2H, SCH_2CO), 4,19–4,33 (преклапање сигнала, 8H,

H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5''), H–C (2'), H–C (3'), H–C (4')), 4,43 (m, 1H, H–C (5')), 5,52 (br. s, 1H, N–CH–S); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 14,0 (CH_3), 22,6 (CH_2CH_3), 26,7, 26,9, 29,0, 29,1, 31,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33,4 (SCH_2CO), 42,4 (CH_2N), 61,4 (N–CH–S), 67,7, 68,4 (C (3'), (C (4')), 69,0 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 69,8, 70,0 (C (2'), C (5')), 85,1 (C (1')), 170,1 (CO); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 399 [M]⁺ (100), 41 (6,5), 56 (7,4), 79 (2,0), 97 (2,5), 121 (27,7), 148 (6,0), 166 (8,4), 186 (20,4), 199 (6,6), 213 (10,2), 230 (10,0), 260 (2,4), 291 (1,9), 326 (56,2), 366 (2,3); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{FeNOS} + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 400,13975. Нађено:

400,13968; Израчунато за $C_{21}H_{29}FeNOS$ (399,13): C, 63,16, H, 7,32, Fe, 13,98, N, 3,51, S, 8,03%. Нађено: C, 63,09, H, 7,15, N, 3,49, S, 8,00%.

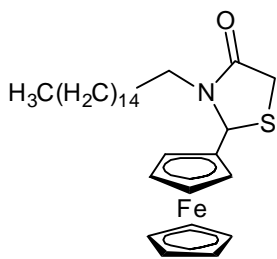
3-Додецил-2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-он (92д). Принос 90%. Т.Т. = 70 °C; IR (KBr,



ν , cm^{-1}): 2960, 2921, 2852, 1664, 1466, 1402, 1385, 1287, 1123; UV-Vis (CH_3CN): λ_{max} ($\log \epsilon$) 430 (2,61), 324 (2,74), 203 (4,71) nm; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H, CH_3), 1,04–1,41 (m, 20H, $(CH_2)_{10}$), 2,83 (ddd, $J = 14,0, 8,6, 5,4$ Hz, 1H, CH_AH_BN), 3,33 (ddd, $J = 14,0, 8,6, 5,4$ Hz, 1H, CH_AH_BN), 3,62 (AA', 2H, SCH_2CO), 4,17–4,34 (преклапање сигнала, 8H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''),

H–C (4''), H–C (5''), H–C (2'), H–C (3'), H–C (4')), 4,44 (m, 1H, H–C (5')), 5,52 (br. s, 1H, N–CH–S); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 14,1 (CH_3), 22,6 (CH_2CH_3), 26,7, 26,9, 29,1–29,6, 31,8($(CH_2)_9CH_2CH_3$), 33,4 (SCH_2CO), 42,4 (CH_2N), 61,4 (N–CH–S), 67,7, 68,4 (C (3')), (C (4')), 69,0 (C (1''), C (2''), C (3''), C(4''), C (5'')), 69,8, 70,0 (C (2'), C (5')), 85,2 (C (1')), 170,1 (CO); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 455 [M]⁺ (100), 43 (8,5), 55 (4,3), 69 (1,8), 97 (1,8), 121 (17,4), 148 (4,6), 166 (6,6), 186 (13,9), 199 (6,8), 213 (7,1), 230 (10,1), 288 (3,1), 310 (0,7), 347 (0,8), 382 (32,3), 422 (1,1); HRMS (ESI): m/z израчунато за $C_{25}H_{37}FeNOS + H^+$ [$M + H^+$]: 456,20235. Нађено: 456,20239; Израчунато за $C_{25}H_{37}FeNOS$ (441,18): C, 65,92, H, 8,19, Fe, 12,26, N, 3,08, S 7,04%. Нађено: C, 66,50, H, 7,85, N, 3,54, S, 7,52%.

2-Фероценил-3-хексадецил-1,3-тиазолидин-4-он (92ђ). Принос 62%. Т.Т. = 75°C; IR

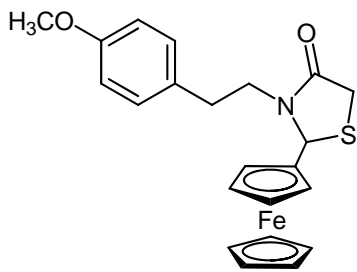


(KBr, ν , cm^{-1}): 3091, 2951, 2918, 2871, 2849, 1664, 1465, 1402, 1381, 1308, 1105, 1002, 823; UV-Vis (CH_3CN): λ_{max} ($\log \epsilon$) 441 (2,20), 324 (2,25), 203 (4,72) nm; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H, CH_3), 1,03–1,39 (m, 28H, $(CH_2)_{14}CH_3$), 2,82 (ddd, $J = 13,8, 8,4, 5,4$ Hz, 1H, CH_AH_BN), 3,33 (ddd, $J = 13,8, 8,4, 5,4$ Hz, 1H, CH_AH_BN), 3,62 (AA', 2H, SCH_2CO),

4,18–4,32 (преклапање сигнала, 8H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5''), H–C (2'), H–C (3'), H–C (4')), 4,43 (m, 1H, H–C (5')), 5,52 (br. s, 1H, N–CH–S); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 14,1 (CH_3), 22,7 (CH_2CH_3), 26,7, 26,9, 29,2–29,7, 31,9 ($(CH_2)_{13}CH_2CH_3$), 33,5 (SCH_2CO), 42,4 (CH_2N), 61,4 (N–CH–S), 67,8, 68,5, (C (3')), (C (4')), 69,0 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 69,8, 70,0 (C (2'), C (5')), 85,2 (C (1')), 170,1 (CO); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 511 [M]⁺ (100), 43 (12,3), 57 (5,3), 69 (2,4),

97 (1,6), 121 (12,9), 148 (4,2), 166 (6,3), 186 (11,4), 199 (7,1), 213 (6,2), 230 (11,0), 260 (1,4), 287 (1,6), 324 (0,9), 344 (1,4), 366 (0,5), 397 (0,4), 438 (18,7), 478 (0,6); HRMS (ESI): m/z израчунато за $C_{29}H_{45}FeNOS + H^+$ $[M + H]^+$: 512,26495. Нађено: 512,26501. Израчунато за $C_{29}H_{45}FeNOS$ (511,26): C, 68,08, H, 8,87, Fe, 10,92, N, 2,77, S, 6,27%. Нађено: C, 67,83, H, 7,85, N, 2,88, S, 6,26%.

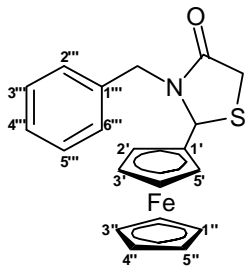
3-(4-Метоксифенетил)-2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-он (92e). Принос 82%.



T.T. = 130 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3100,2965, 2924, 2838, 1668, 1511, 1458, 1401, 1304, 1241, 1177, 1029, 817; UV-Vis (CH_3CN): λ_{max} ($\log \epsilon$) 438 (2,18), 431 (2,18), 197 (5,08) nm; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 421 $[M]^+$ (100), 39 (1,1), 56 (8,2), 65 (2,0), 77 (6,6), 91 (5,9), 105 (4,3), 121 (36,6), 135 (16,5), 148 (2,4), 166 (5,4), 186 (9,5), 199 (7,0), 226

(9,0), 255 (1,8), 287 (14,8), 314 (7,1), 348 (12,5), 388 (0,2); HRMS (ESI): m/z израчунато за $C_{22}H_{23}FeNOS + H^+$ $[M + H]^+$: 406,09280. Нађено: 406,09286. Израчунато за $C_{22}H_{23}FeNOS$ (405,08): C, 62,71, H, 5,50, Fe, 13,25, N, 3,32, S, 7,62%. Нађено: C, 62,59, H, 5,31, N, 3,60, S, 7,58%.

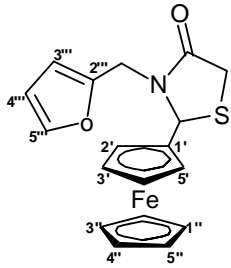
3-Бензил-2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-он (92ж). Принос 80%. T.T. = 105 °C; IR (KBr,



ν , cm^{-1}): 3087, 2924, 1670, 1495, 1435, 1399, 1299, 1106, 817, 746, 698; UV-Vis (CH_3CN): λ_{max} ($\log \epsilon$) 430 (2,24), 322 (2,38), 202 (4,78) nm; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 3,61 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H, CH_ACH_BN), 3,72 (AA', 2H, SCH_2CO), 4,04 (dt, $J = 2,2, 1,1, 1,1$ Hz, 1H, H-C (2')), 4,15–4,23 (преклапање сигнала, 6H, H-C (1''), H-C (2''), H-C (3''), H-C (4''), H-C (5''), H-C (3')), 4,27 (m, 1H, H-C (4')), 4,41 (m, 1H, H-C (5')), 4,96 (br. d, $J = 15,1$ Hz, 1H, CH_AH_BN), 5,34 (br. s, 1H, N-CH-S), 7,13 (m, 2H, H-C (2'''), H-C (6''')), 7,30 (преклапање сигнала, 3H, H-C (3'''), H-C (4'''), H-C (5''')); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 33,3 (SCH_2CO), 45,2 (CH_2N), 60,5 (N-CH-S), 67,6, 68,2 (C (3'), C (4')), 68,9 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 69,8, 70,5 (C (2'), C (5')), 84,6 (C (1')), 127,4 (C (4''')), 127,8, 128,5 (C (2'''), C (3'''), C (5''')), 135,7 (C (1''')), 170,5 (CO); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 377 $[M]^+$ (100), 39 (1,3), 56 (10,0), 65 (4,9), 91 (21,2), 121 (25,3), 146 (6,4), 166 (6,0), 186 (7,9), 213 (26,4), 237 (6,5), 269 (6,8), 304 (16,4), 344 (0,8); HRMS (ESI): m/z израчунато за $C_{20}H_{19}FeNOS + H^+$

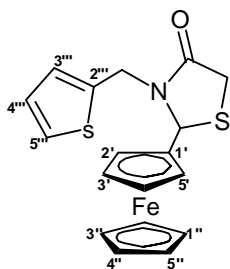
[M + H⁺]: 378,06150. Нађено: 378,06143. Израчунато за C₂₀H₁₉FeNOS (377,05): C, 63,67, H, 5,08, Fe, 14,80, N, 3,71, S, 8,50%. Нађено: C, 63,91, H, 4,96, N, 3,89, S, 8,78%.

2-Фероцинил-3-фурфурил-1,3-тиазолидин-4-он (**92з**). Принос 99%. IR (KBr, ν , cm⁻¹):



2924, 1680, 1504, 1400, 1301, 1229, 1046, 1009, 821, 739; UV-Vis (CH₃CN): λ_{max} (log ϵ) 431 (2,28), 422 (2,39), 204 (4,82) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3,65 (AA', 2H, SCH₂CO), 3,70 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH_ACH_BN), 4,18–4,34 (преклапање сигнала, 8H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5''), H–C (2'), H–C (3'), H–C (4')), 4,43 (dt, J = 2,4, 1,3, 1,3 Hz, 1H, H–C (5')), 4,81 (br. d, J = 15,6 Hz, 1H, CH_ACH_BN), 5,48 (br. s, 1H, N–CH–S), 6,18 (br. d, J = 3,2 Hz, 1H, H–C (3''')), 6,30 (dd, J = 3,2, 1,8 Hz, 1H, H–C (4''')), 7,37 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz, 1H, H–C (5''')); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 33,2 (SCH₂CO), 38,1 (CH₂N), 60,7 (N–CH–S), 67,6, 68,4 (C (3'), C (4')), 69,0 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 69,8, 70,7 (C (2'), C (5')), 84,3 (C (1')), 108,6, 110,2 (C (3'''), C (4''')), 142,3 (C (5''')), 149,5 (C (2''')), 170,2 (CO); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 367 [M]⁺ (100), 39 (1,4), 56 (10,1), 81 (21,3), 94 (2,6), 121 (26,4), 129 (6,5), 146 (2,1), 166 (4,5), 186 (7,8), 213 (28,6), 230 (9,6), 244 (5,1), 259 (3,2), 292 (9,0), 320 (0,3), 334 (0,3); HRMS (ESI): m/z израчунато за C₁₈H₁₇FeNO₂S + H⁺ [M + H⁺]: 368,04077. Нађено: 368,04075. Израчунато за C₁₈H₁₇FeNO₂S (367,03): C, 58,87, H, 4,67, Fe, 15,21, N, 3,81, S, 8,73%. Нађено: C, 58,59, H, 4,73, N, 3,68, S, 8,53%.

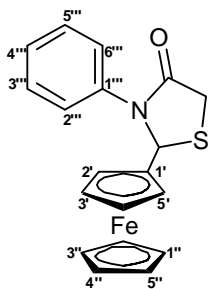
3-Тенил-2-фероцинил-1,3-тиазолидин-4-он (**92и**). Принос 74%. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 2924,



1676, 1400, 1301, 1232, 1106, 1039, 823, 703; UV-Vis (CH₃CN): λ_{max} (log ϵ) 430 (2,32), 322 (2,33), 202 (4,89) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 3,64 (AA', 2H, SCH₂CO), 3,87 (d, J = 15,3 Hz, 1H, CH_ACH_BN), 4,20–4,32 (преклапање сигнала, 8H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5''), H–C (2'), H–C (3'), H–C (4')), 4,43 (dt, J = 2,4, 1,2, 1,2 Hz, 1H, H–C (5')), 4,95 (br. d, J = 15,3 Hz, 1H, CH_ACH_BN), 5,45 (br. s, 1H, N–CH–S), 6,86 (br. d, J = 3,4 Hz, 1H, H–C (3''')), 6,93 (dd, J = 5,0, 3,4 Hz, H–C (4''')), 7,21 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H, H–C (5''')); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 33,2 (SCH₂CO), 39,9 (CH₂N), 60,2 (N–CH–S), 67,7, 68,4 (C (3'), C (4')), 69,0 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 69,9, 70,6 (C (2'), C (5')), 84,3 (C (1')), 125,4, 126,6, 126,8 (C (3'''), C (4''')), 138,1 (C (2''')), 170,2 (CO); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 383 [M]⁺ (100), 45 (3,4), 56 (10,4), 97 (32,7), 121 (27,8), 166 (4,7),

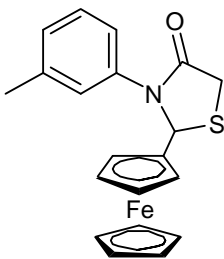
186 (8,3), 213 (26,3), 230 (9,2), 245 (1,6), 275 (6,0), 290 (1,2), 308 (11,4), 334 (0,3); HRMS (ESI): m/z израчунато за $C_{18}H_{17}FeNOS_2 + H^+$ [$M + H^+$]: 383,01010. Нађено: 383,01002. Израчунато за $C_{18}H_{17}FeNOS_2$ (383,01): C, 56,40, H, 4,47, Fe, 14,57, N, 3,65, S, 16,73%. Нађено: C, 56,12, H, 4,28, N, 3,47, S, 16,94%.

3-Фенил-2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-он (92j). Принос 61%. Т.Т. = 146 °C. IR (KBr, ν ,



cm^{-1}): 3099, 2910, 1674, 1592, 1495, 1454, 1402, 1276, 1216, 1026, 811, 692; UV-Vis (CH_3CN): λ_{max} ($\log \epsilon$) 439 (2,19), 431 (2,18), 203 (4,92) nm; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 3,70 (dt, $J = 2,5, 1,3, 1,3$ Hz, 1H, H-C (2')), 3,81 (AA', 2H, SCH_2CO), 3,99 (dt, $J = 2,5, 1,3, 1,3$ Hz, 1H, H-C (3')), 4,15 (s, 5H, H-C (1''), H-C (2''), H-C (3''), H-C (4''), H-C (5'')), 4,20 (tdd, $J = 2,5, 1,3, 0,9$ Hz, 1H, H-C (4')), 4,47 (dt, $J = 2,5, 1,3, 1,3$ Hz, 1H, H-C (5')), 5,90 (br. s, 1H, N-CH-S), 6,96 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 2H, H-C (2'''), H-C (6''')), 7,28 (m, 3H, преклапање сигнала, H-C (3'''), H-C (4'''), H-C (5''')); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 33,6 (SCH_2CO), 63,9 (N-CH-S), 67,2, 68,3 (C (3'), C (4')), 68,8 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 69,4, 70,4 (C (2'), C (5')), 85,3 (C (1')), 127,7 (C (2'''), C (6''')), 127,8 (C (4''')), 129,0 (C (3'''), C (5''')), 137,1 (C (1''')), 170,3 (CO); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 363 [M]⁺ (100), 39 (1,1), 56 (8,9), 77 (7,8), 104 (3,5), 121 (20,2), 145 (4,0), 186 (10,4), 224 (15,4), 255 (6,0), 269 (3,0), 290 (34,6), 303 (0,1), 321 (2,3), 345 (0,1); HRMS (ESI): m/z израчунато за $C_{19}H_{17}FeNOS + H^+$ [$M + H^+$]: 364,04585. Нађено: 364,04578. Израчунато за $C_{19}H_{17}FeNOS$ (363,04): C, 62,82, H, 4,72, Fe, 15,37, N, 3,86, S 8,83%. Нађено: C, 53,01, H, 4,83, N, 3,55, S, 8,98%.

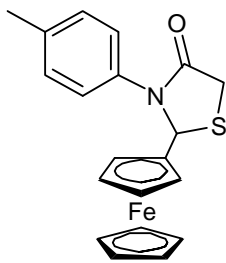
3-(*m*-Толлил)-2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-он (92к). Принос 63%. Т.Т. = 138 °C, IR



(KBr, ν , cm^{-1}): 3079, 2920, 1674, 1587, 1491, 1456, 1365, 1300, 1216, 1106, 1000, 821, 692; UV-Vis (CH_3CN): λ_{max} ($\log \epsilon$) 431 (2,23), 204 (4,96) nm; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 2,27 (s, 3H, CH_3), 3,71 (dt, $J = 2,5, 1,3, 1,3$ Hz, 1H, H-C (2')), 3,81 (AA', 2H, SCH_2CO), 4,01 (dt, $J = 2,5, 2,5, 1,3$ Hz, 1H, H-C (3')), 4,15 (s, 5H, H-C (1''), H-C (2''), H-C (3''), H-C (4''), H-C (5'')), 4,21 (tdd, $J = 2,5, 1,3, 0,5$ Hz, 1H, H-C (4')), 4,47 (dt, $J = 2,5, 1,3, 1,3$ Hz, 1H, H-C (5')), 5,88 (br. s, 1H, N-CH-S), 6,79 (преклапање сигнала, 2H, H-C (2'''), H-C (6''')), 7,05 (br. d, $J = 7,6$, 1H, H-C (4''')), 7,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-C (5''')); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 21,2 (CH_3), 33,6 (SCH_2CO), 64,0 (N-CH-S), 67,2, 68,3 (C (3'), C (4')), 68,9 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')),

69,4, 70,5 (C (2'), C (5')), 85,5 (C (1')), 124,8, 128,4, 128,7, 128,8 (C (2'''), C (4'''), C (5'''), C (6''')), 137,1 (C (3''')), 139,0 (C (1''')), 170,4 (CO); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 377 [M]⁺ (100), 39 (1,9), 56 (10,1), 77 (1,7), 91 (11,1), 121 (25,1), 152 (9,2), 166 (7,9), 182 (12,3), 214 (8,7), 238 (18,8), 269 (6,9), 283 (3,5), 304 (41,3), 319 (0,2), 335 (2,6), 359 (0,2); HRMS (ESI): m/z израчунато за C₂₀H₁₉FeNOS + H⁺ [M + H⁺]: 378,06150. Нађено: 378,06154; Израчунато за C₂₀H₁₉FeNOS (377,05): C, 63,67, H, 5,08, Fe, 14,80, N, 3,71, S, 8,50%. Нађено: C, 63,51, H, 5,22, N, 3,61, S, 8,64%.

3-(*p*-Толлил)-2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-он (**92л**). Принос 48%. Т.Т. = 154 °C; IR



(KBr, ν , cm⁻¹): 3072, 2923, 1672, 1514, 1457, 1385, 1367, 1304, 1007, 1026; UV-Vis (CH₃CN): λ_{\max} (log ϵ) 432 (2,26), 204 (4,85) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 2,29 (s, 3H, CH₃), 3,73 (br. s, 1H, H-C (2')), 3,81 (AA', 2H, SCH₂CO), 4,03 (br. s, 1H, H-C (3')), 4,17 (s, 5H, H-C (1')), H-C (2''), H-C (3''), H-C (4''), H-C (5''), 4,22 (br. s, 1H, H-C (4')), 4,49 (br. s, 1H, H-C (5')), 5,85 (br. s, 1H,

N-CH-S), 6,82 (AA'BB', $J = 8,2$ Hz, 2H, H-C (2'''), H-C (6''')), 7,09 (AA'BB', $J = 8,2$ Hz, 2H, H-C (3'''), H-C (5''')); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 21,1 (CH₃), 33,6 (SCH₂CO), 64,0 (N-CH-S), 67,3, 68,4 (C (3'), C (4')), 68,9 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 69,4, 70,6 (C (2'), C (5')), 85,5 (C (1')), 127,6 (C (2'''), C (6''')), 129,7 (C (3'''), C (5''')), 134,5 (C (4''')), 137,8 (C (1''')), 170,5 (CO); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 377 [M]⁺ (100), 39 (1,8), 56 (10,9), 77 (1,9), 91 (9,4), 121 (25,9), 152 (10,4), 166 (7,4), 182 (11,9), 214 (9,8), 238 (16,5), 269 (6,5), 283 (2,8), 304 (35), 319 (0,2), 335 (2,4), 359 (0,2); HRMS (ESI): m/z израчунато за C₂₀H₁₉FeNOS + H⁺ [M + H⁺]: 378,06150. Нађено: 378,06152. Израчунато за C₂₀H₁₉FeNOS (377,05): C, 63,67, H, 5,08, Fe, 14,80, N, 3,71, S, 8,50%. Нађено: C, 63,38, H, 5,08, N, 3,93, S, 8,62%.

4.3 Синтеза 2-фероценил-2,3-дихидрохинолин-4(1H)-она **95а-в**

Раствор фероценилалдехида (214 mg, 1 mmol, **90**), одговарајућег *o*-аминоацетофенона (**93а-в**, 1 mmol) и 100 mg NaOH (2,5 mmol) у 10 mL етанола меша се на собној температури преко ноћи, па се растварач упари и остатку дода 10 mL воде. Смеса се неутралише раствором 2 M HCl (лакмус папир) и екстрахује дихлорметаном (2×30 mL). Спојени органски слојеви се суше анхидрованим Na₂SO₄ преко ноћи, раствор процеди и растварач упари. Остатак се пречишћава стубном хроматографијом

(20 g SiO₂, хексан/етил-ацетат 9 : 1). Добијени халкони **94а-в** се даље третирају према јеном од три поступка (методе **А**, **Б** и **В**).

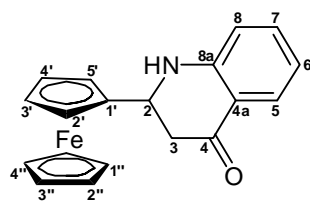
Метода А. У авану са тучком добро се хомогенизује смеша одговарајуће количине монтморилонита К-10 (видети Наше радове, Табела 3.3.) и одговарајућег халкона добијеног у претходном експерименту (**94а-в**, ≈ 1 mmol), пренесе у тefлонску кивету и зрачи без растварача у микроталасном реактору (500 W, 5 min). Након охлађења на собну температуру (око 10 min), смеша се екстрахује етил-ацетатом (3×20 mL), прикупљени органски слојеви суше изнад анхидрованог Na₂SO₄ преко ноћи, па се раствор процеди и растварач упари. Остатак се пречишћава стубном хроматографијом (20 g SiO₂, хексан/етил-ацетат = 9 : 1), а добијени резултати приказани су у Табели 3.3.

Метода Б. Раствор одговарајућег халкона (**94а-в**, ≈ 1 mmol) у 6 mL смеше глацијалне сирћетне киселине и 90% ортофосфорне (1:1, v/v) меша се 50 min на собној температури и излије у смесу воде и леда. Добијени раствор се екстрахује етил-ацетатом (3×25 mL), спојени органски слојеви исперу раствором NaHCO₃ и суше анхидрованим Na₂SO₄ преко ноћи. Раствор процеди и растварач и упари, а остатак пречишћава стубном хроматографијом (20 g SiO₂, хексан/етил-ацетат = 9 : 1). Добијени резултати дати су у Табели 3.3.

Метода В. Раствор одговарајућег халкона (**94а-в**, 1 mmol) у смеси сирћетне и ортофосфорне киселине (6 mL, 1:1 v/v) сипа се у епрувету и третира у ултразвучном купатилу 50 min, а потом обрађује као у претходном експерименту. Резултати су дати у Табели 3.3.

Једињења **95а-в** су нова, а физички и спектрални подаци на основу којих су идентификовани следе.

2-Фероценил-2,3-дихидрохинолин-4-(1H)-он (95а). Т.Т. = 150 °C; IR (KBr, ν, cm⁻¹): 3323,



3078, 2991, 1651, 1608, 1507, 1480, 1321, 769; ¹H NMR (200

MHz, CDCl₃): δ 2,74 (dd, *J* = 16,2, 12,4 Hz, 1H, H-C (3ax)),

2,87 (ddd, *J* = 16,2, 4,6, 1,2 Hz, 1H, H-C (3eq)), 4,19–4,25

(m, 8H, Fc, 5H из несупституисаног Cp и 3H из

супституисаног Cp), 4,27–4,31 (m, 1H, Fc), 4,45 (dd, *J* = 12,4, 4,6 Hz, 1H, H-C (2)), 4,65

(br. s, 1H, NH), 6,72 (br. d, *J* = 7,7 Hz, 1H, H-C (8)), 6,77 (br. t, *J* ~ 7,4 Hz, 1H, H-C (6)),

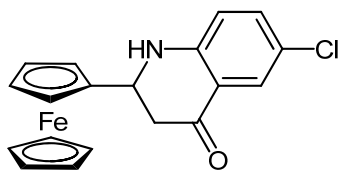
7,33 (ddd, *J* = 7,7, 6,3, 1,4 Hz, 1H, H-C (7)), 7,86 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, H-C (5)); ¹³C NMR

(200 MHz, CDCl₃): δ 45,9 (C (3)), 52,9 (C (2)), 66,1, 66,7 (C (3'), C (4')), 68,2, 68,3 (C (2')),

C (5')), 68,5 (C (1'')), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 89,3 (C (1')), 115,7 (C (8)), 118,1

(C (6)), 118,9 (C (4a)), 127,6 (C (5)), 135,3 (C (7)), 151,2 (C (8a)), 193,5 (C (4));
Израчунато за C₁₉H₁₇FeNO (331,07): C, 68,90, H, 5,17, N, 4,23%; Нађено: C, 68,87,
H, 5,14, N, 4,25%.

2-Фероцил-6-хлор-2,3-дихидрохиолин-4-(1H)-он (95б). Т.Т. = 144 °С; IR (KBr, ν,



cm⁻¹): 3340, 2924, 1657, 1615, 1501, 1480, 1408, 1294, 816;

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 2,73 (dd, *J* = 16,5, 13,5 Hz, 1H,

H-C (3ax)), 2,87 (ddd, *J* = 16,5, 4,0, 1,5 Hz, 1H, H-C (3eq)),

4,20–4,24 (m, 8H, Fc, 5H из несупституисаног Cp и 3H из

супституисаног Cp), 4,28–4,25 (m, 1H, Fc), 4,45 (dd, *J* = 13,5, 4,0 Hz, 1H,

H-C (2)), 4,66 (br. s, 1H, NH), 6,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-C (8)), 7,26 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz,

1H, H-C (7)), 7,82 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-C (5)); ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 45,4

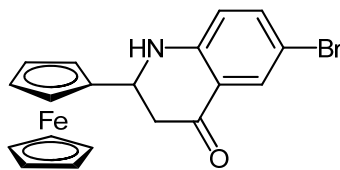
(C (3)), 52,9 (C (2)), 66,1, 66,6 (C (3'), C (4')), 68,3 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''),

C (5'')), 68,4, 68,6 (C (2'), C (5')), 88,9 (C (1')), 117,3 (C (8)), 119,6 (C (4a)), 123,5 (C (6)),

126,9 (C (5)), 135,2 (C (7)), 149,5 (C (8a)), 192,4 (C (5)); Израчунато за C₁₉H₁₆ClFeNO

(365,03): C, 62,41, H, 4,41, N, 3,83%; Нађено: C, 62,37, H, 4,44, N, 3,79%.

6-Бром-2-фероцил-2,3-дихидрохиолин-4-(1H)-он (95в). Т.Т. = 179 °С; IR (KBr, ν, cm⁻¹:



): 3327, 2924, 1657, 1600, 1494, 1394, 1284, 820; ¹H NMR

(200 MHz, CDCl₃): δ 2,73 (dd, *J* = 16,5, 13,0 Hz, 1H,

H-C (3ax)), 2,87 (ddd, *J* = 16,5, 4,0, 1,5 Hz, 1H, H-C (3eq)),

4,20–4,24 (m, 8H, Fc, 5H из несупституисаног Cp и 3H из

супституисаног Cp), 4,25–4,27 (m, 1H, Fc), 4,44 (dd, *J* = 13,0, 3,5 Hz, 1H,

H-C (2)), 4,66 (br. s, 1H, NH), 6,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-C (8)), 7,38 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz,

1H, H-C (7)), 7,96 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-C (5)); ¹³C NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 45,3

(C (3)), 52,7 (C (2)), 66,1, 66,6 (C (3'), C (4')), 68,3 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''),

C (5'')), 68,4, 68,5 (C (2'), C (5')), 88,8 (C (1')), 110,4 (C (6)), 117,6 (C (8)), 120,1 (C (4a)),

130,0 (C (5)), 137,8 (C (7)), 149,9 (C (8a)), 192,2 (C (4)); Израчунато за C₁₉H₁₆BrFeNO

(408,9765): C, 55,65, H, 3,93, N, 3,42%; Нађено: C, 55,60, H, 3,97, N, 3,41%.

4.4 Синтеза 6-фероценил-1,3-оксазинана (102а-к), 6-фероценил-1,3-оксази-нан-2-она (104а-г, њ-к) и 4-фероценилтетрахиdropиримидин-2(1H)-она (106а, в, г, њ, е, з, ј, к)

4.4.1 Синтеза акрилоилфероцена (97)

Раствору 2,8 g (15 mmol) фероцена (1) у сувом дихлорметану (100 mL) дода се 2,0 g (15 mmol) анхидрованог AlCl_3 па се охлади у леденом купатилу. Насталој суспензији дода се 1,9 g (15mmol) 3-хлорпропиолнил-хлорид, реакциона смеша меша 5 h, излије у 100 mL воде и процеди кроз Бихнеров (Büchner) левак. Органски слој се одвоји а водени екстрахује дихлорметаном (2×30 mL), па се спојени органски слојеви исперу засићеним раствором NaHCO_3 и суше изнад анхидрованог Na_2SO_4 преко ноћи. Растварач се упари, остатак раствори у толуену и пропусти кроз кратку колону силикагела. Толуен се уклони дестилацијом под сниженим притиском, чврстом остатку дода 1,5 g калијум-ацетат и 100 mL етанола и настала смеша рефлуктује 2,5 h. Етанол се упари под сниженим притиском, остатку дода 100 mL воде и екстрахује дихлорметаном (3×30 mL). Спојени органски слојеви се суше преко ноћи изнад анхидрованог Na_2SO_4 , растварач упари а остатак пречишћава хроматографијом на стубу (20 g SiO_2 /толуен). Добија се 2,41 g ($\sim 10,5$ mmol, $\sim 67\%$) чистог акрилоилфероцена.

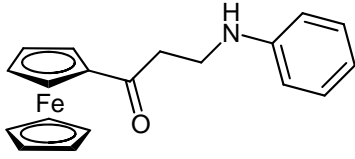
4.4.2 Синтеза 3-(фениламино)-1-фероценилпропан-1-она 99а-о

Синтеза у микроталасном реактору. Смеша акрилоилфероцена (97; 240 mg, 1 mmol), одговарајућег амина (98а-о, 2 mmol) и 100 mg монтморилонита изложи се дејству микроталасног зрачења (5 min, 500 W), па се смеша охлађена на собну температуру екстрахује дихлорметаном (2×30 mL). Сакупљени органски слојеви суше се анхидрованим Na_2SO_4 преко ноћи, раствор процеди, растварач упари, а остатак пречишћава флеш хроматографијом (20 g SiO_2 ; толуеном се са колоне спира неизреаговани анилин, а остатак смешом хексан/етил-ацетат = 9 : 1). Добијени резултати дати су у Табели 3.6.

Синтеза у ултразвучном купатилу. Смеша акрилоилфероцена (97; 240 mg, 1 mmol), одговарајућег амина (2 mmol, 98а-о) и 100 mg монтморилонита К-10 излаже се једночасовном дејству ултразвучних таласа, па се реакциона смеша обради као у претходном експерименту Резултати су дати у Табели 3.6.

Све добијене Манихове базе **99а-о** су нова једињења, а физички и спектрални подаци на основу којих су идентификована следе.

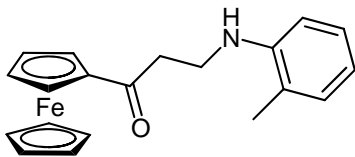
3-(Фениламино)-1-фероценилпропан-1-он (99а). Т.Т. = 106 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3358,



3085, 2933, 1655, 1603, 1515, 1498, 1456, 1401, 1274, 1069, 825, 746, 695; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 3,01 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CO- CH_2), 3,57 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, N- CH_2), 4,11 (s, 5H, Fc), 4,21 (br. s, 1H, NH), 4,49 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc),

4,76 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 6,58–6,78 (m, 3H, Ar), 7,10–7,30 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 38,0 (C-C), 38,5 (N-C), 69,1 (Fc), 69,7 (Fc), 72,3 (Fc), 78,7 (Fc), 112,9 (Ar), 117,4 (Ar), 129,2 (Ar), 147,6 (Ar), 203,4 (CO); Израчунато за $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FeNO}$ (333,08): C, 68,49, H, 5,75, N, 4,20%. Нађено: C, 68,51, H, 5,71, N, 4,23%.

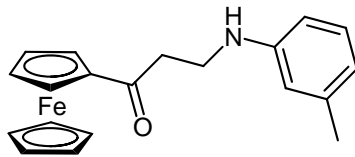
3-(o-Толиламино)-1-фероценилпропан-1-он (99б). Т.Т. = 112 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3393,



3098, 2918, 1668, 1603, 1503, 1457, 1408, 1260, 1068, 826, 754; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 2,13 (s, 3H, CH_3), 3,04 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, CO- CH_2), 3,54–3,69 (m, 2H, N- CH_2), 4,10 (s, 5H, Fc), 4,14 (br. s, 1H, NH), 4,49 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H,

Fc), 4,76 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 6,59–6,76 (m, 2H, Ar), 6,98–7,25 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 17,4 (CH_3), 38,1 (C-C), 38,6 (N-C), 69,1 (Fc), 69,7 (Fc), 72,3 (Fc), 78,7 (Fc), 109,5 (Ar), 117,0 (Ar), 122,4 (Ar), 127,0 (Ar), 130,2 (Ar), 145,6 (Ar), 203,5 (CO); Израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FeNO}$ (347,10): C, 69,18, H, 6,10, N, 4,03%. Нађено: C, 69,19, H, 6,13, N, 3,99%.

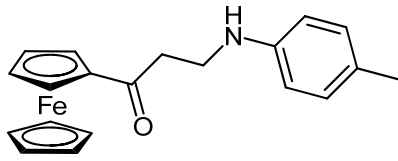
3-(m-Толиламино)-1-фероценилпропан-1-он (99в). Т.Т. = 121 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3349,



3082, 2934, 1655, 1603, 1457, 1404, 1281, 1265, 1106, 826, 773; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 2,27 (s, 3H, CH_3), 2,99 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CO- CH_2), 3,55 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, N- CH_2), 4,11 (s, 5H, Fc), 4,13 (br. s, 1H, NH), 4,48 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H,

Fc), 4,75 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 6,48–6,59 (m, 3H, Ar), 6,92–7,18 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 21,5 (CH_3), 38,1 (C-C), 38,6 (N-C), 69,1 (Fc), 69,7 (Fc), 72,2 (Fc), 78,7 (Fc), 110,1 (Ar), 113,8 (Ar), 118,3 (Ar), 129,1 (Ar), 138,9 (Ar), 147,6 (Ar), 203,4 (CO); Израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FeNO}$ (347,10): C, 69,18, H, 6,10, N, 4,03%; Нађено: C, 69,17, H, 6,07, N, 4,04%.

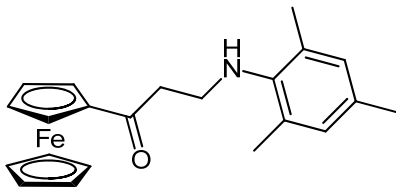
*3-(*p*-Толиламино)-1-фероценилпропан-1-он (99г)*. Т.Т. = 73 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3351,



3090, 2918, 1656, 1618, 1521, 1456, 1401, 1273, 1070, 824, 807; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 2,22 (s, 3H, CH_3), 2,98 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CO-CH_2), 3,53 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, N-CH_2), 4,06 (br. s, 1H, NH), 4,10 (s, 5H, Fc),

4,47 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 4,74 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 6,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, Ar), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, Ar); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 20,2 (CH_3), 38,1 (C-C), 38,9 (N-C), 69,0 (Fc), 69,7 (Fc), 72,2 (Fc), 78,7 (Fc), 113,1 (Ar), 126,5 (Ar), 129,7 (Ar), 145,3 (Ar), 203,4 (CO); Израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FeNO}$ (347,10): C, 69,18, H, 6,10, N, 4,03%; Нађено: C, 69,20, H, 6,10, N, 4,05%.

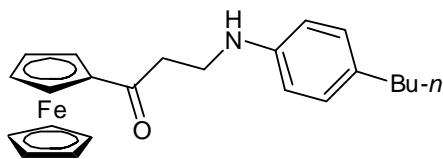
3-(Меситиламино)-1-фероценилпропан-1-он (99д). Т.Т. = 86 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3378,



3094, 2940, 1655, 1485, 1456, 1376, 1310, 1243, 1021, 821; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 2,22 (s, 3H, $p\text{-CH}_3$), 2,31 (s, 6H, $o\text{-CH}_3$), 2,97 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, CO-CH_2), 3,25 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, N-CH_2), 3,62 (br. s,

1H, NH), 4,18 (s, 5H, Fc), 4,48 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H, Fc), 4,77 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H, Fc), 6,82 (s, 2H, Ar); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 18,1 ($o\text{-CH}_3$), 20,5 ($p\text{-CH}_3$), 39,7 (C-C), 43,1 (N-C), 69,1 (Fc), 69,7 (Fc), 72,2 (Fc), 78,7 (Fc), 129,2 (Ar), 130,0 (Ar), 131,2 (Ar), 143,3 (Ar), 203,9 (CO); Израчунато за $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FeNO}$ (375,13): C, 70,41, H, 6,71, N, 3,73%; Нађено: C, 70,40, H, 6,70, N, 3,75%.

3-(4-Бутилфениламино)-1-фероценилпропан-1-он (99ђ). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

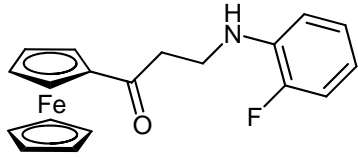


0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,25–1,38 (m, 2H), 1,47–1,59 (m, 2H), 2,43–2,54 (m, 2H), 3,01 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,55 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,06 (br. s, 1H, OH или NH), 4,12 (s, 5H, Fc), 4,50 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc),

4,76 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 6,57–6,63 (m, 2H, Ar), 6,97–7,03 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 14,0, 22,3, 34,0, 34,7, 38,3, 39,1, 69,2, 69,8, 72,4, 78,9, 113,2, 129,2, 132,1, 145,6, 203,5;

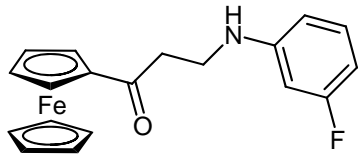
1-Фероценил-3-(2-флуорфениламино)пропан-1-он (99е). Т.Т. = 89 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}):

3383, 3096, 2903, 1665, 1619, 1529, 1402, 1261, 1190, 824, 735; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 3,02 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CO-CH_2), 3,48–3,71 (br. q, 2H, N-CH_2), 4,12 (s, 5H, Fc), 4,37 (br. s, 1H, NH), 4,50 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H, Fc), 4,77 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H, Fc), 6,50–7,13



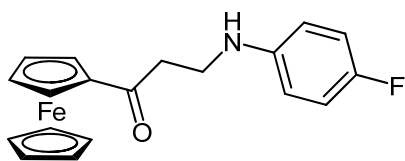
(m, 4H, Ar); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 38,1 (C–C), 38,2 (N–C), 69,1 (Fc), 69,7 (Fc), 72,4 (Fc), 78,7 (Fc), 111,9 ($J_{\text{C-F}} = 3,3$ Hz, Ar), 114,6 ($J_{\text{C-F}} = 18,5$ Hz, Ar), 116,7 ($J_{\text{C-F}} = 7,0$ Hz, Ar), 124,5 ($J_{\text{C-F}} = 3,4$ Hz, Ar), 136,2 ($J_{\text{C-F}} = 11,5$ Hz, Ar), 151,7 ($J_{\text{C-F}} = 238,8$ Hz, Ar), 202,9 (CO); Израчунато за $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FeNO}$ (351,07): C, 64,98, H, 5,17, N, 3,99%; Нађено: C, 64,99, H, 5,20, N, 4,01%.

1-Фероценил-3-(3-флуорфениламино)пропан-1-он (99ж). Т.Т. = 124 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}):



3362, 3098, 2945, 1654, 1622, 1499, 1457, 1399, 1261, 1154, 1072, 840, 823, 755, 686; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 3,01 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, CO–CH₂), 3,46–3,63 (br. q, 2H, N–CH₂), 4,12 (s, 5H, Fc), 4,39 (br. s, 1H, NH), 4,51 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 4,77 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 6,28–6,48 (m, 3H, Ar), 7,01–7,20 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 37,8 (C–C), 38,4 (N–C), 69,1 (Fc), 69,8 (Fc), 72,4 (Fc), 78,6 (Fc), 99,3 ($J_{\text{C-F}} = 25,3$ Hz, Ar), 103,8 ($J_{\text{C-F}} = 21,6$ Hz, Ar), 108,9 ($J_{\text{C-F}} = 2,3$ Hz, Ar), 130,4 ($J_{\text{C-F}} = 10,2$ Hz, Ar), 149,5 ($J_{\text{C-F}} = 10,6$ Hz, Ar), 164,2 ($J_{\text{C-F}} = 242,8$ Hz, Ar), 203,3 (CO); Израчунато за $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FFeNO}$ (351,07): C, 64,98, H, 5,17, N, 3,99%; Нађено: C, 64,95, H, 5,17, N, 4,00%.

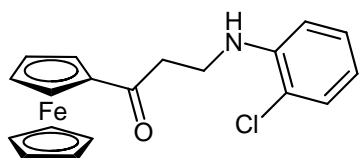
1-Фероценил-3-(4-флуорфениламино)пропан-1-он (99з). Т.Т.= 127°C; IR (KBr, ν , cm^{-1}):



3399, 3102, 2911, 1664, 1521, 1461, 1400, 1219, 1050, 818, 785; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 3,00 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, CO–CH₂), 3,52 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, N–CH₂), 4,12 (s, 5H, Fc), 4,12 (br. s, 1H, NH), 4,51 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 4,76 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 6,54–6,66 (m, 2H, Ar), 6,82–6,97 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ 37,9 (C–C), 39,3 (N–C), 69,1 (Fc), 69,8 (Fc), 72,4 (Fc), 78,7 (Fc), 99,3 ($J_{\text{C-F}} = 25,3$ Hz, Ar), 103,8 ($J_{\text{C-F}} = 21,6$ Hz, Ar), 113,9 ($J_{\text{C-F}} = 7,4$ Hz, Ar), 115,7 ($J_{\text{C-F}} = 22,3$ Hz, Ar), 144,1 ($J_{\text{C-F}} = 1,5$ Hz, Ar), 155,9 ($J_{\text{C-F}} = 235,1$ Hz, Ar), 203,4 (CO); Израчунато за $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FFeNO}$ (351,07): C, 64,98, H, 5,17, N, 3,99%; Нађено: C, 65,00, H, 5,21, N, 3,97%.

1-Фероценил-3-(2-хлорфениламино)пропан-1-он (99и). Т.Т. = 108 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}):

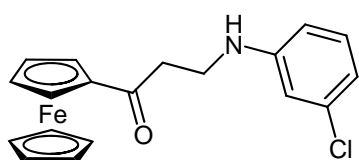
3418, 3096, 2921, 1675, 1599, 1504, 1456, 1410, 1325, 1256, 1025, 823, 750; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 3,03 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CO–CH₂), 3,64 (q, $J = 6,1$ Hz, 2H, N–CH₂), 4,12 (s, 5H, Fc), 4,50 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 4,77 (br. s, 1H, NH), 4,77 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 6,55–6,82 (m, 2H, Ar), 7,10–7,33 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3):



δ 38,1 (C–C), 38,1 (N–C), 69,2 (Fc), 69,8 (Fc), 72,4 (Fc), 78,7 (Fc), 110,9 (Ar), 117,3 (Ar), 119,4 (Ar), 127,8 (Ar), 129,3 (Ar), 143,5 (Ar), 202,7 (CO); Израчунато за $C_{19}H_{18}ClFeNO$ (367,04): C, 62,07, H, 4,93, N, 3,81%;

Нађено: C, 62,03, H, 4,94, N, 3,78%.

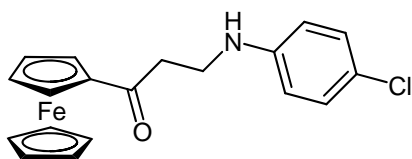
1-Фероценил-3-(3-хлорфениламино)пропан-1-он (99j). Т.Т. = 121 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}):



3353, 3086, 2930, 1654, 1596, 1487, 1456, 1400, 1275, 1248, 1073,822, 758; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 3,00 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, CO–CH₂), 3,46–3,61 (br. q, 2H, N–CH₂), 4,12 (s, 5H, Fc), 4,36 (br. s, 1H, NH), 4,50 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 4,76 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 6,45–6,72 (m, 3H, Ar), 7,00–7,14 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 37,8 (C–C), 38,3 (N–C), 69,1 (Fc), 69,7 (Fc), 72,4 (Fc), 78,6 (Fc), 111,4 (Ar), 112,2 (Ar), 117,2 (Ar), 130,2 (Ar), 135,0 (Ar), 148,8 (Ar), 203,2 (CO); Израчунато за $C_{19}H_{18}ClFeNO$ (367,04): C, 62,07, H, 4,93, N, 3,81%;

Нађено: C, 62,05, H, 4,96, N, 3,80%.

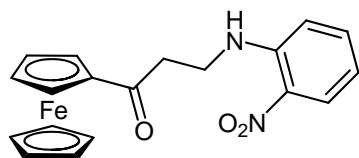
1-Фероценил-3-(4-хлорфениламино)пропан-1-он (99к). Т.Т. = 51 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}):



3344, 3092, 2933, 1658, 1596, 1509, 1493, 1456, 1396, 1273, 1088,1066, 824, 799; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 2,98 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, CO–CH₂), 3,52 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, N–CH₂), 4,11 (s, 5H, Fc), 4,24 (br. s, 1H, NH), 4,50 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 4,75 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 6,50–6,65 (m, 2H, Ar), 7,01–7,19 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 37,8 (C–C), 38,7 (N–C), 69,1 (Fc), 69,7 (Fc), 72,4 (Fc), 78,6 (Fc), 113,9 (Ar), 121,8 (Ar), 129,0 (Ar), 146,2 (Ar), 203,3 (CO); Израчунато за $C_{19}H_{18}ClFeNO$ (367,04): C, 62,07, H, 4,93, N, 3,81%;

Нађено: C, 62,10, H, 4,94, N, 3,79%.

3-(2-Нитрофениламино)-1-фероценилпропан-1-он (99л). Т.Т. = 96 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}):

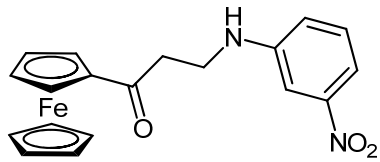


3377, 3116,2935, 1661, 1617, 1568, 1508, 1457, 1399, 1263, 1238,1149, 823, 743; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 3,12 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H, CO–CH₂), 3,76 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H, N–CH₂), 4,17 (s, 5H, Fc), 4,53 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 4,80 (t, $J = 1,9$

Hz, 2H, Fc), 6,59–6,75 (m, 1H, Ar), 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, Ar), 7,40–7,60 (m, 1H, Ar), 8,11–8,42 (m, 2H, NH и Ar); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 37,6 (C–C), 38,3 (N–C), 69,1 (Fc), 69,7 (Fc), 72,5 (Fc), 78,3 (Fc), 113,4 (Ar), 115,3 (Ar), 126,9 (Ar), 136,1 (Ar), 145,0

(Ar), 201,5 (CO); Израчунато за $C_{19}H_{18}FeN_2O_3$ (378,07): C, 60,34, H, 4,80, N, 7,41%;
Нађено: C, 60,30, H, 4,81, N, 7,41%.

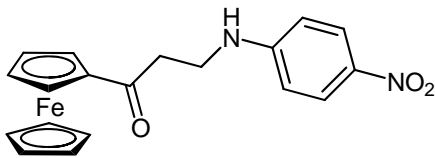
3-(3-Нитрофениламино)-1-фероценилпропан-1-он (99љ). Т.Т. = 91 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}):



3329, 3098, 2956, 1656, 1620, 1526, 1456, 1347, 1265,
1238, 826, 782; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ 3,05 (t,
 $J = 5,9$ Hz, 2H, CO-CH₂), 3,70–3,54 (br. q, 2H, N-CH₂),
4,13 (s, 5H, Fc), 4,53 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 4,71 (br. s,
1H, NH), 4,78 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 6,85–6,98 (m, 1H, Ar), 7,21–7,36 (m, 1H, Ar),

7,40–7,60 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 37,7 (C-C), 38,4 (N-C), 69,2 (Fc),
69,8 (Fc), 72,6 (Fc), 78,4 (Fc), 105,9 (Ar), 111,9 (Ar), 119,2 (Ar), 129,8 (Ar), 147,6 (Ar),
148,6 (Ar), 203,3 (CO); Израчунато за $C_{19}H_{18}FeN_2O_3$ (378,07): C, 60,34, H, 4,80,
N, 7,41%; Нађено: C, 60,32, H, 4,84, N, 7,43%.

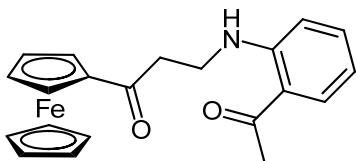
3-(4-Нитрофениламино)-1-фероценилпропан-1-он (99м). Т.Т. = 189-190 °C; IR (KBr, ν ,
 cm^{-1}): 3356, 3107, 2907, 1653, 1604, 1501, 1471,



1319, 1115, 832, 754; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$):
 δ 3,07 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CO-CH₂), 3,66 (t, $J = 6,1$ Hz,
2H, N-CH₂), 3,74 (br. s, 1H, NH), 4,14 (s, 5H, Fc),
4,58 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 4,79 (t, $J = 1,9$ Hz, 2H, Fc), 6,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, Ar), 8,09

(d, $J = 9,2$ Hz, 2H, Ar); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 38,0 (C-C), 38,0 (N-C), 69,5 (Fc),
70,1 (Fc), 73,2 (Fc), 78,3 (Fc), 111,0 (Ar), 126,8 (Ar), 137,5 (Ar), 153,5 (Ar), 204,0 (CO);
Израчунато за $C_{19}H_{18}FeN_2O_3$ (378,07): C, 60,34, H, 4,80, N, 7,41%; Нађено: C, 60,33,
H, 4,82, N, 7,38%.

3-[(2-Ацетилфенил)амино]-1-фероценилпропан-1-он (99н). Т.Т. = 119 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}):

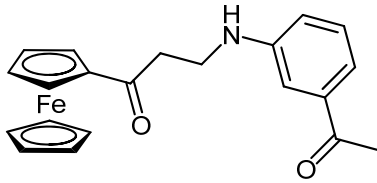


3322, 1667, 1630, 1567, 1515, 1503, 1458, 1250,
1228, 1205, 1168, 1146, 1107, 949, 752, 609; 1H NMR (200
MHz, $CDCl_3$): δ 2,57 (s, CH₃), 3,08 (br. t, $J = 7,0$ Hz, CH₂
(2)), 3,68 (dt, $J = 6,9, 5,8$ Hz, CH₂ (3)), 4,17 (s, H-C (1''),
H-C (2''), H-C (3''), H-C (4''), H-C (5''), 4,51 (pseudo t, H-C (3'), H-C (4')), 4,80

(pseudo t, H-C (2')), 6,61 (ddd, $J = 8,1, 7,1, 1,1$ Hz, H-C (4''')), 6,83 (br. d, $J = 8,6$ Hz,
H-C (6''')), 7,40 (ddd, $J = 8,6, 7,1, 1,6$ Hz, H-C (5''')), 7,75 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz,
H-C (3''')), 9,01 (t, $J = 5,8$ Hz, NH); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ 27,9 (CH₃), 38,8, 37,4
(C(2), C (3)), 69,3 (C (3'), C (4')), 69,8 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 72,4

(C (2'), C (5')), 78,8 (C (1')), 114,2, 111,5 (C (4'''), C (6''')), 117,8 (C (2''')), 135,1, 132,8 (C (3'''), C (5''')), 150,6 (C (1''')), 200,8 (COMe), 202,1 (C (1)); Израчунато за C₂₁H₂₁FeNO₂ (375,24): C, 67,22, H, 5,64, N, 3,73%; Нађено: C, 67,30, H, 5,67, N, 3,71%.

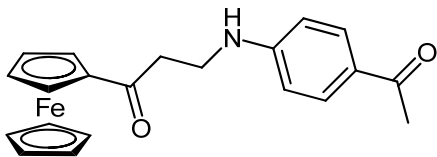
3-[(3-Ацетилфенил)амино]-1-фероценилпропан-1-он (**99њ**). Т.Т. = 106 °C; IR (KBr, ν ,



cm⁻¹): 3363, 1677, 1652, 1600, 1519, 1473, 1453, 1283, 1263, 1106, 826, 782, 688; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 2,57 (s, CH₃), 3,04 (t, J = 5,9 Hz, CH₂ (2)), 3,62 (pseudo q, J = 5,9 Hz, CH₂ (3)), 4,11 (s, H-C (1''), H-C (2''), H-C (3''), H-C (4''), H-C (5'')), 4,43 (br. t, J = 5,9 Hz,

NH), 4,51 (pseudo t, J = 2,0 Hz, H-C (3'), H-C (4')), 4,77 (pseudo t, J = 2,0 Hz, H-C (2'), H-C (5')), 6,84 (ddd, J = 8,2, 2,6, 1,3 Hz, H-C (6''')), 7,22–7,30 (m, преклапање сигнала, H-C (2'''), H-C (4'''), H-C (5''')); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 26,7 (CH₃), 38,6, 37,9 (C (2), C (3)), 69,2 (C (3'), C (4')), 69,8 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 72,5 (C (2'), C (5')), 78,7 (C (1')), 111,1 (C (2''')), 118,2, 118,0 (C (4'''), C (6''')), 129,4 (C (5''')), 138,2 (C (3''')), 147,2 (C (1''')), 198,7 (COMe), 203,4 (C (1)); Израчунато за C₂₁H₂₁FeNO₂ (375,24): C, 67,22, H, 5,64, N, 3,73%; Нађено: C, 67,23, H, 5,60, N, 3,72%.

3-[(4-Ацетилфенил)амино]-1-фероценилпропан-1-он (**99о**). Т.Т. = 182 °C; IR (KBr, ν ,



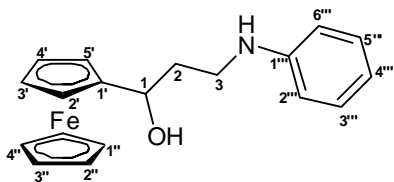
cm⁻¹): 3330, 1665, 1647, 1600, 1584, 1456, 1361, 1283, 1263, 1180, 1042, 959, 825, 584; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 2,49 (s, CH₃), 3,04 (t, J = 5,9 Hz, CH₂ (2)), 3,66 (pseudo q, J = 5,9 Hz, CH₂ (3)), 4,11

(s, H-C (1''), H-C (2''), H-C (3''), H-C (4''), H-C (5'')), 4,53 (pseudo t, J = 2,0 Hz, H-C (3'), H-C (4')), 4,78 (pseudo t, J = 2,0 Hz, H-C (2'), H-C (5')), 4,81 (br. t, J = 5,9 Hz, NH), 6,61 (AA'XX', J_o = 8,9 Hz, J_m = 2,4 Hz, H-C (2'''), H-C (6''')), 7,84 (AA'XX', J_o = 8,9 Hz, J_m = 2,4 Hz, H-C (3'''), H-C (5''')); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 26,0 (Me), 38,0, 37,9 (C (2), C (3)), 69,2 (C (3'), C (4')), 69,8 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 72,6 (C (2'), C (5')), 78,6 (C (1')), 111,4 (C (2''')), (C (6''')), 126,8 (C (4''')), 130,9 (C (3''')), C (5''')), 151,6 (C (1''')), 196,3 (COMe), 203,0 (C (1)); Израчунато за C₂₁H₂₁FeNO₂ (375,24): C, 67,22, H, 5,64, N, 3,73%; Нађено: C, 67,18, H, 5,59, N, 3,70%.

4.4.3 Синтеза 3-(фениламино)-1-фероценилпропан-1-ола **101a-к**

У метанолски раствор (30 mL) одговарајуће Манихове базе (1 mmol, **99a-к**) дода се натријумборхидрид у вишку (189 mg, 5 mmol) у порцијама, смеша се меша на собној температури и прати танкослојном хроматографијом. По завршеној реакцији (око 1.5 h) упари се растварач, а остатку дода вода. Смеса се екстрахује дихлорметаном (3×20 mL), спојени органски слојеви исперу водом и zasiћеним раствором натријумхлорида и суше анхидрованим Na₂SO₄ преко ноћи. Раствор се процеди и растварач упари, а остатак пречисти стубном хроматографијом (20 g Al₂O₃, хексан/етил-ацетат = 9 : 1).

3-(Фениламино)-1-фероценилпропан-1-ол (**101a**). Принос 90%. Т.Т. = 90 °C; IR (KBr, ν,

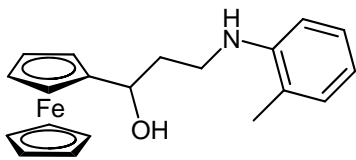


cm⁻¹): 3296, 2916, 1601, 1507, 1055, 816, 754, 697; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,93 (pseudo ddt, *J* = 13,9, 8,2,

6,5 Hz, 1H, H-C (2b)), 2,00 (pseudo dtd, *J* = 13,9, 6,5, 4,2 Hz, 1H, H-C (2a)), 2,19 (br. s, 1H, NH или OH), 3,28

(pseudo t, *J* = 6,5 Hz, 2H, H-C (3a), H-C (3b)), 3,96 (br. s, 1H, NH или OH), 4,18 (s, 5H, Fc), 4,15–4,20 (преклапање сигнала, m, 3H, Fc), 4,23–4,26 (m, 1H, Fc), 4,52 (dd, *J* = 8,3, 4,2 Hz, 1H, H-C (1)), 6,57–6,65 (m, 2H, H-C (2'''), H-C (6''')), Ar), 6,65–6,72 (m, 1H, H-C (4''')), Ar), 7,11–7,21 (m, 2H, H-C (3''')), H-C (5''')), Ar); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 37,3 (C (2)), 41,6 (C (3)), 65,6, 67,0, 68,1, 68,2, 68,5, 68,8 (C (1''), C (2''), C (3'')), C (4''), C (5''), Fc), 93,8 (C (1'), Fc), 113,1 (C (2'''), C (6''')), Ar), 117,5 (C (4''')), Ar), 129,3 (C (3''')), C (5''')), Ar), 148,5 (C (1''')), Ar); MS (ES⁺): *m/z* = 336,10 (MH⁺); HRMS (ESI): *m/z* израчунато за C₁₉H₂₁FeNO + H⁺ [M + H⁺]: 336,1051. Нађено: 336,1039.

3-(*o*-Толиламино)-1-фероценилпропан-1-ол (**101b**). Принос 92%. Т.Т. = 86 °C; IR (KBr, ν,



cm⁻¹): 3314, 3250, 2914, 1504, 824, 750; ¹H NMR (CDCl₃,

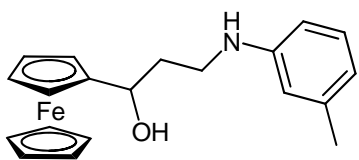
400 MHz): δ 1,92–2,11 (m, 2H), 2,12 (s, 3H, CH₃), 2,23

(br. s, 1H, OH или NH), 3,31 (pseudo t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,94

(br. s, 1H, OH или NH), 4,18 (s, 5H, Fc), 4,14–4,20 (m, 3H,

Fc), 4,23–4,27 (m, 1H, Fc), 4,53(dd, *J* = 8,2, 4,0 Hz, 1H), 6,57–6,68 (m, 2H, Ar), 7,01–7,07 (m, 1H, Ar), 7,07–7,15 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 17,5, 37,1, 41,5, 65,4, 66,9, 68,0, 68,1, 68,3, 69,0, 93,6, 109,6, 116,8, 122,0, 127,1, 130,0, 146,3; HRMS (ESI): *m/z* израчунато за C₂₀H₂₃FeNO + H⁺ [M + H⁺]: 350,1207. Нађено: 350,1200.

3-(*m*-Толуиламино)-1-фероценилпропан-1-ол (**101в**). Принос 90%. Т.Т. = 96 °С; IR (KBr,



ν , cm^{-1}): 3303, 2915, 1514, 1278, 1057, 813, 786, 698;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,88–2,05 (m, 2H), 2,17

(br. s, 1H, OH или NH), 2,27 (s, 3H, CH_3), 3,27 (pseudo t,

$J = 6,5$ Hz, 2H), 3,89 (br. s, 1H, OH или NH), 4,19 (s, 5H,

Fc), 4,16–4,21 (m, 3H, Fc), 4,25 (m, 1H, Fc), 4,52 (dd, $J = 8,3, 4,2$ Hz, 1H), 6,40–6,47

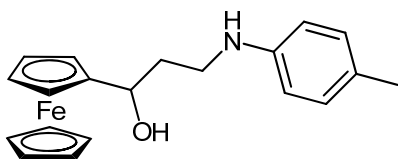
(m, 2H, Ar), 6,49–6,55 (m, 1H, Ar), 7,02–7,09 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

δ 21,6, 37,2, 41,5, 65,5, 66,9, 68,0, 68,1, 68,3, 68,7, 93,7, 110,2, 113,8, 118,3, 129,1, 139,0,

148,4; MS (ES^+): $m/z = 349,10$ (M^+). HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FeNO} + \text{H}^+$

$[\text{M} + \text{H}^+]$: 350,1207. Нађено: 350,1206.

3-(*p*-Толуиламино)-1-фероценилпропан-1-ол (**101г**). Принос 80%. Т.Т. = 122°С; IR (KBr,



ν , cm^{-1}): 3298, 2897, 1506, 1256, 813, 750; ^1H NMR

(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,87–2,05 (m, 2H), 2,23 (s, 3H,

CH_3), 3,68 (br. s, 1H, OH или NH), 3,26 (pseudo t,

$J = 6,5$ Hz, 2H), 4,19 (s, 5H, Fc), 4,15–4,21 (m, 3H, Fc),

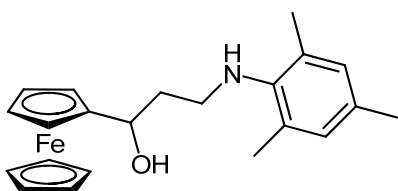
4,25 (pseudo dt, $J = 2,4, 1,4$ Hz, 1H, Fc), 4,53 (dd, $J = 8,2, 4,3$ Hz, 1H), 6,52–6,58 (m, 2H,

Ar), 6,95–7,01 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20,4, 37,3, 41,9, 65,4, 66,9,

68,0, 68,0, 68,3, 68,8, 93,7, 113,2, 126,6, 129,7, 146,1; MS (ES^+): $m/z = 349,10$ (M^+); HRMS

(ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FeNO} + \text{H}^+$ $[\text{M} + \text{H}^+]$: 350,1197.

3-(Меситиламино)-1-фероценилпропан-1-ол (**101д**). Принос 91%. Т.Т. = 74 °С; IR (KBr,



ν , cm^{-1}): 3307, 2910, 1484, 1221, 1026, 993, 827, 809; ^1H

NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,87–2,02 (m, 2H), 2,23

(br. s, 3H, CH_3), 2,28 (br. s, 6H, 2 CH_3), 3,00–3,10

(m, 1H), 3,09–3,17 (m, 1H), 3,20 (br. s, 2H, OH и NH),

4,15 (pseudo t, $J = 1,8$ Hz, 2H, Fc), 4,19 (s, 5H, Fc), 4,18 (pseudo dt, $J = 3,1, 1,8$ Hz, 1H,

Fc), 4,28 (pseudo dt, $J = 3,1, 1,8$ Hz, 1H, Fc), 4,63 (dd, $J = 8,6, 3,9$ Hz, 1H), 6,83 (br. s, 2H,

Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 18,3, 20,6, 38,5, 47,0, 65,8, 66,5, 67,8, 67,9, 68,4, 69,8,

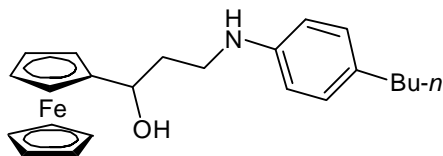
93,5, 129,5, 130,1, 131,9, 143,1; MS (ES^+): $m/z = 378,10$ (MH^+); HRMS (ESI):

m/z израчунато за $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FeNO} + \text{H}^+$ $[\text{M} + \text{H}^+]$: 378,1520. Нађено: 378,1516.

3-(4-Бутилфениламино)-1-фероценилпропан-1-ол (**101ђ**). Принос 97%. Т.Т. = 100 °С. IR

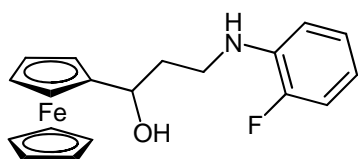
(KBr, ν , cm^{-1}): 3101, 2922, 1515, 1055, 811; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,90 (t, $J = 7,3$

Hz, 3H), 1,25–1,40 (m, 2H), 1,48–1,59 (m, 2H), 1,85–2,03 (m, 2H), 2,29 (br. s, 1H, OH или



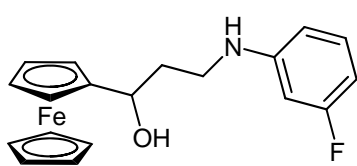
NH), 2,45–2,52 (m, 2H), 3,25 (pseudo t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,56 (br. s, 1H, OH или NH), 4,16 (s, 5H, Fc), 4,12–4,18 (m, 3H, Fc), 4,21–4,25 (m, 1H, Fc), 4,51 (dd, $J = 8,2, 4,2$ Hz, 1H), 6,51–6,57 (m, 2H, Ar), 6,94–6,99 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 13,9, 22,3, 33,9, 34,7, 37,6, 41,9, 65,6, 66,9, 67,9, 68,0, 68,4, 68,8, 93,9, 113,3, 129,1, 132,0, 146,4; MS (ES^+): $m/z = 391,2$ (M^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FeNO} + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 392,1677. Нађено: 392,1660.

1-Фероценил-3-(2-флуорфениламино)пропан-1-ол (101е). Принос 93%. Т.Т. = 70 °C; IR



(KBr, ν , cm^{-1}): 3358, 3093, 1617, 1515, 816, 742; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,90–2,07 (m, 2H), 2,20 (br. s, 1H, OH или NH), 3,24–3,37 (m, 2H), 4,18 (s, 5H, Fc), 4,06–4,30 (преклапање сигнала m, 5H, 4Fc и OH или NH), 4,52 (dd, $J = 8,4, 4,2$ Hz, 1H), 6,60 (pseudo tdd, $J = 8,0, 5,0, 1,4$ Hz, 1H), 6,70 (pseudo td, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H, Ar), 6,95 (ddd, $J = 12,0, 8,0, 1,2$ Hz, 1H, Ar), 6,98 (br. pseudo t, $J \sim 8,0$ Hz, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 37,2, 40,9, 65,4, 66,9, 68,0, 68,1, 68,3, 68,4, 93,6, 112,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,9$ Hz), 114,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 18,3$ Hz), 116,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,3$ Hz), 124,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz), 136,8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 11,5$ Hz), 151,6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 238,2$ Hz); MS (ES^+): $m/z = 353,1$ (M^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FFeNO} - \text{OH}^+$ [$\text{M} - \text{OH}^+$]: 336,0851. Нађено: 336,0845.

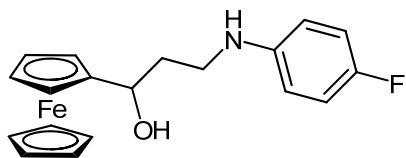
1-Фероценил-3-(3-флуорфениламино)пропан-1-ол (101ж). Принос 91%. Т.Т. = 88 °C; IR



(KBr, ν , cm^{-1}): 3102, 1620, 1494, 1148, 820, 760; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,87–2,05 (m, 2H), 2,09 (br. s, 1H, OH или NH), 3,25 (pseudo t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,20 (s, 5H, Fc), 4,16–4,22 (m, 3H, Fc), 4,24–4,26 (m, 1H, Fc), 4,51 (dd, $J = 8,2, 4,1$ Hz, 1H), 6,25–6,31 (m, 1H, Ar), 6,33–6,40 (m, 2H, Ar), 7,03–7,12 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 37,0, 41,3, 65,3, 66,9, 68,1, 68,2, 68,3, 68,7, 93,6, 99,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 25,3$ Hz), 103,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,6$ Hz), 108,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,2$ Hz), 130,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 10,3$ Hz), 150,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 10,8$ Hz), 164,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 242,5$ Hz). MS (ES^+): $m/z = 353,1$ (M^+). HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FFeNO} - \text{OH}^+$ [$\text{M} - \text{OH}^+$]: 336,0851. Нађено: 336,0845.

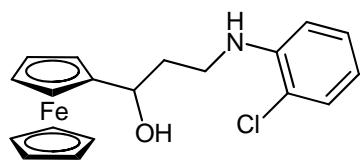
1-Фероценил-3-(4-флуорфениламино)пропан-1-ол (101з). Принос 95%. Т.Т. = 80 °C; IR

(KBr, ν , cm^{-1}): 3261, 2918, 1512, 1213, 812; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,87–2,04 (m, 2H), 2,19 (br. s, 1H, OH или NH), 3,24 (pseudo t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,87 (br. s, 1H, OH или



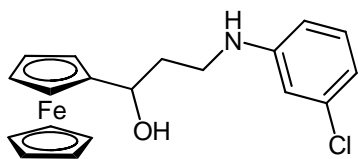
NH), 4,20 (s, 5H, Fc), 4,17–4,21 (m, 3H, Fc), 4,24–4,26 (m, 1H, Fc), 4,52 (dd, $J = 8,2, 4,2$ Hz, 1H), 6,51–6,57 (m, 2H, Ar), 6,84–6,92 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 37,1, 42,2, 65,3, 66,9, 68,0, 68,1, 68,3, 68,8, 93,7, 113,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,4$ Hz), 115,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,2$ Hz), 144,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 1,8$ Hz), 155,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 234,7$ Hz); MS (ES^+): $m/z = 353,1$ (M^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FFeNO} - \text{OH}^+$ [$\text{M} - \text{OH}^+$]: 336,0851. Нађено: 336,0848.

1-Фероценил-3-(2-хлорфениламино)пропан-1-ол (101и). Принос 90%. IR (KBr, ν , cm^{-1}):



3308, 2911, 1482, 1221, 1028, 998, 827, 809; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,92–2,09 (m, 2H), 2,10 (br. s, 1H, OH или NH), 3,32 (pseudo t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 4,19 (s, 5H, Fc), 4,04–4,22 (m, 3H, Fc), 4,23–4,28 (m, 1H, Fc), 4,53 (dd, $J = 7,8, 3,7$ Hz, 1H), 4,67 (br. s, 1H, OH или NH), 6,57–6,69 (m, 2H, Ar), 7,09–7,16 (m, 1H, Ar), 7,21–7,27 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 37,0, 41,0, 65,4, 66,9, 68,1, 68,1, 68,3, 68,4, 93,6, 111,1, 117,0, 119,1, 127,8, 129,1, 144,2; MS (ES^+): $m/z = 352,0$ ($\text{M} - \text{OH}^+$); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClFeNO} - \text{OH}^+$ [$\text{M} - \text{OH}^+$]: 352,0555. Нађено: 352,0564.

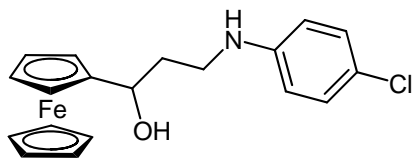
1-Фероценил-3-(3-хлорфениламино)пропан-1-ол (101ј). Принос 98%. Т.Т. = 94 °C; IR



(KBr, ν , cm^{-1}): 3098, 1596, 1486, 1050, 819, 764; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,85–2,06 (m, 2H), 2,10 (br. s, 1H, OH или NH), 3,25 (pseudo t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,20 (s, 5H, Fc), 4,17–4,22 (m, 3H, Fc), 4,24–4,26 (m, 1H, Fc), 4,51 (dd, $J = 8,3, 4,1$ Hz, 1H), 6,44–6,48 (m, 1H, Ar), 6,55–6,58 (m, 1H, Ar), 6,62–6,66 (m, 1H, Ar), 7,02–7,08 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 36,9, 41,3, 65,3, 67,0, 68,1, 68,2, 68,3, 68,7, 93,6, 111,2, 112,4, 117,0, 130,1, 135,0, 149,5; MS (ES^+): $m/z = 369,0$ (M^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClFeNO} - \text{OH}^+$ [$\text{M} - \text{OH}^+$]: 352,0555. Нађено: 352,0553.

1-Фероценил-3-(4-хлорфениламино)пропан-1-ол (101к). Принос 85%. Т.Т. = 104 °C; IR

(KBr, ν , cm^{-1}): 3253, 2921, 1617, 1513, 815, 742; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,87–2,05 (m, 2H), 2,11 (br. s, 1H, OH или NH), 3,24 (pseudo t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,04 (br. s, 1H, OH или NH), 4,20 (s, 5H, Fc), 4,13–4,21 (m, 3H, Fc), 4,23–4,25 (m, 1H, Fc), 4,51 (dd, $J = 8,2, 4,2$ Hz, 1H), 6,49–6,55 (m, 2H, Ar), 7,08–7,13 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ



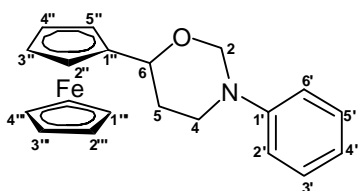
37,0, 41,6, 65,3, 66,9, 68,1, 68,2, 68,3, 68,8, 93,7, 113,9, 121,8, 129,0, 147,0; MS (ES⁺): m/z = 352,0 (M - OH⁺); HRMS (ESI): m/z израчунато за C₁₉H₂₀ClFeNO - OH⁺ [M - OH⁺]: 352,0555. Нађено: 352,0547.

4.4.4 Синтеза *N*-супституисаних 6-фероценил-1,3-оксазинана **102а-к**

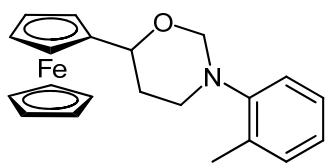
У тетраhydroфурански раствор одговарајућег 1,3-аминоалкохола **101а-к** (1 mmol) дода се 0,082 mL 37%-ног воденог раствора формалдехида (30 mg, 1 mmol) и смеша меша на собној температури преко ноћи. По завршеној реакцији упари се растварач, остатак разблажи водом и смеша екстрахује дихлорметаном (3×20 mL). Спојени органски слојеви се суше анхидрованим Na₂SO₄ преко ноћи, раствор процеди, растварач упари, а остатак пречишћава хроматографијом на стубу (20 g SiO₂, хексан/етил-ацетат = 8 : 2). Једињења **102а-к** су нова, а физички и спектрални подаци на основу којих су идентификована следе.

3-Фенил-6-фероценил-1,3-оксазинан (**102а**). Принос 78%. Т.Т. = 86 °С; IR (КВг, ν, cm⁻¹):

2922, 1689, 1507, 1060, 813; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,78 (pseudo ddt, J = 13,1, 2,9, 2,4 Hz, 1H, H-C (5eq)), 2,02 (dddd, J = 13,1, 12,7, 11,2, 4,3 Hz, 1H, H-C (5ax)), 3,49 (ddd, J = 13,5, 12,7, 2,9 Hz, 1H, H-C (4ax)), 3,91 (pseudo ddt, J = 13,5, 4,3, 2,3 Hz, 1H, H-C (4eq)), 4,12 (s, 5H, H-C (1''), H-C (2''), H-C (3''), H-C (4''), H-C (5''), Fc), 4,07–4,15 (m, 2H, H-C (3''), H-C (4''), Fc), 4,17 (pseudo dt, J = 2,5, 1,3 Hz, H-C (2'') или H-C (5''), Fc), 4,22 (pseudo dt, J = 2,5, 1,3 Hz, H-C (2'') или H-C (5''), Fc), 4,48 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H, H-C (6ax)), 4,74 (d, J = 10,7 Hz, H-C (2ax), 1H), 5,30 (dd, J = 10,7, 2,3 Hz, H-C (2eq), 1H), 6,87–6,93 (m, 1H, H-C (4'), Ar), 7,09–7,13 (m, 2H, H-C (2'), H-C (6'), Ar), 7,27–7,34 (m, 2H, H-C (3'), H-C (5'), Ar); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 29,2 (C (5)), 49,9 (C (4)), 66,0 (C (2'') или C (5''), Fc), 67,3 (C (2'') или C (5''), Fc), 67,8 (C (3'') или C (4''), Fc), 68,0 (C (3'') или C (4''), Fc), 68,6 (C (1'''), C (2'''), C (3'''), C (4'''), C (5'''), Fc), 76,0 (C (6)), 81,3 (C (2)), 88,9 (C (1''), Fc), 118,4 (C (2'), C (6'), Ar), 120,5 (C (4'), Ar), 129,1 (C (3'), C (5'), Ar), 148,9 (C (1'), Ar); MS (ES⁺): m/z = 348,1 (MH⁺); HRMS (ESI): m/z израчунато за C₂₀H₂₁FeNO + H⁺ [M + H⁺]: 348,1050. Нађено: 348,1041.



3-(*o*-Толлил)-6-фероценил-1,3-оксазинан (102б). Принос 99%. Т.Т. = 102 °С; IR (KBr, ν ,



cm^{-1}): 2954, 1491, 1067, 763; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ 1,71 (pseudo dq, $J = 13,1, 2,3$ Hz, 1H), 2,02 (pseudo dtd,

$J = 11,7, 4,7$ Hz, 1H), 2,30 (br.s, 3H, CH_3), 3,37 (pseudo ddt,

$J = 13,3, 4,7, 2,1$ Hz, 1H), 3,45 (ddd, $J = 13,3, 12,1, 2,8$ Hz, 1H),

4,16 (s, 5H, Fc), 4,12–4,18 (преклапање сигнала, 2H, Fc), 4,20–4,23 (m, 1H, Fc), 4,25–4,28

(m, 1H, Fc), 4,45 (dd, $J = 11,3, 2,1$ Hz, 1H), 4,76 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,94 (dd, $J = 10,5, 1,9$

Hz, 1H), 7,00 (br. pseudo t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar), 7,14 (br. pseudo t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7,17

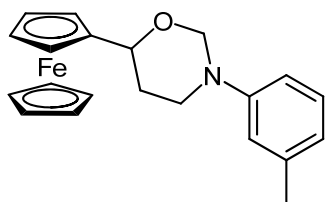
(br. d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Ar), 7,55 (br. d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz):

δ 18,1, 28,9, 50,1, 66,0, 67,4, 67,8, 68,0, 68,6, 75,5, 83,4, 89,2, 122,6, 123,4, 126,3, 131,0,

132,4, 148,8; MS (ES^+): $m/z = 362,10$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FeNO} + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 362,1207. Нађено: 362,1202.

3-(*m*-Толлил)-6-фероценил-1,3-оксазинан (102в). Принос 98%. Т.Т. = 112 °С; IR (KBr, ν ,



cm^{-1}): 2921, 1685, 1591, 1483, 1000, 982, 778; $^1\text{H NMR}$

(CDCl_3 , 400 MHz): 1,73–1,80 (m, 1H), 1,96–2,08 (m, 1H), 2,32

(s, 3H, CH_3), 3,47 (ddd, $J = 13,5, 12,7, 2,8$ Hz, 1H), 3,89

(pseudo ddt, $J = 13,5, 4,3, 2,3$ Hz, 1H), 4,10–4,15 (m, 2H, Fc),

4,12 (s, 5H, Fc), 4,17 (pseudo dt, $J = 2,4, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,22

(pseudo dt, $J = 2,4, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,47 (dd, $J = 11,2, 2,3$ Hz, 1H), 4,73 (d, $J = 10,7$ Hz,

1H), 5,29 (dd, $J = 10,7, 2,3$ Hz, 1H), 6,70–6,74 (m, 1H, Ar), 6,87–6,97 (m, 2H, Ar),

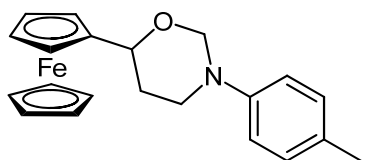
7,12–7,19 (m, 1H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 21,7, 29,2, 50,0, 66,0, 67,3, 67,7,

67,9, 68,6, 75,9, 81,3, 88,9, 115,6, 119,2, 121,4, 128,9, 138,8, 148,9; MS (ES^+): $m/z = 362,10$

(MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FeNO} + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 362,1207. Нађено:

362,1194.

3-(*p*-Толлил)-6-фероценил-1,3-оксазинан (102г). Принос 99%. Т.Т. = 98 °С; IR (KBr, ν , cm^{-1}):



2863, 1513, 999, 979, 808; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz):

δ 1,71–1,78 (m, 1H), 1,95–2,08 (m, 1H), 2,27 (s, 3H, CH_3),

3,46 (ddd, $J = 13,4, 12,7, 2,8$ Hz, 1H), 3,83 (pseudo ddt,

$J = 13,4, 4,3, 2,3$ Hz, 1H), 4,10–4,15 (m, 2H, Fc), 4,12

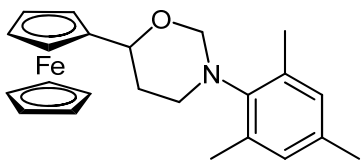
(s, 5H, Fc), 4,17 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,22 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H,

Fc), 4,45 (dd, $J = 11,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 5,24 (dd, $J = 10,6, 2,3$ Hz,

1H), 6,99–7,05 (m, 2H, Ar), 7,05–7,11 (m, 2H, Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20,5,

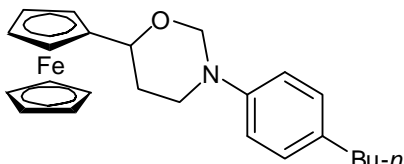
29,1, 50,3, 66,0, 67,3, 67,7, 67,9, 68,6, 75,9, 81,6, 89,0, 118,8, 129,6, 130,0, 146,6; MS (ES⁺): $m/z = 362,10$ (MH⁺); HRMS (ESI): m/z израчунато за C₂₁H₂₃FeNO + H⁺ [M + H⁺]: 362,1207. Нађено: 362,1202.

