



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

FERROCENOSELENOAMIDAS: SÍNTESIS Y ACTIVIDAD CITOTÓXICA

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. JOSÉ DE JESÚS CÁZARES MARINERO



TUTOR: DR. JOSÉ G. LÓPEZ CORTÉS

AÑO: 2010

H. Jurado

Dr. Hugo Torrens Miquel
Presidente

Dr. Juventino José García Alejandre
Vocal

M. en C. Baldomero Esquivel Rodríguez
Vocal

Dra. Virginia Montiel Palma
Vocal

Dra. Verónica García Montalvo
Secretario

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

Parte de los resultados reportados en esta tesis fueron presentados en los siguientes eventos científicos:

- ❖ 44° Congreso Mexicano de Química realizado en Puebla, Pue., del 26 al 30 de septiembre de 2009.
- ❖ Actividad académica “QuimiUNAM 2009” realizada en el auditorio Alfonso Caso de la UNAM del 18 al 20 de noviembre de 2009.

En memoria de

Doña Ma. Teresa Marinero Olmos †

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Particularmente al Instituto de Química.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACyT

Por la beca otorgada para la realización de mis estudios. No registro: 216094

A la DGAPA-PAPITT IN223108 y al CONACyT

Por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.

A los miembros del H. Jurado

Por sus valiosas aportaciones para la mejora de este trabajo.

A los técnicos de IR, EM, rayos X y pruebas biológicas

Rocío Patiño, Javier Pérez, Alfredo Toscano y Ma. Teresa Ramírez.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés

Por su orientación para la realización de este trabajo de investigación.

A la Dra. Ma. del Carmen Ortega Alfaro y al Dr. Cecilio Álvarez Toledano

Por sus contribuciones para la mejora de la tesis.

A mis amigos y compañeros de la maestría y del laboratorio.

A mi madre, a mi familia y a todas las personas que hicieron posible este proyecto

[eatwamɔ̃nãzmwa3vøtəxəmeɪksjeɪpuɛtɾapəkydãmɔ̃ʃmẽ]

[ɔsi3vøkətysaʃkədpɪlɛprəmje3ur3əsɪlɔ̃mlɛpɪlyzøɾø3ətɛm]

ÍNDICE

ABREVIATURAS	x
I. INTRODUCCIÓN	01
II. ANTECEDENTES	02
1. Ferrocenilcarbenos de Fischer	02
1.1 Los carbenos	03
1.1.1 Carbenos nucleofílicos	04
1.1.2 Carbenos electrofílicos	05
2. El selenio y sus compuestos	10
2.1 El selenio como nucleófilo	10
2.2 Compuestos organoselenados	12
3. Selenoamidas	14
3.1 Síntesis	15
3.2 Reactividad	16
4. Actividad biológica	22
4.1 Compuestos organometálicos en la medicina	23
4.2 El ferroceno y el cáncer	24
4.3 El selenio y el cáncer	26

III. OBJETIVOS	29
IV. HIPÓTESIS	30
V. PARTE EXPERIMENTAL	31
5. Técnicas de caracterización	31
6. Pruebas de citotoxicidad	32
7. Materiales y reactivos	33
8. Síntesis de materias primas	33
9. Síntesis de compuestos selenocarbonílicos	38
VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	46
10. Síntesis de aminocarbenos de Fischer	47
11. Síntesis de compuestos selenocarbonílicos	58
11.1 Síntesis del ferrocenoselenoato de O-etilo	59
11.2 Síntesis de las ferrocenoselenoamidas	69
12. Actividad biológica	81
VII. CONCLUSIONES	91

ESPECTROS

- Espectro 1.** Espectro de IR (KBr) del aminocarbeno **9d**.
- Espectro 2.** Espectro de EM (FAB⁺) del aminocarbeno **9d**.
- Espectro 3.** Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **9d**.
- Espectro 4.** Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75 MHz) de **9d**.
- Espectro 5.** Espectro de IR (KBr) del selenoéster **7**.
- Espectro 6.** Espectro de EM (IE⁺, *m/z*) del selenoéster **7**.
- Espectro 7.** Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **7**.
- Espectro 8.** Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75 MHz) de **7**.
- Espectro 9.** Espectro de IR (KBr) de la selenoamida **10c**.
- Espectro 10.** Espectro de EM (IE⁺, *m/z*) de la selenoamida **10c**.
- Espectro 11.** Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de **10c**.
- Espectro 12.** Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 75 MHz) de **10c**.

ESQUEMAS

- Esquema 1.** Monolitiación directa de ferroceno en THF.
- Esquema 2.** Síntesis clásica de carbeno tipo Fischer.
- Esquema 3.** Estructuras que contribuyen al híbrido de resonancia para un carbeno tipo Fischer.
- Esquema 4.** Desmetalación oxidativa de carbeno de Fischer con dimetildioxirano.
- Esquema 5.** Formación de productos inesperados de la reacción de Dötz a partir de un ferrocenilcarbeno de Fischer.
- Esquema 6.** Formación del complejo fenilselenoborato de sodio.
- Esquema 7.** Formación de seleniuro por reducción con NaOS₂O₄·H₂O.
- Esquema 8.** Transposición sigmatrópica [2,3] de sulfóxido.
- Esquema 9.** Formación de selenoamida a partir de nitrilo.
- Esquema 10.** Síntesis de selenoamida a partir de amida.
- Esquema 11.** Sustitución de selenoamida secundaria en posición α al nitrógeno.
- Esquema 12.** Formación de nitrilo a partir de selenoamida por pérdida de H₂Se.
- Esquema 13.** Formación de compuesto 1,4-dicarbonílico a partir de selenoamida.
- Esquema 14.** Formación de imina y nitrilo a partir de selenoamida.
- Esquema 15.** Formación de heterociclo a partir de selenoamida.

- Esquema 16.** Formación de derivados de (A) 1,3-selenazina y (B) 1,3-selenazol.
- Esquema 17.** Desoxigenación estereoespecífica de epóxido.
- Esquema 18.** Síntesis de α -aminoácido a partir de selenoamida.
- Esquema 19.** Formación de 2-fenil-4-metil-1,3-selenazol a partir de la selenobenzamida.
- Esquema 20.** Alquilación de amida secundaria con yoduro de metilo.
- Esquema 21.** Formación de selenadiazol mediante la oxidación de selenoamida primaria con yodo.
- Esquema 22.** Formación del ion radical ferricinio.
- Esquema 23.** Síntesis del [(Etoxi)(ferrocenil)metiliden]pentacarbonilcromo(0).
- Esquema 24.** Síntesis de [(Ferrocenil)(hidroxialquilamino)metiliden]pentacarbonilcromo(0).
- Esquema 25.** Síntesis de compuestos selenocarbonílicos **7** y **10**.
- Esquema 26.** Síntesis de [(Ferrocenil)(hidroxialquilamino)metiliden]pentacarbonilcromo(0).
- Esquema 27.** Síntesis del Ferrocenilaminocarbeno de Fischer **9e**.
- Esquema 28.** Mecanismo propuesto de formación del compuesto **9e**.
- Esquema 29.** Síntesis de Ferrocenoselenoato de etilo **7**.
- Esquema 30.** Síntesis de *N*-(Hidroxialquil)ferrocenoselenoamidas, **10a-e**.
- Esquema 31.** Propuesta de mecanismo de reacción de desmetalación seleniurativa.
- Esquema 32.** Retrosíntesis para la obtención de la selenoamida **B**.
- Esquema 33.** Formación del análogo tionado de la selenoamida **10a**.

FIGURAS

- Figura 1.** Estado singulete (A) y triplete (B) de un carbeno.
- Figura 2.** Estructura general de carbenos metálicos.
- Figura 3.** Naturaleza del enlace de un carbeno tipo Schrock.
- Figura 4.** Naturaleza del enlace de un carbeno tipo Fischer.
- Figura 5.** Carbeno de Fischer.
- Figura 6.** Sitios reactivos de un carbeno metálico tipo Fischer.
- Figura 7.** Estructura de la Ferrocenilpenicilina.
- Figura 8.** Estructuras químicas de la cloroquina (A) y de la ferroquina (B).
- Figura 9.** Estructura química general de un Ferrocifen.
- Figura 10.** Posibles enlaces de hidrógeno formados en los aminocarbenos **9**.
- Figura 11.** Proyección tipo ORTEP de la estructura cristalina de rayos-X del compuesto **7**.
- Figura 12.** Estructuras que contribuyen al híbrido de resonancia para el compuesto **7**.
- Figura 13.** Longitudes de los enlaces más representativos del éster sulfurado y selenado.
- Figura 14.** Ángulos de enlace de los grupos funcionales tioéster y selenoéster.
- Figura 15.** Posible formación de enlace de hidrógeno en selenoamidas.
- Figura 16.** Estructura general de los compuestos probados en los ensayos de actividad biológica.

GRÁFICAS

- Gráfica 1.** Porcentaje de inhibición celular (%) a una concentración 50 μ M del compuesto **7**.
- Gráfica 2.** Resultados de las pruebas de actividad biológica de las selenoamidas **10a-c**.
- Gráfica 3.** Resultados de las pruebas de actividad biológica de las selenoamidas **10a** y **10d-e**.
- Gráfica 4.** Comparación de los resultados de las pruebas de citotoxicidad del compuesto **10b** y su análogo deshidroxilado **B**.
- Gráfica 5.** Comparación de los resultados de las pruebas de citotoxicidad del compuesto **10a** y su análogo tionado **A**.

TABLAS

- Tabla 1.** Capacidad de fuga de grupo-saliente de algunas especies de azufre y de selenio.
- Tabla 2.** Rendimientos obtenidos de las reacciones de formación de ferrocenilaminocarbenos.
- Tabla 3.** Fragmentación característica (m/z) de los aminocarbenos en el análisis por EM (FAB⁺).
- Tabla 4.** Asignación de señales en el espectro de RMN de ¹H para los compuestos **9a-e**.
- Tabla 5.** Asignación de señales en el espectro de RMN de ¹³C {¹H} para los compuestos **9a-e**.
- Tabla 6.** Resumen del análisis espectroscópico realizado a los ferrocenilaminocarbenos **9a-e**.
- Tabla 7.** Rendimientos obtenidos en función del tiempo y estequiometría.
- Tabla 8.** Resultados del análisis por RMN de ¹H del compuesto **7** y comparación con sus análogos.
- Tabla 9.** Resultados del análisis por RMN de ¹³C {¹H} del complejo **7** y sus análogos.
- Tabla 10.** Datos cristalográficos del selenoéster **7**.

- Tabla 11.** Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace para el compuesto **7**.
- Tabla 12.** Bandas de absorción en los espectros de IR para los grupos C=O, C=S y C=Se.
- Tabla 13.** Rendimientos obtenidos de las selenoamidas **10a-e**.
- Tabla 14.** Asignación de las bandas para los grupos más representativos de **9** por IR.
- Tabla 15.** Fragmentación característica (m/z) de las selenoamidas en el análisis por EM (IE^+).
- Tabla 16.** Asignación de señales del análisis de **7** y **10** por RMN de 1H .
- Tabla 17.** Asignación de señales en el análisis de **7** y **10** por RMN de ^{13}C $\{^1H\}$.
- Tabla 18.** Resumen del análisis espectroscópico de los compuestos selenocarbonílicos **7** y **10**.
- Tabla 19.** Resultados de las pruebas de actividad biológica de las selenoamidas **10a-c**.
- Tabla 20.** Resultados de las pruebas de actividad biológica de las selenoamidas **10a** y **10b-c**.
- Tabla 21.** Comparación de los resultados de las pruebas de citotoxicidad del compuesto **10b** y su análogo deshidroxilado **B**.
- Tabla 22.** Comparación de los resultados de las pruebas de citotoxicidad del compuesto **10a** y su análogo tionado **A**.
- Tabla 23.** Combinación jerarquizada de factores que incrementan la actividad citotóxica de las ferrocenoselenoamidas.

ABREVIATURAS

Å	Amstrongs
AFB1	Aflatoxina B1
Ar	Aromático
BP	benzo[α]pireno
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
C _{ipso}	Carbono ipso
cm	Centímetros
Cp	Ciclopentadienilo(s)
IC ₅₀	Concentración de inhibición del 50% de la población
<i>d</i>	Señal doble
DCM	Diclorometano
<i>dd</i>	Señal doble de dobles
DMBA	1,2-dimetilbencenantraceno
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMN	Dimetilnitrosamina
DMSO	Dimetilsufóxido
Dt	Descomposición térmica
EM	Espectrometría de masas
FAB ⁺	Modo de ionización por bombardeo rápido de átomos
Fc	Ferroceno(ilo)
FcCO ⁺	Fragmento ferroceno-carbonilo
g	Gramos
GPx	Glutación-peroxidasa
h	Hora(s)
HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Hertz

IE ⁺	Modo de ionización por impacto electrónico
IR	Infrarrojo
Kcal	Kilocalorías
M	Concentración molar (mol/l)
<i>m</i>	Multiplete
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
MHz	Megahertz
min	Minuto(s)
mL	Mililitro(s)
mmol	Milimol(es)
MsCl	Cloruro de metansulfonilo o de mesilo
<i>NK</i>	Células asesinas naturales
nm	Nanómetro(s)
NPC	Prevención Nutricional de Cáncer
°C	Grados centígrados
Pf	Punto de fusión
pip	Piperidina
PM	Peso molecular (g/mol)
ppm	Partes por millón
<i>q</i>	Señal cuádruple
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN- ¹³ C{ ¹ H}	RMN de carbono-13 desacoplado a protón
RMN- ¹ H	RMN de protón
ROS	Especies reactivas de oxígeno
<i>s</i>	Señal singulete
S.A.	Sin actividad
<i>t</i>	Señal triplete
T.A.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa delgada
UV	Ultravioleta
UV- <i>vis</i>	Ultravioleta-Visible
δ	Desplazamiento químico, en ppm
λ	Longitud de onda, en nm
ν	Número de onda, en cm ⁻¹

I. INTRODUCCIÓN

A lo largo de las últimas décadas, los carbenos de Fischer han sido empleados como intermediarios sintéticos para la síntesis de una amplia gama de productos orgánicos. En la mayoría de las transformaciones que involucran estos compuestos organometálicos, el átomo de carbono carbénico es incorporado a un esqueleto molecular de un nuevo producto mientras que el fragmento metálico es removido durante la reacción.