3-(Меситил)-6-фероценил-1,3-оксазинан (102д). Принос 36%. Т.Т. = 140 °С; IR (KBr, ν ,



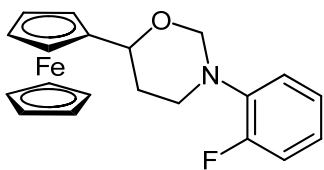
cm^{-1}): 2923, 1684, 1163, 1058, 999, 815; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,91 (pseudo dq, $J = 12,6, 2,4$ Hz, 1H), 2,11 (pseudo qd, $J = 12,0, 4,8$ Hz, 1H), 2,24 (br. s, 3H, CH₃), 2,25 (br. s, 3H, CH₃), 2,38 (br. s, 3H, CH₃), 3,16 (pseudo ddt, $J = 12,1, 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 3,56 (pseudo td, $J = 12,0, 2,8$ Hz, 1H), 4,12–4,17 (m, 2H, Fc), 4,18 (s, 5H, Fc), 4,26 (pseudo dt, $J = 2,4, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,29 (pseudo dt, $J = 2,4, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,34 (dd, $J = 11,3, 2,2$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 8,9, 1,7$ Hz, 1H), 4,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,79 (br. s, 1H, Ar), 6,89 (br. s, 1H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 19,3, 19,8, 20,7, 32,3, 49,0, 66,0, 67,6, 67,7, 68,0, 68,6, 75,5, 82,7, 89,2, 129,3, 129,5, 134,6, 136,3, 137,1, 143,9; MS (ES⁺): $m/z = 390,1$ (MH⁺); HRMS (ESI): m/z израчунато за C₂₃H₂₇FeNO + H⁺ [M + H⁺]: 390,1520. Нађено: 390,1507.

3-(4-Бутилфенил)-6-фероценил-1,3-оксазинан (102ђ). Принос 81%. Т.Т. = 70 °С; IR



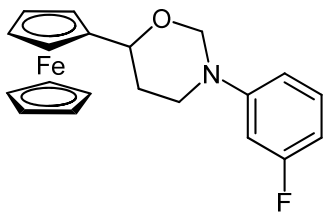
(KBr, ν , cm^{-1}): 2928, 1684, 1514, 1163, 996, 981, 815; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,29–1,39 (m, 2H), 1,51–1,61 (m, 2H), 1,69–1,77 (m, 1H), 1,96–2,08 (m, 1H), 2,50–2,56 (m, 2H), 3,43 (ddd, $J = 13,4, 12,5, 2,9$ Hz, 1H), 3,82 (pseudo ddt, $J = 13,4, 4,3, 2,3$ Hz, 1H), 4,11 (s, 5H, Fc), 4,08–4,13 (m, 2H, Fc), 4,16 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,21 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,44 (dd, $J = 11,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 5,24 (dd, $J = 10,5, 2,3$ Hz, 1H), 6,99–7,03 (m, 2H, Ar), 7,04–7,09 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 13,9, 22,4, 29,6, 33,7, 34,8, 50,2, 66,1, 67,2, 67,7, 67,8, 68,6, 76,0, 81,8, 89,4, 118,6, 129,0, 135,1, 146,9; MS (ES⁺): $m/z = 404,2$ (MH⁺); HRMS (ESI): m/z израчунато за C₂₄H₂₉FeNO + H⁺ [M + H⁺]: 404,1677. Нађено: 404,1671.

6-Фероценил-3-(2-флуорфенил)-1,3-оксазинан (102е). Принос 84%. Т.Т. = 100 °С; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2921, 1496, 1002, 808, 755; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,72–1,80 (m, 1H), 1,93–2,06 (m, 1H), 3,49–3,59 (m, 1H), 3,75 (pseudo ddt, $J = 13,8, 4,3, 2,2$ Hz, 1H), 4,14 (s, 5H, Fc), 4,12–4,17 (m, 2H, Fc), 4,18 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,24 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,49 (dd, $J = 11,2, 2,3$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,12 (dd,



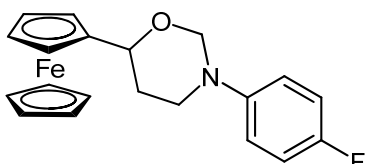
$J = 10,8, 2,2$ Hz, 1H), 6,92–7,10 (m, 3H, Ar), 7,40–7,48 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 29,2, 50,0, 65,9, 67,3, 67,8, 68,0, 68,6, 75,8, 82,2, 88,9, 116,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 20,6$ Hz), 122,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,5$ Hz), 123,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,9$ Hz), 124,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,7$ Hz), 137,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,7$ Hz), 155,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 245,3$ Hz); MS (ES^+): $m/z = 366,1$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FFeNO} + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 366,0957. Нађено: 366,0949.

6-Фероцил-3-(3-флуорфенил)-1,3-оксазинан (**102ж**). Принос 99%. Т.Т. = 111 °С; IR



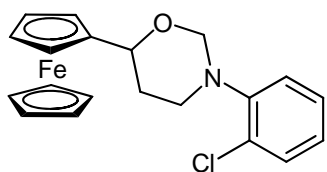
(KBr, ν , cm^{-1}): 3097, 1596, 1487, 1047, 998, 820, 761; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,75–1,82 (m, 1H), 1,94–2,06 (m, 1H), 3,47 (ddd, $J = 13,7, 12,6, 2,9$ Hz, 1H), 3,88 (pseudo ddt, $J = 13,7, 4,3, 2,4$ Hz, 1H), 4,11 (s, 5H, Fc), 4,09–4,15 (m, 2H, Fc), 4,16 (pseudo dt, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H, Fc), 4,21 (pseudo dt, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H, Fc), 4,48 (dd, $J = 11,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J = 10,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,50–6,63 (m, 1H, Ar), 6,73–6,80 (m, 1H, Ar), 6,80–6,86 (m, 1H, Ar), 7,15–7,23 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 29,3, 49,5, 65,9, 67,2, 67,8, 68,0, 68,6, 76,0, 80,8, 88,7, 105,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 24,6$ Hz), 106,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,3$ Hz), 113,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,5$ Hz), 130,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 9,8$ Hz), 150,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 9,8$ Hz), 163,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 243,7$ Hz); IR (ATR): MS (ES^+): $m/z = 366,1$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FFeNO} + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 366,0957. Нађено: 366,0950.

6-Фероцил-3-(4-флуорфенил)-1,3-оксазинан (**102з**). Принос 76 %. Т.Т. = 110 °С; IR



(KBr, ν , cm^{-1}): 2922, 1515, 1055, 943, 811; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,71–1,79 (m, 1H), 1,93–2,06 (m, 1H), 3,50 (ddd, $J = 13,6, 12,6, 2,8$ Hz, 1H), 3,78 (pseudo ddt, $J = 13,6, 4,4, 2,3$ Hz, 1H), 4,13 (s, 5H, Fc), 4,11–4,16 (m, 2H, Fc), 4,17 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,22 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,47 (dd, $J = 11,2, 2,4$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 5,18 (dd, $J = 10,7, 2,3$ Hz, 1H), 6,92–7,00 (m, 2H, Ar), 7,05–7,11 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 28,8, 50,9, 65,9, 67,3, 67,8, 68,0, 68,6, 76,0, 81,8, 88,8, 115,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,1$ Hz), 120,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,7$ Hz), 145,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,4$ Hz), 157,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 239,5$ Hz); MS (ES^+): $m/z = 366,10$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FFeNO} + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 366,0957. Нађено: 366,0943.

6-Фероценил-3-(2-хлорфенил)-1,3-оксазинан (**102и**). Принос 77%. IR (KBr, ν , cm^{-1}):



2870, 1479, 1050, 1002, 752; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):

δ 1,69–1,77 (m, 1H), 1,90–2,02 (m, 1H), 3,53 (ddd, $J = 13,9$,

12,7, 2,8 Hz, 1H), 3,77 (pseudo ddt, $J = 13,9$, 4,3, 2,3 Hz, 1H),

4,16 (s, 5H, Fc), 4,13–4,18 (m, 2H, Fc), 4,20 (pseudo dt, $J = 2,4$,

1,2 Hz, 1H, Fc), 4,26 (pseudo dt, $J = 2,4$, 1,2 Hz, 1H, Fc), 4,49 (dd, $J = 11,3$, 2,2 Hz, 1H),

4,86 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,06 (dd, $J = 10,9$, 2,3 Hz, 1H), 6,96–7,02 (m, 1H, Ar), 7,16–7,23

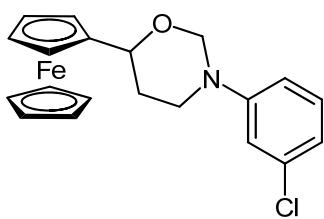
(m, 1H, Ar), 7,33–7,38 (m, 1H, Ar), 7,66–7,71 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

δ 28,9, 50,0, 66,0, 67,3, 67,8, 68,1, 68,6, 75,7, 82,9, 89,1, 124,2, 124,3, 127,4, 128,6, 130,5,

146,9; MS (ES^+): $m/z = 382,0$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClFeNO} + \text{H}^+$

$[\text{M} + \text{H}^+]$: 382,0661. Нађено: 382,0647.

6-Фероценил-3-(3-хлорфенил)-1,3-оксазинан (**102ј**). Принос 85%. Т.Т. = 118 °C; IR (KBr,



ν , cm^{-1}): 2893, 1592, 1481, 1001, 982, 778; ^1H NMR (CDCl_3 ,

400 MHz): δ 1,76–1,82 (m, 1H), 1,94–2,06 (m, 1H), 3,49

(ddd, $J = 13,7$, 12,6, 2,9 Hz, 1H), 3,89 (pseudo ddt, $J = 13,7$,

4,3, 2,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 5H, Fc), 4,10–4,15 (m, 2H, Fc), 4,17

(pseudo dt, $J = 2,5$, 1,3 Hz, 1H, Fc), 4,21 (pseudo dt, $J = 2,5$,

1,3 Hz, 1H, Fc), 4,48 (dd, $J = 11,2$, 2,4 Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 5,27 (dd, $J = 10,9$,

2,4 Hz, 1H), 6,84–6,87 (m, 1H, Ar), 6,94–6,98 (m, 1H, Ar), 7,06–7,09 (m, 1H, Ar),

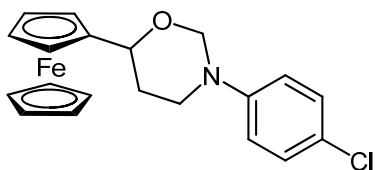
7,14–7,20 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 29,3, 49,7, 65,9, 67,2, 67,8, 68,0,

68,6, 76,0, 80,8, 88,7, 116,2, 118,2, 120,3, 130,1, 134,9, 150,1; MS (ES^+): $m/z = 382,0$

(MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClFeNO} + \text{H}^+$ $[\text{M} + \text{H}^+]$: 382,0661. Нађено:

382,0650.

6-Фероценил-3-(4-хлорфенил)-1,3-оксазинан (**102к**). Принос 77%. Т.Т. = 162 °C; IR



(KBr, ν , cm^{-1}): 2870, 1479, 999, 813, 752; ^1H NMR

(CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,72–1,80 (m, 1H), 1,92–2,04 (m,

1H), 3,48 (ddd, $J = 13,6$, 12,7, 2,8 Hz, 1H), 3,83 (pseudo

ddt, $J = 13,6$, 4,3, 2,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 5H, Fc), 4,10–4,18

(m, 2H, Fc), 4,15 (pseudo dt, $J = 2,4$, 1,3 Hz, 1H, Fc), 4,20 (pseudo dt, $J = 2,4$, 1,3 Hz, 1H,

Fc), 4,47 (dd, $J = 11,2$, 2,4 Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,22 (dd, $J = 10,8$, 2,3 Hz,

1H), 7,00–7,05 (m, 2H, Ar), 7,18–7,23 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 29,1,

50,2, 65,9, 67,2, 67,8, 68,0, 68,6, 76,0, 81,1, 88,7, 119,7, 125,4, 129,0, 147,6; MS (ES^+):

$m/z = 382,1$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $C_{20}H_{20}ClFeNO + H^+$ [$M + H^+$]: 382,0661. Нађено: 382,0651.

4.4.5 Синтеза *N*-супституисаних 6-фероценил-1,3-оксазин-2-она 104а-г, ђ-к

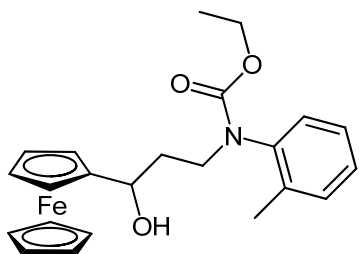
4.4.5.1 Синтеза етил-арил(3-фероценил-3-хидроксипропил)карбамата (103а-к)

Раствору одговарајућег аминоклкохола **101а-о** (1 mmol) у толуену (10 mL) дода се водени раствор натријум-хидроксида [160 mg (4 mmol) у 10 mL воде], а након двочасовног мешања на собној температури и 0,19 mL етил-хлорформијата (217,4 mg, 2 mmol) и настала смеша меша преко ноћи. Растварач се удаљи дестилацијом, остатаку се дода 15 mL воде, а смеша екстрахује три пута са по 30 mL дихлорметана. Органски слојеви се споје и исперу водом. Раствор дихлорметана се даље третира као у огледу 4.4.4.

Етил-фенил(3-фероценил-3-хидроксипропил)карбамат (103а). Принос 93%. IR (KBr, ν ,

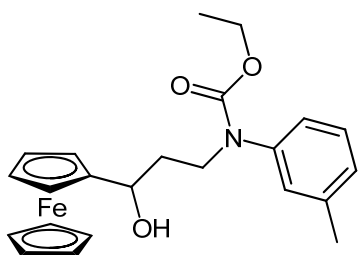
cm^{-1}): 3448, 2979, 1677, 1409, 1296, 1277, 1021, 766, 696; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,85 (dddd, $J = 13,6, 9,2, 7,5, 4,7$ Hz, 1H, H-C (2b')), 1,98 (dtd, $J = 13,6, 7,8, 3,8$ Hz, 1H, H-C (2a')), 2,72 (br. s, 1H), 3,72 (ddd, $J = 12,9, 7,8, 4,7$ Hz, 1H, H-C (1a)), 4,02 (br. ddd, $J = 12,9, 7,8, 7,5$ Hz, 1H), 4,14 (s, 5H), 4,11–4,19 (преклапање сигнала, 5H, $3 \times CH$, Fc), 4,22 (pseudo q, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,43 (dd, $J = 9,2, 3,8$ Hz, 1H, H-C (3')), 7,17–7,22 (m, 2H, H-C (2''), H-C (6'')), Ar), 7,22–7,27 (m, 1H, H-C (4'')), Ar), 7,33–7,40 (m, 2H, H-C (3''), H-C (5'')), Ar); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 14,7 (OCH_2CH_3), 36,6 (C (2')), 47,6 (C (1')), 61,9 (OCH_2CH_3), 66,8 (C (3'), C (2'''), C (3'''), C (4'''), C (5'''), Fc), 67,0, 67,9, 68,0, 68,5 (C (1'''), C (2'''), C (3'''), C (4'''), C (5'''), Fc), 93,2 (C (1''), Fc), 126,7 (C (4'')), Ar), 127,3 (C (2''), C (3''), C (5''), C (6'')), Ar), 129,1, 142,0 (C (1'')), Ar), 156,2 (CO); MS (ES^+): $m/z = 407,10$ (M^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $C_{22}H_{25}FeNO_3 + Na^+$ [$M + Na^+$]: 430,1082. Нађено: 430,1070.

Етил-3-фероценил-3-хидроксипропил(о-толил)карбамат (103б). Спектрални подаци дати за смешу диастереоизомера (61:39). Принос 94%. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3437, 2973, 1677, 1410, 1301, 1022, 769; 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,13 (t, $J = 6,9$ Hz), 1,72–2,07 (m, преклапање сигнала), 2,22 (s), 2,23 (s), 2,72 (br. s), 3,13–3,23 (m), 3,30–3,41 (m), 3,68–



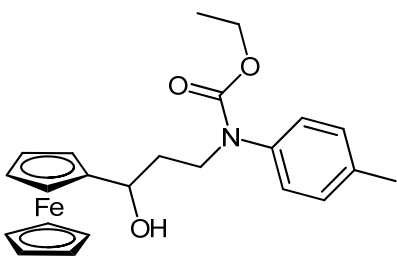
3,96 (m), 4,15 (s, Fc), 4,17 (s, Fc), 4,00–4,27 (m), 4,40–4,52 (m), 7,00–7,15 (m, Ar), 7,16–7,29 (m, преклапање сигнала, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,7, 17,6, 17,8, 36,4, 36,6, 46,8, 47,9, 61,6, 61,7, 65,7, 66,0, 66,5, 66,7, 67,3, 67,7, 67,7, 67,8, 68,3, 68,4, 92,9, 93,3, 126,6, 126,8, 127,4, 127,7, 128,0, 128,5, 130,8, 131,1, 135,7, 135,9, 140,2, 140,6, 156,1, 156,6; MS (ES^+): $m/z = 421,1$ (M^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FeNO}_3 - \text{OH}^+$ [$\text{M} - \text{OH}^+$]: 404,1313. Нађено: 404,1335.

Етил-3-фероценил-3-хидроксипропил(м-толил)карбамат (103в). Принос 91%.



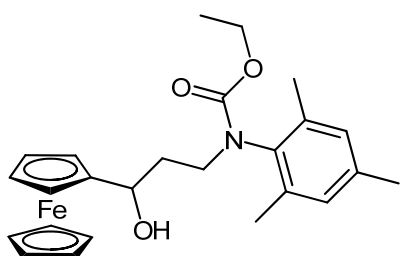
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3450, 2928, 1677, 1407, 1299, 1038, 702; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3), 1,78–1,91 (m, 1H), 1,92–2,04 (m, 1H), 2,35 (s, 3H, CH_3), 2,79 (br. s, 1H, OH), 3,64–3,75 (m, 1H), 3,93–4,11 (m, 1H), 4,14 (s, 5H, Fc), 4,11–4,21 (m, 5H), 4,21–4,26 (m, 1H), 4,38–4,48 (m, 1H), 6,94–7,03 (m, 2H, Ar), 7,03–7,09 (m, 1H, Ar), 7,20–7,28 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,6, 21,4, 36,4, 47,5, 61,8, 66,0, 66,6, 66,8, 67,8, 67,9, 68,4, 93,0, 124,2, 127,5, 127,8, 128,8, 138,9, 141,7, 156,2; MS (ES^+): $m/z = 421,10$ (M^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FeNO}_3 + \text{Na}^+$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 444,1238. Нађено: 444,1225.

Етил-3-фероценил-3-хидроксипропил(р-толил)карбамат (103г). Принос 99%.



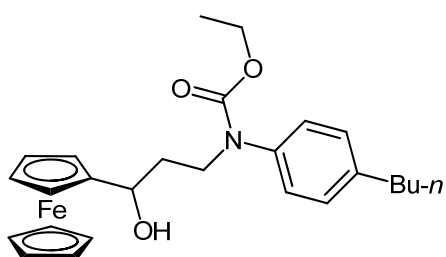
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3439, 2925, 1676, 1415, 1294, 1019, 817; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,20 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3), 1,76–1,89 (m, 1H), 1,91–2,02 (m, 1H), 2,34 (s, 3H, CH_3), 2,89 (br. s, 1H, OH), 3,60–3,73 (m, 1H), 3,90–4,11 (m, 1H), 4,15 (s, 5H, Fc), 4,11–4,20 (m, 5H), 4,22 (pseudo q, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,43 (pseudo dt, $J = 9,3, 3,3$ Hz, 1H), 7,04–7,10 (m, 2H, Ar), 7,13–7,19 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,6, 21,0, 36,4, 47,5, 61,8, 66,0, 66,6, 66,8, 67,7, 67,9, 68,4, 93,0, 127,0, 129,7, 136,4, 139,1, 156,3; MS (ES^+): $m/z = 421,10$ (M^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FeNO}_3 + \text{Na}^+$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 444,1238. Нађено: 444,1222.

Етил-3-фероценил-3-хидроксипропил(меситил)карбамат (103д). Принос 94%.



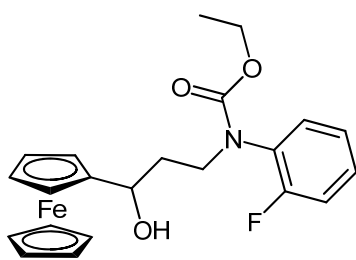
T.T. = 84 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3457, 2915, 1671, 1409, 1298, 1020, 819; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3), 1,86 (dddd, $J = 13,4, 9,0, 8,5, 4,7$ Hz, 1H), 1,98 (dddd, $J = 13,4, 9,0, 7,4, 3,7$ Hz, 1H), 2,17 (br. s, 3H, CH_3), 2,18 (br. s, 3H, CH_3), 2,23 (br. s, 3H, CH_3), 2,86 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 3,47 (ddd, $J = 13,9, 9,0, 4,7$ Hz, 1H), 3,85 (ddd, $J = 13,9, 8,5, 7,4$ Hz, 1H), 4,17 (s, 5H, Fc), 4,04–4,26 (m, 6H), 4,44 (pseudo dt, $J = 9,0, 3,8$ Hz, 1H), 6,89 (br. s, 1H, Ar), 6,90 (br. s, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,8, 18,1, 18,3, 20,9, 37,0, 47,6, 61,6, 65,7, 66,6, 67,3, 67,7, 67,8, 68,3, 68,4, 93,4, 129,2, 129,4, 135,4, 135,6, 137,0, 137,2, 156,5; MS (ES^+): $m/z = 450,20$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FeNO}_3 + \text{Na}^+$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 472,1551. Нађено: 472,1535.

Етил-4-бутилфенил(3-фероценил-3-хидроксипропил)карбамат (103ђ). Принос 82%. IR



(KBr, ν , cm^{-1}): 3438, 2929, 1677, 1514, 1301, 1284, 815; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,41–1,30 (m, 2H), 1,65–1,55 (m, 2H), 1,80–1,91 (m, 1H), 1,93–2,03 (m, 1H), 2,54 (br. s, 1H, OH), 2,56–2,64 (m, 2H), 3,70 (ddd, $J = 12,9, 7,8, 4,9$ Hz, 1H), 3,90–4,01 (m, 1H), 4,14 (s, 5H, Fc), 4,09–4,17 (m, 5H), 4,20–4,22 (m, 1H), 4,42 (pseudo dt, $J = 9,0, 3,8$ Hz, 1H), 7,05–7,10 (m, 2H, Ar), 7,12–7,17 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 13,9, 14,6, 22,4, 33,5, 35,2, 36,8, 47,7, 61,7, 66,0, 66,7, 67,1, 67,8, 67,9, 68,4, 93,4, 126,9, 129,0, 139,6, 141,3, 156,3; MS (ES^+): $m/z = 446,2$ ($\text{M} - \text{OH}^+$); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FeNO}_3 + \text{Na}^+$ [$\text{M} + \text{Na}^+$]: 486,1708. Нађено: 486,1706.

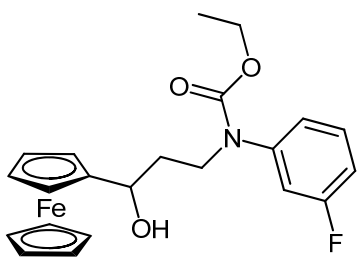
Етил-3-фероценил-3-хидроксипропил(2-флуорфенил)карбамат (103е). Принос 49%.



T.T. = 68 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3439, 2931, 1682, 1292, 1023, 768; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,05–1,40 (m, 3H), 1,73–1,89 (m, 1H), 1,90–2,01 (m, 1H), 2,80–3,03 (m, 1H), 3,54–3,70 (m, 1H), 4,15 (s, 5H, Fc), 3,95–4,31 (m, 6H), 4,40–4,52 (m, 1H), 7,09–7,19 (m, 2H, Ar), 7,19–7,39 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,5, 36,4, 47,3, 62,1, 66,0, 66,6, 67,7, 67,9, 68,4, 92,9, 116,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 20,9$ Hz), 124,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,9$ Hz), 128,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,9$ Hz), 129,4, 156,1,

158,4 (d, $J_{C-F} = 249,7$ Hz); MS (ES⁺): $m/z = 408,10$ (M - OH⁺); HRMS (ESI): m/z израчунато за C₂₂H₂₄FFeNO₃ - OH⁺ [M - OH⁺]: 408,1062. Нађено: 408,1062.

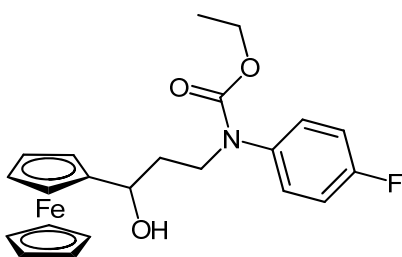
Етил-3-фероценил-3-хидроксипропил(3-флуорфенил)карбамат (103ж). Принос 99%. IR



(KBr, ν , cm⁻¹): 3451, 2980, 1682, 1406, 1302, 1171, 769, 696; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,80–1,92 (m, 1H), 1,92–2,03 (m, 1H), 2,50 (br. s, 1H, OH), 3,75 (ddd, $J = 13,4, 7,9, 4,9$ Hz, 1H), 3,90–4,01 (m, 1H), 4,15 (s, 5H, Fc), 4,11–4,20 (m, 5H), 4,22 (pseudo q, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,40 (dt, $J = 8,7, 3,7$ Hz, 1H), 6,90–6,97 (m,

2H, Ar), 6,98–7,04 (m, 1H, Ar), 7,27–7,34 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz): δ 14,5, 36,5, 47,4, 62,0, 65,8, 66,7, 67,0, 67,9, 68,0, 68,4, 93,1, 113,4 (d, $J_{C-F} = 21,0$ Hz), 114,4 (d, $J_{C-F} = 22,6$ Hz), 122,5, 129,9 (d, $J_{C-F} = 9,2$ Hz), 143,4 (d, $J_{C-F} = 9,9$ Hz), 155,6, 162,7 (d, $J_{C-F} = 246,6$ Hz); MS (ES⁺): $m/z = 408,10$ (M - OH⁺); HRMS (ESI): m/z израчунато за C₂₂H₂₄FFeNO₃ - OH⁺ [M - OH⁺]: 408,1062. Нађено: 408,1062.

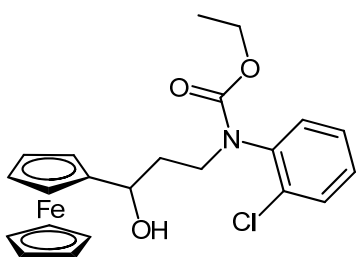
Етил-3-фероценил-3-хидроксипропил(4-флуорфенил)карбамат (103з). Принос 92%. IR



(KBr, ν , cm⁻¹): 3439, 2979, 1682, 1592, 1478, 1292, 1023, 768; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,13 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,71–1,94 (m, 2H), 2,63 (br. s, 1H, OH), 3,56–3,69 (m, 1H), 3,79–3,95 (m, 1H), 4,09 (s, 5H, Fc), 4,03–4,18 (m, 6H), 4,28–4,40 (m, 1H), 6,93–6,97 (m, 2H, Ar), 7,04–7,12 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃, 100

MHz): δ 13,5, 35,4, 46,7, 60,8, 64,7, 65,7, 65,9, 66,8, 66,9, 67,3, 92,1, 114,8 (d, $J_{C-F} = 22,6$ Hz), 127,9(d, $J_{C-F} = 8,1$ Hz), 136,8, 155,0, 160,0 (d, $J_{C-F} = 246,4$ Hz); MS (ES⁺): $m/z = 425,1$ (MH⁺).

Етил-3-фероценил-3-хидроксипропил(2-хлорфенил)карбамат (103и). Спектрални

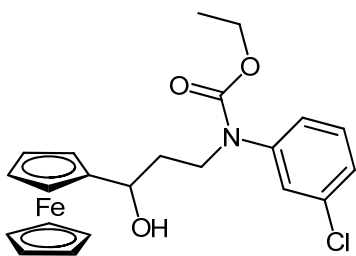


подаци дати за смешу диастереоизомера (53:47). Принос 36%. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3450, 2978, 1683, 1481, 1408, 1302, 1021, 816, 762; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,14 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,15 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,34 (br. s, 2H), 1,74–2,05 (m, 4H), 2,85 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 2,87 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,46–3,57 (m, 1H), 3,67–3,76 (m, 1H),

3,91–4,02 (m, 1H), 4,02–4,12 (m, 1H), 4,16 (s, 5H, Fc), 4,17 (s, 5H, Fc), 3,90–4,31 (m, 10H),

4,41–4,48 (m, 1H), 4,53–4,61 (m, 1H), 7,21–7,34 (m, 6H, Ar), 7,41–7,50 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,5, 36,5, 36,6, 46,9, 47,8, 62,0, 62,0, 65,9, 66,6, 66,7, 66,8, 66,9, 67,7, 67,8, 67,9, 68,4, 93,0, 93,2, 127,4, 127,7, 128,5, 128,7, 129,6, 130,2, 130,3, 133,2, 133,4, 139,1, 139,3, 155,9, 156,1; MS (ES^+): $m/z = 424,1$ (M - OH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClFeNO}_3 - \text{OH}^+$ [M - OH^+]: 441,0767. Нађено: 441,0774.

Етил-3-фероценил-3-хидроксипропил(3-хлорфенил)карбамат (103ј). Принос 95%.

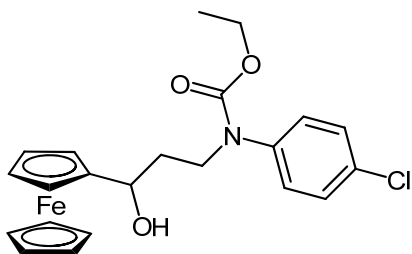


IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3437, 2977, 1682, 1592, 1292, 1023, 694;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,92–1,81 (m, 1H), 1,97 (dddd, $J = 13,5, 8,2, 7,4, 4,1$ Hz, 1H), 2,33 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 3,75 (ddd, $J = 13,5, 8,2, 5,1$ Hz, 1H), 3,87–3,97 (m, 1H), 4,15 (s, 5H, Fc), 4,12–4,20 (m, 5H), 4,21 (pseudo q, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,40 (pseudo dt, $J = 8,2, 4,0$

Hz, 1H), 7,08–7,12 (m, 1H, Ar), 7,19–7,24 (m, 2H, Ar), 7,24–7,29 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,6, 36,7, 47,6, 62,0, 65,9, 66,9, 67,2, 68,0, 68,1, 68,5, 93,4, 125,2, 126,7, 127,4, 129,9, 134,5, 143,4, 155,7; MS (ES^+): $m/z = 424,1$ (M - OH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClFeNO}_3 - \text{OH}^+$ [M - OH^+]: 441,0767. Нађено: 441,0755.

Етил-3-фероценил-3-хидроксипропил(4-хлорфенил)карбамат (103к). Принос 85%.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3450, 2977, 1681, 1493, 1287, 1091, 1014, 817, 767; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,78–1,90 (m, 1H), 1,90–2,01 (m, 1H), 2,53 (br. s, 1H, OH), 3,71 (ddd, $J = 13,4, 8,2, 5,0$ Hz, 1H), 3,88–3,99 (m, 1H), 4,16 (s, 5H, Fc), 4,12–4,20 (m, 5H), 4,21 (pseudo q, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,40 (pseudo dt, $J = 8,2, 4,0$ Hz, 1H), 7,09–7,16 (m, 2H, Ar), 7,29–7,35 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100

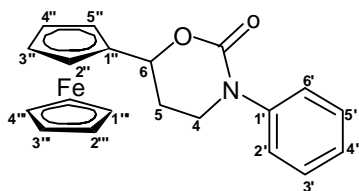
MHz): δ 14,6, 36,5, 47,5, 61,9, 65,7, 66,7, 67,0, 67,9, 68,0, 68,4, 93,1, 128,4, 129,2, 132,1, 140,5, 155,8; MS (ES^+): $m/z = 424,1$ (M - OH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClFeNO}_3 - \text{OH}^+$ [M - OH^+]: 441,0767. Нађено: 441,0758.

4.4.5.2 Циклизација хидроксикарбамата 103а-г, њ-к до 6-фероценил-1,3-оксазин-2-она 104а-г, њ-к

Раствору одговарајућег хидроксикарбамата **103а-г, њ-к** (1 mmol) у 10 mL тетрахидрофурана охлађеном се на 5 °C дода се 50 mg NaN (2 mmol), смеша меша 15 с и

брзо склони са леденог купатила. Потом се упари растварач и суви остатак обрађује се по пропису 4.4.4.

3-Фенил-6-фероценил-1,3-оксазин-2-он (104a). Принос 64%. Т.Т. = 148 °С; IR (KBr, ν ,



cm^{-1}): 2894, 1685, 1592, 1483, 1001, 982, 778; ^1H NMR

(CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,28 (dddd, $J = 13,8, 10,2, 9,5, 5,5$ Hz,

1H, H-C (5ax)), 2,45 (dddd, $J = 13,8, 4,9, 4,1, 3,0$ Hz, 1H,

H-C (5eq)), 3,70 (ddd, $J = 11,7, 5,5, 4,1$ Hz, 1H, H-C (4eq)),

3,81 (ddd, $J = 11,7, 10,2, 4,9$ Hz, 1H, H-C (4ax)), 4,24 (s, 5H, H-C (1'''), H-C (2'''),

H-C (3'''), H-C (4'''), H-C (5'''), Fc), 4,19–4,23 (m, 2H, H-C (3''), H-C (4''), Fc), 4,28

(pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, H-C (2'') или H-C (5''), 1H, Fc), 4,36 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$

Hz, H-C (2'') или H-C (5''), 1H, Fc), 5,31 (dd, $J = 9,5, 3,0$ Hz, H-C (6ax), 1H), 7,24–7,29

(m, 1H, H-C (4'), Ar), 7,33–7,37 (m, 2H, H-C (2'), H-C (6'), Ar), 7,38–7,43 (m, 2H,

H-C (3'), H-C (5'), Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 28,9 (C (5)), 47,9 (C (4)), 66,1

(C (2'') или C (5''), Fc), 67,4 (C (2'') или C (5''), Fc), 68,4 (C (3'') или C (4''), Fc), 68,5

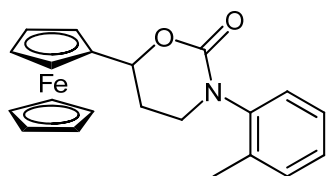
(C (3'') или C (4''), Fc), 69,1 (C (1'''), C (2'''), C (3'''), C (4'''), C (5'''), Fc), 76,2 (C (6)),

86,3 (C (1''), Fc), 126,0 (C (4'), Ar), 126,9 (C (2'), C (6'), Ar), 129,4 (C (3'), C (5'), Ar),

143,1 (C (1'), Ar), 152,8 (C (2)); MS (ES^+): $m/z = 362,1$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z

израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FeNO}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 362,0844. Нађено: 362,0834.

3-(*o*-Толил)-6-фероценил-1,3-оксазин-2-он (104б). Спектрални подаци дати за смешу



диастереоизомера (52:48). Принос 47%. Т.Т. = 167 °С; IR

(KBr, ν , cm^{-1}): 2928, 1688, 1506, 1067, 815; ^1H NMR (CDCl_3 ,

400 MHz): δ 2,20–2,35 (преклапање сигнала, m), 2,26 (s), 2,32

(s), 2,36–2,51 (преклапање сигнала, m), 3,43 (ddd, $J = 11,7,$

5,1, 3,4 Hz), 3,53–3,65 (преклапање сигнала, m), 3,70–3,79 (m), 4,19–4,26 (преклапање

сигнала, m), 4,23 (s), 4,24 (s), 4,27–4,31 (преклапање сигнала, m), 4,36–4,41 (преклапање

сигнала, m), 5,31 (dd, $J = 9,3, 2,8$ Hz), 5,34 (dd, $J = 10,2, 2,6$ Hz), 7,15–7,32 (преклапање

сигнала, m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 17,5, 17,6, 28,7, 28,8, 47,6, 47,9, 65,8, 65,9,

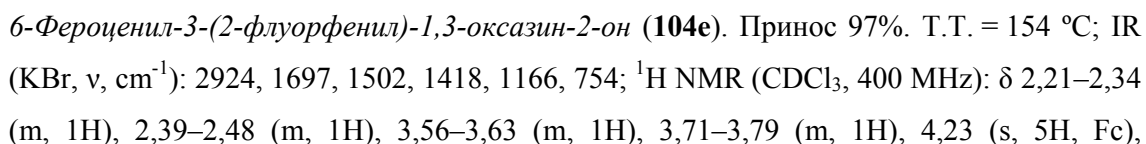
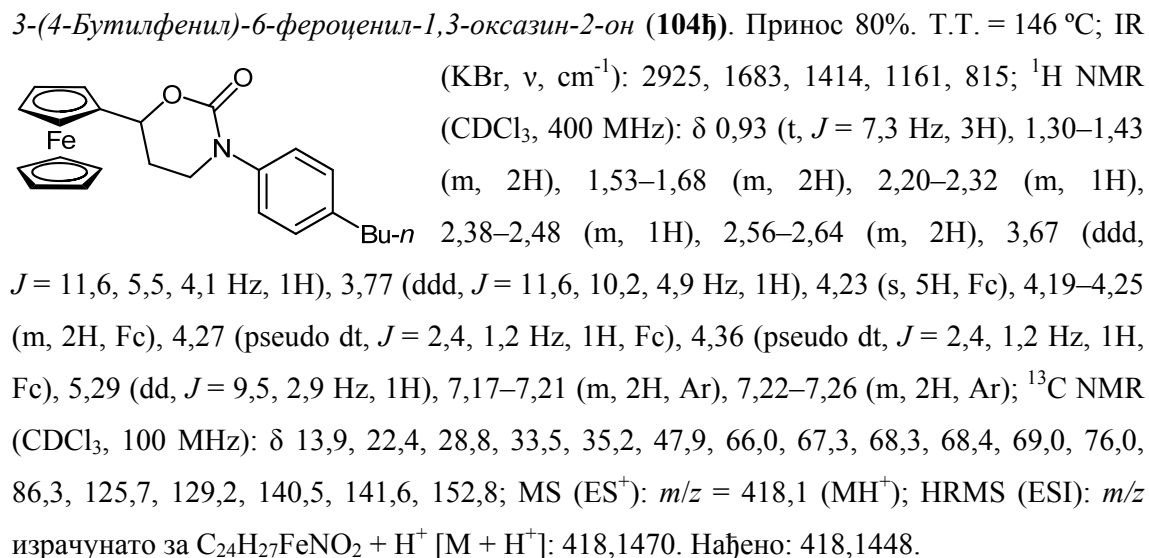
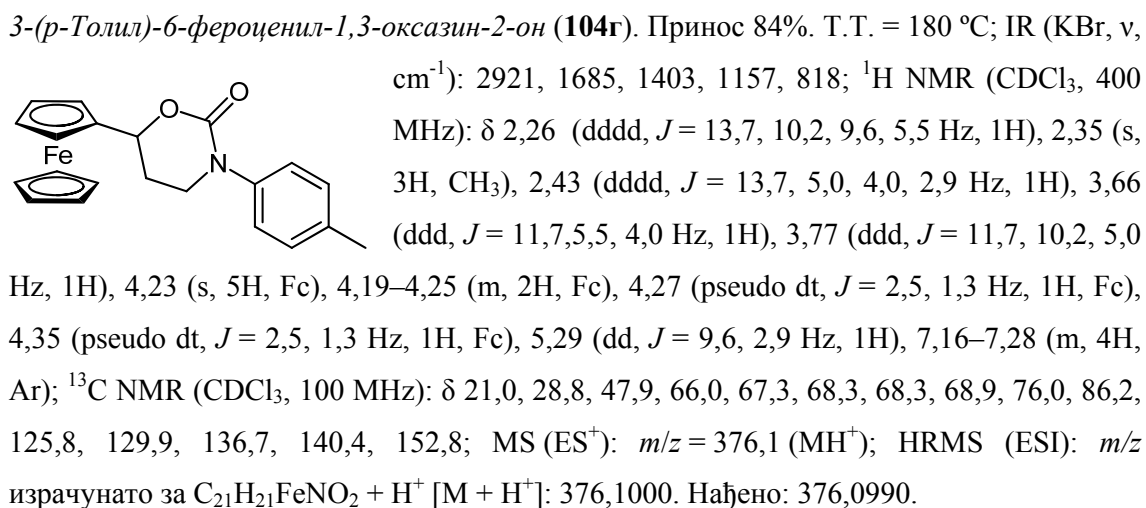
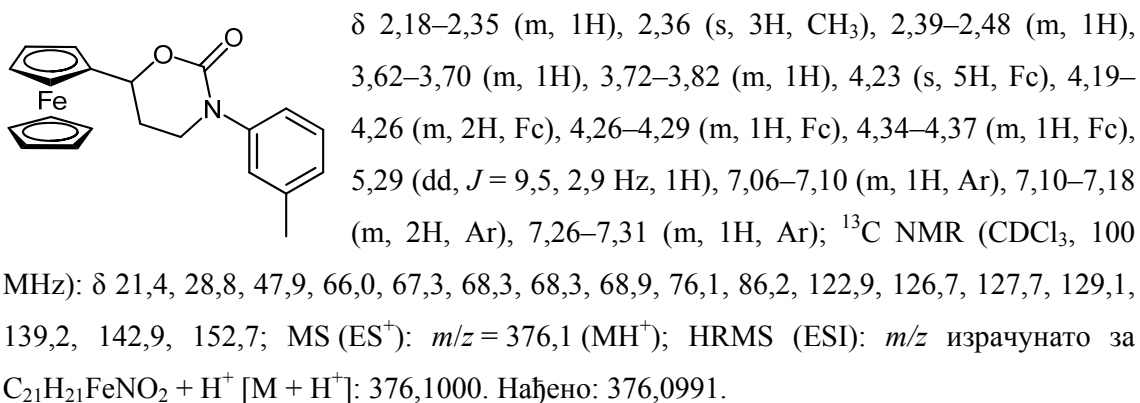
67,3, 67,5, 68,3, 68,4, 69,0, 69,0, 76,0, 76,3, 86,2, 86,2, 127,2, 127,4, 127,4, 128,1, 128,1,

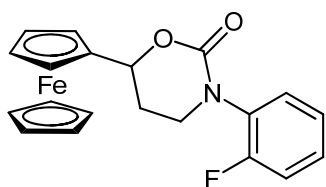
131,2, 131,4, 135,5, 135,6, 141,4, 152,2, 152,3; MS (ES^+): $m/z = 376,1$ (MH^+); HRMS (ESI):

m/z израчунато за $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FeNO}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 376,1000. Нађено: 376,0995.

3-(*m*-Толил)-6-фероценил-1,3-оксазин-2-он (104в). Принос 53%. Т.Т. = 128 °С; IR (KBr,

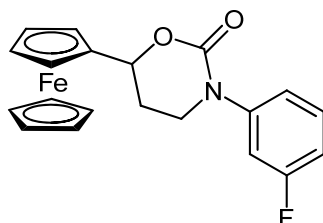
ν , cm^{-1}): 2894, 1685, 1591, 1483, 1052, 1001, 982, 778; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):





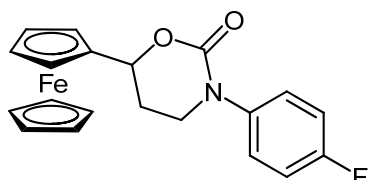
4,19–4,25 (m, 2H, Fc), 4,26–4,30 (m, 1H, Fc), 4,36–4,39 (m, 1H, Fc), 5,32 (dd, $J = 9,5, 2,9$ Hz, 1H), 7,12–7,21 (m, 2H, Ar), 7,25–7,38 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 28,6, 47,6, 66,0, 67,3, 68,3, 68,4, 68,9, 76,4, 86,0, 116,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 19,9$ Hz), 124,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 129,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,0$ Hz), 129,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 1,0$ Hz), 130,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 12,4$ Hz), 152,3, 158,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 250,2$ Hz); MS (ES^+): $m/z = 380,1$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FFeNO}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 380,0749. Нађено: 380,0741.

6-Фероценил-3-(3-флуорфенил)-1,3-оксазин-2-он (104ж). Принос 84%. Т.Т. = 144 °C;



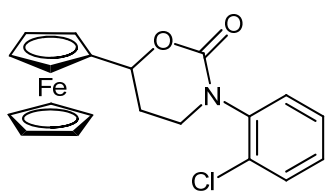
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2894, 1685, 1591, 1483, 1001, 982, 778; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,21–2,32 (m, 1H), 2,41–2,50 (m, 1H), 3,69 (ddd, $J = 11,5, 5,4, 4,2$ Hz, 1H), 3,80 (ddd, $J = 11,5, 10,2, 4,9$ Hz, 1H), 4,23 (s, 5H, Fc), 4,20–4,25 (m, 2H, Fc), 4,27 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,34 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 5,30 (dd, $J = 9,6, 3,0$ Hz, 1H), 6,93–6,99 (m, 1H, Ar), 7,10–7,18 (m, 2H, Ar), 7,31–7,38 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 28,7, 47,6, 66,0, 67,2, 68,4, 68,5, 69,0, 76,3, 85,9, 113,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 23,5$ Hz), 113,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,0$ Hz), 121,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz), 130,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 9,2$ Hz), 144,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 9,9$ Hz), 152,2, 162,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 246,6$ Hz); MS (ES^+): $m/z = 380,1$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FFeNO}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 380,0749. Нађено: 380,0739.

6-Фероценил-3-(4-флуорфенил)-1,3-оксазин-2-он (104з). Принос 97%. Т.Т. = 144 °C; IR



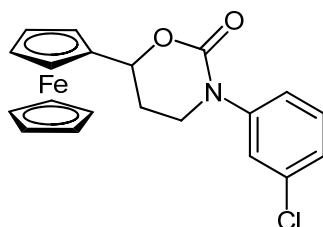
(KBr, ν , cm^{-1}): 2921, 1615, 1515, 1055, 943, 811; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,12–2,25 (m, 1H), 2,32–2,41 (m, 1H), 3,53–3,61 (m, 1H), 3,65–3,74 (m, 1H), 4,16 (s, 5H, Fc), 4,12–4,17 (m, 2H, Fc), 4,20 (pseudo dt, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H, Fc), 4,27 (pseudo dt, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H, Fc), 5,23 (dd, $J = 9,5, 2,8$ Hz, 1H), 6,97–7,04 (m, 2H, Ar), 7,20–7,27 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 28,7, 48,1, 66,0, 67,2, 68,4, 68,4, 69,0, 76,2, 86,0, 116,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,7$ Hz), 127,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,5$ Hz), 138,9 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,1$ Hz), 152,7, 161,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 246,4$ Hz); MS (ES^+): $m/z = 380,1$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FFeNO}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 380,0749. Нађено: 380,0737.

6-Фероценил-3-(2-хлорфенил)-1,3-оксазин-2-он (104и). Принос 10%. Т.Т. = 150 °C; IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2918, 1694, 1484, 1422, 1168, 756; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz):



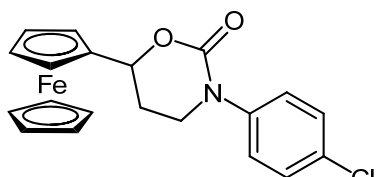
δ 2,20–2,55 (m, 2H), 3,44–3,86 (m, 2H), 4,24 (s, 5H, Fc), 4,20–4,26 (m, 2H, Fc), 4,27–4,33 (m, 1H, Fc), 4,36–4,42 (m, 1H, Fc), 5,34 (pseudo d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,26–7,40 (m, 3H, Ar), 7,46–7,52 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 28,6, 47,5, 66,0, 67,4, 68,3, 68,9, 76,2, 86,1, 128,1, 129,3, 129,8, 130,5, 132,6, 139,8, 152,2; MS (ES^+): $m/z = 396,10$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClFeNO}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 396,0454. Нађено: 396,0448.

6-Фероценил-3-(3-хлорфенил)-1,3-оксазин-2-он (**104j**). Принос 77%. Т.Т. = 128 °С;



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2916, 1682, 1045; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,19–2,30 (m, 1H), 2,38–2,47 (m, 1H), 3,68 (ddd, $J = 11,5, 5,5, 4,4$ Hz, 1H), 3,77 (ddd, $J = 11,5, 9,9, 4,9$ Hz, 1H), 4,23 (s, 5H, Fc), 4,18–4,24 (m, 2H, Fc), 4,26 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,33 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 5,29 (dd, $J = 9,3, 3,1$ Hz, 1H), 7,20–7,24 (m, 1H, Ar), 7,25–7,33 (m, 2H, Ar), 7,36–7,39 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 29,0, 47,6, 66,1, 67,1, 68,4, 68,5, 69,1, 76,3, 86,3, 124,0, 126,1, 126,8, 130,1, 134,7, 144,3, 152,2; MS (ES^+): $m/z = 396,1$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClFeNO}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 396,0454. Нађено: 396,0447.

6-Фероценил-3-(4-хлорфенил)-1,3-оксазин-2-он (**104к**). Принос 89%. Т.Т. = 170 °С;



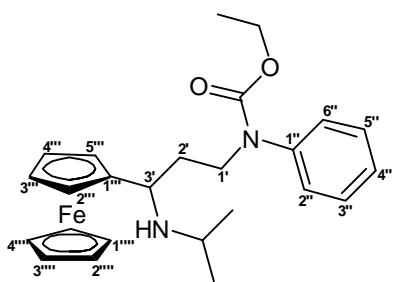
IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3098, 1596, 1486, 1049, 819, 764; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2,21–2,33 (m, 1H), 2,41–2,49 (m, 1H), 3,67 (ddd, $J = 11,5, 5,4, 4,2$ Hz, 1H), 3,79 (ddd, $J = 11,5, 10,2, 4,9$ Hz, 1H), 4,23 (s, 5H, Fc), 4,20–4,25 (m, 2H, Fc), 4,27 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,34 (pseudo dt, $J = 2,5, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 5,31 (dd, $J = 9,5, 3,0$ Hz, 1H), 7,28–7,33 (m, 2H, Ar), 7,34–7,39 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 28,8, 47,7, 66,0, 67,2, 68,4, 68,4, 69,0, 76,3, 86,0, 127,1, 129,3, 132,2, 141,5, 152,4; MS (ES^+): $m/z = 396,0$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClFeNO}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 396,0454. Нађено: 396,0443.

4.4.6 Синтеза 1,3-дисултитусаних 4-фероценилтетрахиdropиримидин-2(*H*)-она 106а, в, г, њ, е, ж, и, ј

4.4.6.1 Синтеза етил-арил[3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил]карбамата 105а-к

Раствор хидроксикарбамата **103а-о** (1 mmol), 0,21 mL триетиламина (152 mg, 1.5 mmol) и 0,21 mL анхидрида трифлуоросирћетне киселине (315 mg, 1.5 mmol) у тетрахиdropурану (10 mL) меша се у атмосфери азота 16 h на 0 °C. Реакционој смеси дода се 0,327 mL изопропил-амина (236 mg, 4 mmol) и настави са мешањем још 16 h на собној температури. Потом се упари растварач и суви остатак се обрађује по пропису 4.4.4.

Етил-фенил[3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил]карбамат (105а). Принос 96%.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3093, 2961, 1694, 1276, 729, 696;

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,97 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H,

$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CHb}_3)$), 1,00 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H,

$\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CHb}_3)$), 1,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1,48

(br. s, 1H, NH), 1,84 (dddd, $J = 14,0, 9,2, 7,7, 5,5$ Hz, 1H,

H-C (2b')), 2,10 (dddd, $J = 14,0, 9,5, 6,2, 4,8$ Hz, 1H,

H-C (2a')), 2,82 (pseudo septulet, $J = 6,2$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,38 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H,

H-C (3')), 3,77 (ddd, $J = 14,0, 9,2, 6,2$ Hz, 1H, H-C (1a')), 3,84 (ddd,

$J = 14,0, 9,5, 5,5$ Hz, 1H, H-C (1b')), 4,01–4,03 (m, 1H, Fc), 4,04 (s, 5H, Fc), 4,06–4,08

(преклапање сигнала, 2H, Fc), 4,09–4,11 (m, 1H, Fc), 4,15 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2CH_3),

7,18–7,24 (m, 3H, H-C (4')), H-C (5')), H-C (6')), Ar), 7,31–7,37 (m, 2H, H-C (3')),

H-C (5')), Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,7 (OCH_2CH_3), 23,1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CHb}_3)$),

23,7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CHb}_3)$), 35,1 (C (2')), 45,6 ($\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, C (1')), C (3')), 48,0, 51,6,

61,5 (OCH_2CH_3), 66,2 (C (2'''), C (3'''), C (4'''), C (5'''), Fc), 67,0, 67,1, 67,4, 68,4

(C (1'''), C (2'''), C (3'''), C (4'''), C (5'''), Fc), 93,2 (C (1''), Fc), 126,3 (C (4''), Ph),

127,0 (C (2''), C (3''), C (5''), C (6''), Ph), 128,9, 142,2 (C (1''), Ph), 155,6 (CO); MS

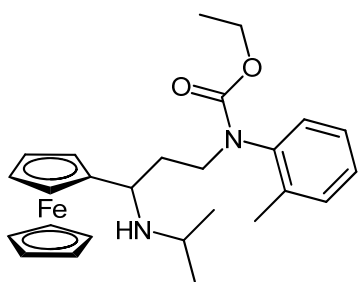
(ES^+): $m/z = 449,3$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FeN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]:

449,1892. Нађено: 449,1867.

Етил-3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил(о-толил)карбамат (**105б**). Спектрални

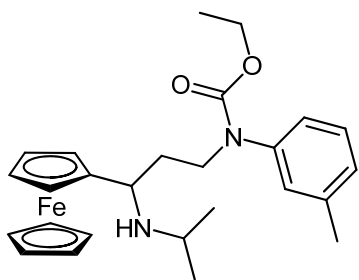
подаци дати за смешу диастереоизомера (54:46). Принос 91%. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3092,

2961, 1697, 1298, 725; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,90–1,05 (преклапање сигнала),



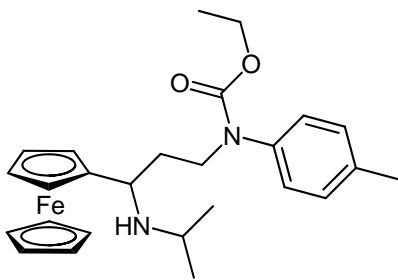
0,98 (d, $J = 6,2$ Hz), 1,01 (d, $J = 6,2$ Hz), 1,12 (t, $J = 6,1$ Hz), 1,31 (br. s), 1,79–2,01 (преклапање сигнала, m), 2,04–2,19 (преклапање сигнала, m), 2,22 (s), 2,23 (s), 2,82 (pseudo septulet, $J = 6,2$ Hz), 2,82 (pseudo septulet, $J = 6,2$ Hz), 3,28–3,51 (преклапање сигнала, m), 3,52–3,98 (преклапање сигнала, m), 4,05 (s), 4,06 (s), 3,98–4,27 (преклапање сигнала, m), 7,05–7,27 (m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,7, 17,8, 22,6, 23,0, 23,5, 23,6, 34,6, 34,9, 45,7, 48,1, 51,9, 52,0, 61,4, 61,4, 66,1, 67,0, 67,1, 67,2, 67,3, 67,5, 68,4, 68,4, 93,2, 93,2, 126,6, 127,3, 127,4, 128,0, 128,3, 130,9, 135,8, 136,0, 140,6, 140,7, 155,7, 155,8; MS (ES^+): $m/z = 463,2$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FeN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 463,2048. Нађено: 463,2062.

Етил-3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил(м-толил)карбамат (105в). Принос 81%.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3092, 2959, 1697, 1296, 1172, 702; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,99 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,80–1,94 (m, 1H), 2,06–2,18 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,83 (pseudo septulet, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,40 (dd, $J = 7,8, 4,7$ Hz, 1H), 3,70–3,87 (m, 2H), 4,01–4,06 (m, 1H), 4,05 (s, 5H, Fc), 4,06–4,10 (m, 2H), 4,10–4,12 (m, 1H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,98–7,05 (m, 3H, Ar), 7,19–7,25 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,6, 21,4, 22,9, 23,5, 35,0, 45,7, 47,9, 51,6, 61,5, 66,2, 67,1, 67,1, 67,4, 68,4, 92,8, 124,0, 127,1, 127,6, 128,7, 138,7, 142,0, 155,8; MS (ES^+): $m/z = 463,2$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FeN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 463,2048. Нађено: 463,2033.

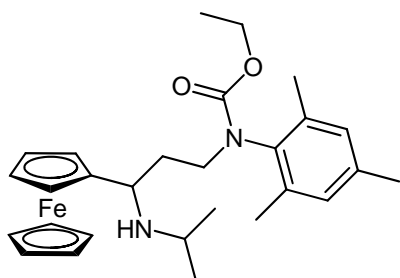
Етил-3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил(р-толил)карбамат (105г). Принос 68%.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3093, 2959, 1695, 1292, 818; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,98 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,77–1,92 (m, 1H), 2,03–2,16 (m, 1H), 2,33 (s, 3H, CH_3), 2,83 (pseudo septulet, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,39 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1H), 3,69–3,86 (m, 2H), 4,02–4,06 (m, 1H), 4,05 (s, 5H, Fc), 4,07–4,09 (m, 2H), 4,09–4,12 (m, 1H), 4,14 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,04–7,12 (m, 2H, Ar), 7,12–7,17 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz):

δ 14,7, 21,0, 23,0, 23,6, 35,0, 45,7, 48,0, 51,7, 61,5, 66,2, 67,0, 67,1, 67,4, 68,4, 93,1, 126,8, 129,5, 136,0, 139,5, 155,8; MS (ES⁺): m/z = 463,3 (MH⁺); HRMS (ESI): m/z израчунато за C₂₆H₃₄FeN₂O₂ + H⁺ [M + H⁺]: 463,2048. Нађено: 463,2040.

Етил-3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил(меситил)карбамат (105д). Спектрални



подаци дати за смешу диастереоизомера (77:23).

Принос 85%. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3094, 2958, 1696, 1304,

811; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,98 (d,

J = 6,2 Hz), 0,99 (d, J = 6,2 Hz), 0,96–1,03 (преклапање

сигнала), 1,12 (t, J = 7,0 Hz), 1,20 (t, J = 7,0 Hz),

1,78–1,92 (m, преклапање сигнала), 2,03–2,16 (m,

преклапање сигнала), 2,17 (s), 2,17 (s), 2,19 (s), 2,19 (s), 2,24 (s), 2,26 (s), 2,76–2,88 (m,

преклапање сигнала), 3,26–3,39 (m, преклапање сигнала), 3,43–3,63 (m, преклапање

сигнала), 3,67–3,78 (m), 4,06 (s, 5H), 4,00–4,14 (m, преклапање сигнала), 6,87 (br. s);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 14,8, 14,9, 18,2, 18,3, 20,9, 20,9, 23,2, 23,4, 23,6, 23,7, 34,7,

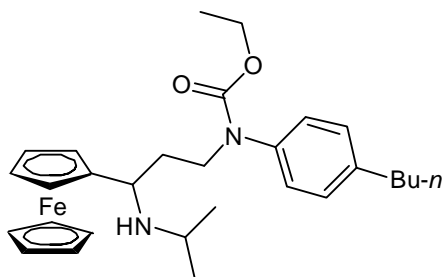
35,4, 45,8, 48,1, 48,2, 52,3, 61,2, 61,3, 66,0, 66,1, 66,8, 67,0, 67,1, 67,2, 67,3, 68,4, 93,4,

93,5, 129,1, 129,1, 129,3, 129,3, 135,5, 135,6, 135,7, 136,7, 136,7, 137,1, 137,7, 155,2,

155,8; MS (ES⁺): m/z = 491,3 (MH⁺); HRMS (ESI): m/z израчунато за C₂₈H₃₈FeN₂O₂ + H⁺

[M + H⁺]: 491,2355. Нађено: 491,2350.

Етил-4-бутилфенил[3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил]карбамата (105ђ). При-



нос 87%. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 3094, 2957, 1695, 1280,

816; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0,90 (t, J = 7,3

Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,01 (d,

J = 6,2 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 6,3 Hz, 3H), 1,28–1,41

(m, 2H), 1,51–1,62 (m, 2H), 1,77–1,94 (m, 1H), 2,04–

2,20 (m, 1H), 2,49–2,66 (m, 2H), 2,82 (pseudo

septulet, J = 6,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 3,70–3,88 (m, 2H), 4,04 (s, 5H, Fc),

3,99–4,06 (m, 1H), 4,06–4,09 (m, 2H), 4,09–4,11 (m, 1H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 2H),

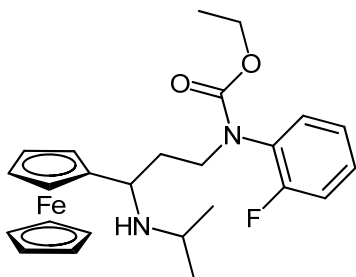
7,06–7,12 (m, 2H, Ar), 7,13–7,17 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 13,9, 14,7,

22,3, 22,8, 23,5, 33,5, 35,1, 45,7, 48,0, 51,6, 61,5, 66,2, 67,1, 67,1, 67,4, 68,4, 92,7, 126,7,

128,8, 139,6, 141,0, 155,8; MS (ES⁺): m/z = 505,3 (MH⁺); HRMS (ESI): m/z израчунато за

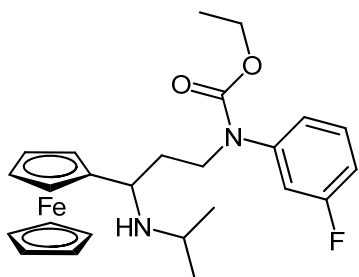
C₂₉H₄₀FeN₂O₂ + H⁺ [M + H⁺]: 505,2518. Нађено: 505,2510.

Етил-3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил(2-флуорфенил)карбамат (**105е**). При-



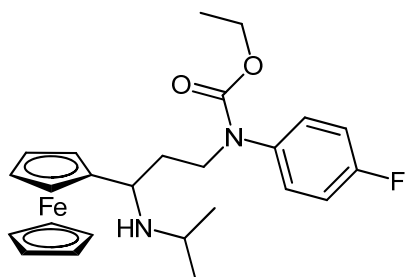
нос 95%. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3084, 2958, 1694, 1503, 1166, 1155, 811; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,95 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,05–1,39 (m, 3H), 1,75–1,97 (m, 1H), 2,08–2,20 (m, 1H), 2,81 (pseudo septulet, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,31–3,47 (m, 1H), 3,67–3,89 (m, 2H), 4,05 (s, 5H, Fc), 3,98–4,06 (m, 1H), 4,06–4,09 (m, 2H), 4,09–4,11 (m, 1H), 4,11–4,20 (m, 2H), 7,08–7,16 (m, 2H, Ar), 7,19–7,27 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,5, 22,6, 23,5, 34,7, 45,6, 48,0, 51,5, 61,8, 66,1, 67,1, 67,2, 67,5, 68,4, 92,8, 116,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 19,8$ Hz), 124,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 3,8$ Hz), 128,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,9$ Hz), 129,3, 129,7, 155,5, 158,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 249,4$ Hz); MS (ES^+): $m/z = 467,2$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FFeN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 467,1797. Нађено: 467,1780.

Етил-3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил(3-флуорфенил)карбамат (**105ж**). При-



нос 95%. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3084, 2958, 1693, 1168, 1155, 811; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,01 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,79–1,96 (m, 1H), 2,09–2,22 (m, 1H), 2,85 (pseudo septulet, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,44 (dd, $J = 6,2, 4,5$ Hz, 1H), 3,72–3,92 (m, 2H), 4,06 (s, 5H, Fc), 4,02–4,15 (m, 4H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,89–6,95 (m, 1H, Ar), 6,96–7,05 (m, 2H, Ar), 7,26–7,34 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,6, 23,3, 34,8, 45,8, 47,7, 51,7, 61,9, 66,3, 67,1, 67,3, 67,7, 68,5, 93,1, 113,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,2$ Hz), 114,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,8$ Hz), 122,2, 129,9 (d, $J_{\text{C-F}} = 9,2$ Hz), 143,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 9,5$ Hz), 155,5, 162,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 246,4$ Hz); MS (ES^+): $m/z = 467,2$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FFeN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 467,1797. Нађено: 467,1789.

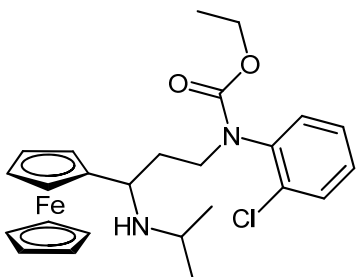
Етил-3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил(4-флуорфенил)карбамат (**105з**). При-нос



95%. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3378, 2960, 1693, 1508, 841, 812; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,99 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,22 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,77–1,92 (m, 1H), 2,02–2,16 (m, 1H), 2,84 (pseudo septulet, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,41 (dd, $J = 7,0, 5,1$ Hz, 1H), 3,70–3,81 (m, 2H), 4,06 (s, 5H, Fc), 4,02–4,15 (m, 4H), 4,17 (q, $J =$

7,1 Hz, 2H), 6,89–6,95 (m, 1H, Ar), 6,96–7,05 (m, 2H, Ar), 7,26–7,34 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,6, 23,0, 23,4, 34,9, 45,8, 48,1, 51,7, 61,7, 66,3, 66,9, 67,2, 67,5, 68,4, 92,7, 115,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 22,6$ Hz), 128,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,2$ Hz), 138,1, 155,7, 160,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 245,7$ Hz); MS (ES^+): $m/z = 467,2$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FFeN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 467,1797. Нађено: 467,1786.

Етил-3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил(2-хлорфенил)карбамат (105и). Спектра-

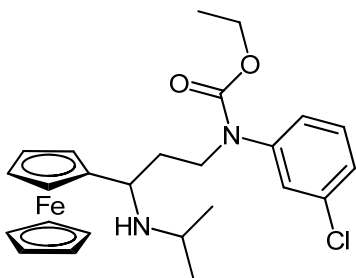


лни подаци дати за смешу диастереоизомера (55:45).

Принос 63%. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3094, 2961, 1698, 1199, 1150, 732; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,96 (d, $J = 6,2$ Hz), 1,00 (t, $J = 6,4$ Hz), 1,01 (d, $J = 6,2$ Hz), 1,71–2,13 (m), 2,13–2,27 (m), 2,81 (pseudo septulet, $J = 6,2$ Hz), 2,87 (pseudo septulet, $J = 6,2$ Hz), 3,28–3,59 (m), 4,07

(s), 4,09 (s), 3,96–4,43 (m), 7,17–7,38 (m), 7,41–7,52 (m); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,6, 14,6, 23,0, 23,1, 23,7, 23,8, 34,8, 34,9, 45,6, 45,7, 48,0, 48,4, 51,8, 51,8, 61,5, 61,7, 66,0, 67,0, 67,1, 67,1, 67,3, 68,4, 68,4, 93,3, 93,4, 127,4, 127,5, 128,3, 128,4, 128,8, 128,9, 129,7, 130,1, 133,3, 133,5, 139,4, 139,6, 155,3, 155,4; MS (ES^+): $m/z = 483,2$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClFeN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 483,1502. Нађено: 483,1481.

Етил-3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил(3-хлорфенил)карбамат (105ј). Спектра-

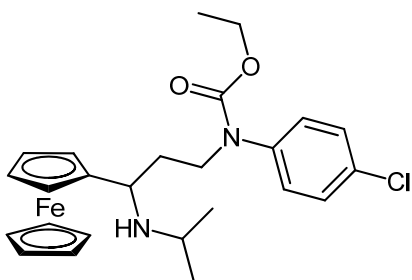


лни подаци дати за смешу диастереоизомера (90:10).

Принос 63%. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3084, 2958, 1691, 1167, 1156, 811; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,01 (d, $J = 6,2$ Hz), 1,05 (d, $J = 6,2$ Hz), 1,09 (d, $J = 6,2$ Hz), 1,11 (d, $J = 6,2$ Hz), 1,23 (t, $J = 7,1$ Hz), 1,76–2,00 (m, преклапање сигнала), 2,05–2,23 (m), 2,23–2,36 (m), 2,85 (pseudo

septulet, $J = 6,2$ Hz), 2,97 (pseudo septulet, $J = 6,2$ Hz), 3,12–3,27 (m), 3,43 (dd, $J = 7,4, 4,5$ Hz), 3,62 (dd, $J = 7,9, 3,3$ Hz), 3,69–3,93 (m), 4,07 (s, Fc), 4,03–4,16 (m), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz), 6,42–6,47 (m, Ar), 6,52–6,56 (m, Ar), 6,58–6,63 (m, Ar), 7,01–7,08 (m, Ar), 7,11–7,15 (m, Ar), 7,18–7,22 (m, Ar), 7,23–7,31 (m, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,6, 22,7, 23,3, 33,8, 34,8, 44,2, 45,8, 47,8, 51,7, 53,6, 61,9, 66,1, 66,4, 67,0, 67,1, 67,3, 67,4, 67,6, 67,8, 68,5, 68,5, 92,2, 111,1, 112,0, 116,5, 124,9, 126,4, 127,1, 129,8, 130,1, 134,3, 134,9, 143,3, 150,0, 155,5; MS (ES^+): $m/z = 483,2$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClFeN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 483,1502. Нађено: 483,1481.

Етил-3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил(4-хлорфенил)карбамат (**105к**). Принос

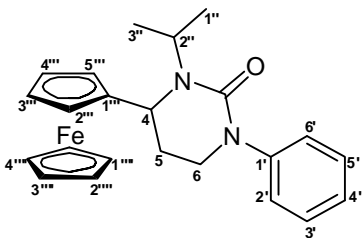


76%. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3094, 2964, 1698, 1493, 1284, 1092, 818; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0,99 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,74–1,86 (m, 1H), 2,02–2,13 (m, 1H), 2,84 (pseudo septulet, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,38 (dd, $J = 7,4, 4,9$ Hz, 1H), 3,68–3,83 (m, 2H), 4,07 (s, 5H, Fc), 4,05–4,10 (m, 3H), 4,10–4,12 (m, 1H), 4,15 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,11–7,18 (m, 2H, Ar), 7,27–7,33 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14,6, 23,2, 23,5, 35,1, 45,7, 47,9, 51,7, 61,7, 66,2, 66,8, 67,2, 67,4, 68,4, 93,0, 128,1, 129,0, 131,6, 140,8, 155,4; MS (ES^+): $m/z = 483,2$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунато за $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClFeN}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 483,1502. Нађено: 483,1480.

4.4.6.2 Циклизација деривата 1,3-пропандиамина **105а**, в, г, **ђ**, е, з, **ј**, к до 1,3-дисупституисаних 4-фероценилпиримидин-2(1H)-она **106а**, в, г, **ђ**, е, з, **ј**, к

Раствор одговарајућег етил-арил[3-фероценил-3-(изопропиламино)пропил]карбамата **105а**, в, г, **ђ**, е, з, **ј**, к (1 mmol) и 0,80 mL *n*-бутил-литијума (128 mg, 2 mmol, 2,5 M раствор у хексану) у сувом тетраhydroфурану (10 mL) меша се 1 h у атмосфери азота на температури од 0 °C, растварач упари, остатку дода вода. Реакциона смеша екстрахује етил-ацетатом (3×10 mL), спојени органски слојеви исперу водом и суше анхидрованим Na_2SO_4 преко ноћи. Раствор се процеди, растварач упари, а остатак пречишћава препаративном танкослојном хроматографијом (SiO_2 , хексан/етил-ацетат = 6 : 4).

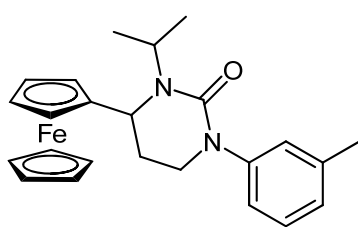
3-Изопропил-1-фенил-4-фероценилтетраhydroпиримидин-2-он (**106а**). Принос 61%. IR



(KBr, ν , cm^{-1}): 2963, 1636, 1482, 1438, 1301, 1195, 747, 694; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, H-C (3''), изопропил), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H, H-C (1''), изопропил), 2,21 (dddd, $J = 13,0, 6,9, 5,5, 3,7$ Hz, 1H, H-C (5eq)), 2,28 (dddd, $J = 13,0, 10,5, 5,9, 4,7$ Hz, 1H, H-C (5ax)), 3,52 (dddd, $J = 12,0, 6,9, 5,9, 0,8$ Hz, 1H, H-C (6eq)), 3,57 (ddd, $J = 12,0, 10,5, 5,5$ Hz, 1H, H-C (6ax)), 4,11 (pseudo dt, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H, H-C (3''') или H-C (4'''), Fc), 4,16 (преклапање сигнала, 1H, H-C (2''), изопропил-, центар је изведен из HSQC), 4,16 (s, преклапање сигнала, 5H, H-C (1'''), H-C (2'''), H-C (3'''), H-C (4'''), H-C (5'''), Fc), 4,16 (преклапање сигнала, 1H, H-C (2''') или H-C (3''') или H-C (5'''), Fc, центар

је изведен из HSQC), 4,17 (преклапање сигнала, 1H, H-C (2''') или H-C (3''') или H-C (5'''), Fc, центар је изведен из HSQC), 4,24 (pseudo dt, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H, H-C (2''') или H-C (5'''), Fc), 4,46 (ddd, $J = 4,7, 3,7, 0,8$ Hz, 1H, H-C (4eq)), 7,10–7,16 (m, 1H, H-C (4'), Ar), 7,20–7,25 (m, 2H, H-C (2'), H-C (6'), Ar), 7,27–7,33 (m, 2H, H-C (3'), H-C (5'), Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20,9 (C (3''), изопропил), 21,3 (C (1''), изопропил), 31,7 (C (5)), 45,2 (C (6)), 50,9 (C (2''), изопропил), 53,0 (C (4)), 66,0 (везан за H на 4,24 ppm, C (2''') или C (3''') или C (4''') или C (5'''), Fc) 66,7 (везан за H на 4,16 ppm, C (2''') или C (3''') или C (4''') или C (5'''), Fc), 68,4 (везан за H на 4,17 ppm, C (2''') или C (3''') или C (4''') или C (5'''), Fc), 68,9 (C (1'''), C (2'''), C (3'''), C (4'''), C (5'''), Fc), 69,4 (везан за H на 4,24 ppm, C (2''') или C (5'''), Fc), 91,2 (C (1'''), Fc), 125,2 (C (4'), Ar), 126,0 (C (2'), C (6'), Ar), 128,8 (C (3'), C (5'), Ar), 144,3 (C (1'), Ar), 154,5 (C (2)); MS (ES^+): $m/z = 403,2$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунао за $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{FeN}_2\text{O} + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 403,1473. Нађено: 403,1475.

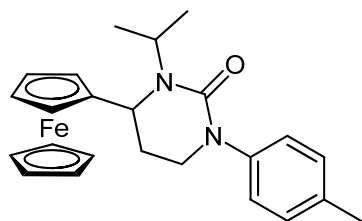
*3-Изопропил-1-(*m*-толил)-4-фероценилтетрахидропиримидин-2-он (106в).* Принос



58%. IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2968, 1635, 1484, 1442, 1302, 1196, 697; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,28 (dd, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,37 (dd, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,17–2,31 (m, 2H), 2,32 (s, 3H, CH_3), 3,46–3,60 (m, 2H), 4,12 (pseudo dt, $J = 2,4, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,16 (s, 5H, Fc), 4,14–4,20 (m, 3H), 4,24 (pseudo dt,

$J = 2,4, 1,3$ Hz, 1H, Fc), 4,45 (pseudo t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,92–6,97 (m, 1H, Ar), 6,99–7,03 (m, 1H, Ar), 7,03–7,09 (m, 1H, Ar), 7,15–7,23 (m, 1H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20,8, 21,2, 21,4, 31,6, 45,2, 50,8, 52,9, 65,9, 66,6, 68,3, 68,8, 69,3, 91,2, 123,0, 126,1, 126,8, 128,5, 138,4, 144,2, 154,5; MS (ES^+): $m/z = 417,2$ (MH^+); HRMS (ESI): m/z израчунао за $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FeN}_2\text{O} + \text{H}^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$]: 417,1629. Нађено: 417,1622.

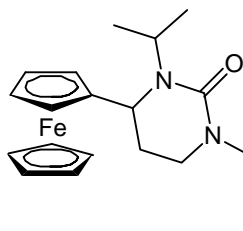
*3-Изопропил-1-(*p*-толил)-4-фероценилтетрахидропиримидин-2-он (106г).* Принос 66%.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 2927, 1635, 1480, 1440, 1300, 1194, 814; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,27 (dd, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,36 (dd, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,16–2,29 (m, 2H), 2,29 (s, 3H, CH_3), 3,45–3,58 (m, 2H), 4,11 (pseudo dt, $J = 2,4, 1,3$ Hz, 1H), 4,15 (s, 5H, Fc), 4,12–4,20 (m, 3H), 4,23 (pseudo dt, $J = 2,4, 1,3$ Hz, 1H), 4,44 (pseudo t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,10 (br. s, 4H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 20,9, 20,9, 21,2, 31,5, 45,2, 50,7, 52,7,

65,9, 66,5, 68,3, 68,8, 69,3, 91,2, 125,9, 129,3, 134,8, 141,7, 154,6; MS (ES⁺): m/z = 417,2 (MH⁺); HRMS (ESI): m/z израчунато за C₂₄H₂₈FeN₂O + H⁺ [M + H⁺]: 417,1629. Нађено: 417,1620.

1-(4-Бутилфенил)-3-изопропил-4-фероценилтетрахидропиримидин-2-он (106h). Принос 60%. Т.Т. = 88 °C; IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2927, 1636,



нос 60%. Т.Т. = 88 °C; IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2927, 1636,

1479, 1446, 1295, 1194, 816; ¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz): δ 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,28 (dd, J = 6,8 Hz,

3H), 1,38 (dd, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24–1,41 (m, 2H),

1,50–1,60 (m, 2H), 2,16–2,31 (m, 2H), 2,52–2,59 (m,

2H), 3,45–3,60 (m, 2H), 4,10–4,13 (m, 1H), 4,15 (s, 5H, Fc), 4,13–4,19 (m, 3H), 4,24

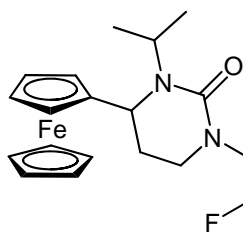
(pseudo dt, J = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 4,45 (pseudo t, J = 3,9 Hz, 1H), 7,11 (br. s, 4H, Ar);

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 13,9, 20,8, 21,3, 22,3, 31,6, 33,6, 35,1, 45,2, 50,9, 52,9, 65,9,

66,5, 68,3, 68,8, 69,3, 91,2, 125,8, 128,7, 139,8, 141,8, 154,6; MS (ES⁺): m/z = 459,2 (MH⁺);

HRMS (ESI): m/z израчунато за C₂₇H₃₄FeN₂O + H⁺ [M + H⁺]: 459,2099. Нађено: 459,2095.

4-Фероценил-1-(2-флуорфенил)-3-изопропилтетрахидропиримидин-2-он (106e). Принос



57%. IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2930, 1636, 1500, 1447, 1313, 1200,

819, 751, 727; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,25 (d, J = 6,8

Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,17–2,36 (m, 2H),

3,55–3,64 (m, 2H), 4,16 (s, 5H, Fc), 4,08–4,22 (m, 4H),

4,25–4,28 (m, 1H), 4,45 (pseudo t, J = 3,6 Hz, 1H), 7,05–7,12

(m, 2H, Ar), 7,15–7,21 (m, 1H, Ar), 7,22–7,27 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):

δ 20,8, 21,2, 31,5, 45,1, 45,1, 51,1, 53,2, 66,0, 66,5, 68,3, 68,8, 69,3, 91,2, 116,4 (d,

J_{C-F} = 20,3 Hz), 124,3 (d, J_{C-F} = 3,7 Hz), 127,8 (d, J_{C-F} = 8,0 Hz), 129,8 (d, J_{C-F} = 1,7 Hz),

131,6 (d, J_{C-F} = 12,4 Hz), 154,0, 158,5 (d, J_{C-F} = 249,0 Hz); MS (ES⁺): m/z = 421,1 (MH⁺);

HRMS (ESI): m/z израчунато за C₂₃H₂₅FFeN₂O + H⁺ [M + H⁺]: 421,1378. Нађено:

421,1366.

3-Изопропил-4-фероценил-1-(4-флуорфенил)тетрахидропиримидин-2-он (106z). Принос

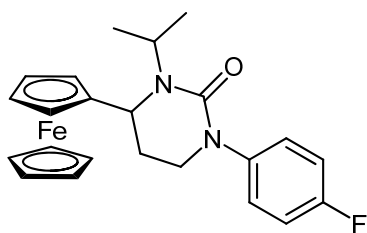
63%. IR (KBr, ν, cm⁻¹): 2929, 1634, 1480, 1441, 1296, 1193, 818; ¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz): δ 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,16–2,30 (m, 2H), 3,41–3,57 (m,

2H), 4,07–4,11 (m, 1H), 4,16 (s, 5H, Fc), 4,11–4,21 (m, 3H), 4,22–4,25 (m, 1H), 4,47

(pseudo t, J = 3,8 Hz, 1H), 6,95–7,09 (m, 2H, Ar), 7,13–7,20 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃,

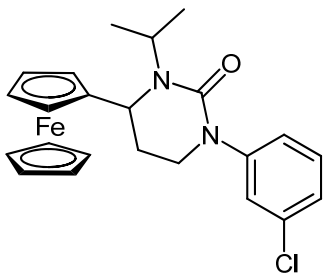
100 MHz): δ 20,8, 21,3, 31,5, 45,4, 51,0, 53,0, 65,8, 66,6, 68,4, 68,8, 69,2, 91,0, 115,4 (d, J_C



$F = 22,5$ Hz), 127,8 (d, $J_{C-F} = 8,3$ Hz), 140,2 (d, $J_{C-F} = 3,0$ Hz), 154,5, 160,2 (d, $J_{C-F} = 244,1$ Hz); MS (ES⁺): $m/z = 421,1$ (MH⁺); HRMS (ESI): m/z израчунато за $C_{23}H_{25}FFeN_2O + H^+$ [M + H]⁺: 421,1378. Нађено: 421,1370.

3-Изопропил-4-фероценил-1-(3-хлорофенил)тетрахиdropириимидин-2-он (106j). Принос

50%. IR (KBr, ν , cm⁻¹): 2925, 1639, 1475, 1441, 1196, 819,



688; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H),

1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,19–2,32 (m, 2H), 3,47–3,59 (m,

2H), 4,08–4,10 (m, 1H), 4,16 (s, 5H, Fc), 4,11–4,21 (m, 3H),

4,21–4,23 (m, 1H), 4,46 (pseudo t, $J = 4,0$ Hz, 1H),

7,07–7,11 (m, 1H, Ar), 7,12–7,16 (m, 1H, Ar), 7,19–7,26 (m,

2H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 20,7, 21,2, 31,5, 44,9, 51,1, 53,0, 65,8, 66,7, 68,4,

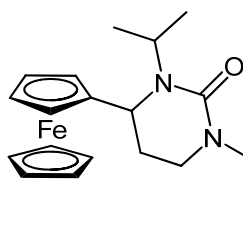
68,8, 69,2, 90,8, 123,8, 125,0, 125,7, 129,5, 133,9, 145,4, 154,1; MS (ES⁺): $m/z = 437,1$

(MH⁺); HRMS (ESI): m/z израчунато за $C_{23}H_{25}ClFeN_2O + H^+$ [M + H]⁺: 437,1083. Нађено:

437,1083.

3-Изопропил-4-фероценил-1-(4-хлорофенил)тетрахиdropириимидин-2-он (106к). При-

нос 53%. Т.Т. = 114 °C; IR (KBr, ν , cm⁻¹): 2964, 1640,



1474, 1447, 1301, 1195, 804; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):

δ 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H),

2,18–2,31 (m, 2H), 3,44–3,57 (m, 2H), 4,09 (pseudo dt,

$J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H), 4,16 (s, 5H, Fc), 4,08–4,20 (m, 3H),

4,21 (pseudo dt, $J = 2,4, 1,2$ Hz, 1H), 4,46 (pseudo t, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,14–7,19 (m, 2H, Ar),

7,23–7,28 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 20,8, 21,2, 31,5, 45,0, 51,0, 53,0,

65,8, 66,7, 68,4, 68,8, 69,2, 90,8, 126,9, 128,6, 130,3, 142,8, 154,3; MS (ES⁺): $m/z = 437,1$

(MH⁺); HRMS (ESI): m/z израчунато за $C_{23}H_{25}ClFeN_2O + H^+$ [M + H]⁺: 437,1083. Нађено:

437,1077.

Извод

У овом раду описана је синтеза и спектроскопска карактеризација хетероцикличних једињења која садрже фeroценил-групу, а представљају деривате једног од следећих пет хетероцикла:

- 1,3-тиазолидин-4-он,
- 2,3-дихидрохинолин-4(1*H*)-он,
- 1,3-оксазинан,
- 1,3-оксазинан-2-он и
- тетрахидропиримидин-2(1*H*)-он.

Синтеза прве групе хетероцикличних једињења - деривата тиазолидинона који у положају 2 садрже фeroценил-групу, **92а-л**, остварена је полазећи од трговачки доступних супстрата – тиогликолне киселине, фeroценалдехида (**90**) и одговарајућих амина (**91а-л**). Ова трокомпонентна реакција одвија се у једној фази (*one pot* реакција), излагањем смесе реактаната ултразвучним таласима у присуству *N,N'*-дициклохексил-карбодимида (DCC) као дехидратационог средства. Нађено је да се највиши приноси (48-99%) остварују када је однос реактана **90/91а-л**/тиогликолнакиселина = 1:1:2.

Сва једињења (која су синтетисана по први пут) изолована су у чистом стању и детаљно окарактерисана физичким и спектроскопским подацима (тачке топљења, микроанализа, IR, ¹H и ¹³C NMR, MS и HRMS), а једно од њих (**92j**) било је подесно за рендгеноструктурну кристалну анализу, па му је на тај начин недвосмислено потврђена структура. Редокс особине свих тринаест тиазолидинона испитане су електрохемијски, техником цикличне волтаметрије и нађено је да у опсегу потенцијала 0,000-1,000 V једину електрофору у њиховој структури представља фeroценско језгро. Редокс потенцијали ових једињења ($E_{1/2} = 0,487-0,512V$) нешто су позитивнији од редокс потенцијала фeroцена (0,391 V), што се објашњава чињеницом да је фeroценско језгро везано за угљеников атом који носи два хетероатома.

Успешна синтеза три дихидрохинолина - 2-фeroценил-2,3-дихидрохинолин-4-(1*H*)-она и његових 6-хлор- и 6-бром-деривата (**95а-в**) - остварена је у два корака: алдолна кондензација одговарајућег 2-аминоацетофенона (**93а-в**) и фeroценалдехида (**90**) у првом даје одговарајуће 2'-аминохалконе **94а-в** у приносима 60-90%, а у другом ти халкони под дејством (i) микроталасног зрачења у присуству монтморилонита К-10

као катализатора (11-14%), (ii) смеше сирћетне и ортофосфорне киселине на собној температури (36-61%) или (iii) смеше сирћетне и ортофосфорне киселине у ултразвучном купатилу (70-74%) подлежу интрамолекулкој циклизацији.

Сва три једињења детаљно су описана физичким и спектроскопским подацима (тачке топљења, микроанализа, IR, ^1H и ^{13}C NMR), као и рендгеноструктурном анализом, док су њихове редокс особине испитане цикличном волтаметријом. Показало се (у опсегу потенцијала 0,000-1,500 V) да структуре ових једињења садрже две електрофоре – фероценско језгро (реверзибилни редокс процес на $E_{1/2} = 0,409-0,427$ V) и амински азот (иреверзибилна оксидација на $E = 1,349-1,401$ V).

Синтеза три последње групе хетероцикличних једињења која садрже фероцен, описаних у овој дисертацији - оксазинана **102а-к**, оксазинанона **104а-г, њ-к** и пиримидинона **106а, в, г, њ, е, з, ј, к**, остварена је у неколико корака. На првом ступњу синтетисани су прекурсори ових хетероцикла - одговарајући 1,3-аминоалкохоли **100а-к** (3-(ариламино)-1-фероце-нилпропан-1-оли). То је, такође, једна вишестепена синтеза, а испланирана је тако да се алкохоли **100а-к** добију редукцијом одговарајућих Манихових база - 3-(ариламино)-1-фероценилпропан-1-она (**99а-к**). Аминокетони **99а-к** синтетисани су аза-Мајкловом адицијом одговарајућих амина **98а-к** на акрилоилфероцен (**97**), који се, са своје стране, добија дехидрохалогеновањем (3-хлорпро-паноил)фероцена (**96**) - производа Фридел-Крафтсковог ациловања фероцена 3-хлорпропионил-хлоридом.

Пошто аза-Мајклова адиција има шири синтетички значај, овој реакцији посвећена је посебна пажња. Зато је још неколико трговачки доступних амина (**98л-о**) укључено у ова испитивања, иако производи њихове адиције нису употребљени за синтезу хетероцикла **102**, **104** и **106**. Из тих истраживања произашла су два оригинална прописа за синтезу фероценских Манихових база. Најпре је, после систематског испитивања, нађено да се излагање смесе енона **97** и ариламины **98а-к** (у односу **97/98 = 1:2**) микроталасном зрачењу (500 W, 5 min) у присуству монтморилонита К-10 добијају аминокетони **99а-к** у приносу 59-98%. Међутим, даља испитивања показала су да је аза-Мајклова адиција амина **98а-к** на енон **97** готово једнако успешна и кад се смес реактанта и катализатора подвргну дејству ултразвучних таласа. Разуме се, овај други процес је прихватљивији већем броју органских лабораторија, пошто је за његово извођење потребно обично ултразвучно купатило, које је многоструко јевтиније од микроталасног реактора.

Сви добијени кетони су нова једињења и детаљно су описани спектроскопским подацима (тачке топљења, микроанализа, IR, ^1H и ^{13}C NMR), а већина од њих су чврсте, кристалне супстанце, подесне за рендгеноструктурну анализу, што је урађено за шест репрезентативних примера. Редокс особине кетона **99а-д, е-м** испитане су цикловолтаметријски и добијени су резултати слични онима за једињења **95а-в**: и ова једињења садрже две електрофоре – фероценско језгро (реверзибилни редокс процес на $E_{1/2} = 0,618-0,648 \text{ V}$) и азот везан за фенил-групу (иреверзибилна оксидација на $0.693-1,373 \text{ V}$).

Синтеза 6-фероценил-1,3-оксазинана **102а-к** остварена је мешањем тетрахидрофуранских раствора одговарајућих 1,3-аминоалкохола **101а-к** и воденог раствора формалдехида преко ноћи, на собној температури. Хетероцикли **102а-к** добијени су у приносима 80-98%. Сва једињења су нова, па су описана одговарајућим спектроскопским подацима (тачке топљења, IR, ^1H и ^{13}C NMR и MS).

Серија хетероцикличних једињења – деривата 6-фероценил-1,3-оксазин-2-она (**104а-г, њ-к**), синтетисана је у два корака. У првом кораку те синтезе, аминоклохоли **101а-к** подвргнути су реакцији са етил-хлорформијатом, па је добијена серија одговарајућих карбата (**103а-к**) у приносима 36-99%. Интрамолекулом циклизацијом тако добијених карбата **103а-к** под дејством натријум-хидрида, у следећој фази, синтетисани су 1,3-оксазин-2-они (**104а-г, њ-к**). Интересантно, хидроксиуретан **103д** не подлеже овој реакцији, највероватније из стерних разлога.

Сва добијена једињења су нова и детаљно су описана физичким и спектроскопским подацима (тачке топљења, IR, ^1H и ^{13}C NMR и MS).

Последњи део ове тезе посвећен је изучавању реакционих услова синтезе серије 4-фероценилтетрахиdropиримидин-2(1*H*)-она типа **106**. Ова једињења добијена су у тростепеном поступку из аминоклохола **101а-к**, од којих први представља већ описану синтезу хидроксиуретана **103а-к**. Хидроксикарбамати **103а-к** подвргнути су нуклеофилној супституцији изопропиламином у присуству триетиламина, па су добијени деривати 1,3-пропандиамина **105а-к** у приносима 63-96%. У последњем кораку синтезе, дејством *n*-бутил-литијума, остварује се интрамолекуларска супституција етокси-групе уретанског фрагмента аминским азотом, која даје тетрахиdropиримидиноне (цикличне карбамиде) **106**. Међутим, иако су из свих алкохола **101а-к** добијени сви хидроксиуретани **103а-к** а из њих сви деривати 1,3-птопандиамина **105а-к**, добијени су само тетрахиdropиримидинони

106а, в, г, њ, е, з, ј, к, у приносима 53-63%. Ово је објашњено стерном и електронском природом диамина **105б, д, ж, и**.

Структуре свих осам синтетисаних једињења потврђене су физичким и спектроскопским подацима (тачке топљења, IR, ^1H и ^{13}C NMR и MS).

Већина синтетисаних једињења дата су одговарајућим специјализованим лабораторијама на испитивање њихове биолошке активности, а резултати се укратко могу сумирати овако:

- После тестирања у неколико различитих *in vivo* модела нађено је да сви 2-фероценил-1,3-тиазолидин-4-они (**92а-л**) показују снажну анксиолитичку активност, која заслужује даља истраживања.
- 2-Фероценил-2,3-дихидрохинолин-4-(1H)-они (**95а-в**) показују изразиту и неселективну антимикуробну активност и према грам позитивним (три соја) и према грам негативним бактеријама (пет сојева), као и према једној гљивичној врсти у *in vitro* условима. Због тога ова једињења такође заслужују пажњу медицинских хемичара.
- Манихове базе **99** такође показују извесну антимикуробну активност, која је слабије изражена него у случају фероценских дихидрохинолин-4-(1H)-она **95а-в**, али није занемарљива.
- Коначно, испитана је биолошка активност и шесточланих хетероцикла **102а-к, 104а-г, њ-к** и **106а, в, г, њ, е, з, ј, к** и показало се да већина од њих показују слабу антимикуробну активност, док нека испољавају слабу до умерену цитотоксичност.

Summary

In this work, the synthesis and spectral characterization of a variety of novel ferrocene derivatives containing one of the following five heterocyclic scaffolds has been described:

- 1,3-thiazolidin-4-one,
- 2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one,
- 1,3-oxazinane,
- 1,3-oxazinan-2-one,
- tetrahydropyrimidin-2-one.

The synthesis of the first group of heterocyclic compounds – derivatives of thiazolidinone bearing a ferrocenyl group at position 2, **92a-l**, – was performed using the commercially available substrates thioglycolic acid, ferrocenecarboxaldehyde (**90**) and the appropriate amines **91a-l**. This three-component reaction was carried out in one step (*one-pot* reaction) through ultrasonic irradiation of the mixture of reactants and *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) as the dehydrating agent. It was found that the highest yields (48-99%) were achieved with a **90/91a-l**/thioglycolic acid = 1:1:2 ratio.

All new products (synthesized for the first time) were isolated in pure form and characterized in detail by means of their physical and spectral data (melting points, microanalysis, IR, ¹H and ¹³C NMR, MS and HRMS). One of them (**92j**) was found to be suitable for single-crystal X-ray diffraction analysis, thus providing unambiguous confirmation for its molecular structure. Redox properties of all thirteen thiazolidinone derivatives were assessed by an electrochemical technique (cyclic voltammetry), and it was found that the ferrocene unit represents the only electrophore present in these structures in the potential window 0.000-1.000 V. The redox potentials of these compounds ($E_{1/2} = 0.487$ - 0.512 V) were slightly more positive than that of ferrocene itself (0.391 V), and this is a consequence of the fact that the ferrocene unit is connected to a carbon atom bearing two electronegative heteroatoms.

The successful synthesis of three new ferrocene-containing dihydroquinolinones – 2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one and its 6-chloro- and 6-bromoderivatives (**95a-b**) – was achieved in a two-step manner. The first reaction step yielded 2'-aminochalcones **94a-b** by an aldol condensation of the corresponding 2-aminoacetofenones (**93a-b**) and ferrocenecarboxaldehyde (**90**) (60-90%), whereas in a second phase these chalcones were

converted into the target dihydroquinolinones **95a-b** by subjecting them to one of the following procedures: (i) microwave irradiation of **95a-b** in the presence of montmorillonite K-10 as the catalyst (11-14%), (ii) treatment with a mixture of CH₃COOH and H₃PO₄ at room temperature (36-61%), and (iii) sonication in the presence of a CH₃COOH/H₃PO₄ mixture (70-74%).

All three new compounds were characterized by physical and spectroscopic data analysis (melting points, microanalysis, IR, ¹H and ¹³C NMR), as well as by single-crystal X-ray diffraction, while their redox properties were evaluated using cyclic voltammetry. It turned out that these compounds comprised two electrochromes active within the 0.000-1.500 V potential window: the ferrocene unit (a reversible redox process at E_{1/2} = 0.409-0.427 V) and the aniline-type nitrogen (an irreversible oxidation at E = 1.349-1.401 V).

The last three groups of ferrocene-containing heterocyclic compounds described in this dissertation (oxazinanes **102a-κ**, oxazinanones **104a-г, ж-κ** and tetrahydropyrimidinones **106a, в, г, ж, е, з, j, κ**) were synthesized in several steps. The first step involved the synthesis of 1,3-aminoalcohols **100a-κ** (3-arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ols) as appropriate precursors for all three groups of heterocycles. The preparation of these aminoalcohols was realized via a multistage process: alcohols **100a-κ** were synthesized by reduction of the corresponding Mannich bases **99a-κ** (3-arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ones) obtained by aza-Michael addition of the corresponding aromatic amines to acryloylferrocene (**97**). Compound **97** was synthesized by dehydrohalogenation of the Friedel-Crafts acylation product of ferrocene and 3-chloropropanoyl chloride, i.e., 3-chloro-1-ferrocenylpropan-1-one (**96**).

Since the aza-Michael addition represents an important reaction in synthetic organic chemistry, particular attention was devoted to this approach. Thus, several additional commercially available amines **98л-о** were included in the above-described investigations, although the products of their addition were not employed in the syntheses of heterocycles **102**, **104** and **106**. This study resulted in the development of two new procedures for the synthesis of ferrocene-containing Mannich bases. Firstly, after systematic examinations, it was found that microwave irradiation (500 W, 5 min) of the mixture of enone **97** and arylamines **98a-κ** (**97/98** = 1:2) in the presence of montmorillonite K-10 provided Mannich bases **98a-κ** in 59-98% yield. However, further investigations revealed that the aza-Michael addition of amines **98a-κ** to enone **97** could also be successfully accomplished by sonication instead of microwave irradiation of the same mixture of reactants and catalyst, affording the corresponding aminoketones in almost the same yields. This second process is, of course,

much more appealing to synthetic chemists since it requires an ultrasonic bath – a much simpler and cheaper equipment than a microwave reactor.

All the obtained ketones were characterized as new compounds by means of their physical/chemical and spectroscopic data (melting points, microanalysis, IR, ^1H and ^{13}C NMR), while the structure of six representatives was also confirmed by single-crystal X-ray diffraction. The redox properties of ketones **99a-d, e-m** were evaluated by cyclic voltammetry, and it was found that these compounds, similar to **95a-b**, contain two electrochromes: the ferrocene unit (a reversible redox process at $E_{1/2} = 0.618\text{--}0.648$ V) and the nitrogen atom bonded to an aryl group (an irreversible oxidation at $E = 0.693\text{--}1.373$ V).

6-Ferrocenyl-1,3-oxazinanes **102a-k** were synthesized in one step from the corresponding aminoalcohols **101a-k** by overnight stirring of a tetrahydrofuran solution of these compounds and an aqueous solution of formaldehyde, at room temperature. Heterocycles **102a-k** were thus obtained in 80-98% yield. All compounds are new and were fully characterized by physical and spectral data analysis (melting points, IR, ^1H and ^{13}C NMR, and MS).

6-Ferrocenyl-1,3-oxazinan-2-ones **104a-g, h-k** were synthesized in two steps. In the first step of this synthesis, aminoalcohols **101a-k** reacted with ethyl chloroformate to yield a series of corresponding carbamates (**103a-k**) in 36-99% yield. 1,3-Oxazinan-2-ones **104a-g, h-k** were subsequently obtained by an intramolecular cyclization of compounds **103a-k** promoted by means of sodium hydride. Surprisingly, the hydroxyurethane **103d** did not undergo this reaction, probably due to steric reasons. All the obtained compounds are new and were characterized in detail by physical and spectral data analysis (melting points, IR, ^1H and ^{13}C NMR, and MS).

The last part of this dissertation was devoted to the search for the best reaction conditions to provide a synthetic entry into 4-ferrocenyltetrahydropyrimidin-2(1*H*)-ones **106**. These compounds were obtained from aminoalcohols **101a-k** in a three-step protocol, including the described synthesis of hydroxyurethanes **103a-k**. These products were submitted to nucleophilic substitution with isopropylamine in the presence of triethylamine, furnishing 1,3-propanediamine derivatives **105a-k** in 63-96% yield. In the last step of this synthesis, an intramolecular displacement of the ethoxy group (in the urethane fragment) by the amine nitrogen was achieved upon treatment with *n*-butyllithium, yielding the corresponding tetrahydropyrimidinones (cyclic ureas) **106**. However, even though all aminoalcohols **101a-k** were successfully converted into the corresponding hydroxyurethanes **103a-k**, and the latter into the corresponding 1,3-propanediamines **105**, only

tetrahydropyrimidinones **106a, b, r, h, e, z, j, k** were obtained following this protocol in 53-63% yield. The failure of the reaction in the case of derivatives **105b, d, zh, n** was attributed to steric and electronic reasons. The structures of all eight synthesized compounds were confirmed by analysis of their physical and spectral data (melting points, IR, ^1H and ^{13}C NMR, and MS).

Most of the synthesized compounds were sent to appropriate collaborating laboratories in order to evaluate their biological activity, and the obtained results may be briefly summarized as follows:

- After testing in several different *in vivo* models, it was found that all 2-ferrocenyl-1,3-thiazolidine-4-ones (**92a-n**) showed strong anxiolytic activity, which certainly deserves further research.
- 2-Ferrocenyl-2,3-dihydroquinoline-4(1*H*)-ones (**95a-b**) exhibited significant and non-selective antimicrobial activity against Gram-positive (three strains) and Gram-negative bacteria (five strains), as well as against a single fungal species (*in vitro*). Therefore, these compounds also deserve the attention of medicinal chemists.
- Mannich bases **99** exhibited some degree of antimicrobial activity, which was less than the activity of ferrocene-containing dihydroquinoline-4(1*H*)-ones (**95a-b**).
- Finally, the biological activity of the six-membered heterocycles **102a-k, 104a-r, h-k** and **106a, b, r, h, e, z, j, k**, was also tested, and it turned out that most of them exhibited no or weak antimicrobial activity, while some of them showed weak to moderate cytotoxicity.

Литература

1. J. A. Joule J, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed., A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, **2010**.
2. C. Ornelas, *New J. Chem.* 35 (**2011**) 1973.
3. R. D. Vukićević, M. Vukićević, Z. Ratković, S. Konstantinović, *Synlett* 12 (**1998**) 1329.
4. R. D. Vukićević, Z. R. Ratković, M. D. Vukićević, S. Konstantinović, *Tetrahedron Lett.* 39 (**1998**) 5837.
5. M. D. Vukićević, Z. R. Ratković, A. V. Teodorović, G. S. Stojanović, R. D. Vukićević, *Tetrahedron* 58 (**2002**) 9001.
6. G. Eminović, M. D. Vukićević, Z. Ratković, D. Ilić, R. D. Vukićević, *Synlett* 15 (**2003**) 2416.
7. D. Ilić, I. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukićević, N. Radulović, V. Kahlenberg, G. Laus, R. D. Vukićević, *Polyhedron* 29 (**2010**) 1863.
8. D. Ilić, I. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R. D. Vukićević, *Chem. Biodiversity* 9 (**2012**) 2236.
9. M. Joksović, Z. Ratković, M. Vukićević, R. D. Vukićević, *Synlett* 16 (**2006**) 2581.
10. I. Damljanović, M. Vukićević, N. Radulović, R. Palić, E. Ellmerer, Z. Ratković, M. D. Joksović, R. D. Vukićević, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19 (**2009**) 1093.
11. I. Damljanović, M. Čolović, M. Vukićević, D. Manojlović, N. Radulović, K. Wurst, G. Laus, Z. Ratković, M. Joksović, R. D. Vukićević, *J. Organomet. Chem.* 694 (**2009**) 1575.
12. Z. Ratković, Z. D. Juranić, T. Stanojković, D. Manojlović, R. D. Vukićević, N. Radulović, M. D. Joksović, *Bioorg. Chem.* 38 (**2010**) 26.
13. T. J. Kealy, P. L. Pauson, *Nature* 168 (**1951**) 1039.
14. S. A. Miller, J. A. Tebboth, J. F. Tremaine, *J. Chem. Soc.* (**1952**) 632.
15. G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (**1952**) 2125.
16. L. E. Orgel, J. D. Dunitz, *Nature* 171 (**1953**) 121.
17. J. Dunitz, L. Orgel, A. Rich, *Acta. Cryst.* 9 (**1956**) 373.
18. A. Haaland, J. E. Nilson, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* (**1968**) 88.
19. R. Woodward, M. Rosenblum, M. Whiting, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (**1952**) 3458.
20. J. G. Mason, M. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (**1960**) 4206.
21. A. Togui, T. Hayashi, *Ferrocenes: Homogenous Catalysis, Organic Synthesis, Material Science*, VCH, Weinheim, **1995**.
22. W. L. Jolly, *Inorg. Synth.* 11 (**1968**) 120.
23. G. Wilkinson, *Org. Synth.* 4 (**1963**) 473.
24. G. Wilkinson, P. Pauson, F. Cotton, *J. Amer. Chem. Soc.* 76 (**1954**) 1970.
25. W. Eisenbach, H. Lehmkuhl, *Chem.-Ing.-Teach.* 54 (**1982**) 690.
26. M. Rosenblum, *Chemistry of the Iron-Group Metallocenes*, Part I, Interscience, New York, (**1965**).
27. A. Labande, J. Ruiz, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.* 124 (**2002**) 1782.
28. P. Chen, Q. Wu, Y. Ping Ding, *Small* 3 (**2007**) 644.
29. D. Braga, M. Polito, M. Braccacini, D. D'Addario, E. Tagliavini, L. Sturba,

- Organometallics* 22 (2003) 2142.
30. J. S. Miller, A. J. Epstein, W. M. Reiff, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 114.
 31. S. J. Higgins, C. L. Jones, S. M. Francis, *Synthetic Metals* 98 (1999) 211.
 32. M. Saleem, H. Yu, L. Wang, Z. Abdin, H. Khalid, M. Akram, N. M. Abbasi, J. Huang, *Analytica Chim. Acta* (2015) 1.
 33. M. Sakakida, K. Nishida, M. Shichiri, *Sensors and Actuators B* 13-14 (1993) 319.
 34. A. I. Mufula, B. A. Aderibigbe, E. W. Neuse, H. E. Mukaya, *J. Inorg. Organomet. Polym.* 22 (2012) 423.
 35. J. C. Swarts, E. W. Neuse, G. J. Lamprecht, *J. Inorg. Organomet. Polym.* 4 (1994) 143.
 36. D. R. van Staveren, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* 104 (2004) 5931.
 37. C. S. Allardyce, A. Dorcier, C. Scolaro, P. J. Dyson, *Appl. Organomet. Chem.*, 19 (2005) 1.
 38. L. V. Snegur, V. N. Babin, A. A. Simenel, Y. S. Nekrasov, L. A. Ostrovskaya, N. S. Sergeeva, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 59 (2010) 2167.
 39. M. F. R. Fouda, M. M. Abd-Elzaher, R. A. Abdelsamaia, A. A. Labib, *Appl. Organomet. Chem.* 21 (2007) 613.
 40. E. A. Hillard, A. Vessieres, G. Jaouen, *Top. Organomet. Chem.* 32 (2010) 81.
 41. C. Biot, N. Francois, L. Maciejewski, J. Brocard, D. Poulain, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10 (2000) 839.
 42. J. Zhang, *Appl. Organomet. Chem.* 22 (2008) 6.
 43. C. Biot, G. Glorian, L. Maciejewski, J. Brocard, O. Domarle, G. Blampain, P. Millet, A. J. Georges, H. Abessolo, D. Dive, J. Lebibi, *J. Med. Chem.* 40 (1997) 3715.
 44. L. Delhaes, C. Biot, L. Berry, L. Maciejewski, D. Camus, J. Brocard, D. Dive, *Bioorg. Med. Chem.* 8 (2000) 2739.
 45. T. Itoh, S. Shirakami, N. Ishida, Y. Yamashita, T. Yoshida, H. S. Kim, Y. Wataya, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10 (2000) 1657.
 46. A. K. Kondapi, N. Satyanarayana, A. Saikrishna, *Arch. Biochem. Biophys.* 450 (2006) 123.
 47. V. J. Fiorina, R. J. Dubois, S. Brynes, *J. Med. Chem.* 21 (1978) 393.
 48. S. Top, A. Vessieres, C. Cabestaing, I. Laios, G. Leclersq, C. Provot, G. Jaouen, *J. Organometal. Chem.* 637 (2001) 500.
 49. S. C. Nagel, J. L. Hagerbalger, D. P. McDonnell, *Endocrinology* 142 (2001) 4721.
 50. V. Craig Jordan, *Curr. Probl. Cancer* 16 (1992) 129.
 51. H. Huynh, X. Yang, M. Pollak, *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 1016.
 52. J. Cuzick, T. Powles, U. Veronesi, J. Forbes, R. Edwards, S. Ashley, P. Boyle, *Lancet* 361 (2003) 296.
 53. S. Top, J. Tang, A. Vessieres, D. Carrez, C. Provot, G. Jaouen, *Chem. Commun.* (1996) 955.
 54. S. Top, B. Dauer, J. Vaissermann, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* 541 (1997) 355.
 55. S. Top, A. Vessieres, G. Laclercq, J. Quivy, J. Tang, J. Vaissermann, M. Huche, G. Jaouen, *Chem. Eur. J.* 9 (2003) 5223.
 56. A. Nguyen, S. Top, P. Pigeon, A. Vessieres, E. Hillard, M. Plamont, M. Huche, C. Rigamonti, G. Jaouen, *Chem. Eur. J.* 15 (2009) 684.
 57. I. Shiina, Y. Sano, K. Nakata, T. Kikuchi, A. Sasaki, M. Ikekita, Y. Nagahara,

- Y. Hasome, T. Yamori, K. Yamazaki, *Biochem. Pharmacol.* 75 (2008) 1014.
58. E. A. Hillard, P. Pigeon, A. Vessieres, C. Amatore, G. Jaouen, *Dalton Trans.* (2007) 5073.
59. E. A. Hillard, A. Vessieres, S. Top, P. Pigeon, K. Kowalki, M. Huche, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* 692 (2007) 1315.
60. J. B. Heilmann, E. A. Hillard, M. Plamont, P. Pigeon, M. Bolte, G. Jaouen, A. Vessieres, *J. Organomet. Chem.* 693 (2008) 1716.
61. G. Jaouen, S. Top, A. Vessieres, P. Pigeon, G. Leclercq, I. Laois, *Chem. Commun.* (2001) 383.
62. S. Top, A. Vessieres, P. Pigeon, M. Rager, M. Huche, E. Salomon, C. Cabestaing, J. Vaissermann, G. Jaouen, *ChemBioChem* 5 (2004) 1104.
63. E. Hillard, A. Vessieres, L. Thouin, G. Jaouen, C. Amatore, *Angew. Chem., Int. Ed.* 45 (2006) 285.
64. O. Zekri, E. Hillard, S. Top, A. Vessieres, P. Pigeon, M. Plamont, M. Huche, S. Boutamine, M. McGlinchey, H. Muller-Bunz, G. Jaouen, *Dalton Trans.* (2009) 4318.
65. P. Pigeon, S. Top, O. Zekri, E. Hillard, A. Vessieres, M. Plamont, O. Buriez, E. Labbe, M. Huche, S. Boutamine, C. Amatore, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* 694 (2009) 895.
66. D. Plazuk, A. Vessieres, E. Hillard, O. Buriez, E. Labbe, P. Pigeon, M. Plamont, C. Amatore, J. Zakrzewski, G. Jaouen, *J. Med. Chem.* 52 (2009) 4964.
67. M. Görmen, P. Pigeon, S. Top, E. Hillard, M. Huche, C. Hartinger, F. de Montigny, M. Plamont, A. Vessieres, G. Jaouen, *ChemMedChem* 5 (2010) 2039.
68. M. Görmen, D. Plazuk, P. Pigeon, E. Hillard, M. Plamont, S. Top, A. Vessieres, G. Jaouen, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010) 118.
69. A. Vessieres, S. Top, W. Beck, E. Hillard, G. Jaouen, *Dalton Trans.* (2006) 529.
70. D. Osella, H. Mahboobi, D. Colangelo, G. Cavigliolo, A. Vessieres, G. Jaouen, *Inorg. Chim. Acta* 358 (2005) 1993.
71. H. Tamura, M. Miwa, *Chem. Lett.* 11 (1997) 1177.
72. A. P. Ferreira, J. L. F. da Silva, M. T. Duarte, M. F. M. da Piedade, M. P. Robalo, S. G. Harjivan, C. Marzano, V. Gandin, M. M. Marques, *Organometallics* 28 (2009) 5412.
73. A. Vessieres, D. Spera, S. Top, B. Misterkiewicz, J. Heldt, E. Hillard, M. Huche, M. Plamont, E. Napolitano, R. Fiaschi, G. Jaouen, *ChemMedChem* 1 (2006) 1275.
74. B. Long, S. Liang, D. Xin, Y. Yang, J. Xiang, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 2572.
75. C.-W. Ong, J.-Y. Jeng, S.-S. Juang, C.-F. Chen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2 (1992) 929.
76. R. Corder, J. Douthwaite, D. Lees, N. Khan, A. Visendos-Santos, E. Wood, M. Carrier, *Nature* 414 (2001) 863.
77. S. Quideau, *ChemBioChem* 4 (2004) 427.
78. C. Santos-Buelga, G. Williamson, *Methods in Polyphenol Analysis*, RSC: Cambridge, (2003).
79. A. Vessieres, S. Top, P. Pigeon, E. Hillard, L. Boubeker, D. Spera, G. Jaouen, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 3937.
80. E. Hillard, A. Vessieres, F. Le Bideau, D. Plazuk, D. Spera, M. Huch, G. Jaouen, *ChemMedChem.* 1 (2006) 551.
81. D. Plazuk, A. Vessieres, F. Le Bideau, G. Jaouen, J. Zakrzewski, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 5425.
82. S. Top, C. Thibaudeau, A. Vessieres, E. Brule, F. Le Bideau, J. Joerger, M. Plamont, S. Samreth, A. Edgar, J. Marrot, P. Herson, G. Jaouen, *Organometallics* 28 (2009) 1414.

83. J. Manosroi, K. Rueanto, K. Boonpisuttinant, W. Manosroi, C. Biot, H. Akazawa, T. Akihisa, W. Issarangporn, A. Manosroi, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 3937.
84. O. Payen, S. Top, A. Vessieres, E. Brule, M. Plamont, M. McGlinchey, H. Müller-Bunz, G. Jaouen, *J. Med. Chem.* 51 (2008) 1791.
85. E. W. Neuse, F. B. D. Khan, M. Meirim, *Appl. Organomet. Chem.* 2 (1987) 129.
86. E. W. Neuse, M. G. Meirim, N. F. Blom, *Organometallics* 7 (1988) 2562.
87. L. Weissfloch, M. Wagner, T. Probst, R. Senekowitsch-Schmidtke, K. Tempel, M. Molls, *BioMetals* 14 (2001) 43.
88. P. Köpf-Maier, H. Köpf, E. Neuse, *Angew. Chem.* 23 (1984) 456.
89. P. Köpf-Maier, H. Köpf, E. Neuse, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 108 (1984) 336.
90. L. Popova, V. Babin, Y. Belousov, Y. Nekrasov, A. Snegireva, N. Borodina, G. Shaposhnikova, O. Bychenko, P. Raevskii, N. Morozova, A. Iiyina, K. Shitkov, *Appl. Organomet. Chem.* 7 (1993) 85.
91. P. Köpf-Maier, H. Köpf, *Bioinorganic Chemistry*, Springer Berlin/Heidelberg, 70 (1988) 103.
92. E. Neuse, F. Kanzawa, *Appl. Organomet. Chem.* 4 (1990) 19.
93. A. Houlton, R. Roberts, J. Silver, *J. Organomet. Chem.* 418 (1991) 107.
94. D. Osella, M. Ferrali, P. Zanello, F. Laschi, M. Fontani, C. Nervi, G. Cavigliolo, *Inorg. Chim. Acta* 306 (2000) 42.
95. L. V. Snegur, A. A. Simenel, Y. S. Nekrasov, E. A. Morozova, Z. A. Starikova, S. M. Peregodova, Y. V. Kuzmenko, V. N. Babin, L. A. Ostrovskaya, N. V. Bluchterova, M. M. Fomina, *J. Organomet. Chem.* 689 (2004) 2473.
96. L. V. Snegur, Y. S. Nekrasov, N. S. Sergeeva, Z. V. Zhilina, V. V. Gumenyuk, Z. A. Starikova, A. A. Simenel, N. B. M. Morozova, I. K. Sviridova, V. N. Babin, *Appl. Organomet. Chem.* 22 (2008) 139.
97. A. A. Simenel, S. V. Samarina, L. V. Snegur, Z. A. Starikova, L. A. Ostrovskaya, N. V. Bluchterova, M. M. Fomina, *Appl. Organomet. Chem.* 22 (2008) 276.
98. M. Meirim, E. Neuse, G. Caldwell, *J. Inorg. Organomet. Polym.* 7 (1997) 71.
99. M. Meirim, E. Neuse, G. Caldwell, *J. Inorg. Organomet. Polym.* 8 (1998) 225.
100. E. Neuse, M. Meirim, D. D. N'Da, G. Caldwell, *J. Inorg. Organomet. Polym.* 9 (1999) 221.
101. G. Caldwell, M. Meirim, E. Neuse, K. Beloussow, W. Shen, *J. Inorg. Organomet. Polym.* 10 (2000) 93.
102. B. Schechter, G. Caldwell, E. Neuse, *J. Inorg. Organomet. Polym.* 10 (2000) 177.
103. M. Johnson, E. Kreft, D. D. N'Da, E. Neuse, J. van Rensburg, *J. Inorg. Organomet. Polym.* 13 (2003) 255.
104. E. W. Neuse, *Macromol. Symp.* 172 (2001) 127.
105. E. W. Neuse, *Polym. Adv. Technol.* 9 (1998) 786.
106. A. J. Corry, A. Goel, S. R. Alley, P. N. Kelly, D. O'Sullivan, D. Savage, P. T. M. Kenny, *J. Organomet. Chem.* 692 (2007) 1405.
107. A. Goel, D. Savage, S. R. Alley, P. N. Kelly, D. O'Sullivan, H. Mueller-Bunz, P. T. M. Kenny, *J. Organomet. Chem.* 692 (2007) 1292.
108. A. Mooney, A. J. Corry, D. O'Sullivan, D. K. Rai, P. T. M. Kenny, *J. Organomet. Chem.* 694 (2009) 886.

109. A. Mooney, A. J. Corry, C. N. Ruairc, T. Mahgoub, D. O'Sullivan, N. O'Donovan, J. Crown, S. Varughese, S. M. Draper, D. K. Rai, P. T. M. Kenny, *Dalton Trans.* 39 (2010) 8228.
110. A. A. Simenel, E. A. Morozova, L. V. Snegur, S. I. Zykova, V. V. Kachala, L. A. Ostrovskaya, N. V. Bluchterova, M. M. Fomina, *Appl. Organomet. Chem.* 23 (2009) 219.
111. A. A. Simenel, G. A. Dokuchaeva, L. V. Snegur, A. N. Rodionov, M. M. Ilyin, S. I. Zykova, L. A. Ostrovskaya, N. V. Bluchterova, M. M. Fomina, V. A. Rikova, *Appl. Organomet. Chem.* 25 (2011) 70.
112. M. J. Kelner, T. C. McMorris, W. T. Beck, J. M. Zamora, R. Taetle, *Cancer Res.* 47 (1987) 3186.
113. F. R. Kinder, R.-M. Wang, W. E. Bauta, K. W. Bair, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6 (1996) 1029.
114. M. J. Kelner, T. C. McMorris, L. Estes, W. Wnag, K. M. Samson, R. Taetle, *Invest. New Drugs* 14 (1996) 161.
115. S. Knauer, B. Biersack, M. Zoldakova, K. Effenberger, W. Milius, R. Schobert, *Anti-Cancer Drugs* 20 (2009) 676.
116. J. Paik, S. Vogel, R. Piantedosi, A. Sykes, W. Blaner, K. Swisshelm, *Biochemistry* 39 (2000) 8073.
117. A. Nudelman, A. Rephaeli, *J. Med. Chem.* 43 (2000) 2962.
118. J. Roca, *Trends Biochem. Sci.* 20 (1995) 156.
119. Y. N. Vashisht Gopal, D. Jayaraju, A. K. Kondapi, *Arch. Biochem. Biophys.* 376 (2000) 229.
120. A. D. S. Krishna, G. Panda, A. K. Kondapi, *Arch. Biochem. Biophys.* 438 (2005) 206.
121. J. R. Rajput, A. T. Moss, D. T. Hutton, C. E. Hendricks, A. C. Imrie, *J. Organomet. Chem.* 689 (2004) 1553.
122. W. C. M. Duivenvoorden, Y. Liu, G. Schatte, H. Kraatz, *Inorg. Chim. Acta* 358 (2005) 3183.
123. V. Zsoldos-Mady, A. Csampai, R. Szabo, E. Meszaros-Alapi, J. Pasztor, F. Hudecz, P. Sohar, *ChemMedChem.* 1 (2006) 1119.
124. L. Chen, J. Chen, L. Sun, Q. Xie, *Appl. Organomet. Chem.* 19 (2005) 1038.
125. WHO. *Weekly Epidemiol. Rep.* 3 (1996) 17.
126. WHO. *Weekly Epidemiol. Rep.* 4 (1996) 25.
127. WHO. *Weekly Epidemiol. Rep.* 5 (1996) 37.
128. C. Biot, S. Caron, L. Maciejewski, J. Brocard, *J. Labelled Compd Radiopharm.* 51 (1998) 911.
129. O. Domarle, G. Blampain, H. Agnani, T. Nzadiyabi, J. Lebib, J. Brocard, L. Maciejewski, C. Biot, A. Georges, P. Millet, *Antimicrob. Agents Chemother.* 42 (1998) 540.
130. C. Biot, L. Delhaes, H. Abessolo, O. Domarle, L. Maciejewski, M. Mortuaire, P. Delcourt, P. Deloron, D. Camus, D. Dive, J. Brocard, *J. Organomet. Chem.* 589 (1999) 59.
131. C. Biot, L. Delhaes, C. N'Dyae, L. Maciejewski, D. Camus, D. Dive, J. Brocard, *Bioorg. Med. Chem.* 7 (1999) 2843.
132. L. Delhaes, H. Abessolo, C. Biot, L. Berry, P. Delcourt, L. Maciejewski, J. Brocard,

- D. Camus, D. Dive, *Parasitol. Res.* 87 (2001) 239.
133. C. Biot, L. Delhaes, L. Maciejewski, M. Mortuaire, D. Camus, D. Dive, J. Brocard, *Eur. J. Med. Chem.* 35 (2000) 707.
134. L. Delhaes, C. Biot, L. Berry, P. Delcourt, L. Maciejewski, D. Camus, J. Brocard, D. Dive, *ChemBioChem.* 3 (2002) 418.
135. C. Atteke, J. Ndong, A. Aubouy, L. Maciejewski, J. Brocard, J. Lebibi, P. Deloron, *J. Antimicrob. Chemother.* 51 (2003) 1021.
136. W. Daher, C. Biot, T. Fandeur, H. Jouin, L. Pelinski, E. Viscogliosi, L. Fraisse, B. Pradines, J. Brocard, J. Khalife, D. Dive, *Malaria J.* 5 (2006) 11.
137. C. Biot, *Curr. Med. Chem. Anti-Infective Agents* 3 (2004) 135.
138. B. Pradines, A. Tall, C. Rogier, A. Spiegel, J. Mosnier, L. Marrama, T. Fusai, P. Millet, E. Panconi, J. Trape, D. Parzy, *Trop. Med. Int. Health* 7 (2002) 265.
139. C. Biot, J. Dessolin, I. Ricard, D. Dive, *J. Organometal. Chem.* 689 (2004) 4678.
140. X. Wu, P. Wilairat, M. Go, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12 (2002) 2299.
141. X. Wu, E. R. T. Tiekink, I. Kostetski, N. Kocherginsky, T. L. C. Agnes, S. B. Khoo, P. Wilairat, M. L. Go, *Eur. J. Pharm. Sci.* 27 (2006) 175.
142. A. Baramée, A. Coppin, M. Mortuaire, L. Pelinski, S. Tomavoc, J. Brocard, *Bioorg. Med. Chem.* 14 (2006) 1294.
143. C. Biot, D. Taramelli, I. Forfar-Bares, L. A. Maciejewski, M. Boyce, G. Nowogrocki, J. S. Brocard, N. Basilico, P. Oliaro, T. J. Egan, *Mol. Pharm.* 2 (2005) 185.
144. M. De Champdore, G. Di Fabio, A. Messere, D. Montesarchio, G. Piccialli, R. Loddo, M. La Colla, P. La Colla, *Tetrahedron* 60 (2004) 6555.
145. B. Loev, M. Flores, *J. Org. Chem.* 26 (1961) 3595.
146. A. Verma, S. K. Saraf, *Eur. J. Med. Chem.* 43 (2008) 897.
147. F. Brown, *Chem. Rev.* 61 (1961) 463.
148. H. Erlenmeyer, V. Oberlin, *Hel. Chim. Acta* 30 (1947) 1329.
149. A. Surrey, *J. Am. Chem. Soc.* 69 (1947) 2911.
150. K. M. Hassan, *Z. Naturforsch* 33b (1978) 1508.
151. R. Rawal, R. Tripathi, S. Kulkarni, R. Paranjape, S. Katti, C. Pannecouque, E. Clercq, *Chem. Biol. Drug. Des.* 72 (2008) 147.
152. R. Rawal, T. Srivastava, W. Haq, S. Katti, *J. Chem. Res.* 5 (2004) 368.
153. T. Srivastava, W. Haq, S. Katti, *Tetrahedron* 58 (2002) 7619.
154. I. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, M. Vukićević, S. Novaković, G. Bogdanović, T. Mihajlov-Krstev, N. Radulović, R. Vukićević, *J. Org. Chem.* 696 (2011) 3703.
155. C. Woolston, J. Lee, F. Swinbourne, *Phosphorus Sulfur* 78 (1993) 223.
156. C. Woolston, J. Lee, F. Swinbourne, W. Thomas, *Mag. Reson. Chem.* 30 (1992) 1075.
157. J. Tierney, D. Sheridan, K. Kovalesky, *Heterocycl. Commun.* 6 (2000) 105.
158. C. Woolston, J. Lee, F. Swinbourne, *Magn. Reson. Chem.* 31 (1993) 348.
159. C. Woolston, J. Lee, F. Swinbourne, *Phosphorus Sulfur* 97 (1994) 157.
160. G. Innorta, F. Scagnolari, A. Modelli, S. Torroni, A. Foffani, S. Sorriso, *J. Organomet. Chem.* 241 (1983) 375.
161. D. Hickel, J. M. Leger, A. Carpy, M. G. Vigorita, A. Chimirri, S. Grasso, *Acta Crystallogr. C* 39 (1983) 240.
162. A. S. Wagman, M. P. Wentland, in: J. B. Taylor, D. J. Triggle (Eds.), *Comprehensive*

- Medicinal Chemistry II, vol. 7, Elsevier, Amsterdam, **2006**, pp. 567.
163. M. S. Atwal, L. Bauer, S.N. Dixit, J.E. Gearien, R.W. Morris, *J. Med. Chem.* 8 (**1965**) 566.
 164. Y. Xia, Z.-Y. Yang, P. Xia, K. F. Bastow, Y. Tachibana, S.-C. Kuo, E. Hamel, T. Hackl, K.-H. Lee, *J. Med. Chem.* 41 (**1998**) 1155.
 165. S.-X-Zhang, J. Feng, S.-C. Kuo, A. Brossi, E. Hamel, A. Tropsha, K.-H-Lee, *J. Med. Chem.* 43 (**2000**) 167.
 166. L. N. Bheemanapalli, A. Kaur, R. Arora, Sangeeta, R. R. Akkinapally, N. M. Javali, *Med. Chem. Res.* 21 (**2012**) 1741.
 167. O. V. Singh, R. S. Kapil, *Synth. Commun.* 23 (**1993**) 277.
 168. O. Prakash, D. Kumar, R. K. Saini, S. P. Singh, *Synth. Commun.* 24 (**1994**) 2167.
 169. W. J. Lee, J. M. Chea, Y. Jahng, *Bull. Korean Chem. Soc.* 30 (**2009**) 3061.
 170. M. Zora, Ö. Velioğlu, *J. Organomet. Chem.* 693 (**2008**) 2159.
 171. G. Janzso, E. M. Philbin, *Tetrahedron Lett.* 12 (**1971**) 3075.
 172. A. L. Tökés, L. Szilágyi, *Synth. Comm.* 17 (**1987**) 1235.
 173. J. A. Donnelly, D. F. Farrell, *J. Org. Chem.* 55 (**1990**) 1757.
 174. J. S. Mahanty, M. De, P. Das, N. G. Kundu, *Tetrahedron* 53 (**1997**) 13397.
 175. R.S. Varma, R.K. Saini, *Synlett* (**1997**) 857.
 176. R. Varma, *J. Heterocyclic Chem.* 36 (**1999**) 1565.
 177. K. H. Kumar, P. T. Perumal, *Can. J. Chem.* 84 (**2006**) 1079.
 178. N. Ahmed, J. E. van Lier, *Tetrahedron Lett.* 47 (**2006**) 2725.
 179. J. Li, L. Jin, C. Yu, W. Su, *J. Chem. Res.* (**2009**) 170.
 180. N. Ahmed, J. E. van Lier, *Tetrahedron Lett.* 48 (**2007**) 13.
 181. E. Tang, B. Chen, L. Zhang, W. Li, J. Lin, *Synlett* (**2011**) 707.
 182. L. Wu, B. Niu, W. Li, F. Yan, *Bull. Korean Chem. Soc.* 30 (**2009**) 2777.
 183. D. Kumar, G. Patel, B. Mishra, R. Varma, *Tetrahedron Lett.* 49 (**2008**) 6974.
 184. D. Kumar, G. Patel, A. Kumar, R. Roy, *J. Heterocyclic Chem.* 46 (**2009**) 791.
 185. R. N. Bhattacharya, P. Kundu, G. Mait, *Synth. Commun.* 40 (**2010**) 476.
 186. M. Muthukrishnan, M. Mujahid, V. Punitharasu, D. A. Dnyaneshwar, *Synth. Commun.* 40 (**2010**) 1391.
 187. J. Lee, H. Jung, *J. Korean Chem. Soc.* 51 (**2007**) 106.
 188. M. J. Mphahlele, P.T. Kaye, *Magn. Reson. Chem.*, 36 (**1998**) 69
 189. Z. Galus, R. Adams, *J. Phys. Chem.* 67 (**1963**) 862.
 190. J. Bacon, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (**1968**) 6596.
 191. R. Ojani, J. Raoof, B. Norouzi, *J. Mater. Sci.* 44 (**2009**) 4095.
 192. T. Urbanski, *Synthesis* (**1974**) 613.
 193. S. M. A. Hashmi, S. A. Ali, M. I. M. Wazeer, *Tetrahedron* 54 (**1998**) 12959.
 194. J. Barluenga, M. Tomás, *Adv. Heterocycl. Chem.* 57 (**1993**) 1.
 195. M. I. N. C. Harris, A. C. H. Braga, *J. Braz. Chem. Soc.* 15 (**2004**) 971.
 196. Z. Eckstein, T. Urbanski, *1,3-Oxazine Derivatives in Advances in Heterocyclic Chemistry*, Ed A. R. Katritzky, A. J. Boulton *Advances in Heterocyclic Chemistry Vol 23*, (**1978**). Academic Press, New York.
 197. C. Z. Yao, Z. F.; Xiao, X. S. Ning, J. Liu, X. W. Zhang, Y. B. Kang, *Org. Lett.* 16 (**2014**) 5824.

198. J. S. Yadav, Y. Jayasudhan Reddy, P. Adi Narayana Reddy, B. V. Subba Reddy, *Org. Lett.* 15 (2013) 546.
199. S. Zsolt; G. Timea; O. Sandor Balazs; F. Ferenc, *Tetrahedron- Asymmetr.* 25 (2014) 1138.
200. E. Dyer, H. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 672.
201. J. Y. Kim, R. Varma, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 7205.
202. L. Caggiano, D. J. Fox, S. Warren, *Chem. Commun.* (2002) 2528.
203. N. Zanatta, A. M. C. Squizani, F. Fantinel, F. M. Nachtigall, D. M. Borchhardt, H. G. Bonacorso, M. A. P. Martins, *J. Braz. Chem. Soc.* 16 (2005) 1255.
204. M. Sainsbury, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3, A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds., Pergamon: Oxford, (1984) 995.
205. P. Giannoccaro, A. Dibenedetto, M. Gargano, E. Quaranta, M. Aresta, *Organometallics* 27 (2008) 967.
206. N. Sonoda, G. Yamamoto, K. Naysukawa, K. Kondo, S. Murai, *Tetrahedron Lett.* 16 (1975) 1969.
207. Y. Kubota, M. Kodaka, T. Tomohiro, H. Okano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1 (1993) 5.
208. G. Y. Leshner, A. R. Surrey, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 636.
209. J.-R. Ella-Menye, G. Wang, *Tetrahedron* 63 (2007) 10034.
210. B. B. Lohray, S. Baskaran,; B. Y. Reddy, K. S. Rao, *Tetrahedron Lett.* 39 (1998) 6555.
211. T. P. Curran, M. P. Pollastri, S. M. Abelleira, R. Messier, T. A. McCollum, C. G. Rowe, *Tetrahedron Lett.* 35 (1994) 5409.
212. A. G. Korepin, P. V. Galkin, N. M. Glushakova, E. K. Perepelkina, M. V. Loginova, V. P. Lodygina,; Yu. A. Ol'khov, L. T. Eremenko, *Russ. Chem. Bull.* 52 (2003) 2221.
213. J. Pierce, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* 45 (1923) 790.
214. B. L. Phillips, P. A. Argabright, *Heterocycl. Chem.* 3 (1966) 84.
215. A. Inesi, V. Mucciante, L. Rossi, *J. Org. Chem.* 63 (1998) 1337.
216. M. A. Casadei, F. M. Moracci, G. Zappia, A. Inesi, L. Rossi, *J. Org. Chem.* 62 (1997) 6754.
217. S. Trifunovic, D. Dimitrijevic, G. Vasic, N. Radulovic, M. Vukicevic, F. W. Heinemann, R. D. Vukicevic, *Synthesis* 6 (2010) 943.
218. M.-S. Park, J.-W- Lee, *Arch. Pharmacal Res.* 16 (1993) 158.
219. J. M. Sullivan, H. F. Efner, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 2134.
220. J. M. Jordá-Gregori, M. E. González-Rosende, J. Sepúlveda-Arques, R. Galeazzi, M. Orena, *Tetrahedron- Asymmetr.* 10 (1999) 1135.
221. A. Bogini, G. Cardillo, M. Orena, G. Poorzi, S. Sandrini, *Chem. Lett.* (1988) 87.
222. M. Fujita, O. Kitagawa, T. Suzuki, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* 62 (1997) 7330.
223. S.-K. Kang, T.-G- Baik, Y. Hur, *Tetrahedron* 55 (1999) 6863.
224. E. Garcia-Egido, I. Fenández, L. Muñoz, *Synth. Commun.* 36 (2006) 3029.
225. P. J. Walsh, Y. L. Bennani, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* 34 (1993) 5545.
226. C. O. Kappe, *Tetrahedron* 32 (1993) 6937.
227. H. E. Zaugg, W. B. Martin, in: *Organic Reactions* [Russian translation], Vol. 14, I. F. Lutsenko (ed.), Mir, Moscow (1967), p. 98.
228. P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* 23 (1893) 360.

229. L.-L. Zhang, J. Sun, C.-G. Yan, *Mol. Divers.* 18 (2014) 79.
230. M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* 46 (1990) 1791.
231. S. Ebel, *Synthetische Arzneimittel*. VCH, Weinheim, 1979.
232. P. Traxler, U. Trinks, E. Buchdunger, H. Mett, T. Meyer, M. Müller, U. Regenass, J. Rösel, N. Lydon, *J. Med. Chem.* 38 (1995) 2441.
233. J. R. Dimmock, K. K. Sidhu, M. Chen, R. S. Reid, T. M. Allen, G. Y. Kao, G. A. Truitt, *Eur. J. Med. Chem.* 28 (1993) 313.
234. M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* 46 (1990) 1791.
235. M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 37 (1998) 1044.
236. P. Perlmutter, *Conjugated Addition Reactions in Organic Synthesis*. Pergamon Press, Oxford, 1992.
237. X. Ai, X. Wang, J. Liu, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, *Tetrahedron* 66 (2010) 5373.
238. A.-G. Ying, L. Liu, G.-F. Wua, G. Chen, X.-Z. Chen, W.-D. Ye, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 1653.
239. K. De, J. Legros, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, *J. Org. Chem.* 74 (2009) 6260.
240. H. Pessoa-Mahana, M. González, M. González, D. Pessoa-Mahana, R. N. Araya-Maturana, N. Ron, C. Saitz, *Arkivoc* xi (2009) 316.
241. R. Trivedi, P. Lalitha, S. Roy, *Synth. Commun.* 38 (2008) 3556.
242. B. M. Reddy, M. K. Patil, B. T. Reddy, *Catal. Lett.* 126 (2008) 413.
243. M. L. Kantam, M. Roy, S. Roy, B. Sreedhar, R. L. De, *Catal. Commun.* 9 (2008) 2226.
244. M. J. Bhanushali, N. S. Nandurkar, S. R. Jagtap, B. M. Bhanage, *Catal. Commun.* 9 (2008) 1189.
245. A. V. Narsaiah, *Lett. Org. Chem.* 4 (2007) 462.
246. J.-M. Xu, Q. Wu, Q.-Y. Zhang, F. Zhang, F. X.-F. Lin, *Eur. J. Org. Chem.* (2007) 1798.
247. K. Surendra, N.S. Krishnaveni, R. Sridhar, K.R. Rao, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 2125.
248. M. M. Hashemi, B. Eftekhari-Sis, A. Abdollahifar, B. Khalili, *Tetrahedron* 62 (2006) 672.
249. M. Chaudhuri, K.S. Hussain, M.L. Kantam, B. Neelima, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 8329.
250. J.-M. Yang, S.-J. Ji, D.-G. Gu, Z.-L. Shen, S.-Y. Wang, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 2989.
251. G. Bartoli, M. Bartolacci, A. Giuliani, E. Marcantoni, M. Massaccesi, E. Torregiani, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 169.
252. M. L. Kantam, B. Neelima, C. V. Reddy, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 241 (2005) 147.
253. M. L. Kantam, V. Neeraja, B. Kavita, B. Neelima, M. K. Chaudhuri, S. Hussain, *Adv. Synth. Catal.* 347 (2005) 763.
254. L. Xu, L.-W. Li, C.-G. Xia, *Helv. Chim. Acta* 87 (2004) 1522.
255. N. S. Shaikh, V. H. Deshpande, A. V. Bedekar, *Tetrahedron* 57 (2001) 9045.
256. M. Vijender, P. Kishore, B. Satyanarayana, *Synth. Commun.* 37 (2007) 589.
257. G. Bartoli, M. Bosco, E. Marcantoni, M. Petrini, L. Sambri, E. Torregiani, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 9052.
258. L.-W. Xu, J.-W. Li, C.-G. Xia, S.-L. Zhou, X.-X. Hu, *Synlett* (2003) 2425.
259. B. C. Ranu, S. Banerjee, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 141.
260. R. Kumar, P. Chaudhary, S. Nimesh, R. Chandra, *Green Chem.* 8 (2006) 356.
261. G. Wang, *Anti-Infect. Agents Med. Chem.* 7 (2008) 32.

262. T. Ullrich, K. Baumann, K. Welzenbach, S. Schmutz, G. Camenisch, J. G. Meingassner, G. Weitz-Schmidt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* .
263. F. Jin, 2000 Confalone P N PCT Int. Appl. WO0000481, 119; Chem. Abstr. **132** 78560.
264. J. M. Cassady, K. K. Chan, H. G. Floss, E. Leistner, *Chem. Pharm. Bull.* 52 (**2004**) 1.
265. Y.-F. Wang, T. Izawa, S. Kobayashi, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (**1982**) 6465.
266. R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B.-W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, R. B. Chenevert, A. Fliri, K. Frobel, et. al. *J. Am. Chem. Soc.* 103 (**1981**) 3213.
267. Hirama, T. Shigemoto, Y. Yamazaki, S. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (**1985**) 1797.
268. T. R. Abbas, J. I. G. Cadogan, A. A. Doyle, I. Gosney, P. K. G. Hodgson, G. E. Howells, A. N. Hulme, S. Parsons, I. H. Sadler, *Tetrahedron Lett.* 38 (**1997**) 4917.
269. C. O. Kappe, *Acc. Chem. Res.* 33 (**2000**) 879.
270. C. O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.* 35 (**2000**) 1043.
271. I. Damljanovic, D. Stevanovic, A. Pejovic, D. Ilic, M. Zivkovic, J. Jovanovic, M. Vukicevic, G. A. Bogdanovic, N. S. Radulovic, R. D. Vukicevic, *RSC Advances* 4 (**2014**) 43792.
272. Oxford Diffraction (**2008**). CrysAlis CCD and CrysAlis RED. Versions 1.171.32.24. Oxford Diffraction Ltd., Abington, England.
273. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, Sect. A 64 (**2008**) 112.

Биографија

Анка Пејовић је рођена 21.10.1986. године у Ђаковици. Основну и Прву техничку школу завршила је у Крагујевцу. На Природно-математички факултет у Крагујевцу, група Хемија, уписала се 2005. године и дипломирала јула 2010. са просечном оценом 9,30, чиме је стекла стручни назив – дипломирани хемичар. У току основних студија, школске 2008/09 године, била је стипендиста Фонда за младе таленте Владе Републике Србије. 2011. године уручено јој је специјално признање и годишња награда Српског хемијског друштва намењена најбољим дипломираним студентима.

Докторске академске студије на Природно-математичком факултету у Крагујевцу (група Хемија, смер Органска хемија) уписала је шк. 2010/11. Јануара 2011. запослила се као истраживач-приправник, а од децембра 2012. као истраживач-сарадник за ужу научну област *Органска хемија* на Природно-математичком факултету у Крагујевцу. До сада је водила вежбе из предмета Органске синтезе 1 и Органска хемија 3 у Институту за хемију Природно-математичког факултета у Крагујевцу.

Учествује у изради пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије – „Нове електрохемијске и хемијске методе у синтези органских једињења од интереса за медицину и хемију материјала”, бр. 172034, 2011-, руководилац проф. др Растко Д. Вукићевић. У оквиру Erasmus Mundus Basileus IV програма, боравила је десет месеци (2013/2014) као стипендиста у Институту за одрживу органску хемију и технологију, Факултета биотехничких наука, Универзитета у Генту, у групи професора Матијаса Доха (Matthias D'hooghe).

Анка Пејовић се бави научно-истраживачким радом у области органске и електроорганске хемије. Предмет њеног истраживања је синтеза неких деривата фероцена који у свом саставу садрже различите структурне фрагменте и функционалне групе као и реакције у којима се реактанати и/или катализатори генеришу електрохемијским методама. До сада је објавила тринаест научних радова у познатим часописима међународног значаја, једно саопштење на међународној научној конференцији штампано у изводу и шест саопштења на националним научним конференцијама штампаним у изводу.

Списак радова и саопштења Анке З. Пејовић

Анка Пејовић до сада је објавила тринаест научних радова и седам саопштења на научним скуповима.

1 Списак научних радова Анке Пејовић

*Радови под бројем 1.1, 1.2, 1.3, 1.11 и 1.12 су у оквиру теме за докторску дисертацију

- 1.1 I. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, M. D. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. M. Mihajilov-Krstev, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *J. Organomet. Chem.*, 696 (2011) 3703.
- 1.2 A. Pejović, D. Stevanović, I. Damljanović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajilov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević, *Helv. Chim. Acta*, 95 (2012) 1425
- 1.3 A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, M. D. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *Polyhedron*, 31 (2012) 789.
- 1.4 D. Stevanović, A. Pejović, I. Damljanović, M. Vukićević, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, *Tetrahedron Lett.*, 53 (2012) 6257.
- 1.5 Z. Leka, S. B. Novaković, A. Pejović, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, *Acta Crystallogr E.*, 68 (2012) m231.
- 1.6 D. Stevanović, A. Pejović, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, V. Divjaković, R. D. Vukićević, *Acta Crystallogr C.*, 68 (2012) m37.
- 1.7 Z. Leka, S. B. Novaković, A. Pejović, G. A. Bogdanović, R. D. Vukicević, *Acta Crystallogr E.*, 68 (2012) m995
- 1.8 A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, D. Ilić, M. D. Vukićević, G. A. Bogdanović, R. D. Vukićević, *Tetrahedron Lett.*, 54 (2013) 4776
- 1.9 D. Stevanović, A. Pejović, I. Damljanović, M. D. Vukićević, G. Dobrikov, V. Dimitrov, M. S. Denić, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *Helv. Chim. Acta*, 96 (2013) 1103
- 1.10 I. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, D. Ilić, M. Živković, J. Jovanović, M. Vukićević, G. A. Bogdanović, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *RSC Advances*, 4 (2014)43792
- 1.11 A. Pejović, M. S. Denić, D. Stevanović, I. Damljanović, M. Vukićević, K. Kostova, M. Tavlinova-Kirilova, P. Randjelović, N. M. Stojanović, G. A. Bogdanović, P. Blagojević, M. D'hooghe, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *Eur. J. Med. Chem.*, **83** (2014) 57
- 1.12 A. Pejović, B. Danneels, T. Desmet, B. T. Cham, T. Nguyen, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, M. D'hooghe, *Synlett*, (2015), doi: 10.1055/s-0034-1380348, *in press*.

- 1.13** D. Stevanović, A. Pejović, I. Damljanović, A. Minić, G. A. Bogdanović, M. Vukićević, N. S. Radulović, R. D. Vukićević, *Carbohyd. Res.*, **407** (2015) 111.

2 Списак научних саопштења Анке Пејовић

2.1 Списак научних саопштења на међународним научним скуповима Анке Пејовић

- 2.1.1** Synthesis of N,N-diethyl-1-ferrocenyl-3-thiabutanamine and its application in Suzuki-Miyaura cross coupling, D. D. Stevanović, A. Pejović, I. S. Damljanović, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević, 8th International Conference of the Chemical Societies of the South-East European Countries, Belgrade, Serbia, June 27-29, 2013. Book of Abstracts BS-Sy P02 p.16.

2.2 Списак научних саопштења на националним научним скуповима Анке Пејовић

- 2.2.1** Synthesis of 3-aminoaryl-1-ferrocenyl-propan-1-ones, A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, D. S. Ilić-Komatina, R. D. Vukićević, 49th Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia May 13-14, 2011, Book of Abstracts OH06-O p. 124.
- 2.2.2** 2-Ferrocenylthiazolidin-4-ones: Synthesis and spectral characteristics, I. Damljanović, D. Stevanović, A. Pejović, D. S. Ilić-Komatina, R. D. Vukićević, 49th Meeting of the Serbian Chemical Society, Kragujevac, Serbia May 13-14, 2011, Book of Abstracts OH28-P p. 146.
- 2.2.3** Michael addition catalyzed by electrochemically generated zirconium compounds, A. Pejović, I. Damljanović, D. Stevanović, D. S. Ilić-Komatina, M. D. Vukićević, R. D. Vukićević, Golden Jubilee 50th Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, 14-15 june 2012 Book of Abstracts OH P26 p. 169.
- 2.2.4** Ferrocene containing alcohols and oximes: the synthesis, spectral and electrochemical characterization and antimicrobial activity, I. Damljanović, D. S. Ilić-Komatina, D. D. Stevanović, A. Z. Pejović, M. D. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R. D. Vukićević, Golden Jubilee 50th Meeting of the Serbian Chemical Society, Belgrade, Serbia, 14-1515 june 2012, Book of Abstracts OH P23 p. 166.
- 2.2.5** Електрохемијско генерисање катализатора за Феријеово премештање и тиа-Мichael-овуадицију са растворне цирконијумове електроде, Д. Стевановић, А. Пејовић, И. Дамљановић, М. Вукићевић, Г. А. Богдановић, Р. Д. Вукићевић, Прва конференција младих хемичара Србије, Београд, Србија, 19-20 октобар 2012, Књига кратких извода, стр. 102.
- 2.2.6** J. Jovanović, D. Stevanović, A. Pejović, I. Damljanović, M. Vukićević, N. Radulović, R. D. Vukićević, „Synthesis of 1-aryl-4-ferrocenyl-3-phenyltetrahydropyrimidin-2(1H)-ones“, 51th Meeting of the Serbian Chemical Society, Niš, Serbia, June 5-7, 2014. Book of Abstracts OH O 01 p. 87.

Прилог



Antibacterial 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones: Synthesis, spectral, electrochemical and structural characterization

Ivan Damljanović^a, Dragana Stevanović^a, Anka Pejović^a, Mirjana Vukićević^b, Sladjana B. Novaković^c, Goran A. Bogdanović^c, Tatjana Mihajlov-Krstev^d, Niko Radulović^{e,*}, Rastko D. Vukićević^{a,**}

^a Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

^b Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, S. Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia

^c Vinča Institute of Nuclear Sciences, Laboratory of Theoretical Physics and Condensed Matter Physics, PO Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

^d Department of Biology and Ecology, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Višegradska 33, 18000 Niš, Serbia

^e Department of Chemistry, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Višegradska 33, 18000 Niš, Serbia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 June 2011

Received in revised form

17 August 2011

Accepted 18 August 2011

Keywords:

3-(Arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones

Mannich bases

Acryloylferrocene

Montmorillonite K-10

Microwave irradiation

Antibacterial activity

ABSTRACT

Syntheses of fourteen new 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones have been achieved in good to excellent yields by an aza-Michael addition of different arylamines to acryloylferrocene. The reaction was performed by microwave (MW) irradiation (500 W/5 min) of a mixture of reactants and montmorillonite K-10, without a solvent. The obtained compounds were spectrally and electrochemically (cyclic voltammetry) fully characterized, whereas single-crystal X-ray analysis has been performed for three of them. In a microdilution assay, all of the compounds were shown to have a broad-spectrum effect on Gram-negative and -positive bacteria, although the degree of inhibition varied. A notable activity was observed for all compounds in inhibiting the growth of an important human pathogen *Staphylococcus aureus*.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Derivatives of ferrocene are of widespread interest in many fields of chemistry, such as organic synthesis [1], coordination chemistry [2], material sciences [1,3,4] and, nowadays, medicinal chemistry [5–10]. This is the consequence of several unique features of these compounds, such as the easiness of derivatization, the outstanding stability in both, aqueous and non-aqueous media, very interesting redox properties, etc. Multifunctional derivatives of this metallocene are particularly valuable, and in this regard Mannich bases (Mannich ketones; β -aminoketones) containing a ferrocene unit might be very interesting.

In general, Mannich bases are versatile synthetic building blocks, which can easily be converted into a range of useful derivatives, such as 1,3-aminoalcohols and products of the substitution of the amino group with some other nucleophile [11,12]. Among

many applications of Mannich bases and their derivatives, however, the most important ones are surely those applied in synthesis of pharmaceuticals [11,13–15]. The most famous synthetic approach to Mannich bases is, of course, the Mannich reaction [11,12,16] which, however, has many disadvantages. Drastic reaction conditions and long reaction times (causing many side reactions) are the main ones [11,12,16]. Furthermore, the use of primary amines in this reaction is not suitable, since the obtained products are also good substrates of the same reaction that continues up to the substitution of both hydrogen atoms of the amine group giving, thus, tertiary amines containing two 3-oxo-groups. A very good alternative to the Mannich reaction is the aza-Michael addition – the conjugate addition of amines to the olefinic bond of α,β -unsaturated carbonyls [17]. There are several advantages of this reaction, such as the mild reaction conditions and the possibility to synthesize secondary Mannich bases. A plethora of catalytic systems have been developed for this reaction up to date [18–39]. While the addition of aliphatic amines to Michael acceptors proceeds readily (even without a catalyst [40,41]), aromatic ones did not undergo this reaction easily because of its lower nucleophilicity, particularly when mild conditions and environmental friendly catalysts were used [22,29,31,36,39].

* Corresponding author.

** Corresponding author. Fax: +381 34 33 50 40.

E-mail addresses: nikoradulovic@yahoo.com (N. Radulović), vuk@kg.ac.rs (R.D. Vukićević).

According to the best of our knowledge, there is only one previous report on the addition of amines to some α,β -unsaturated acylferrocenes [31], where the authors described the reaction of several chalcone-type ferrocenes with aliphatic amines under mild conditions (ultrasound irradiation and water as the solvent). The corresponding β -aminoketones were obtained in high yields. However, the reaction failed when aromatic amines were used as the Michael-donors. In continuation of our permanent interest in the synthesis of ferrocene derivatives containing more than one heteroatom in the side chain (interesting from the both the synthetic and medicinal chemistry points of view) [42–48], herewith we wish to report on a suitable synthesis of a series of 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones by the addition of various aromatic amines to 1-ferrocenylprop-2-en-1-one (acryloylferrocene).

2. Results and discussion

2.1. Synthesis

The primary goal of our study was to find and optimize a procedure for the synthesis of 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones with particular attention paid to finding mild enough conditions for the reaction to proceed with an acceptable yield and making use of an environmental friendly catalyst. Knowing that the application of environmentally benign catalysts such as clay [36] and mild reaction conditions [31,39] does not make possible the addition of aromatic amines to Michael acceptors (contrary to aliphatic ones), we expected that the simultaneous use of montmorillonite K-10 (as a solid acidic catalyst) and microwave irradiation would improve the outcome of this approach. It turned out that this idea was quite correct, and that the corresponding Mannich bases were obtained in good to almost quantitative yields.

Our investigations began by the preparation of the intended Michael acceptor – acryloylferrocene (**3**, Scheme 1). This was achieved by Friedel–Crafts acylation of ferrocene (**1**) with 3-chloropropanoic acid chloride in the presence of AlCl_3 as the Lewis acid catalyst [49], and the subsequent dehydrohalogenation of the obtained (3-chloropropionyl)ferrocene (**2**) by means of potassium acetate [50].

In order to optimize the synthesis of the title compounds (**5a–n**, Scheme 1), aniline (**4a**) was used as the test substrate for the addition to the conjugated enone – acryloylferrocene (**3**). Thus, when ketone **3** (1 mmol) and amine **4a** (1 mmol) were irradiated in a microwave oven (500 W, 5 min) without a catalyst or solvent, and after the usual work-up and flash chromatography (silica gel/toluene, then *n*-hexane–ethyl acetate 9:1), the pure β -amino-ketone **5a** (Scheme 1) was obtained in 37% yield. The same result was achieved by a prolongation of the reaction time to 10 min. The next two experiments we performed by irradiating the same

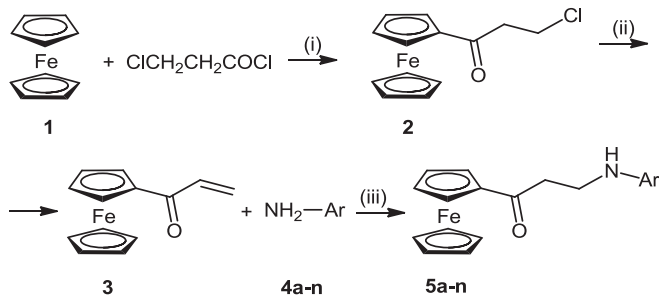
mixture of reagents in the presence of 100 mg of montmorillonite K-10 (500 W, 5 and 10 min), and this resulted in an increase of the yield of **5a** up to 55%. Experiments with the increased amount of the catalyst (up to 500 mg) did not affect the yield significantly. Since only small amounts of the starting ketone **3** have been recovered (up to 10%) from the above performed experiments, we concluded that this compound underwent a certain side reaction (most probably some kind of polymerization, because a very polar dark product, which was neither isolated nor identified, formed during the runs). This side product may be the result of multiple Michael additions of the formed β -aminoketones to more molecules of acryloylferrocene, perhaps even leading through tertiary amines to quaternary ammonium salts that would be expected to behave in this way. In order to (statistically) suppress this, the following experiments were performed using a double amount of the amine **4a**. The target compound – β -aminoketone **5a** – was obtained in 85% yield, regardless the reaction time (5 or 10 min).

Then the same reaction conditions (1 mmol of acryloylferrocene/2 mmol of arylamine/100 mg of montmorillonite K-10/500 W/5 min) were applied to the reaction of the ketone **3** with the another thirteen substrates **4b–n**. The corresponding Mannich bases **5b–n** were obtained in good to excellent yields (see Table 1) and were fully spectrally characterized (see below).

As it can be seen from the data listed in Table 1, the lowest yields of the corresponding Mannich bases were achieved when amines **4e**, **4l** and **4n** were used. In the case of **4e** the steric nature (bulkiness) of the substrate is the most likely reason for it, whereas the lowered nucleophilicity of the amino group of the two nitroanilines causes the decrease in the yields of **4l** and **4n**. In order to try to improve the yields in these cases, we performed experiments having a prolonged time of exposure of the reactants and the catalyst to MW irradiation. However, not even doubling the reaction time to 10 min did not cause an increase in obtained yields. Again, the unconsumed amines were recovered almost quantitatively and almost no ketone **3**, further strengthening the notion of multiple Michael additions.

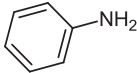
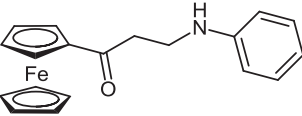
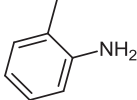
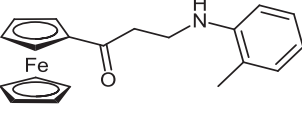
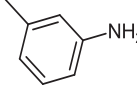
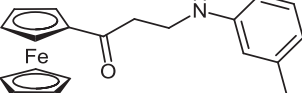
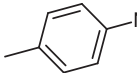
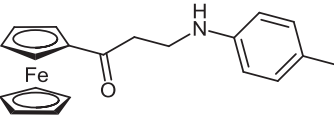
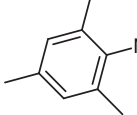
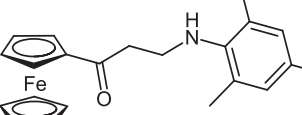
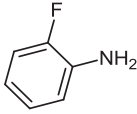
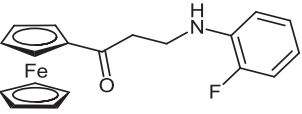
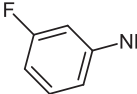
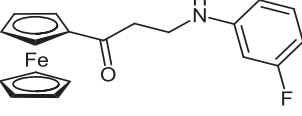
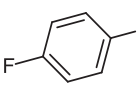
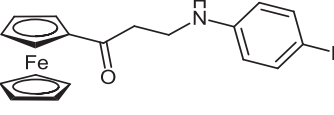
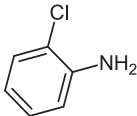
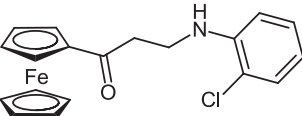
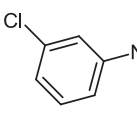
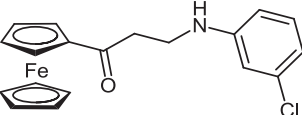
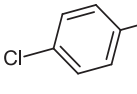
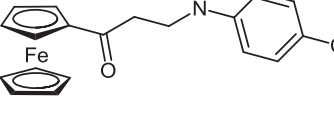
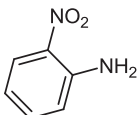
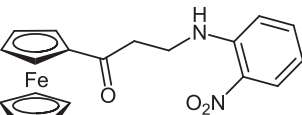
2.2. Spectral characterization

Intense absorption bands were present in the IR spectra of the obtained 3-(*N*-arylamino)propanones **5** for the C=O (at around 1660 cm^{-1}) and secondary NH groups ($3340\text{--}3390\text{ cm}^{-1}$, sharp). The ^1H NMR spectra contained typical signals for a mono-substituted ferrocene (two triplets at ~ 4.76 and 4.50 ppm, and a singlet at ~ 4.12 ppm) and were also characterized by the presence of two multiplet signals for the protons of the $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ grouping, which were positioned in the region of 3.25–3.83 and 2.97–3.12 ppm (generally in agreement with a previous report [51]). An interesting feature of the ^1H NMR spectra was the occurrence of coupling of the NH protons with those of the adjacent CH_2 group. The $\text{N}-\text{CH}_2$ signals appeared as either sharp or somewhat broadened quartets in a number of cases (the *ortho*- and *meta*-substituted anilines with an electron-withdrawing group) from accidental equivalence of the vicinal $\text{HN}-\text{CH}_2$ and CH_2-CH_2 couplings (*J ca.* 6 Hz). Such a coupling was not observed for the benzene analogs where the CH_2 group bonded to amino showed little indication of coupling to the NH protons, so NH exchange must have been rapid on the NMR time scale [52] as also seems to be the case with compounds **5a–e,h,n** in the current study. The proton of the secondary amino group was a broadened signal at 3.6–4.8 ppm, typical of NH protons of anilines in CDCl_3 solution, with the only exception for compound **5l**, an *o*-nitroaniline (*ca.* δ 8) that had, as expected, an NH signal downfield of this range. The broadening has several sources: partially averaged coupling to neighboring protons, intermolecular exchange with other NH



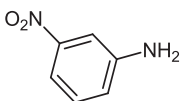
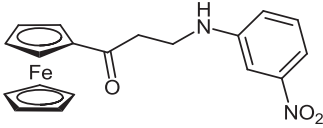
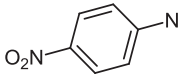
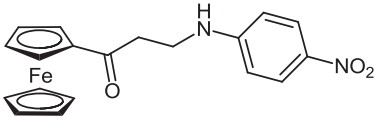
Scheme 1. Synthesis of 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones: (i) AlCl_3 , CH_2Cl_2 , r.t. (ii) CH_3COOK , ethanol, reflux, 2.5 h. (iii) solvent-free, montmorillonite K-10, MW, 500 W, 5 min.

Table 1Structures of the newly prepared 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones (**5a–n**) and corresponding starting amines (**4a–n**), as well as the yield of the reactions.

Run	Amine	Product	Yield ^a
1			85%
2			89%
3			80%
4			95%
5			59%
6			98%
7			89%
8			83%
9			93%
10			87%
11			93%
12			64%

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Run	Amine	Product	Yield ^a
13	 4m	 5m	87%
14	 4n	 5n	64%

^a Isolated yields based on the starting enone.

protons, and partially coalesced coupling to the quadrupolar ¹⁴N nucleus ($I = 1$), which usually has a short T_1 . The labile NH protons were identified by shaking the CDCl₃ solutions of the compounds with a drop of D₂O, which resulted in the disappearance of the NH signals and in the transformation of the mentioned quartets (NH–CH₂) to the corresponding triplets, thus corroborating the existence of such NH–CH₂ coupling. It appears that this slow chemical exchange is more pronounced for the more acidic NH protons and those involved in intramolecular hydrogen bonding (the proximity of the electron-withdrawing groups, halogens and the nitro group, in *ortho*- and *meta*-positions).

The aromatic protons in the positions *ortho* to the amino group of the aniline fragment afford diagnostic signals from their high field disposition (at 6.6–6.8 ppm). ¹³C NMR spectra also corroborate the structure of these ferrocene derivatives. Signals at *ca.* 78.7, 72.4, 69.8 and 69.2 can be attributed to the ferrocene moiety while the other characteristic signals, one at about 200 ppm and two about 38 ppm, are those corresponding to the carbonyl- and methylene carbons, respectively.

2.3. X-ray crystal structure of **5j**, **5l** and **5m**

Most of the synthesized compounds were crystal substances, suitable for X-ray crystal structure analysis. Herein, we present the structures of **5j**, **5l** and **5m** compounds (Fig. 1a–c).

The cyclopentadienyl rings (Cp) of the title compounds **5j** and **5m** are close to an eclipsed geometry. The C1–Cg1–Cg2–C6 torsion angle is 9.5(5)° in **5j** and 11.3(5)° in **5m** (Cg1 and Cg2 are centroids of the corresponding Cp rings). In **5l**, the Cp rings are more eclipsed and the C1–Cg1–Cg2–C6 torsion angle is –4.0(4)°. In all three compounds the Cp rings within the ferrocenyl units are almost parallel with interplanar angles 1.1(4), 2.3(4) and 0.7(5)° for **5j**, **5m** and **5l**, respectively. The Cg1–Cg2 distance (3.295, 3.309 and 3.301 Å) and the Cg1–Fe–Cg2 angle (178.5, 177.4 and 178.5°) are also very similar for all crystal structures.

The C1=O1 carbonyl group lies approximately in the plane of the substituted Cp ring with the O1–C11–C1–C5 angle –4.5(8), –3.2(8) and –6.9(9)° for the three compounds, respectively. Bond lengths and angles show expected values (Table 2). The C1–C11–C12–C13–N1 fragment, although consisted of single bonds, adopts a similar conformation in all three molecules (Fig. 1a–c). The C1–C11–C12–C13 and the C11–C12–C13–N1 torsion angles are –167.5(4)/74.4(6), –164.4(4)/67.4(7) and –179.2(5)/71.8(7)° for **5j**, **5m** and **5l**, respectively. However, regardless of this similarity, the directionality of N1–C14 bond and

the resulting orientation of the C14-phenyl ring are quite different for compound **5l**. The C12–C13–N1–C14 torsion angle describes this difference (74.2(6), 68.7(8) and –175.7(6)° for **5j**, **5m** and **5l**, respectively). The orientation of the phenyl ring with respect to the ferrocenyl unit is well illustrated in Supplementary material (Fig. A1). This conformational particularity of the structure **5l** could be explained by the formation of the N1–H...O2 intramolecular hydrogen bond (Fig. 1c) which does not exist in **5j** and **5m**.

The only significant H-bond donor in all three crystal structures is the N1–H group. In **5j** and **5m**, adjacent molecules form centrosymmetric dimers by hydrogen bonding between N1–H and O1. Geometry of these dimers for both crystal structures is very similar (see Fig. A2 in Supplementary material). In **5l**, the N1–H does not participate in any intermolecular H-bonding. Geometrical parameters for the selected intra- and intermolecular interactions are given in Table 3.

2.4. Electrochemistry

Cyclic voltammetry in acetonitrile containing 0.1 mol/l lithium perchlorate as the supporting electrolyte has been used for the evaluation of electrochemical properties of the compounds **5a–n**. The voltammogram of compound **5a** is presented here (Fig. 2) as a representative example, whereas the data of the other compounds are listed in Table 4. As it can be seen from the summarized data, all of the synthesized β-aminoketones exhibited two well defined oxidation waves on the forward potential sweep (O1, at 0.650–0.693 V and O2, at 0.693–1.373 V, respectively) and one reduction wave on the back potential sweep (R1, at 0.592–0.620 V). As depicted in Fig. 2B for **5a**, the reduction peak R1 appeared also when the potential was reversed after O1. Since the difference between the values of these two potentials is close to the theoretical one, O1 and R1 apparently belong to a reversible redox couple, appearing due to the presence of the ferrocene nucleus. Their position lays more than 200 mV higher than that of the unsubstituted ferrocene (see Fig. A3 in the Supplementary material), as expected for ferrocene derivatives possessing an electron-withdrawing group conjugated to the cyclopentadienyl ring(s). Both the anodic (O1) and cathodic (R1) peak currents are proportional to the square root of the scan rate (as depicted for **5a**, Fig. A4 in Supplementary material), and their ratio is independent of the scan rate, indicating a diffusion-controlled process.