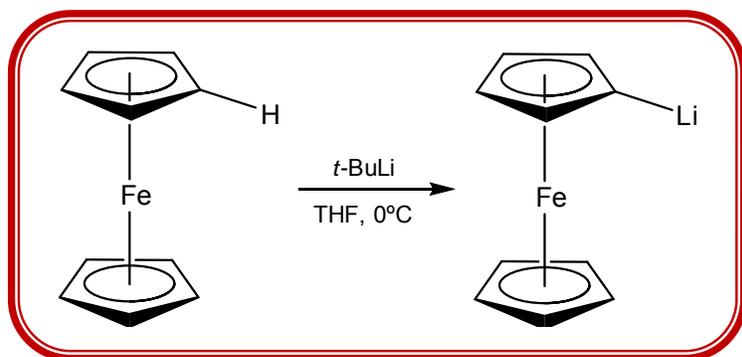
La oxidación de alcoxi y aminocarbenos parece ser un buen método de formación de ésteres y amidas, respectivamente. Para ello se han utilizado agentes oxidantes como el *N*-óxido de piridina (PNO), el dimetilsulfóxido (DMSO), el dimetildioxirano (DMD), el nitrato cérico-amoniaco (CAN), entre otros. En este contexto, resultaría importante desarrollar un procedimiento para la obtención de selenoamidas debido a la escasez de métodos de producción de estos derivados. En la literatura, es posible encontrar pocos reportes de su síntesis en comparación con aquellos que comprenden a sus análogos azufrados, probablemente como resultado de la inestabilidad de estos compuestos y su difícil preparación. Algunos de los protocolos disponibles emplean aminocarbenos de Fischer como material de partida. Sin embargo, es conocido que las condiciones de reacción que se requieren para favorecer la transformación son usualmente muy drásticas y en algunos casos, sólo los aminocarbenos que se encuentran activados pueden llegar a ser oxidados produciendo bajos rendimientos de la selenoamida correspondiente y una gran cantidad de subproductos no deseados.

Como parte de un proyecto dirigido a la síntesis y al estudio de los ferrocenilcarbenos de Fischer, se llevó a cabo el desarrollo de un método sistemático de desmetalación oxidativa de ferrocenilcarbenos de Fischer promovida por borohidruro de sodio con selenio elemental como una alternativa para obtener fácilmente ferrocenil selenoésteres y ferrocenil selenoamidas en excelentes rendimientos.

II. ANTECEDENTES

1. FERROCENILCARBENOS DE FISCHER

En el ferroceno, los anillos Cp pueden ser metalados por tratamiento con *n*-butil litio o *tert*-butil litio. La metalación es similar a las reacciones típicas de intercambio hidrógeno-metal observadas en algunos hidrocarburos bencenoides y es una alternativa para sintetizar ferrocenos sustituidos que no se puedan generar por sustitución electrofílica aromática.¹ Los ferrocenos halogenados, por lo general, forman productos metalados; sin embargo, éstos se producen en rendimientos poco satisfactorios y las condiciones



Esquema 1. Monolitiación directa de ferroceno en THF.

de reacción implican procedimientos poco prácticos. Una de las mejores condiciones de reacción que se ha propuesto para efectuar la monolitiación directa del Fc, es el empleo de *tert*-butil litio y THF como disolvente para realizar la litación a 0°C (Esquema 1). Los derivados obtenidos de la metalación sufren reacciones con electrófilos para generar ferrocenos sustituidos, de este modo, es posible sintetizar una gama importante de compuestos con diferentes aplicaciones en la química.²

¹ Guilleneaux, D., Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2502-2505.

² Rebiera, F., Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3121-3124.

A más de medio siglo de su descubrimiento, el ferroceno aún mantiene su importancia e interés en las diferentes áreas de investigación. Se ha convertido en un bloque constructor importante en síntesis debido a su estabilidad estructural y a los métodos que existen para incorporarlo a sistemas más complejos.³ El éxito de estos sistemas es atribuido al impedimento estérico y a la rigidez relativa que presenta el grupo ferrocenilo. Muchos ligantes de este tipo muestran en su estructura una combinación de quiralidad central y quiralidad planar, lo cual los hace útiles en la catálisis asimétrica.^{4, 2b} Asimismo, tienen aplicación en la química de materiales⁵, en la fotoquímica⁶ en la bioquímica⁷ y en la medicina.⁸

1.1 LOS CARBENOS

Por otro lado, es bien conocido que los carbenos son especies químicas inestables y por lo tanto, intermediarios extremadamente reactivos. Se constituyen por un átomo de carbono divalente que posee un par de electrones de no enlace. Estas especies pueden existir en dos estados electrónicos: el estado singlete y el estado triplete (Figura 1). El estado singlete presenta a los electrones apareados en un orbital híbrido sp^2 , mientras que en el estado triplete los electrones se encuentran desapareados: uno en un orbital sp^2 y el otro en el orbital p .⁹ Los carbenos pueden ser estabilizados al formar complejos con metales de transición, los carbenos metálicos resultantes son compuestos organometálicos que presentan un doble enlace entre el átomo de carbono y el metal (Figura 2).¹⁰

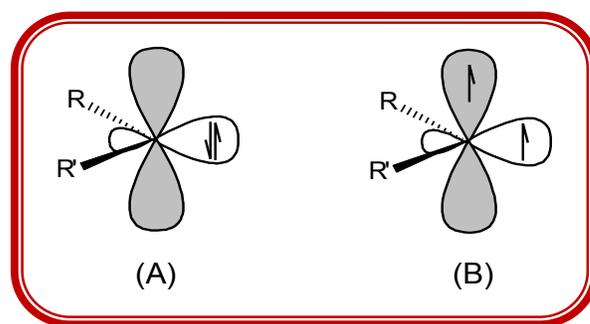


Figura 1. Estado singlete (A) y triplete (B) de un carbeneo.

³ (a) Dai, L., Tu, T., You, S., Deng, W., Hou, X. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 659-667. (b) Richards, C. J., Locke, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1998**, *9*, 2377-2407. (c) Lopez, F., Harutyunyan, S. R., Minaard, A. J., Feringa. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12784-12785.