The second oxidation wave (O2) is due to an irreversible oxidation of the aniline unit of these molecules. A study of the

cyclovoltammetry of *N*-alkylanilines [53–55] showed that these compounds undergo irreversible anodic oxidation, producing a single oxidation wave on the first scan. Upon reversal of the scan three cathodic waves are obtained (at the potentials between 0.2 and 0.5 V). In the subsequent anodic scans three anodic waves appeared at the corresponding potentials, making up together with the cathodic ones three reversible couples. It was demonstrated that they belong to the products obtained from the species formed by the anodic oxidation of anilines [53–55]. We assumed that the lack of such type of waves in the cyclovoltammograms of compounds **5a–n** is a consequence of their accidental overlapping with the waves belonging to the ferrocene unit. In order to confirm

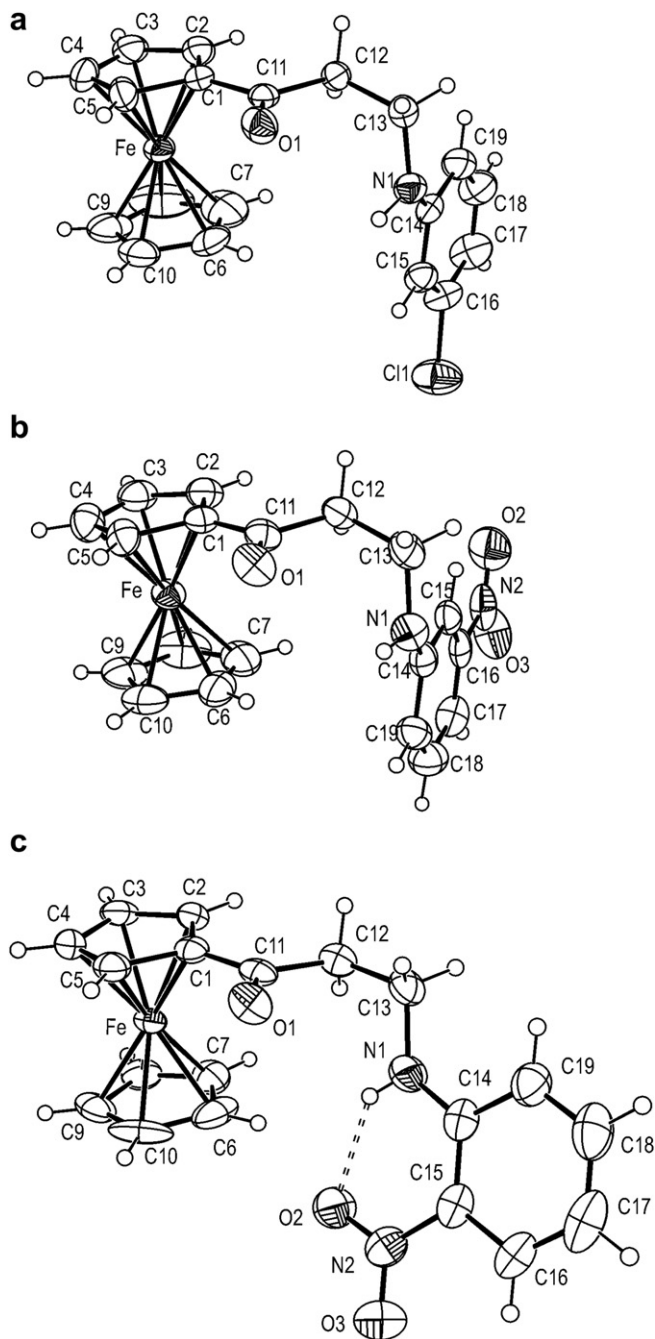


Fig. 1. The molecular structure of **5j** (a), **5m** (b) and **5l** (c; N1–H...O2 is labeled by dashed lines) with the atom numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

Table 2
Selected bond lengths and angles for **5j**, **5m** and **5l**.

	5j	5m	5l
Bond lengths (Å)			
O1–C11	1.223(6)	1.220(6)	1.218(6)
N1–C14	1.380(8)	1.358(7)	1.351(8)
N1–C13	1.440(7)	1.454(7)	1.452(8)
C1–C11	1.462(7)	1.457(8)	1.459(8)
C11–C12	1.497(7)	1.514(8)	1.507(8)
C12–C13	1.519(7)	1.523(8)	1.519(8)
C16–Cl	1.731(6)		
C–N2		1.470(8)	1.440(9)
N2–O2		1.217(7)	1.237(7)
N2–O3		1.237(7)	1.223(7)
Bond angles (°)			
O1–C11–C1	122.3(5)	122.3(6)	121.6(5)
O1–C11–C12	120.4(5)	121.4(5)	120.4(6)
C1–C11–C12	117.2(5)	116.3(5)	117.9(5)
C11–C12–C13	113.7(4)	112.7(5)	113.2(5)
N1–C13–C12	113.6(5)	113.8(5)	109.6(5)
C14–N1–C13	122.8(5)	123.3(5)	124.6(6)

it, 4-(phenylamino)butan-2-one (**6**) was synthesized and its electrochemical properties investigated by cyclic voltammetry subject to the same conditions. As depicted in Fig. 3, this compound exhibited only one oxidation wave in the first cycle (Fig. 3A, solid curve), but three in the second one (curve b). However, when acetylferrocene was added, these waves overlapped with the electrode response of acetylferrocene (curve c), and we find this to be sufficient evidence to back up the above statements.

2.5. Biology

Medicinal chemists are open to the inclusion of ferrocene into their drug design strategies because of the novelty introduced by its presence. Previous workers [56–58] have found that certain Mannich bases possessed *in vitro* antimicrobial activity. Chatten et al. [59] have shown that besides the difference in amine moieties, the substituents in phenyl ketones also exert an influence on

Table 3
Geometrical parameters (Å, °) of hydrogen bonds and selected C–H...O interactions for **5j**, **5m** and **5l**. The C–H...O interactions are given if H...O distance is shorter than 2.7 Å and C–H...O angle is larger than 100°.

D–H...A	D–H	D...A	H...A	D–H...A
5j				
C4–H4...N1 ⁱ	0.93	3.559(7)	2.69	156
N1–H1N...O1 ⁱⁱ	0.91(6)	3.020(7)	2.14(6)	164(4)
C7–H7...Cl1 ⁱⁱⁱ	0.93	3.625(13)	2.87	139
Symmetry codes: (i) $x - 1, +y + 1, +z$; (ii) $-x + 1, -y + 1, -z + 1$; (iii) $-x + 1, -y + 1, -z + 2$				
5m				
C9–H9...O2 ⁱ	0.93	3.443(10)	2.66	143
C4–H4...O3 ^l	0.93	3.272(10)	2.65	125
N1–H1N...O1 ⁱⁱ	0.73(4)	3.142(7)	2.46(5)	156(5)
C19–H19...O1 ⁱⁱ	0.93	3.388(7)	2.64	138
Symmetry codes: (i) $-x + 1, -y + 1, -z + 1$; (ii) $-x + 2, -y + 1, -z$				
5l				
N1–H1N...O1 ⁱ	0.76(8)	2.984(8)	2.70(8)	105(6)
N1–H1N...O2 ^l	0.76(8)	2.625(8)	2.01(7)	139(7)
C6–H6...O2 ^l	0.93	3.469(10)	2.63	150
C16–H16...O3 ^l	0.93	2.662(11)	2.34	100
C2–H2...O1 ⁱⁱ	0.93	3.352(7)	2.57	142
C9–H9...O3 ⁱⁱⁱ	0.93	3.373(9)	2.67	133
C12–H12a...O1 ^{iv}	0.97	3.130(8)	2.44	128
Symmetry codes: (i) x, y, z ; (ii) $x + 1, +y, +z$; (iii) $-x + 1, +y + 1/2, -z - 1/2$; (iv) $x + 1/2, -y + 1/2 + 2, -z$				

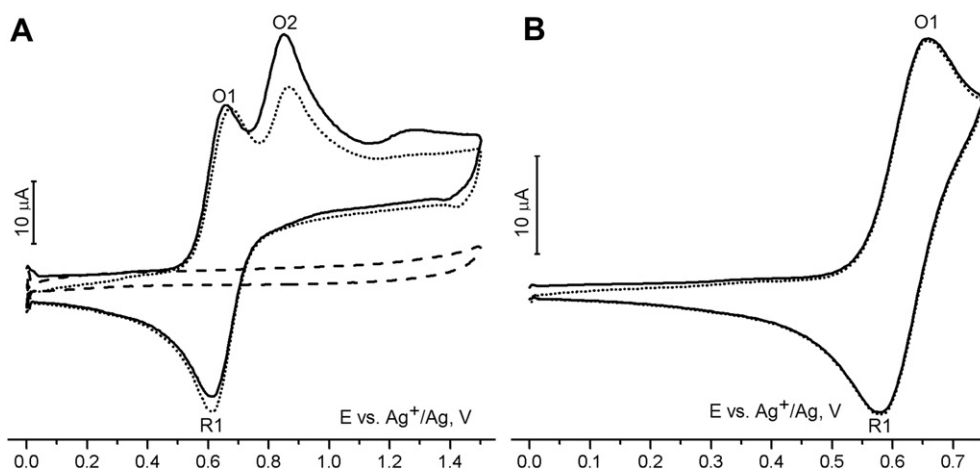


Fig. 2. Cyclic voltammograms of **5a** at the glassy carbon electrode (2 mm diameter) by a 0.1 V s^{-1} scan rate in a 0.1 M acetonitrile solution of LiClO_4 : A) up to 1.5 V (dashed curve – the electrolyte, solid curve – first scan, dotted curve – second scan) and B) up to 0.75 V (solid curve – first scan, dotted curve – second scan).

activities. These observations together with the fact that ferrocene is widely regarded as a substitute for the aromatic benzene ring prompted the preparation and testing of the antibacterial activity of Mannich products containing a ferrocene system as a part of the ketone moiety. The minimum inhibitory concentration (MIC) of the synthesized compounds **5a–n** was measured against growth of six bacteria (three Gram-positive and three Gram-negative) that were chosen to represent the major types of bacteria associated with human disease. The results of these studies and those of minimal bactericidal activity (MBC) are presented in Table 5 as the averages of multiple determinations. The tested bacteria were generally sensitive to these compounds, and as shown in Table 5, the values of MIC for compounds **5a–n** varied between 0.02 and 12.50 mg/ml. Growth inhibition of the bacteria was observed for all of the compounds early in the incubation period but the test organism overgrew the inhibition zones within 48 h as reflected in the high differences in the obtained MIC and MBC values. The best results (Table 5) were obtained against a Gram-negative bacterium and an important human pathogen, *Staphylococcus aureus* (MIC values 0.02–0.10 mg/ml), but most of the compounds exhibited activity at least one hundred fold lower than Tetracycline against both Gram-positive and negative bacteria (although the latter seem to be more susceptible to the compounds). Infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* are often difficult to treat chemotherapeutically because of the unusually high resistance of the organism to most antimicrobial drugs [60,61] and because resistance to other drugs may

evolve rapidly [61]. Therefore, it was not surprising that this organism was the most resistant to nearly all of the compounds studied. When comparing the activity of the herein synthesized Mannich bases, in general, compounds having an electron-acceptor functionality (**5f–n**) appeared not to be more or less effective in inhibiting the growth of all bacteria than compounds possessing a electron-donating substituent or no substituent at all (**5a–e**). A similar stands for the sets of three regioisomeric compounds (differing only in the position of the substituent on the benzene ring), e.g. **5b–d**, since they had a mutually very similar antibacterial effect as well. It was tempting to assume that the steric effects could prevent the *ortho* isomers from interacting with the receptor of the test organisms, however, the differences in potency usually ascribed to substituents at the various positions in the benzene ring have not been found. The other parts of the molecule seem to have a much more important contribution to the activities observed. Some Mannich bases derived from the corresponding acetophenones (analogous to the currently prepared ferrocene derivatives) were found to possess significant antimicrobial activity [62] (e.g. in a disk diffusion assay [62], 1-phenyl-3-(phenylamino)propan-1-one, the analog of compound **5a**, inhibited the growth of *Escherichia coli* with a zone of 15 mm in diameter, while at the same dose per disk the antibiotic ofloxacin had a zone of 22 mm). Since ferrocene is electron donating ($\sigma_{\text{para ferrocene}} -0.18$ compared to $\sigma_{\text{para phenyl}} 0.01$) and electron donation to the ketone can occur, one can take this as a possible cause of the decrease in activity in the case of the metallocene containing compounds.

Table 4

Peak potentials obtained by cyclic voltammetry of the Mannich bases **5a–n** at the glassy carbon electrode (2 mm diameter) by a 0.1 V s^{-1} scan rate in a 0.1 M acetonitrile solution of LiClO_4 .

Compound	O1 (mV)	O2 (mV)	R (mV)
5a	665	851	620
5b	653	803	598
5c	653	784	613
5d	693	693	604
5e	662	830	604
5f	647	992	601
5g	644	983	595
5h	638	861	598
5i	647	1031	595
5j	647	1007	595
5k	662	952	610
5l	659	1373	595
5m	650	1166	610
5n	653	1361	592

3. Conclusion

In conclusion, we described herein an easily performable procedure for the synthesis of *N*-aryl-3-amino-1-ferrocenylpropan-1-ones via an aza-Michael addition of the corresponding aromatic amines to acryloylferrocene in good to excellent yields. We unambiguously showed that both, the catalyst (montmorillonite K-10) and the microwave irradiation play an important role in this synthesis. The procedure requires short reaction times, and employs an environmentally friendly, as well as cheap catalyst.

A trait worth noting of the ^1H NMR spectra of the synthesized β -aminoketones, possessing electron-withdrawing substituents in the *ortho*- and *meta*-positions of the aniline moiety of the molecules, was the occurrence of coupling of the NH protons with those of the adjacent CH_2 group, indicating a slow NH exchange on the NMR time scale. The $\text{N}-\text{CH}_2$ signals appeared as quartets from

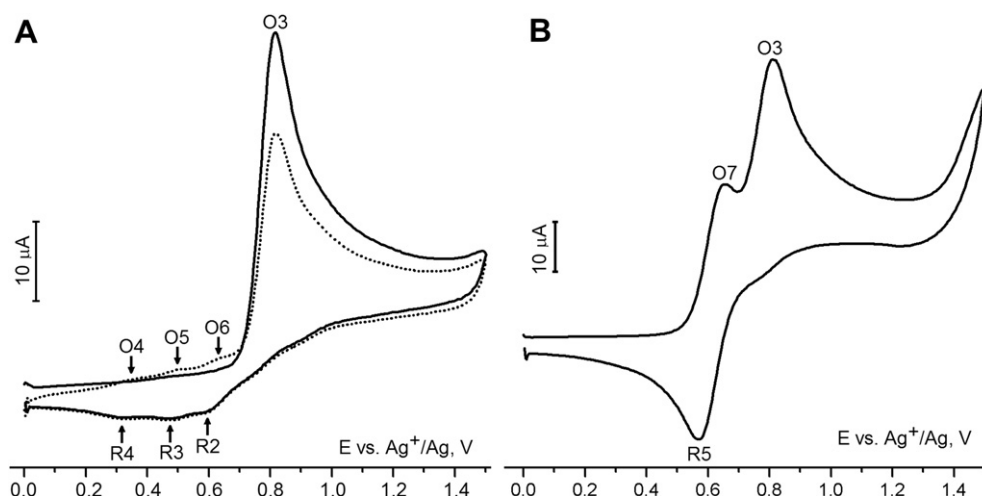


Fig. 3. Cyclic voltammograms of 3 mM solution of 4-(phenylamino)butan-2-one (**6**) at the glassy carbon electrode (2 mm diameter) by a 0.1 V s^{-1} scan rate in a 0.1 M acetonitrile solution of LiClO_4 : A) without acetylferrocene (solid curve – first scan, dotted curve – second scan) and B) with 3 mM acetylferrocene (first scan).

accidental equivalence of the vicinal HN-CH_2 and $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ couplings. Such coupling that appears to be in connection with the acidity and/or intramolecular hydrogen bonding was not observed for the benzene analogs or for the compounds having electron-donating or *para*-electron-withdrawing substituents.

The structure of three compounds was unequivocally corroborated by single-crystal X-ray analysis. Besides some conformational similarity in molecular structure of all three compounds, two of them with NO_2 substituent at the phenyl ring show different orientation of the phenyl ring regarding to the rest of molecule. The ferrocene compound with NO_2 in the *ortho* position forms strong $\text{N-H}\cdots\text{O}$ intramolecular hydrogen bond while other two compounds use the same N-H donor group for formation of geometrically similar centrosymmetric dimers.

All of the compounds appeared to have broad-spectrum effect on Gram-negative and Gram-positive bacteria, although the degree

of inhibition varied. A notable exception to the generally medium-low activity is shown by the fact that all compounds inhibited best *S. aureus*. The introduction of either an electron-donating or acceptor group in the *ortho* position to the phenyl resulted in no alteration in activity.

4. Experimental section

4.1. General remarks

All chemicals were commercially available and used as received, except that the solvents were purified by distillation. Chromatographic separations were carried out using silica gel 60 (Merck, 230–400 mesh ASTM), whereas silica gel 60 on Al plates, layer thickness 0.2 mm (Merck) was used for TLC. Melting points (uncorrected) were determined on a Mel-Temp capillary melting

Table 5

Minimal inhibitory (MIC) and minimal bactericidal concentrations (MBC) of the synthesized Mannich bases **5a–n**.

	Compound (mg/ml)														T
	5a	5b	5c	5d	5e	5f	5g	5h	5i	5j	5k	5l	5m	5n	
<i>Gram (-) bacterial strains</i>															
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922															
MIC	0.78	0.39	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78	0.20	0.39	0.78	0.39	0.39	1.56	0.39	1.56
MBC	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	12.50	25.00	25.00	1.56
<i>Salmonella enterica</i> ATCC 13076															
MIC	0.78	6.25	1.56	1.56	0.78	1.56	12.50	0.20	0.78	1.56	0.39	0.39	0.78	0.39	3.12
MBC	12.50	50.00	25.00	12.50	12.50	12.50	50.00	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50	3.12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853															
MIC	1.56	0.78	1.56	3.12	3.12	3.12	3.12	3.12	1.56	3.12	3.12	1.56	1.56	0.78	3.12
MBC	25.00	25.00	12.50	25.00	12.50	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	3.12
<i>Gram (+) bacterial strains</i>															
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538															
MIC	0.02	0.02	0.10	0.02	0.02	0.05	0.10	0.02	0.10	0.10	0.05	0.10	0.10	0.02	0.09
MBC	3.12	3.12	6.25	3.12	3.12	3.12	6.25	3.12	6.25	6.25	3.12	6.25	6.25	3.12	0.09
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 10876															
MIC	0.39	1.56	3.12	0.10	1.56	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39	1.56
MBC	25.00	50.00	50.00	12.50	25.00	12.50	12.50	25.00	25.00	25.00	12.50	25.00	12.50	12.50	1.56
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 19404															
MIC	0.39	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.39	0.39	0.20	0.20	0.20	0.39	0.39	0.20	1.56
MBC	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50	25.00	6.25	6.25	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50	12.50	1.56

T, Tetracycline ($\mu\text{g/ml}$).

points apparatus, model 1001. The ^1H and ^{13}C NMR spectra of the samples in CDCl_3 were recorded on a Varian Gemini (200 MHz) spectrometer. Chemical shifts are expressed in δ (ppm), relative to residual solvent protons as the internal standard (CDCl_3 : 7.26 ppm for ^1H and 77 ppm for ^{13}C). Cyclic voltammetry experiments were performed at room temperature under argon in a three-electrode cell using an Autolab potentiostat (PGSTAT 302N). The working electrode was a glassy carbon disk (2 mm diameter). The counter electrode was a platinum wire, and a silver wire was used as the reference electrode. IR measurements were carried out with a Perkin–Elmer FTIR 31725-X spectrophotometer. Microanalysis of carbon, hydrogen and nitrogen was carried out with a Carlo Erba 1106 microanalyser; their results agreed favorably with the calculated values. The reactions (microwave assisted syntheses) were performed by placing the teflon quivet with the reagents without a solvent in a closed reactor equipped with pressure and temperature control units and irradiating inside the cavity of a MicroSynth (Milestone) according to the following parameters: power 500 W, 5 min.

4.2. Acryloylferrocene (**3**)

Anhydrous AlCl_3 (2.0 g, 15 mmol) was suspended in a cooled solution (an ice bath) of 2.8 g (15 mmol) of ferrocene (**1**) and 1.9 g (15 mmol) of 3-chloropropionyl chloride in 100 ml of dry dichloromethane, and the obtained mixture stirred for 5 h. The mixture was quenched with water (100 ml), filtered off (Buchner funnel), and the organic layer was separated. The water layer was extracted with two additional 30 ml portions of dichloromethane, the combined organic layers were washed with saturated solution of NaHCO_3 and the solvent distilled off. The crude product was redissolved in toluene, passed through a short column of silica, and the toluene evaporated. The solid residue was placed in a solution of 1.5 g of CH_3COOK in 100 ml of ethanol and refluxed for 2.5 h. After that the ethanol was evaporated, the residue extracted with dichloromethane and the obtained solution dried over anhydrous Na_2SO_4 . Flash chromatography ($\text{SiO}_2/\text{toluene}$) gave 2.41 g (~ 10.5 mmol; $\sim 67\%$ based on ferrocene) of pure acryloylferrocene (**3**). The spectral data of **3** were in agreement with the literature ones [63].

4.3. General procedure for the synthesis of Mannich bases **5a–n**

Acryloylferrocene (**3**, 1 mmol), the corresponding amine (**4a–n**, 2 mmol) and 100 mg of montmorillonite K-10 were well mixed and irradiated in a microwave oven for 5 min at (500 W). The reaction mixture was extracted with dichloromethane (30 ml), the solvent evaporated and the crude product purified by flash chromatography (SiO_2). Amines were eluted with toluene, whereas ketone **3** and the target Mannich bases **5a–n** were separated by using of a mixed solvent (*n*-hexane/ethyl acetate = 9:1, v/v) as the eluent. In all cases the complete excess of the amines was recovered. The spectral data of compounds **5a–n** follow.

4.3.1. 1-Ferrocenyl-3-(phenylamino)propan-1-one (**5a**)

m.p. 106 °C; IR: ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3358, 3085, 2933, 1655, 1603, 1515, 1498, 1456, 1401, 1274, 1069, 825, 746, 695; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.30–7.10 (m, 2H, Ar), 6.78–6.58 (m, 3H, Ar), 4.76 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H, Fc), 4.49 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H, Fc), 4.21 (brs, 1H, NH), 4.11 (s, 5H, Fc), 3.57 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, N– CH_2), 3.01 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CO– CH_2); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 203.4 (CO), 147.6 (Ar), 129.2 (Ar), 117.4 (Ar), 112.9 (Ar), 78.7 (Fc), 72.3 (Fc), 69.7 (Fc), 69.1 (Fc), 38.5 (N–C), 38.0 (C–C); Anal. Calcd. ($\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FeNO}$): C, 68.49; H, 5.75; N, 4.20; Found: C, 68.51; H, 5.71; N, 4.23.

4.3.2. 1-Ferrocenyl-3-(*o*-tolylamino)propan-1-one (**5b**)

m.p. 112 °C; IR: ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3393, 3098, 2918, 1668, 1603, 1503, 1457, 1408, 1260, 1068, 826, 754; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.25–6.98 (m, 2H, Ar), 6.76–6.59 (m, 2H, Ar), 4.76 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H, Fc), 4.49 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H, Fc), 4.14 (brs, 1H, NH), 4.10 (s, 5H, Fc), 3.69–3.54 (m, 2H, N– CH_2), 3.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CO– CH_2), 2.13 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 203.5 (CO), 145.6 (Ar), 130.2 (Ar), 127.0 (Ar), 122.4 (Ar), 117.0 (Ar), 109.5 (Ar), 78.7 (Fc), 72.3 (Fc), 69.7 (Fc), 69.1 (Fc), 38.6 (N–C), 38.1 (C–C), 17.4 (CH_3); Anal. Calcd. ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FeNO}$): C, 69.18; H, 6.10; N, 4.03; Found: C, 69.19; H, 6.13; N, 3.99.

4.3.3. 1-Ferrocenyl-3-(*m*-tolylamino)propan-1-one (**5c**)

m.p. 121 °C; IR: ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3349, 3082, 2934, 1655, 1603, 1457, 1404, 1281, 1265, 1106, 826, 773; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.18–6.92 (m, 1H, Ar), 6.59–6.48 (m, 3H, Ar), 4.75 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H, Fc), 4.48 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H, Fc), 4.13 (brs, 1H, NH), 4.11 (s, 5H, Fc), 3.55 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, N– CH_2), 2.99 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CO– CH_2), 2.27 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 2034 (CO), 147.6 (Ar), 138.9 (Ar), 129.1 (Ar), 118.3 (Ar), 113.8 (Ar), 110.1 (Ar), 78.7 (Fc), 72.2 (Fc), 69.7 (Fc), 69.1 (Fc), 38.6 (N–C), 38.1 (C–C), 21.5 (CH_3); Anal. Calcd. ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FeNO}$): C, 69.18; H, 6.10; N, 4.03; Found: C, 69.17; H, 6.07; N, 4.04.

4.3.4. 1-Ferrocenyl-3-(*p*-tolylamino)propan-1-one (**5d**)

m.p. 73 °C; IR: ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3351, 3090, 2918, 1656, 1618, 1521, 1456, 1401, 1273, 1070, 824, 807; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar), 4.74 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H, Fc), 4.47 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H, Fc), 4.10 (s, 5H, Fc), 4.06 (brs, 1H, NH), 3.53 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, N– CH_2), 2.98 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CO– CH_2), 2.22 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 203.4 (CO), 145.3 (Ar), 129.7 (Ar), 126.5 (Ar), 113.1 (Ar), 78.7 (Fc), 72.2 (Fc), 69.7 (Fc), 69.0 (Fc), 38.9 (N–C), 38.1 (C–C), 20.2 (CH_3); Anal. Calcd. ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{FeNO}$): C, 69.18; H, 6.10; N, 4.03; Found: C, 69.20; H, 6.10; N, 4.05.

4.3.5. 1-Ferrocenyl-3-(mesitylamino)propan-1-one (**5e**)

m.p. 86 °C; IR: ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3378, 3094, 2940, 1655, 1485, 1456, 1376, 1310, 1243, 1021, 821; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 6.82 (s, 2H, Ar), 4.77 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H, Fc), 4.48 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H, Fc), 4.18 (s, 5H, Fc), 3.62 (brs, 1H, NH), 3.25 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, N– CH_2), 2.97 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H, CO– CH_2), 2.31 (s, 6H, *o*- CH_3), 2.22 (s, 3H, *p*- CH_3); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 203.9 (CO), 143.3 (Ar), 131.2 (Ar), 130.0 (Ar), 129.2 (Ar), 78.7 (Fc), 72.2 (Fc), 69.7 (Fc), 69.1 (Fc), 43.1 (N–C), 39.7 (C–C), 20.5 (*p*- CH_3), 18.1 (*o*- CH_3); Anal. Calcd. ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FeNO}$): C, 70.41; H, 6.71; N, 3.73; Found: C, 70.40; H, 6.70; N, 3.75.

4.3.6. 1-Ferrocenyl-3-(2-fluorophenylamino)propan-1-one (**5f**)

m.p. 89 °C; IR: ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3383, 3096, 2903, 1665, 1619, 1529, 1402, 1261, 1190, 824, 735; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.13–6.50 (m, 4H, Ar), 4.77 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H, Fc), 4.50 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H, Fc), 4.37 (brs, 1H, NH), 4.12 (s, 5H, Fc), 3.71–3.48 (brq, 2H, N– CH_2), 3.02 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CO– CH_2); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 202.9 (CO), 151.7 ($J_{\text{CF}} = 238.8$ Hz, Ar), 136.2 ($J_{\text{CF}} = 11.5$ Hz, Ar), 124.5 ($J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz, Ar), 116.7 ($J_{\text{CF}} = 7.0$ Hz, Ar), 114.6 ($J_{\text{CF}} = 18.5$ Hz, Ar), 111.9 ($J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz, Ar), 78.7 (Fc), 72.4 (Fc), 69.7 (Fc), 69.1 (Fc), 38.2 (N–C), 38.1 (C–C); Anal. Calcd. ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FeNO}$): C, 64.98; H, 5.17; N, 3.99; Found: C, 64.99; H, 5.20; N, 4.01.

4.3.7. 1-Ferrocenyl-3-(3-fluorophenylamino)propan-1-one (**5g**)

m.p. 124 °C; IR: ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3362, 3098, 2945, 1654, 1622, 1499, 1457, 1399, 1261, 1154, 1072, 840, 823, 755, 686; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.20–7.01 (m, 1H, Ar), 6.48–6.28 (m, 3H, Ar), 4.77 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H, Fc), 4.51 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H, Fc), 4.39 (brs, 1H, NH), 4.12 (s, 5H, Fc), 3.63–3.46 (brq, 2H, N– CH_2), 3.01 (t, $J = 6.0$ Hz,

2H, CO–CH₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 203.3 (CO), 164.2 (*J*_{CF} = 242.8 Hz, Ar), 149.5 (*J*_{CF} = 10.6 Hz, Ar), 130.4 (*J*_{CF} = 10.2 Hz, Ar), 108.9 (*J*_{CF} = 2.3 Hz, Ar), 103.8 (*J*_{CF} = 21.6 Hz, Ar), 99.3 (*J*_{CF} = 25.3 Hz, Ar), 78.6 (Fc), 72.4 (Fc), 69.8 (Fc), 69.1 (Fc), 38.4 (N–C), 37.8 (C–C); Anal. Calcd. (C₁₉H₁₈FFeNO): C, 64.98; H, 5.17; N, 3.99; Found: C, 64.95; H, 5.17; N, 4.00.

4.3.8. 1-Ferrocenyl-3-(4-fluorophenylamino)propan-1-one (5h)

m.p. 127 °C; IR: ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 3399, 3102, 2911, 1664, 1521, 1461, 1400, 1219, 1050, 818, 785; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.97–6.82 (m, 2H, Ar), 6.66–6.54 (m, 2H, Ar), 4.76 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, Fc), 4.51 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, Fc), 4.12 (brs, 1H, NH), 4.12 (s, 5H, Fc), 3.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, N–CH₂), 3.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CO–CH₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 203.4 (CO), 155.9 (*J*_{CF} = 235.1 Hz, Ar), 144.1 (*J*_{CF} = 1.5 Hz, Ar), 115.7 (*J*_{CF} = 22.3 Hz, Ar), 113.9 (*J*_{CF} = 7.4 Hz, Ar), 103.8 (*J*_{CF} = 21.6 Hz, Ar), 99.3 (*J*_{CF} = 25.3 Hz, Ar), 78.7 (Fc), 72.4 (Fc), 69.8 (Fc), 69.1 (Fc), 39.3 (N–C), 37.9 (C–C); Anal. Calcd. (C₁₉H₁₈FFeNO): C, 64.98; H, 5.17; N, 3.99; Found: C, 65.00; H, 5.21; N, 3.97.

4.3.9. 3-(2-Chlorophenylamino)-1-ferrocenylpropan-1-one (5i)

m.p. 108 °C; IR: ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 3418, 3096, 2921, 1675, 1599, 1504, 1456, 1410, 1325, 1256, 1025, 823, 750; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.10 (m, 2H, Ar), 6.82–6.55 (m, 2H, Ar), 4.77 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, Fc), 4.77 (brs, 1H, NH), 4.50 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, Fc), 4.12 (s, 5H, Fc), 3.64 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H, N–CH₂), 3.03 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CO–CH₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 202.7 (CO), 143.5 (Ar), 129.3 (Ar), 127.8 (Ar), 119.4 (Ar), 117.3 (Ar), 110.9 (Ar), 78.7 (Fc), 72.4 (Fc), 69.8 (Fc), 69.2 (Fc), 38.1 (N–C), 38.1 (C–C); Anal. Calcd. (C₁₉H₁₈ClFeNO): C, 62.07; H, 4.93; N, 3.81; Found: C, 62.03; H, 4.94; N, 3.78.

4.3.10. 3-(3-Chlorophenylamino)-1-ferrocenylpropan-1-one (5j)

m.p. 121 °C; IR: ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 3353, 3086, 2930, 1654, 1596, 1487, 1456, 1400, 1275, 1248, 1073, 822, 758; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.14–7.00 (m, 1H, Ar), 6.72–6.45 (m, 3H, Ar), 4.76 (t,

J = 1.9 Hz, 2H, Fc), 4.50 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, Fc), 4.36 (brs, 1H, NH), 4.12 (s, 5H, Fc), 3.61–3.46 (brq, 2H, N–CH₂), 3.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CO–CH₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 203.2 (CO), 148.8 (Ar), 135.0 (Ar), 130.2 (Ar), 117.2 (Ar), 112.2 (Ar), 111.4 (Ar), 78.6 (Fc), 72.4 (Fc), 69.7 (Fc), 69.1 (Fc), 38.3 (N–C), 37.8 (C–C); Anal. Calcd. (C₁₉H₁₈ClFeNO): C, 62.07; H, 4.93; N, 3.81; Found: C, 62.05; H, 4.96; N, 3.80.

4.3.11. 3-(4-Chlorophenylamino)-1-ferrocenylpropan-1-one (5k)

m.p. 51 °C; IR: ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 3344, 3092, 2933, 1658, 1596, 1509, 1493, 1456, 1396, 1273, 1088, 1066, 824, 799; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.19–7.01 (m, 2H, Ar), 6.65–6.50 (m, 3H, Ar), 4.75 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, Fc), 4.50 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, Fc), 4.24 (brs, 1H, NH), 4.11 (s, 5H, Fc), 3.52 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, N–CH₂), 2.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, CO–CH₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 203.3 (CO), 146.2 (Ar), 129.0 (Ar), 121.8 (Ar), 113.9 (Ar), 78.6 (Fc), 72.4 (Fc), 69.7 (Fc), 69.1 (Fc), 38.7 (N–C), 37.8 (C–C); Anal. Calcd. (C₁₉H₁₈ClFeNO): C, 62.07; H, 4.93; N, 3.81; Found: C, 62.10; H, 4.94; N, 3.79.

4.3.12. 1-Ferrocenyl-3-(2-nitrophenylamino)propan-1-one (5l)

m.p. 96 °C; IR: ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 3377, 3116, 2935, 1661, 1617, 1568, 1508, 1457, 1399, 1263, 1238, 1149, 823, 743; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.42–8.11 (m, 2H, NH and Ar), 7.60–7.40 (m, 1H, Ar), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar), 6.75–6.59 (m, 1H, Ar), 4.80 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, Fc), 4.53 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, Fc), 4.17 (s, 5H, Fc), 3.76 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, N–CH₂), 3.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CO–CH₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 201.5 (CO), 145.0 (Ar), 136.1 (Ar), 126.9 (Ar), 115.3 (Ar), 113.4 (Ar), 78.3 (Fc), 72.5 (Fc), 69.7 (Fc), 69.1 (Fc), 38.3 (N–C), 37.6 (C–C); Anal. Calcd. (C₁₉H₁₈FeN₂O₃): C, 60.34; H, 4.80; N, 7.41; Found: C, 60.30; H, 4.81; N, 7.41.

4.3.13. 1-Ferrocenyl-3-(3-nitrophenylamino)propan-1-one (5m)

m.p. 91 °C; IR: ν_{max} (KBr)/cm⁻¹ 3329, 3098, 2956, 1656, 1620, 1526, 1456, 1347, 1265, 1238, 826, 782; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.60–7.40 (m, 2H, Ar), 7.36–7.21 (m, 1H, Ar), 7.36–7.21 (m, 1H, Ar), 6.98–6.85 (m, 1H, Ar), 4.78 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H, Fc), 4.71 (brs, 1H, NH),

Table 6
Crystallographic data for **5j**, **5m** and **5l**.

Identification code	5j	5m	5l
Empirical formula	C ₁₉ H ₁₈ ClFeNO	C ₁₉ H ₁₈ FeN ₂ O ₃	C ₁₉ H ₁₈ FeN ₂ O ₃
Formula weight	367.64	378.20	378.20
Color, crystal shape	Dark-orange, prism	Dark-orange, plate	Dark-orange, prism
Crystal size (mm ³)	0.32 × 30 × 25	0.36 × 0.31 × 0.10	0.28 × 0.25 × 0.23
Temperature (K)	293(2)	293(2)	293(2)
Wavelength (Å)	0.71073	0.71073	0.71073
Crystal system	Triclinic	Triclinic	Orthorhombic
Space group	<i>P</i> – 1	<i>P</i> – 1	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>Unit cell dimensions</i>			
<i>a</i> (Å)	7.5449(7)	9.109(3)	5.8295(7)
<i>b</i> (Å)	9.7317(8)	9.659(2)	13.6390(18)
<i>c</i> (Å)	12.5382(11)	11.242(3)	21.231(4)
α (°)	88.912(7)	65.53(3)	90
β (°)	76.107(8)	72.79(2)	90
γ (°)	69.330(12)	84.94(4)	90
<i>V</i> (Å ³)	833.96(13)	859.3(4)	1688.0(4)
<i>Z</i>	2	2	4
<i>D</i> _{calc} (Mg/m ³)	1.464	1.462	1.488
μ (mm ⁻¹)	1.067	0.898	0.914
θ range for data collection (°)	3.03–28.97	2.98–28.92	3.14–29.03
Reflections collected	6698	5930	5237
Independent reflections, <i>R</i> _{int}	3803, 0.0458	3877, 0.1109	3564, 0.0470
Completeness (%) to θ = 26.32°	99.6	99.7	99.8
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data/restraints/parameters	3803/0/212	3877/0/230	3564/0/230
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.090	0.992	1.052
Final <i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0889/0.1997	0.0853/0.1856	0.0683/0.1349

4.53 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H, Fc), 4.13 (s, 5H, Fc), 3.70–3.54 (brq, 2H, N–CH₂), 3.05 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, CO–CH₂); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 203.3 (CO), 148.6 (Ar), 147.6 (Ar), 129.8 (Ar), 119.2 (Ar), 111.9 (Ar), 105.9 (Ar), 78.4 (Fc), 72.6 (Fc), 69.8 (Fc), 69.2 (Fc), 38.4 (N–C), 37.7 (C–C); Anal. Calcd. (C₁₉H₁₈FeN₂O₃): C, 60.34; H, 4.80; N, 7.41; Found: C, 60.32; H, 4.84; N, 7.43.

4.3.14. 1-Ferrocenyl-3-(4-nitrophenylamino)propan-1-one (5n)

m.p. 189–190 °C; IR: ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3356, 3107, 2907, 1653, 1604, 1501, 1471, 1319, 1115, 832, 754; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, Ar), 6.61 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, Ar), 4.79 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H, Fc), 4.58 (t, $J = 1.9$ Hz, 2H, Fc), 4.14 (s, 5H, Fc), 3.74 (brs, 1H, NH), 3.66 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, N–CH₂), 3.07 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, CO–CH₂). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 204.0 (CO), 153.5 (Ar), 137.5 (Ar), 126.8 (Ar), 111.0 (Ar), 78.3 (Fc), 73.2 (Fc), 70.1 (Fc), 69.5 (Fc), 38.0 (N–C), 38.0 (C–C); Anal. Calcd. (C₁₉H₁₈FeN₂O₃): C, 60.34; H, 4.80; N, 7.41; Found: C, 60.33; H, 4.82; N, 7.38.

4.4. X-ray crystallography

Single-crystal diffraction data for **5j**, **5l** and **5m** were collected on a Oxford Diffraction Xcalibur Sapphire3 Gemini diffractometer equipped with Mo K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å) at room temperature. Data were processed with CrysAlis software [64] with multi-scan absorption corrections applied using SCALE3 ABSPACK [64]. All three crystal structures were solved with SHELXS [65] and refined using SHELXL [65].

The H1n atom attached to N1 was located by difference Fourier synthesis and refined isotropically. All other H atoms were placed at geometrically calculated positions with the C–H distances fixed to 0.93 from C(sp²); 0.97 and 0.98 Å from methylene and methine C(sp³), respectively. The corresponding isotropic displacement parameters of the hydrogen atoms were equal to 1.2U_{eq} and 1.5U_{eq} of the parent C(sp²) and C(sp³), respectively.

A summary of crystallographic data is given in Table 6. Figures were produced using ORTEP-3 [66] and MERCURY, Version 2.4 [67]. The software used for the preparation of the materials for publication: WinGX [68], PLATON [69], PARST [70].

4.5. Biology

4.5.1. Test microorganisms

The synthesized Mannich bases **5a–n** were tested against a panel of microorganisms (American Type Culture Collection strains), including Gram-positive *S. aureus* ATCC 6538, *Bacillus cereus* ATCC 10876, *Clostridium perfringens* ATCC 19404, Gram-negative *Salmonella enterica* ATCC 13076, *E. coli* ATCC 25922 and *P. aeruginosa* ATCC 27853. Bacterial strains were maintained on Nutrient agar at optimal temperature of 37 °C at the Microbiology Laboratory (Department of Biology, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš).

4.5.2. Screening of antimicrobial activity

Antimicrobial activity was evaluated using a broth microdilution method according to NCCLS (2003) [71]. Minimum inhibitory concentrations (MIC) determination was performed by a serial dilution method in 96 well microtitre plates. Bacterial species were cultured at 37 °C in Mueller Hinton agar. After 18 h of cultivation, bacterial suspensions were made in Mueller Hinton broth and their turbidity was standardized to 0.5 McFarland. Absorbance of every suspension was confirmed on a spectrophotometer (UV–VIS 1650, Shimadzu, Japan). The final density of bacterial inoculi corresponded to 5×10^5 CFU (colony forming units).

Stock solutions of the compounds **5a–n** were prepared in 10% (v/v) aqueous dimethyl sulfoxide (DMSO) in the concentration

range 0.01–50.00 mg/ml (the diluting factor 2). The bacterial inoculum was added to all wells containing the compounds in appropriate concentrations and the plates were incubated at 37 °C during 24 h. Tetracycline served as a positive control, while the solvent (10% DMSO(aq)) was used as a negative control. The DMSO solvent controls did not produce any measurable inhibition of the test organisms. Replicate tests performed with a specific dilution of a test compound on any given day were in excellent agreement and results obtained with a specific dilution of any given compound on different days were generally in close agreement. One non-inoculated well, free of the antimicrobial agents, was also included to ensure medium sterility.

Bacterial growth was visualized by adding 20 μ l of 0.5% (w/w) triphenyltetrazolium chloride (TTC) aqueous solution [72]. Minimal inhibitory concentration (MIC) was defined as the lowest concentration of the compounds **5a–n** that inhibited visible growth (red colored pellet on the bottom of the wells after the addition of TTC), while minimal bactericidal concentration (MBC) was defined as the lowest concentration of the compound that killed 99.9% of bacterial cells. To determine MBC, broth was taken from each well without any visible growth and inoculated in Mueller Hinton agar (MHA) for 24 h at 37 °C.

4.5.3. Statistical analysis

All experiments were done in triplicate and mean values are presented. In order to evaluate statistically any significant differences among mean values, a one-way ANOVA test was used. p values less than 0.05 ($p < 0.05$) were used as the significance level.

Acknowledgment

This work was supported by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia (grant 172034).

Appendix. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.jorganchem.2011.08.016.

Appendix A. Supplementary data

CCDC 827956, 827957 and 821837 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

References

- [1] A. Togni, T. Hayashi (Eds.), Ferrocenes: Homogenous Catalysts, Organic Synthesis, Material Science, VCH, Weinheim, 1995.
- [2] W.R. Cullen, J.D. Woollins, Coord. Chem. Rev. 39 (1981) 1–30.
- [3] S. Barlow, D.O. Hare, Chem. Rev. 97 (1997) 637–670.
- [4] K. Kulbaba, I. Manners, Macromol. Rapid Commun. 22 (2001) 711–724.
- [5] C. Biot, G. Glorian, L.A. Maciejewski, J.S. Brocard, J. Med. Chem. 40 (1997) 3715–3718.
- [6] D. Osella, M. Ferrali, P. Zanella, F. Laschi, M. Fontani, C. Nervid, G. Cavigliolo, Inorg. Chim. Acta 306 (2000) 42–48.
- [7] J.S. Top, A. Vessieres, R. Alberto, J. Organomet. Chem. 600 (2000) 23–36.
- [8] D.R. van Staveren, N. Metzler-Nolte, Chem. Rev. 104 (2004) 5931–5985.
- [9] E.W. Neuse, J. Inorg. Organomet. Polym. Mater. 15 (2005) 3–32.
- [10] C.S. Allardyce, A. Dorcier, C. Scolaro, P.J. Dyson, Appl. Organomet. Chem. 19 (2005) 1–10.
- [11] M. Tramontini, L. Angiolini, Mannich-Bases, Chemistry and Uses. CRC, Boca Raton, FL, 1994.
- [12] M. Tramontini, L. Angiolini, Tetrahedron 46 (1990) 1791–1831.
- [13] S. Ebel, Synthetische Arzneimittel. VCH, Weinheim, 1979.
- [14] P. Traxler, U. Trinks, E. Buchdunger, H. Mett, T. Meyer, M. Müller, U. Regenass, J. Rösel, N. Lydon, J. Med. Chem. 38 (1995) 2441–2448.
- [15] J.R. Dimmock, K.K. Sidhu, M. Chen, R.S. Reid, T.M. Allen, G.Y. Kao, G.A. Truitt, Eur. J. Med. Chem. 28 (1993) 313–322.

- [16] M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 37 (1998) 1044–1070.
- [17] P. Perlmutter, *Conjugated Addition Reactions in Organic Synthesis*. Pergamon Press, Oxford, 1992.
- [18] X. Ai, X. Wang, J. Liu, Z. Ge, T. Cheng, R. Li, *Tetrahedron* 66 (2010) 5373–5377.
- [19] A.-G. Ying, L. Liu, G.-F. Wu, G. Chen, X.-Z. Chen, W.-D. Ye, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 1653–1657.
- [20] K. De, J. Legros, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, *J. Organomet. Chem.* 74 (2009) 6260–6265.
- [21] H. Pessoa-Mahana, M. González, M. González, D. Pessoa-Mahana, R.N. Araya-Maturana, N. Ron, C. Saitz, *Arkivoc xi* (2009) 316–325.
- [22] R. Trivedi, P. Lalitha, S. Roy, *Synth. Commun.* 38 (2008) 3556–3566.
- [23] B.M. Reddy, M.K. Patil, B.T. Reddy, *Catal. Lett.* 126 (2008) 413–418.
- [24] M.L. Kantam, M. Roy, S. Roy, B. Sreedhar, R.L. De, *Catal. Commun.* 9 (2008) 2226–2230.
- [25] M.J. Bhanushali, N.S. Nandurkar, S.R. Jagtap, B.M. Bhanage, *Catal. Commun.* 9 (2008) 1189–1195.
- [26] A.V. Narsaiah, *Lett. Org. Chem.* 4 (2007) 462–464.
- [27] J.-M. Xu, Q. Wu, Q.-Y. Zhang, F. Zhang, F.X.-F. Lin, *Eur. J. Org. Chem.* (2007) 1798–1802.
- [28] K. Surendra, N.S. Krishnaveni, R. Sridhar, K.R. Rao, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 2125–2127.
- [29] M.M. Hashemi, B. Eftekhari-Sis, A. Abdollahifar, B. Khalili, *Tetrahedron* 62 (2006) 672–677.
- [30] M. Chaudhuri, K.S. Hussain, M.L. Kantam, B. Neelima, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 8329–8331.
- [31] J.-M. Yang, S.-J. Ji, D.-G. Gu, Z.-L. Shen, S.-Y. Wang, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 2989–2995.
- [32] G. Bartoli, M. Bartolacci, A. Giuliani, E. Marcantoni, M. Massaccesi, E. Torregiani, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 169–174.
- [33] M.L. Kantam, B. Neelima, C.V. Reddy, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 241 (2005) 147–150.
- [34] M.L. Kantam, V. Neeraja, B. Kavita, B. Neelima, M.K. Chaudhuri, S. Hussain, *Adv. Synth. Catal.* 347 (2005) 763–766.
- [35] L. Xu, L.-W. Li, C.-G. Xia, *Helv. Chim. Acta* 87 (2004) 1522–1526.
- [36] N.S. Shaikh, V.H. Deshpande, A.V. Bedekar, *Tetrahedron* 57 (2001) 9045–9048.
- [37] M. Vijender, P. Kishore, B. Satyanarayana, *Synth. Commun.* 37 (2007) 591–594.
- [38] G. Bartoli, M. Bosco, E. Marcantoni, M. Petrini, L. Sambri, E. Torregiani, *J. Org. Chem.* 66 (2001) 9052–9055.
- [39] L.-W. Xu, J.-W. Li, C.-G. Xia, S.-L. Zhou, X.-X. Hu, *Synlett* (2003) 2425–2427.
- [40] B.C. Ranu, S. Banerjee, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 141–143.
- [41] R. Kumar, P. Chaudhary, S. Nimesh, R. Chandra, *Green Chem.* 8 (2006) 356–358.
- [42] M. Joksović, Z. Ratković, M. Vukićević, R.D. Vukićević, *Synlett* 16 (2006) 2581–2584.
- [43] I. Damljanović, M. Čolović, M. Vukićević, D. Manojlović, N. Radulović, K. Wurst, G. Laus, Z. Ratković, M. Joksović, R.D. Vukićević, *J. Organomet. Chem.* 694 (2009) 1575–1580.
- [44] M. Joksović, V. Marković, Z.D. Juranić, T. Stanojković, L.S. Jovanović, I.S. Damljanović, K. Meszaros Szecsenyi, N. Todorović, S. Trifunović, R.D. Vukićević, *J. Organomet. Chem.* 694 (2009) 3935–3942.
- [45] I. Damljanović, M. Vukićević, N. Radulović, R. Palić, E. Ellmerrer, Z. Ratković, M. Joksović, R.D. Vukićević, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19 (2009) 1093–1096.
- [46] D. Razafimahefa, D.A. Ralambomanana, L. Hammouche, L. Péliniski, S. Lauvagie, C. Bebear, J. Brocard, J. Maugein, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 2301–2303.
- [47] D.A. Ralambomanana, D. Razafimahefa-Ramilison, A.C. Rakotohova, J. Maugein, L. Péliniski, *Bioorg. Med. Chem.* 16 (2008) 9546–9553.
- [48] M. El Arbi, P. Pigeon, S. Top, A. Rhouma, S. Aifa, A. Rebai, A. Vessières, M.-A. Plamont, G. Jaouen, *J. Organomet. Chem.* 696 (2011) 1038–1048.
- [49] L. Schwink, P. Knochel, T. Eberle, J. Okuda, *Organometallics* 17 (1998) 7–9.
- [50] A. Bartoszewicz, M. Livendahl, B. Martin-Matute, *Chem. Eur. J.* 14 (2008) 10547–10550.
- [51] K.W. Anderson, J.J. Tepe, *Tetrahedron* 58 (2002) 8475–8481.
- [52] S.V. Volkov, S.V. Kutikov, A.N. Levov, E.I. Polyakova, Le Tuan An, S.A. Soldatova, P.B. Terentiev, A.T. Soldatenkov, *Chem. Heterocycl. Compd.* 43 (2007) 1260–1268.
- [53] Z. Galus, R.N. Adams, *J. Phys. Chem.* 67 (1963) 862–866.
- [54] J. Bacon, R.N. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 6596–6599.
- [55] R. Ojani, J.-B. Raoof, B. Norouzi, *J. Mater. Sci.* 44 (2009) 4095–4103.
- [56] S.B. Britton, W.L. Nobles, *J. Am. Pharm. Assoc.* 44 (1955) 717–718.
- [57] C.C. Blanton, W.L. Nobles, *J. Pharm. Sci.* 53 (1964) 1130–1132.
- [58] E.D. Taylor, W.L. Nobles, *J. Am. Pharm. Assoc.* 49 (1960) 317–319.
- [59] L.G. Chatten, G.E. Myers, K.K. Khullar, G.A. Yager, *J. Pharm. Sci.* 60 (1971) 316–318.
- [60] S.J. Decourcy Jr., S. Mudd, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1968 (1969) 72–77.
- [61] M. Sonne, E. Jawetz, *Appl. Microbiol.* 17 (1969) 893–896.
- [62] H.S. Chouhan, S.K. Singh, N.S.H.N. Moorthy, *Asian J. Chem.* 22 (2010) 7903–7908.
- [63] O. Dogan, V. Senol, S. Zeytinci, H. Koyuncu, A. Bulut, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 430.
- [64] Oxford Diffraction, *CrysAlis CCD and CrysAlis RED Versions 1.171.32.24*. Oxford Diffraction Ltd., Abington, England, 2008.
- [65] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. A* 64 (2008) 112–122.
- [66] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 30 (1997) 565.
- [67] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Crystallogr.* 39 (2006) 453–457.
- [68] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 837–838.
- [69] A.L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.* 36 (2003) 7–13.
- [70] M. Nardelli, *J. Appl. Crystallogr.* 28 (1995) 659.
- [71] NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory Standards, Document M100-S11. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. National Committee for Clinical Laboratory Standard, Wayne, PA, USA, 2003.
- [72] N. Radulović, M. Dekić, Z. Stojanović-Radić, S. Zoranić, *Chem. Biodivers.* 7 (2010) 2783–2800.

Acta Crystallographica Section C

**Crystal Structure
Communications**

ISSN 0108-2701

Editor: **Anthony Linden**

A new polymorph of 1-ferrocenyl-3-(3-nitroanilino)propan-1-one

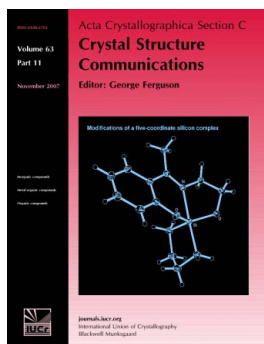
Dragana Stevanović, Anka Pejović, Sladjana B. Novaković, Goran A. Bogdanović, Vladimir Divjaković and Rastko D. Vukićević

Acta Cryst. (2012). **C68**, m37–m40

Copyright © International Union of Crystallography

Author(s) of this paper may load this reprint on their own web site or institutional repository provided that this cover page is retained. Reproduction of this article or its storage in electronic databases other than as specified above is not permitted without prior permission in writing from the IUCr.

For further information see <http://journals.iucr.org/services/authorrights.html>



Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications specializes in the rapid dissemination of high-quality studies of crystal and molecular structures of interest in fields such as chemistry, biochemistry, mineralogy, pharmacology, physics and materials science. The numerical and text descriptions of each structure are submitted to the journal electronically as a Crystallographic Information File (CIF) and are checked and typeset automatically prior to peer review. The journal is well known for its high standards of structural reliability and presentation. *Section C* publishes approximately 1000 structures per year; readers have access to an archive that includes high-quality structural data for over 10000 compounds.

Crystallography Journals **Online** is available from journals.iucr.org

A new polymorph of 1-ferrocenyl-3-(3-nitroanilino)propan-1-one

Dragana Stevanović,^a Anka Pejović,^a Sladjana B. Novaković,^{b*} Goran A. Bogdanović,^b Vladimir Divjaković^c and Rastko D. Vukićević^a

^aDepartment of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia, ^bVinča Institute of Nuclear Sciences, Laboratory of Theoretical Physics and Condensed Matter Physics, PO Box 522, 11001 Belgrade, Serbia, and ^cDepartment of Physics, Faculty of Sciences, University of Novi Sad, Trg Dositeja Obradovića 4, 21000 Novi Sad, Serbia
Correspondence e-mail: snovak@vin.bg.ac.rs

Received 14 November 2011

Accepted 8 January 2012

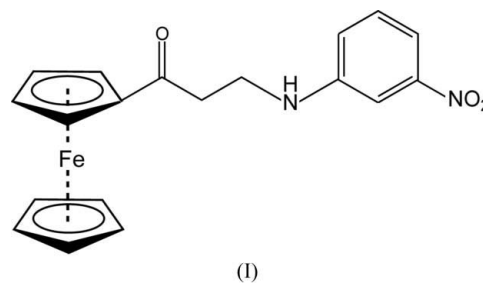
Online 14 January 2012

Recrystallization of the title compound, [Fe(C₅H₅)(C₁₄H₁₃N₂O₃)], from a mixture of *n*-hexane and dichloromethane gave the new polymorph, denoted (I), which crystallizes in the same space group (*P* $\bar{1}$) as the previously reported structure, denoted (II). The Fe–C distances in (I) range from 2.015 (3) to 2.048 (2) Å and the average value of the C–C bond lengths in the two cyclopentadienyl (Cp) rings is 1.403 (13) Å. As indicated by the smallest C–Cg1–Cg2–C torsion angle of 1.4° (Cg1 and Cg2 are the centroids of the two Cp rings), the orientation of the Cp rings in (I) is more eclipsed than in the case of (II), for which the value was 15.3°. Despite the pronounced conformational similarity between (I) and (II), the formation of self-complementary N–H···O hydrogen-bonded dimers represents the only structural motif common to the two polymorphs. In the extended structure, molecules of (I) utilize C–H···O hydrogen bonds and, unlike (II), an extensive set of intermolecular C–H··· π interactions. Fingerprint plots based on Hirshfeld surfaces are used to compare the packing of the two polymorphs.

Comment

Ferrocene, an unnatural compound, has attracted intense attention from chemists since its discovery in 1951 (Kealy & Pauson, 1951; Miller *et al.*, 1952) and particularly after its first functionalization by Friedel–Crafts acylation (Woodward *et al.*, 1952). This interest is a consequence of several unique properties of ferrocene and its derivatives, including nontoxicity, easy handling, outstanding stability in both aqueous and non-aqueous media *etc.* The most attractive feature of these compounds is their ease of functionalization; following classical organic protocols one can synthesize a ‘double’ of any known compound in which the aromatic unit is substituted by ferrocene.

Ferrocene exists in three polymorphic forms, one at room temperature, which is monoclinic (Seiler & Dunitz, 1979*a*; Takusagawa & Koetzle, 1979), and two at low temperature, *viz.* triclinic and orthorhombic (Seiler & Dunitz, 1979*b*, 1982). At the molecular level, the ferrocene molecules within these forms differ only in the relative orientation of the two cyclopentadienyl (Cp) rings (Braga *et al.*, 1998). The low rotation barrier of the Cp rings accounts for the considerable flexibility of the ferrocene (Fc) unit, which can be further related to the evident structural polymorphism of Fc-containing compounds. Aliphatic substituents, when present on Fc units, add to the overall structural flexibility which plays an important role in the polymorphism of these compounds. A Cambridge Structural Database (CSD, Version 5.31, August 2010; Allen, 2002) survey of Fc-containing crystal structures, for which the special text string ‘polymorphism’ has been registered, retrieved 78 different compounds. Among these structures there are 16 examples in which the polymorphs crystallize in the same space group.



We report here a new polymorph of 1-ferrocenyl-3-(3-nitroanilino)propan-1-one obtained by recrystallization from a mixture of *n*-hexane and dichloromethane. The novel polymorph, denoted (I) (Fig. 1), as well as the previously described polymorph, denoted (II) (Damljanović *et al.*, 2011), crystallizes in the space group *P* $\bar{1}$, with one molecule in the asym-

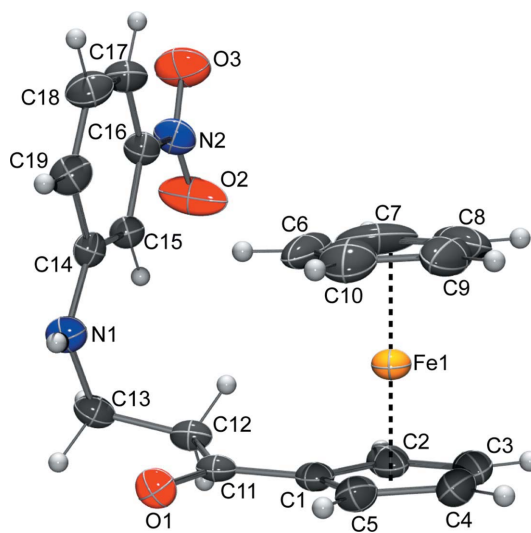


Figure 1

The molecular structure of (I), showing the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 35% probability level.

metric unit. The unit cells of (I) and (II) display similar volumes but differ significantly in axis lengths and angles. The previously reported examples of monosubstituted 3-aryl-amino-1-ferrocenylpropan-1-ones (Damljanović *et al.*, 2011) indicate the existence of two molecular conformations, mostly dependent on the position of the substituent on the arylamino group. Molecules (I) and (II) belong to the same conformational type and exhibit only slight structural dissimilarity, but they display a significant packing polymorphism. For (I), the bond distances (Table 1) within the Fc unit are as expected for monosubstituted derivatives. The C—C bonds in the substituted cyclopentadienyl ring, Cp1, are slightly longer than those in the unsubstituted ring, Cp2. One should, however, take into account that the apparently shorter C—C bonds in the unsubstituted ring may be a result of the strong libration in this ring, as demonstrated by the elongated ellipsoids. Disorder of the Cp rings in ferrocene is a well known phenomenon which was initially described by Seiler & Dunitz (1979*a*). The longest Cp bonds are C1—C2 [1.437 (3) Å] and C1—C5 [1.429 (3) Å] vicinal to the substituent at C1 (Fig. 1). As previously observed in similar monosubstituted Fc-based compounds (Ratković *et al.*, 2010), the metal atom could be considered as positioned slightly closer to the substituted Cp1 ring (Fe1—Cg1 = 1.64 Å and Fe1—Cg2 = 1.65 Å; Cg1 and Cg2 are the centroids of the Cp1 and Cp2 rings, respectively). The Cp1 and Cp2 rings are almost parallel, with a dihedral angle of 1.3 (2)°, similar to the value of 2.3 (4)° in (II). The most pronounced difference in the Fc units of (I) and (II) concerns the mutual orientation of Cp rings. The C1—Cg1—Cg2—C6 torsion angles of 1.4° in (I) and 15.3° in (II) indicate a more significant deviation from an eclipsed conformation in the case of (II). Bond lengths and angles within the substituents are similar in (I) and (II). Torsion angles (Table 2) indicate small

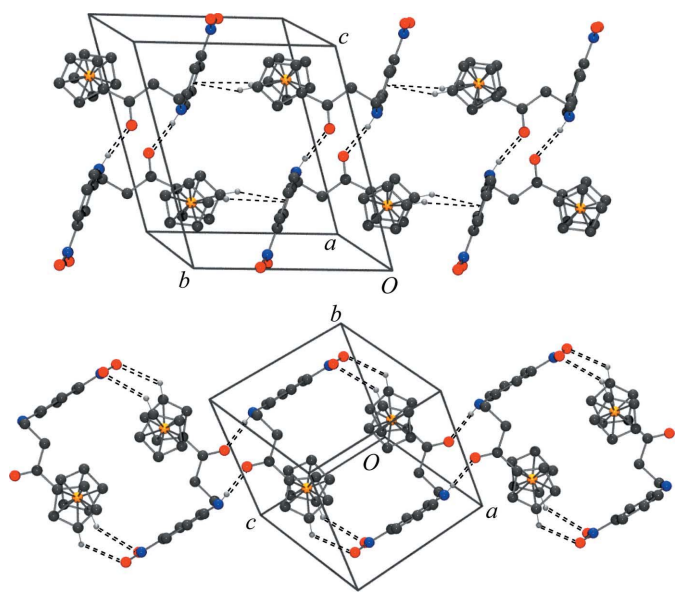


Figure 2
The N1—H1...O1 hydrogen-bonded dimers of (I) (top) and (II) (bottom), interconnected by corresponding C—H... π and C—H...O interactions, respectively. H atoms not involved in intermolecular interactions have been excluded for the sake of clarity.

but noticeable differences in the conformation of the C1—C14 chains which are enabled by free rotation around the corresponding single bonds. These differences accompany a slight variation in the Cp2/Ph dihedral angle, *viz.* 85.7 (1) and 82.7 (2)° for (I) and (II), respectively. A good gauge of the conformational differences between (I) and (II) is the relative displacement of arylamino atom N1 from the Fe1/Cg2/C6 plane, which bisects Cp2 and contains the Fe1 atom [0.55 Å in (I) and 2.05 Å in (II), see Fig. S1 in the *Supplementary materials*].

In the packing of the two polymorphs, the strongest intermolecular N1—H1*n*...O1ⁱ interactions [symmetry code: (i) $-x + 1, -y + 2, -z + 1$], formed between their aliphatic moieties, link the centrosymmetrically related molecules into dimers characterized by the same cyclic $R_2^2(12)$ motif (Etter, 1990). The N1—H1*n*...O1ⁱ hydrogen bond in (I) is somewhat shorter [N1...O1ⁱ = 3.018 (2) Å in (I) and 3.133 (6) Å in (II)] and displays better directionality than the analogous interaction in (II). The N1—H1*n*...O1 interactions in (II) are additionally supported by a C6—H6...O1ⁱ interaction, while in (I) the relative disposition of the neighbouring molecules obviates this interaction (see Fig. S2 in the *Supplementary materials*). The dimer mediated by N1—H1*n*...O1ⁱ is the only motif common to the two structures. This interaction involves the strongest donor and acceptor, and represents the best initial aggregation mode for this compound. Beyond that, polymorphs (I) and (II) display pronounced differences. In

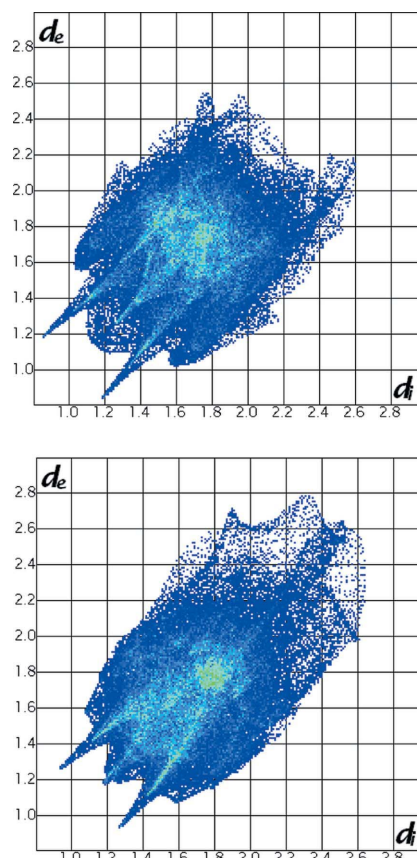


Figure 3
Fingerprint plots of (I) (top) and (II) (bottom).

(II), the strongest remaining acceptors, the nitro O atoms, interact with a pair of C—H donors, one from each Cp ring of the Fc unit. In this manner, the bent configuration of the molecule is utilized to form a macrocyclic motif centred at $(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ (Fig. 2, bottom). This motif is not seen for (I); indeed, in (I), the same pair of C—H donors is involved in a pair of C—H $\cdots\pi$ interactions towards the neighbouring benzene ring, forming an infinite chain parallel to *b*. Fig. 2 shows the dimers common to (I) and (II) interconnected by C—H $\cdots\pi$ [(I); Fig. 2, top] and C—H \cdots O [(II); Fig. 2, bottom] interactions, respectively. In (I), the nitro O atoms have a completely different role from that observed in (II). Atom O2 in (I) is involved in an acceptor-bifurcated hydrogen bond (both H \cdots O < 2.6 Å), with the C15—H15 benzene ring and the aliphatic C13—H13a group as donors. The interaction with acceptor atom O3 is weaker and involves the cyclopentadienyl C7—H7 group as donor. This is the only interaction between the Fc moiety and NO₂ in (I), in contrast to (II), where there are three. While Fc in (I) play an important role in C—H $\cdots\pi$ interactions, both as a C—H donor and as a π acceptor, in (II) only one intermolecular C—H $\cdots\pi$ interaction is observed (Table 3, see Fig. S3 in the *Supplementary materials*).

The differences in the overall patterns of interactions in the crystal structures of polymorphs (I) and (II) are best illustrated through Hirshfeld surfaces (see Fig. S4 in the *Supplementary materials*) and the corresponding fingerprint plots (Fig. 3) (Wolff *et al.*, 2007; Spackman & McKinnon, 2002). This two-dimensional mapping summarizes the intermolecular interactions present in the crystal structures and reflects the influences of the different crystal environments on the two polymorphs. The values d_e and d_i are defined as the distances from a point on the Hirshfeld surface to the nearest atoms external and internal to the surface, respectively. For each (d_e, d_i) pair, the fingerprint plot gives its frequency of occurrence in the structure, using colour to represent frequency. As discussed by Spackman & Jayatilaka (2009), various types of interactions in a molecular structure give rise to characteristic patterns in the fingerprint plot. The fingerprint plots for (I) and (II) show distinctly different shapes; however, the dominant feature with each of them is a pair of sharp spikes corresponding to the shortest O \cdots H contacts. Taking into account the d_e and d_i values, it is clear that polymorph (I) exhibits shorter hydrogen-bonding interactions. Moreover, a systematic shift of the whole pattern to shorter contacts in (I) suggests a more dense packing in the case of this polymorph. This accords with the densities D_{calc} of 1.475 and 1.462 Mg m⁻³ for (I) and (II), respectively. If the density of the different polymorphs is considered as a measure of their relative stabilities (Braga *et al.*, 1998), one can conclude that polymorph (I) is the more stable of the two. An important feature in the fingerprint plot of (I), which is lacking in (II), is the wing-like accumulation at the top left and bottom right of the graph, corresponding to the C—H $\cdots\pi$ interactions. The region between the spikes corresponds to the H \cdots H contacts, which are obviously more numerous for (I). The shortest intermolecular H \cdots H distance (2.42 Å) is found between atom H1*n* (attached to N1) and cyclopentadienyl atom H5

(located in the vicinity of the O-atom acceptor interacting with H1*n*). The percentage contributions of the H \cdots O contacts to the fingerprint plot is 24.8% for (I) and slightly higher in the case of (II) (27.1%). On the other hand, the contribution of H \cdots C contacts is higher for polymorph (I) [19.1% in comparison to 13.1% for (II)], in agreement with the greater number of observed C—H $\cdots\pi$ interactions (see Fig. S3 in the *Supplementary materials*).

In summary, the two polymorphs of 1-ferrocenyl-3-(3-nitroanilino)propan-1-one represent the infrequent case in which polymorphs of Fc compounds crystallize with the same space group. Indeed, the molecules in polymorphs (I) and (II) exhibit almost the same conformation, and form similar centrosymmetric dimers; nevertheless, they display completely different three-dimensional packing which is based entirely on weak noncovalent interactions.

Experimental

Polymorph (I) was synthesized according to the previously reported procedure of Damljanić *et al.* (2011). The solid product obtained following column chromatography was dissolved in a small amount of dichloromethane (2–3 ml) and *n*-hexane was added carefully to this solution until the first appearance of turbidity. One or two drops of dichloromethane were then added to obtain a clear solution, which was allowed to evaporate slowly at room temperature, producing crystals of (I).

Crystal data

[Fe(C ₅ H ₅)(C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O ₃)]	$\gamma = 75.891$ (5)°
$M_r = 378.20$	$V = 851.55$ (8) Å ³
Triclinic, $P\bar{1}$	$Z = 2$
$a = 7.6075$ (3) Å	Mo $K\alpha$ radiation
$b = 10.1342$ (7) Å	$\mu = 0.91$ mm ⁻¹
$c = 11.9062$ (6) Å	$T = 293$ K
$\alpha = 73.805$ (5)°	$0.22 \times 0.18 \times 0.15$ mm
$\beta = 81.350$ (4)°	

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur	6735 measured reflections
Sapphire3 Gemini diffractometer	3884 independent reflections
Absorption correction: multi-scan	3147 reflections with $I > 2\sigma(I)$
(<i>CrysAlis PRO</i> ; Oxford	$R_{\text{int}} = 0.021$
Diffraction, 2009)	
$T_{\text{min}} = 0.933$, $T_{\text{max}} = 1.000$	

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.042$	227 parameters
$wR(F^2) = 0.091$	H-atom parameters constrained
$S = 1.05$	$\Delta\rho_{\text{max}} = 0.21$ e Å ⁻³
3884 reflections	$\Delta\rho_{\text{min}} = -0.34$ e Å ⁻³

Table 1

Selected geometric parameters (Å, °).

O1—C11	1.219 (2)	N2—C16	1.470 (3)
O2—N2	1.205 (3)	C1—C11	1.463 (3)
O3—N2	1.209 (2)	C11—C12	1.509 (3)
N1—C13	1.449 (3)	C12—C13	1.512 (3)
N1—C14	1.372 (3)		
O1—C11—C1	121.19 (19)	C14—N1—C13	122.85 (17)
O1—C11—C12	120.3 (2)	C1—C11—C12	118.54 (18)
N1—C13—C12	114.00 (18)	C11—C12—C13	112.79 (17)

Table 2
Selected torsion angles (°) for (I) and (II).

	(I)	(II)
C1—C11—C12—C13	−167.40 (16)	−164.4 (4)
C5—C1—C11—C12	169.19 (18)	178.8 (5)
C11—C12—C13—N1	65.2 (2)	67.4 (7)
C12—C13—N1—C14	74.4 (3)	68.7 (8)
C13—N1—C14—C15	11.7 (3)	13.0 (9)
O1—C11—C12—C13	12.5 (3)	17.6 (7)

Table 3
Geometric parameters (Å, °) for intermolecular interactions.

Only contacts with $H \cdots C < 3.0 \text{ \AA}$ were considered as potential intermolecular $C-H \cdots \pi$ interactions. $H \cdots C_g$ represents the distance between the H atom and the centroid of the aromatic ring. See *Refinement* text below for further details of the data for (II).

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$	$H \cdots C_g$
(I)					
N1—H1 <i>n</i> ...O1 ⁱ	0.86	2.18	3.018 (2)	165	
C19—H19...O1 ⁱ	0.93	2.64	3.361 (2)	135	
C13—H13 <i>a</i> ...O2 ⁱⁱ	0.97	2.55	3.411 (3)	147	
C15—H15...O2 ⁱⁱ	0.93	2.51	3.422 (3)	168	
C7—H7...O3 ⁱⁱⁱ	0.93	2.62	3.383 (4)	140	
C17—H17...C3 ^{iv}	0.93	2.90	3.824 (3)	173	2.87
C17—H17...C4 ^v	0.93	2.73	3.541 (3)	146	2.87
C12—H12 <i>A</i> ...C7 ^v	0.93	2.90	3.724 (4)	143	3.06
C12—H12 <i>A</i> ...C8 ^v	0.93	2.91	3.903 (3)	137	3.06
C4—H4...C14 ^{vi}	0.93	2.94	3.857 (4)	160	3.31
C4—H4...C15 ^{vi}	0.93	2.74	3.536 (4)	144	3.31
C9—H9...C17 ^{vi}	0.93	2.87	3.780 (5)	144	3.19
(II)					
N1—H1 <i>n</i> ...O1 ⁱ	0.86	2.34	3.133 (6)	154	
C6—H6...O1 ⁱ	0.93	2.70	3.601 (6)	163	
C19—H19...O1 ⁱ	0.93	2.64	3.388 (7)	138	
C9—H9...O2 ⁱⁱ	0.93	2.66	3.444 (10)	143	
C4—H4...O3 ⁱⁱ	0.93	2.65	3.273 (10)	125	
C18—H18...C7 ⁱⁱⁱ	0.93	2.78	3.577 (15)	145	3.23

Symmetry codes for (I): (i) $-x + 1, -y + 2, -z + 1$; (ii) $-x + 1, -y + 1, -z + 2$; (iii) $-x + 2, -y + 1, -z + 2$; (iv) $x + 1, y - 1, z$; (v) $x - 1, y, z$; (vi) $x, y + 1, z$. Symmetry codes for (II): (i) $-x + 2, -y + 1, -z$; (ii) $-x + 1, -y + 1, -z + 1$; (iii) $-x + 2, -y + 1, -z + 1$.

H atoms bonded to C atoms were placed at calculated positions, with C—H distances fixed at 0.93 Å for aromatic Csp^2 atoms and at 0.97 Å for methylene Csp^3 atoms. The corresponding isotropic displacement parameters of the H atoms were set equal to $1.2U_{eq}$ and $1.5U_{eq}$ of the parent Csp^2 and Csp^3 atoms, respectively. The H atom attached to N1 was located by difference Fourier synthesis, then the N—H bond length was idealized to 0.86 Å and the H atom constrained to ride on its parent atom with its isotropic displacement parameter freely refined.

In order to compare the Hirshfeld fingerprint plots for the two polymorphs on the same grounds, the corresponding N—H bond in (II) was elongated to the identical value of 0.86 Å. The refinement of (II) was then continued until convergence in the same manner as for (I). The parameters for (II) given in Table 3 are slightly altered from the original publication (Damljanović *et al.*, 2011) due to this modification.

Data collection: *CrysAlis PRO* (Oxford Diffraction, 2009); cell refinement: *CrysAlis PRO*; data reduction: *CrysAlis PRO*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2006); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999), *PLATON* (Spek, 2009) and *PARST* (Nardelli, 1995).

This work was supported financially by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia (project Nos. 172014, 172035 and 172034).

Supplementary data for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: FA3265). Services for accessing these data are described at the back of the journal.

References

- Allen, F. H. (2002). *Acta Cryst.* **B58**, 380–388.
- Braga, D., Grepioni, F. & Desiraju, G. R. (1998). *Chem. Rev.* **98**, 1375–1405.
- Damljanović, I., Stevanović, D., Pejović, A., Vukićević, M., Novaković, S. B., Bogdanović, G. A., Mihajlov-Krsteš, T., Radulović, N. & Vukićević, R. D. (2011). *J. Organomet. Chem.* **696**, 3703–3713.
- Etter, M. C. (1990). *Acc. Chem. Res.* **23**, 120–126.
- Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
- Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.
- Kealy, T. J. & Pauson, P. L. (1951). *Nature (London)*, **168**, 1039–1040.
- Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. (2006). *J. Appl. Cryst.* **39**, 453–457.
- Miller, S. A., Tebboth, J. F. & Tremaine, J. F. (1952). *J. Chem. Soc.* pp. 632–635.
- Nardelli, M. (1995). *J. Appl. Cryst.* **28**, 659.
- Oxford Diffraction (2009). *CrysAlis PRO*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England.
- Ratković, Z., Novaković, S. B., Bogdanović, G. A., Segan, D. & Vukićević, R. D. (2010). *Polyhedron*, **29**, 2311–2317.
- Seiler, P. & Dunitz, J. D. (1979*a*). *Acta Cryst.* **B35**, 1068–1074.
- Seiler, P. & Dunitz, J. D. (1979*b*). *Acta Cryst.* **B35**, 2020–2032.
- Seiler, P. & Dunitz, J. D. (1982). *Acta Cryst.* **B38**, 1741–1745.
- Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
- Spackman, M. A. & Jayatilaka, D. (2009). *CrystEngComm*, **11**, 19–32.
- Spackman, M. A. & McKinnon, J. J. (2002). *CrystEngComm*, **4**, 378–392.
- Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.
- Takusagawa, F. & Koetzle, T. F. (1979). *Acta Cryst.* **B35**, 1074–1081.
- Wolff, S. K., Grimwood, D. J., McKinnon, J. J., Jayatilaka, D. & Spackman, M. A. (2007). *CrystalExplorer*. University of Western Australia, Crawley, Western Australia (<http://hirshfeldsurface.net/CrystalExplorer>).
- Woodward, R. B., Rosenblum, M. & Whiting, M. (1952). *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 3458–3459.

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

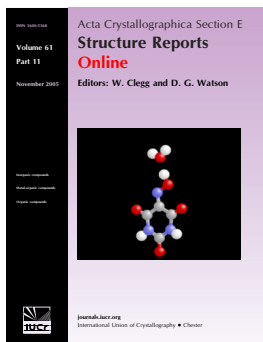
Editors: W. T. A. Harrison, H. Stoeckli-Evans,
E. R. T. Tiekink and M. Weil

1-Ferrocenyl-3-(3-fluoroanilino)propan-1-one

Zorica Leka, Sladjana B. Novaković, Anka Pejović, Goran A. Bogdanović
and Rastko D. Vukićević

Acta Cryst. (2012). E68, m231

This open-access article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Licence <http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/uk/legalcode>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original authors and source are cited.



Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online is the IUCr's highly popular open-access structural journal. It provides a simple and easily accessible publication mechanism for the growing number of inorganic, metal-organic and organic crystal structure determinations. The electronic submission, validation, refereeing and publication facilities of the journal ensure very rapid and high-quality publication, whilst key indicators and validation reports provide measures of structural reliability. The journal publishes over 4000 structures per year. The average publication time is less than one month.

Crystallography Journals **Online** is available from journals.iucr.org

Acta Crystallographica Section E

Structure Reports

Online

ISSN 1600-5368

1-Ferrocenyl-3-(3-fluoroanilino)propan-1-one

Zorica Leka,^{a*} Sladjana B. Novaković,^b Anka Pejović,^c Goran A. Bogdanović^b and Rastko D. Vukićević^c

^aFaculty of Metallurgy and Technology, University of Montenegro, Cetinjski put bb, 81000 Podgorica, Montenegro, ^bVinča' Institute of Nuclear Sciences, Laboratory of Theoretical Physics and Condensed Matter Physics, PO Box 522, 11001 Belgrade, Serbia, and ^cDepartment of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia
Correspondence e-mail: zorica@ac.me

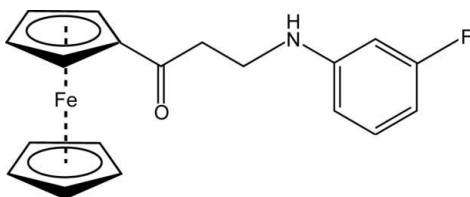
Received 18 January 2012; accepted 26 January 2012

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 293$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.005$ Å; R factor = 0.049; wR factor = 0.102; data-to-parameter ratio = 17.2.

The title ferrocene derivative, $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)(\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FNO})]$, crystallizes in the same space group with similar unit-cell parameters as the derivatives 3-anilino-1-ferrocenylpropan-1-one [Leka *et al.* (2012). *Acta Cryst.* **E68**, m229] and 1-ferrocenyl-3-(4-methylanilino)propan-1-one [Leka *et al.* (2012). *Acta Cryst.* **E68**, m230]. The dihedral angle between the best planes of the benzene ring and the substituted cyclopentadienyl ring is $83.4(1)^\circ$. The presence of the electronegative fluoro substituent in the *meta* position of the aniline group does not alter the crystal packing compared to the other two derivatives. The molecules are connected into centrosymmetric dimers *via* $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ hydrogen bonds. In addition, $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ and $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}$ contacts stabilize the crystal packing.

Related literature

For the physico-chemical properties of ferrocene-based compounds see: Togni & Hayashi (1995). For related crystal structures and details of the synthesis see: Damljanić *et al.* (2011); Stevanović *et al.* (2012); Leka *et al.* (2012a,b).



Experimental

Crystal data

$[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)(\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{FNO})]$
 $M_r = 351.19$
Triclinic, $P\bar{1}$
 $a = 7.6602(4)$ Å

$b = 9.6438(4)$ Å
 $c = 12.0626(6)$ Å
 $\alpha = 86.548(4)^\circ$
 $\beta = 73.590(4)^\circ$

$\gamma = 69.138(4)^\circ$
 $V = 797.95(7)$ Å³
 $Z = 2$
Mo $K\alpha$ radiation

$\mu = 0.96$ mm⁻¹
 $T = 293$ K
 $0.30 \times 0.24 \times 0.22$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur Sapphire3 Gemini diffractometer
Absorption correction: multi-scan (*CrysAlis PRO*; Oxford Diffraction, 2009)
 $T_{\min} = 0.892$, $T_{\max} = 1.000$
6470 measured reflections
3637 independent reflections
2733 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.039$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.049$
 $wR(F^2) = 0.102$
 $S = 1.06$
3637 reflections
212 parameters

H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
 $\Delta\rho_{\max} = 0.32$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{\min} = -0.42$ e Å⁻³

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

$D-\text{H}\cdots A$	$D-\text{H}$	$\text{H}\cdots A$	$D\cdots A$	$D-\text{H}\cdots A$
$\text{N1}-\text{H1N}\cdots\text{O1}^{\text{i}}$	0.83 (3)	2.24 (3)	3.049 (3)	165 (3)
$\text{C19}-\text{H19}\cdots\text{O1}^{\text{i}}$	0.93	2.57	3.342 (3)	141
$\text{C4}-\text{H4}\cdots\text{N1}^{\text{ii}}$	0.93	2.66	3.517 (3)	153

Symmetry codes: (i) $-x + 1, -y + 1, -z + 1$; (ii) $x - 1, y + 1, z$.

Data collection: *CrysAlis PRO* (Oxford Diffraction, 2009); cell refinement: *CrysAlis PRO*; data reduction: *CrysAlis PRO*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997) and *POV-RAY* (Persistence of Vision, 2004); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999), *PLATON* (Spek, 2009) and *PARST* (Nardelli, 1995).

This work was supported by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia (project Nos. 172014, 172035 and 172034). We thank Dr Vladimir Divjaković for help with the X-ray data collection.

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: BT5792).

References

- Damljanović, I., Stevanović, D., Pejović, A., Vukićević, M., Novaković, S. B., Bogdanović, G. A., Mihajlov-Krsteš, T., Radulović, N. & Vukićević, R. D. (2011). *J. Organomet. Chem.* **696**, 3703–3713.
Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.
Leka, Z., Novaković, S. B., Stevanović, D., Bogdanović, G. A. & Vukićević, R. D. (2012a). *Acta Cryst.* **E68**, m229.
Leka, Z., Novaković, S. B., Stevanović, D., Bogdanović, G. A. & Vukićević, R. D. (2012b). *Acta Cryst.* **E68**, m230.
Nardelli, M. (1995). *J. Appl. Cryst.* **28**, 659.
Oxford Diffraction (2009). *CrysAlis PRO*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England.
Persistence of Vision (2004). *POV-RAY*. Persistence of Vision Pty Ltd, Williamstown, Victoria, Australia. URL: <http://www.povray.org/>.
Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.
Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.
Stevanović, D., Pejović, A., Novaković, S. B., Bogdanović, G. A., Divjaković, V. & Vukićević, R. D. (2012). *Acta Cryst.* **C68**, m37–m40.
Togni, A. & Hayashi, T. (1995). *Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science*. New York: VCH.

supplementary materials

Acta Cryst. (2012). E68, m231 [doi:10.1107/S1600536812003510]

1-Ferrocenyl-3-(3-fluoroanilino)propan-1-one

Z. Leka, S. B. Novakovic, A. Pejovic, G. A. Bogdanovic and R. D. Vukicevic

Comment

As a continuation of our research related to ferrocene containing Mannich bases, we analyzed the crystal structure of 1-Ferrocenyl-3-(3-fluorophenylamino)propan-1-one (I). The present compound (Figure 1) exhibits the pronounced similarity to the previous ones, either in bond lengths and angles as well as in molecular conformation. The mutual orientation of the cyclopentadienyl (Cp) rings within the Fc unit, given by the smallest torsion angle C—Cg1—Cg2—C of 4.5° is close to eclipsed one, with small mutual twisting as in the case of 1-Ferrocenyl-3-(phenylamino)propan-1-one (Leka *et al.*, 2012a) and 1-Ferrocenyl-3-(*p*-tolylamino)propan-1-one (Leka *et al.*, 2012b).

The Cp rings are almost parallel forming the dihedral angle between the Cp ring planes of 1.3 (2)°, while the distances of Fe1 to Cg1 and Cg2 centroids are 1.64 and 1.65 Å, respectively. In accordance with previously observed trend the Fe1...Cg distances toward the substituted Cp ring are 0.01 Å shorter than those toward the unsubstituted ring. The torsion angles within the most flexible, aliphatic part of the molecule (C1—C11—C12—C13—N1) indicate a molecular conformation similar to the previously reported derivatives. The dihedral angle between the best planes of Cp1 and phenyl ring is 83.4 (1)°. It is worth noticing that the presence of the electronegative fluoro substituent on the phenylamino moiety has no influence on the molecule arrangement (Fig. 2), in fact F atom do not participate in any interaction. The closest donor, the cyclopentadienyl C7—H fragment is placed at the distance of 2.69 Å. Molecules exhibit arrangement which is very similar to those observed in phenylamino (Leka *et al.*, 2012a) and tolylamino (Leka *et al.*, 2012b) derivatives.

Experimental

The compound was obtained by an aza-Michael addition of the corresponding arylamine to acryloylferrocene. The reaction was performed by microwave (MW) irradiation (500 W/5 min) of a mixture of reactants and montmorillonite K-10, without a solvent as described by Damljanović *et al.* (2011).

Refinement

H atoms bonded to C atoms were placed at geometrically calculated positions and refined using a riding model. C—H distances were fixed to 0.93 and 0.97 Å from aromatic and methylene C atoms respectively. The $U_{\text{iso}}(\text{H})$ values were equal to 1.2 times U_{eq} of the corresponding parent atom. H atom attached to N atom was isotropically refined.

Figures

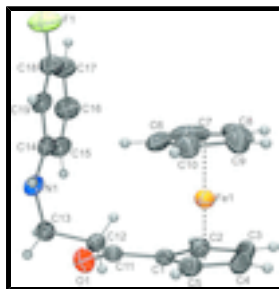


Fig. 1. The molecular structure of the title compound, with atom labels and 40% probability displacement ellipsoids for non-H atoms.

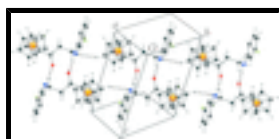


Fig. 2. The segment of crystal packing showing the interconnection of the dimers into a chain.

1-Ferrocenyl-3-(3-fluoroanilino)propan-1-one

Crystal data

[Fe(C₅H₅)(C₁₄H₁₃FNO)]

$M_r = 351.19$

Triclinic, $P\bar{1}$

Hall symbol: -P 1

$a = 7.6602$ (4) Å

$b = 9.6438$ (4) Å

$c = 12.0626$ (6) Å

$\alpha = 86.548$ (4)°

$\beta = 73.590$ (4)°

$\gamma = 69.138$ (4)°

$V = 797.95$ (7) Å³

$Z = 2$

$F(000) = 364$

$D_x = 1.462$ Mg m⁻³

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073$ Å

Cell parameters from 2586 reflections

$\theta = 3.0$ – 29.0 °

$\mu = 0.96$ mm⁻¹

$T = 293$ K

Prismatic, orange

$0.30 \times 0.24 \times 0.22$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur Sapphire3 Gemini diffractometer

Radiation source: Enhance (Mo) X-ray Source graphite

Detector resolution: 16.3280 pixels mm⁻¹

ω scans

Absorption correction: multi-scan (CrysAlis PRO; Oxford Diffraction, 2009)

$T_{\min} = 0.892$, $T_{\max} = 1.000$

6470 measured reflections

3637 independent reflections

2733 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.039$

$\theta_{\max} = 29.0$ °, $\theta_{\min} = 3.0$ °

$h = -10 \rightarrow 10$

$k = -12 \rightarrow 13$

$l = -16 \rightarrow 16$

Refinement

Refinement on F^2	Primary atom site location: structure-invariant direct methods
Least-squares matrix: full	Secondary atom site location: difference Fourier map
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.049$	Hydrogen site location: inferred from neighbouring sites
$wR(F^2) = 0.102$	H atoms treated by a mixture of independent and constrained refinement
$S = 1.06$	$w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0311P)^2 + 0.0409P]$
3637 reflections	where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
212 parameters	$(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
0 restraints	$\Delta\rho_{\max} = 0.32 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
	$\Delta\rho_{\min} = -0.42 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
Fe	-0.00273 (5)	0.82243 (4)	0.71263 (3)	0.04303 (14)
F1	0.7892 (3)	0.3862 (3)	0.90812 (18)	0.0882 (7)
O1	0.2719 (2)	0.5199 (2)	0.48403 (16)	0.0499 (5)
N1	0.4911 (3)	0.2934 (3)	0.6422 (2)	0.0449 (6)
C1	-0.0198 (3)	0.6710 (3)	0.6119 (2)	0.0372 (6)
C2	-0.1753 (3)	0.7020 (3)	0.7169 (2)	0.0448 (7)
H2	-0.1983	0.6335	0.7714	0.054*
C3	-0.2873 (4)	0.8550 (3)	0.7229 (3)	0.0536 (8)
H3	-0.3970	0.9051	0.7823	0.064*
C4	-0.2040 (4)	0.9184 (3)	0.6233 (3)	0.0560 (8)
H4	-0.2504	1.0178	0.6057	0.067*
C5	-0.0400 (4)	0.8082 (3)	0.5550 (2)	0.0473 (7)
H5	0.0413	0.8216	0.4850	0.057*
C6	0.2666 (5)	0.7445 (4)	0.7374 (4)	0.0795 (12)
H6	0.3657	0.6561	0.7055	0.095*
C7	0.1231 (8)	0.7621 (6)	0.8431 (4)	0.0967 (15)
H7	0.1092	0.6879	0.8941	0.116*
C8	0.0042 (6)	0.9130 (6)	0.8577 (4)	0.0878 (12)
H8	-0.1030	0.9561	0.9206	0.105*
C9	0.0721 (5)	0.9861 (4)	0.7643 (4)	0.0719 (10)
H9	0.0192	1.0871	0.7533	0.086*
C10	0.2342 (4)	0.8836 (4)	0.6881 (3)	0.0671 (9)
H10	0.3074	0.9040	0.6176	0.081*
C11	0.1432 (3)	0.5307 (3)	0.5732 (2)	0.0363 (6)
C12	0.1427 (3)	0.3981 (3)	0.6467 (2)	0.0404 (6)
H12A	0.0391	0.3664	0.6403	0.048*
H12B	0.1158	0.4275	0.7270	0.048*
C13	0.3347 (3)	0.2684 (3)	0.6115 (2)	0.0443 (7)
H13A	0.3168	0.1803	0.6483	0.053*

supplementary materials

H13B	0.3718	0.2496	0.5285	0.053*
C14	0.5010 (3)	0.2932 (3)	0.7547 (2)	0.0397 (6)
C15	0.3909 (4)	0.2347 (3)	0.8445 (3)	0.0551 (8)
H15	0.2988	0.2008	0.8311	0.066*
C16	0.4193 (4)	0.2273 (4)	0.9534 (3)	0.0674 (10)
H16	0.3464	0.1870	1.0123	0.081*
C17	0.5519 (4)	0.2778 (4)	0.9769 (3)	0.0672 (9)
H17	0.5706	0.2723	1.0502	0.081*
C18	0.6549 (4)	0.3361 (4)	0.8883 (3)	0.0553 (8)
C19	0.6334 (3)	0.3462 (3)	0.7795 (2)	0.0458 (7)
H19	0.7066	0.3882	0.7222	0.055*
H1N	0.541 (4)	0.349 (3)	0.601 (2)	0.044 (8)*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
Fe	0.0435 (2)	0.0423 (2)	0.0477 (3)	-0.01725 (18)	-0.01646 (18)	0.00022 (17)
F1	0.0864 (13)	0.1340 (19)	0.0769 (15)	-0.0679 (14)	-0.0380 (11)	0.0171 (13)
O1	0.0517 (11)	0.0520 (11)	0.0418 (12)	-0.0225 (9)	-0.0014 (9)	0.0042 (9)
N1	0.0368 (12)	0.0494 (14)	0.0487 (16)	-0.0169 (11)	-0.0119 (11)	0.0105 (12)
C1	0.0404 (13)	0.0377 (13)	0.0416 (16)	-0.0184 (11)	-0.0182 (12)	0.0036 (11)
C2	0.0397 (13)	0.0473 (16)	0.0511 (18)	-0.0210 (13)	-0.0116 (12)	0.0060 (13)
C3	0.0384 (14)	0.0529 (18)	0.065 (2)	-0.0101 (14)	-0.0133 (14)	-0.0049 (15)
C4	0.0571 (17)	0.0424 (16)	0.071 (2)	-0.0112 (15)	-0.0320 (16)	0.0091 (15)
C5	0.0583 (16)	0.0459 (15)	0.0442 (17)	-0.0215 (14)	-0.0224 (14)	0.0122 (13)
C6	0.066 (2)	0.065 (2)	0.123 (4)	-0.0124 (19)	-0.061 (2)	-0.011 (2)
C7	0.143 (4)	0.124 (4)	0.089 (3)	-0.090 (3)	-0.087 (3)	0.050 (3)
C8	0.086 (3)	0.131 (4)	0.062 (3)	-0.058 (3)	-0.013 (2)	-0.030 (3)
C9	0.0600 (19)	0.061 (2)	0.100 (3)	-0.0257 (17)	-0.0199 (19)	-0.023 (2)
C10	0.0514 (17)	0.078 (2)	0.081 (3)	-0.0330 (18)	-0.0153 (17)	-0.0121 (19)
C11	0.0393 (13)	0.0392 (14)	0.0380 (15)	-0.0202 (11)	-0.0145 (12)	0.0032 (11)
C12	0.0373 (13)	0.0434 (15)	0.0432 (16)	-0.0184 (12)	-0.0109 (11)	0.0063 (12)
C13	0.0461 (14)	0.0382 (14)	0.0502 (18)	-0.0169 (12)	-0.0136 (13)	0.0034 (12)
C14	0.0323 (12)	0.0375 (14)	0.0425 (16)	-0.0076 (11)	-0.0070 (11)	0.0054 (11)
C15	0.0498 (16)	0.066 (2)	0.059 (2)	-0.0323 (15)	-0.0171 (15)	0.0151 (16)
C16	0.0664 (19)	0.092 (3)	0.050 (2)	-0.0414 (19)	-0.0132 (16)	0.0199 (18)
C17	0.070 (2)	0.096 (3)	0.044 (2)	-0.037 (2)	-0.0199 (16)	0.0094 (18)
C18	0.0460 (15)	0.069 (2)	0.057 (2)	-0.0261 (15)	-0.0169 (14)	0.0030 (16)
C19	0.0372 (13)	0.0527 (17)	0.0475 (18)	-0.0185 (13)	-0.0098 (12)	0.0090 (13)

Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

Fe—C1	2.015 (3)	C6—C7	1.402 (5)
Fe—C5	2.021 (3)	C6—H6	0.9300
Fe—C7	2.023 (3)	C7—C8	1.405 (6)
Fe—C8	2.024 (4)	C7—H7	0.9300
Fe—C6	2.031 (3)	C8—C9	1.368 (5)
Fe—C2	2.036 (3)	C8—H8	0.9300
Fe—C10	2.042 (3)	C9—C10	1.398 (4)

Fe—C9	2.042 (3)	C9—H9	0.9300
Fe—C4	2.048 (3)	C10—H10	0.9300
Fe—C3	2.057 (3)	C11—C12	1.511 (3)
F1—C18	1.362 (3)	C12—C13	1.520 (3)
O1—C11	1.217 (3)	C12—H12A	0.9700
N1—C14	1.380 (4)	C12—H12B	0.9700
N1—C13	1.448 (3)	C13—H13A	0.9700
N1—H1N	0.83 (3)	C13—H13B	0.9700
C1—C5	1.432 (3)	C14—C19	1.392 (4)
C1—C2	1.432 (3)	C14—C15	1.397 (4)
C1—C11	1.467 (3)	C15—C16	1.385 (4)
C2—C3	1.412 (4)	C15—H15	0.9300
C2—H2	0.9300	C16—C17	1.371 (4)
C3—C4	1.408 (4)	C16—H16	0.9300
C3—H3	0.9300	C17—C18	1.359 (4)
C4—C5	1.399 (4)	C17—H17	0.9300
C4—H4	0.9300	C18—C19	1.362 (4)
C5—H5	0.9300	C19—H19	0.9300
C6—C10	1.401 (5)		
C1—Fe—C5	41.55 (10)	Fe—C4—H4	127.0
C1—Fe—C7	121.77 (16)	C4—C5—C1	107.9 (2)
C5—Fe—C7	157.2 (2)	C4—C5—Fe	70.97 (17)
C1—Fe—C8	157.73 (16)	C1—C5—Fe	69.04 (15)
C5—Fe—C8	159.81 (17)	C4—C5—H5	126.1
C7—Fe—C8	40.61 (17)	C1—C5—H5	126.1
C1—Fe—C6	107.95 (13)	Fe—C5—H5	125.5
C5—Fe—C6	121.21 (15)	C10—C6—C7	108.0 (3)
C7—Fe—C6	40.47 (16)	C10—C6—Fe	70.29 (17)
C8—Fe—C6	67.65 (16)	C7—C6—Fe	69.46 (19)
C1—Fe—C2	41.40 (10)	C10—C6—H6	126.0
C5—Fe—C2	69.20 (11)	C7—C6—H6	126.0
C7—Fe—C2	108.79 (14)	Fe—C6—H6	125.8
C8—Fe—C2	122.24 (15)	C6—C7—C8	107.1 (3)
C6—Fe—C2	126.19 (13)	C6—C7—Fe	70.07 (19)
C1—Fe—C10	124.64 (12)	C8—C7—Fe	69.7 (2)
C5—Fe—C10	106.96 (13)	C6—C7—H7	126.5
C7—Fe—C10	67.81 (16)	C8—C7—H7	126.5
C8—Fe—C10	67.08 (15)	Fe—C7—H7	125.3
C6—Fe—C10	40.25 (13)	C9—C8—C7	108.8 (4)
C2—Fe—C10	162.67 (12)	C9—C8—Fe	71.0 (2)
C1—Fe—C9	161.18 (13)	C7—C8—Fe	69.6 (2)
C5—Fe—C9	123.84 (14)	C9—C8—H8	125.6
C7—Fe—C9	67.37 (16)	C7—C8—H8	125.6
C8—Fe—C9	39.32 (15)	Fe—C8—H8	125.3
C6—Fe—C9	67.32 (14)	C8—C9—C10	108.6 (4)
C2—Fe—C9	156.06 (13)	C8—C9—Fe	69.6 (2)
C10—Fe—C9	40.02 (13)	C10—C9—Fe	69.97 (19)
C1—Fe—C4	68.51 (11)	C8—C9—H9	125.7
C5—Fe—C4	40.20 (11)	C10—C9—H9	125.7

supplementary materials

C7—Fe—C4	161.8 (2)	Fe—C9—H9	126.3
C8—Fe—C4	124.67 (16)	C9—C10—C6	107.5 (3)
C6—Fe—C4	155.86 (16)	C9—C10—Fe	70.01 (18)
C2—Fe—C4	67.94 (11)	C6—C10—Fe	69.46 (19)
C10—Fe—C4	120.74 (14)	C9—C10—H10	126.2
C9—Fe—C4	107.89 (14)	C6—C10—H10	126.2
C1—Fe—C3	68.74 (11)	Fe—C10—H10	125.9
C5—Fe—C3	68.21 (12)	O1—C11—C1	121.5 (2)
C7—Fe—C3	125.88 (17)	O1—C11—C12	121.0 (2)
C8—Fe—C3	108.67 (14)	C1—C11—C12	117.5 (2)
C6—Fe—C3	162.91 (15)	C11—C12—C13	112.7 (2)
C2—Fe—C3	40.37 (10)	C11—C12—H12A	109.1
C10—Fe—C3	155.42 (13)	C13—C12—H12A	109.1
C9—Fe—C3	121.22 (12)	C11—C12—H12B	109.1
C4—Fe—C3	40.10 (11)	C13—C12—H12B	109.1
C14—N1—C13	122.9 (2)	H12A—C12—H12B	107.8
C14—N1—H1N	114 (2)	N1—C13—C12	113.3 (2)
C13—N1—H1N	116.5 (18)	N1—C13—H13A	108.9
C5—C1—C2	107.1 (2)	C12—C13—H13A	108.9
C5—C1—C11	125.0 (2)	N1—C13—H13B	108.9
C2—C1—C11	127.6 (2)	C12—C13—H13B	108.9
C5—C1—Fe	69.42 (16)	H13A—C13—H13B	107.7
C2—C1—Fe	70.07 (15)	N1—C14—C19	119.0 (2)
C11—C1—Fe	121.02 (16)	N1—C14—C15	122.8 (3)
C3—C2—C1	107.8 (2)	C19—C14—C15	118.1 (3)
C3—C2—Fe	70.61 (16)	C16—C15—C14	119.8 (3)
C1—C2—Fe	68.53 (14)	C16—C15—H15	120.1
C3—C2—H2	126.1	C14—C15—H15	120.1
C1—C2—H2	126.1	C17—C16—C15	121.9 (3)
Fe—C2—H2	126.3	C17—C16—H16	119.1
C4—C3—C2	108.0 (2)	C15—C16—H16	119.1
C4—C3—Fe	69.62 (15)	C18—C17—C16	117.0 (3)
C2—C3—Fe	69.02 (14)	C18—C17—H17	121.5
C4—C3—H3	126.0	C16—C17—H17	121.5
C2—C3—H3	126.0	C17—C18—F1	118.7 (3)
Fe—C3—H3	127.0	C17—C18—C19	123.7 (3)
C5—C4—C3	109.1 (2)	F1—C18—C19	117.5 (3)
C5—C4—Fe	68.83 (15)	C18—C19—C14	119.5 (3)
C3—C4—Fe	70.28 (15)	C18—C19—H19	120.3
C5—C4—H4	125.4	C14—C19—H19	120.3
C3—C4—H4	125.4		
C7—Fe—C1—C5	-159.4 (2)	C9—Fe—C6—C10	-37.7 (2)
C8—Fe—C1—C5	168.2 (3)	C4—Fe—C6—C10	45.5 (4)
C6—Fe—C1—C5	-117.1 (2)	C3—Fe—C6—C10	-161.3 (4)
C2—Fe—C1—C5	118.1 (2)	C1—Fe—C6—C7	-118.2 (3)
C10—Fe—C1—C5	-75.8 (2)	C5—Fe—C6—C7	-161.9 (2)
C9—Fe—C1—C5	-44.9 (4)	C8—Fe—C6—C7	38.5 (2)
C4—Fe—C1—C5	37.50 (16)	C2—Fe—C6—C7	-76.0 (3)
C3—Fe—C1—C5	80.70 (16)	C10—Fe—C6—C7	118.9 (3)

C5—Fe—C1—C2	-118.1 (2)	C9—Fe—C6—C7	81.2 (3)
C7—Fe—C1—C2	82.6 (2)	C4—Fe—C6—C7	164.4 (3)
C8—Fe—C1—C2	50.1 (4)	C3—Fe—C6—C7	-42.3 (6)
C6—Fe—C1—C2	124.83 (19)	C10—C6—C7—C8	-0.2 (4)
C10—Fe—C1—C2	166.12 (17)	Fe—C6—C7—C8	-60.2 (2)
C9—Fe—C1—C2	-163.0 (3)	C10—C6—C7—Fe	60.0 (2)
C4—Fe—C1—C2	-80.57 (16)	C1—Fe—C7—C6	80.4 (2)
C3—Fe—C1—C2	-37.36 (15)	C5—Fe—C7—C6	43.3 (5)
C5—Fe—C1—C11	119.3 (3)	C8—Fe—C7—C6	-117.8 (3)
C7—Fe—C1—C11	-40.1 (3)	C2—Fe—C7—C6	124.2 (2)
C8—Fe—C1—C11	-72.6 (4)	C10—Fe—C7—C6	-37.6 (2)
C6—Fe—C1—C11	2.1 (3)	C9—Fe—C7—C6	-81.1 (2)
C2—Fe—C1—C11	-122.7 (3)	C4—Fe—C7—C6	-159.4 (4)
C10—Fe—C1—C11	43.4 (3)	C3—Fe—C7—C6	165.9 (2)
C9—Fe—C1—C11	74.3 (4)	C1—Fe—C7—C8	-161.8 (2)
C4—Fe—C1—C11	156.7 (2)	C5—Fe—C7—C8	161.1 (3)
C3—Fe—C1—C11	-160.0 (2)	C6—Fe—C7—C8	117.8 (3)
C5—C1—C2—C3	0.1 (3)	C2—Fe—C7—C8	-118.0 (2)
C11—C1—C2—C3	174.3 (2)	C10—Fe—C7—C8	80.2 (3)
Fe—C1—C2—C3	59.91 (19)	C9—Fe—C7—C8	36.7 (2)
C5—C1—C2—Fe	-59.81 (18)	C4—Fe—C7—C8	-41.6 (6)
C11—C1—C2—Fe	114.4 (3)	C3—Fe—C7—C8	-76.3 (3)
C1—Fe—C2—C3	-119.2 (2)	C6—C7—C8—C9	-0.1 (4)
C5—Fe—C2—C3	-80.42 (18)	Fe—C7—C8—C9	-60.5 (3)
C7—Fe—C2—C3	123.8 (2)	C6—C7—C8—Fe	60.4 (2)
C8—Fe—C2—C3	80.9 (2)	C1—Fe—C8—C9	163.9 (3)
C6—Fe—C2—C3	165.4 (2)	C5—Fe—C8—C9	-39.3 (5)
C10—Fe—C2—C3	-160.7 (4)	C7—Fe—C8—C9	119.4 (3)
C9—Fe—C2—C3	47.4 (4)	C6—Fe—C8—C9	81.0 (2)
C4—Fe—C2—C3	-37.11 (17)	C2—Fe—C8—C9	-159.27 (18)
C5—Fe—C2—C1	38.76 (14)	C10—Fe—C8—C9	37.3 (2)
C7—Fe—C2—C1	-117.1 (2)	C4—Fe—C8—C9	-75.2 (3)
C8—Fe—C2—C1	-159.89 (19)	C3—Fe—C8—C9	-116.8 (2)
C6—Fe—C2—C1	-75.4 (2)	C1—Fe—C8—C7	44.5 (5)
C10—Fe—C2—C1	-41.5 (5)	C5—Fe—C8—C7	-158.7 (4)
C9—Fe—C2—C1	166.5 (3)	C6—Fe—C8—C7	-38.4 (2)
C4—Fe—C2—C1	82.07 (16)	C2—Fe—C8—C7	81.3 (3)
C3—Fe—C2—C1	119.2 (2)	C10—Fe—C8—C7	-82.1 (3)
C1—C2—C3—C4	0.2 (3)	C9—Fe—C8—C7	-119.4 (3)
Fe—C2—C3—C4	58.9 (2)	C4—Fe—C8—C7	165.4 (2)
C1—C2—C3—Fe	-58.60 (18)	C3—Fe—C8—C7	123.8 (3)
C1—Fe—C3—C4	-81.48 (19)	C7—C8—C9—C10	0.4 (4)
C5—Fe—C3—C4	-36.66 (18)	Fe—C8—C9—C10	-59.3 (2)
C7—Fe—C3—C4	164.0 (2)	C7—C8—C9—Fe	59.6 (3)
C8—Fe—C3—C4	122.1 (2)	C1—Fe—C9—C8	-160.9 (3)
C6—Fe—C3—C4	-163.4 (5)	C5—Fe—C9—C8	164.7 (2)
C2—Fe—C3—C4	-119.8 (3)	C7—Fe—C9—C8	-37.9 (2)
C10—Fe—C3—C4	46.5 (4)	C6—Fe—C9—C8	-81.9 (3)
C9—Fe—C3—C4	80.7 (2)	C2—Fe—C9—C8	47.5 (4)

supplementary materials

C1—Fe—C3—C2	38.28 (16)	C10—Fe—C9—C8	-119.9 (3)
C5—Fe—C3—C2	83.11 (18)	C4—Fe—C9—C8	123.3 (2)
C7—Fe—C3—C2	-76.3 (3)	C3—Fe—C9—C8	81.4 (3)
C8—Fe—C3—C2	-118.2 (2)	C1—Fe—C9—C10	-41.1 (5)
C6—Fe—C3—C2	-43.6 (5)	C5—Fe—C9—C10	-75.4 (3)
C10—Fe—C3—C2	166.3 (3)	C7—Fe—C9—C10	82.0 (3)
C9—Fe—C3—C2	-159.6 (2)	C8—Fe—C9—C10	119.9 (3)
C4—Fe—C3—C2	119.8 (3)	C6—Fe—C9—C10	37.9 (2)
C2—C3—C4—C5	-0.5 (3)	C2—Fe—C9—C10	167.4 (3)
Fe—C3—C4—C5	58.0 (2)	C4—Fe—C9—C10	-116.8 (2)
C2—C3—C4—Fe	-58.5 (2)	C3—Fe—C9—C10	-158.7 (2)
C1—Fe—C4—C5	-38.72 (16)	C8—C9—C10—C6	-0.5 (4)
C7—Fe—C4—C5	-166.6 (4)	Fe—C9—C10—C6	-59.6 (2)
C8—Fe—C4—C5	161.7 (2)	C8—C9—C10—Fe	59.1 (2)
C6—Fe—C4—C5	47.3 (4)	C7—C6—C10—C9	0.4 (4)
C2—Fe—C4—C5	-83.46 (18)	Fe—C6—C10—C9	59.9 (2)
C10—Fe—C4—C5	79.8 (2)	C7—C6—C10—Fe	-59.5 (2)
C9—Fe—C4—C5	121.65 (19)	C1—Fe—C10—C9	165.1 (2)
C3—Fe—C4—C5	-120.8 (3)	C5—Fe—C10—C9	122.8 (2)
C1—Fe—C4—C3	82.09 (18)	C7—Fe—C10—C9	-80.8 (3)
C5—Fe—C4—C3	120.8 (3)	C8—Fe—C10—C9	-36.6 (2)
C7—Fe—C4—C3	-45.8 (5)	C6—Fe—C10—C9	-118.6 (3)
C8—Fe—C4—C3	-77.5 (2)	C2—Fe—C10—C9	-162.7 (4)
C6—Fe—C4—C3	168.2 (3)	C4—Fe—C10—C9	81.2 (3)
C2—Fe—C4—C3	37.35 (18)	C3—Fe—C10—C9	48.3 (4)
C10—Fe—C4—C3	-159.44 (18)	C1—Fe—C10—C6	-76.3 (3)
C9—Fe—C4—C3	-117.5 (2)	C5—Fe—C10—C6	-118.6 (2)
C3—C4—C5—C1	0.6 (3)	C7—Fe—C10—C6	37.8 (2)
Fe—C4—C5—C1	59.42 (18)	C8—Fe—C10—C6	82.0 (3)
C3—C4—C5—Fe	-58.8 (2)	C2—Fe—C10—C6	-44.1 (5)
C2—C1—C5—C4	-0.4 (3)	C9—Fe—C10—C6	118.6 (3)
C11—C1—C5—C4	-174.8 (2)	C4—Fe—C10—C6	-160.2 (2)
Fe—C1—C5—C4	-60.6 (2)	C3—Fe—C10—C6	166.9 (3)
C2—C1—C5—Fe	60.22 (18)	C5—C1—C11—O1	-3.5 (4)
C11—C1—C5—Fe	-114.1 (2)	C2—C1—C11—O1	-176.7 (3)
C1—Fe—C5—C4	118.7 (2)	Fe—C1—C11—O1	-88.9 (3)
C7—Fe—C5—C4	169.2 (3)	C5—C1—C11—C12	178.2 (2)
C8—Fe—C5—C4	-48.4 (4)	C2—C1—C11—C12	5.0 (4)
C6—Fe—C5—C4	-159.41 (19)	Fe—C1—C11—C12	92.8 (2)
C2—Fe—C5—C4	80.03 (18)	O1—C11—C12—C13	12.5 (4)
C10—Fe—C5—C4	-117.84 (19)	C1—C11—C12—C13	-169.1 (2)
C9—Fe—C5—C4	-77.3 (2)	C14—N1—C13—C12	72.1 (3)
C3—Fe—C5—C4	36.57 (17)	C11—C12—C13—N1	71.8 (3)
C7—Fe—C5—C1	50.6 (4)	C13—N1—C14—C19	-167.6 (2)
C8—Fe—C5—C1	-167.0 (3)	C13—N1—C14—C15	15.9 (4)
C6—Fe—C5—C1	81.9 (2)	N1—C14—C15—C16	174.8 (3)
C2—Fe—C5—C1	-38.62 (14)	C19—C14—C15—C16	-1.7 (4)
C10—Fe—C5—C1	123.50 (17)	C14—C15—C16—C17	0.8 (5)
C9—Fe—C5—C1	164.08 (15)	C15—C16—C17—C18	0.2 (5)

C4—Fe—C5—C1	-118.7 (2)	C16—C17—C18—F1	-179.4 (3)
C3—Fe—C5—C1	-82.09 (16)	C16—C17—C18—C19	-0.2 (5)
C1—Fe—C6—C10	122.8 (2)	C17—C18—C19—C14	-0.7 (5)
C5—Fe—C6—C10	79.2 (2)	F1—C18—C19—C14	178.5 (3)
C7—Fe—C6—C10	-118.9 (3)	N1—C14—C19—C18	-175.0 (2)
C8—Fe—C6—C10	-80.4 (3)	C15—C14—C19—C18	1.6 (4)
C2—Fe—C6—C10	165.10 (19)		

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

<i>D</i> —H \cdots <i>A</i>	<i>D</i> —H	H \cdots <i>A</i>	<i>D</i> \cdots <i>A</i>	<i>D</i> —H \cdots <i>A</i>
N1—H1N \cdots O1 ⁱ	0.83 (3)	2.24 (3)	3.049 (3)	165 (3)
C19—H19 \cdots O1 ⁱ	0.93	2.57	3.342 (3)	141
C4—H4 \cdots N1 ⁱⁱ	0.93	2.66	3.517 (3)	153

Symmetry codes: (i) $-x+1, -y+1, -z+1$; (ii) $x-1, y+1, z$.

Fig. 1

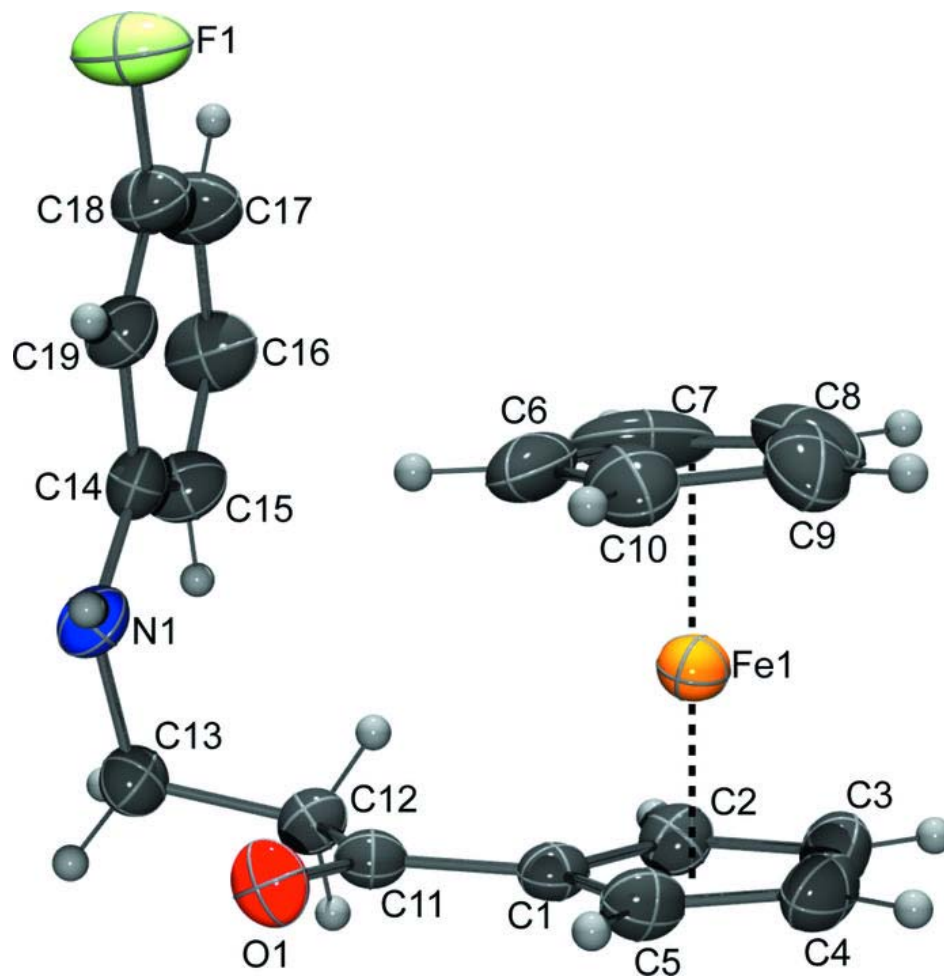
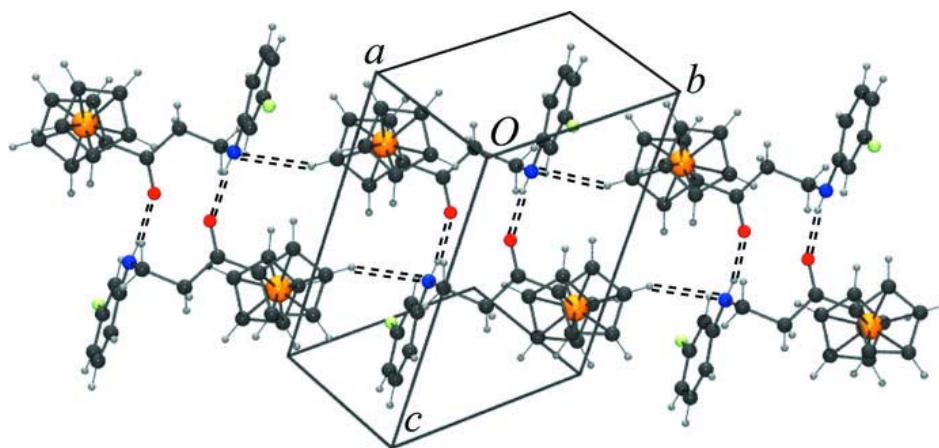


Fig. 2



1-Ferrocenyl-3-(2-methylanilino)propan-1-one

Zorica Leka,^{a*} Sladjana B. Novaković,^b Anka Pejović,^c
Goran A. Bogdanović^b and Rastko D. Vukićević^c

^aFaculty of Metallurgy and Technology, University of Montenegro, Cetinjski put bb, 81000 Podgorica, Montenegro, ^b'Vinča' Institute of Nuclear Sciences, Laboratory of Theoretical Physics and Condensed Matter Physics, PO Box 522, University of Belgrade, 11001 Belgrade, Serbia, and ^cDepartment of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia
Correspondence e-mail: zorica@ac.me

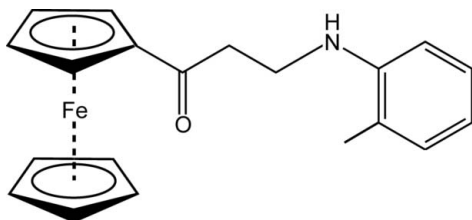
Received 20 June 2012; accepted 25 June 2012

Key indicators: single-crystal X-ray study; $T = 293$ K; mean $\sigma(\text{C}-\text{C}) = 0.003$ Å; R factor = 0.039; wR factor = 0.097; data-to-parameter ratio = 17.3.

In the ferrocene-containing Mannich base, $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO})]$, the dihedral angle between the mean planes of the benzene ring and the substituted cyclopentadienyl ring is $84.63(7)^\circ$. The conformation of the title compound significantly differs from those found in corresponding *m*-tolylamino and *p*-tolylamino derivatives. In the crystal, $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ interactions connect the molecules into chains, which further interact by means of $\text{C}-\text{H}\cdots\pi$ interactions. It is noteworthy that the amino H atom is shielded and is not involved in hydrogen bonding.

Related literature

For the physico-chemical properties of ferrocene-based compounds see: Togni & Hayashi (1995). For related structures and details of the synthesis, see: Damjanović *et al.* (2011); Pejović *et al.* (2012); Stevanović *et al.* (2012); Leka *et al.* (2012a,b,c).



Experimental

Crystal data

$[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)(\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO})]$
 $M_r = 347.23$
Monoclinic, $P2_1/c$
 $a = 12.1343(4)$ Å
 $b = 17.8010(7)$ Å
 $c = 7.5464(2)$ Å
 $\beta = 92.946(3)^\circ$
 $V = 1627.89(9)$ Å³

$Z = 4$
Mo $K\alpha$ radiation
 $\mu = 0.93$ mm⁻¹

$T = 293$ K
 $0.22 \times 0.18 \times 0.12$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur
Sapphire3 Gemini diffractometer
Absorption correction: multi-scan
(*CrysAlis PRO*; Oxford
Diffraction, 2009)
 $T_{\min} = 0.923$, $T_{\max} = 1.000$
7605 measured reflections
3694 independent reflections
2843 reflections with $I > 2\sigma(I)$
 $R_{\text{int}} = 0.029$

Refinement

$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.039$
 $wR(F^2) = 0.097$
 $S = 1.04$
3694 reflections
213 parameters

H atoms treated by a mixture of
independent and constrained
refinement
 $\Delta\rho_{\max} = 0.28$ e Å⁻³
 $\Delta\rho_{\min} = -0.28$ e Å⁻³

Table 1

Hydrogen-bond geometry (Å, °).

C_g is the centroid of the C14–C19 ring.

$D-H\cdots A$	$D-H$	$H\cdots A$	$D\cdots A$	$D-H\cdots A$
C12–H12A \cdots O1 ⁱ	0.97	2.38	3.182 (3)	139
C19–H19 \cdots Cg1 ⁱ	0.93	2.98	3.838 (3)	160

Symmetry code: (i) $x, -y + \frac{1}{2}, z + \frac{1}{2}$.

Data collection: *CrysAlis PRO* (Oxford Diffraction, 2009); cell refinement: *CrysAlis PRO*; data reduction: *CrysAlis PRO*; program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2006); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999), *PLATON* (Spek, 2009) and *PARST* (Nardelli, 1995).

This work was supported by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia (project Nos. 172014, 172035 and 172034).

Supplementary data and figures for this paper are available from the IUCr electronic archives (Reference: BT5950).

References

- Damjanović, I., Stevanović, D., Pejović, A., Vukićević, M., Novaković, S. B., Bogdanović, G. A., Mihajlov-Krstev, T., Radulović, N. & Vukićević, R. D. (2011). *J. Organomet. Chem.* **696**, 3703–3713.
Farrugia, L. J. (1997). *J. Appl. Cryst.* **30**, 565.
Farrugia, L. J. (1999). *J. Appl. Cryst.* **32**, 837–838.
Leka, Z., Novaković, S. B., Pejović, A., Bogdanović, G. A. & Vukićević, R. D. (2012c). *Acta Cryst.* **E68**, m231.
Leka, Z., Novaković, S. B., Stevanović, D., Bogdanović, G. A. & Vukićević, R. D. (2012a). *Acta Cryst.* **E68**, m229.
Leka, Z., Novaković, S. B., Stevanović, D., Bogdanović, G. A. & Vukićević, R. D. (2012b). *Acta Cryst.* **E68**, m230.
Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. (2006). *J. Appl. Cryst.* **39**, 453–457.
Nardelli, M. (1995). *J. Appl. Cryst.* **28**, 659.
Oxford Diffraction (2009). *CrysAlis PRO*. Oxford Diffraction Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England.
Pejović, A., Stevanović, D., Damjanović, I., Vukićević, M., Novaković, S. B., Bogdanović, G. A., Mihajlov-Krstev, T., Radulović, N. & Vukićević, R. D. (2012). *Helv. Chim. Acta*. Accepted.

Sheldrick, G. M. (2008). *Acta Cryst.* **A64**, 112–122.

Spek, A. L. (2009). *Acta Cryst.* **D65**, 148–155.

Stevanović, D., Pejović, A., Novaković, S. B., Bogdanović, G. A., Divjaković, V.
& Vukićević, R. D. (2012). *Acta Cryst.* **C68**, m37–m40.

Togni, A. & Hayashi, T. (1995). In *Ferrocenes: Homogenous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science*. New York: VCH.

supplementary materials

Acta Cryst. (2012). E68, m995–m996 [doi:10.1107/S1600536812028802]

1-Ferrocenyl-3-(2-methylanilino)propan-1-one

Zorica Leka, Sladjana B. Novaković, Anka Pejović, Goran A. Bogdanović and Rastko D. Vukićević

Comment

The title compound 1-Ferrocenyl-3-(*o*-tolylamino)propan-1-one (I), Fig. 1, shows considerable conformational differences in comparison to the crystal structures of two closely related derivatives, 1-Ferrocenyl-4-(*m*-tolylamino)propan-1-one (Pejović *et al.*, 2012) and 1-Ferrocenyl-3-(*p*-tolylamino)propan-1-one (Leka *et al.*, 2012*b*). The torsion angles C1—C11—C12—C13, C11—C12—C13—N1 and C12—C13—N1—C4 within the aliphatic fragment have the values of -161.7 (2), 78.9 (3) and 168.9 (2)°. The latter torsion angle which defines the final orientation of the phenyl ring significantly differs from the values found in *m*-tolylamino [69.4 (4)°] and *p*-tolylamino [70.6 (3)°] derivatives. On the other hand, the conformation of the title compound is closer to the one found in those 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones which comprise other *ortho* substituted arylamino fragments, such as previously reported 1-Ferrocenyl-3-(2-acetylphenylamino)propan-1-one (Stevanović *et al.*, 2012) and 1-Ferrocenyl-3-(2-nitrophenylamino)propan-1-one (Damljanović *et al.*, 2011), [the torsion angle C12—C13—N1—C4 in these compounds has the value -176.1 (6) and -175.7 (6)° respectively]. In the molecule of (I) the phenyl ring is nearly orthogonally positioned with regard to substituted Cp ring. The dihedral angle between the mean planes of the phenyl ring and the substituted Cp ring is 84.63 (7)°. The Cp rings within the Fc unit display nearly eclipsed conformation with C1—Cg1—Cg2—C6 angle of 9.93° (Cg is centroid of the corresponding Cp ring). The molecules of (I) connect *via* C12—H12a···O1 interaction into zigzag chain extended along *c* axis (Fig. 2). The chains are further related by means of extensive C—H··· π interactions, C19—H19···Cg1ⁱ: H···Cg 2.98 Å, H-Perp 2.87 Å, X—H···Cg 160°, (i = *x*, -*y* + 1/2, *z* - 1/2); C8—H8···Cg1ⁱⁱ: H···Cg 3.02 Å, H-Perp 2.84 Å, X—H···Cg 140° (ii = -*x* + 1, -*y*, -*z* + 1); C13—H13b···Cg1ⁱ: H···Cg 3.35 Å, H-Perp 2.87 Å, X—H···Cg 127°; C16—H16···Cg2ⁱⁱⁱ: H···Cg 3.07 Å, H-Perp 2.97 Å, X—H···Cg 168° (iii = -*x* + 1, -*y*, -*z* + 1); C20—H20a···Cg2ⁱⁱⁱ: H···Cg 3.38 Å, H-Perp 2.95 Å, X—H···Cg 140° (Cg1 and Cg2 are centroids of phenyl and unsubstituted Cp ring respectively).

Experimental

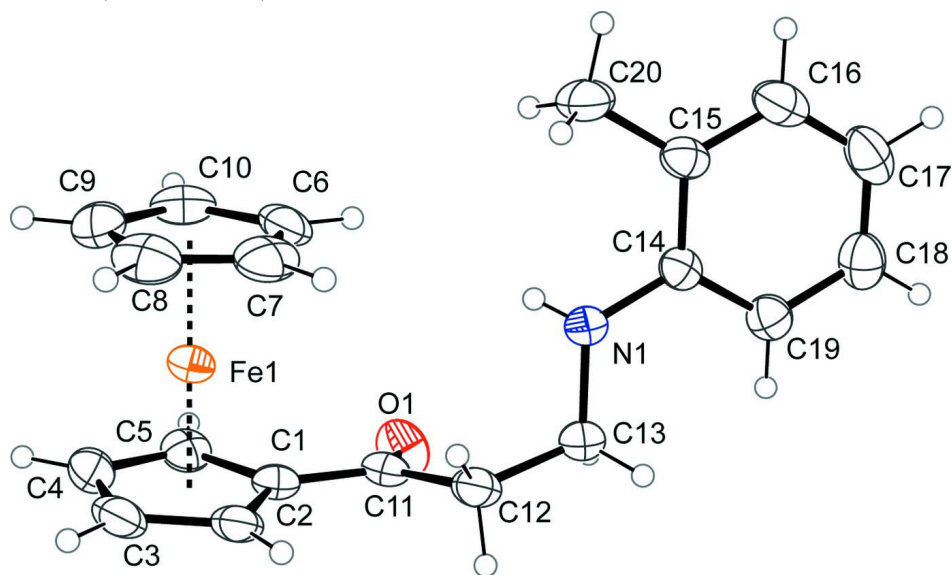
The compound was obtained by an aza-Michael addition of the corresponding arylamine to acryloylferrocene. The reaction was performed by microwave (MW) irradiation (500 W/5 min) of a mixture of reactants and montmorillonite K-10, without a solvent as described by Damljanović *et al.* (2011).

Refinement

H atoms bonded to C atoms were placed at geometrically calculated positions and refined using a riding model. C—H distances were fixed to 0.93, 0.97 and 0.96 Å from aromatic, methylene and methyl C atoms, respectively. The $U_{\text{iso}}(\text{H})$ values set to 1.2 times U_{eq} of the corresponding C atoms (1.5 for methyl groups). The H atom attached to the N atom was refined isotropically.

Computing details

Data collection: *CrysAlis PRO* (Oxford Diffraction, 2009); cell refinement: *CrysAlis PRO* (Oxford Diffraction, 2009); data reduction: *CrysAlis PRO* (Oxford Diffraction, 2009); program(s) used to solve structure: *SHELXS97* (Sheldrick, 2008); program(s) used to refine structure: *SHELXL97* (Sheldrick, 2008); molecular graphics: *ORTEP-3* (Farrugia, 1997) and *Mercury* (Macrae *et al.*, 2006); software used to prepare material for publication: *WinGX* (Farrugia, 1999), *PLATON* (Spek, 2009) and *PARST* (Nardelli, 1995).

**Figure 1**

The molecular structure of (I), with atom labels and 40% probability displacement ellipsoids for non-H atoms.

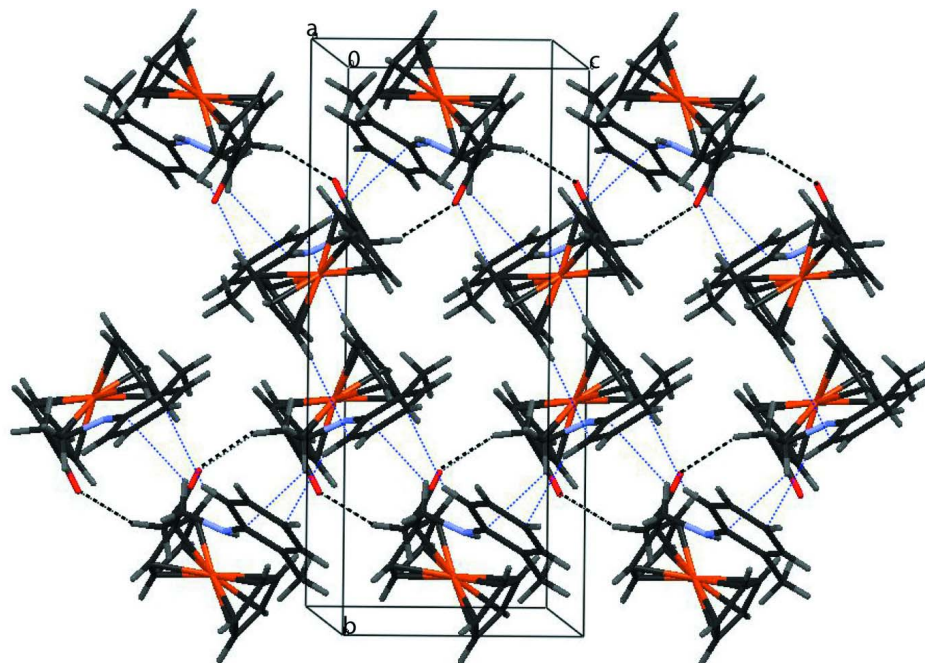


Figure 2

Segment of the crystal packing. The C12—H...O1 interactions connecting the molecules into chains are indicated by black dotted lines. C—H... π interactions are given in blue dotted lines.

1-Ferrocenyl-3-(2-methylanilino)propan-1-one

Crystal data

[Fe(C₅H₅)(C₁₅H₁₆NO)]

$M_r = 347.23$

Monoclinic, $P2_1/c$

Hall symbol: -P 2ybc

$a = 12.1343$ (4) Å

$b = 17.8010$ (7) Å

$c = 7.5464$ (2) Å

$\beta = 92.946$ (3)°

$V = 1627.89$ (9) Å³

$Z = 4$

$F(000) = 728$

$D_x = 1.417$ Mg m⁻³

Mo $K\alpha$ radiation, $\lambda = 0.71073$ Å

Cell parameters from 3389 reflections

$\theta = 3.3$ – 28.9 °

$\mu = 0.93$ mm⁻¹

$T = 293$ K

Prismatic, orange

$0.22 \times 0.18 \times 0.12$ mm

Data collection

Oxford Diffraction Xcalibur Sapphire3 Gemini diffractometer

Radiation source: Enhance (Mo) X-ray Source

Graphite monochromator

Detector resolution: 16.3280 pixels mm⁻¹

ω scans

Absorption correction: multi-scan

(*CrysAlis PRO*; Oxford Diffraction, 2009)

$T_{\min} = 0.923$, $T_{\max} = 1.000$

7605 measured reflections

3694 independent reflections

2843 reflections with $I > 2\sigma(I)$

$R_{\text{int}} = 0.029$

$\theta_{\max} = 29.0$ °, $\theta_{\min} = 3.3$ °

$h = -15$ → 16

$k = -22$ → 19

$l = -10$ → 9

Refinement

Refinement on F^2
 Least-squares matrix: full
 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.039$
 $wR(F^2) = 0.097$
 $S = 1.04$
 3694 reflections
 213 parameters
 0 restraints
 Primary atom site location: structure-invariant
 direct methods

Secondary atom site location: difference Fourier
 map
 Hydrogen site location: inferred from
 neighbouring sites
 H atoms treated by a mixture of independent
 and constrained refinement
 $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.0396P)^2 + 0.2313P]$
 where $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$
 $(\Delta/\sigma)_{\max} < 0.001$
 $\Delta\rho_{\max} = 0.28 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$
 $\Delta\rho_{\min} = -0.28 \text{ e } \text{\AA}^{-3}$

Special details

Experimental. Empirical absorption correction using spherical harmonics, implemented in SCALE3 ABSPACK scaling algorithm. 'CrysAlisPro, (Oxford Diffraction, 2009)'

Fractional atomic coordinates and isotropic or equivalent isotropic displacement parameters (\AA^2)

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U_{\text{iso}}^*/U_{\text{eq}}$
Fe	0.80589 (2)	0.094395 (18)	0.51346 (4)	0.03546 (12)
O1	0.61741 (15)	0.26845 (11)	0.5452 (2)	0.0615 (5)
N1	0.41087 (17)	0.15206 (13)	0.4050 (2)	0.0427 (5)
C1	0.73752 (18)	0.17593 (14)	0.6608 (3)	0.0382 (5)
C2	0.76352 (19)	0.11125 (15)	0.7678 (3)	0.0445 (6)
H2	0.7136	0.0826	0.8284	0.053*
C3	0.8779 (2)	0.09863 (17)	0.7649 (3)	0.0541 (7)
H3	0.9167	0.0604	0.8244	0.065*
C4	0.9240 (2)	0.15390 (17)	0.6566 (3)	0.0538 (7)
H4	0.9980	0.1580	0.6319	0.065*
C5	0.83831 (19)	0.20199 (14)	0.5919 (3)	0.0452 (6)
H5	0.8461	0.2432	0.5179	0.054*
C6	0.7064 (2)	0.07479 (17)	0.2926 (3)	0.0570 (7)
H6	0.6430	0.1015	0.2583	0.068*
C7	0.7122 (2)	0.01088 (18)	0.4021 (3)	0.0616 (8)
H7	0.6528	-0.0122	0.4534	0.074*
C8	0.8221 (3)	-0.01211 (16)	0.4207 (3)	0.0595 (7)
H8	0.8489	-0.0531	0.4860	0.071*
C9	0.8845 (2)	0.03759 (17)	0.3236 (3)	0.0565 (7)
H9	0.9605	0.0354	0.3135	0.068*
C10	0.8143 (2)	0.09090 (16)	0.2445 (3)	0.0551 (7)
H10	0.8351	0.1303	0.1724	0.066*
C11	0.62784 (18)	0.20805 (14)	0.6183 (3)	0.0395 (5)
C12	0.52948 (18)	0.16387 (15)	0.6742 (3)	0.0451 (6)
H12A	0.5231	0.1704	0.8009	0.054*
H12B	0.5430	0.1110	0.6531	0.054*
C13	0.42057 (18)	0.18528 (15)	0.5804 (3)	0.0451 (6)
H13A	0.3602	0.1681	0.6495	0.054*
H13B	0.4157	0.2395	0.5705	0.054*
C14	0.31120 (17)	0.15273 (13)	0.3047 (3)	0.0366 (5)
C15	0.30246 (19)	0.11137 (14)	0.1457 (3)	0.0422 (6)

C16	0.2019 (2)	0.10971 (17)	0.0517 (3)	0.0562 (7)
H16	0.1951	0.0822	-0.0531	0.067*
C17	0.1113 (2)	0.14773 (18)	0.1089 (3)	0.0621 (8)
H17	0.0443	0.1455	0.0436	0.075*
C18	0.1206 (2)	0.18863 (17)	0.2619 (3)	0.0551 (7)
H18	0.0597	0.2144	0.3007	0.066*
C19	0.22021 (18)	0.19193 (15)	0.3598 (3)	0.0442 (6)
H19	0.2262	0.2206	0.4629	0.053*
C20	0.4006 (2)	0.06922 (17)	0.0836 (3)	0.0593 (7)
H20A	0.3801	0.0429	-0.0241	0.089*
H20B	0.4254	0.0339	0.1731	0.089*
H20C	0.4589	0.1040	0.0622	0.089*
H1N	0.463 (2)	0.1487 (15)	0.361 (3)	0.052 (9)*

Atomic displacement parameters (\AA^2)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
Fe	0.04343 (19)	0.0331 (2)	0.02940 (16)	-0.00300 (14)	-0.00236 (12)	-0.00362 (14)
O1	0.0637 (11)	0.0499 (13)	0.0697 (12)	-0.0005 (9)	-0.0097 (9)	0.0184 (10)
N1	0.0387 (11)	0.0526 (14)	0.0366 (9)	0.0025 (10)	0.0018 (9)	-0.0108 (10)
C1	0.0475 (12)	0.0382 (14)	0.0286 (10)	-0.0034 (11)	-0.0008 (9)	-0.0081 (10)
C2	0.0543 (14)	0.0534 (17)	0.0253 (10)	0.0012 (12)	-0.0033 (9)	-0.0030 (10)
C3	0.0615 (15)	0.0616 (19)	0.0371 (12)	0.0104 (14)	-0.0174 (11)	-0.0100 (13)
C4	0.0417 (13)	0.066 (2)	0.0525 (14)	-0.0044 (13)	-0.0062 (11)	-0.0228 (14)
C5	0.0523 (13)	0.0360 (14)	0.0470 (12)	-0.0104 (11)	-0.0011 (11)	-0.0123 (11)
C6	0.0605 (16)	0.063 (2)	0.0455 (13)	0.0130 (14)	-0.0213 (12)	-0.0222 (14)
C7	0.0712 (18)	0.063 (2)	0.0509 (15)	-0.0302 (16)	0.0080 (13)	-0.0229 (15)
C8	0.092 (2)	0.0336 (15)	0.0512 (14)	0.0059 (15)	-0.0086 (14)	-0.0064 (12)
C9	0.0569 (15)	0.0592 (19)	0.0537 (14)	0.0019 (14)	0.0053 (12)	-0.0216 (14)
C10	0.0856 (19)	0.0499 (17)	0.0303 (11)	-0.0067 (15)	0.0063 (12)	-0.0028 (12)
C11	0.0498 (13)	0.0404 (14)	0.0276 (10)	-0.0020 (11)	-0.0043 (9)	-0.0072 (10)
C12	0.0511 (13)	0.0520 (16)	0.0317 (10)	-0.0039 (12)	-0.0020 (10)	-0.0023 (11)
C13	0.0446 (12)	0.0535 (16)	0.0372 (11)	0.0015 (12)	0.0017 (10)	-0.0112 (11)
C14	0.0387 (11)	0.0341 (13)	0.0369 (11)	-0.0062 (10)	0.0008 (9)	0.0024 (10)
C15	0.0497 (13)	0.0415 (15)	0.0354 (11)	-0.0109 (11)	0.0018 (10)	-0.0002 (10)
C16	0.0656 (17)	0.0599 (19)	0.0420 (12)	-0.0195 (14)	-0.0068 (12)	-0.0023 (13)
C17	0.0501 (15)	0.078 (2)	0.0561 (15)	-0.0146 (15)	-0.0152 (12)	0.0190 (15)
C18	0.0456 (14)	0.0583 (19)	0.0612 (15)	0.0025 (13)	0.0007 (12)	0.0160 (14)
C19	0.0446 (13)	0.0440 (15)	0.0437 (12)	0.0000 (11)	0.0008 (10)	0.0024 (11)
C20	0.0690 (17)	0.0640 (19)	0.0454 (13)	-0.0064 (15)	0.0067 (12)	-0.0200 (14)

Geometric parameters (\AA , $^\circ$)

Fe—C7	2.028 (3)	C7—C8	1.395 (4)
Fe—C1	2.031 (2)	C7—H7	0.9300
Fe—C9	2.031 (2)	C8—C9	1.397 (4)
Fe—C8	2.034 (3)	C8—H8	0.9300
Fe—C2	2.034 (2)	C9—C10	1.389 (4)
Fe—C5	2.037 (2)	C9—H9	0.9300
Fe—C6	2.037 (2)	C10—H10	0.9300

Fe—C10	2.039 (2)	C11—C12	1.507 (3)
Fe—C4	2.045 (2)	C12—C13	1.515 (3)
Fe—C3	2.049 (2)	C12—H12A	0.9700
O1—C11	1.212 (3)	C12—H12B	0.9700
N1—C14	1.393 (3)	C13—H13A	0.9700
N1—C13	1.449 (3)	C13—H13B	0.9700
N1—H1N	0.74 (2)	C14—C19	1.388 (3)
C1—C5	1.431 (3)	C14—C15	1.407 (3)
C1—C2	1.432 (3)	C15—C16	1.380 (3)
C1—C11	1.469 (3)	C15—C20	1.503 (3)
C2—C3	1.408 (3)	C16—C17	1.379 (4)
C2—H2	0.9300	C16—H16	0.9300
C3—C4	1.413 (4)	C17—C18	1.365 (4)
C3—H3	0.9300	C17—H17	0.9300
C4—C5	1.414 (3)	C18—C19	1.385 (3)
C4—H4	0.9300	C18—H18	0.9300
C5—H5	0.9300	C19—H19	0.9300
C6—C7	1.406 (4)	C20—H20A	0.9600
C6—C10	1.406 (4)	C20—H20B	0.9600
C6—H6	0.9300	C20—H20C	0.9600
C7—Fe—C1	120.96 (11)	C1—C5—Fe	69.19 (13)
C7—Fe—C9	67.46 (11)	C4—C5—H5	126.1
C1—Fe—C9	164.08 (11)	C1—C5—H5	126.1
C7—Fe—C8	40.19 (11)	Fe—C5—H5	126.2
C1—Fe—C8	154.66 (11)	C7—C6—C10	107.3 (2)
C9—Fe—C8	40.20 (11)	C7—C6—Fe	69.41 (14)
C7—Fe—C2	109.60 (10)	C10—C6—Fe	69.88 (14)
C1—Fe—C2	41.25 (9)	C7—C6—H6	126.3
C9—Fe—C2	152.81 (11)	C10—C6—H6	126.3
C8—Fe—C2	119.71 (11)	Fe—C6—H6	126.0
C7—Fe—C5	154.91 (12)	C8—C7—C6	108.3 (2)
C1—Fe—C5	41.17 (9)	C8—C7—Fe	70.14 (15)
C9—Fe—C5	125.61 (11)	C6—C7—Fe	70.12 (15)
C8—Fe—C5	162.90 (11)	C8—C7—H7	125.8
C2—Fe—C5	69.00 (10)	C6—C7—H7	125.8
C7—Fe—C6	40.47 (11)	Fe—C7—H7	125.5
C1—Fe—C6	109.19 (10)	C7—C8—C9	107.6 (3)
C9—Fe—C6	67.52 (11)	C7—C8—Fe	69.67 (16)
C8—Fe—C6	67.82 (11)	C9—C8—Fe	69.81 (15)
C2—Fe—C6	128.99 (10)	C7—C8—H8	126.2
C5—Fe—C6	119.76 (11)	C9—C8—H8	126.2
C7—Fe—C10	67.72 (11)	Fe—C8—H8	125.9
C1—Fe—C10	127.57 (10)	C10—C9—C8	108.7 (2)
C9—Fe—C10	39.91 (11)	C10—C9—Fe	70.32 (14)
C8—Fe—C10	67.56 (11)	C8—C9—Fe	69.99 (15)
C2—Fe—C10	166.37 (11)	C10—C9—H9	125.6
C5—Fe—C10	107.41 (11)	C8—C9—H9	125.6
C6—Fe—C10	40.37 (11)	Fe—C9—H9	125.6

C7—Fe—C4	164.04 (13)	C9—C10—C6	108.0 (2)
C1—Fe—C4	68.63 (9)	C9—C10—Fe	69.76 (14)
C9—Fe—C4	106.77 (10)	C6—C10—Fe	69.75 (13)
C8—Fe—C4	125.95 (12)	C9—C10—H10	126.0
C2—Fe—C4	68.27 (10)	C6—C10—H10	126.0
C5—Fe—C4	40.53 (10)	Fe—C10—H10	126.0
C6—Fe—C4	152.92 (12)	O1—C11—C1	121.1 (2)
C10—Fe—C4	118.16 (11)	O1—C11—C12	121.6 (2)
C7—Fe—C3	127.89 (12)	C1—C11—C12	117.2 (2)
C1—Fe—C3	68.51 (10)	C11—C12—C13	115.0 (2)
C9—Fe—C3	118.55 (11)	C11—C12—H12A	108.5
C8—Fe—C3	107.98 (11)	C13—C12—H12A	108.5
C2—Fe—C3	40.32 (9)	C11—C12—H12B	108.5
C5—Fe—C3	68.25 (11)	C13—C12—H12B	108.5
C6—Fe—C3	166.04 (12)	H12A—C12—H12B	107.5
C10—Fe—C3	151.91 (12)	N1—C13—C12	110.61 (18)
C4—Fe—C3	40.37 (11)	N1—C13—H13A	109.5
C14—N1—C13	121.34 (19)	C12—C13—H13A	109.5
C14—N1—H1N	120 (2)	N1—C13—H13B	109.5
C13—N1—H1N	115 (2)	C12—C13—H13B	109.5
C5—C1—C2	107.3 (2)	H13A—C13—H13B	108.1
C5—C1—C11	125.2 (2)	C19—C14—N1	121.6 (2)
C2—C1—C11	127.4 (2)	C19—C14—C15	119.5 (2)
C5—C1—Fe	69.63 (13)	N1—C14—C15	118.9 (2)
C2—C1—Fe	69.49 (13)	C16—C15—C14	118.4 (2)
C11—C1—Fe	123.35 (14)	C16—C15—C20	121.5 (2)
C3—C2—C1	108.0 (2)	C14—C15—C20	120.1 (2)
C3—C2—Fe	70.41 (13)	C17—C16—C15	121.8 (2)
C1—C2—Fe	69.26 (11)	C17—C16—H16	119.1
C3—C2—H2	126.0	C15—C16—H16	119.1
C1—C2—H2	126.0	C18—C17—C16	119.6 (2)
Fe—C2—H2	125.9	C18—C17—H17	120.2
C2—C3—C4	108.5 (2)	C16—C17—H17	120.2
C2—C3—Fe	69.26 (12)	C17—C18—C19	120.4 (3)
C4—C3—Fe	69.64 (13)	C17—C18—H18	119.8
C2—C3—H3	125.7	C19—C18—H18	119.8
C4—C3—H3	125.7	C18—C19—C14	120.3 (2)
Fe—C3—H3	126.9	C18—C19—H19	119.8
C3—C4—C5	108.4 (2)	C14—C19—H19	119.8
C3—C4—Fe	69.99 (14)	C15—C20—H20A	109.5
C5—C4—Fe	69.44 (13)	C15—C20—H20B	109.5
C3—C4—H4	125.8	H20A—C20—H20B	109.5
C5—C4—H4	125.8	C15—C20—H20C	109.5
Fe—C4—H4	126.4	H20A—C20—H20C	109.5
C4—C5—C1	107.8 (2)	H20B—C20—H20C	109.5
C4—C5—Fe	70.03 (14)		

Hydrogen-bond geometry (Å, °)

Cg is the centroid of the C14–C19 ring.

<i>D</i> —H··· <i>A</i>	<i>D</i> —H	H··· <i>A</i>	<i>D</i> ··· <i>A</i>	<i>D</i> —H··· <i>A</i>
C12—H12 <i>A</i> ···O1 ⁱ	0.97	2.38	3.182 (3)	139
C19—H19···Cg1 ⁱ	0.93	2.98	3.838 (3)	160

Symmetry code: (i) *x*, $-\gamma+1/2$, *z*+1/2.

Ultrasound-Assisted Synthesis of 3-(Arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones

by Anka Pejović^a), Dragana Stevanović^a), Ivan Damljanović^a), Mirjana Vukićević^b),
Sladjana B. Novaković^c), Goran A. Bogdanović^c), Tatjana Mihajilov-Krstev^d), Niko Radulović^{*e}), and
Rastko D. Vukićević^{*a})

^a) Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, RS-34000 Kragujevac (e-mail: vuk@kg.ac.rs)

^b) Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, S. Markovića 69, RS-34000 Kragujevac

^c) Vinča Institute of Nuclear Sciences, Laboratory of Theoretical Physics and Condensed Matter Physics, University of Belgrade, P.O. Box 522, RS-11001 Belgrade

^d) Department of Biology and Ecology, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Višegradska 33, RS-18000 Niš

^e) Department of Chemistry, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Višegradska 33, RS-18000 Niš (phone: +381-628049210; fax: +381-18533014; e-mail: nikoradulovic@yahoo.com)

A successful *aza-Michael* addition of arylamines to a conjugated enone, acryloylferrocene, has been achieved by ultrasonic irradiation of the mixture of these reactants and the catalyst, *i.e.*, montmorillonite K-10. This solvent-free reaction, yielding ferrocene containing *Mannich* bases, 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones, considered as valuable precursors in organic synthesis, has been performed by using a simple ultrasonic cleaner. Among 17 synthesized β -amino ketones, three were new ones, and these were fully characterized by spectroscopic means. X-Ray crystallographic analysis of three of these crystalline products enabled the insight into the conformational details of these compounds. All compounds were evaluated for their antibacterial activities against six *Gram*-positive and five *Gram*-negative strains in a microdilution assay. The observed promising antibacterial activity (with a *MIC* value of 25 $\mu\text{g/ml}$ (*ca.* 0.07 $\mu\text{mol/ml}$) as the best result for almost all tested compounds against *Micrococcus flavus*) seems not only to be compound but also bacterial species-specific.

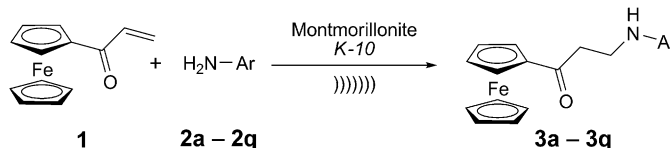
Introduction. – Ferrocene, an unusually stable metalorganic compound, has attracted the most widespread attention of chemists among all non-natural compounds. Since its discovery in 1951 [1][2], a plethora of studies dealing with ferrocene (which is now commercially available, and a relatively non-expensive compound), and/or its derivatives were carried out. This unprecedented interest is a consequence of several unique features of these compounds. By classical methods of organic chemistry, ferrocene could be easily functionalized to derivatives that possess an outstanding stability in both aqueous and non-aqueous media. Thus, ferrocenes have applications in numerous fields, particularly in those such as organic synthesis, catalysis, electronic absorption, and nonlinear optical materials [3][4]. Since the iron core of these compounds is able to exist in both Fe^{2+} and Fe^{3+} , they possess very interesting redox properties and, therefore, offer interesting possibilities for the formation of electrochemical actuators or switches [5]. Furthermore, bioconjugates containing ferrocene represent a new class of biomaterials, with the organometallic unit serving as a

molecular scaffold, a sensitive probe, a chromophore, a biological marker, a redox-active site, a catalytic site, *etc.* [6]. Biological properties of this class of compounds are particularly interesting. The earliest attempts to apply ferrocenes in medicine were unsuccessful [7][8], but it did not discourage chemists to search for new possibly biologically active derivatives of this metallocene. Several new compounds of this kind have been synthesized and biologically evaluated against certain diseases, and it turned out that many ferrocenyl compounds display interesting cytotoxic, antitumor, antimalarial, and antimicrobial activities [9–18]. All these investigations were prompted by the known fact that a formal substitution of an aromatic group from a compound possessing a certain property (*e.g.*, biological/pharmacological activity) might lead to a product with this feature being much more manifested. It was the main drawing force in many synthetic projects concerning ferrocenes: a plethora of new molecules were designed to be derivatives or analogs of known compounds (that already possess desired properties) in which a certain group was replaced with the ferrocene unit (expecting an improved property). The present study also follows this strategy. Namely, in the scope of a broader synthetic project, we needed recently some 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones. In general, such compounds (β -amino ketones) have many applications, among which the most important ones are surely the synthesis of pharmaceuticals [19–22]. The introduction of a ferrocene nucleus into these molecules could be of a particular interest. The most frequently used general synthetic approach to these compounds is the *Mannich* reaction [19][23][24], but serious disadvantages of this approach exist and mostly encompass the drastic reaction conditions, long reaction times (causing many side reactions), and an inability of the use of primary amines in the synthesis of secondary ones (since the latter are also good substrates of the same reaction giving tertiary amines containing two 3-oxo groups). A very good alternative to this reaction is the *aza-Michael* addition, *i.e.*, the conjugate addition of amines to the olefinic bond of α,β -unsaturated CO groups [25]. The literature survey revealed that the addition of aliphatic amines to *Michael* acceptors proceeds readily (even without a catalyst [26][27]), whereas aromatic ones do not undergo this reaction easily because of their lower nucleophilicity, particularly when mild conditions and environmentally friendly catalysts were used [28–32]. Considering these literature findings, we developed recently a suitable method for the synthesis of 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones by microwave irradiation of acryloyl ferrocene and the corresponding arylamines at the surface of montmorillonite K-10, without a solvent in good-to-excellent yields [33]. In continuation of our permanent interest in the synthesis of different ferrocene derivatives containing two or more heteroatoms (interesting from both synthetic and medicinal chemistry points of view) [18][34–36], herein we wish to report that this synthesis might be accomplished using a simple and cheap ultrasonic cleaner instead of the microwave oven. Since almost all products are crystal substances, suitable for X-ray analysis, in addition to the spectral data of newly synthesized compounds, we will compare here the structural features (molecular structure and ability to form intermolecular interactions) of some of the obtained *Mannich* bases with those of recently reported derivatives [33]. Our previous results on the antibacterial activity of these compounds encouraged us to screen the synthesized compounds against a broader panel of bacterial strains (in total eleven different bacteria) in order to provide a better understanding of the intrinsic features of these

compounds, responsible for their activity, and to possibly point out to the ones with higher or improved activity (in this context, the currently obtained minimal inhibitory concentrations (*MIC*) data together with those reported in [33] were subjected to an agglomerative hierarchical clustering analysis).

Results and Discussion. – *Synthesis.* The main advantages of the method described in our previous work for the synthesis of the title compounds over the classical ones are the simplicity, high efficiency, and the use of an environmentally friendly catalyst [33]. Even better results with respect to these parameters have been reported recently for the catalyst-free addition of aliphatic amines to conjugate systems of ferrocene analogs of chalcones supported by the ultrasonic irradiation [30]. However, as the authors reported, this reaction failed when aromatic amines were used as the nucleophiles. In our hands, on the other hand, the addition of aniline (**2a**) to acryloylferrocene (**1**) under conditions described in [33] gave the corresponding β -amino ketone (**3a**; *Scheme*), but in a relatively poor yield (< 40%). Since our microwave-assisted synthesis of the same compound starting from the same reactants was successful only in the presence of the catalyst (montmorillonite K-10) [33], we assumed that the addition of less nucleophilic aromatic amines to the conjugate system of enones might be facilitated also by the simultaneous action of this environmentally benign catalyst and ultrasonic irradiation. A very recent report, demonstrating once again that ultrasound has a positive effect on the conjugate addition of amines to *Michael* acceptors (appeared when the present manuscript has already been finished), confirms validity of this idea [37]. Thus, when a mixture of **1** (1 mmol), **2a** (2 mmol), and montmorillonite K-10 (100 mg) was irradiated in an ultrasonic cleaner for 1 h, β -amino ketone **3a** was obtained in high yield (80%). To check the generality of this reaction, additional 16 arylamines, **2b**–**2q** (*Scheme*), have been submitted to the same reaction conditions. The results are compiled in *Table 1*, and show that a simple and cheap ultrasonic cleaner can be used to accomplish the *aza-Michael* reaction as successfully as a microwave oven.

Scheme. *Ultrasound-Assisted Synthesis of 3-(Arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones*



An overview of the data collected in *Table 1* reveals that the yields of the corresponding β -amino ketones **3a–3q** depend on the structure of the starting amines **2a–2q** in an expected manner. Namely, when the starting amines contain an electron-withdrawing group, the yield of the corresponding *Mannich* base is lower. Thus, in the case of amines containing a C=O group (*i.e.*, **2l–2n**), the corresponding β -amino ketones were obtained in slightly lower yields (*Table 1*, *Entries 12–14*) than in the case of aniline, whereas the presence of a strong electron-withdrawing group, *i.e.*, the NO₂ group (amines **2o–2q**), causes a more considerable decrease of the yields (*Table 1*, *Entries 15–17*).

Table 1. Structures of 3-(Arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones, **3a–3q**, and the Corresponding Starting Amines **2a–2q**, Respectively, as Well as the Yields of the Reaction

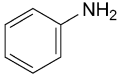
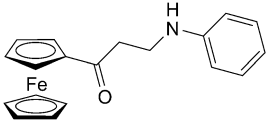
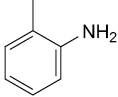
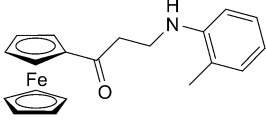
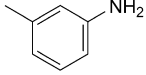
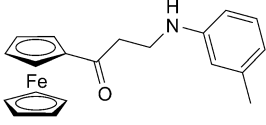
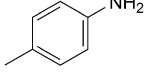
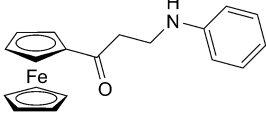
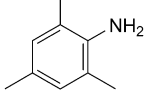
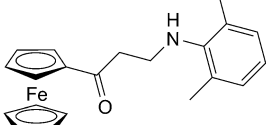
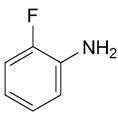
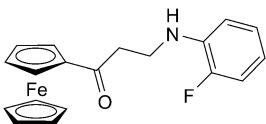
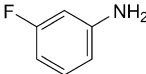
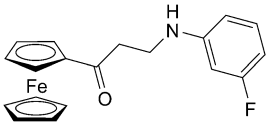
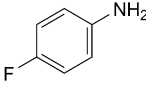
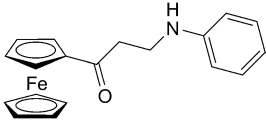
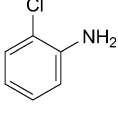
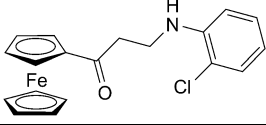
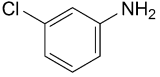
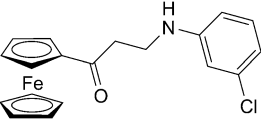
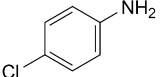
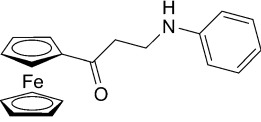
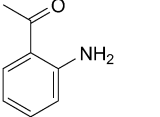
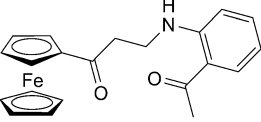
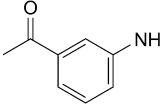
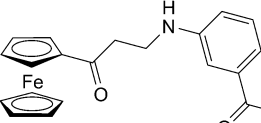
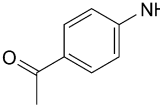
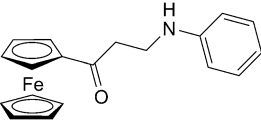
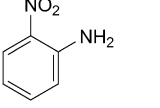
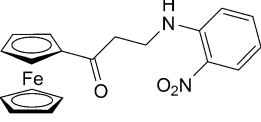
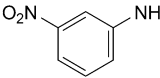
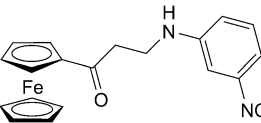
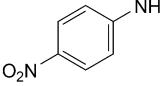
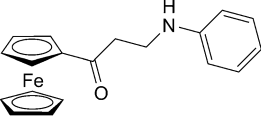
Entry	Amine	Product	Yield ^{a)}
1		2a 	3a 80
2		2b 	3b 90
3		2c 	3c 80
4		2d 	3d 85
5		2e 	3e 82
6		2f 	3f 90
7		2g 	3g 91
8		2h 	3h 95
9		2i 	3i 93

Table 1 (cont.)

Entry	Amine		Product		Yield ^{a)}
10		2j		3j	90
11		2k		3k	89
12		2l		3l	77
13		2m		3m	75
14		2n		3n	70
15		2o		3o	35
16		2p		3p	61
17		2q		3q	59

^{a)} Yields of isolated products based on the starting acryloylferrocene.

Spectral Characterization. The three newly synthesized compounds, **3l–3n**, described in this work (the rest of the compounds from *Table 1*, **3a–3k** and **3o–3q**, have been already reported in [33] including their spectral data) have been fully characterized by standard spectroscopic techniques (IR, and ¹H- and ¹³C-NMR), as

well as elemental analyses. All spectral data were fully consistent with the proposed structures and with those reported in [33].

In the IR spectra of **3l–3n**, sharp, medium intensity absorptions of NH stretching vibrations are observed below 3400 cm^{-1} , indicating that all NH groups are involved in H-bonding interactions. The CO stretching vibration band of the 1'-ferrocene-carbonyl group appears in the range $1667\text{--}1677\text{ cm}^{-1}$, suggesting the existence of inter- and/or intramolecular H-bonds to the CO functional group. The C=O absorptions of the Ac group show a similar trend and are all at higher frequencies when compared to the corresponding aminoacetophenones.

The ^1H - and ^{13}C -NMR spectra of compounds **3l–3n** display all signals expected for the proposed composition. With few exceptions (typically, the CH_2 C-atom signals having close values of their chemical shifts and overlapped signals), the H- and C-atom resonances could be assigned on the basis of chemical-shift theory, signal intensities and multiplicities, substituent effects, and by comparison with literature data [38] for the corresponding aminoacetophenones.

The ^1H -NMR data for the three newly synthesized compounds are typical of monosubstituted ferrocene (a characteristic intensity pattern of 2:2:5 for the cyclopentadienyl (Cp) H-atoms of ferrocene). Two slightly deshielded 'triplets' (or better *pseudotriplets*) are observed for the Cp ring H-atoms at 4.51–4.53 and 4.77–4.80 ppm. The low-field *pseudotriplet* is assigned to the H-atoms at C(2) and C(5), whereas the high-field *pseudotriplet* is assigned to the ring H-atoms at C(3) and C(4). These are downfield of the *singlets* assigned to the unsubstituted Cp ring at $\delta(\text{H})$ 4.11–4.17, which is characteristic for ferrocenes with electron-withdrawing substituents (due to deshielding with the increased delocalization of electron density toward the C=O substituent [39]).