⁴ Colacot, T. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3101-3100.

⁵ (a) Chiang, C. C., Chen, H.-C., Lee, C.-S., Leung, M., Ling, K.-R., Hsieh, K.-H. *Chem. Mater.* **2008**, *20*(2), 540-552. (b) Michinoub., T., Kumazawa, H., Noguchi, K., Shigehara, K. *Macromolecules*. **2009**, *42*, 5903-5905

⁶ Fery-Forgues, S., Delavaux-Nicot, B. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2000**, *132*, 137-159.

⁷ Beer, P. D. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 71-80.

⁸ Top, S., Dauer, B., Vaissermann, J., Jaouen, G. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *541*, 355-361.

⁹ Pruchnik, F. P. *Organometallic Chemistry of the Transition Elements*. Plenum Press, New York. **1990**, 277.

¹⁰ Nugent, W. A., Mayer, J. M. *Metal-Ligand Multiple Bonds*. Wiley-Interscience, New York. **1988**, 11.

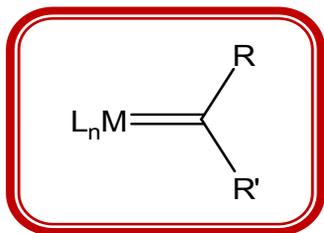


Figura 2. Estructura general de carbenos metálicos.

El primer complejo carbénico de un metal de transición fue reportado por Fischer y Maasböl en 1964. Desde entonces se ha desarrollado un gran número de métodos para la formación de muchos compuestos que contienen metales de transición en su estructura.¹¹ Las propiedades químicas de los carbenos metálicos dependen de diferentes factores moleculares, entre ellos se encuentra: (a) la naturaleza de los sustituyentes en el átomo de carbono carbénico, (b) la estructura del fragmento metálico y (c) el estado de oxidación del metal. De este modo, los carbenos metálicos pueden ser clasificados de acuerdo a su reactividad como: electrofílicos y nucleofílicos.

1.1.1 CARBENOS NUCLEOFÍLICOS

Los carbenos nucleofílicos o tipo Schrock adoptan el modelo de un estado triplete y no tienen heteroátomos como sustituyentes. Sin embargo, pueden presentar halógenos, fosfinas y Cp, como ligantes. Son especies estables que se forman por un enlace tipo σ que resulta de la interpenetración del orbital híbrido sp^2 semilleno del átomo de carbono y un orbital d semilleno del metal y por un enlace tipo π que se forma de la interacción del orbital p semilleno del átomo de carbono y de un orbital d semilleno del metal. (Figura 3).¹² Las principales características de los carbenos tipo Schrock son: (a) el alto estado de oxidación del átomo metálico, (b) la estabilidad conferida por los enlaces donadores σ y π , (c) los sustituyentes del carbono carbénico son comúnmente de tipo alquilo sin heteroátomos y (d) el carácter nucleofílico.¹³

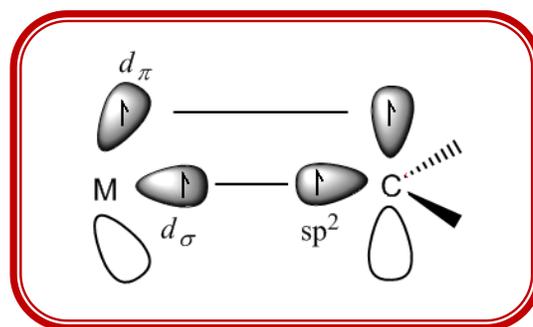


Figura 3. Naturaleza del enlace de un carbeno tipo Schrock.

¹¹ Fischer, O. E., Maasböl, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 580-581.

¹² (a) Schrock, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796-6797. (b) Idem. **1976**, *98*, 5399-5400.

¹³ Cannizo, L. F., Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2386-2387.

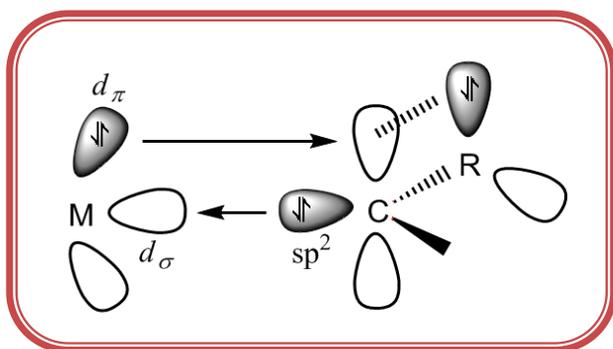


Figura 4. Naturaleza del enlace de un carbeno tipo Fischer.

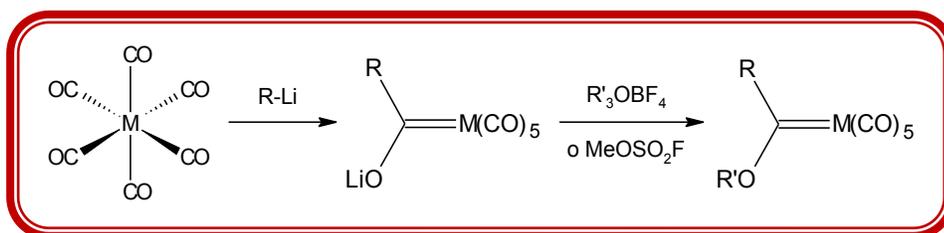
1.1.2 CARBENOS ELECTROFÍLICOS

Los carbenos electrofílicos o de Fischer adoptan el modelo de un estado singlete. El átomo metálico, a 18 electrones, se encuentra en estado bajo de oxidación y sus ligantes son del tipo σ -donadores π -aceptores. El carbono carbénico se puede encontrar

directamente unido a uno o dos heteroátomos como oxígeno, nitrógeno, azufre, entre otros; como sustituyentes π -donadores que proporcionan estabilidad al complejo. Esta propiedad se atribuye a la interacción entre el orbital p lleno del sustituyente y el orbital p vacío del átomo de carbono carbénico. Estos complejos se forman por un enlace tipo σ que resulta de la interpenetración del orbital híbrido sp^2 lleno del átomo de carbono y un orbital d vacío del metal; y por un enlace tipo π de retrocoordinación que se forma por la interacción del orbital d lleno del átomo metálico y de un orbital p vacío del átomo carbénico (Figura 4).¹⁴

A) SÍNTESIS

Uno de los métodos más empleados para sintetizar carbenos de Fischer que contienen al oxígeno como heteroátomo, es aquel que implica la reacción de carbonilos metálicos con compuestos organolitados seguida de una reacción de alquilación (Esquema 2).¹⁵



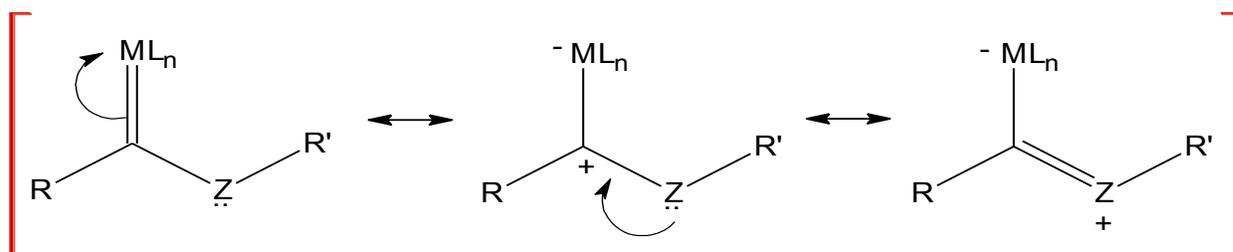
Esquema 2. Síntesis clásica de carbeno tipo Fischer.

¹⁴ (a) Collman, J. *Principle and Applications of Organotransition Metal Chemistry*. Oxford University Press. Ca, USA. 1990. 119. (b) Cooper, N. *J. Pure Appl. Chem.* 1984, 56, 25-33.

¹⁵ Hegedus, L.S. Synthetic Applications of Transition Metal Carbene Complexes en *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*. University Science Books. USA 1994, p 151-152.

B) REACTIVIDAD

Las propiedades electrónicas de los carbenos de Fischer permiten que se puedan representar bajo tres formas de resonancia, donde se evidencia el carácter de enlace doble de la unión carbono-metal, el carácter electrodeficiente del átomo de carbono carbénico y la estabilidad que le confiere el heteroátomo adyacente (Esquema 3). Se debe recordar que no todos los heteroátomos donan densidad electrónica en la misma proporción, así el heteroátomo en los aminocarbenos presenta una capacidad electrodonadora mucho más pronunciada que en los alcoxycarbenos.¹⁶



Esquema 3. Estructuras que contribuyen al híbrido de resonancia para un carbeno tipo Fischer.

En los complejos carbénicos de Fischer (Figura 5), generalmente, el átomo metálico se encuentra en un estado de oxidación igual a cero, son coordinativamente saturados y pueden sufrir reacciones de intercambio de ligante mediante un proceso disociativo.¹⁷ Estos carbenos poseen diferentes sitios reactivos, en los cuales se puede esperar que se dé un ataque de un nucleófilo, una reacción con agentes oxidantes o con ácidos próticos, entre otras interacciones; y por lo tanto, la modificación estructural del complejo (Figura 6).

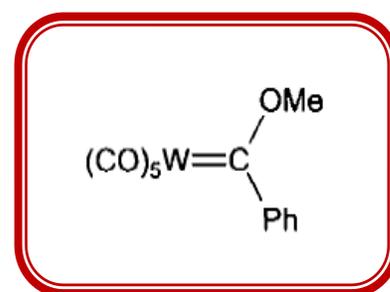


Figura 5. Carbeno de Fischer.

¹⁶ Barluenga, J., Fañanas, F. J. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 4967-4975.

¹⁷(a) Elschenbroick, C., Salzer, A. *Organometallics*. VCH Publisher. New York, **1989**, 214. (b) Yamamoto, A. *Organotransition Metal Chemistry*, John Wiley & Sons, USA, **1986**, 125 (c) Crabtree, R. H. *The Organometallics Chemistry of the Transition Metals*, John Wiley & Sons, USA, **1998**, 248.

El sitio *a* representa al carbono carbénico. En los carbenos metálicos el enlace C=M se encuentra polarizado existiendo una carga parcial positiva en el carbono y una parcial negativa en metal. De esta manera el átomo carbénico es un electrófilo que puede reaccionar con una variedad nucleófilos.

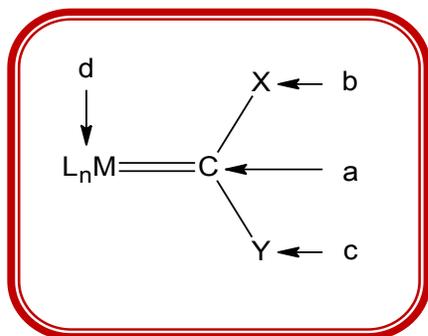


Figura 6. Sitios reactivos de un carbeno metálico tipo Fischer.

Los sitios *b* y *c* representan a los sustituyentes que se enlazan directamente al carbono carbénico y que generalmente se trata de heteroátomos acompañados de fragmentos alifáticos o aromáticos. Éstos pueden ser reemplazados en una reacción de sustitución nucleofílica.¹⁸ También es importante mencionar que al igual que los compuestos carbonílicos pueden presentar hidrógenos ácidos α al C=O, los carbenos de Fischer consiguen tener esta característica como resultado de la capacidad electroattractora del fragmento metálico (ML_n).

Por lo tanto, estos hidrógenos pueden ser fácilmente abstraídos por una base adecuada, formar una especie aniónica estabilizada por resonancia y participar en reacciones con electrófilos. El sitio *d* representa a los ligandos auxiliares unidos al metal por un enlace de coordinación. Estos ligandos pueden sufrir reacciones de sustitución que se conocen comúnmente como reacciones de intercambio de ligante. Cuando se aplica calor o se irradia la molécula con luz ultravioleta se procede a la pérdida de monóxido de carbono lo cual es un proceso requerido para coordinar un nuevo ligante.¹⁵

C) APLICACIONES

La reactividad de estos complejos carbénicos evidencia su utilidad como intermediarios eficientes en diferentes procesos de síntesis. La benzanulación de Dötz es una reacción que parece ser la única herramienta efectiva para la construcción de derivados fenólicos sustituidos y funcionalizados.¹⁹

¹⁸ Casey, C. P., Boggs, R. A., Anderson, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8947-8949.

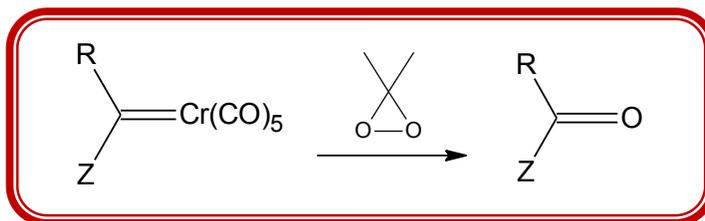
¹⁹ (a) Dötz, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 644-645. (b) Barluenga, J., Aznar, F., Gutiérrez, I., Martín, A., García-Granda, S., Llorca-Baragaño, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1314-13124.

Del mismo modo, la reacción de Diels-Alder²⁰, las ciclopropanaciones²¹, las cicloadiciones 1,3-dipolares²², son algunos otros ejemplos de la química que se puede generar a partir de carbenos de Fischer. Asimismo, estas especies tienen aplicación para la formación de productos naturales, de péptidos, y de algunas vitaminas y antibióticos.²³

Los carbenos de Fischer también son útiles en los procesos que involucran reacciones de sistemas multicomponentes para llevar a cabo la síntesis de algunos productos naturales.²⁴ Generalmente, el último paso de la estrategia sintética involucra la liberación del fragmento orgánico del carbeno por un proceso oxidativo. De una forma muy práctica, se puede decir que dicha estrategia consiste en funcionalizar el complejo carbénico y convertirlo en un producto orgánico.