The involvement of the NH H-atom in **3l** in intramolecular H-bonding may be inferred from the chemical shift of this H-atom (9.01 ppm) in its ^1H -NMR spectrum, while, in the other two compounds, the NH is more probably involved in intermolecular H-bonding, and their signals are shifted upfield ($\delta(\text{H})$ 4.43 and 4.81, for **3m** and **3n**, resp.). These slightly acidic H-atoms undergo a slow exchange reaction in CDCl_3 and the signal splits by coupling to the H-atoms of the adjacent CH_2 group (resulting in broad *triplets* with a coupling constant of *ca.* 6 Hz). The slow exchange on the NMR time scale of these NH H-atoms seems to be a characteristic of these ferrocene containing compounds rather than of the Ph analogs (compounds obtained when the ferrocene nucleus is interchanged with a benzene ring), since the latter do not show this coupling and give broad *singlets* for the NH H-atoms [33].

The off-resonance H-atom decoupled ^{13}C -NMR spectra of **3l–3n** exhibited the expected number of peaks in the aliphatic, aromatic, and CO regions. The CO C-atom signals appear at $\delta(\text{C})$ 202.1–203.4 and 196.3–200.8 (for the FcCO and MeCO group, resp.). The ^{13}C resonances of the $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ fragment in all three compounds were relatively non-sensitive to the position of the acyl substituent on neighboring phenylamino group and could be found in the following ranges: $\delta(\text{C})$ 37.4–37.9 and 38.0–38.8. The same applies for the chemical shifts of the substituted Cp ring ($\delta(\text{C})$ 69.2–69.3 (C(3') and C(4')) and 72.4–72.6 (C(2') and C(5'))). The chemical equivalence of H–C(2',5') and H–C(3',4') atom pairs evidences a free and fast rotation around the C–C bond between the Cp rings and their substituents.

X-Ray Crystal Structure of 3c, 3k, and 3l. The three 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones, presented in Fig. 1, crystallize in different crystal systems: monoclinic (space group $C2/c$), triclinic ($P\bar{1}$), and orthorhombic ($P2_12_12_1$) for **3c**, **3k**, and **3l**, respectively. The Cp rings within their ferrocene units are nearly parallel (the maximum dihedral angle of $1.6(2)^\circ$ is found in **3c**) and exhibit conformations which are close to the eclipsed ones. The torsion angle C1–Cg1–Cg2–C6, relating the eclipsed C-atoms through the corresponding Cp centroids, is equal to $13.1(5)$, $6.4(5)$, and $1.2(5)^\circ$ for **3c**, **3k**, and **3l**, respectively. In each of the structures, the Fe \cdots Cg1 distance (Cg1 is centroid

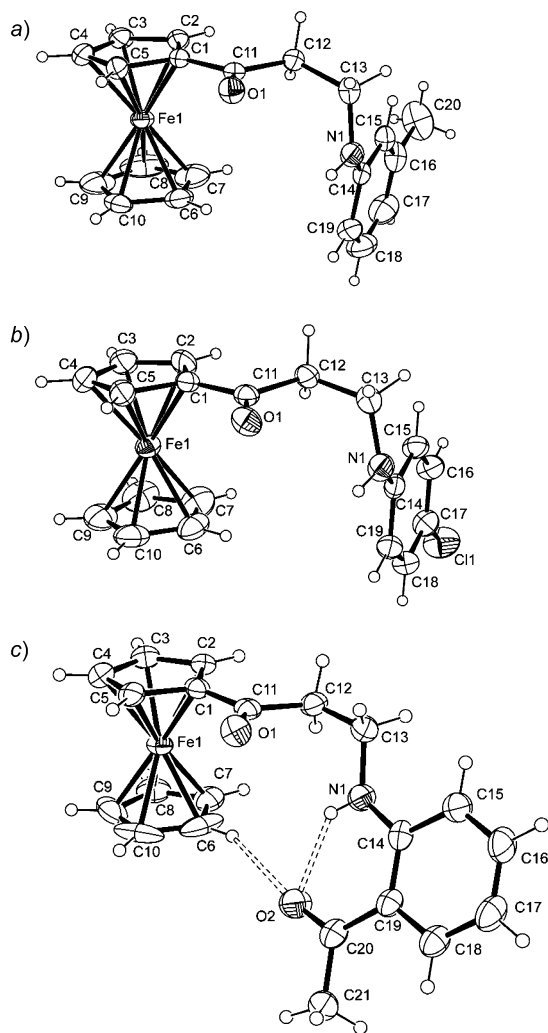


Fig. 1. *Molecular structures of 3c (a), 3k (b), and 3l (c) with the atom numbering scheme.* Displacement ellipsoids are drawn at the 40% probability level. Dashed lines in **3l** indicate N1–H \cdots O2 and C6–H \cdots O2 intramolecular interactions

of the substituted Cp ring) is, in average, by 0.01 Å shorter than the distance toward the unsubstituted ring ($\text{Fe} \cdots \text{Cg}2$). This is in accordance with the previously observed trend for similar ferrocene derivatives [33][40].

As defined by the O1–C11–C1–C5 torsion angle ($-5.8(4)$, $1.9(5)$, and $-5.3(4)^\circ$ in **3c**, **3k**, and **3l**, resp.), the corresponding C1=O1 carbonyl fragment is almost co-planar with the substituted Cp ring. A similar co-planarity between the aromatic ring and the closely attached atoms can also be observed within the arylamino moiety. The torsion angle N1–C14–C15–C16 is equal to $176.2(3)$, $174.9(3)$, and $179.9(3)^\circ$ in **3c**, **3k**, and **3l**, respectively. A number of selected structural parameters (Table 2) show values closely comparable with those recently reported for crystal structures of compounds **3j**, **3p**, and **3o** [33]. It is interesting to notice that, despite the allowed free rotation around the constituting single bonds, and the variation in type and position of the arylamino substituents, the C1–C11–C12–C13–N1 fragment within all six crystal structures displays a rather similar conformation. This is indicated by the similarity of the torsion angles C1–C11–C12–C13 and C11–C12–C13–N1, whose values of $-165.6(2)/76.2(3)$, $-172.5(3)/76.4(4)$, and $-178.6(2)/71.1(3)^\circ$ in **3c**, **3k**, and **3l**, respectively, are consistent with those reported for **3j**, **3p**, and **3o** [33].

Table 2. Selected Bond Lengths and Angles of **3c**, **3k**, and **3l**

	3c	3k	3l
Bond lengths [Å]			
O1–C11	1.222(3)	1.218(4)	1.227(3)
N1–C14	1.389(4)	1.373(4)	1.355(4)
N1–C13	1.439(4)	1.445(5)	1.448(4)
C1–C11	1.477(3)	1.468(4)	1.469(4)
C11–C12	1.506(3)	1.509(4)	1.510(4)
C12–C13	1.524(3)	1.516(5)	1.505(4)
C16–C20	1.510(5)	–	–
C17–C11	–	1.738(4)	–
C15–C20	–	–	1.471(4)
C20–O2	–	–	1.223(3)
Bond angles [°]			
O1–C11–C1	120.9(2)	121.8(3)	120.4(3)
O1–C11–C12	121.1(2)	121.6(3)	121.4(3)
C1–C11–C12	117.9(2)	116.6(3)	118.2(3)
C11–C12–C13	112.9(2)	112.8(3)	113.5(3)
N1–C13–C12	113.6(2)	114.4(3)	111.3(2)
C14–N1–C13	122.2(2)	121.5(3)	124.7(3)

Among the presently discussed compounds, the most significant difference can be detected by a comparison of the C12–C13–N1–C14 torsion angle, which indicates a different orientation of the arylamino moiety in **3l** ($-176.4(3)^\circ$) with respect to its orientation in **3c** and **3k** ($69.4(4)$ and $70.6(4)^\circ$). The corresponding dihedral angle between the Fe1/C1/Cg1 plane (dividing the substituted Cp ring) and the best plane of the Ph ring has the values $85.1(5)$, $87.4(5)$, and $32.2(5)^\circ$ in **3c**, **3k**, and **3l**, respectively. In comparison with the previously described structures, one can observe that the

structural features of **3c** and **3k** closely resemble those of **3j** and **3p**. Accordingly, it can be suggested that the conformation observed for these four compounds is favorable in the cases where the arylamino moiety has the substituent at C(3'') or C(4''). The conformation of **3l** is, on the other hand, similar to that of **3o** and quite different from those of **3c**, **3k**, **3j**, and **3p**. One possible explanation for the different orientations of the arylamino moieties in **3l** and **3o** structures (comparing to **3c**, **3k**, **3j**, and **3p**) could be found in their ability to form an intramolecular H-bond between the substituent at C(2'') and the rest of the molecule (see *Fig. 1, c*).

Regardless of the type of substituents present in the arylamino moiety, conformationally similar derivatives possess a similar way of the intermolecular arrangement. As previously described for **3j** and **3p**, the crystal packing of **3c** and **3k** is also characterized by the formation of discrete H-bonding dimers where centrosymmetrically related molecules associate through pairs of strong N–H...O interactions (*Table 3, Fig. S1¹⁾*). This is not the case with **3l** where the corresponding C=O O-atom is engaged in two weak C–H...O interactions which lead to a more extended, chain-like molecular arrangement (*Table 3*). The crystal packing of **3l** is, however, comparable to that of **3o**, which, although containing additional acceptor sites (two O-atoms of the NO₂ substituent), involves exactly the same sets of atoms in intermolecular H-bonding (*Fig. S2¹⁾*). The arylamino N–H donor of **3l** (*Fig. 1, c*), as well as that of **3o**, is engaged only in the intramolecular H-bonding to the corresponding Ac and NO₂ substituents, respectively.

Table 3. Geometrical Parameters of H-Bonds, and Selected C–H...O Interactions of **3c**, **3k**, and **3l**. The C–H...O interactions are given, if H...O distance is shorter than 2.7 Å, and C–H...O angle is larger than 100°.

D–H...A	<i>d</i> (D–H) [Å]	<i>d</i> (D...A) [Å]	<i>d</i> (H...A) [Å]	∠(D–H...A) [°]
3c^{a)}				
N1–H1N...O1 ⁱ	0.77(3)	3.036(3)	2.27(3)	172(3)
C4–H4...N1 ⁱⁱ	0.93	3.483(4)	2.62	156
3k^{b)}				
N1–H1N...O1 ⁱ	0.82(4)	3.054(4)	2.26(4)	162(3)
3l^{c)}				
N1–H1N...O2	0.75(3)	2.669(4)	2.07(3)	137(3)
C6–H6...O2	0.93	3.487 (5)	2.60	159
C2–H2...O1 ⁱ	0.93	3.326 (3)	2.54	143
C12–H2b...O1 ⁱⁱ	0.97	3.235(4)	2.57	126

^{a)} Symmetry codes: ⁱ $-x + 1/2, -y + 1/2, -z$; ⁱⁱ $x + 1/2, y + 1/2, z$. ^{b)} Symmetry codes: ⁱ $-x + 2, -y + 1, -z + 2$. ^{c)} Symmetry codes: ⁱ $x - 1, y, z$; ⁱⁱ $x - 1/2, -y + 1/2, -z + 2$.

Biology. Several ferrocenyl compounds display interesting cytotoxic, antitumor, antimalarial, antifungal, antibacterial, and DNA-cleaving activities [16]. In our previous work, we have demonstrated that 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones possess a certain degree of antibacterial potential, especially against an important human pathogen *S. aureus* [33]. This time we have retested compounds **3a**–**3k** and **3o**–

¹⁾ *Supplementary Material* may be obtained upon request from the authors.

3q against additional three *Gram*-positive (*Listeria monocytogenes*, *Micrococcus flavus*, and *Sarcina lutea*) and two *Gram*-negative (*Klebsiella pneumoniae* and *Shigella sonnei*) bacteria, while the remaining, newly synthesized compounds **3l–3n** were evaluated against the full panel of eleven bacterial strains. The results of the *MIC* determination as well as of the minimal bactericidal activity (*MBC*) are presented in *Tables 4* and *5* as the averages of five repetitions. The compounds have again been shown to possess inhibitory action on the growth of all bacteria with *MIC* values in the range of 0.025 and 25.00 mg/ml. Almost as a rule, *MBC* values were several folds higher than those of *MIC*, suggesting a better inhibitory than bactericidal activity. The only exception was the case of *P. aeruginosa* where the *MIC* against all tested strains was a cidal one. The most sensitive bacterium turned out to be a *Gram*-positive *M. flavus* with *MIC* value lower than 25 µg/ml and *MBC* being 25 µg/ml, but even this best result was one hundred times lower compared to the effect caused by tetracycline on the same bacterium. Once more, a *Gram*-positive strain, *Bacillus cereus*, was the most resistant one among the assayed, with the highest *MIC* values (66.5 µmol/ml) for **3l–3n**. Although having the least significant action on the growth of *B. cereus*, these three compounds were generally among the most active ones against all other bacteria, including the pathogenic *K. pneumoniae* (*MIC* 2.08–8.32 µmol/ml), *L. monocytogenes* (*MIC* 8.32–16.6 µmol/ml), and *S. sonnei* (*MIC* 4.16–8.32 µmol/ml).

Table 4. Minimal Inhibitory (*MIC*) and Minimal Bactericidal Concentrations (*MBC*) of the Synthesized Compounds **3a–3k** and **3o–3q**

Compound	<i>MIC/MBC</i> [µmol/ml]				
	<i>Gram</i> (–) bacteria		<i>Gram</i> (+) bacteria		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Shigella sonnei</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Micrococcus flavus</i>	<i>Sarcina lutea</i>
3a	9.36/75.0	18.8/37.5	9.36/37.5	< 0.0750/0.0750	0.150/0.150
3b	8.99/36.0	18.0/72.0	8.99/36.0	< 0.0720/0.0720	0.144/0.144
3c	2.25/18.0	18.0/72.0	2.25/4.50	< 0.0720/0.0720	0.144/0.144
3d	8.99/36.0	4.50/36.0	1.12/4.50	< 0.0720/0.0720	0.144/0.144
3e	4.16/66.6	16.6/66.6	4.16/66.6	< 0.0666/0.0666	0.133/0.133
3f	8.88/35.5	2.22/35.5	8.88/35.5	< 0.0712/0.0712	0.142/0.142
3g	17.8/35.5	17.8/35.5	17.8/35.5	< 0.0712/0.0712	0.142/0.142
3h	4.44/35.5	17.8/35.5	4.44/35.5	< 0.0712/0.0712	0.142/0.142
3i	2.12/33.9	17.0/33.9	2.12/17.0	< 0.0680/0.0680	0.136/0.136
3j	8.49/136	8.49/67.9	4.24/17.0	< 0.0680/0.0680	0.136/0.136
3k	8.49/33.9	2.12/33.9	2.12/33.9	< 0.0680/0.0680	0.136/0.136
3o	2.06/66.0	16.5/66.0	2.06/4.12	< 0.0661/0.0661	0.132/0.132
3p	4.12/33.0	8.25/33.0	4.12/33.0	< 0.0661/0.0661	0.0661/0.132
3q	0.529/16.5	16.5/66.0	0.529/8.25	< 0.0661/0.0661	0.132/0.132
Tetracycline ^{a)}	2.25/2.25	2.25/2.25	36.0/36.0	0.563/0.563	55.4/55.4

^{a)} *MIC/MBC* values are given in nmol/ml.

To better interpret the results obtained in antibacterial assays, we have statistically compared the obtained *MIC* values of compounds **3a–3q** against all eleven bacteria (results from the current work and those obtained in our previous study [33]). The

Table 5. Minimal Inhibitory (MIC) and Minimal Bactericidal Concentrations (MBC) of the Synthesized Compounds **3l**–**3n**

Bacterial strains	MIC/MBC [$\mu\text{mol/ml}$]			
	3l	3m	3n	Tetracycline ^{a)}
<i>Gram (–) bacteria</i>				
<i>Escherichia coli</i>	0.533/0.533	0.533/0.533	0.267/0.533	3.51/3.51
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2.08/16.6	2.08/8.32	8.32/16.6	2.25/2.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.533/0.533	1.07/1.07	0.533/0.533	7.02/7.02
<i>Salmonella enterica</i>	1.07/1.07	2.08/2.08	0.267/0.533	7.02/7.02
<i>Shigella sonnei</i>	4.16/16.6	4.16/8.32	8.32/8.32	2.25/2.25
<i>Gram (+) bacteria</i>				
<i>Bacillus cereus</i>	66.5/66.5	66.5/66.5	66.5/66.5	3.51/3.51
<i>Clostridium perfringens</i>	16.6/33.3	16.6/33.3	66.5/66.5	3.51/3.51
<i>Listeria monocytogenes</i>	8.32/16.6	16.6/16.6	8.32/8.32	36.0/36.0
<i>Micrococcus flavus</i>	< 0.0666/0.0666	< 0.0666/0.0666	< 0.0666/0.0666	0.563/0.563
<i>Sarcina lutea</i>	0.267/0.533	0.267/0.533	0.0666/0.0666	55.4/55.4
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.267/0.533	0.267/0.533	1.07/1.07	0.202/0.202

^{a)} MIC/MBC values are given in nmol/ml.

results of agglomerative hierarchical clustering (AHC) analyses are presented in Fig. 2. The dendrogram indicates the existence of six groups of compounds. Compounds **3l**–**3n** were separated from the rest of the compounds, making the two highly related clades C5 and C6. The presence of an additional CO (AcO) group seems to have differentiated them from the other compounds, and resulted in the greatest decrease in activity against *B. cereus*, while retaining a significant degree of activity towards other bacteria as mentioned above (this is clearly observable from the centroid characteristics of these clades). The rest of the groups do not have such a clear-cut subdivision of the compounds. A number of subclades consist of compounds having substituents of similar electronic character, e.g., electron-withdrawing ones in **3h**, **3q**, **3i**, and **3o** of class C3 second, and that are regiochemically the same (having substituents in the same position on the benzene ring), e.g., **3i** and **3o**, C3 class; **3j** and **3p**, class C4; and **3d** and **3k**, the same class. This analysis also showed that clade C1 (a single compound, **3b**, making up this group) is the most related to, but still statistically different, from, clade C2 (again only one compound in this class, i.e. **3g**). The two compounds appear to be differentiated by the activity against *Salmonella enterica*, the latter being less active. These observations confirm the notion that, in general, compounds having an electron-acceptor functionality appeared not to be more or less effective in inhibiting the growth of all bacteria than compounds possessing an electron-donating substituent or no substituent at all. Although it is reasonable to expect that the *ortho*-regioisomers could have a steric impediment towards an interaction with the receptor of the test organisms, and this is substantiated by the corresponding mentioned grouping of these isomers, the extent of the activity does not seem to hold out on this hypothesis. The activity seems not only to be compound but also bacterial species-specific. It seems worthwhile to note that the activity of the compounds does not follow a trend of decreasing hydrophilic character (estimated [41] $\log P_{\text{ow}}$ values for the Ph analogs of compounds were used for

this purpose), hence, indicating that the well-known fact that the solubility of antimicrobials in the bilipid cell membranes may play a significant role in the activity, here has little if any importance. Thus, further work is necessary to establish the true mechanism of action of these ferrocenyl derivatives. Overall, these results are highly promising and suggest that a more detailed study of the antimicrobial (including the antifungal one) activity of this class of compounds could identify further derivatives with improved antibacterial properties.

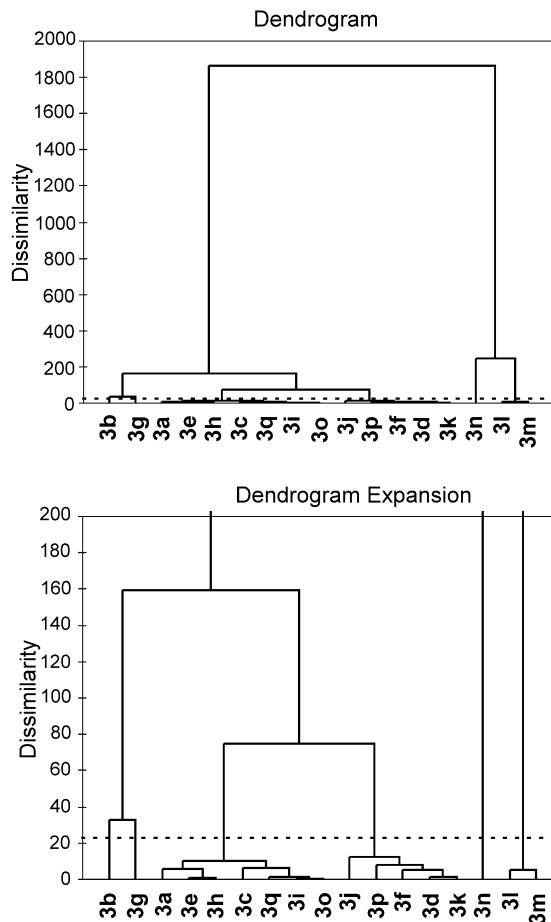


Fig. 2. Dendrogram (AHC analysis) and its expansion (left) representing antibacterial activity (the MIC values of compounds **3a**–**3q** against eleven bacterial strains) dissimilarity relationships of the seventeen compounds **3a**–**3q** obtained by Euclidean distance dissimilarity, using aggregation criterion-Ward's method. Six groups of the compounds were found: C1–C6 (from left to right).

Conclusions. – We described, herein, a new, easily performable procedure for the conjugate addition of arylamines to acryloylferrocene to yield the corresponding *N*-aryl-3-amino-1-ferrocenylpropan-1-ones in good to excellent yields. This synthesis was

performed with montmorillonite K-10 as the catalyst, supported by ultrasonic irradiation. We unambiguously showed that both the catalyst and the irradiation play an important role in this synthesis. The procedure requires short reaction times, employs an environmentally friendly and non-expensive catalyst, as well as an ultrasonic cleaner, a cheap and simple apparatus, which almost every laboratory possesses. Among 17 compounds synthesized in this way, three were also characterized by single-crystal X-ray analysis. The investigation of their crystal structures and the comparison with recently reported ones suggest two favored conformations for 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones. One of the factors influencing the conformation could be the position of the substituent in the arylamino moiety. The conformationally similar derivatives show considerable similarity in their manner of crystal packing. The results of antibacterial assays are highly promising and urge for a more mechanistic-oriented study of antimicrobial (both antibacterial and antifungal) activities of such compounds that could possibly identify further derivatives with improved activity. The observed antibacterial activity seems not only to be compound- (position of the substituent on the ring and its electron-donating/accepting properties) but also bacterial species-specific.

This work was supported by the *Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia* (grant 172034). We thank Prof. *Vladimir Divjaković* for the diffraction data of compounds **3k** and **3l**.

Experimental Part

General Remarks. All chemicals were commercially available and used as received, except that the solvents were purified by distillation. Column chromatography (CC): silica gel 60 (230–400 mesh ASTM; *Merck*). TLC: silica gel 60 on Al plates, layer thickness 0.2 mm (*Merck*). M.p. (uncorrected): *Mel-Temp* cap. melting-point apparatus, model 1001. IR Spectra: *Perkin-Elmer FTIR 31725-X* spectrophotometer. ¹H- and ¹³C-NMR spectra: in CDCl₃, *Varian Gemini* (200 MHz) spectrometer; chemical shifts in δ(H) [ppm], rel. to the residual solvent H-atoms or ¹³CDCl₃ as the internal standards (CDCl₃: 7.26 ppm for ¹H and 77.0 ppm for ¹³C). Elemental analysis of C, H, and N: *Carlo Erba 1106* microanalyser; results in agreement with the calculated values. The reactions (ultrasonic-assisted syntheses) were performed by placing the probe with the reactants and the catalyst in an ultrasonic cleaner. An *Elmasonic S30* (*Elma*, Germany) ultrasound bath was used at a frequency of 37 kHz, with an effective ultrasonic power of 30 W and a peak of 240 W.

General Procedure for the Synthesis of the Mannich Bases 3a–3q. A test tube containing a well-homogenized mixture of 240 mg (1 mmol) of acryloylferrocene, 2 mmol of the corresponding arylamine, and 100 mg of montmorillonite *K-10* was placed in the ultrasonic cleaner and irradiated for 1 h. Then, CH₂Cl₂ (10 ml) was added to the mixture, and the contents were filtered off. The solid residue was washed with CH₂Cl₂, and the collected org. solns. were dried (Na₂SO₄) overnight. After the evaporation of the solvent, the crude mixture was fractionated by flash chromatography on a SiO₂ column. The amines eluted with toluene, whereas the *Mannich* bases **3a–3q** were washed from the column by a mixture of hexane and AcOEt 9:1 (v/v). In all cases, the complete excess of the amines was recovered. The spectral data of compounds **3a–3k** and **3o–3q** can be found in [33], whereas the data of the newly synthesized ones **3l–3n** are given below.

3-[(2-Acetylphenyl)amino]-1-ferrocenylpropan-1-one (3l). M.p. 119°. IR (KBr): 3322, 1667, 1630, 1567, 1515, 1503, 1458, 1250, 1228, 1205, 1168, 1146, 1107, 949, 752, 609. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 9.01 (*t*, *J* = 5.8, NH); 7.75 (*dd*, *J* = 8.1, 1.6, H-C(3''')); 7.40 (*ddd*, *J* = 8.6, 7.1, 1.6, H-C(5''')); 6.83 (*br. d*, *J* = 8.6, H-C(6''')); 6.61 (*ddd*, *J* = 8.1, 7.1, 1.1, H-C(4''')); 4.80 (*pseudo-t*, H-C(2'), H-C(5')); 4.51 (*pseudo-t*, H-C(3'), H-C(4')); 4.17 (*s*, H-C(1''), H-C(2''), H-C(3''), H-C(4''), H-C(5'')); 3.68 (*dt*, *J* = 6.9, 5.8, CH₂(3)); 3.08 (*br. t*, *J* = 7.0, CH₂(2)); 2.57 (*s*, Me). ¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): 202.1 (C(1)); 200.8

(COMe); 150.6 (C(1'')); 135.1, 132.8 (C(3''), C(5'')); 117.8 (C(2'')); 114.2, 111.5 (C(4''), C(6'')); 78.8 (C(1')); 72.4 (C(2'), C(5')); 69.8 (C(1''), C(2''), C(3''), C(4''), C(5'')); 69.3 (C(3'), C(4')); 38.8, 37.4 (C(2), C(3)); 27.9 (Me). Anal. calc. for $C_{21}H_{21}FeNO_2$ (375.2419): C 67.22, H 5.64, N 3.73; found: C 67.30, H 5.67, N 3.71.

3-[(3-Acetylphenyl)amino]-1-ferrocenylpropan-1-one (**3m**). M.p. 106°. IR (KBr): 3363, 1677, 1652, 1600, 1519, 1473, 1453, 1283, 1263, 1106, 826, 782, 688. 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 7.30–7.22 (*m*, overlapping peaks, H–C(2''), H–C(4''), H–C(5'')); 6.84 (*ddd*, $J = 8.2, 2.6, 1.3$, H–C(6'')); 4.77 (*pseudo-t*, $J = 2.0$, H–C(2'), H–C(5')); 4.51 (*pseudo-t*, $J = 2.0$, H–C(3'), H–C(4')); 4.43 (*br. t*, $J = 5.9$, NH); 4.11 (*s*, H–C(1''), H–C(2''), H–C(3''), H–C(4''), H–C(5'')); 3.62 (*pseudo-q*, $J = 5.9$, $CH_2(3)$); 3.04 (*t*, $J = 5.9$, $CH_2(2)$); 2.57 (*s*, Me). ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): 203.4 (C(1)); 198.7 (COMe); 147.9 (C(1'')); 138.2 (C(3'')); 129.4 (C(5'')); 118.2, 118.0 (C(4''), C(6'')); 111.1 (C(2'')); 78.7 (C(1')); 72.5 (C(2'), C(5')); 69.8 (C(1''), C(2''), C(3''), C(4''), C(5'')); 69.2 (C(3'), C(4')); 38.6, 37.9 (C(2), C(3)); 26.7 (Me). Anal. calc. for $C_{21}H_{21}FeNO_2$ (375.2419): C 67.22, H 5.64, N 3.73; found: C 67.23, H 5.60, N 3.72.

3-[(4-Acetylphenyl)amino]-1-ferrocenylpropan-1-one (**3n**). M.p. 182°. IR (KBr): 3330, 1665, 1647, 1600, 1584, 1456, 1361, 1283, 1263, 1180, 1042, 959, 825, 584. 1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): 7.84 (*AA'XX'*, $J_o = 8.9, J_m = 2.4$, H–C(3''), H–C(5'')); 6.61 (*AA'XX'*, $J_o = 8.9, J_m = 2.4$, H–C(2''), H–C(6'')); 4.81 (*br. t*, $J = 5.9$, NH); 4.78 (*pseudo-t*, $J = 2.0$, H–C(2'), H–C(5'')); 4.53 (*pseudo-t*, $J = 2.0$, H–C(3'), H–C(4'')); 4.11 (*s*, H–C(1''), H–C(2''), H–C(3''), H–C(4''), H–C(5'')); 3.66 (*pseudo-q*, $J = 5.9$, $CH_2(3)$); 3.04 (*t*, $J = 5.9$, $CH_2(2)$); 2.49 (*s*, Me). ^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): 203.0 (C(1)); 196.3 (COMe); 151.6 (C(1'')); 130.9 (C(3''), C(5'')); 126.8 (C(4'')); 111.4 (C(2''), C(6'')); 78.6 (C(1')); 72.6 (C(2'), C(5')); 69.8 (C(1''), C(2''), C(3''), C(4''), C(5'')); 69.2 (C(3'), C(4')); 38.0, 37.9 (C(2), C(3)); 26.0 (Me). Anal. calc. for $C_{21}H_{21}FeNO_2$ (375.2419): C 67.22, H 5.64, N 3.73; found: C 67.18, H 5.59, N 3.70.

X-Ray Crystallography. Single crystals suitable for X-ray-analysis of **3c**, **3k**, and **3l** were obtained by a slow evaporation from a mixture of CH_2Cl_2 and hexane. The diffraction data for **3k** and **3l** were collected on Oxford Diffraction Xcalibur Sapphire3 Gemini, while those for **3c** were collected on Enraf Nonius CAD4 diffractometer, both equipped with MoK_α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). In the case of **3k** and **3l**, data were processed with CrysAlis software [42] with multi-scan absorption corrections applied using SCALE3 ABSPACK [42]. The data for **3c** were processed with XCAD4-CAD4 data reduction program [43]. All three crystal structures were solved with SHELXS [44] and refined using SHELXL [44]. The refinement of the crystal structure **3k** revealed the presence of a disordered solvent molecule which could not be reliably modeled. The examination of the structure with SQUEEZE/SOLV procedures included in PLATON [45] indicated the presence of one solvent-accessible void per unit cell with the estimated volume of 205 \AA^3 . The volume of the cavity and the shape of the residual electron density suggest the incorporation of one toluene molecule. This solvent was used during the synthetic procedure for the chromatographic elution of the amine. The contribution of the solvent to the scattering factors was suppressed using the SQUEEZE procedure. A new data set, free of solvent contribution, was then used in the final refinement.

In all three structures, the H1-atom attached to N1 was located by difference Fourier synthesis and refined isotropically. All other H-atoms were placed at geometrically calculated positions with the C–H distances fixed to 0.93 from C(sp^2); 0.96 and 0.97 \AA from Me and CH_2 C(sp^3), resp. The corresponding isotropic displacement parameters of the H-atoms were equal to $1.2 U_{eq}$ and $1.5 U_{eq}$ of the parent C(sp^2) and C(sp^3), resp.

The crystallographic data are compiled in Table 6. Figures were produced using ORTEP-3 [46] and MERCURY, Version 2.4 [47]. The software used for the preparation of the materials for publication: WinGX [48], PARST [49], PLATON [45].

Crystallographic data for **3c**, **3k**, and **3l** have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) with the deposition Nos. CCDC-846998, 846999, and 847000, resp. These data can be obtained free of charge via http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif (or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Biology. Test Microorganisms. The synthesized 3-(arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones, **3a–3q**, were assayed for antibacterial activity against a panel of strains belonging to the American Type Culture Collection (ATCC). Compounds **3a–3q** were tested against three Gram-positive (*Listeria monocyto-*

Table 6. Crystallographic Data for **3c**, **3k**, and **3l**

	3c	3k	3l
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₁ FeNO	C _{22.5} H ₂₂ ClFeNO	C ₂₁ H ₂₁ FeNO ₂
Formula weight	347.23	413.71	375.24
Color	Dark-orange	Dark-orange	Dark-orange
Crystal size [mm ³]	0.30 × 0.26 × 0.22	0.22 × 0.19 × 0.12	0.23 × 0.20 × 0.18
Temp. [K]	293(2)	293(2)	293(2)
Wavelength [Å]	0.7107	0.71073	0.71073
Crystal system	Monoclinic	Triclinic	Orthorhombic
Space group	<i>C2/c</i>	<i>P1</i>	<i>P2₁2₁2₁</i>
Unit cell parameters			
<i>a</i> [Å]	18.365(4)	7.3916(4)	5.8045(2)
<i>b</i> [Å]	7.3680(10)	10.2424(5)	14.7344(5)
<i>c</i> [Å]	25.355(2)	13.8640(7)	20.2616(9)
<i>α</i> [°]	90	95.634(4)	90
<i>β</i> [°]	97.908(13)	102.539(4)	90
<i>γ</i> [°]	90	99.872(4)	90
<i>V</i> [Å ³]	3398.2(9)	999.4(3)	1732.9(1)
<i>Z</i>	8	2	4
<i>D</i> _{calc} [Mg/m ³]	1.357	1.375	1.438
<i>μ</i> [mm ⁻¹]	0.891	0.899	0.884
<i>θ</i> Range for data collection [°]	1.62 to 25.97	3.04 to 29.08	3.32 to 29.03
Reflections collected	3320	7398	5655
Independent reflections, <i>R</i> _{int}	3320	4497, 0.0235	3447, 0.0284
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
Data/restraints/parameters	3320/0/212	4497/0/212	3447/0/231
<i>Flack</i> parameter [50]			−0.01(2)
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	0.995	1.028	1.030
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0421/0.1076	0.0613/0.1621	0.0429/0.0735
<i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ indices (all data)	0.0736/0.1161	0.0829/0.1759	0.0563/0.0792
Largest diff. peak and hole [e Å ⁻³]	0.358/−0.389	0.609/−0.254	0.265/−0.272

genes ATCC 7644, *Micrococcus flavus* ATCC 40240, and *Sarcina lutea* ATCC 9341) and two Gram-negative bacteria (*Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 and *Shigella sonnei* ATCC 25931). The three newly synthesized compounds, **3l**–**3n**, were additionally tested against three Gram-positive (*Bacillus cereus* ATCC 10876, *Clostridium perfringens* ATCC 19404, and *Staphylococcus aureus* ATCC 6538) and three Gram-negative bacteria (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, and *Salmonella enterica* ATCC 13076). All of these bacterial strains were maintained on nutrient agar at 37°.

Screening of Antibacterial Activity. Antibacterial activity was evaluated using a broth microdilution method according to NCCLS [51]. Minimum inhibitory concentrations (*MICs*) and minimal bactericidal concentrations (*MBCs*) were determined as described in [52]. Stock solns. of the compounds **3a**–**3q** were prepared in 10% (*v/v*) aq. DMSO in the concentration range of 0.025–50.00 mg/ml (the diluting factor 2). Tetracycline served as a positive control, while the solvent (10% DMSO(aq.)) was used as the negative one.

Statistical Analyses. Agglomerative hierarchical clustering (*AHC*) was performed using the *Excel* program plug-in XLSTAT (version 2011.4.04). The method was applied utilizing the *MIC* values of compounds **3a**–**3q** from this work and those reported in [33] against eleven bacterial strains as original variables without any recalculation. *AHC* was performed using *Pearson* dissimilarity (as aggregation

criteria simple linkage, unweighted pair-group average, and complete linkage were used) and *Euclidean* distance (aggregation criterion: weighted pair-group average, unweighted pair-group average and *Ward's* method). The definition of the groups was based on *Pearson* correlation, using complete linkage and unweighted pair-group average method.

REFERENCES

- [1] T. J. Kealy, P. L. Pauson, *Nature* **1951**, *168*, 1039.
- [2] S. A. Miller, J. A. Tebboth, J. F. Tremaine, *J. Chem. Soc.* **1952**, 632.
- [3] A. Togni, T. Hayashi, 'Ferrocenes: Homogenous Catalysis, Organic Synthesis, Material Science', VCH, Weinheim, Germany, 1995.
- [4] A. Togni, R. L. Haltermann, 'Metallocenes', Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 1998.
- [5] K. Wang, S. Muñoz, L. Zhang, R. Castro, A. E. Kaifer, G. W. Gokel, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6707.
- [6] T. Moriuchi, T. Hirao, *Top. Organomet. Chem.* **2006**, *17*, 143.
- [7] B. Loev, M. Flores, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3595.
- [8] F. D. Popp, S. Roth, J. Kirby, *J. Med. Chem.* **1963**, *6*, 83.
- [9] C. Biot, G. Glorian, L. A. Maciejewski, J. S. Brocard, O. Domarle, G. Blampain, P. Millet, A. J. Georges, H. Abessolo, D. Dive, J. Lebib, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3715.
- [10] D. Osella, M. Ferrali, P. Zanello, F. Laschi, M. Fontani, C. Nervi, G. Caviglioglio, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *306*, 42.
- [11] G. Jaouen, S. Top, A. Vessières, R. Alberto, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 23.
- [12] D. R. van Staveren, N. Metzler-Nolte, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5931.
- [13] E. W. Neuse, *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **2005**, *15*, 3.
- [14] C. S. Allardyce, A. Dorcier, C. Scolaro, P. J. Dyson, *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, *19*, 1.
- [15] G. Jaouen, W. Beck, M. J. McGlinchey, in 'Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling, Medicine', Ed. G. Jaouen, Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
- [16] M. F. R. Fouda, M. M. Abd-Elzaher, R. A. Abdelsamaia, A. A. Labib, *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 613.
- [17] O. Payen, S. Top, A. Vessières, E. Brulé, M.-A. Plamont, M. J. McGlinchey, H. Müller-Bunz, G. Jaouen, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1791.
- [18] I. Damljanić, M. Vukićević, N. Radulović, R. Palić, E. Ellmerer, Z. Ratković, M. D. Joksović, R. D. Vukićević, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1093.
- [19] M. Tramontini, L. Angiolini, 'Mannich-Bases, Chemistry and Uses', CRC, Boca Raton, FL, 1994.
- [20] S. Ebel, 'Synthetische Arzneimittel', VCH, Weinheim, 1979.
- [21] P. Traxler, U. Trinks, E. Buchdunger, H. Mett, T. Meyer, M. Müller, U. Regenass, J. Rösel, N. Lydon, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2441.
- [22] J. R. Dimmock, K. K. Sidhu, M. Chen, R. S. Reid, T. M. Allen, G. Y. Kao, G. A. Truitt, *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 313.
- [23] M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791.
- [24] M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044.
- [25] P. Perlmutter, 'Conjugated Addition Reactions in Organic Synthesis', Pergamon Press, Oxford, 1992.
- [26] B. C. Ranu, S. Banerjee, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 141.
- [27] R. Kumar, P. Chaudhary, S. Nimesh, R. Chandra, *Green Chem.* **2006**, *8*, 356.
- [28] R. Trivedi, P. Lalitha, S. Roy, *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 3556.
- [29] M. M. Hashemi, B. Eftekhari-Sis, A. Abdollahifar, B. Khalili, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 672.
- [30] J.-M. Yang, S.-J. Ji, D.-G. Gu, Z.-L. Shen, S.-Y. Wang, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2989.
- [31] N. S. Shaikh, V. H. Deshpande, A. V. Bedekar, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9045.
- [32] L.-W. Xu, J.-W. Li, C.-G. Xia, S.-L. Zhou, X.-X. Hu, *Synlett* **2003**, *15*, 2425.
- [33] I. Damljanić, D. Stevanović, A. Pejović, M. Vukićević, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, T. Mihajilov-Krstev, N. Radulović, R. D. Vukićević, *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3703.
- [34] M. Joksović, Z. Ratković, M. Vukićević, R. D. Vukićević, D. Rastko, *Synlett* **2006**, *16*, 2581.

- [35] I. Damljanović, M. Čolović, M. Vukićević, D. Manojlović, N. Radulović, K. Wurst, G. Laus, Z. Ratković, M. Joksović, R. D. Vukićević, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1575.
- [36] M. Joksović, V. Marković, Z. D. Juranić, T. Stanojković, L. S. Jovanović, I. S. Damljanović, K. Mészáros Szécsényi, N. Todorović, S. Trifunović, R. D. Vukićević, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3935.
- [37] D. Bandyopadhyay, S. Mukherjee, L. C. Turrubiarres, B. K. Banik, *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19*, 969.
- [38] riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/ accessed on December 12th, 2011.
- [39] M. I. Levenberg, J. H. Richards, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2634.
- [40] Z. Ratković, S. B. Novaković, G. A. Bogdanović, D. Šegan, R. D. Vukićević, *Polyhedron* **2010**, *29*, 2311.
- [41] R. Wang, Y. Fu, L. Lai, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1997**, *37*, 615.
- [42] Oxford Diffraction, CrysAlis CCD and CrysAlis RED, Versions 1.171.32.24., Oxford Diffraction Ltd., Abington, England, 2008.
- [43] K. Harms, S. Wocadlo, XCAD4 - CAD4 Data Reduction, XCAD-4, Program for Processing CAD-4 Diffractometer Data, University of Marburg, Germany, 1995.
- [44] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A* **2008**, *64*, 112.
- [45] A. L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 7.
- [46] L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1997**, *30*, 565.
- [47] C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 453.
- [48] L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 837.
- [49] M. Nardelli, *J. Appl. Crystallogr.* **1995**, *28*, 659.
- [50] H. D. Flack, *Acta Crystallogr., Sect. A* **1983**, *39*, 876.
- [51] NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory Standards, Document M100-S11, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. National committee for clinical laboratory Standard, Wayne, PA, USA, 2003.
- [52] N. Radulović, M. Dekić, Z. Stojanović-Radić, S. Zoranić, *Chem. Biodiversity* **2010**, *7*, 2783.

Received January 7, 2012



Antimicrobial ferrocene containing quinolinones: Synthesis, spectral, electrochemical and structural characterization of 2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one and its 6-chloro and 6-bromo derivatives

Anka Pejović^a, Ivan Damljanović^a, Dragana Stevanović^a, Mirjana Vukićević^b, Sladjana B. Novaković^c, Goran A. Bogdanović^c, Niko Radulović^d, Rastko D. Vukićević^{a,*}

^a Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

^b Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Kragujevac, S. Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia

^c Vinča Institute of Nuclear Sciences, Laboratory of Theoretical Physics and Condensed Matter Physics, PO Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

^d Department of Chemistry, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Višegradska 33, 18000 Niš, Serbia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 September 2011

Accepted 7 November 2011

Available online 15 November 2011

Keywords:

Ferrocene

2-Aminoacetophenones

2,3-Dihydroquinolin-4(1*H*)-ones

Cyclic voltammetry

Crystal structure

Antimicrobial activity

ABSTRACT

Syntheses of three new ferrocene containing heterocycles – 2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one and its 6-chloro and 6-bromo derivatives – starting from 2-aminoacetophenones and ferrocenecarboxaldehyde was achieved in two steps. The aldol condensation of these substrates gave the corresponding 2'-aminochalcones in the first stage, whereas a further intramolecular cyclization gives the final products. This cyclization was performed by either a solvent-free microwave irradiation (500 W/5 min) of a mixture of chalcones and mortmorillonite K-10 or by using an acidic catalyst (the mixture of acetic and orthophosphoric acid). The latter method, which can be performed by simple stirring at room temperature or by irradiation in an ultrasonic bath, gave much better results. The obtained compounds were spectrally and electrochemically (cyclic voltammetry) fully characterized, as well as by single-crystal X-ray analysis. A microdilution assay revealed that the three dihydroquinolinones can be regarded as potential lead compounds in the discovery of new antimicrobial drugs due to their very strong and unselective activity towards pathogenic bacteria and one yeast with MIC values (0.01–10.0 µg/mL) lower than that of tetracycline.

© 2011 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Quinoline and its derivatives have many applications, whereas the use of these compounds as pharmaceuticals is surely among the most important ones. For example, quinolone antimicrobial agents play the central role in the management of a broad range of infections, like respiratory and urinary tracts infections, sexually transmitted diseases, gastrointestinal, abdominal infections, etc. [1]. 2-Aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones, in their turn, besides possessing analgesic activity [2], nowadays attract considerable attention as antimetabolic antitumor agents [3–5]. In addition, they are interesting as intermediates in the synthesis of other pharmaceuticals and active compounds [6,7]. The early procedures for the synthesis of these aza analogues of flavanones included either base [8–11] or acid [12,13] catalyzed isomerisation of the corresponding 2'-aminochalcones. However, many new catalytic systems for this intramolecular aza-Michael-type cyclization have been developed in the recent years, such as montmorillonite K-10 [14,15] and

SiO₂ impregnated with NaHSO₄ [16], through the use of microwave irradiation, SiO₂ supported TaBr₅ [17] and Yb(OTf)₃ [18], SiO₂ and Al₂O₃ supported CeCl₃ [19], ZnCl₂ combined with a polymer supported selenium reagent [20], molecular iodine [21], polyethylene glycol [22], ionic liquids [23], SbCl₃ [24], silica chloride [25], ZnCl₂ [26], etc. Although ferrocene containing quinoline derivatives have already been synthesized (see, for example [27,28]), to the best of our knowledge there are no reports on the synthesis of neither 2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones nor 2-ferrocenyl-quinolin-4(1*H*)-ones. It is well known that the interchange of an aromatic ring with the ferrocene nucleus in some organic compounds possessing a certain property (such as biological activity, for example) might lead to a product with this property markedly more prominent than that of the parent compound.

With this in mind and given our permanent interest in ferrocene chemistry [29–31], herein we report on the synthesis and spectral, electrochemical and structural characterization of three new ferrocene containing dihydroquinolinones – 2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-one, 6-chloro- and 6-bromo-2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones. Our intention was also to investigate the biological activity of this class of compounds and,

* Corresponding author. Tel.: +381 34 30 02 68; fax: +381 34 33 50 40.

E-mail address: vuk@kg.ac.rs (R.D. Vukićević).

thus, we decided to screen their antimicrobial activity against several bacteria and one fungal strain.

2. Experimental

2.1. Materials and instruments

All chemicals were commercially available and used as received, except that the solvents were purified by distillation. Microwave Labstation for Synthesis, MicroSynth, Milestone apparatus equipped with pressure and temperature control units was used for the microwave assisted syntheses. Ultrasonic cleaner Elmasonic S 10, 30 W was used for the ultrasonically supported synthesis.

Chromatographic separations were carried out using silica gel 60 (Merck, 230–400 mesh ASTM), whereas silica gel 60 on Al plates, layer thickness 0.2 mm (Merck) was used for TLC. Melting points (uncorrected) were determined on a Mel-Temp capillary melting points apparatus, model 1001. Microanalysis of carbon, hydrogen and nitrogen were carried out with a Carlo Erba 1106 microanalyser; their results agreed favorably with the calculated values. The ^1H and ^{13}C NMR spectra of the samples in CDCl_3 were recorded on a Varian Gemini (200 MHz) spectrometer. Chemical shifts are expressed in δ (ppm), relative to the residual solvent protons or $^{13}\text{CDCl}_3$ as internal standards (CHCl_3 : 7.26 ppm for ^1H and 77 ppm for ^{13}C). IR measurements were carried out with a Perkin-Elmer FTIR 31725-X spectrophotometer.

2.2. Preparation of quinolinones **4a–c**

The solution of 214 mg (1 mmol) of ferrocenecarboxaldehyde (**1**), 1 mmol of the corresponding *o*-aminoacetophenone (1-(2-aminophenyl)ethanone (**2a**), 1-(2-amino-5-chlorophenyl)ethanone (**2b**) and 1-(2-amino-5-bromophenyl)ethanone (**2c**)) and 100 mg of NaOH in 10 mL of ethanol was stirred overnight at room temperature. The solvent was evaporated and to the residue 10 mL H_2O was added. The solution was neutralized with 2 M HCl (litmus paper), extracted with CH_2Cl_2 (three 20 mL portions) and the combined organic layers dried overnight (anhydrous Na_2SO_4). The solvent was evaporated and the residue chromatographed over a short pad of SiO_2 (hexane/ethyl acetate 9:1, v/v). After the evaporation of the solvent, the obtained solids (chalcones **3a–c**) were submitted to an intramolecular cyclization reaction by applying one of the following three methods:

Method A: Chalcones **3a–c** (1 mmol) were mixed with 100 mg of montmorillonite K-10 in a mortar with a pestle, placed into a Teflon cuvette and irradiated for 5 min in a microwave oven at 500 W, without the presence of a solvent. After 10 min of cooling down to room temperature, the crude mixture was extracted with ethyl acetate and the obtained solution dried overnight (anhydrous Na_2SO_4). The solvent was evaporated and the residue purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 9:1, v/v).

Method B: Chalcones **3a–c** (1 mmol) were dissolved in the mixture of 3 mL glacial acetic acid and 3 mL of 90% orthophosphoric acid and stirred at room temperature for 50 min. The reaction mixture was poured into ice–water mixture, extracted with ethyl acetate (three 25 mL portions), the obtained solution washed with NaHCO_3 , and dried overnight over anhydrous Na_2SO_4 . After the solvent was evaporated, the residue was purified by column chromatography (SiO_2 , hexane/ethyl acetate 9:1, v/v).

Method C: A round bottom flask containing the solution of chalcones **2a–c**, 1 mmol in the above mentioned mixture of acetic and phosphoric acids (around 6 mL), was placed in an ultrasonic cleaner and irradiated for 50 min. The reaction mixture was worked up as given in Method B.

2.2.1. 2-Ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one (**4a**)

M.p. 150 °C; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , ppm) δ = 7.86 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H, H5), 7.33 (ddd, J = 7.7, 6.3, 1.4 Hz, 1H, H7), 6.77 (brt, J ~ 7.4 Hz, 1H, H6), 6.72 (brd, J = 7.7 Hz, 1H, H8), 4.65 (brs, 1H, NH), 4.45 (dd, J = 12.4, 4.6 Hz, 1H, H2), 4.27–4.31 (m, 1H, Fc), 4.19–4.25 (m, 8H, Fc, 5H from the unsubstituted Cp and 3H from the substituted Cp), 2.87 (ddd, J = 16.2, 4.6, 1.2 Hz, 1H, H3eq), 2.74 (dd, J = 16.2, 12.4 Hz, 1H, H3ax); ^{13}C NMR (200 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 193.5 (C4), 151.2 (8a), 135.3 (C7), 127.6 (C5), 118.9 (C4a), 118.1 (C6), 115.7 (C8), 89.3 (C1'), 68.5 (C1'–C5'), 68.3, 68.2 (C2', C5'), 66.7, 66.1 (C3', C4'), 52.9 (C2), 45.9 (C3); IR (KBr): ν = 3323, 3078, 2991, 1651, 1608, 1507, 1480, 1321, 769 cm^{-1} . Anal. Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FeNO}$: C, 68.90; H, 5.17; N, 4.23. Found: C, 68.87; H, 5.14; N, 4.25%.

2.2.2. 6-Chloro-2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one (**4b**)

M.p. 144 °C; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 7.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H5), 7.26 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H, H7), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H8), 4.66 (brs, 1H, NH), 4.45 (dd, J = 13.5, 4.0 Hz, 1H, H2), 4.25–4.28 (m, 1H, Fc), 4.20–4.24 (m, 8H, Fc, 5H from the unsubstituted Cp and 3H from the substituted Cp), 2.87 (ddd, J = 16.5, 4.0, 1.5 Hz, 1H, H3eq), 2.73 (dd, J = 16.5, 13.5 Hz, 1H, H3ax); ^{13}C NMR (200 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 192.4 (C5), 149.5 (C8a), 135.2 (C7), 126.9 (C5), 123.5 (C6), 119.6 (C4a), 117.3 (C8), 88.9 (C1'), 68.6, 68.4 (C2', C5'), 68.3 (C1'–C5''), 66.6, 66.1 (C3', C4'), 52.9 (C2), 45.4 (C3); IR (KBr): ν = 3340, 2924, 1657, 1615, 1501, 1480, 1408, 1294, 816 cm^{-1} . Anal. Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClFeNO}$: C, 62.41; H, 4.41; N, 3.83. Found: C, 62.37; H, 4.44; N, 3.79%.

2.2.3. 6-Bromo-2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one (**4c**)

M.p. 179 °C; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 7.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H5), 7.38 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H, H7), 6.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H8), 4.66 (brs, 1H, NH), 4.44 (dd, J = 13.0, 3.5 Hz, 1H, H2), 4.25–4.27 (m, 1H, Fc), 4.20–4.24 (m, 8H, Fc, 5H from the unsubstituted Cp and 3H from the substituted Cp), 2.87 (ddd, J = 16.5, 4.0, 1.5 Hz, 1H, H3eq), 2.73 (dd, J = 16.5, 13.0 Hz, 1H, H3ax); ^{13}C NMR (200 MHz, CDCl_3 , ppm): δ = 192.2 (C4), 149.9 (C8a), 137.8 (C7), 130.0 (C5), 120.1 (C4a), 117.6 (C8), 110.4 (C6), 88.8 (C1'), 68.5, 68.4 (C2', C5'), 68.3 (C1'–C5''), 66.6, 66.1 (C3', C4'), 52.7 (C2), 45.3 (C3); IR (KBr): ν = 3327, 2924, 1657, 1600, 1494, 1394, 1284, 820 cm^{-1} . Anal. Calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrFeNO}$: C, 55.65; H, 3.93; N, 3.42. Found: C, 55.60; H, 3.97; N, 3.41%.

2.3. X-ray crystallography

Single-crystal X-ray analysis of three ferrocene derivatives: 2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one (**4a**), 6-chloro-2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one (**4b**) and 6-bromo-2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one (**4c**) was performed. X-ray diffraction data for all three compounds were collected at room temperature and using two single-crystal diffractometers, Enraf-Nonius CAD4 (for **4a**) and Oxford Diffraction Xcalibur Sapphire3 Gemini (for **4b** and **4c**). Both diffractometers were equipped with Mo $K\alpha$ radiation (λ = 0.71073 Å). X-ray data **4b** and **4c** were processed with CrysAlis software [33] with multi-scan absorption corrections applied using SCALE3 ABSPACK [33].

All three crystal structures were solved with SHELXS [34] and refined using SHELXL [34]. The H1n atom attached to N1 was located by difference Fourier synthesis and refined isotropically. All other H atoms were placed at geometrically calculated positions with the C–H distances fixed to 0.93 from $\text{C}(\text{sp}^2)$; 0.97 and 0.98 Å from methylene and methine $\text{C}(\text{sp}^3)$, respectively. The corresponding isotropic displacement parameters of the hydrogen atoms were equal to 1.2 U_{eq} and 1.5 U_{eq} of the parent $\text{C}(\text{sp}^2)$ and $\text{C}(\text{sp}^3)$, respectively.

Table 1
Crystallographic data for **4a**, **4b** and **4c**.

Compound	4a	4b	4c
Empirical formula	C ₁₉ H ₁₇ Fe N O	C ₁₉ H ₁₆ Cl Fe N O	C ₁₉ H ₁₆ Br Fe N O
Formula weight	331.19	365.63	410.09
Color, crystal shape	orange, prism	orange, prism	orange, prism
Crystal size (mm ³)	0.27 × 0.24 × 0.23	0.25 × 0.22 × 0.19	0.21 × 0.18 × 0.18
T (K)	293(2)	293(2)	293(2)
λ (Å)	0.71073	0.71073	0.71073
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
Unit cell dimensions			
a (Å)	12.991(4)	13.7845(6)	14.1005(7)
b (Å)	8.482(2)	8.0608(3)	7.9990(3)
c (Å)	13.972(3)	13.9697(4)	14.0146(5)
α (°)	90	90	90
β (°)	98.80(2)	94.997(3)	96.104(4)
γ (°)	90	90	90
V (Å ³)	1521.4(7)	1546.33(10)	1571.74(11)
Z	4	4	4
D _{calc} (mg/m ³)	1.446	1.571	1.733
μ (mm ⁻¹)	0.991	1.151	3.505
F(000)	688	752	824
θ range for data collection (°)	1.59–25.98	2.97–29.11	3.21–29.03
Reflections collected	3109	8320	7835
Independent reflections (R _{int})	2977 (0.0210)	3573 (0.0290)	3622 (0.0334)
Data/restraints/parameters	2977/0/203	3573/0/212	3622/0/212
Goodness-of-fit (GOF) on F ²	1.094	1.098	1.132
Final R ₁ /wR ₂ indices [I > 2σ(I)]	0.0733/0.2334	0.0475/0.0906	0.0562/0.1054

A summary of the crystallographic data is given in Table 1. Figures were produced using ORTEP-3 [35] and MERCURY, Version 2.4 [36]. The software used for the preparation of the materials for presentation: WINGX [37], PLATON [38], PARST [39].

2.4. Electrochemistry

Cyclic voltammetry experiments were performed at room temperature under an argon atmosphere in a three-electrode cell using an Autolab potentiostat (PGSTAT 302N). The working electrode was a platinum disk (2 mm diameter). The counter electrode was a platinum wire, and an Ag/AgCl electrode was used as the reference one.

2.5. Biology

2.5.1. Test microorganisms

The synthesized dihydroquinolones **4a–c** were tested against a panel of microorganisms (American Type Culture Collection strains), including Gram-positive (*Bacillus cereus* ATCC 10876, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 and *Clostridium perfringens* ATCC 19404) and Gram-negative bacteria (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 *Proteus vulgaris* ATCC 8427, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 and *Salmonella enterica* ATCC 13076), as well as against a yeast *Candida albicans* ATCC 10231. Bacterial strains were maintained on Nutrient agar (37 °C), while the pathogenic yeast was cultured (30 °C) on potato dextrose agar (PDA).

2.5.2. Screening of antimicrobial activity

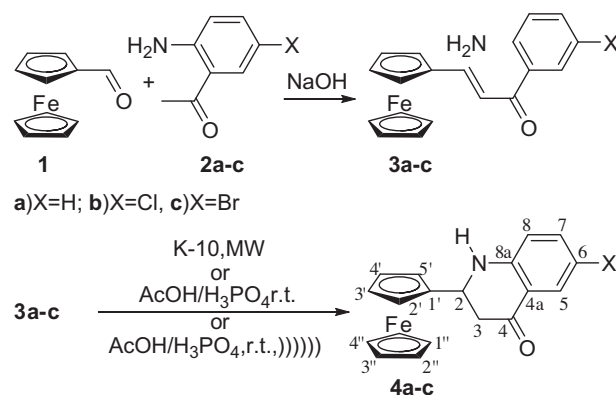
Antimicrobial activity was evaluated using a broth microdilution method according to NCCLS [40]. Minimum inhibitory concentrations (MIC) and minimal bactericidal/fungicidal concentrations (MBC/MFC) were determined as described in Radulović et al. [41]. Stock solutions of the compounds **4a–c** were prepared in 10% (v/v) aqueous dimethyl sulfoxide (DMSO) in the concentration range 0.01–10 000 μg/mL (the diluting factor 2). Tet-

racycline and nystatin served as positive controls, while the solvent (10% DMSO(aq)) was used as a negative control.

3. Results and discussion

3.1. Synthesis

Synthesis of the title compounds followed the concept of an intramolecular aza Michael addition, mentioned in the introductory section. In the first step of this protocol ferrocenecarboxaldehyde (**1**) was subjected to a simple mixed aldol condensation with three *o*-aminoacetophenones **2a–c**, followed by an isomerisation of the obtained chalcone analogues **3a–c** to quinolines **4a–c** during the second stage (Scheme 1). The preparation of the derivatives **3a–c** (60–90%) was accomplished by stirring the ethanol solution of reactants and NaOH overnight. Prompted by a recent report on the easy, environmentally benign and efficient synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one from 2'-aminochalcones under mild reaction conditions (70–80%) [14], we adsorbed compounds **3a–c** on the montmorillonite K-10 clay surface and



Scheme 1. Synthesis and numbering scheme of 2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones **4a–c**.

Table 2
Yields of the synthesized quinolinones **4a–c**.

o-Aminoacetophenone	Quinolinone	Yield ^a (%)		
		Method A ^b	Method B ^b	Method C ^b
2a	4a	14	60	70
2b	4b	13	41	73
2c	4c	11	36	74

^a Isolated yield based on the starting ferrocenecarboxaldehyde.

^b See Section 2.

submitted it to microwave irradiation. However, in our hands, this procedure gave only very poor yields (11–14%; Table 2, Method A) of the target 2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones **4a–c**. Our attempts to improve the yields by varying reaction conditions (increase of the amount of catalyst and the time of exposure to MW) did not produce better results.

We decided, then, to perform this synthesis through the use of orthophosphoric acid as the catalyst [12,13]. Again when the original reaction conditions were adopted (heating at reflux) [12], very poor yields of the quinolinones **4a–c** were attained. But when the reaction was conducted at room temperature, compounds **4a–c** were obtained in much higher yields – up to 60% (Method B, Table 2). The best yields, however, were arrived at if the reaction was carried out with orthophosphoric acid but also promoted by ultrasonic irradiation (70–74%; Table 2, Method C).

3.2. Spectral characterisation

The three synthesized compounds (**4a–c**) were characterized by spectral (¹H and ¹³C NMR, IR) and chemical means (elemental analysis), and the accumulated data agreed favourably with the proposed structures. The IR spectra, as expected, displayed a carbonyl stretch (1651–1657 cm⁻¹) and N–H vibration (3323–3340 cm⁻¹). The ¹H NMR spectra of **4b** and **4c** showed a characteristic doublet at 7.82 and 7.96 ppm, respectively, with the coupling constant of 2.5 Hz, in both **4b** and **4c**, that can be ascribed to the C5 proton. A proton under the influence of a carbonyl anisotropy and with a *meta* interaction in these spectra clearly confirms the presence of a chlorine or bromine at the sixth position. The ¹³C NMR spectra of the dihydroquinolinones **4a–c** exhibit signals in the aromatic, carbonyl and aliphatic regions. The assignment of ¹³C resonances was achieved on the basis of chemical shift theory, signal intensities, substituent effects and by comparison with literature data [42] for analogues. The carbonyl carbon (C-4) in these compounds resonates in a narrow range, δ_c 192.2–193.5 ppm, and is relatively insensitive to the presence and nature of the halogens in **4b** and **4c**. However, the difference in electronegativities of the halogens (Cl > Br) and the nature of the heavy atom is clearly demonstrated by the larger value of chemical shifts of the directly bonded carbon C6 (123.5 and 110.4 for **4b** and **4c**, respectively) and the reversal of the same for the adjacent carbons C5 (130.0 and 133.1 for **4b** and **4c**, respectively) and C7 (135.2 and 137.8 for **4b** and **4c**, respectively), when the two halogenated analogues are mutually compared. If the parent compound **4a** is compared to an azaflavanone analogue (2-phenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one) [42], the ¹³C resonances of the A- and C-ring nuclei of **4a** illustrate their insensitivity towards the interchange of the phenyl group for the ferrocenyl one (C2–52.9/58.5, C3–45.9/46.6, C4–193.6/193.2, C4a–118.9/119.1, C5–127.6/127.6, C6–118.1/118.4, C7–135.3/135.4, C8–115.7/115.9, C8a–151.2/151.5, for **4a**/phenyl analogue [42], respectively). This once again puts out a pro-argument for the general viewpoint of the effect that a benzene ferrocene substitution produces. Perhaps worth mentioning, the spectral data, and especially the ¹³C NMR shifts in CDCl₃, for 2-phenyl-

2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one given in the paper by Lee et al. [43] show a deviation from all the other published ones (e.g. [42,44]) and from the ones obtained in this study for the ferrocenyl analogue **4a**.

The conformation of the dihydroquinolinone ring of compounds **4a–c** could be inferred from their ¹NMR. The large value of the coupling of H2 with one of the C3 protons (12.4, 13.5 and 13.0 Hz, for **4a–c**, respectively) is only compatible with a diaxial antiperiplanar arrangement of H2 and H3ax and this clearly establishes the conformation of the dihydroquinolinone ring as a half-chair with the 2-ferrocenyl substituent in pseudoequatorial position. A conspicuous feature of the ¹H NMR spectra of **4a–c** was an additional small splitting of the signal of H3eq (1.2, 1.5 and 1.5 Hz, for **4a–c**, respectively). This splitting can arise from a four-bond NH–H3eq interaction. Due to the known stereospecificity of the four-bond couplings this provides additional evidence for the quasi perfect tetrahedral geometry of N, C2 and C3 atoms, and, hence, for the half-chair conformation of the ring. Observation of the NH–H3eq long-range splitting implies a slow NH-exchange on the NMR time scale (>1 s⁻¹, estimated from the magnitude of the residual NH–CH coupling constant). The expected three-bond coupling between NH and H2, on the other hand, causes only a broadening of the H2 multiplet lines when measured in CDCl₃-solution.

3.3. Structural comparisons of **4a**, **4b** and **4c**

All three compounds have very similar molecular geometry (Fig. 1 and Fig. S1). The ferrocene unit in **4b** and **4c** display a conformation close to eclipsed (Fig. S1). The C1–Cg1–Cg2–C10 torsion angle is –7.6° in **4b** and –7.9° in **4c** (Cg1 and Cg2 are centroids of the corresponding Cp rings). In **1**, the cyclopentadienyl (Cp) rings are somewhat more eclipsed and the C1–Cg1–Cg2–C10 torsion angle is –3.3°. In all three compounds the Cp rings within ferrocenyl unit are almost parallel with interplanar angles 2.6(6)°, 3.4(2)° and 3.7(4)° for **4a**, **4b** and **4c**, respectively. The Cg1–Cg2 distance (3.29 Å) and the Cg1–Fe–Cg2 angle (178.5°, 177.4° and 178.5°) are also very similar for all crystal structures.

Bond lengths (Table 3) show that only C–C and C–N pure single bonds exist in the N1–C11–C12–C13 fragment for all three compounds. Corresponding bond lengths for all molecules are very similar except to some extent for the C1–C5 bond.

Conformation and geometrical parameters of the N1–C11 six-membered ring is very similar for all three compounds. This ring is twisted around the C11–C12 bond. Bond angles within the ring vary from 108.0(5)° to 121.2(6)° but all corresponding angles for all three compounds are comparable (Table 4). Comparison of some torsion angles within the ring are given in Table 4 for the three compounds.

A closer analysis of the unit cell dimensions reveals some interesting points. Namely, all three compounds crystallize in the monoclinic system and the same space group, *P*2₁/*c*. The unit cell dimensions are similar and, as expected, due to the presence of bromine, the unit cell volume for **3** is the largest (1521.4(7), 1546.33(10) and 1571.74(11) Å³ for **4a**, **4b** and **4c**, respectively). However, surprisingly, the length of the unit cell edge *c* is almost equal for all three crystal structures (Table 1). A ready explanation can be found in the existence of the N1–H···O1 hydrogen bond. This H-bond is the only classical hydrogen bond in all three crystal structures. It forms a chain of molecules exactly along the *c* axis keeping the molecules in almost the same orientation and distance for all three ferrocene derivatives (Fig. S2). The N1···O1 distance is 3.144(8), 3.098(3) and 3.104(4) Å for **4a**, **4b** and **4c**, respectively (The N1–H···O1 angle, ranging from 176(5)° to 179(7)°, is very close to 180° for all crystal structures).

Besides the N1–H···O1 hydrogen bond there is no other (even weak) H-bond in the three crystal structures. However, numerous

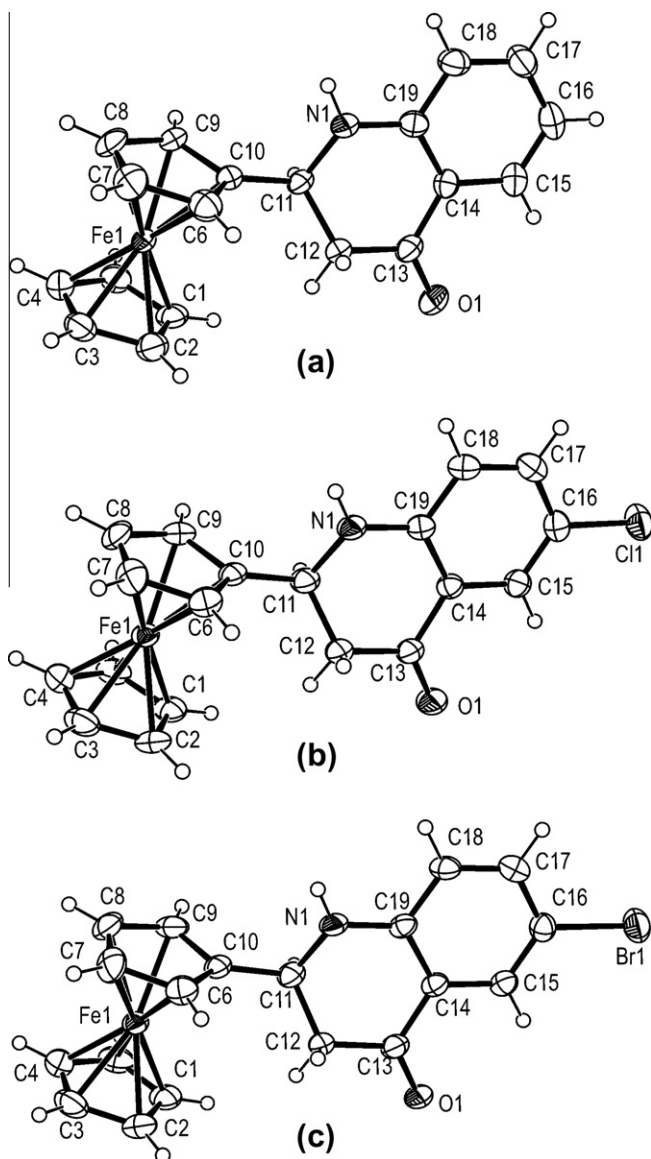


Fig. 1. Molecular structures of **4a** (a), **4b** (b) and **4c** (c) with the atom numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 50% probability level. Additional projections are shown in the Supplementary material file (Fig. S1).

Table 3
Selected bond lengths (Å).

	4a	4b	4c
O1–C13	1.241(8)	1.218(3)	1.217(5)
N1–C19	1.375(9)	1.366(3)	1.358(5)
N1–C11	1.470(8)	1.455(4)	1.457(6)
C1–C5	1.443(11)	1.413(4)	1.413(7)
C10–C11	1.503(8)	1.499(4)	1.496(6)
C11–C12	1.534(8)	1.499(4)	1.499(5)
C12–C13	1.511(9)	1.507(4)	1.513(6)
C13–C14	1.460(9)	1.474(4)	1.472(6)
C14–C15	1.405(9)	1.394(4)	1.390(6)
C14–C19	1.427(9)	1.408(3)	1.410(5)
C15–C16	1.368(11)	1.361(4)	1.360(6)
C16–C17	1.411(11)	1.391(4)	1.400(6)
C17–C18	1.373(11)	1.365(4)	1.352(6)
C18–C19	1.410(9)	1.410(4)	1.411(6)

intermolecular CH/ π interactions exist in the crystal packing of all three compounds. Some selected CH/ π interactions are illustrated in Fig. S3.

Table 4
Selected bond and torsion angles ($^{\circ}$).

	4a	4b	4c
C19–N1–C11	119.2(5)	119.4(2)	119.7(3)
N1–C11–C10	108.3(5)	109.1(2)	109.7(3)
N1–C11–C12	108.0(5)	108.7(2)	108.4(4)
C10–C11–C12	114.7(6)	115.8(2)	115.9(4)
C13–C12–C11	112.0(6)	112.4(2)	112.6(4)
O1–C13–C14	122.8(6)	123.1(2)	123.1(4)
O1–C13–C12	120.6(6)	121.4(2)	121.4(4)
C14–C13–C12	116.5(5)	115.5(2)	115.4(3)
C19–C14–C13	119.3(6)	119.6(2)	119.5(4)
N1–C19–C14	121.2(6)	120.7(2)	121.0(4)
C19–N1–C11–C12	47.8(8)	48.0(3)	47.8(5)
N1–C11–C12–C13	–54.6(8)	–54.7(3)	–54.3(5)
C11–C12–C13–C14	35.2(9)	34.3(4)	34.5(6)

Table 5
Electrochemical data of compounds **4a–c**.

Compound	E_{ox1} (V)	E_{ox2} (V)	E_{red} (V)	$E_{1/2}$ (V)	ΔE (mV)
4a	0.458	0.1340	0.360	0.409	98
4b	0.476	0.1373	0.378	0.427	98
4c	0.473	0.1401	0.381	0.427	92

The greatest difference in the packing of molecules for the three crystal structures is illustrated in Fig. S4. Obviously, two neighboring molecules are significantly more distant in the case of crystal structure **4a**. (Although the mutual orientation of the two molecules is almost the same for all three crystal structures.) An explanation may be found in the fact that only compounds **4b** and **4c** possess halogen substituents (X = Cl and Br for **4b** and **4c**, respectively) which participate in the C–H \cdots X intermolecular interactions between two molecules. These interactions although very weak, are stabilizing and keep the van der Waals surfaces of two molecules close to each other (Fig. S4). The unoccupied space between molecules in the crystal structure of **4a**, gives a “Potential Solvent Accessible Area” of 37.2 Å³.

3.4. Electrochemistry

Cyclic voltammetry experiments in acetonitrile containing 0.1 mol/L of lithium perchlorate as the supporting electrolyte have been performed to evaluate the electrochemical properties of compounds **4a–c**. On the basis of some preliminary investigations we chose the potential window between 0 and 1.5 V. The voltammograms obtained for compound **4a** are presented here (Fig. 2) as a representative example, whereas the data of the other compounds are summarised in Table 5.

As it can be seen from Fig. 2, curve a, the ferrocene containing quinolinone **2a** exhibited at the first scan two well defined oxidation waves on the forward potential sweep (O1, at 0.458 and O2, at 1.340 V, respectively) and one reduction wave on the back potential sweep (R1, at 0.592 V). The reduction peak R1 appeared also when the potential was reversed after O1, and, therefore, O1 and R1 should correspond to interdependent electrochemical events. Since the difference between the values of these two potentials is close to the theoretical one, O1 and R apparently belong to a reversible redox couple, appearing due to the presence of the ferrocene nucleus. Their position lays more than 50 mV higher than that of the unsubstituted ferrocene (Fig. 2, curve c). This might be attributed to a slightly raised electro-positivity of the carbon atom connected to the cyclopentadienyl ring (caused by the negative inductive effect of the nitrogen atom). Both the anodic (O1) and cathodic (R1) peak currents are proportional to the square root of

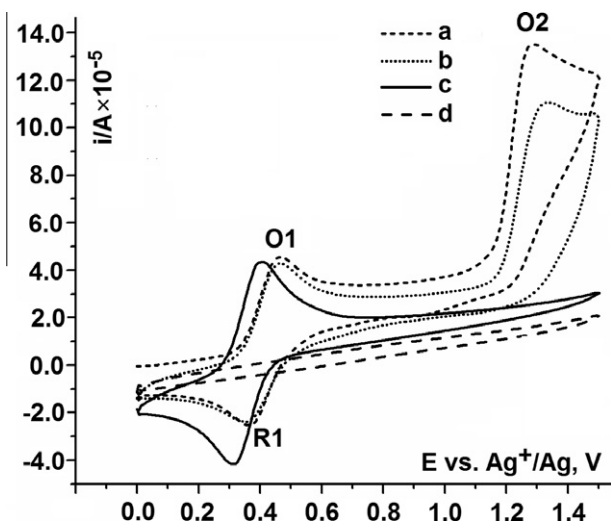


Fig. 2. Cyclic voltammograms of 1 mM solution of 2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one at the platinum electrode (2 mm diameter) by a 0.1 Vs⁻¹ scan rate in a 0.1 M acetonitrile solution of LiClO₄: (a) the first scan, (b) the second scan, (c) 1 mM ferrocene and (d) electrolyte.

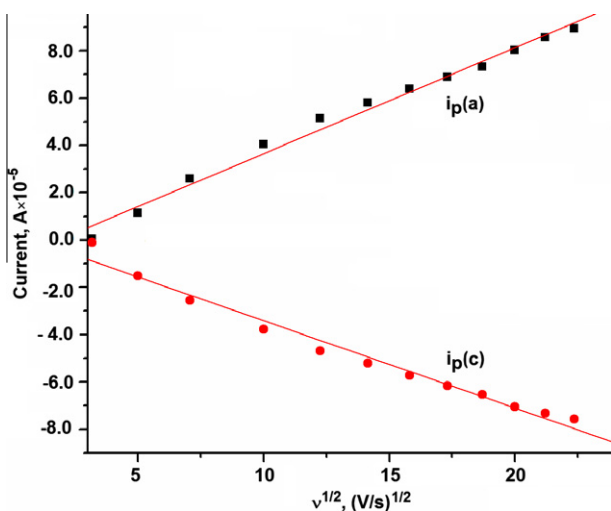


Fig. 3. Anodic and cathodic peak currents obtained at different scan rates of 1 mM solution of 2-ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one (**4a**) at the platinum electrode (2 mm diameter) in a 0.1 M acetonitrile solution of LiClO₄.

the scan rate (as depicted in Fig. 3), and their ratio is independent of the scan rate, indicating a diffusion-controlled process.

An irreversible electrochemical event is responsible for the occurrence of the second oxidation wave (O2) at 1.340 V, since the corresponding reduction wave interdependent to O2 was not observed. To the best of our knowledge, there are no literature reports on the cyclic voltammetry of 2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one or its derivatives. One can assume a certain degree of similarity with the cyclic voltammetry of *N*-alkyl anilines [45–47], and we believe that an electron transfer from the nitrogen atom to anode occurs at this potential. The product of this event should be a radical cation, which surely undergoes some irreversible transformations, because of its high reactivity. In the case of the above mentioned anilines this species gives products that can be detected by cyclic voltammetry at the second and subsequent scans [45–47], but here we did not observe any similar behaviour, most probable due to the overlapping with the electrochemical response of the ferrocene unit. The electrochemical properties of compounds **4a–c** are apparently interesting and surely deserve additional investigations, but both the extent and the type of the future investigations exceed the scope of this work.

3.5. Biology

To date, the contribution of ferrocene to antibacterial, antifungal and other biological properties of ferrocene-containing compounds remains uncertain. Some authors believe that ferrocene fulfills a structural role, possibly that of a hydrophobic spacer in place of a phenyl ring [48]. Others proposed a more “active” role for ferrocene, namely as a source of ferricenium (Fe³⁺) or reactive oxygen species that had a direct influence on activity [49]. In addition to this, dihydroquinoline moiety is found in a wide variety of natural products and an extensive array of medicinally interesting compounds [50,51]. Motivated by these ideas and our previous results [29–32], we decided to screen compounds **4a–c** for their *in vitro* antimicrobial activity on a group of representative Gram-positive, Gram-negative bacteria and one human pathogen fungal strain. The antimicrobial activities of the substances expressed as MIC and MBC/MFC are reported in Table 6. In particular, **4a** and its halogen derivatives **4b** and **4c** showed a very strong and unselective activity against all tested microorganisms with MIC values ranging from 0.01 to 10.0 µg/mL, but with usually one order or two of magnitude larger MBC/MFC values. Some of the compounds proved to be more potent in inhibiting the growth of bacteria than the used positive control (the commercially available tetracycline). The bromo-compound **4c**, that was the most active of all three, had MIC in all cases lower than that of tetracycline, although its anti-

Table 6
Antimicrobial activity of **4a–c**.

Compound (µg/mL)	4a		4b		4c		Tetracycline MIC = MBC	Nystatin MIC = MFC
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC		
Gram-positive bacteria								
<i>B. cereus</i>	0.40	20.0	0.31	10.0	0.31	10.0	1.56	nt
<i>S. aureus</i>	0.39	5.00	0.10	5.00	0.07	5.00	0.09	nt
<i>C. perfringens</i>	2.25	20.0	1.25	10.0	0.15	10.0	1.56	nt
Gram-negative bacteria								
<i>E. coli</i>	2.25	20.0	0.31	10.00	0.07	10.0	1.56	nt
<i>K. pneumoniae</i>	0.05	5.00	0.01	1.25	0.01	2.50	0.05	nt
<i>P. vulgaris</i>	0.40	10.0	0.40	5.00	0.10	5.00	0.11	nt
<i>P. aeruginosa</i>	10.0	40.0	5.00	20.0	1.25	10.0	3.12	nt
<i>S. enterica</i>	1.25	20.0	0.62	5.00	0.15	20.0	3.12	nt
Yeast								
<i>C. albicans</i>	1.25	10.0	0.45	20.0	0.31	20.0	nt	0.04

nt, not tested.

candidal activity was weaker than that of nystatin (but still close to it). In general, the activity noted against Gram-negative bacteria compared to Gram-positive ones was lower as expected from the structure of their cell walls, with the G(–) bacterium *P. aeruginosa* that turn out to be the most resistant strain in this test (this also stands for tetracycline). However, the most susceptible microorganism was also a G(–) bacterium *K. pneumoniae* with a MIC value of 0.01 µg/mL for the halogen-containing compounds and 0.05 µg/mL for **4a**. It seems worthwhile to note that the activity of the compounds follows a trend of decreasing hydrophilic character (estimated [52] $\log P_{o/w}$ values for the phenyl analogues of compounds **4a–c** are 2.901, 3.564 and 3.740, respectively), hence, indicating that the solubility of the compounds in the bilipid cell membranes may play a significant role in the observed activity. However, further work is necessary in establishing the true *Modus operandi*. Overall, these results are highly promising and suggest that a more detailed study of the antimicrobial activity of this class of compounds could identify further derivatives with improved antibacterial and antifungal properties.

4. Conclusion

Three new ferrocene containing 2,3-dihydroquinolin-4(1H)-ones were synthesized and fully characterised by spectral, chemical and crystallographic data. Electrochemical investigations, performed by cyclic voltammetry, showed that these compounds exhibit two oxidation waves and a reduction one corresponding to one reversible redox pair and a certain irreversible event. In a microdilution assay, the three compounds showed a very strong and unselective activity against the tested pathogenic bacteria and a yeast with MIC values ranging from 0.01 to 10.0 µg/mL. In all cases the bromo-derivative had lower MIC values than those of tetracycline. The obtained results make these compounds excellent leads for the development of new more potent ferrocene-containing antimicrobial agents.

Acknowledgements

We thank Prof. Vladimir Divjaković for collecting the diffraction data of **4b** and **4c** compounds. This work was supported by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia (Grant 172034).

Appendix A. Supplementary data

CCDC 839535, 839536 and 839537 contain the supplementary crystallographic data for **4a**, **4b** and **4c**. These data can be obtained free of charge via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html>, or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: (+44) 1223 336 033; or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk. Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.poly.2011.11.006.