Entre los procedimientos que existen reportados para la obtención de ligantes orgánicos a partir de carbenos metálicos, se conoce que la oxidación es el método más fácil y más conveniente en el cual el enlace C=M se transforma en un enlace C=O (Esquema 4).²⁵

Aunque hay una gran variedad de reactivos para llevar a cabo la desmetalación, parece ser que la eficiencia de este método es totalmente dependiente de los factores electrónicos y estéricos de la molécula del carbeno.²⁶ En



Esquema 4. Desmetalación oxidativa de carbeno de Fischer con dimetildioxirano.

todos los casos, los alcoxycarbenos de Fischer se convierten a los ésteres correspondientes por el tratamiento con agentes oxidantes.²⁷

²⁰ (a) Dötz, K. H. *Tetrahedron*. **1990**, *46*(4), 1235-1252. (b) Idem. *Inorg. Chim. Acta*. **1994**, *222*, 291-298.

²¹ March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*. 5 Ed. John Wiley & Sons, Inc. **2001**, 247-252.

²² Barluenga, J., Rodríguez, F., Fañanás, F. J., Flórez, J. *Topics Organomet. Chem.* **2004**, *13*, 59-121.

²³ (a) Tang, P. C., Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1132-1133. (b) Wulff, W. D., Yang, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7565-7567. (c) Wulff, W. D., Tang, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 434-436.

²⁴ (a) Camps, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1470-1472. (b) Dötz, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 587-608.

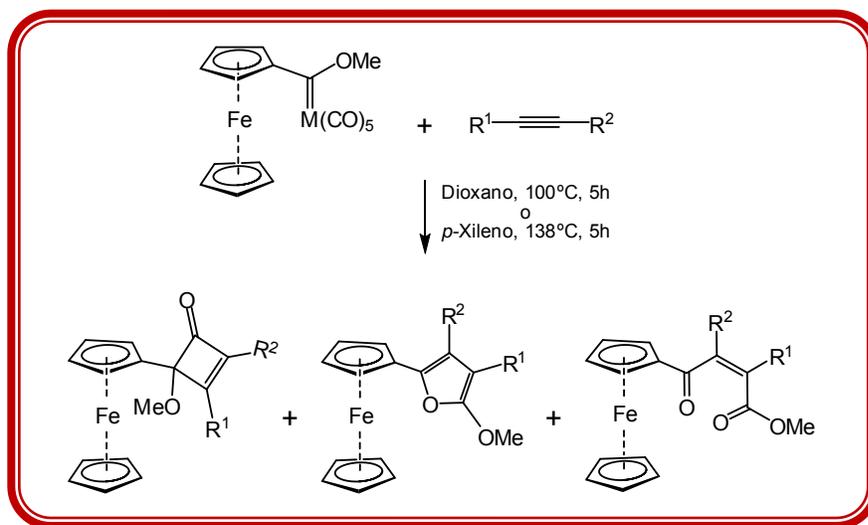
²⁵ Della Salla, G., Artillo, A., Ricart, Susagna, Spinella, A. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*(8), 1623-1627.

²⁶ Llunch, A. M., Jordi, L., Camps, F., Messeguer, A., Moretó, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*(22), 3021-3022.

²⁷ Barluenga, J., Andina, F., Fernández, M. A., García, P., Merino, I. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7352-7354.

Los agentes oxidantes más empleados para llevar a cabo la desmetalación oxidativa del carbeno son el *N*-óxido de piridina²⁸, el dimetilsulfóxido²⁹, el dimetildioxirano³⁰, el nitrato cérico amoniacal³¹, la mezcla sílica-aire³², entre otros.

Por otro lado, la combinación estructural de carbenos de Fischer con el fragmento ferrocénico conduce a la obtención de ferrocenilcarbenos de Fischer. Estos son moléculas heterobimetálicas que presentan características electrónicas especiales haciéndolos comportarse como un sistema donador-aceptor. La gran estabilidad del fragmento ferrocénico puede conferir propiedades físicas y químicas particulares al resto de la molécula. Las características antes mencionadas hacen que estas especies sean bastante atractivas para el desarrollo de metodologías de síntesis de compuestos novedosos. Uno de los trabajos de investigación que pone de manifiesto la especial reactividad de los ferrocenilcarbenos se trata de la modificación a la reacción de Dötz, en la cual el metoxiferrocenilcarbeno de cromo(0) y el difenilacetileno reaccionan para obtener un ferrocenilfurano. En esta reacción se observa la formación de productos atípicos en lugar del fenol esperado (Esquema 5).³³



Esquema 5. Formación de productos inesperados de la reacción de Dötz a partir de un Ferrocenilcarbeno de Fischer.

²⁸ Barluenga, J., Aznar, F., Barluenga, S., Fernandez, M., Martin, A., Garcia-Granada, S. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2280-2298.

²⁹ Ezquerro, J., Pedregal, C., Florez, J., Barluenga, J., García, S., Llorca, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *583*, 111-119.

³⁰ Gibert, M., Ferrer, M., Llunch, A. M., Sánchez-Baeza, F., Messeguer, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1591-1595.

³¹ Quayle, P., Rahman, S., Ward, E., Lucy, M., Herbert, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3801-3804.

³² Neidlein, R., Gurtler, S. *Synthesis.* **1995**, 325-329.

³³ (a) Dötz, K. H., Dietz, R., Neugebauer, D. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 1486-1490. (b) Zora, M., Ünsal-G. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4733-4735.

(c) Connor, J. A., Lloyd, J. P. *JCS. Dalton Trans.* **1972**, 1470-1476.

2. EL SELENIO Y SUS COMPUESTOS

Los métodos de química orgánica basados en selenio se han desarrollado rápidamente a lo largo de los últimos años y la química de los compuestos organoselenados es ahora una herramienta bastante útil en las manos de químicos sintéticos. Uno de los descubrimientos más importantes en la química de estos compuestos fue la eliminación de selenóxidos. Éste es un proceso versátil que se efectúa bajo condiciones suaves de reacción y que se ha empleado desde entonces para promover insaturaciones en las moléculas.³⁴ Tanto este calcógeno como sus compuestos organoselenados pueden presentar diferentes tipos de reactividad, pueden existir en forma de compuestos con un gran carácter nucleofílico o en forma de compuestos con carácter electrofílico; y en muchos casos, participan como catalizadores para favorecer un gran número de reacciones orgánicas.³⁵ Una década antes de que se empezaran a emplear los compuestos organoselenados para formar dobles enlaces, ya se había descubierto la adición regioespecífica de compuestos que contenían selenio electrodeficiente, del tipo RSeX, a olefinas.³⁶

2.1 EL SELENIO COMO NUCLEÓFILO

El fenilseleniuro de sodio (PhSeNa) ha sido el reactivo más empleado desde hace tres décadas como equivalente sintético de selenio nucleofílico que se puede obtener mediante distintos procedimientos.³⁷ Se ha observado que su nucleofilicidad es dependiente del método de generación.³⁸

³⁴ (a) Jones, D., Mundy, D., Whitehouse, R. *J. Chem. Soc. C.* **1970**, 86-87. (b) Walter, R., Roy, J. *J. Org. Chem.* **1971**, 26, 2561-2563.

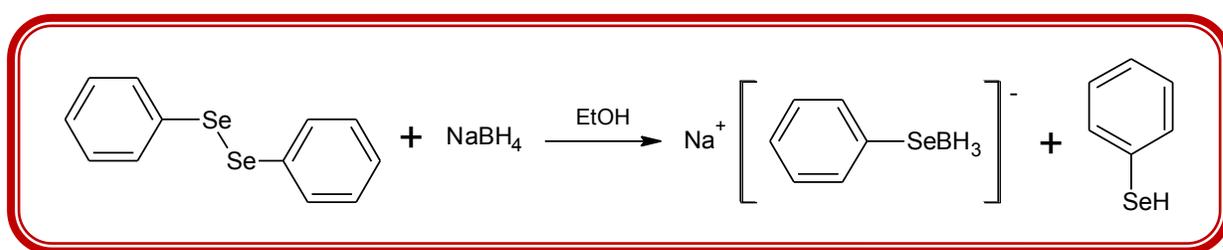
³⁵ Reich, H. J., Wollowitz, S. *Org. React.* **1993**, 44, 1-296.

³⁶ Hölzle, G., Jenny, W. *Helv. Chim. Acta.* **1958**, 41, 593-603.

³⁷ (a) Sharpless, K. B., Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2697-2699. (b) Sharpless, K. B., Young, M. W., Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1979-1982; (c) Grieco, P. A., Miyashita, M, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 15, 1869-1871; (d) Scarborough, R. M., Smith, A. B., *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4361-4364.

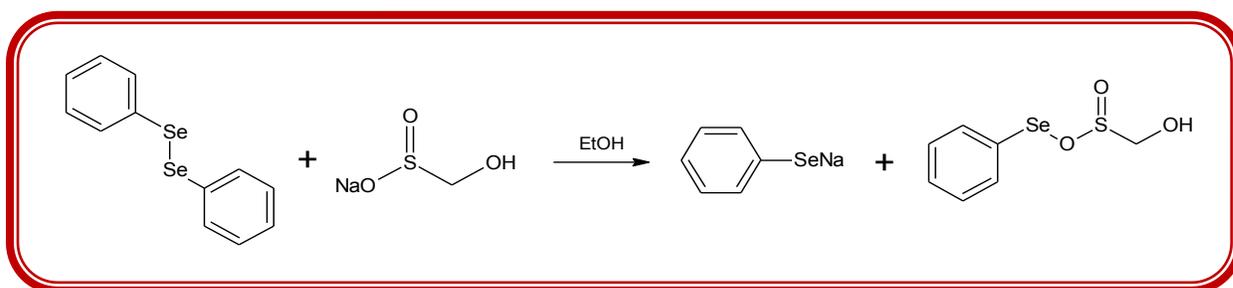
³⁸ Liotta, D., Markiewicz, W., Santieseteban, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4365-4369.

Si el diseleniuro de difenilo (Ph_2Se_2) se trata con NaBH_4 en etanol se observa la formación de una disolución transparente que contiene al complejo fenilselenoborato de sodio, NaPhSe-BH_3 , (Esquema 6) el cual es especialmente útil para la apertura de epóxidos, pero no lo suficientemente nucleofílico para la ruptura de un éster. Aparentemente la nucleofilicidad del anión PhSe^- , generado de esta manera, se encuentra comprometida por la formación del complejo con borano.



Esquema 6. Formación del complejo fenilselenoborato de sodio.

La reacción de reducción de Ph_2Se_2 con NaBH_4 es altamente exotérmica y libera grandes cantidades de hidrógeno. Esto la convierte en un método poco atractivo para la preparación a gran escala del fenilseleniuro. Una fuente más conveniente de PhSe^- en medio etanólico, parece ser la reacción de reducción de dicho diseleniuro con hidroximetansulfoxilato de sodio (Esquema 7).³⁹



Esquema 7. Formación de seleniuro por reducción con $\text{NaOSOCH}_2\text{OH}$.

³⁹ (a) Reich, H. J., Chow, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6638-6648. (b) Bird, M. L., Challenger, F. *J. Chem. Soc.* **1942**, 570-574.

Entre otros agentes reductores que se usan comúnmente para este fin se encuentra la hidracina,⁴⁰ el magnesio en metanol⁴¹, el yoduro de samario(II) en THF,⁴² el trietilborohidruro de litio en THF⁴³ y el monóxido de carbono en agua⁴⁴. Existen dos procedimientos generales para producir disoluciones no complejadas de PhSe^- en medio aprótico: (1) la reducción de Ph_2Se_2 con sodio o potasio elemental en THF y (2) la reducción del Ph_2Se_2 con hidruro de sodio o de potasio en THF.⁴⁵

A partir de lo anterior, se pueden hacer ciertas deducciones en relación a la reactividad de los PhSeM : (1) A mayor carácter iónico de las especies, mayor es su reactividad. Esto se justifica experimentalmente por la generación de altos rendimientos obtenidos con el PhSeNa en comparación con PhSeLi . (2) La nucleofilicidad de los compuestos de selenio es más efectiva en solventes apróticos que en solventes próticos. (3) Las especies que acomplejan selectivamente el contraión, incrementan la reactividad del anión.⁴⁶

2.2 COMPUESTOS ORGANOSELENADOS

Frecuentemente, se comparan los compuestos organosulfurados para racionalizar las de los compuestos selenados. Lo anterior no es del todo absurdo, considerando que la química de estos elementos es cualitativamente similar. Sin embargo, existen algunas características de los compuestos de selenio que hacen a este elemento más adecuado para las transformaciones sintéticas, como las diferencias significativas en cuanto a las fuerzas de enlace carbono-calcógeno.⁴⁷

⁴⁰ (a) Syper, L., Mlochowski, J. S. *1984*, 439. (b) Kondo, K., Murai, S. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3727-3730.

⁴¹ Günter, W. H. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 3929-3931.

⁴² Sekiguchi, M., Tanaka, H., Takami, N., Ogawa, A., Ryu, I., Sonoda, N. *Heteroat. Chem.* **1991**, 2, 427-432.

⁴³ Gladys, J. A., Hornby, J. L., Garbe, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 1204-1208.