References

- [1] A.S. Wagman, M.P. Wentland, in: J.B. Taylor, D.J. Triggle (Eds.), *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, vol. 7, Elsevier, Amsterdam, 2006, pp. 567–596.
- [2] M.S. Atwal, L. Bauer, S.N. Dixit, J.E. Gearien, R.W. Morris, *J. Med. Chem.* 8 (1965) 566.
- [3] Y. Xia, Z.-Y. Yang, P. Xia, K.F. Bastow, Y. Tachibana, S.-C. Kuo, E. Hamel, T. Hackl, K.-H. Lee, *J. Med. Chem.* 41 (1998) 1155.
- [4] S.-X. Zhang, J. Feng, S.-C. Kuo, A. Bossi, E. Hamel, A. Tropsha, K.-H. Lee, *J. Med. Chem.* 43 (2000) 167.
- [5] L.N. Bheemanapalli, A. Kaur, R. Arora, Sangeeta, R.R. Akkinapally, N.M. Javali, *Med. Chem. Res.*, in press. doi:10.1007/s00044-011-9688-z.
- [6] O.V. Singh, R.S. Kapil, *Synth. Commun.* 23 (1993) 277.
- [7] O. Prakash, D. Kumar, R.K. Saini, S.P. Singh, *Synth. Commun.* 24 (1994) 2167.
- [8] C. Mannich, M. Dannehl, *Chem. Ber.* 71 (1938) 1899.
- [9] H. de Diesbach, H. Kramer, *Helv. Chim. Acta* 28 (1945) 1399.
- [10] G. Janzso, E.M. Philbin, *Tetrahedron Lett.* (1971) 3075.
- [11] A.L. Tökés, L. Szilágyi, *Synth. Comm.* 17 (1987) 1235.
- [12] J.A. Donnelly, D.F. Farrell, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 1757.
- [13] J.S. Mahanty, M. De, P. Das, N.G. Kundu, *Tetrahedron* 53 (1997) 13397.
- [14] R.S. Varma, R.K. Saini, *Synlett* (1997) 857.
- [15] R. Varma, *J. Heterocyclic Chem.* 36 (1999) 1565.
- [16] K.H. Kumar, P.T. Perumal, *Can. J. Chem.* 84 (2006) 1079.
- [17] N. Ahmed, J.E. van Lier, *Tetrahedron Lett.* 47 (2006) 2725.
- [18] J. Li, L. Jin, C. Yu, W. Su, *J. Chem. Res.* (2009) 170.
- [19] N. Ahmed, J.E. van Lier, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 13.
- [20] E. Tang, B. Chen, L. Zhang, W. Li, J. Lin, *Synlett* (2011) 707.
- [21] L. Wu, B. Niu, W. Li, F. Yan, *Bull. Korean Chem. Soc.* 30 (2009) 2777.
- [22] D. Kumar, G. Patel, B.G. Mishra, R.S. Varma, *Tetrahedron Lett.* 49 (2008) 6974.
- [23] D. Kumar, G. Patel, A. Kumar, R.K. Roy, *J. Heterocyclic Chem.* 46 (2009) 791.
- [24] R.N. Bhattacharya, P. Kundu, G. Mait, *Synth. Commun.* 40 (2010) 476.
- [25] M. Muthukrishnan, M. Mujahid, V. Punitharasu, D.A. Dnyaneshwar, *Synth. Commun.* 40 (2010) 1391.
- [26] J.I. Lee, H.J. Jung, *J. Korean Chem. Soc.* 51 (2007) 106.
- [27] W.J. Lee, J.M. Chea, Y. Jahng, *Bull. Korean Chem. Soc.* 30 (2009) 3061.
- [28] M. Zora, Ö. Velioglu, *J. Organomet. Chem.* 693 (2008) 2159.
- [29] M.D. Vukičević, K. Wurst, A.G. Müller, G. Laus, R.D. Vukičević, *Polyhedron* 24 (2005) 533.
- [30] I. Damljanović, M. Vukičević, N. Radulović, R. Palić, E. Ellmerer, Z. Ratković, M.D. Joksović, R.D. Vukičević, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19 (2009) 1093.
- [31] Z. Ratković, S.B. Novaković, G.A. Bogdanović, D. Šegan, R.D. Vukičević, *Polyhedron* 29 (2010) 2311.
- [32] D. Ilić, I. Damljanović, D. Stevanović, M. Vukičević, N. Radulović, V. Kahlenberg, G. Laus, R.D. Vukičević, *Polyhedron* 29 (2010) 1863.
- [33] Oxford Diffraction (2008). *CrysAlis CCD and CrysAlis RED*. Versions 1.171.32.24. Oxford Diffraction Ltd., Abingdon, England.
- [34] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A* 64 (2008) 112.
- [35] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 30 (1997) 565.
- [36] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, *J. Appl. Crystallogr.* 39 (2006) 453.
- [37] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 837.
- [38] A.L. Spek, *J. Appl. Crystallogr.* 36 (2003) 7.
- [39] M. Nardelli, *J. Appl. Crystallogr.* 28 (1995) 659.
- [40] NCCLS – National Committee for Clinical Laboratory Standards, Document M100-S11. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. National committee for clinical laboratory Standard, Wayne, PA, USA, 2003.
- [41] N. Radulović, M. Dekić, Z. Stojanović-Radić, S. Zoranić, *Chem. Biodivers.* 7 (2010) 2783.
- [42] M.J. Mphahlele, P.T. Kaye, *Magn. Reson. Chem.* 36 (1998) 69.
- [43] M.-S. Park, J.-I. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* 25 (2004) 1269.
- [44] J.-I. Lee, J.-S. Youn, *Bull. Korean Chem. Soc.* 29 (2008) 1853.
- [45] Z. Galus, R.N. Adams, *J. Phys. Chem.* 67 (1963) 862.
- [46] J. Bacon, R.N. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 6596.
- [47] R. Ojani, J.-B. Raouf, B. Norouzi, *J. Mater. Sci.* 44 (2009) 4095.
- [48] P. Beagley, M.A.L. Blackie, K. Chibale, C. Clarkson, R. Meijboom, J.R. Moss, P.J. Smith, H. Su, *Dalton Trans.* 39 (2003) 3046.
- [49] J.C. Swarts, D.M. Swarts, M.D. Mare, E.W. Neuse, C. La Madeleine, J.E. Van Lier, *Anticancer Res.* 21 (2001) 2033.
- [50] A.R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *Tetrahedron* 52 (1996) 15031.
- [51] J.C. Craig, P.E. Person, *J. Med. Chem.* 14 (1971) 1221.
- [52] W. Renxiao, F. Ying, L. Luhua, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 37 (1997) 615.



Original article

Discovery of anxiolytic 2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-ones exerting GABA_A receptor interaction *via* the benzodiazepine-binding site

Anka Pejović^a, Marija S. Denić^b, Dragana Stevanović^a, Ivan Damljanović^a, Mirjana Vukićević^c, Kalina Kostova^d, Maya Tavlinova-Kirilova^d, Pavle Randjelović^e, Nikola M. Stojanović^f, Goran A. Bogdanović^g, Polina Blagojević^b, Matthias D'hooghe^h, Niko S. Radulović^{b,*}, Rastko D. Vukićević^{a,**}

^a Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

^b Department of Chemistry, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Višegradska 33, 18000 Niš, Serbia

^c Department of Pharmacy, Faculty of Medicinal Sciences, University of Kragujevac, S. Markovića 69, 34000 Kragujevac, Serbia

^d Institute of Organic Chemistry with Centre of Phytochemistry, Bulgarian Academy of Sciences, Bl. 9, Acad. G. Bonchev Str., Sofia 1113, Bulgaria

^e Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Niš, Bulevar Zorana Đinđića 81, 18000 Niš, Serbia

^f Faculty of Medicine, University of Niš, Bulevar Zorana Đinđića 81, 18000 Niš, Serbia

^g Vinča Institute of Nuclear Sciences, Laboratory of Theoretical Physics and Condensed Matter Physics, PO Box 522, 11001 Belgrade, Serbia

^h SynBioC Research Group, Department of Sustainable Organic Chemistry and Technology, Ghent University, Coupure Links 653, B-9000 Gent, Belgium

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 April 2014

Received in revised form

5 May 2014

Accepted 25 May 2014

Available online 28 May 2014

Keywords:

2-Ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-ones

Anxiolytic agents

Ligand docking

GABA_A receptor complex

GABA_A benzodiazepine-binding site

ABSTRACT

Herein, we report on the synthesis, spectral, crystallographic and electrochemical properties of a small library of *N*-substituted 2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-ones, designed as novel GABA_A benzodiazepine-binding site ligands. The anxiolytic properties of the title compounds were evaluated in several different *in vivo* models, whereas the involvement of the GABA_A receptor complex in the activity of the most potent compound, 2-ferrocenyl-3-(4-methoxyphenylethyl)-1,3-thiazolidin-4-one, was inferred from experiments with known GABA_A-targeting agents. Ligand docking experiments revealed that the high, dose-dependent, anxiolytic activity of the new compounds might be due to their favorable interactions with the benzodiazepine-binding site of the GABA_A receptor complex. The incorporation of the ferrocene core and fine tuning of the distance between the thiazolidinone core and an additional aromatic ring were judged to be crucial structural requirements for the observed anxiolytic effect.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Since their discovery in the mid-1950s, drugs targeting the γ -aminobutyric acid A receptor (GABA_A agonists; e.g., the family of benzodiazepine, BZD, compounds) have been and still are the first choice in the treatment of anxiety [1–4]. The fully functional GABA_A receptor is a membrane-bound heteropentameric protein consisting of an assembly of different subunits (usually α , β and γ -subtypes; different subunit isoforms are possible), together forming a pore for chloride ion transport [4,5]. A number of GABA_A agonists bind to an allosteric site (BZD-binding pocket) located on the

GABA_A receptor complex and exert a positive cooperative effect that results in increased frequency of chloride channel opening (there are other modulatory sites on the GABA_A receptor, i.e. barbiturate, neuroactive steroid etc.) [4,5]. The flow of chloride ions causes excitation/depolarization, shunting or inhibition/hyperpolarization of neurons [6]. The development of novel compounds that target the GABA_A system is driven by the need to improve the effectiveness and lessen the side effects of existing drugs [2]. In that sense, the aim of this study was the design and synthesis of a novel class of GABA_A-targeting anxiolytics. In that respect, a small library of 1,3-thiazolidin-4-one-ferrocene hybrids (*N*-substituted 2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-ones; 13 compounds in total) was designed on the following three premises: (i) Therapeutically speaking, besides as anxiolytics, GABA_A agonists are frequently used as anticonvulsant, sedative-hypnotic, and muscle-relaxant drugs [4]. In recent years, there is a growing tendency towards the use of anticonvulsants as an alternative treatment for some

* Corresponding author.

** Corresponding author.

E-mail addresses: nikoradulovic@yahoo.com, vangelis0703@yahoo.com (N.S. Radulović), vuk@kg.ac.rs (R.D. Vukićević).

anxiety disorders in individuals who are partially responsive or nonresponsive to conventional therapy [1,7]. It was previously shown that certain 1,3-thiazolidin-4-one derivatives act as anti-convulsants [8–11]; however, their possible use as anxiolytic agents has not been pursued thus far. (ii) A number of studies have shown that the introduction of the ferrocene core (Fc), or a formal exchange of an existing aromatic ring with Fc, may significantly enhance a molecule's (desirable) bioactive properties [12–18]. For example, ferrocene analogues of the antimalarial drug chloroquine are active against chloroquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum*; one of these, ferroquine, made it to clinical trials [19,20]. The Fc unit might act as a hydrophobic spacer and/or lipophilicity/bioavailability enhancer (enabling easier passage through cell membranes) [20]. It is also known that the ferrocene $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ redox chemistry might contribute to the bioactivity of ferrocene derivatives [21]. (iii) Despite possessing unique features, the library compounds isosterically resemble the known BZD-type anxiolytics (Fig. 1), i.e., we hypothesized that they could fulfill known BZD-binding site requirements, and thus could potentially have a high affinity towards the GABA_A receptor [22].

Anxiolytic properties of all library compounds were evaluated in several different *in vivo* models (light/dark, open field, horizontal wire and diazepam-induced sleep tests). The involvement of the GABA_A receptor complex was assessed using the known GABA_A -targeting agents flumazenil (competitive antagonist), picrotoxin (GABA_A channel blocker), pentylentetrazol and isoniazid (convulsants). In order to rationalize the obtained experimental results and disclose structure–activity relationships, i.e., to gain insight into the possible interactions of the title compounds with the GABA_A receptor (possible involvement of BZD-binding site), ligand docking experiments were performed based on the recently

published unified $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ GABA_A receptor model (this is believed to be the most abundant receptor subtype) [23]. Alongside with these results, we present detailed data on the spectral and electrochemical properties, as well as the crystal structure of the studied heterocycle-organometallic hybrids.

2. Results and discussion

2.1. Library design

The starting point for the library design was the notion that 1,3-thiazolidin-4-ones, as is the case for GABA_A agonists, are known to act as anticonvulsants [8–11]. However, their possible use as anxiolytic agents has not been explored previously. The idea was to prepare a series of 1,3-thiazolidin-4-one derivatives with key structural attributes of well-known GABA_A agonists (BZD-type compounds).

We started from Cook's et al. pharmacophore/receptor model for agonists and inverse agonists at the GABA_A (BZD-binding site) [22]. For example, the central structural features of the GABA_A agonist diazepam (Fig. 1a), fitted into the mentioned model, is the 1*H*-1,4-diazepin-2(3*H*)-one core, which is fused to a chlorobenzene ring and bears a phenyl substituent. The hypothetical pharmacophore triangle is depicted in red (edges, angles and vertices of the triangle are defined in Fig. 1b). According to Cook's et al. model, potential GABA_A agonists should be able to interact with the following (sub)sites of the receptor: (i) an H-bond acceptor (A_2), (ii) an H-bond donor (H_1), (iii) a 'bifunctional' hydrogen-bond donor/acceptor site (H_2/A_3), (iv) four lipophilic pockets (L_1, L_2, L_3 , and LD_1), and (v) three sterically forbidden sites (S_1, S_2 , and S_3) (Fig. 1a). Hydrogen-bond donor sites H_1 and H_2 , hydrogen bond acceptor A_2

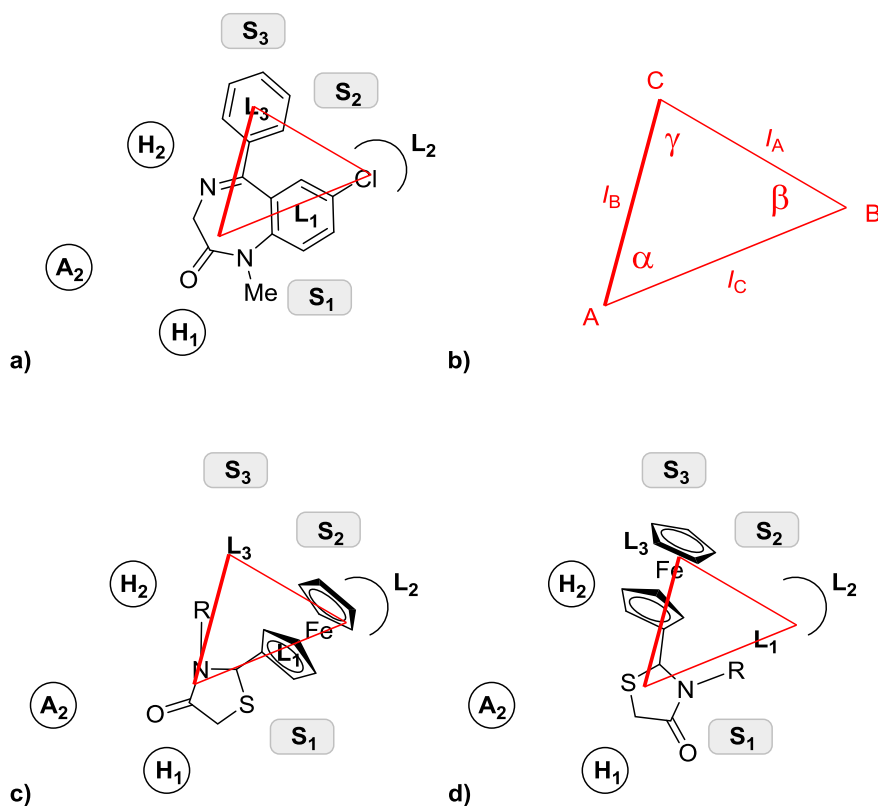


Fig. 1. a) Pharmacophore model [7] for the BZD-binding site of the GABA_A receptor (A_1 – A_3 –H-bond acceptor, H_1, H_2 –H-bond donor, S_1 – S_3 –sterically forbidden sites, L_1 – L_3 –lipophilic pockets), with diazepam as template; the hypothetical pharmacophore triangle is given in red. b) Edges (I_A, I_B, I_C), angles (α, β, γ) and vertices (A, B, C) of the hypothetical pharmacophore triangle. c) and d) Fitting of *N*-substituted 2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-ones into the proposed model for ligands targeting the GABA_A complex. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

and lipophilic region L₁ were assigned as four basic anchor points on the receptor protein-complex [22]. We believe that certain 1,3-thiazolidin-4-one derivatives should also be able to fit this model. We initially placed the thiazolidinone core at the position (vertex A) of the analogous heterocyclic moiety from the diazepam molecule (1*H*-1,4-diazepin-2(3*H*)-one ring; Fig. 1c and d): the 1,3-thiazolidin-4-one carbonyl unit is a strong H-bond acceptor (possible interactions with H₁ receptor (sub)site), while the divalent sulfur atom could either act as a weak H-bond acceptor or eventually may form a favorable S–π interaction with the appropriate arene system at the receptor-binding site [24]. Now, we had to “expand” the molecule as to fit the pharmacophoric triangle. Thus, the 1,3-thiazolidin-4-one substitution pattern was chosen in a way to match, as closely as possible, the value of angle α, while the identity of the substituents had to comply with l_A, l_B, l_C (triangle edges), β and γ (triangle angles) values (Fig. 1b). We decided one of the substituents to be the ferrocene core, as we expected that it would nicely fit L₁/L₂ (Fig. 1c) or L₃ (Fig. 1d) lipophilic pockets and could possibly act as an “activity enhancer” [12–21]. Finally, we have chosen to vary the identity of the substituent attached to the nitrogen atom (*R*, Scheme 1), in order to gain an insight into possible SAR relationships. Two main types of *R* substituents were included in the study: aliphatic (*n*-alkyl chains of differing lengths, **3a–f**; “aliphatic analogues”) and aromatic (with benzene/furan/thiophene cores, **3g–m**; “aromatic analogues”). Within the “aromatic” series (which might be more active, e.g. due to possible favorable π–π interaction), we have varied the length of the –(CH₂)_{*n*}– (*n* = 0–2) spacer between the *N*-atom and the aromatic core. This was done to finely tune l_A, l_B and l_C values, as well as to probe if higher conformational freedom of the molecule would influence the net activity. Another reason for the synthesis of **3i**, **3j** (heteroaromatics) and **3g** (methoxyphenyl group) was the fact that these compounds contain additional H-acceptors (S/O-atoms) that could increase the ligand's affinity towards the receptor.

2.2. Chemistry

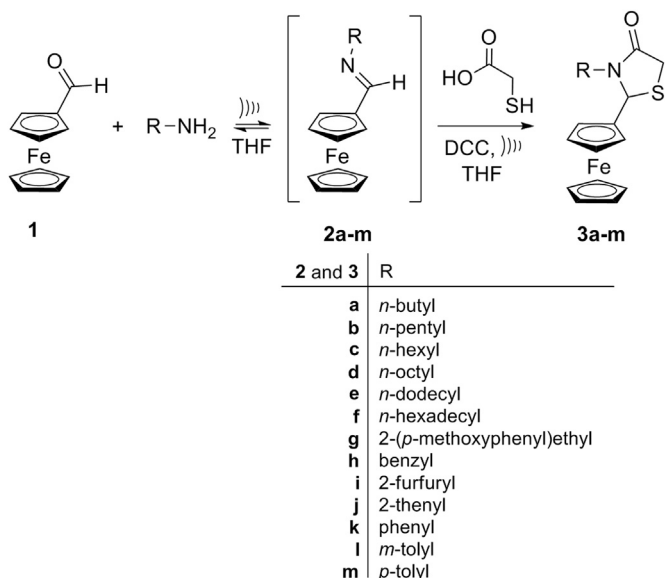
Among many reported protocols towards the synthesis of 1,3-thiazolidin-4-ones [11,25], the reaction of α-mercapto carboxylic acids with imines, known for more than sixty years [26,27], seems

to be the most convenient one. The reaction employs readily available substrates and is easy to perform. There are three experimental variants of the synthesis: (i) Reaction of α-mercapto carboxylic acids with imines obtained in a separate experiment (as it had originally been conducted) [26]; this approach was previously employed in the synthesis of several 2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-ones, but the achieved yields were very poor (1.6–10.8%) [28]; (ii) A continuous process using a water separator and the same solvent for both steps (the synthesis of imines and their condensation with α-mercapto carboxylic acids) [27]; (iii) a one-pot three-component technique with the use of a suitable dehydrating agent [29–31]. We have chosen the latter, one-pot approach for the synthesis of the target *N*-substituted 2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-ones (**3a–m**). The method utilizes ferrocenecarboxaldehyde (**1**, FcCHO), an appropriate primary amine (**2a–m**), thioglycolic acid and DCC as a dehydrating agent in THF (Scheme 1). This approach was previously employed for the synthesis of analogous compounds [29,31], with the ratio of reactants being amine/aldehyde/mercapto acid = 1/2/3. However, in this case the yields based on the used aldehydes are necessarily less than 50%. This was not a reasonable approach in our case, since FcCHO (**1**) was the most valuable (expensive) reactant. Hence, we tried to improve the original protocol in order to achieve higher reaction yields with regard to FcCHO. We found that optimal results were obtained by a 25 min ultrasonic irradiation of the reaction mixture consisting of an amine, FcCHO and thioglycolic acid in the ratio 1/1/2. The corresponding *N*-substituted 2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-ones (**3a–m**, Scheme 1) were obtained in moderate-to-high yields, calculated by taking **1** as the limiting reagent (See Experimental section).

Compounds **3a–m** were spectroscopically characterized by IR, UV–Vis, MS, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy (see Experimental section and Supporting Information). The obtained spectral data agreed favorably with the expected structures for all compounds [15,17,32–37]. Several well-resolved IR bands associated with characteristic vibrations of the 2-ferrocenyl substituted 1,3-thiazolidin-4-one core—C=C stretching, Csp²-H stretching, C=O stretching and the symmetrical deformation of the thiazolidinone CH₂ group (scissoring)—were observed for nearly all compounds [32]. An assortment of other bands, characteristic for the specific functional groups of individual compounds, were also observable in the corresponding spectra. For example, in the spectra of **3g**, **3h** and **3k–m**, the arrangements of the C–H out-of-plane bending bands in the 680–900 cm⁻¹ region reflected the substitution patterns of the benzene ring, whereas the asymmetrical stretching and symmetrical deformation of the CH₃ group in *N*-alkyl and methoxy substituted compounds were observed as medium intensity bands around 2960 cm⁻¹ and 1380 cm⁻¹, respectively.

In general, UV–Vis spectra of **3a–m** were marked by the presence of the ferrocene chromophore [18]. The band around 200 nm was the most intense one, assignable to π → π* transitions, and was characteristic for the ferrocenyl moiety. The bands at c.a. 320 nm (although not noted in for all compounds) and 430 nm, which were about 100 times weaker than that at 200 nm, most probably corresponded to d → π* and d–d transitions of the ferrocene core, respectively.

The ¹H NMR spectra contained typical signals for a mono-substituted ferrocene (dt (or m) at ~4.4 ppm, a multiplet at ~4.3 ppm and a singlet at ~4.2 ppm; last two signals were found to overlap occasionally) [18] and were also characterized by the presence of an ABX spin system formed by the methine (at ~5.34–5.90 ppm) and methylene protons (at ~3.60–3.81 ppm) of the thiazolidinone scaffold [33]. Generally speaking, when compared to the corresponding protons in 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones and 3-alkyl-2-aryl-1,3-thiazolidin-4-ones, the



Scheme 1. Synthesis of *N*-substituted 2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-ones (**3a–m**).

ring methine and methylene protons were slightly shifted upfield by the presence of the ferrocene unit [33,34]. Similarly, signals at *c.a.* 85.0, 70.3, 69.7, 69.0, 68.5 and 67.7 ppm, observable in the ^{13}C NMR spectra of the library compounds, could be attributed to the ferrocene moiety [15] while the other characteristic signals, at about 169, 61 and 33 ppm were those corresponding to the carbonyl-, methine and methylene carbons of the thiazolidinone ring, respectively [35]. Depending on the nature of the substituent attached to the N-atom, other expected signals in both ^1H and ^{13}C NMR spectra were noted. Thus, in the spectra of **3g**, **3h** and **3k–m**, there were typical signals in the aromatic region, while the spectra of **3i** and **3j** contained characteristic signals of the thiophen-2-yl and furan-2-yl AMX systems.

The fragmentation pattern in the mass spectra of **3a–m** was a similar one to the previously reported for 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones, with the most striking differences relating to the base peak [36]. In the cases of **3a–m**, the base peak was the molecular ion as well; this suggests that the introduction of a ferrocene unit onto the thiazolidinone core increased the stability of corresponding $[\text{M}]^+$. Other characteristic ions observable in the MS spectra of **3a–m**, m/z 186 ($[(\text{C}_5\text{H}_5)_2\text{Fe}]^+$), 121 ($[\text{C}_5\text{H}_5\text{Fe}]^+$) and 56 ($[\text{Fe}]^+$), were those characteristic for a monosubstituted ferrocene derivative [37]. Moreover, in spectra of almost all compounds, the second most intense peak corresponded to a $[\text{FcCHNHR}]^+$ ion. Additional abundant ions in the mass spectra of *N*-aryl or *N*-aryllalkyl derivatives were formed by scission of the C–N bond (eg. $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ at m/z 77 for **3k**, or $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ at m/z 91 for **3h**).

2.3. Crystallographic analysis

The structural features of thiazolidin-4-one **3k** as a representative example were also studied by a single-crystal X-ray structure analysis (Fig. 2 and Supporting Information). Two ferrocenyl Cp rings adopted an almost ideally eclipsed geometry with the C1–Cg1–Cg2–C6 torsion angle of only 0.2° (Cg1 and Cg2 are the

centroids of the corresponding Cp rings; designations of the atoms are given on Fig. 2). However, the Cp rings slightly deviated from the parallel orientation (the dihedral angle between two the Cp rings was $4.0(2)^\circ$). The conformation of the thiazolidinone ring could be described as being close to an envelope, and the present orientation of the C14–C19 phenyl ring was influenced by an intramolecular C–H... π interaction between the C6–H6 group and the phenyl ring as a π -acceptor (Fig. 1). There were no classical H-bonds and π ... π intermolecular interactions in the crystal packing of **3k**.

The S1–C13 heterocyclic five-membered ring (thiazolidone core) is directly bound to the C1–C5 cyclopentadiene ring via a single bond (C1–C11) with a bond distance of 1.504 (3) Å. However, the longest C–C bond in the crystal structure of **3k** was the C12–C13 bond, situated within the heterocyclic ring, while the remaining C–C bonds had π -character (Table 1). The S1 atom forms two S–C bonds which are significantly different in bond length, 1.849 (2) and 1.796 (3) Å for the S1–C11 and S1–C13, respectively. Around the sulfur atom, the C11–S1–C13 angle was considerably smaller than the rest of bond angles within the S1–C13 five-membered ring (Table 1). The sum of bond angles around N1 (359.8°) indicates trigonal geometry, i.e. sp^2 hybridization of N1.

The conformation of the thiazolidinone ring could be described as being close to an envelope since the C11, N1, C12 and C13 atoms were nearly coplanar (root-mean-square deviation from a mean plane of the fitted atoms was only 0.032 Å). The S1 atom was displaced from the C11–N1–C12–C13 mean plane by 0.622 (4) Å. The present ring conformation was also in agreement with the bond character of N1–C12 since this bond is the only one (within the ring) which had π -character and consequently forced a coplanar position of the C11, N1, C12 and C13 atoms. The dihedral angle between the C11–N1–C12–C13 plane and the C14–C19 phenyl ring was $58.57(8)^\circ$. However, it seems that the present orientation of the C14–C19 phenyl ring was influenced by an intramolecular C–H... π interaction between the C6–H6 group and the phenyl ring as a π -acceptor (Fig. 1). A perpendicular distance of the H6 on the phenyl ring was only 2.74 Å (H6...Cg = 2.80 Å, C6–H6...Cg = 131°). The dihedral angle between the phenyl and the C6–C10 cyclopentadiene rings of $69.4(1)^\circ$ was also in agreement to the existence of this intramolecular interaction. Thus this C–H... π was the only apparent intramolecular interaction in the crystal structure of **3k** and it probably additionally stabilized the present molecular conformation.

There were no classical H-bonds in the crystal packing of **3k**. The reason for this could be found in the fact that molecules of **3k** do not possess any significant H-bond donors, such as O–H or N–H (Fig. 3 and S1). The C12–O1 carbonyl group may be recognized as the best H-bond acceptor in **3k** but it formed only a single weak hydrogen bond (C15–H15...O1, Figure S1, Supporting Information) with H...O distance shorter than 2.60 Å. Although **3k** is comprised of three aromatic rings, it is interesting to note that this molecule did not form any π ... π intermolecular interactions. The C6–C10

Table 1
Selected bond lengths (Å) and bond angles ($^\circ$) in the crystal structure of **3k**.

Bonds (Å)		Angles ($^\circ$)	
S1–C13	1.796 (3)	C13–S1–C11	90.69 (11)
S1–C11	1.840 (2)	C12–N1–C14	122.4 (2)
O1–C12	1.215 (3)	C12–N1–C11	117.0 (2)
N1–C12	1.360 (3)	C14–N1–C11	120.42 (18)
N1–C14	1.437 (3)	N1–C11–S1	103.52 (14)
N1–C11	1.464 (3)	N1–C12–C13	111.4 (2)
C1–C11	1.504 (3)	C12–C13–S1	107.04 (18)
C12–C13	1.513 (4)		

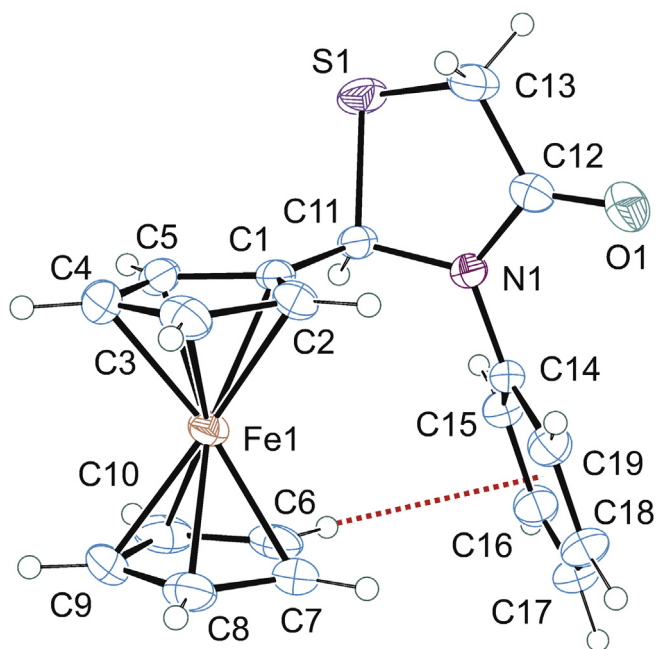


Fig. 2. Perspective view of **3k** with the atom-numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at 40% probability level. The C6–H6... π intramolecular interaction is represented by a dotted red line. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

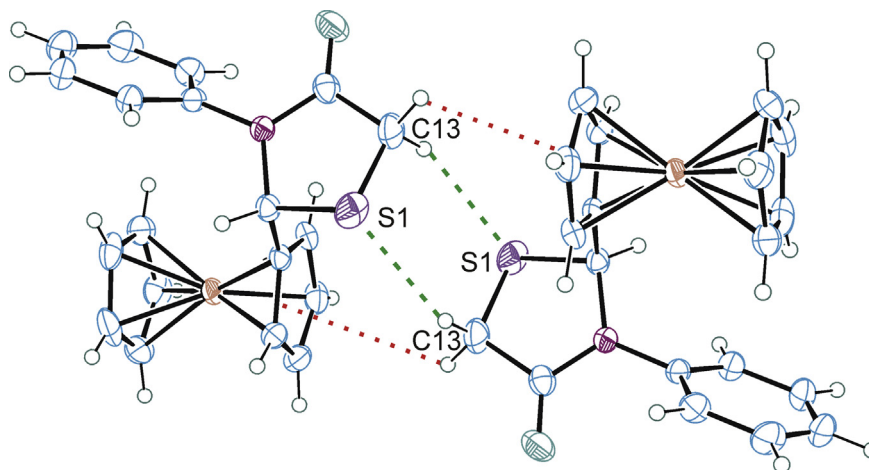


Fig. 3. The centrosymmetric dimer of **3k** formed via two C13–H13b ... S1 (dashed green lines) and two C13–H13a ... π (dotted red lines) intermolecular interactions. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

unsubstituted Cp ring participated in an intermolecular C–H ... π interaction as a π -acceptor (Figure S2, Supporting Information) while the C14–C19 phenyl ring contributed to the same interaction as a C–H donor.

Probably the most interesting association of the molecules of **3k** in solid state was the formation of centrosymmetric dimers. Namely, two molecules within the dimer (Fig. 3) were interconnected by four interactions, two C–H ... S and two C–H ... π . Although these interactions are considered weak, their cumulative effect and the fact that two molecules are in a centrosymmetric arrangement most likely resulted in such stable dimers.

2.4. Conformational analysis

In line with the results of the crystallographic analysis of **3k**, previous NMR and X-ray studies of 2,3-diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones have showed that the favorable geometry of the heterocyclic ring corresponds to an envelope conformation, with the out-of-plane sulfur atom (conformations **A** and **B**, Fig. 4). Such geometry minimizes strain within the ring and ensures co-planarity of the carbonyl group and the *N*-aryl system (the latter enabling effective overlap of the corresponding orbitals). It was previously established that conformer **A** (Fig. 4), with a pseudo-axial C2 aryl substituent ($A_{R'}$), represented the preferred solid-state geometry, while conformer **B** (pseudo-equatorial $A_{R'}$, Fig. 4) was the dominant one in solution [34,38]. This is in agreement with the crystal structure of **3k**.

In order to explore the solution conformation (most probably that connected to the activity of the compounds) of our library compounds and to compare it to previous conformational features of 1,3-thiazolidin-4-one derivatives [34,38], we have performed a detailed 1D/2D NMR spectral study (DEPT, HSQC, HMBC (Fig. 5),

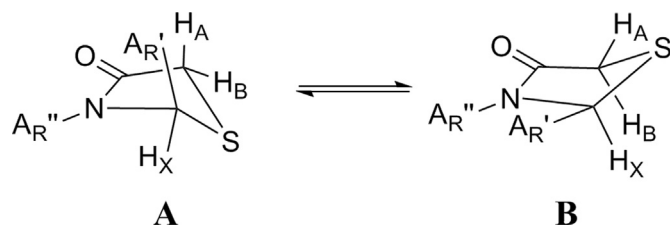


Fig. 4. 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones conformers.

^1H – ^1H COSY and NOESY) of **3a–m**, suggesting that the geometry with the pseudo-axial H_X (conformer **B**, Figs. 4 and 6) was the preferred one in solution as opposed to the solid-state one (see also Supporting Information). The results obtained for compound **3g** are summarized in Table 2, and Figs. 5 and 6. The use of higher magnetic field (400 MHz) and DMSO- d_6 as deuterated solvent enabled a clear resolution of the ABX splitting pattern of the thiazolidinone methine ($C2H_X$) and methylene protons ($C5H_AH_B$) (Table 2). The larger in value (in comparison to H_B) coupling of the methine proton H_X with the methylene proton H_A , appearing at lower field, indicated that these protons should be mutually *anti*-oriented. At the same time, the methine proton showed a nOe crosspeak with the upperfield methylene proton (and *vice versa*), suggesting that H_X and H_B are spatially near one to another. Based on the calculated **A** and **B** geometries of **3g** (MM + force field), the distances of H_X – $C5H_B$ in **A** (more than 4 Å) and **B** (around 3 Å) differed significantly in value (Fig. 6). This suggested that the geometry with the pseudo-axial H_X (conformer **B**, Figs. 4 and 6) was the preferred one in solution as opposed to the solid-state one; otherwise, one would expect the H_X – H_B nOe crosspeak not to appear. Furthermore, the ferrocene proton $H5'$ should be considerably closer to the N – CH_2 (*ca.* 2 Å) than to the Ar – CH_2 (*ca.* 4 Å) protons in conformer **B**, while the opposite should be true for conformer **A**. Thus, the fact that $H5'$

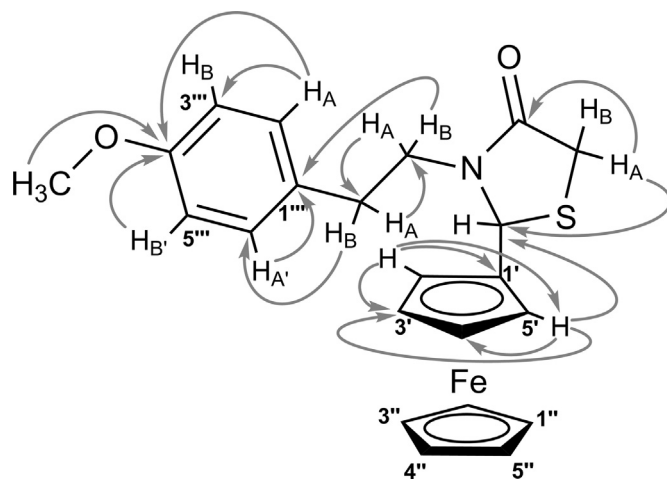


Fig. 5. Important HMBC interactions of **3g**.

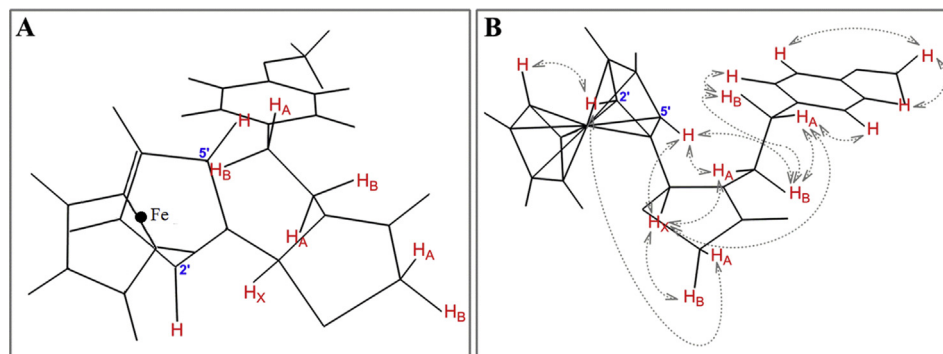


Fig. 6. Preferred solid-state (**A**) and solution (**B**) conformers of **3g**, minimized using MM + force field. Important NOESY interactions are also shown on conformer **B**. Notation of some atoms, double and C–Fe bonds (conformer **A**) are omitted for clarity.

proton showed nOe crosspeaks with N–CH₂, but did not interact with Ar–CH₂ protons, corroborated the assumption that **B** was the preferred **3g** geometry in solution (Fig. 6).

There are two more pairs of diastereotopic protons in **3g** left unassigned. The protons of the CH₂ directly attached to nitrogen were shifted slightly downfield when compared to those next to the aromatic ring. A previous NMR study of 2-aryl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones pointed to a large chemical shift difference (of approximately 1.5 ppm) between diastereotopic benzylic protons and the downfield shift of one of the protons was explained by stronger hydrogen bonding, as well as to hindered rotation around the N- and benzyl C-bond [34]. A similar trend was visible in the spectra of the herein studied benzyl (**3h**), 2-furfuryl (**3i**) and 2-thenyl (**3j**) derivatives, with the mentioned shift differences of about 1.1 ppm for the geminal N–CH₂ protons. The shift difference for the corresponding protons in **3g** was considerable lower (0.37 ppm), suggesting a higher degree of conformational freedom with respect to rotation about the N–C bond in N–CH₂CH₂.

2.5. Electrochemistry

As mentioned above, the Fe²⁺/Fe³⁺ redox chemistry is known to contribute to the bioactivity of ferrocene derivatives [18]. Because of this, we decided to evaluate the electrochemical properties of the new compounds **3a–m**. This was done by means of cyclic

voltammetry in acetonitrile containing 0.1 mol/L lithium perchlorate as the supporting electrolyte. Since preliminary measurements conducted with **3a** showed that this compound exhibits only a single redox couple ($E_{1/2} = +499$ mV) in the potential range between –500 and +1000 mV (belonging to the ferrocene unit), we performed cyclic voltammetry experiments with all other compounds in the potential range between 0 and +1000 mV. It turned out that all thiazolidinones exhibit a reversible one-electron redox couple at a very similar potential ($E_{1/2} = +487$ to +512, Table S1). Since the ferrocene unit of compounds **3a–m** is connected to an electron withdrawing group, these potentials are considerably more positive than that of the unsubstituted ferrocene. As representative examples, the voltammograms of **3a** and **3k** are depicted in Figure S3. Differences between anodic and cathodic peak potentials (Table S1) were close to the theoretical value; both anodic and cathodic peak currents were proportional to the square root of the scan rate (as illustrative examples graphs for **3a** and **3k** are given in Figure S4), and their ratio is independent of the scan rate, indicating a diffusion-controlled process.

2.6. Pharmacological studies

The synthesized thiazolidinone derivatives **3a–m** were evaluated for their CNS-modulating properties using the light/dark (LD), open field (OF), horizontal wire (HW) and diazepam-induced sleep tests. The results of the experiments are presented in Table 3 and Figure S5 (Supporting Information).

During the LD test, all library compounds increased the time mice spent in the brightly illuminated area, and decreased time spent in the dark one, in a dose-dependent manner (Table 3). However, **3g** was the only compound that significantly increased the number of crossings between the mentioned compartments at all applied doses, and in almost the same fashion as diazepam did. The effects of other library compounds drastically varied in the number of crossings and were dependent on the dose administered.

All of the tested compounds had increased (statistical significance) the latency of the first crossing from the illuminated compartment to the dark one (this referred to those groups that had transitions at all). This could be the result of an anxiolytic-like action of the thiazolidinone derivatives that is also a characteristic of benzodiazepines [39]. The increased latency of the first transition between compartments could be a reflection of the reduction of exploratory activity, which was observed for most of the herein studied compounds (the open field test). Nevertheless, this is a controversial parameter, commonly not discussed in studies on

Table 2

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) and ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) data for **3g** (atom labels can be found in Fig. 5).

Position	¹ H NMR	¹³ C NMR
1'	/	85.5
2'	4.42 (m, 1H)	67.2
3'	4.34–4.31 (m, 2H) – overlapped	68.3
4'	/	69.4
5'	4.49 (dt, <i>J</i> = 2.4, 1.4, 1.4 Hz, 1H)	70.2
1'', 2'', 3'', 4'' and 5''	4.24 (m, 5H)	68.7
1'''	/	130.4
2''' and 6'''	6.99 (AA'BB', <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H)	129.4
3''' and 5'''	6.82 (AA'BB', <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H)	113.8
4'''	/	157.7
N-CH _A H _B	3.34 (ddd, <i>J</i> = 13.6, 10.1, 5.8 Hz, 1H)	43.7
N-CH _A H _B	2.97 (ddd, <i>J</i> = 13.6, 9.8, 5.8 Hz, 1H)	43.7
CH _A H _B -Ar	2.60 (ddd, <i>J</i> = 13.2, 10.1, 5.8 Hz, 1H)	31.9
CH _A H _B -Ar	2.26 (ddd, <i>J</i> = 13.2, 9.8, 5.8 Hz, 1H)	31.9
S-CH _A H _B -C=O	3.61 (dd, <i>J</i> = 15.4, 1.6 Hz, 1H)	32.4
S-CH _A H _B -C=O	3.56 (dd, <i>J</i> = 15.4, 1.0 Hz, 1H)	32.4
N-CH–S	5.57 (br. s, 1H)	60.3
O-CH ₃	3.71 (s, 3H)	54.9
C=O	/	169.5

Table 3Effect of thiazolidinone derivatives **3a–m**, diazepam and vehicle on anxiety (LD test) and locomotor activity (OF test) in mice.

Compound	Dose (mg/kg)	Light/dark (LD) test			Open field (OF) test	
		Time spent in light box	No. of transitions	Time of the first transition	No. of squares crossed	No. of rearings
3a	25	204 ± 7 ^a	2.5 ± 0.5	39 ± 15 ^b	99 ± 11	6.4 ± 0.9 ^c
	50	218 ± 4 ^a	2.5 ± 0.2	42 ± 15 ^b	101 ± 9	4.4 ± 0.7
	100	285 ± 10 ^a	1.0 ± 0.5 ^b	195 ± 9 ^a	100 ± 9	3.9 ± 0.9
3b	25	199 ± 12 ^a	3.0 ± 0.2 ^a	47 ± 9 ^a	123 ± 9 ^a	6.9 ± 0.6 ^b
	50	224 ± 10 ^a	1.5 ± 0.2	106 ± 12 ^a	106 ± 9 ^c	5.8 ± 0.9
	100	289 ± 10 ^a	1.0 ± 0.2 ^a	164 ± 11 ^a	98 ± 9	5.5 ± 0.9
3c	25	203 ± 8 ^a	3.0 ± 0.8 ^c	37 ± 7 ^b	98 ± 10	5.2 ± 0.4
	50	219 ± 16 ^a	2.0 ± 0.5	68 ± 12 ^a	87 ± 11	5.0 ± 0.7
	100	292 ± 12 ^a	1.5 ± 0.2	94 ± 11 ^a	64 ± 10	4.2 ± 0.6
3d	25	213 ± 10 ^a	2.0 ± 0.5	46 ± 9 ^a	113 ± 12 ^b	8.0 ± 0.6 ^a
	50	223 ± 11 ^a	1.5 ± 0.2	42 ± 11 ^a	98 ± 9	6.8 ± 0.4 ^b
	100	300 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	92 ± 2	4.5 ± 0.3
3e	25	220 ± 13 ^a	3.0 ± 0.2 ^a	51 ± 10 ^a	99 ± 15	5.7 ± 0.9
	50	231 ± 12 ^a	2.5 ± 0.2	63 ± 12 ^a	97 ± 10	5.2 ± 0.8
	100	294 ± 12 ^a	1.5 ± 0.5	89 ± 6 ^a	90 ± 11	4.8 ± 0.9
3f	25	193 ± 8 ^a	3.5 ± 0.5 ^a	72 ± 9 ^a	100 ± 9	5.5 ± 0.2
	50	213 ± 8 ^a	2.0 ± 0.5	93 ± 9 ^a	104 ± 10	5.1 ± 0.3
	100	276 ± 9 ^a	1.5 ± 0.2	101 ± 8 ^a	97 ± 13	4.9 ± 0.2
3g	25	144 ± 10 ^a	3.5 ± 0.8 ^b	56 ± 8 ^a	75 ± 16	12.4 ± 0.5 ^a
	50	224 ± 9 ^a	5.0 ± 0.5 ^a	61 ± 7 ^a	51 ± 13 ^c	14.0 ± 0.7 ^a
	100	257 ± 10 ^a	8.5 ± 0.8 ^a	74 ± 8 ^a	35 ± 10 ^a	15.5 ± 0.3 ^a
3h	25	271 ± 11 ^a	1.5 ± 0.2 ^c	84 ± 5 ^a	75 ± 16	2.3 ± 0.8
	50	300 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	51 ± 13 ^c	3.6 ± 0.5
	100	300 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	35 ± 10 ^a	5.1 ± 0.8
3i	25	221 ± 10 ^a	2.0 ± 0.2	89 ± 12 ^a	144 ± 3 ^a	7.2 ± 0.3 ^a
	50	277 ± 9 ^a	1.0 ± 0.5 ^b	106 ± 11 ^a	123 ± 10 ^a	8.1 ± 0.6 ^a
	100	300 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	114 ± 9 ^b	8.6 ± 0.9 ^a
3j	25	207 ± 12 ^a	1 ± 1 ^c	57 ± 5 ^a	157 ± 11 ^a	8.3 ± 0.7 ^a
	50	300 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	145 ± 7 ^a	9.5 ± 0.6 ^a
	100	300 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	107 ± 8 ^c	10.1 ± 0.9 ^a
3k	25	132 ± 11 ^a	3.0 ± 0.2 ^a	54 ± 10 ^a	143 ± 12 ^a	7.4 ± 0.8 ^a
	50	194 ± 10 ^a	2.5 ± 0.2	64 ± 10 ^a	124 ± 14 ^a	6.7 ± 0.4 ^b
	100	279 ± 12 ^a	1.5 ± 0.5	71 ± 9 ^a	100 ± 10	5.4 ± 0.9
3l	25	121 ± 11 ^c	2.0 ± 0.2	44 ± 6 ^a	135 ± 15 ^a	8.7 ± 0.6 ^a
	50	175 ± 11 ^a	2.5 ± 0.2	50 ± 10 ^a	162 ± 12 ^a	9.5 ± 0.7 ^a
	100	267 ± 15 ^a	1.5 ± 0.5	99 ± 8 ^a	108 ± 13 ^c	5.3 ± 0.6
3m	25	117 ± 16	2.5 ± 0.2	32 ± 6 ^a	144 ± 11 ^a	8.5 ± 0.6 ^a
	50	181 ± 13 ^a	1.5 ± 0.8	63 ± 7 ^a	98 ± 10	6.6 ± 0.8 ^b
	100	300 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	0 ± 0 ^a	86 ± 15	2.4 ± 0.9
DZP	2	184 ± 12 ^a	10.5 ± 0.5 ^a	69 ± 3 ^a	145 ± 10 ^a	7.6 ± 3.1 ^a
VEH	10	99 ± 9	2.0 ± 0.25	16 ± 6	80 ± 21	4.1 ± 2.1

All substances (in the doses of 25, 50, 100 mg/kg for the experimental substances; DZP (2 mg/kg); Vehicle (VEH, 10 mL/kg)), were administrated 1 h prior to the experiment. Data are presented as mean ± SD, $n = 6$.

^a $p < 0.001$; ^b $p < 0.01$; ^c $p < 0.05$ vs. vehicle.

experimental anxiety; compounds cause a decrease in locomotion and thus give false positive results [40].

To circumvent this situation, all new drugs are screened for nonspecific increases or decreases (aspects of sedation) in general locomotion in a novel arena (OF test). Anxiety behavior in rodents, observed during the OF test, is a consequence of individual (out of the group) testing of animals and agoraphobia. In these situations, rodents show a thigmotaxic behavior, identified by spontaneous preference for the periphery of the apparatus and reduced ambulation [41]. At lower doses, almost all tested substances increased the number of squares crossed in the OF apparatus (Table 3), whereas at higher doses a reversed effect was observed. This indicated the possible sedative/hypnotic or muscle relaxant effect of the library compounds. The impact on animal movement in the OF test depended on the structure of the group attached to the nitrogen atom. For example **3h**, with a benzyl group in the side chain, caused a suppression of the motor activity in the OF test even at low doses. The introduction of a heteroatom into the aromatic ring, as in **3i** and **3j**, resulted in an increase of locomotion in the lowest dose (25 mg/kg), although at higher doses the mentioned reversal of effect was noted. Elongation of the side chain with a methylene unit and the introduction of a methoxy group onto the

aromatic ring (**3g**) caused a dose-dependent increase in the number of squares crossed.

To rule out the possible muscle relaxant effect, mice were submitted to an HW test. All animals treated with thiazolidinone derivatives (at all doses) were capable of grasping a wire within the 10 s period (displaying 100% of activity), whereas diazepam (2 mg/kg; causing a failure to grasp in 50% of cases) decreased the ability of animals to grasp the wire (data not shown).

The observed depressant activity of **3a–m** during the OF suggested central mechanisms and not a peripheral neuromuscular blockade, as opposed to diazepam (at higher doses ≥ 10 mg/kg) that affects both mechanisms [42,43], as the library compounds did not exhibit a muscle relaxant activity even at doses as high as 100 mg/kg.

Strictly speaking, having all of this in mind and taking into account that the most reliable parameters for the assessment of anxiolytic drugs are the increase in time spent in the illuminated area, the number of crossings between light and dark compartments and increase of locomotion [44], under our experimental conditions, only substance **3g** could be regarded as possessing purely anxiolytic properties.

Because of the fact that the title compounds were designed to target the GABA_A receptor, we decided to experimentally assess its

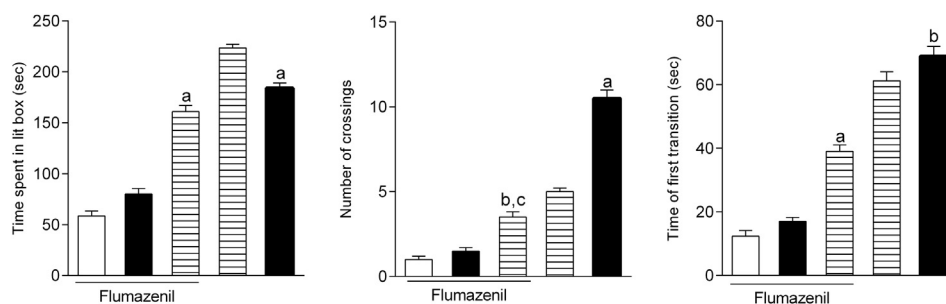


Fig. 7. Effect of vehicle (white column), diazepam (1 mg/kg; black column) and **3g** (50 mg/kg, striped column) following flumazenil (FLU; 3 mg/kg by ip) treatment on the time that the animals spent in the light compartment (first graph), on the number of crossings between compartments (second graph) and on the time of the first transition (third graph). Values are expressed as mean \pm SD, $n = 6$, (a) $p < 0.0001$ vs. FLU + vehicle, FLU + diazepam and **3g**; (b) $p < 0.0001$ vs. FLU + vehicle, FLU + diazepam; (c) $p < 0.001$ vs. **3g**.

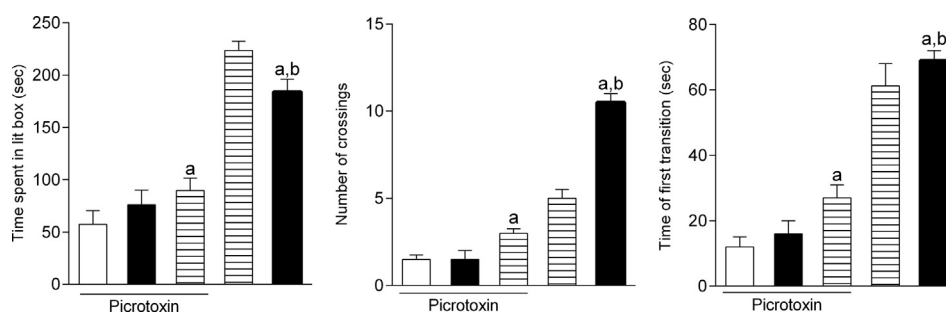


Fig. 8. Effect of vehicle (white column), diazepam (1 mg/kg; black column) and **3g** (50 mg/kg; striped column) following picrotoxin (PIC; 1 mg/kg by ip) treatment on the time that the animals spent in the light compartment (first graph), on the number of crossings between compartments (second graph) and on the time of the first transition (third graph). Values are expressed as mean \pm SD, $n = 6$, (a) $p < 0.0001$ vs. PIC + vehicle and **3g**; (b) $p < 0.0001$ vs. PIC + diazepam.

possible involvement in the anxiolytic action of the library compounds. For this purpose, we have chosen **3g**, the most potent derivative with no CNS depressant or myorelaxant activity. We were additionally encouraged by the fact that **3g** and diazepam (GABA_A agonist) displayed similar activity in the LD test. In order to evaluate the involvement of the GABA receptor, **3g** was further tested in the LD paradigm in combination with flumazenil (FLU, a competitive antagonist of GABA_A receptor that antagonize both agonists and inverse agonists [45]) and picrotoxin (PIC, a noncompetitive GABA_A receptor chloride channel antagonist (one can rather say channel blocker) [46]) (Figs. 7 and 8) and in pentylenetetrazol (PTZ)/isoniazid (INH)-induced convulsion tests (Table 4).

From Figs. 7 and 8, one can see that FLU and PIC, in both the vehicle and diazepam groups, produced an expected result: they decreased the time animals spent in the light compartment, decreased the number of crossings between compartments and decreased the time of the first transition. For the groups that received FLU/PIC and **3g**, the observed parameters were modified compared to the results of the animals that received **3g** alone, in the same dose (50 mg/kg). For example, the time that the animals from

group FLU+**3g** spent in the light compartment was decreased for almost a third of the time of animals from group **3g** (Fig. 7), whereas the time group PIC+**3g** animals spent in the light compartment was decreased for more than a half of the time of animals from group **3g** (Fig. 8). Likewise, the number of crossings between compartments and the time of the first transition were only partially reduced by FLU and PIC (but to a greater extent by PIC) when compared with the values noted for the animals from group **3g**. However, compound **3g** still displayed some degree of anxiolytic activity even in FLU and PIC pretreated animals (statistically significant differences existed between **3g** and vehicle pretreated groups). Also, statistically significant differences between groups that received the combination of FLU/PIC and **3g** and those that were administered with FLU/PIC and diazepam suggested the existence of additional effects that are probably due to other mechanisms involved in its anxiolytic action.

The hypnotic/sedative activity of the library compounds was estimated using the diazepam (20 mg/kg)-induced sleep model. Almost all substances had no significant effect on the onset of sleep, except for three compounds that caused a prolongation of this period (**3k–m**, having an aryl group directly attached to the

Table 4

Anticonvulsant effect of the vehicle (olive oil), **3g** and diazepam in the pentylenetetrazole (PTZ) – and isoniazid (INH) – induced seizures in mice.

Substance	Dose	PTZ		INH	
		Seizure onset (sec)	Onset of HLTE (sec)	Seizure onset (sec)	% of living mice in 30 min
Vehicle	10 mL/kg	39 \pm 1	106 \pm 10	1244 \pm 26	0
3g	50 mg/kg	62 \pm 2 ^a	338 \pm 14 ^a	2207 \pm 43 ^a	100
Diazepam	1 mg/kg	601 \pm 25 ^a	1324 \pm 38 ^a	2197 \pm 17 ^a	100

Data are presented as mean \pm SD, $n = 6$.

^a $p < 0.001$ vs. vehicle.

nitrogen atom), but all of the tested library compounds significantly increased, in a dose-dependent manner, the duration of the sleep. These results suggested a central nervous system depressant activity and possible sedative properties of these thiazolidinone-ferrocene hybrids (Fig. S5). The tested hybrids had manifested a profound influence on the diazepam-induced sleep. Compounds **3a–f**, with an alkyl chain of variable length attached to the nitrogen atom, were the most active ones as they increased the sleeping period, in a dose-dependent manner, almost three-fold. The lowest effect was noted in the case of compound **3h** (which possesses a CH₂Ph group) treatment, where only its highest dose caused a statistically significant different prolongation of the diazepam-induced sleep. Once again the introduction of an oxygen or a sulfur atom (**3i** and **3j**) into the aromatic rings resulted in a significant alteration of activity. These sedative properties can be related to the activation of benzodiazepine and/or GABA sites of the GABA receptor complex. This is in accordance with a previous report on several thiazolidinone derivatives, tested at a dose of 100 mg/kg, that were found to potentiate the effect of a more general sedative, sleep-inducing agent (pentobarbital) [11]. The effects of sleep latency shortening and increase of total sleep time, as well as the enhancement of electroencephalogram power in the delta frequency range are some of the hypnotic drug characteristics (at higher doses) and it is considered to involve more pronounced depression of the CNS than sedation [47].

A matter that should be kept in mind when discussing the activity of our thiazolidinone derivatives is the differentiation of effects produced by benzodiazepine-type compounds binding to different GABA_A receptor subtypes (α_1 , α_2 and α_3) [43]. The α_1 GABA_A receptor is known to mediate sedative, amnesic, and part of the anticonvulsant effects, while the α_2 GABA_A (and not α_3 GABA_A) receptor mediates the anxiolytic effects of diazepam. It was observed that α_2 GABA_A receptor (expressed on motor neurons and in the superficial layer of the dorsal horns) were primarily involved in the myorelaxant activity of diazepam, whereas at higher doses it was observed that α_3 GABA_A receptors are also included [43]. These results allow at least a partial explanation for the observed activity of the tested thiazolidinone-ferrocene hybrids. One can speculate that most of them possess higher affinity for α_1 GABA_A receptors (due to their activity in the OF and diazepam-induced sleep tests) than for α_2/α_3 GABA_A receptors that are involved in myorelaxant activity (negative results in HW test). For example, **3h** decreased the number of crossings in the OF test more than two folds when compared to the results of the vehicle pretreated animals (Table 3), but it did not modify the performance of mice in the HW test. It also prolonged, although not to a great extent, the diazepam-induced sleep (Figure S5, Supporting information). Furthermore, other compounds, such as **3i**, **3k** and **3m**, decreased the number of crossings in the OF test only at doses of 100 mg/kg, did not modify animal performance in the HW test, but prolonged the diazepam-induced sleep (two folds when compared to diazepam), also suggesting their higher affinity for α_1 GABA_A rather than for α_2 and α_3 GABA_A receptors.

Anticonvulsant effects of the library compounds were also studied in order to determine the possible interaction of **3g** with the GABA_A receptor complex. For that reason we utilized pentylene-tetrazole (PTZ) and isoniazid (INH) that are known to interrelate with the GABA neurotransmitter itself and the GABA complex. PTZ not only produces epileptiform activity but also mimics the seizure induced behavioral changes that are very similar to temporal lobe epilepsy in humans and, thus, it has a predictive relevance regarding the clinical spectrum of activity of experimental compounds. It is also interesting to mention that neither PTZ nor INH-binding sites on GABA receptors belong to the GABA or PIC sites of the GABA receptor complex [48]. Compound **3g** exerted modest

activity (the results are presented in Table 4) compared to diazepam (1 mg/kg), but it significantly increased the convulsion threshold compared to vehicle pre-treated animals. These results further confirm the possible involvement of **3g** in signal transduction through GABA systems.

The used dose of **3g** (50 mg/kg) applied after a specific GABA_A antagonist could have been supramaximal and in this way could have masked its competitive effect for this receptor. Even after the application of a nonselective antagonist (PIC), **3g** exerted some degree of anxiolytic activity in the experimental animals suggesting that there are also other mechanisms involved in the activity of **3g**. The accumulated *in vivo* data regarding the possible interaction of the library compounds and the GABA_A receptor complex motivated us to perform *in silico* experiments that could provide further (pro/con) evidences for the proposed mechanism of action.

2.7. Molecular docking

The ligand-based [22] design of **3a–m** relied on the structure of GABA_A targeting BZD-type anxiolytics. In order to further explore whether the library compounds fit into the BZD-binding site and to possibly rationalize the results of *in vivo* experiments, we have decided to dock **3a–m**, as well as the appropriate standard drugs used in biological assays, into the extracellular domain of the GABA_A receptor (anxiolytic agents (usually) bind to this domain). Although the crystal structure for the GABA_A receptor is not yet available, there are several homology models that are in good agreement with experimental findings [23,49]. Among them, we have chosen a recently reported unified model of $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ GABA_A receptor complex (the most abundant subunit combination), based on the glutamate-gated chloride ion channel (Fig. 9) [23]. The BZD-binding site is located on the extracellular surface of the receptor (Figs. 9 and 10) and it includes amino acid residues from 6 noncontiguous regions (these are usually designated as Loops A–F, Fig. 10A) of subunits α and γ [23,49]. For several classical benzodiazepines even specific amino acid residues that contribute to the binding are uncovered. For example, it is known that the molecule

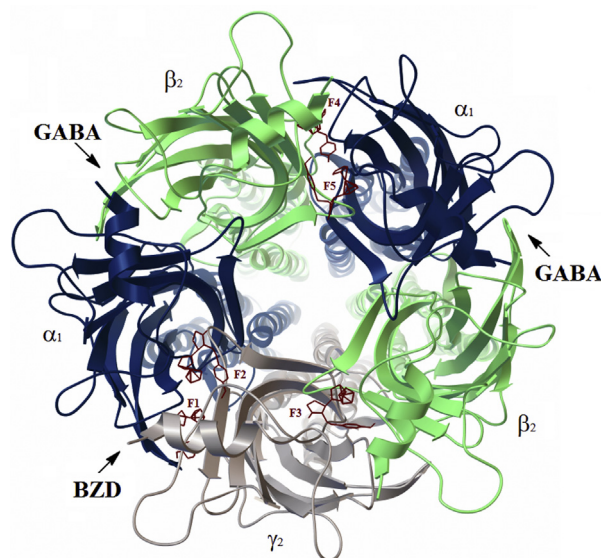


Fig. 9. Unified homology model of the GABA_A receptor complex [24] (the show perspective from the side of the receptor's extracellular domain). α_1 , β_2 and γ_2 subunits are given in blue, green and gray, respectively; BZD- and GABA-binding sites are marked with arrows; the most favorable docking poses of **3g** are given in red (F1–F5 families of nodes). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

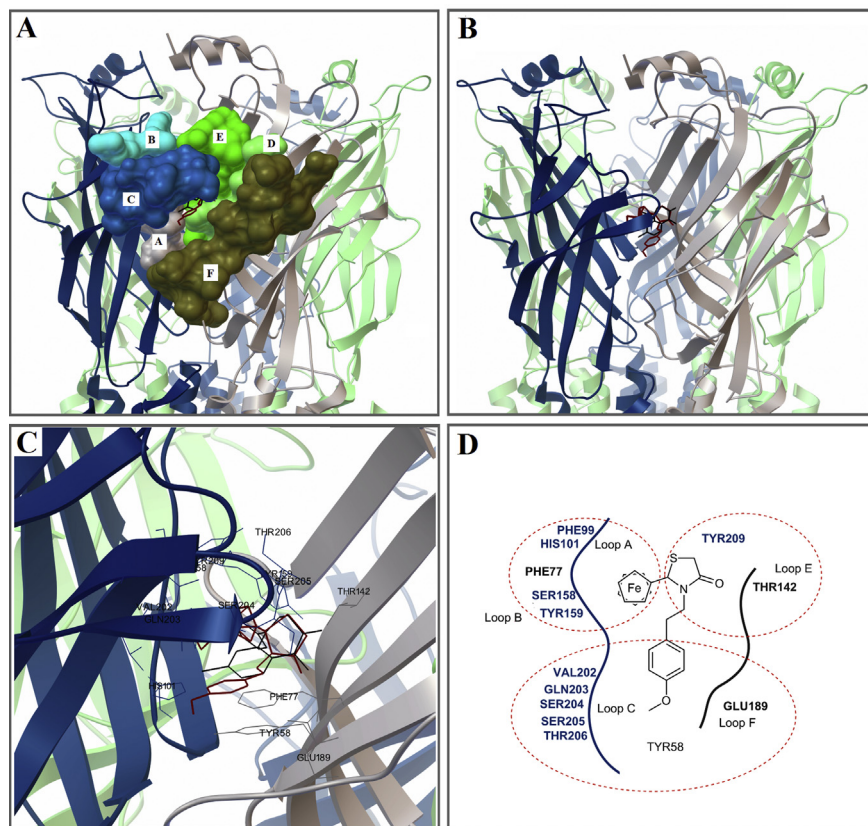


Fig. 10. The most preferred docking mode of **3g** at the BZD-binding site (F1): A – molecular surface of BZD pocket Loops A–F (Loop A – gray, Loop B – pale blue, Loop C – dark blue, Loop D – pale cyan, Loop E – bright green, Loop F – olive green); B – overlay of **3g** (solid red line) and diazepam (solid black line) at the BZD-binding site; C – amino acid residues found in the 4 Å-radius sphere around **3g** and diazepam, D – **3g** and the nearby amino acid residues (4 Å-radius sphere), a simplified representations (red dashed lines group spatially close entities). Color coding of the receptor subunits: α_1 (secondary structure, amino acid residues (C) or labels (D))–dark blue, γ_2 (secondary structure, amino acid residues and labels)–light gray, β_2 (secondary structure)–green. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

of diazepam interacts with α_1 His101, α_1 Asn102 (Loop A), α_1 Gly157 (Loop B), α_1 Val202, α_1 Ser205, α_1 Thr206 and α_1 Val211 (Loop C) [23,49].

All *in silico* experiments were performed as blind dockings, covering the entire extracellular domain of the receptor. We assumed that by limiting the search space to the BZD-binding pocket only we could lose valuable information on other possible favorable interactions between **3a–m** and the GABA_A receptor, or could even get false “positive results”; it is known that several compounds (e.g. GABA (γ -aminobutyric acid), picrotoxin) do not

have a unique GABA_A receptor binding site (Fig. 9) [50]. Additionally, blind docking also allowed validation of the docking experiments. Although the entire extracellular domain of the receptor was explored, the most favorable calculated pose for diazepam (binding energy -8.6 kcal/mol) was in agreement with the previous experimental findings (Fig. 10A–C). This mainly referred to the mutual spatial arrangement and the distance between diazepam and several α_1/γ_2 subunit amino acid residues, experimentally confirmed to be important for the binding. For example, α_1 His101, α_1 Asn102, α_1 Val202, α_1 Ser205, α_1 Val211 “fell” within the 4 Å radius

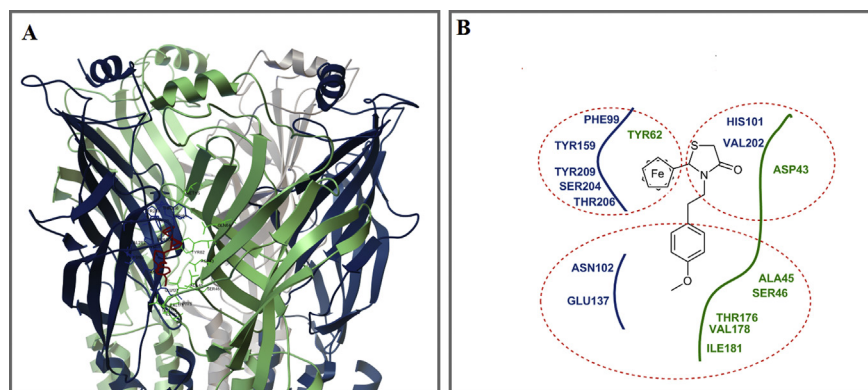


Fig. 11. The most preferred F4-docking mode of **3g**: A – **3g** (solid red line) and the nearby amino acid residues (4 Å-radius sphere), B – a simplified representations of A (red dashed lines group spatially close entities). Color coding of the receptor subunits: α_1 (secondary structure, amino acid residues (A) or labels (B)) – dark blue, β_2 (secondary structure, amino acid residues and labels) – green, γ_2 (secondary structure) – light gray. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

sphere around diazepam; the criteria that functional groups separated by less than 7 Å have the potential to interact, and that those within 4 Å may form salt bridges or hydrogen bonds, are generally accepted [23,49].

The main results of more than 150 individual docking experiments are summarized in Figs. 9–11, S6. With a few exceptions (which were not, energetically speaking, among the most favorable ones), all found binding modes for **3a–m** clustered them into five different families of poses (F1–F5; these designations will also be used for the appropriate regions of the receptor further on, Fig. 9). Modes belonging to F1 family (at the interface of α_1/γ_2 subunits) placed the molecules into the BZD-binding site (Fig. 9 and Fig. 10A–C). F2 modes were situated at the “top” of Loops B and E, while those from F3, and F4 and F5 families occupied pockets at the interface of α_1/β_2 and γ_2/β_2 subunits, respectively (Fig. 9). All docked compounds within all families had binding energies (for the search criteria, see Experimental section) from –6.0 to –9.2 kcal/mol. Nevertheless, in most cases, for a single compound, the best F1–F5 modes were mutually comparable and usually differed in less than 0.5 kcal/mol.

As discussed in previous subsections, the 2,3-disubstituted 1,3-thiazolidin-4-one ring is known to predominantly exist in one of the two different geometries (Fig. 4). Although AutoDock Vina [51] includes the possibility of a flexible dock (single bonds could be regarded as rotatable), it does not allow ring geometry to be changed. For this reason, the docking experiments (flexible ligands) were performed with two different input geometries of **3a–m** (these corresponded to the preferred solution and solid-state conformers). Generally speaking, the input geometry had (some) influence on the net docking results, but not as pronounced as one might expect. The same families of binding sites (F1–F5) were found for both input geometries, but the binding energies of the conformer pairs differed to some level. For example, mutual overlay of the best F1–F5 modes for compound **3g**, calculated starting from the two different input conformers (**A** and **B**, Fig. 4), are shown in Figure S6. It is interesting that, according to the calculated values of the corresponding binding energies, conformer **B** fitted better into F1–F3 regions of the receptor (Fig. 9), while geometry **A** showed more affinity towards F4/F5.

Except for **3d**, **3e** (aliphatic *N*-substituents) and **3k–m** (without a “spacer” between the *N*-atom and the aromatic core), the library compounds were successfully docked into the BZD-binding site (Fig. 10). According to the obtained results, compounds with a $(\text{CH}_2)_x\text{Ar}$ substituent ($x = 1, 2$; “aromatic” analogues) attached to the *N*-atom should better interact with the GABA_A-BZD-binding pocket. The binding energy calculated for derivatives from the “aliphatic series” (**3a–c** and **3f**) ranged from –6.4 (**3f**) to –7.4 kcal/mol (**3a**), whereas for “aromatic” analogues (**3g–j**), it was found to be from –7.1 to –8.8 kcal/mol. In general, all of the docked compounds/geometries displayed a unique, energetically favorable F1-pose. Contrary to that, multiple different orientations of a single ligand were allowed within F2–F5 regions. This suggested that F2–F5 pockets were “too big” for the studied compounds, and that different types of other ligands might also fit (this was, for example, the case with GABA_A-targeting drugs we used *in vivo* and *in silico* experiments; docking results are not shown). In other words, one could expect these regions to be much less specific (in respect to the geometry, volume and spatial distribution of structural characters) and even unimportant for the activity (otherwise a large number of different compounds could induce channel opening). Thus, one could assume that the anxiolytic activity of the title compounds might be (at least partially) due to their strong affinity towards the GABA_A-BZD-binding site. Hence, it seems that the results of the *in silico* simulations corroborate those of the *in vivo* experiments. The two compounds with the highest calculated

affinity (binding energies) for the BZD-binding site were **3g** and **3h** (Fig. S6), and *in vivo* results pointed to **3g** as the most promising new anxiolytic (for this reason further discussion will be mainly focused on this compound). The opposite was true for **3d**, **3e** and **3k–m**. One should note that the length of the *N*-alkyl chain, or the presence/absence of a spacer between the *N*-atom and the aromatic core, seems to be critical for interaction with the BZD-binding pocket. One of the explanations (within the “aromatic” series) could be found in the fact that spacers confer a certain degree of conformational freedom to the molecule. Thus, critical structural features of the active molecules may adopt favorable, diazepam-like spatial arrangements. Without the spacer, the molecule is much more constrained and possibly certain structural attributes (aromatic core) cannot avoid unfavorable interactions with “forbidden” regions of the receptor (Fig. 1). A similar reasoning could be true for **3d** and **3e** (*N*-octyl and *N*-decyl derivatives).

Hit compound **3g** was docked within the BZD-binding site in a similar way as diazepam or flumazenil molecules were. The residues of the following 15 amino acids were within the 4 Å sphere (strong interactions expected) [49] around **3g**: $\alpha_1\text{HIS101}$, $\alpha_1\text{ASN102}$ (Loop A); $\alpha_1\text{LYS155}$, $\alpha_1\text{VAL202}$, $\alpha_1\text{SER204}$, $\alpha_1\text{GLY207}$, $\alpha_1\text{GLU208}$, $\alpha_1\text{TYR209}$, $\alpha_1\text{VAL211}$ (Loop C); $\gamma_2\text{PHE77}$ (Loop D); $\gamma_2\text{ARG144}$ (Loop E); $\gamma_2\text{THR193}$, $\gamma_2\text{ARG194}$, $\gamma_2\text{SER195}$ and $\gamma_2\text{ARG197}$ (Loop F), Fig. 10C and D. Several residues, namely $\alpha_1\text{HIS101}$, $\alpha_1\text{VAL202}$, $\alpha_1\text{SER204}$, $\alpha_1\text{TYR209}$, $\alpha_1\text{VAL211}$, $\gamma_2\text{PHE77}$, are known to be important for BZD binding [23,49]. Additional 20 residues were within a 7 Å-sphere (possible interactions) around **3g**: $\alpha_1\text{PHE99}$, $\alpha_1\text{GLY103}$, $\alpha_1\text{GLU137}$, $\alpha_1\text{PRO153}$, $\alpha_1\text{SER158}$, $\alpha_1\text{TYR159}$, $\alpha_1\text{GLY200}$, $\alpha_1\text{GLN203}$, $\alpha_1\text{SER205}$, $\alpha_1\text{THR206}$, $\alpha_1\text{VAL210}$, $\alpha_1\text{MET212}$, $\alpha_1\text{THR213}$, $\gamma_2\text{TYR58}$, $\gamma_2\text{ASN60}$, $\gamma_2\text{THR142}$, $\gamma_2\text{GLU189}$, $\gamma_2\text{ASP192}$, $\gamma_2\text{LEU198}$ and $\gamma_2\text{TRP196}$. Among this, $\alpha_1\text{TYR159}$ (Loop B), $\alpha_1\text{GLY200}$ (Loop C), $\alpha_1\text{SER205}$ (Loop C) and $\alpha_1\text{THR206}$ (Loop C) are important for the binding of diazepam-type anxiolytics to the GABA_A receptor [23,49].

During the design of compounds **3a–m**, we assumed two possible “overlay-modes” of diazepam and the title compounds (Fig. 1C and D). According to the docking results, the orientation shown in Fig. 1D was energetically (more) favorable: the ferrocene core pointed towards the same direction as did the diazepam phenyl group. This was true for both input conformers of **3g** (**A** and **B**, Fig. 4 and S6). Interestingly, despite the different overall geometries of **3g-A** and **3g-B**, the ferrocene moieties of both of them perfectly “overlapped” within the BZD-binding site. This could indicate that the ferrocene core fitted perfectly within this part of the binding pocket. In fact, the ferrocene core introduced quite unique structural features (“length”, volume, hydrophobicity) to the molecule. For example, the distance between the two, (almost) parallel, aromatic Cp rings was around 3.5 Å. While one of the Cp rings was positioned in a similar manner as the diazepam phenyl group (Fig. 10 and S6), the second one enabled additional binding interactions, not possible in the case of diazepam (Fig. 10C and D).

Interestingly, F4-docking poses (interface of α_1 and β_2 subunits, Figs. 9 and 11) were positioned in the pocket that was rather analogous to the BZD-binding site: it included almost the same α_1 amino-acid residues (vicinity of α_1 Loops A, B and C).

The calculated binding energies of the most favorable F1 poses for **3g** (–8.8 kcal/mol), diazepam (–8.6 kcal/mol) and flumazenil (–8.5 kcal/mol) suggested that **3g** should have a comparable or even stronger affinity towards the GABA_A receptor when compared to the mentioned two. Nevertheless, the standard anxiolytics were (slightly) more active in *in vivo* assays. One of the possible explanations for such discrepancy could be sought in the fact that (the most) favorable **3g** F1–F5 poses were all of comparable binding energy. This means that one could expect, under *in vivo* conditions, several different “F1–F5 type” ligand-receptor complexes to be formed. As it is reasonable to assume that only those with **3g** bound

to the BZD site (F1-type ligand–receptor complex) would actually enable channel opening, the active concentration of **3g** would then necessarily be much lower when compared to the nominally applied one. We could even roughly estimate the hypothetical fractional distribution of the different docking poses (and different types of ligand–receptor complexes), based on the differences in the corresponding binding energies, under the approximation that they follow the Boltzmann distribution. Under these assumptions (we approximated body temperature to be 310 K; all generated F1–F5 poses were taken into account), less than 10% of **3g** receptor associated molecules (*c.a.* 75% of which in the geometry that was preferred in solution) would be bound to the BZD pocket and induce channel opening. The remaining **3g**–receptor complexes would have differently oriented **3g** within F2–F5 regions and might not result in a “positive outcome” (channel opening). In other words, the majority of **3g** molecules might be bound to the receptor stronger than diazepam, but in a way that does not induce the appropriate receptor response.

3. Conclusions

Herein we reported the design, synthesis, spectral, crystallographic and electrochemical characterization of a small library of *N*-substituted 2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-ones (**3a–m**, 13 compounds in total). These compounds were designed starting from the structure of benzodiazepine-type anxiolytics, known to act *via* the GABA_A-BZD-binding site. Substituents introduced onto the 1,3-thiazolidin-4-one core were chosen in a way as to enable favorable interactions with the BZD-binding pocket. This turned out to be especially true for the ferrocenyl substituent, which allowed acquiring BZD-analogs with two aromatic (Cp) rings in close proximity (*c.a.* 3.5 Å), “positioned” in parallel. We assumed that such an arrangement would enable additional favorable interactions with the benzodiazepine-binding site. *In vivo* experiments (light/dark, open field, horizontal wire and diazepam-induced sleep tests; the involvement of the GABA_A-receptor complex in the activity of the most potent compound (**3g**) was evaluated using known GABA_A-targeting agents) confirmed that the designed compounds, especially 2-ferrocenyl-3-(4-methoxyphenylethyl)-1,3-thiazolidin-4-one (**3g**), possess (strong) anxiolytic properties. The docking experiments (favorable geometries of **3a–m** were inferred from crystallographic and NMR analyses) corroborated the assumptions made during the design of **3a–m** and justified the introduction of the ferrocene core into the molecules; this metallocene seems to perfectly fit into the BZD-binding site. Alongside the ferrocene core, both *in vivo* and *in silico* experiments confirmed that the introduction of CH₂-spacers between the 1,3-thiazolidin-4-one N-atom and an additional (hetero)aromatic ring was important for their activity. To the best of our knowledge, hybrids of ferrocene and 1,3-thiazolidin-4-one were not previously studied for anxiolytic properties. Thus, the herein presented data might be regarded as a start of a new chapter in the design of new thiazolidinone-ferrocene based anxiolytics. It is also reasonable to expect that further work on related ferrocene containing BZD-analogues might also result in even better GABA_A-targeting compounds.

4. Experimental section

4.1. Chemistry

4.1.1. General

All commercially available chemicals and solvents were used without further purification. TLC experiments were performed on alumina-backed silica gel 40 F254 plates (Merck, Darmstadt,

Germany). The spots on TLC were visualized by UV light (254 nm) and by spraying with 50% (v/v) aqueous H₂SO₄ or phosphomolybdic acid (12 g) in EtOH (250 mL) followed by heating. Chromatographic separations were carried out using silica gel 60 (particle size distribution 40–63 μm) purchased from Merck (Darmstadt, Germany), whereas silica gel 60 on Al plates, layer thickness 0.2 mm (Merck) was used for TLC. Proton (¹H) and Carbon (¹³C) NMR spectra were recorded on a Bruker Avance III 400 spectrometer (400 MHz for ¹H, 100 MHz for ¹³C) and a Varian Gemini 200 spectrometer (200 MHz for ¹H, 50 MHz for ¹³C). Solutions were prepared in either deuteriochloroform (CDCl₃) or deuterated dimethylsulfoxide (DMSO-*d*₆) with chemical shifts (in ppm) referenced to TMS and/or deuterated solvent as an internal standard. 2D experiments (¹H–¹H COSY, NOESY, HSQC and HMBC) were run on the Bruker Avance III 400 spectrometer with the usual pulse sequences. The IR measurements were carried out on a Perkin–Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer using KBr disks. UV spectra (in CH₃CN) were measured using a UV-1650 PC Shimadzu spectrophotometer. High-resolution mass spectrometry (HRMS) analysis was performed using a JEOL Mstation JMS 700 instrument (JEOL, Germany). The GC/MS analyses were performed on a Hewlett–Packard 6890N gas chromatograph equipped with fused silica capillary column DB-5MS (5% phenylmethylsiloxane, 30 m × 0.25 mm, film thickness 0.25 μm, Agilent Technologies, USA) and coupled with a 5975B mass selective detector from the same company. If necessary, alongside the GC analyses, the purity was determined by high performance liquid chromatography (HPLC). HPLC was performed using an Agilent Technologies HPLC system 1200 series (Waldbronn, Germany) equipped with a quaternary pump, vacuum degasser, thermostated autosampler, thermostated column compartment and a diode array detector. Chromatographic separation was carried out using Eclipse Plus C18 column (50 mm × 4.6 mm, particle size 1.8 μm; Agilent Technologies, Waldbronn, Germany). Purity of all final compounds was 95% or higher. The microanalyses were carried out by the microanalyses service of the Institute of Organic Chemistry, Bulgarian Academy of Sciences. Cyclic voltammetry experiments were performed at room temperature in a standard three-electrode cell using an Autolab potentiostat (PGSTAT 302 N). The working electrode was a platinum disk (2 mm diameter; Metrohm). The counter electrode was a platinum wire, whereas an Ag/AgCl electrode was used as the reference. Prior to experiments, the working electrode was polished using Metrohm polishing kit 6.2802.000 (extremely fine aluminum oxide on a cloth), followed by washing with distilled water. Melting points were measured on a Mel-Temp cap. melting-points apparatus, model 1001, and the given values are uncorrected. Ultrasonic cleaner Elmasonic S 10, 30 W was used for the ultrasonically supported synthesis.

4.1.2. General procedure for the synthesis of 2-Ferrocenylthiazolidin-4-ones (**3a–m**)

An ice-cooled solution of the corresponding primary amine (1 mmol) and ferrocenecarboxaldehyde (214 mg, 1 mmol) in THF (2 mL) was irradiated in an ultrasonic bath for 5 min, followed by the addition of thioglycolic acid (184 mg, 2 mmol). After further irradiation for 5 min, DCC (206 mg, 1 mmol) was added to the resulting mixture and irradiation continued for another 15 min under the same conditions. DCU was removed by filtration, the solvent evaporated and the residue taken up in EtOAc (30 mL). The organic layer was washed with 5% aq. solution of citric acid, H₂O, 5% aq. solution of NaHCO₃ and brine, successively, and dried overnight (anh. Na₂SO₄). After the evaporation of the solvent, the crude mixture was purified by column chromatography (SiO₂/hexane – EtOAc 9:1, v/v).

4.1.2.1. 3-Butyl-2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-one (3a). Yield 71%, orange oil; IR (neat): ν_{\max} 3094.9 (arC-H), 2957.6 ((CH₃)_{as}), 2930.9 ((CH₂)_{as}), 2871.3 ((CH₃)_s), 1669.4 (C=O), 1442.0 (δ (CH₂)_{scissoring}), 1410.0, 1377.0 (δ (CH₃)_s), 1297.0, 1105.8, 819.6; UV–Vis (CH₃CN): λ_{\max} (log ϵ) 422 (2.56), 202 (4.51) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.51 (br. s, 1H, N–CH–S), 4.41 (m, 1H, H–C (5'')), 4.14–4.31 (overlapping peaks, 8H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5''), H–C (2'), H–C (3'), H–C (4')), 3.61 (AA', 2H, SCH₂C=O), 3.36 (ddd, J = 13.8, 8.4, 5.4 Hz, 1H, CH_AH_BN), 2.82 (ddd, J = 13.8, 8.4, 5.4 Hz, 1H, CH_AH_BN), 1.11–1.40 (m, 4H, CH₂CH₂CH₃), 0.83 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (C=O), 85.1 (C (1'')), 70.0, 69.8 (C (2''), C (5'')), 69.0 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4'')), C (5'')), 68.0, 67.7 (C (3'), C (4')), 61.3 (N–CH–S), 42.0 (CH₂N), 33.4 (SCH₂C=O), 29.0 (CH₂CH₂N), 19.9 (CH₂CH₃), 13.7 (CH₃); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 343 [M]⁺ (100), 310 (2.4), 270 (61.7), 230 (6), 213 (7.8), 199 (5.1), 186 (17.3), 166 (8.2), 148 (7.9), 121 (28.4), 97 (2.7), 77 (2.2), 56 (10.1), 41 (2.6); HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₇H₂₁FeNOS + H⁺ [M + H]⁺: 344.07715. Found: 344.07709; Anal. Calcd for C₁₇H₂₁FeNOS: C, 59.48%; H, 6.17%; Fe, 16.27%; N, 4.08%; S, 9.34%. Found: C, 59.14%; H, 6.28%; N, 3.73%; S, 9.54%.

4.1.2.2. 2-Ferrocenyl-3-pentyl-1,3-thiazolidin-4-one (3b). Yield 78%, orange solid, mp 90 °C; IR (KBr): ν_{\max} 3091.6 (arC-H), 2952.9 ((CH₃)_{as}), 2930.2 ((CH₂)_{as}), 2871.6 ((CH₃)_s), 2856.4 ((CH₂)_a), 1662.6 (C=O), 1458.7 (δ (CH₂)_{scissoring}), 1401.9, 1380.6 (δ (CH₃)_s), 1307.9, 1104.3, 1001.8, 820.2; UV–Vis (CH₃CN): λ_{\max} (log ϵ) 422 (2.40), 315 (2.68), 203 (4.71) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.52 (br. s, 1H, N–CH–S), 4.43 (m, 1H, H–C (5'')), 4.21–4.32 (overlapping peaks, 8H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5''), H–C (2'), H–C (3'), H–C (4')), 3.62 (AA', 2H, SCH₂C=O), 3.35 (ddd, J = 13.9, 8.7, 5.2 Hz, 1H, CH_AH_BN), 2.84 (ddd, J = 13.9, 8.7, 5.2 Hz, 1H, CH_AH_BN), 1.1–1.48 (m, 6H, (CH₂)₃), 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (C=O), 85.1 (C (1'')), 70.0, 69.8 (C (2''), C (5'')), 69.0 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4'')), C (5'')), 68.4, 67.7 (C (3'), C (4')), 61.4 (N–CH–S), 42.3 (CH₂N), 33.4 (SCH₂C=O), 28.8, 26.6, 22.2 (CH₂CH₂CH₂CH₃), 13.9 (CH₃); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 357 [M]⁺ (100), 324 (2.8), 284 (67), 264 (1.6), 249 (2.6), 230 (6.9), 213 (10.4), 199 (6.5), 186 (18.8), 166 (8), 148 (6.6), 121 (26.4), 97 (2.5), 77 (2), 56 (7.3), 43 (3.3); HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₈H₂₃FeNOS + H⁺ [M + H]⁺: 358.09280. Found: 358.09283; Anal. Calcd for C₁₈H₂₃FeNOS: C, 60.51%; H, 6.49%; Fe, 15.63%; N, 3.92%; S, 8.95%. Found: C, 60.83%; H, 6.64%; N, 3.64%; S, 8.80%.

4.1.2.3. 2-Ferrocenyl-3-hexyl-1,3-thiazolidin-4-one (3c). Yield 72%, yellow solid, mp 72 °C; IR (KBr): ν_{\max} 3095.2 (arC-H), 2954.3 ((CH₃)_{as}), 2926.8 ((CH₂)_{as}), 2856.8 ((CH₃)_s), 1671.0 (C=O), 1441.0 (δ (CH₂)_{scissoring}), 1409.3, 1377.2 (δ (CH₃)_s), 1298.2, 1225.7, 1105.9, 1000.7, 818.2; UV–Vis (CH₃CN): λ_{\max} (log ϵ) 430 (2.33), 203 (4.89) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.52 (br. s, 1H, N–CH–S), 4.43 (m, 1H, H–C (5'')), 4.16–4.33 (overlapping peaks, 8H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5''), H–C (2'), H–C (3'), H–C (4')), 3.62 (AA', 2H, SCH₂C=O), 3.31 (ddd, J = 13.9, 8.6, 5.3 Hz, 1H, CH_AH_BN), 2.80 (ddd, J = 13.9, 8.6, 5.3 Hz, 1H, CH_AH_BN), 1.08–1.46 (m, 8H, (CH₂)₄CH₃), 0.85 (t, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (C=O), 85.1 (C (1'')), 70.0, 69.8 (C (2''), C (5'')), 69.0 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4'')), C (5'')), 68.4, 67.7 (C (3'), C (4')), 61.4 (N–CH–S), 42.4 (CH₂N), 33.4 (SCH₂C=O), 31.3, 26.8, 26.4 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.4 (CH₂CH₃), 13.9 (CH₃); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 371 [M]⁺ (100), 338 (2.4), 298 (58), 263 (2.1), 240 (2.2), 213 (10.6), 199 (5.5), 186 (18.5), 166 (7.8), 148 (6.4), 121 (28.2), 97 (2.6), 77 (2), 56 (8.7), 43 (5.5); HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₉H₂₅FeNOS + H⁺ [M + H]⁺: 372.10845. Found: 372.10840; Anal. Calcd for C₁₉H₂₅FeNOS: C, 61.46%; H, 6.79%; Fe, 15.04%; N, 3.77%; S, 8.64%. Found: C, 61.31%; H, 6.90%; N, 3.65%; S, 8.83%.

4.1.2.4. 2-Ferrocenyl-3-octyl-1,3-thiazolidin-4-one (3d). Yield 71%, yellow solid, mp 62 °C; IR (KBr): ν_{\max} 3092.9 (arC-H), 2954.1 ((CH₃)_{as}), 2923.6 ((CH₂)_{as}), 2852.4 ((CH₃)_s), 1661.6 (C=O), 1440.6 (δ (CH₂)_{scissoring}), 1402.0, 1379.5 (δ (CH₃)_s), 1307.2, 1105.1, 1002.0, 821.5; UV–Vis (CH₃CN): λ_{\max} (log ϵ) 422 (2.61), 329 (2.82), 203 (4.80) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.52 (br. s, 1H, N–CH–S), 4.43 (m, 1H, H–C (5'')), 4.19–4.33 (overlapping peaks, 8H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5''), H–C (2'), H–C (3'), H–C (4')), 3.62 (AA', 2H, SCH₂C=O), 3.33 (ddd, J = 13.9, 8.6, 5.3 Hz, 1H, CH_AH_BN), 2.84 (ddd, J = 13.9, 8.6, 5.3 Hz, 1H, CH_AH_BN), 1.1–1.31 (m, 12H, (CH₂)₆CH₃), 0.87 (t, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (C=O), 85.1 (C (1'')), 70.0, 69.8 (C (2''), C (5'')), 69.0 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4'')), C (5'')), 68.4, 67.7 (C (3'), C (4')), 61.4 (N–CH–S), 42.4 (CH₂N), 33.4 (SCH₂C=O), 31.7, 29.1, 29.0, 26.9, 26.7 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 22.6 (CH₂CH₃), 14.0 (CH₃); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 399 [M]⁺ (100), 366 (2.3), 326 (56.2), 291 (1.9), 260 (2.4), 230 (10.2), 213 (10.2), 199 (6.6), 186 (20.4), 166 (8.4), 148 (6), 121 (27.7), 97 (2.5), 79 (2), 56 (7.4), 41 (6.5); HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₁H₂₉FeNOS + H⁺ [M + H]⁺: 400.13975. Found: 400.13968; Anal. Calcd for C₂₁H₂₉FeNOS: C, 63.16%; H, 7.32%; Fe, 13.98%; N, 3.51%; S, 8.03%. Found: C, 63.09%; H, 7.15%; N, 3.49%; S, 8.00%.

4.1.2.5. 3-Dodecyl-2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-one (3e). Yield 90%, yellow solid, mp 70 °C; IR (KBr): ν_{\max} 2959.8 ((CH₃)_{as}), 2920.9 ((CH₂)_{as}), 2851.9 ((CH₂)_a), 1664.1 (C=O), 1466.0 (δ (CH₂)_{scissoring}), 1402.0, 1384.6 (δ (CH₃)_s), 1287.5, 1122.7; UV–Vis (CH₃CN): λ_{\max} (log ϵ) 430 (2.61), 324 (2.74), 203 (4.71) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.52 (br. s, 1H, N–CH–S), 4.44 (m, 1H, H–C (5'')), 4.17–4.34 (overlapping peaks, 8H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5''), H–C (2'), H–C (3'), H–C (4')), 3.62 (AA', 2H, SCH₂C=O), 3.33 (ddd, J = 14.0, 8.6, 5.4 Hz, 1H, CH_AH_BN), 2.83 (ddd, J = 14.0, 8.6, 5.4 Hz, 1H, CH_AH_BN), 1.04–1.41 (m, 20H, (CH₂)₁₀), 0.87 (t, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (C=O), 85.2 (C (1'')), 70.0, 69.8 (C (2''), C (5'')), 69.0 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4'')), C (5'')), 68.4, 67.7 (C (3'), C (4')), 61.4 (N–CH–S), 42.4 (CH₂N), 33.4 (SCH₂C=O), 31.8, 29.1–29.6, 26.9, 26.7 ((CH₂)₉CH₂CH₃), 22.6 (CH₂CH₃), 14.1 (CH₃); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 455 [M]⁺ (100), 422 (1.1), 382 (32.3), 347 (0.8), 310 (0.7), 288 (3.1), 230 (10.1), 213 (7.1), 199 (6.8), 186 (13.9), 166 (6.6), 148 (4.6), 121 (17.4), 97 (1.8), 69 (1.8), 55 (4.3), 43 (8.5); HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₅H₃₇FeNOS + H⁺ [M + H]⁺: 456.20235. Found: 456.20239; Anal. Calcd for C₂₅H₃₇FeNOS: C, 65.92%; H, 8.19%; Fe, 12.26%; N, 3.08%; S, 7.04%. Found: C, 66.50%; H, 7.85%; N, 3.54%; S, 7.52%.

4.1.2.6. 3-Hexadecyl-2-ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-one (3f). Yield 62%, orange solid, mp 75 °C; IR (KBr): ν_{\max} 3090.8 (arC-H), 2951.1 ((CH₃)_{as}), 2917.6 ((CH₂)_{as}), 2870.7 ((CH₃)_s), 2849.1 ((CH₂)_a), 1664.1 (C=O), 1464.6 (δ (CH₂)_{scissoring}), 1402.3, 1380.9 (δ (CH₃)_s), 1307.9, 1104.9, 1002.2, 823.0; UV–Vis (CH₃CN): λ_{\max} (log ϵ) 441 (2.20), 324 (2.25), 203 (4.72) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 5.52 ((br. s, 1H, N–CH–S), 4.43 (m, 1H, H–C (5'')), 4.18–4.32 (overlapping peaks, 8H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5''), H–C (2'), H–C (3'), H–C (4')), 3.62 (AA', 2H, SCH₂C=O), 3.33 (ddd, J = 13.8, 8.4, 5.4 Hz, 1H, CH_AH_BN), 2.82 (ddd, J = 13.8, 8.4, 5.4 Hz, 1H, CH_AH_BN), 1.03–1.39 (m, 28H, (CH₂)₁₄CH₃), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.1 (C=O), 85.2 (C (1'')), 70.0, 69.8 (C (2''), C (5'')), 69.0 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4'')), C (5'')), 68.5, 67.8 (C (3'), C (4')), 61.4 (N–CH–S), 42.4 (CH₂N), 33.5 (SCH₂C=O), 31.9, 29.2–29.7, 26.9, 26.7 ((CH₂)₁₃CH₂CH₃), 22.7 (CH₂CH₃), 14.1 (CH₃); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 511 [M]⁺ (100), 478 (0.6), 438 (18.7), 397 (0.4), 366 (0.5), 344 (1.4), 324 (0.9), 287 (1.6), 260 (1.4), 230 (11), 213 (6.2), 199 (7.1), 186 (11.4), 166 (6.3), 148 (4.2), 121 (12.9), 97 (1.6), 69 (2.4), 57 (5.3), 43 (12.3); HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₉H₄₅FeNOS + H⁺ [M + H]⁺: 512.26495. Found: 512.26501; Anal. Calcd for C₂₉H₄₅FeNOS: C,

68.08%; H, 8.87%; Fe, 10.92%; N, 2.77%; S, 6.27%. Found: C, 67.83%; H, 7.85%; N, 2.88%; S, 6.26%.

4.1.2.7. 2-Ferrocenyl-3-(4-methoxyphenethyl)-1,3-thiazolidin-4-one (3g). Yield 82%, ocher solid, mp 130 °C; IR (KBr): ν_{\max} 3100.2 (arC-H), 2965.2 ((OCH₃)_{as}), 2924.1 ((CH₂)_{as}), 2837.6 ((CH₂)_a), 1667.6 (C=O), 1511.0 (arC = arC), 1458.2 (δ (CH₂)_{scissoring}), 1401.1, 1304.5 (δ (CH₃)_s), 1240.7, 1176.9, 1029.2, 817.0 (γ (arC-H)); UV–Vis (CH₃CN): λ_{\max} (log ϵ) 438 (2.18), 431 (2.18), 197 (5.08) nm; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 421 [M]⁺ (100), 388 (0.2), 348 (12.5), 314 (7.1), 287 (14.8), 255 (1.8), 226 (9), 199 (7), 186 (9.5), 166 (5.4), 148 (2.4), 135 (16.5), 121 (36.6), 105 (4.3), 91 (5.9), 77 (6.6), 65 (2), 56 (8.2), 39 (1.1); HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₂H₂₃FeNOS+H⁺ [M+H⁺]: 406.09280. Found: 406.09286; Anal. Calcd for C₂₂H₂₃FeNOS: C, 62.71%; H, 5.50%; Fe, 13.25%; N, 3.32%; S, 7.62%. Found: C, 62.59%; H, 5.31%; N, 3.60%; S, 7.58%.

4.1.2.8. 3-Benzyl-2-Ferrocenyl-1,3-thiazolidin-4-one (3h). Yield 80%, yellow solid, mp 105 °C; IR (KBr): ν_{\max} 3086.7 (arC-H), 2923.9 ((CH₂)_{as}), 1669.6 (C=O), 1495.0 (arC = arC), 1434.7 (δ (CH₂)_{scissoring}), 1399.4, 1299.3, 1105.7, 817.1, 746.3 (γ (arC-H)), 698.4; UV–Vis (CH₃CN): λ_{\max} (log ϵ) 430 (2.24), 322 (2.38), 202 (4.78) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (overlapping peaks, 3H, H–C (3''), H–C (4''), H–C (5'')), 7.13 (m, 2H, H–C (2'')), H–C (6'')), 5.34 (br. s, 1H, N–CH–S), 4.96 (br. d, J = 15.1 Hz, 1H, CH_AH_BN), 4.41 (m, 1H, H–C (5'')), 4.27 (m, 1H, H–C (4'')), 4.15–4.23 (overlapping peaks, 6H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5''), H–C (3'')), 4.04 (dt, J = 2.2, 1.1, 1.1 Hz, 1H, H–C (2'')), 3.72 (AA', 2H, SCH₂C=O), 3.61 (d, J = 15.1 Hz, 1H, CH_AH_BN); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.5 (C=O), 135.7 (C (1'')), 128.5, 127.8 (C (2''), C (3''), C (5''), C (6'')), 127.4 (C (4'')), 84.6 (C (1'')), 70.5, 69.8 (C (2''), C (5'')), 68.9 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 68.2, 67.6 (C (3'), C (4')), 60.5 (N–CH–S), 45.2 (CH₂N), 33.3 (SCH₂C=O); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 377 [M]⁺ (100), 344 (0.8), 304 (16.4), 269 (6.8), 237 (6.5), 213 (26.4), 186 (7.9), 166 (6), 146 (6.4), 121 (25.3), 91 (21.2), 65 (4.9), 56 (10), 39 (1.3); HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₀H₁₉FeNOS+H⁺ [M+H⁺]: 378.06150. Found: 378.06143; Anal. Calcd for C₂₀H₁₉FeNOS: C, 63.67%; H, 5.08%; Fe, 14.80%; N, 3.71%; S, 8.50%. Found: C, 63.91%; H, 4.96%; N, 3.89%; S, 8.78%.

4.1.2.9. 2-Ferrocenyl-3-furfuryl-1,3-thiazolidin-4-one (3i). Yield 99%, light orange oil; IR (neat): ν_{\max} 2924.1 ((CH₂)_{as}), 1680.3 (C=O), 1503.8 (arC = arC), 1400.3, 1301.4, 1228.7, 1046.0, 1008.7, 821.5, 738.7; UV–Vis (CH₃CN): λ_{\max} (log ϵ) 431 (2.28), 422 (2.39), 204 (4.82) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (dd, J = 1.8, 0.7 Hz, 1H, H–C (5'')), 6.30 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H, H–C (4'')), 6.18 (br. d, J = 3.2 Hz, 1H, H–C (3'')), 5.48 (br. s, 1H, N–CH–S), 4.81 (br. d, J = 15.6 Hz, 1H, CH_AH_BN), 4.43 (dt, J = 2.4, 1.3, 1.3 Hz, 1H, H–C (5'')), 4.18–4.34 (overlapping peaks, 8H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4'')), 3.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H, CH_AH_BN), 3.65 (AA', 2H, SCH₂C=O); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (C=O), 149.5 (C (2'')), 142.3 (C (5'')), 110.2, 108.6 (C (3''), C (4'')), 84.3 (C (1'')), 70.7, 69.8 (C (2''), C (5'')), 69.0 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 68.4, 67.6 (C (3'), C (4')), 60.7 (N–CH–S), 38.1 (CH₂N), 33.2 (SCH₂C=O); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 367 [M]⁺ (100), 334 (0.3), 320 (0.3), 292 (9), 259 (3.2), 244 (5.1), 230 (9.6), 213 (28.6), 186 (7.8), 166 (4.5), 146 (2.1), 129 (6.5), 121 (26.4), 94 (2.6), 81 (21.3), 56 (10.1), 39 (1.4); HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₈H₁₇FeNO₂S + H⁺ [M + H⁺]: 368.04077. Found: 368.04075; Anal. Calcd for C₁₈H₁₇FeNO₂S: C, 58.87%; H, 4.67%; Fe, 15.21%; N, 3.81%; S, 8.73%. Found: C, 58.59%; H, 4.73%; N, 3.68%; S, 8.53%.

4.1.2.10. 2-Ferrocenyl-3-thenyl-1,3-thiazolidin-4-one (3j). Yield 74%, yellow oil; IR (neat): ν_{\max} 2924.1 ((CH₂)_{as}), 1675.8 (C=O), 1400.2,

1300.6, 1232.5, 1105.7, 1038.9, 822.9, 703.0; UV–Vis (CH₃CN): λ_{\max} (log ϵ) 430 (2.32), 322 (2.33), 202 (4.89) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (dd, J = 5.0, 1.2 Hz, 1H, H–C (5'')), 6.93 (dd, J = 5.0, 3.4 Hz, 1H, H–C (4'')), 6.86 (br. d, J = 3.4 Hz, 1H, H–C (3'')), 5.45 (br. s, 1H, N–CH–S), 4.95 (br. d, J = 15.3 Hz, 1H, CH_AH_BN), 4.43 (dt, J = 2.4, 1.2, 1.2 Hz, 1H, H–C (5'')), 4.20–4.32 (overlapping peaks, 8H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4'')), 3.87 (d, J = 15.3 Hz, 1H, CH_AH_BN), 3.64 (AA', 2H, SCH₂C=O); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (C=O), 138.1 (C (2'')), 126.8, 126.6, 125.4 (C (3''), C (4''), C (5'')), 84.3 (C (1'')), 70.6, 69.9 (C (2''), C (5'')), 69.0 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 68.4, 67.7 (C (3'), C (4'')), 60.2 (N–CH–S), 39.9 (CH₂N), 33.2 (SCH₂C=O); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 383 [M]⁺ (100), 334 (0.3), 308 (11.4), 290 (1.2), 275 (6), 245 (1.6), 230 (9.2), 213 (26.3), 186 (8.3), 166 (4.7), 121 (27.8), 97 (32.7), 56 (10.4), 45 (3.4); HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₈H₁₇FeNOS₂ + H⁺ [M + H⁺]: 383.01010. Found: 383.01002; Anal. Calcd for C₁₈H₁₇FeNOS₂: C, 56.40%; H, 4.47%; Fe, 14.57%; N, 3.65%; S, 16.73%. Found: C, 56.12%; H, 4.28%; N, 3.47%; S, 16.94%.

4.1.2.11. 2-Ferrocenyl-3-phenyl-1,3-thiazolidin-4-one (3k). Yield 61%, light orange solid, mp 146 °C; IR (KBr): ν_{\max} 3099.4 (arC-H), 2909.6 ((CH₂)_{as}), 1673.8 (C=O), 1592.0 (arC = arC), 1494.9 (arC = arC), 1454.1 (δ (CH₂)_{scissoring}), 1401.9, 1276.5, 1215.8, 1025.7, 810.9, 692.1 (ϕ (arC–arC)); UV–Vis (CH₃CN): λ_{\max} (log ϵ) 439 (2.19), 431 (2.18), 203 (4.92) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (m, 3H, overlapping peaks, H–C (3''), H–C (4''), H–C (5'')), 6.96 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 2H, H–C (2''), H–C (6'')), 5.90 (br. s, 1H, N–CH–S), 4.47 (dt, J = 2.5, 1.3, 1.3 Hz, 1H, H–C (5'')), 4.2 (tdd, J = 2.5, 1.3, 0.9 Hz, 1H, H–C (4'')), 4.15 (s, 5H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5'')), 3.99 (td, J = 2.5, 2.5, 1.3, 1H, H–C (3'')), 3.81 (AA', 2H, SCH₂C=O), 3.70 (dt, J = 2.5, 1.3, 1.3 Hz, 1H, H–C (2'')); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.3 (C=O), 137.1 (C (1'')), 129.0 (C (3''), C (5'')), 127.8 (C (4'')), 127.7 (C (2''), C (6'')), 85.3 (C (1'')), 70.4, 69.4 (C (2''), C (5'')), 68.8 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 68.3, 67.2 (C (3'), C (4')), 63.9 (N–CH–S), 33.6 (SCH₂C=O); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 363 [M]⁺ (100), 345 (0.1), 321 (2.3), 303 (0.1), 290 (34.6), 269 (3), 255 (6), 224 (15.4), 186 (10.4), 145 (4), 121 (20.2), 104 (3.5), 77 (7.8), 56 (8.9), 39 (1.1); HRMS (ESI): m/z calculated for C₁₉H₁₇FeNOS + H⁺ [M + H⁺]: 364.04585. Found: 364.04578; Anal. Calcd for C₁₉H₁₇FeNOS: C, 62.82%; H, 4.72%; Fe, 15.37%; N, 3.86%; S, 8.83%. Found: C, 53.01%; H, 4.83%; N, 3.55%; S, 8.98%.

4.1.2.12. 2-Ferrocenyl-3-(*m*-tolyl)-1,3-thiazolidin-4-one (3l). Yield 63%, light yellow solid, mp 138 °C; IR (KBr): ν_{\max} 3079.4 (arC-H), 2920.3 ((CH₂)_{as}), 1673.8 (C=O), 1586.6 (arC = arC), 1490.8 (arC = arC), 1455.9 (δ (CH₂)_{scissoring}), 1365.1, 1300.1, 1215.7, 1106.3, 1000.1, 820.8 (γ (arC-H)), 692.4 (ϕ (arC–arC)); UV–Vis (CH₃CN): λ_{\max} (log ϵ) 431 (2.23), 204 (4.96) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.18 (t, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H, H–C (5'')), 7.05 (br. d, J = 7.6 Hz, 1H, H–C (4'')), 6.79 (overlapping peaks, 2H, H–C (2''), H–C (6'')), 5.88 (br. s, 1H, N–CH–S), 4.47 (dt, J = 2.5, 1.3, 1.3 Hz, 1H, H–C (5'')), 4.21 (tdd, J = 2.5, 1.3, 0.5 Hz, 1H, H–C (4'')), 4.15 (s, 5H, H–C (1''), H–C (2''), H–C (3''), H–C (4''), H–C (5'')), 4.01 (td, J = 2.5, 2.5, 1.3, 1H, H–C (3'')), 3.81 (AA', 2H, SCH₂C=O), 3.71 (dt, J = 2.5, 1.3, 1.3 Hz, 1H, H–C (2'')), 2.27 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.4 (C=O), 139.0 (C (1'')), 137.1 (C (3'')), 128.8, 128.7, 128.4, 124.8 (C (2''), C (4''), C (5''), C (6'')), 85.5 (C (1'')), 70.5, 69.4 (C (2''), C (5'')), 68.9 (C (1''), C (2''), C (3''), C (4''), C (5'')), 68.3, 67.2 (C (3'), C (4')), 64.0 (N–CH–S), 33.6 (SCH₂C=O), 21.2 (CH₃); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 377 [M]⁺ (100), 359 (0.2), 335 (2.6), 319 (0.2), 304 (41.3), 283 (3.5), 269 (6.9), 238 (18.8), 214 (8.7), 182 (12.3), 166 (7.9), 152 (9.2), 121 (25.1), 91 (11.1), 77 (1.7), 56 (10.1), 39 (1.9); HRMS (ESI): m/z calculated for C₂₀H₁₉FeNOS + H⁺ [M + H⁺]: 378.06150. Found: 378.06154; Anal. Calcd for C₂₀H₁₉FeNOS: C, 63.67%; H, 5.08%; Fe, 14.80%; N, 3.71%; S, 8.50%. Found: C, 63.51%; H, 5.22%; N, 3.61%; S, 8.64%.

4.1.2.13. 2-Ferrocenyl-3-(*p*-tolyl)-1,3-thiazolidin-4-one (3m)

Yield 48%, light yellow solid, mp 154 °C; IR (KBr): ν_{\max} 3072.5 (arC–H), 2922.8 ((CH₂)_{as}), 1672.0 (C=O), 1514.0 (arC = arC), 1456.8 (δ (CH₂)_{scissoring}), 1384.6 (δ (CH₃)_s), 1366.7, 1303.8, 1006.5, 1025.7 (γ (arC–H)); UV–Vis (CH₃CN): λ_{\max} (log ϵ) 432 (2.26), 204 (4.85) nm; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.09 (AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H, H–C (3'')), H–C (5'')), 6.82 (AA'BB', *J* = 8.2 Hz, 2H, H–C (2'')), H–C (6'')), 5.85 (br. s, 1H, N–CH–S), 4.49 (br. s, 1H, H–C (5')), 4.22 (br. s, 1H, H–C (4')), 4.17 (s, 5H, H–C (1'')), H–C (2'')), H–C (3'')), H–C (4'')), H–C (5'')), 4.03 (br. s, 1H, H–C (3')), 3.81 (AA', 2H, SCH₂C=O), 3.73 (br. s, 1H, H–C (2')), 2.29 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ 170.5 (C=O), 137.8 (C (1'')), 134.5 (C (4'')), 129.7 (C (3'')), C (5'')), 127.6 (C (2'')), C (6'')), 85.5 (C (1')), 70.6, 69.4 (C (2')), C (5')), 68.9 (C (1'')), C (2'')), C (3'')), C (4'')), C (5'')), 68.4, 67.3 (C (3')), C (4')), 64.0 (N–CH–S), 33.6 (SCH₂C=O), 21.1 (CH₃); MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 377 [M]⁺ (100), 359 (0.2), 335 (2.4), 319 (0.2), 304 (35), 283 (2.8), 269 (6.5), 238 (16.5), 214 (9.8), 182 (11.9), 166 (7.4), 152 (10.4), 121 (25.9), 91 (9.4), 77 (1.9), 56 (10.9), 39 (1.8); HRMS (ESI): *m/z* calculated for C₂₀H₁₉FeNOS + H⁺ [M + H]⁺: 378.06150. Found: 378.06152; Anal. Calcd for C₂₀H₁₉FeNOS: C, 63.67%; H, 5.08%; Fe, 14.80%; N, 3.71%; S, 8.50%. Found: C, 63.38%; H, 5.08%; N, 3.93%; S, 8.62%.

4.1.3. Crystallographic analysis

Single-crystal diffraction data for compound **3k** were collected at room temperature on an Agilent Gemini S diffractometer with graphite-monochromated MoK α radiation (λ = 71073 Å). Data reduction and empirical absorption corrections were accomplished using CrysAlisPro [52]. Crystal structure was solved by direct methods, using SIR2002 [53] and refined using SHELXL program [54]. All non-H atoms were refined anisotropically to convergence. All H atoms were placed at geometrically calculated positions with the C–H distances fixed to 0.93 from Csp² and 0.97 and 0.98 Å from methylene and methine Csp³, respectively. The corresponding isotropic displacement parameters of the hydrogen atoms were equal to 1.2U_{eq} and 1.5U_{eq} of the parent Csp² and Csp³, respectively. The crystallographic data are listed in Table 5. The PARST [55], PLATON [56] and WinGX [57] programs were used to perform geometrical calculation. Figures were produced using ORTEP-3 [58] and MERCURY, Version 2.4 [59].

4.2. Pharmacology

4.2.1. Animals and treatment

Male albino BALB/c mice (4 weeks old) weighing 20–25 g were used. The animals were kept in cages at room temperature and allowed access to food and water *ad libitum*. Fourteen hours before the start of the experiments the animals were sent to the lab and were given only water. The experiments were performed, in accordance with the declaration of Helsinki and European Community guidelines for the ethical handling of laboratory animals (EEC Directive of 1986; 86/609/EEC) and the related ethics regulations of our University (01-2857-4). Experimental groups consisted of 6 animals and all animals were injected intraperitoneally (ip) with experimental substances (25, 50 and 100 mg/kg) or with control substances (diazepam (Hemofarm, Vršac, Serbia), 2 mg/kg, or olive oil, 10 mL/kg), 1 h before the commencement of each experiment.

4.2.2. Light/dark (LD) test

The light/dark transition (the apparatus was a box of the following dimensions: 40 cm × 60 cm × 20 cm) was used as the test of unconditioned anxiety. The apparatus had two chambers connected by a round opening (7.0 cm) located at floor level, in the center of the dividing wall, by which mice could cross between the chambers. A larger chamber was white and illuminated by a 60 W

Table 5

Crystallographic data for crystal structure of **3k**.

Empirical formula	C19 H17 Fe N O S
Formula weight	363.25
Color, crystal shape	Orange, prism
Crystal size (mm ³)	0.35 × 0.19 × 0.15
Temperature (K)	293 (2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Unit cell dimensions	
<i>a</i> (Å)	9.0589 (4)
<i>b</i> (Å)	5.8848 (3)
<i>c</i> (Å)	29.7237 (13)
α (°)	90
β (°)	96.106 (4)
γ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	1575.58 (13)
<i>Z</i>	4
<i>D</i> _{calc} (Mg/m ³)	1.531
μ (mm ⁻¹)	1.092
θ range for data collection (°)	2.90 to 29.00
Reflections collected	7006
Independent reflections, <i>R</i> _{int}	3594, 0.0260
Completeness to θ = 26.00°	99.9
Data/restraints/parameters	3594/0/208
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.067
Final <i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ indices (<i>I</i> > 2 σ _{<i>I</i>})	0.0458, 0.0849
Final <i>R</i> ₁ / <i>wR</i> ₂ indices (all data)	0.0651, 0.0921
Largest diff. peak and hole (e Å ⁻³)	0.252 and -0.366

bulb, whereas the smaller compartment was black and not illuminated at all. Each animal was placed at the center of the illuminated compartment, facing away from the round passage. The time spent in illuminated and dark places, time of the first crossing (transition), as well as the number of entries in each space, was recorded for 5 min [47].

4.2.3. Open field (OF) test

In order to detect any association to immobility in the tests and changes in motor activity, the OF apparatus was used. The studies were carried out on mice according to a method previously described [47]. The floor of the apparatus was divided into twenty-five equal (10 × 10 cm) squares. Mice were placed individually into the corner of the arena and allowed to explore it freely. Behavior scores included the frequency of ambulation (the number of crossing sector lines with all four paws) and rearing (number of times mouse stood on its hind limbs).

4.2.4. Horizontal wire (HW) test

The HW test was used to assess a compound's effects on the muscle tone of mice. The test apparatus was based on that described earlier [47]. The number of animals that were unable to grasp a horizontal wire, with either the forepaws, or at least with one hindpaw within 10 s was recorded.

4.2.5. Involvement of the GABA receptor complex in anxiolytic activity of compound **3g**

The involvement of GABA_A-receptor complexes was evaluated by experiments that included the application of a competitive antagonist Flumazenil (FLU; Sigma–Aldrich, St. Louis, Missouri, USA). Three groups of mice (6 per group) were given FLU (15 min before other substances) as an ip injection (3 mg/kg) and afterwards the animals were treated as follows: group I (negative control group) received vehicle (olive oil) in a dose of 10 mL/kg, group II (positive control group) received diazepam in a dose of 1 mg/kg and group III (experimental) received compound **3g** in a dose of 50 mg/

kg [45]. After the treatments the animals were submitted to a LD test.

A second set of experiments served to evaluate the interaction of compound **3g** with the picrotoxin GABA_A-receptor-binding site. An ip dose of a non-competitive antagonist picrotoxin (PIC, 1 mg/kg; Tokyo Chemical Industry, Tokyo, Japan) administered 15 min before other substances was used in this sense [60,61]. The treatments of positive and negative controls, as well as the experimental groups, were same as described in the previous paragraph. After the treatments the animals were submitted to a LD test.

4.2.6. Diazepam-induced sleep

Sleep inducing or potentiating effects of the synthesized library compounds were investigated in experiments where a 20 mg/kg dose (ip) of diazepam was used to induce sleep in mice. The time required to induce loss of the righting reflex was defined as sleep latency, while the time that elapsed between the loss and recovery of the righting reflex was considered sleeping time [47].

4.2.7. Anticonvulsant activity

The influence of **3g** on convulsions induced by pentylenetetrazol (PTZ; Alfa Aesar GmbH & Co KG, Karlsruhe, Germany) and isoniazid (ISN; Tokyo Chemical Industry, Tokyo, Japan) was studied [48]. One hour before PTZ (70 mg/kg) or INH (250 mg/kg) injections, the animals were ip treated with vehicle (olive oil, 10 mL/kg), **3g** (50 mg/kg) or diazepam (1 mg/kg). After the PTZ application the onset of seizures (sec) and occurrence of hind-limb tonic extensions (sec) were recorded, whereas in ISN treated animals the seizure onset (min) and % of living mice in 30 min were monitored.

4.3. Statistical analysis

Results were expressed as the mean ± SD. Statistically significant differences were determined by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test for multiple comparisons (Graphpad Prism version 5.03, San Diego, CA, USA). Probability values (*p*) less than 0.05 were considered to be statistically significant.

4.4. Docking experiments

All library compounds were docked in the extracellular domain of the unified homology model of the $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ GABA_A receptor, primarily based on the glutamate-gated chloride channel [23]. This was also done for diazepam, flumazenil, isoniazid, tetrazole, picrotoxin and picrotin, which were used in the biological *in vivo* tests. All docking experiments were performed using AutoDock Vina 1.1.2 software, as blind dockings [62]. Extracellular domain of the receptor was divided into four partially overlapping grid boxes (GB1-GB4), that were together large enough to encompass any possible ligand–receptor complex. The centers of grid boxes were at *x*, *y*, *z* = 27.479, 66.798, 76.015 (GB1); 27.479, 66.798, 52.838 (GB2); –6.757, 66.798, 49.491 (GB3); –6.757, 66.798, 81.154 (GB4) (Figure S7, Supporting Information); the size of each individual search space (volume of the grid box) was set to be 46 × 76 × 54 Å. AutoDock Vina docking was performed using exhaustiveness value of 500, while the number of search modes was set to 20. All other parameters were used as defaults. The ligands were allowed to flexibly dock, but the receptor backbone and side chains remained rigid during the docking. For all library compounds, two different input conformations (these corresponding to the preferred geometries found in solid state and solution and were inferred from crystallographic and NMR analyses), generated by HyperChem 8.0 Software and minimized using molecular mechanics MM + force field, were used. The validity of the docking results was confirmed

by AutoDock Vina ability to accurately predict the diazepam-binding site, consistent with the available experimental data [23,49]. AutoDock Tools version 1.5.6 was used to convert the ligand and receptor molecules to proper file formats (pdbqt) for AutoDock Vina docking. The same program was used for the visualization of docking results [63]. The output pdbqt files for the preferred BZD-docking poses of the most active compound (**3g**, *in vivo* experiments) are given in Supporting Information. All *in silico* experiments were run using Intel® Core™ i7-3930K 3.20 GHz Six core unlocked CPU Processor.

Transparency declarations

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors from Serbia acknowledge the financial support (Projects No. 172034 and 172061) of the Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia.

Appendix A. Supplementary data

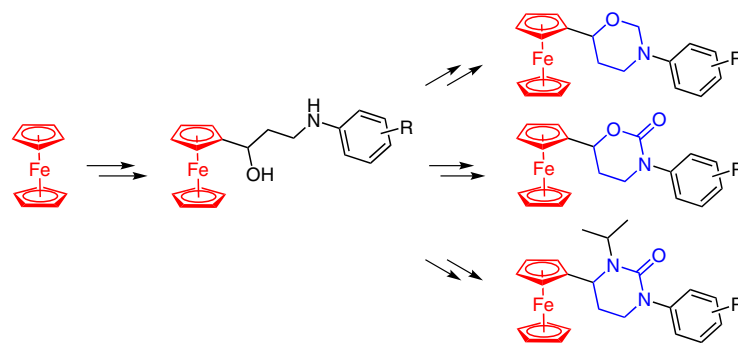
Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.062>.

References

- [1] L.N. Ravindran, M.B. Stein, The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress, *J. Clin. Psychiatr.* 71 (2010) 839–854.
- [2] G. Griebel, A. Holmes, 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery, *Nat. Rev. Drug. Discov.* 12 (2013) 667–687.
- [3] B. Saraceno, Advancing the global mental health agenda, *Int. J. Public Health* 3 (2007) 140–141.
- [4] S. Taliani, B. Cosimelli, F. Da Settimo, A.M. Marini, C. La Motta, F. Simorini, S. Salerno, E. Novellino, G. Greco, S. Cosconati, L. Marinelli, F. Salvetti, G. L'Abbate, S. Trasciatti, M. Montali, B. Costa, C. Martini, Identification of anxiolytic/nosedative agents among Indol-3-ylglyoxylamides acting as functionally selective agonists at the γ -aminobutyric acid-a (GABA_A) α_2 benzodiazepine receptor, *J. Med. Chem.* 52 (2009) 3723–3734.
- [5] Q. Wang, Y. Han, H. Xue, Ligands of the GABA_A receptor benzodiazepine binding site, *CNS Drug. Rev.* 5 (1999) 125–144.
- [6] G.A.R. Johnston, GABA_A receptor channel pharmacology, *Curr. Pharm. Des.* 11 (2005) 1867–1885.
- [7] Q. Huang, X. He, C. Ma, R. Liu, S. Yu, C.A. Dayer, G.R. Wenger, R. McKernan, J.M. Cook, Pharmacophore/receptor models for GABA_A/BzR subtypes ($\alpha_1\beta_3\gamma_2$, $\alpha_5\beta_3\gamma_2$, and $\alpha_6\beta_3\gamma_2$) via a comprehensive ligand-mapping approach, *J. Med. Chem.* 43 (2000) 71–95.
- [8] M. Mula, S. Pini, G.B. Cassano, The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence, *J. Clin. Psychopharmacol.* 27 (2007) 263–272.
- [9] A.K. Jain, A. Vaidya, V. Ravichandran, S.K. Kashaw, R.K. Agrawal, Recent developments and biological activities of thiazolidinone derivatives: a review, *Bioorg. Med. Chem.* 20 (2012) 3378–3395.
- [10] W. Cunico, C.R.B. Gomes, W.T. Vellasco Jr., Chemistry and biological activities of 1,3-Thiazolidin-4-ones, *Mini-Rev. Org. Chem.* 5 (2008) 336–344.
- [11] A. Verma, S.K. Saraf, 4-Thiazolidinone – a biologically active scaffold, *Eur. J. Med. Chem.* 43 (2008) 897–905.
- [12] S.P. Singh, S.S. Parmar, K. Raman, V.I. Stenberg, Chemistry and biological activity of thiazolidinones, *Chem. Rev.* 81 (1981) 175–203.
- [13] K.N.M. Daeflfer, H.A. Lester, D.A. Dougherty, Functionally important aromatic–aromatic and sulfur– π ; interactions in the D2 dopamine receptor, *J. Am. Chem. Soc.* 134 (2012) 14890–14896.
- [14] D. Ilić, I. Damjanović, D. Stevanović, M. Vukićević, P. Blagojević, N. Radulović, R.D. Vukićević, Sulfur-containing ferrocenyl alcohols and oximes: new promising antistaphylococcal agents, *Chem. Biodivers.* 9 (2012) 2236–2253.
- [15] D.Z. Ilić, I.S. Damjanović, D.D. Stevanović, M.D. Vukićević, N.S. Radulović, V. Kahlenberg, G. Laus, R.D. Vukićević, Synthesis, spectral characterization, electrochemical properties and antimicrobial screening of sulfur containing acylferrocenes, *Polyhedron* 29 (2010) 1863–1869.
- [16] A.Z. Pejović, I.S. Damjanović, D.D. Stevanović, M.D. Vukićević, S.B. Novaković, G.A. Bogdanović, N.S. Radulović, R.D. Vukićević, Antimicrobial ferrocene containing quinolinones: synthesis, spectral, electrochemical and structural characterization of 2-Ferrocenyl-2,3-dihydroquinolin-4(1H)-one and its 6-Chloro and 6-Bromo derivatives, *Polyhedron* 31 (2012) 789–795.

- [17] I. Damljanović, D. Stevanović, P. Pejović, M. Vukićević, S.B. Novaković, G.A. Bogdanović, T. Mihajlov-Krstev, N. Radulović, R.D. Vukićević & cacute, Antibacterial 3-(Arylamino)-1-ferrocenylpropan-1-ones: synthesis, spectral, electrochemical and structural characterization, *J. Org. Chem.* 696 (2011) 3703–3713.
- [18] Z.R. Ratković, Z.D. Juranić, T.P. Stanojković, D.D. Manojlović, R.D. Vukićević, N.S. Radulović, M.D. Joksović, Synthesis, characterization, electrochemical studies and antitumor activity of some new chalcone analogues containing ferrocenyl pyrazole moiety, *Bioorg. Chem.* 38 (2010) 26–32.
- [19] M.D. Joksović, V.R. Marković, Z.D. Juranić, T.P. Stanojković, L.J.S. Jovanović, I.S. Damljanović, K.F. Mesáros-Secenji, N.M. Todorović, S.S. Trifunović, R.D. Vukićević, Synthesis, characterization and antitumor activity of novel *n*-substituted alpha-amino acids containing ferrocenyl pyrazole-moiety, *J. Org. Chem.* 694 (2009) 3935–3942.
- [20] I.S. Damljanović, M.D. Vukićević, N.S. Radulović, R.M. Palić, E. Ellmerer, Z.R. Ratković, M.D. Joksović, R.D. Vukićević, Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrazole derivatives containing a ferrocene unit, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19 (2009) 1093–1096.
- [21] C. Biot, G. Glorian, L.A. Maciejewski, J.C. Brocard, Synthesis and antimalarial activity in Vitro and in vivo of a new ferrocene-chloroquine analogue, *J. Med. Chem.* 40 (1997) 3715–3718.
- [22] P. Beagley, M.A.L. Blackie, K. Chibale, C. Clarkson, R. Meijboom, J.R. Moss, P.J. Smith, H. Su, Synthesis and antiparasitic activity in vitro of new ferrocene-chloroquine analogues, *Dalt. Trans.* (2003) 3046–3051.
- [23] N. Metzler-Nolte, U. Schatzschneider, *Bioinorganic Chemistry: a Practical Course*, Walter de Gruyter GmbH & Co KG, Berlin, 1990.
- [24] R. Bergmann, K. Kongsbak, P.L. Sorensen, T. Sander, T.A. Balle, Unified model of the GABA_A receptor comprising agonist and benzodiazepine binding sites, *Plos One* 8 (2013) e52323.
- [25] F.C. Brown, 4-Thiazolidinones, *Chem. Rev.* 61 (1961) 463–521.
- [26] H. Erlenmeyer, V. Oberlin, Zur Kenntnis der Thiazolidone-(4), *Hel. Chim. Acta* 30 (1947) 1329–1335.
- [27] A.R. Surrey, The Preparation of 4-Thiazolidones by the reaction of thioglycolic acid with Schiff bases, *J. Am. Chem. Soc.* 69 (1947) 2911–2912.
- [28] K.M. Hassan, Studies on ferrocenes and its derivatives, VI. Cyclocondensation reaction of some ferrocenyl Anils, *Z. Naturforsch 33b* (1978) 1508–1514.
- [29] R.K. Rawal, R. Tripathi, S. Kulkarni, R. Paranjape, S.B. Katti, C. Pannecouque, E. De Clercq, 2-(2,6-Dihalo-Phenyl)-3-Heteroaryl-2-ylmethyl-1,3-Thiazolidin-4-ones: Anti-HIV agents, *Chem. Biol. Drug. Des.* 72 (2008) 147–154.
- [30] R.K. Rawal, T. Srivastava, W. Haq, S.B. Katti, An expeditious synthesis of thiazolidinones and tetrahydroanones, *J. Chem. Res.* 5 (2004) 368–369.
- [31] T. Srivastava, W. Haq, S.B. Katti, Carbodiimide Mediated synthesis of 4-Thiazolidinones by one-pot three-component condensation, *Tetrahedron* 58 (2002) 7619–7624.
- [32] C.R.J. Woolston, J.B. Lee, F.J. Swinbourne, An infra-red Spectroscopic study of some substituted 1,3-Thiazolidin-4-ones, *Phosphorus Sulfur* 78 (1993) 223–235.
- [33] C.R.J. Woolston, J.B. Lee, F.J. Swinbourne, W.A. Thomas, Proton NMR Investigation of some substituted 1,3-Thiazolidin-4-ones, *Mag. Reson. Chem.* 30 (1992) 1075–1078.
- [34] J. Tierney, D. Sheridan, K. Kovalesky, Substituent effects for some substituted 3-Benzyl-2-phenyl-1,3-thiazolidin-4-ones using ¹H and ¹³C NMR, *Heterocycl. Commun.* 6 (2000) 105–112.
- [35] C.R.J. Woolston, J.B. Lee, F.J. Swinbourne, Carbon-13 NMR Investigation of some substituted 1,3-Thiazolidin-4-ones, *Mag. Reson. Chem.* 31 (1993) 348–351.
- [36] C.R.J. Woolston, J.B. Lee, F.J. Swinbourne, The effects of ring modification on the mass spectrometric fragmentation of some 2,3-Diaryl-1,3-thiazolidin-4-ones under electron impact, *Phosphorus Sulfur* 97 (1994) 157–163.
- [37] G. Innorta, F. Scagnolari, A. Modelli, S. Torroni, A. Foffani, S. Sorriso, A Reinvestigation of the mass spectra of substituted ferrocenes: Accurate fragmentation Pathways and Ionic structures by analysis of Metastable ion spectra, *J. Org. Chem.* 241 (1983) 375–383.
- [38] D. Hickel, J.M. Leger, A. Carpy, M.G. Vigorita, A. Chimirri, S. Grasso, Structure of 3-(2-Pyridyl)-2-(2-tolyl)-1,3-thiazolidin-4-one, C₁₅H₁₄N₂O₂, *Acta Crystallogr. C* 39 (1983) 240–246.
- [39] M. Bourinn, M. Hascoet, B. Mansouri, M.C. Colombel, X. Bradwejn, Comparison of behavioral effects after single and repeated administration of four benzodiazepines in three mice behavioral models, *J. Psychiatr. Neurosci.* 17 (1992) 72–77.
- [40] R.J. Blanchard, K.J. Flannelly, D.C. Blanchard, Defensive behaviour of laboratory and wild *Rattus norvegicus*, *J. Comp. Psychol.* 100 (1986) 101–107.
- [41] S.K. Bhattacharya, K.S. Satyan, Experimental methods for evaluation of psychotropic agents in rodents: I-anti-anxiety agents, *Indian J. Exp. Biol.* 35 (1997) 565–575.
- [42] G.R.M. Perez, I.J.A. Perez, D. Garcia, M.H. Sossa, Neuropharmacological activity of *Solanum nigrum* Fruit, *J. Ethnopharmacol.* 62 (1998) 43–48.
- [43] F. Crestani, K. Löw, R. Keist, M.J. Mandelli, H. Möhler, U. Rudolph, Molecular targets for the myorelaxant action of diazepam, *Mol. Pharmacol.* 59 (2001) 442–445.
- [44] M. Bourin, M. Hascoët, The mouse light/dark box test, *Eur. J. Pharmacol.* 463 (2003) 55–65.
- [45] O. Grundmann, J.I. Nakajima, S. Seo, V. Butterweck, Anti-anxiety effects of *Apocynum venetum* L. in the elevated plus Maze test, *J. Ethnopharmacol.* 110 (2007) 406–411.
- [46] S.E. File, R.G. Lister, Do the reductions in Social interactions produced by picrotoxin and pentylentetrazol indicate Anxiogenic actions, *Neuropharmacology* 23 (1984) 793–796.
- [47] N.S. Radulović, A.B. Miltojević, P.J. Randjelović, N.M. Stojanović, F. Boylan, Effects of methyl and isopropyl *N*-methylantranilates from *Choisya ternata* Kunth (Rutaceae) on experimental anxiety and depression in mice, *Phytother. Res.* 27 (2013) 1334–1338.
- [48] E. Ngo Bum, M. Schmutz, C. Meyer, A. Rakotonirina, M. Bopelet, C. Portet, A. Jeker, S.V. Rakotonirina, H.R. Olpe, P. Herrling, Anticonvulsant properties of the methanolic extract of *Cyperus articulatus* (Cyperaceae), *J. Ethnopharmacol.* 76 (2001) 145–150.
- [49] S.M. Hanson, E.V. Morlock, K.A. Satyshur, C. Czajkowski, Structural requirements for eszopiclone and Zolpidem binding to GABA_A receptor are different, *J. Med. Chem.* 51 (2008) 7243–7252.
- [50] T.S. Carpenter, E.Y. Lau, F.C. Lightstone, Identification of possible secondary picrotoxin-binding site on the GABA_A receptor, *Chem. Res. Toxicol.* 26 (2013) 1444–1454.
- [51] O. Trott, A.J. Olson, AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multi-threading, *J. Comput. Chem.* 31 (2010) 455–461.
- [52] Agilent, CrysAlis PRO, Agilent Technologies, Yarnton, Oxfordshire, England, 2013.
- [53] M.C. Burla, M. Camalli, B. Carrozzini, G.L. Cascarano, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna, SIR2002: the program, *J. Appl. Crystallogr.* 36 (2003) 1103.
- [54] G.M. Sheldrick, A short history of SHELX, *Acta Crystallogr. A* 64 (2008) 112–122.
- [55] M. Nardelli, PARST95—an update to PARST: a system of Fortran routines for calculating molecular structure parameters from the results of crystal structure analyses, *J. Appl. Crystallogr.* 28 (1995) 659.
- [56] A.L. Spek, Single-crystal structure validation with the program PLATON, *J. Appl. Crystallogr.* 36 (2003) 7–13.
- [57] L.J. Farrugia, WinGX Suite for small-molecule single-crystal crystallography, *J. Appl. Cryst.* 32 (1999) 837–838.
- [58] L.J. Farrugia, WinGX and ORTEP for windows: an update, *J. Appl. Crystallogr.* 45 (2012) 849–854.
- [59] C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek, Mercury: visualization and analysis of crystal structures, *J. Appl. Crystallogr.* 39 (2006) 453–457.
- [60] J.F. Rodriguez-Landa, J.D. Hernández-Figueroa, B.C. Hernández-Calderón, M. Saavedra, Anxiolytic-like effect of phytoestrogen genistein in rats with long-term absence of ovarian hormones in the black and white model, *Prog. Neuro-psychoph.* 33 (2009) 367–372.
- [61] I.P. Barettaa, R.A. Felizardo, V.F. Bimbatto, M.G.J. dos Santos, C.A.L. Kassuya, J.A. Gasparotto da Silva, S.M. de Oliveira, J. Ferreira, R. Andreatini, Anxiolytic-like effects of acute and chronic treatment with *Achillea millefolium* L. Extract, *J. Ethnopharmacol.* 140 (2012) 46–54.
- [62] N. Rnjana, K.F. Andreasen, S. Kumar, D. Hyde-Volpe, D.P. Arya, Aminoglycoside binding of *Oxytricha nova* telomeric DNA, *Biochemistry* 49 (2010) 9891–9903.
- [63] M.F. Sanner, Python: a programming language for software integration and development, *J. Mol. Graph. Model.* 17 (1999) 57–61.

Synthesis and Antimicrobial/Cytotoxic Assessment of Ferrocenyl Oxazinanes, Oxazinan-2-ones, and Tetrahydropyrimidin-2-ones

Anka Pejović^{a,b}Barbara Danneels^cTom Desmet^cBa Thi Cham^dTuyen Van Nguyen^dNiko S. Radulović^eRastko D. Vukićević^{*b}Matthias D'hooghe^{*a}

^a SynBioC Research Group, Department of Sustainable Organic Chemistry and Technology, Faculty of Bioscience Engineering, Ghent University, Coupure Links 653, 9000 Ghent, Belgium

^b Department of Chemistry, Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanovića 12, 34000 Kragujevac, Serbia

^c Centre for Industrial Biotechnology and Biocatalysis, Faculty of Bioscience Engineering, Ghent University, Coupure Links 653, 9000 Ghent, Belgium

^d Institute of Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology, 18-Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

^e Department of Chemistry, Faculty of Science and Mathematics, University of Niš, Visegradska 33, 18000 Niš, Serbia

Received: 12.01.2015

Accepted after revision: 16.02.2015

Published online:

DOI: 10.1055/s-0034-1380348; Art ID: st-2015-d0022-l

Abstract 3-Arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ones, prepared through aza-Michael addition of aromatic amines to 1-ferrocenylpropenone, were transformed into the corresponding 1,3-amino alcohols upon NaBH₄-mediated carbonyl reduction. The latter amino alcohols were deployed as eligible substrates for the synthesis of a variety of ferrocene-containing heterocycles including 1,3-oxazinanes, 1,3-oxazinan-2-ones, and tetrahydropyrimidin-2-ones, which were subsequently evaluated for their antimicrobial and cytotoxic activities.

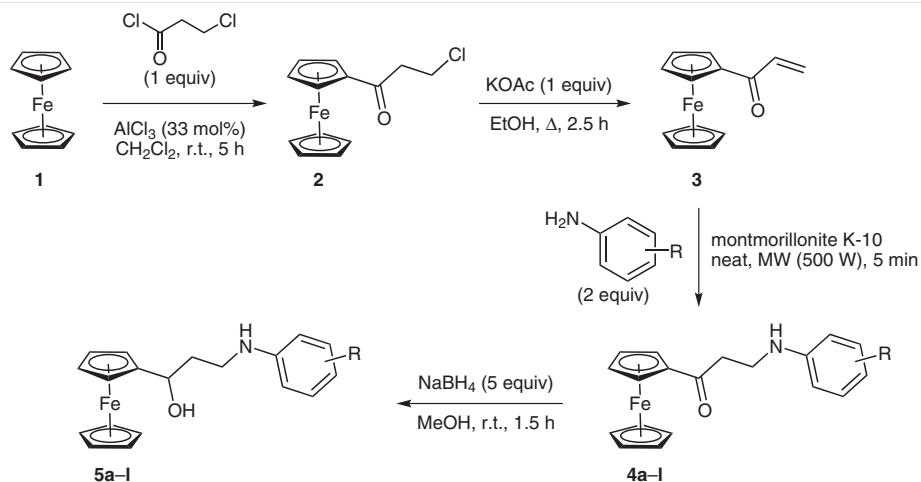
Key words ferrocene, heterocycles, oxazinanes, oxazinan-2-ones, tetrahydropyrimidin-2-ones, cyclization, amino alcohols

Ferrocenes have attracted considerable interest over the years because of their versatility in many fields of research. Notable areas featuring important ferrocene derivatives include asymmetric catalysis¹ and bioactive compound development,² and, as a consequence, these fields have witnessed a steady growth of valuable scientific contributions. The combination of chemical stability, synthetic flexibility, and pronounced biological activities has turned ferrocenes into privileged scaffolds in medicinal chemistry, especially in relationship with the design of antimalarial,³ antimicrobial,⁴ and antitumor agents.^{3,5} Consequently, the synthesis of new ferrocene derivatives continues to play an important role in current organic chemistry. On the other hand, the vast majority of pharmacophores in medicinal chemistry accommodates a heterocyclic core fragment in their structure, and this wide range of potential medicinal applications has catalyzed significant advances at the interface of heterocyclic chemistry and medicinal chemistry for many years. In light of the general biological importance of heterocyclic compounds and the medicinal interest in ferro-

cene derivatives, the design of ferrocene-containing heterocycles has emerged as an eligible approach toward the synthesis of new bioactive molecules,⁶ and it is conceivable to expect important new contributions within this concept in the near future.

Further elaborating on our interest in ferrocene chemistry⁷ and heterocyclic synthesis,⁸ the present manuscript reports on the preparation of a set of novel, ferrocene-containing heterocyclic compounds and the preliminary evaluation of their biological activity. The particular objectives of this study comprised (i) assessment of the synthetic/chemical feasibility of γ -amino alcohol cyclizations employing 3-arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ols as substrates to produce a small library of novel ferrocenyl heterocycles and (ii) determination of the biological profile of these new structures by means of antifungal/antibacterial activity tests and cytotoxicity analysis against cancer cell lines.

The synthesis of the premised 3-arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ols **5** commenced with the Friedel–Crafts acylation of ferrocene **1** with 3-chloropropanoyl chloride in CH₂Cl₂ in the presence of AlCl₃ and the subsequent dehydrohalogenation of the obtained 3-chloro-1-ferrocenylpropan-1-one **2** utilizing KOAc in EtOH. Subsequently, microwave-promoted addition of a broad variety of aromatic amines across Michael acceptor **3** was realized under neat conditions in the presence of montmorillonite K-10, affording 3-arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ones **4** in high yields.^{7a} The latter ketones were then converted into the corresponding alcohols upon treatment with five equivalents of NaBH₄ in MeOH to produce a set of twelve 3-arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ols **5** as useful new substrates for further derivatization (Scheme 1, Table 1). γ -Amino alcohols in general represent versatile synthons in organic chemistry,⁹ and the corresponding 1,3-amino alcohol derived heterocyc-

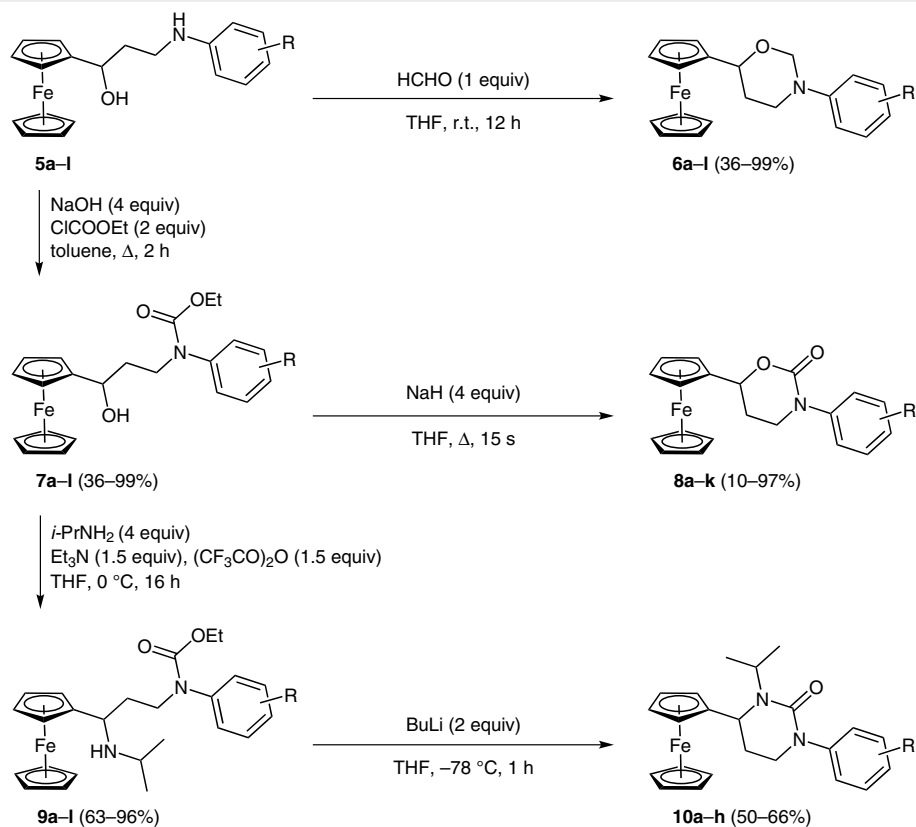


Scheme 1 Synthesis of 3-arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ols **5**

cles are of broad interest from a biological point of view (antibacterial, antimalarial, anti-inflammatory, antitumor, etc.).

The second part comprised the evaluation of ferrocenyl amino alcohols **5** as substrates for the synthesis of novel ferrocene-containing heterocyclic compounds (Scheme 2, Table 2).

As stated in the introduction, ferrocenyl heterocycles represent valuable new targets in medicinal chemistry because of the combined properties of the ferrocene moiety and the heterocyclic core fragment.



Scheme 2 Synthesis of ferrocenyl oxazinanes **6**, oxazinanones **8**, and tetrahydropyrimidinones **10**

Table 1 Synthesis of 3-Arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ols **5**: Substitution Patterns and Yields

Compound	R	Yield (%) ^a
5a	H	90
5b	2-Me	92
5c	3-Me	90
5d	4-Me	80
5e	Mes	91
5f	4- <i>n</i> -Bu	97
5g	2-F	93
5h	3-F	91
5i	4-F	95
5j	2-Cl	90
5k	3-Cl	98
5l	4-Cl	85

^a After purification by means of column chromatography on Al₂O₃.**Table 2** Synthesis of Ferrocenyl Oxazinanes **6**, Oxazinones **8**, and Tetrahydropyrimidinones **10**: Substitution Patterns and Yields

Compound	R	Yield (%) ^a
6a	H	78
6b	2-Me	99
6c	3-Me	98
6d	4-Me	99
6e	Mes	36
6f	4- <i>n</i> -Bu	81
6g	2-F	84
6h	3-F	99
6i	4-F	76
6j	2-Cl	77
6k	3-Cl	85
6l	4-Cl	77
8a	H	64
8b	2-Me	47
8c	3-Me	53
8d	4-Me	84
8e	4- <i>n</i> -Bu	80
8f	2-F	97
8g	3-F	84
8h	4-F	97
8i	2-Cl	10
8j	3-Cl	77
8k	4-Cl	89
10a	H	61
10b	3-Me	58

Table 2 (continued)

Compound	R	Yield (%) ^a
10c	4-Me	66
10d	4- <i>n</i> -Bu	60
10e	2-F	57
10f	4-F	63
10g	3-Cl	50
10h	4-Cl	53

^a After purification by means of column chromatography (SiO₂) or preparative TLC chromatography (SiO₂).

A first route involved the direct cyclization of amino alcohols **5** to 6-ferrocenyl-1,3-oxazinanes **6** upon treatment with one equivalent of formaldehyde in THF, which were purified by means of column chromatography to afford oxazaheterocycles **6**¹⁰ in moderate to excellent yields. 1,3-Oxazinanes have previously been reported to be interesting systems, both from a biological¹¹ and a synthetic¹² point of view. In a second route, ferrocenyl oxazinan-2-ones **8**¹³ were premised. These systems were constructed via initial sodium hydroxide assisted N-acylation of amines **5** using two equivalents of ethyl chloroformate in toluene, followed by cyclization of the thus obtained intermediate carbamates **7** by reaction with four equivalents of NaH in THF. The desired heterocyclic scaffolds **8** were isolated after purification by means of column chromatography in low to excellent yields. Cyclic carbamates can be regarded as interesting compounds with a variety of applications, most notably as precursors for 1,3-amino alcohols,¹⁴ as chiral auxiliaries,¹⁵ and as the core substructure in a number of biologically active compounds.¹⁶ Finally, diazaheterocyclic analogues of the above-mentioned oxazaheterocycles **8** were contemplated. To that end, the hydroxyl group in systems **7** was replaced with an isopropylamino substituent through reaction with four equivalents of *i*-PrNH₂ in THF at low temperature (0 °C) in the presence of 1.5 equivalents of Et₃N and 1.5 equivalents of (CF₃CO)₂O, affording diamino compounds **9**. The fact that the OH group in compounds **7** resides in α position with regard to the ferrocene moiety, comparable to a benzylic position because of the aromatic nature of the ferrocene unit, accounts for its increased chemical reactivity. Cyclization of diamino compounds **9** was then effected upon treatment with two equivalents of BuLi in THF, yielding 4-ferrocenyltetrahydropyrimidin-2-ones **10**¹⁷ in good yields after purification. Pyrimidinones in general are known to have a long track record in bioactive compound development, for example as kinase inhibitors¹⁸ or as anti-HIV agents.¹⁹

In summary, 3-arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ols were deployed successfully for the synthesis of 31 new ferrocene-containing heterocyclic scaffolds. The combination of the ferrocene group and a heterocyclic unit in one molec-

ular framework might result in medicinally relevant new hybrid compounds because of the well-known biological properties of both entities. Variation of the substitution pattern across the aromatic ring at nitrogen results in additional molecular diversity within each class of heterocyclic motifs.

In the next part of this study, the novel ferrocenyl heterocycles **6**, **8**, and **10** were briefly assessed with regard to their antimicrobial and cytotoxic profile.

In a first screening, the antimicrobial activity of these ferrocenyl heterocycles was tested on one yeast strain (*Candida albicans* IHEM 374), one mold strain (*Aspergillus flavus* IHEM 5785), and four bacterial strains (*Bacillus cereus* LMG 6910, *Escherichia coli* LMG 8223, *Staphylococcus aureus* LMG 3195, and *Klebsiella pneumonia* ATCC 31488) by the disk diffusion method.²⁰ At a concentration of 500 µg per disk, only eight samples displayed weak antibacterial activity against *B. cereus*, and no other compound displayed antimicrobial activity toward any of the other microorganisms. The eight compounds showing minor activity against *B. cereus* comprised oxazinan-2-ones **8b**, **8f**, **8g**, and **8i** and tetrahydropyrimidin-2-ones **10a**, **10b**, **10c**, and **10e**. In a previous study we had demonstrated the antimicrobial effect of 3-arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ones **4**,^{7a} pointing to the potential of these ferrocene derivatives as antibacterial agents. From the present results, however, it can be concluded that carbonyl reduction and subsequent cyclization of ferrocenes **4** to ferrocenyl heterocycles **6**, **8**, and **10** is detrimental with regard to their overall antimicrobial potency.

In addition, the biological relevance of 28 ferrocenyl heterocycles with respect to their anticancer behavior was investigated in vitro against two human tumor cell lines (KB, Hep-G₂). The results of these tests are depicted in Table 3. These data indicate that six compounds (**6f**, **6l**, **8i**, **8k**, **10b**, and **10d**) exert a low cytotoxic effect against both cell lines with IC₅₀ values <100 µM, and one of them (**10d**) has a moderate activity with IC₅₀ values <50 µM. These results point to the potential of ferrocenyl heterocycles **6**, **8**, and **10** as templates for the design of new cytotoxic agents upon further optimization.

Although a broader study is required to determine actual structure–activity relationships, it seems that the presence of a fluoro atom or a methyl group on the aromatic ring at nitrogen is beneficial for activity against *B. cereus*, and the presence of a chloro atom or a *n*-Bu group seems to enhance the cytotoxic activity of these ferrocenyl heterocycles.

In conclusion, 3-arylamino-1-ferrocenylpropan-1-ones were prepared through aza-Michael addition of aromatic amines to 1-ferrocenylpropanone and further transformed into the corresponding 1,3-amino alcohols upon NaBH₄-

Table 3 Cytotoxic Analyses of Ferrocenyl Heterocycles **6**, **8**, and **10**

Entry	Compd	IC ₅₀ (µM) KB	IC ₅₀ (µM) Hep-G2
1	6a	332.1	238.1
2	6b	211.5	218.9
3	6c	228.6	177.2
4	6d	213.3	207.7
5	6e	279.5	>328.8
6	6f	56.3	52.2
7	6g	170.6	194.1
8	6h	164.9	205.2
9	6i	>350.5	329.8
10	6j	195.1	125.8
11	6k	212.4	73.7
12	6l	60.8	50.8
13	8a	>354.4	>354.4
14	8b	>341.1	203.0
15	8c	194.9	185.8
16	8d	>341.1	>341.1
17	8e	301.4	242.3
18	8f	147.7	63.8
19	8g	171.0	182.0
20	8h	314.0	276.4
21	8i	77.0	69.7
22	8j	80.9	104.7
23	8k	52.7	61.6
24	10a	77.8	171.3
25	10b	59.6	61.8
26	10c	174.9	137.7
27	10d	44.4	42.2
28	10f	120.3	123.8
29	ellipticine	1.3	1.4

mediated carbonyl reduction. The latter amino alcohols were deployed as suitable substrates for the successful synthesis of a set of 31 new ferrocene-containing heterocycles bearing a 1,3-oxazinanane, a 1,3-oxazinan-2-one, or a tetrahydropyrimidin-2-one scaffold. Preliminary antimicrobial and cytotoxic analyses revealed low to moderate bioactivity profiles for these new compounds.

Acknowledgment

The authors are indebted to Ghent University – Belgium (BOF) for financial support.

References and Notes

- (1) For recent reviews, see: (a) Noel, T.; Van der Eycken, J. *Green Processing and Synthesis* **2013**, *2*, 297. (b) Schaarschmidt, D.; Lang, H. *Organometallics* **2013**, *32*, 5668.
- (2) For a review, see: Fouda, M. F. R.; Abd-Elzaher, M. M.; Abdelsamaia, R. A.; Labib, A. A. *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 613.
- (3) For a recent review, see: Quirante, J.; Dubar, F.; Gonzalez, A.; Lopez, C.; Cascante, M.; Cortes, R.; Forfar, I.; Pradines, B.; Biot, C. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1011.
- (4) For a review, see: Scutaru, D.; Tataru, L.; Mazilu, I.; Vata, M.; Lixandru, T.; Simionescu, C. *Appl. Organomet. Chem.* **1993**, *7*, 225.
- (5) For a recent review, see: Braga, S. S.; Silva, A. M. S. *Organometallics* **2013**, *32*, 5626.
- (6) For a recent review, see: Pereira, C. M. P.; Venzke, D.; Trossini, G. H. G. *Quim. Nova* **2013**, *36*, 143.
- (7) (a) Damljanović, I.; Stevanović, D.; Pejović, A.; Vukićević, M.; Novaković, S. B.; Bogdanović, G. A.; Mihajlov-Krstev, T.; Radulović, N.; Vukićević, R. D. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 3703. (b) Pejović, A.; Denić, M. S.; Stevanović, D.; Damljanović, I.; Vukićević, M.; Kostova, K.; Tavlinova-Kirilova, M.; Randjelović, P.; Stojanović, N. M.; Bogdanović, G. A.; Blagojević, P.; D'hooghe, M.; Radulović, N. S.; Vukićević, R. D. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *83*, 73. (c) Radulović, N. S.; Zlatković, D. B.; Mitić, K. V.; Randjelović, P. J.; Stojanović, N. M. *Polyhedron* **2014**, *80*, 134. (d) Pejović, A.; Damljanović, I.; Stevanović, D.; Vukićević, M.; Novaković, S. B.; Bogdanović, G. A.; Radulović, N.; Vukićević, R. D. *Polyhedron* **2012**, *31*, 789. (e) Damljanović, I.; Vukićević, M.; Radulović, N.; Palić, R.; Ellmerer, E.; Ratković, Z.; Joksović, M. D.; Vukićević, R. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1093. (f) Ilić, D.; Damljanović, I.; Stevanović, D.; Vukićević, M.; Blagojević, P.; Radulović, N.; Vukićević, R. D. *Chem. Biodiversity* **2012**, *9*, 2236. (g) Radulović, N. S.; Mladenović, M. Z.; Stojanović-Radić, Z.; Bogdanović, G. A.; Stevanović, D.; Vukićević, R. D. *Mol. Diversity* **2014**, *18*, 497. (h) Damljanović, I.; Stevanović, D.; Pejović, A.; Ilić, D.; Živković, M.; Jovanović, J.; Vukićević, M.; Bogdanović, G. A.; Radulović, N. S.; Vukićević, R. D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 43792.
- (8) (a) Dolfen, J.; Kenis, S.; Van Hecke, K.; De Kimpe, N.; D'hooghe, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10650. (b) De Vreese, R.; Verhaeghe, T.; Desmet, T.; D'hooghe, M. *Chem. Commun.* **2013**, 3775. (c) Kenis, S.; D'hooghe, M.; Verniest, G.; Reybroeck, M.; Dang, Thi. T. A.; Pham The, C.; Thi Pham, T.; Törnroos, K. W.; Van Tuyen, N.; De Kimpe, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 5966. (d) Mollet, K.; Goossens, H.; Piens, N.; Catak, S.; Waroquier, M.; Törnroos, K. W.; Va Speybroeck, V.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3383. (e) Mollet, K.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2013**, *10*, 1. (f) Vervisch, K.; D'hooghe, M.; Törnroos, K. W.; De Kimpe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3308. (g) Vervisch, K.; D'hooghe, M.; Rutjes, F. P. J. T.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 106. (h) Mollet, K.; Catak, S.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8364. (i) Vervisch, K.; D'hooghe, M.; Törnroos, K. W.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7734.
- (9) For a review, see: Lait, S. M.; Rankic, D. A.; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767.
- (10) **6-Ferrocenyl-3-phenyl-1,3-oxazinane (6a)**
Yield 78%, dark yellow solid; mp 86 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34–7.27 (m, 2 H), 7.13–7.09 (m, 2 H), 6.93–6.87 (m, 1 H), 5.30 (dd, *J* = 10.7, 2.3 Hz, 1 H), 4.74 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 4.48 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1 H), 4.22 (ca. dt, *J* = 2.5, 1.3 Hz, 1 H), 4.17 (ca. dt, *J* = 2.5, 1.3 Hz, 1 H), 4.15–4.07 (m, 2 H), 4.12 (s, 5 H), 3.91 (ddt, *J* = 13.5, 4.3, 2.3 Hz, 1 H), 3.49 (ddd, *J* = 13.5, 12.7, 2.9 Hz, 1 H), 2.02 (dddd, *J* = 13.1, 12.7, 11.2, 4.3 Hz, 1 H), 1.78 (ddt, *J* = 13.1, 2.9, 2.4 Hz, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 148.9, 129.1, 120.5, 118.4, 88.9, 81.3, 76.0, 68.6, 68.0, 67.8, 67.3, 66.0, 49.9, 29.2. MS (ES⁺): *m/z* = 348.1 [MH⁺]. Column chromatography (SiO₂); hexane–EtOAc, 8:2 (v/v). ESI-HRMS: *m/z* calcd for C₂₀H₂₂FeNO [M + H]⁺: 348.1050; found: 348.1041.
- (11) Cassidy, J. M.; Chan, K. K.; Floss, H. G.; Leistner, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 1.
- (12) Meyers, A. I.; Roland, D. M.; Comins, D. L.; Henning, R.; Fleming, M. P.; Shimizu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4732.
- (13) Gormley, G. Jr.; Chan, Y. Y.; Fried, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1447.
- (14) Widdison, W. C.; Wilhelm, S. D.; Cavanagh, E. E.; Whiteman, K. R.; Leece, B. A.; Kovtun, Y.; Goldmacher, V. S.; Xie, H.; Steeves, R. M.; Lutz, R. J.; Zhao, R.; Wang, L.; Blaettler, W. A.; Chari, R. V. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4392.
- (15) D'hooghe, M.; Dekeukeleire, S.; Mollet, K.; Lategan, C.; Smith, P. J.; Chibale, K.; De Kimpe, N. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4058.
- (16) (a) Singh, H.; Singh, K. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3967. (b) Alberola, A.; Alvarez, M. A.; Andres, C.; Gonzalez, A.; Pedrosa, R. *Synthesis* **1990**, 1057. (c) Singh, K.; Deb, P. K.; Venugopalan, P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7939.
- (17) **6-Ferrocenyl-3-phenyl-1,3-oxazinane-2-one (8a)**
Yield 64%, yellow solid; mp 148 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.43–7.38 (m, 2 H), 7.37–7.33 (m, 2 H), 7.29–7.24 (m, 1 H), 5.31 (dd, *J* = 9.5, 3.0 Hz, 1 H), 4.36 (ca. dt, *J* = 2.5, 1.3 Hz, 1 H), 4.28 (ca. dt, *J* = 2.5, 1.3 Hz, 1 H), 4.23–4.19 (m, 2 H), 4.24 (s, 5 H), 3.81 (ddd, *J* = 11.7, 10.2, 4.9 Hz, 1 H), 3.70 (ddd, *J* = 11.7, 5.5, 4.1 Hz, 1 H), 2.45 (dddd, *J* = 13.8, 4.9, 4.1, 3.0 Hz, 1 H), 2.28 (dddd, *J* = 13.8, 10.2, 9.5, 5.5 Hz, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 152.8, 143.1, 129.4, 126.9, 126.0, 86.3, 76.2, 69.1, 68.5, 68.4, 67.4, 66.1, 47.9, 28.9. IR (ATR): ν = 1685 (C=O) cm⁻¹. MS (ES⁺): *m/z* = 362.1 [MH⁺]. Column chromatography (SiO₂); hexane–EtOAc, 8:2 (v/v). ESI-HRMS: *m/z* calcd for C₂₀H₂₀FeNO₂ [M + H]⁺: 362.0844; found: 362.0834.
- (18) (a) Fujiwara, M.; Baba, A.; Matsuda, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1659. (b) Shibata, I.; Nakamura, K.; Baba, A.; Matsuda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 853. (c) Baba, A.; Shibata, I.; Fujiwara, M.; Matsuda, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5167. (d) Rice, G. T.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11707. (e) Nahra, F.; Liron, F.; Prestat, G.; Mealli, C.; Messaoudi, A.; Poli, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11078. (f) Manginckx, S.; Nural, Y.; Dondas, H. A.; Denolf, B.; Sillanpää, R.; De Kimpe, N. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4115.
- (19) Davies, S. G.; Garner, A. C.; Robert, P. M.; Smith, A. D.; Sweet, M. J.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2753.
- (20) (a) Park, M.; Lee, J. *Arch. Pharmacol. Res.* **1993**, *16*, 158. (b) Li, X.; Wang, R.; Wang, Y.; Chen, H.; Li, Z.; Ba, C.; Zhang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9911. (c) McElroy, C. R.; Aricò, F.; Benetollo, F.; Tundo, P. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 707. (d) Wang, G.; Ella-Menye, J.-R.; Sharma, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2177. (e) Xu, Z. R.; Tice, C. M.; Zhao, W.; Caccatani, S.; Ye, Y. J.; Singh, S. B.; Lindblom, P.; McKeever, B. M.; Krosky, P. M.; Kruk, B. A.; Berbaum, J.; Harrison, R. K.; Johnson, J. A.; Bukhtiyarov, Y.; Panemangalore, R.; Scott, B. B.; Zhao, Y.; Bruno, J. G.; Togias, J.; Guo, J.; Guo, R.; Carroll, P. J.; McGeehan, G. M.; Zhuang, L. H.; He, W.; Claremont, D. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6050.
- (21) **4-Ferrocenyl-3-isopropyl-1-phenyltetrahydropyrimidin-2-one (10a)**
Yield 61%, orange liquid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34–7.27 (m, 2 H), 7.25–7.20 (m, 2 H), 7.16–7.09 (m, 1 H), 4.46 (t, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 4.24 (d × t, *J* = 2.4, 1.2 Hz, 1 H), 4.20–4.09 (m, 3 H), 4.16 (s, 5 H), 4.13–4.10 (m, 1 H), 3.62–3.46 (m, 2 H), 2.33–2.15

- (m, 2 H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3 H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.5, 144.3, 128.8, 126.0, 125.2, 91.2, 69.4, 68.9, 68.4, 66.7, 66.0, 53.0, 50.9, 45.2, 31.7, 21.3, 20.9$. IR: $\nu = 1636$ (C=O) cm^{-1} . MS (ES $^+$): $m/z = 403.2$ [M + H] $^+$. Preparative chromatography (SiO_2): hexane–EtOAc, 6:4 (v/v). ESI-HRMS: m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FeNO}_2$ [M + H] $^+$: 403.1473; found: 403.1475.
- (22) Natarajan, S. R.; Doherty, J. B. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 987.
- (23) James, C. A.; DeRoy, P.; Duplessis, M.; Edwards, P. J.; Halmos, T.; Minville, J.; Morency, L.; Morin, S.; Simoneau, B.; Tremblay, M.; Bethell, R.; Cordingley, M.; Duan, J. M.; Lamorte, L.; Pelletier, A.; Rajotte, D.; Salois, P.; Tremblay, S.; Sturino, C. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2781.
- (24) (a) NCCLS. *Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Guideline*. NCCLS document M44-A [ISBN 1-56238-532-1]. **24**, (NCCLS, NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2004). (b) CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard—Eleventh Edition*. CLSI document M02-A11. Wayne, **32**, (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012).

ОБРАЗАЦ 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Љејовић Ана
број уписа 8/2010

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Синтеза нових биолошки активних хетероциклических једињења која садрже фуроцен

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 07.04.2015.

Љејовић Ана

ОБРАЗАЦ 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Ђејовић Ана
Број уписа 812010
Студијски програм Докторске академске студије
Наслов рада Синтеза нових биолошки активних хетероциклических једињења који садрже фуроцен
Ментор др Радко В. Ђукићевић

Потписани Ђејовић Ана

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу.**

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Крагујевцу.

Потпис аутора

У Крагујевцу, 07.04.2015.

Ђејовић Ана

ОБРАЗАЦ 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Синтеза нових биолошки активних хетероциклических једињења која садрже фуроцен
која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Крагујевцу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство - некомерцијално - без прераде
4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
5. Ауторство - без прераде
6. Ауторство - делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, чији је кратак опис дат је на обрасцу број 4.).

Потпис аутора

У Крагујевцу, 07.04.2015.

Dragobut Ana