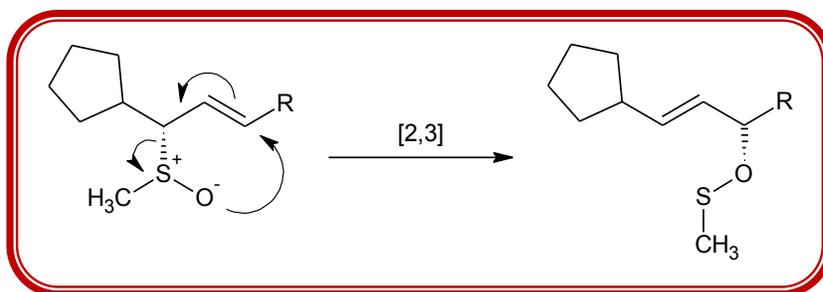
⁴⁴ (a) Nishiyama, Y., Katsuura, A., Negoro, A., Hamanaka, S., Miyoshi, N., Yamana, Y., Ogawa, A., Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3776-3780. (b) Nishiyama, Y., Hamanaka, S., Ogawa, A., Murai, S., Sonoda, N., *Synth. Commun.* **1986**, 16, 1059-1066. (c) Sonoda, N., Kondo, K., Nagano, K., Kambe, N., Morimoto, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19, 308-309.

⁴⁵ (a) Rosi, R. A., Peñéñory, A. B. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4580-4582. (b) Harvey, A. B., During, J. R., Morrissey, A. C. *J. Chem. Phys.* **1969**, 50, 4949-4961. (c) Shlyk, Y. N., Bogolyubov, G. M., Petrov, A. A. *Zh. Obshch. Khim.* **1968**, 38, 1199. (*CA* **1968**, 69, 58, 351t). (d) Syper, L., Mlochowski, J. *Tetrahedron.* **1988**, 44, 6119-6130. (e) Down, P., Kennedy, P. *Synth. Commun.* **1981**, 11, 935-941.

⁴⁶ Klayman, D. L., Scott, G. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95(1), 197-199.

⁴⁷ (a) Freudendahl, D. M., Shahzad, S. A., Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649-1664. (b) Reich, H. J. *En Oxidation of Organic Compounds, Part C*. W. Trahanovsky, Ed., Academic, NY. **1978**.

De acuerdo a la periodicidad química de estos elementos se observa que la fuerza de este enlace disminuye al descender en el grupo, es por eso que los procesos que involucran la ruptura de esta unión química ocurren a una velocidad mayor que los procesos para su formación. Las transposiciones sigmatrópicas [2,3] y las eliminaciones



Esquema 8. Transposición sigmatrópica [2,3] de sulfóxido.

syn son un claro ejemplo de este fenómeno (Esquema 8).⁴⁸

En este contexto, es de esperar que los selenoles y los aniones seleniuro

sean nucleófilos más potentes que las correspondientes especies sulfuradas. Esto hace que la formación del enlace C-Se sea un proceso relativamente simple. Los aniones seleniuro (Se^{2-} y RSe^-) son menos básicos que los iones sulfuros (S^{2-} y RS^-) y como se puede esperar, son mejores grupos salientes (Tabla 1).⁴⁹

Tabla 1. Capacidad relativa de los grupos salientes que contienen azufre y de selenio.

Reacción general:			
		$\xrightarrow[\text{EtOH, 25}^\circ\text{C}]{\text{EtONa}}$	+ Z:
Z	R = PhSO ₄		R = CN
PhSe-	10.4		10.0
PhNMe ₂	9.2		10.7
PhO-	8.9		8.2
PhS-	8.7		7.9
PhSO ₂ -	8.7		9.6
MeO-	6.1		6.3

⁴⁸ Murray, A. W. Sigmatropic Rearrangements: [2,3]-Migrations in *Organic Reaction Mechanisms*. John Wiley & Sons. 2001. Chapter 15. Molecular Rearrangements. p 512.

⁴⁹ Stirling, C. J. M. *Acc. Chem. Res* 1979, 12, 198-203.

De acuerdo con la Teoría de Pearson, los compuestos organoselenados tanto neutros como aniónicos parecen ser potentes nucleófilos blandos. Algunos reportes muestran la comparación de la nucleofilicidad de especies aniónicas, así el fenilseleniuro muestra mayor actividad que el metóxido (10^4 veces), que el yoduro (10^3 veces) y que el tiofenóxido (7 veces).⁵⁰

3. SELENOAMIDAS

Las selenoamidas son intermediarios útiles en muchas transformaciones sintéticas.⁵¹ Son en esencia bloques constructores para la preparación de muchos compuestos de importancia biológica.⁵² Se ha reportado que las selenoamidas son compuestos sólidos inestables que se decoloran bajo la exposición a la luz y lentamente se convierten en materiales resinosos.⁵³

En la literatura, se encuentran pocos informes de síntesis de selenoamidas y selenoureas en comparación con aquellos que comprenden los análogos azufrados, posiblemente debido a la inestabilidad que se menciona y a su difícil preparación. Sin embargo, se ha demostrado que estos compuestos pueden llegar a presentar estabilidad termodinámica dependiendo del número y de la naturaleza de sus sustituyentes. La estabilidad de las selenoamidas incrementa de acuerdo al número de sustitución: primaria > secundaria > terciaria.⁵⁴ Estos compuestos tienen un enlace C=Se adyacente a N que muestran una reactividad muy particular.⁵⁵

⁵⁰ Pearson, R. G., Sobel, H. Songsted, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 319-326.

⁵¹ (a) Ishihara, H., Koketsu *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8408-8409. (b) Idem. *Heteroatom Chem.* **2002**, *13*, 195-198.

⁵² (a) Murai, T. En *Topics in Current Chemistry*. Vol 251. Springer, GmbH. **2005**, 247-72. (b) Moore, J. En *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*. Katritzky, A. R. and Taylor R. J. K. Taylor (eds). Vol 5. Elsevier, Amsterdam. **2005**, 519-570. (c) Houghton, F. L. in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*. Vol. 5, Katritzky and Taylor, R. J. K. Elsevier, Amsterdam. **2005**. 571-581. (d) Purrello, G. *Heterocycles*, **2005**, *65*, 411-449.

⁵³ Colland-Charon, C., Renson, M. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1963**, *72*, 304.

⁵⁴ Devillanova, F. A. in *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspective in S, Se and Te*. Cambridge RSC. **2007**, 177-181.

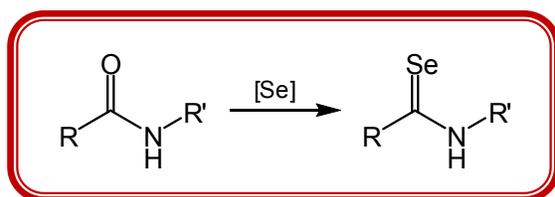
⁵⁵ (a) Koketsu, M., Ishihara, H. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *4*, 15-29.

Recientemente se ha descubierto la reactividad tipo carbenoide de las selenoamidas cuando se tratan con cobre en polvo; induciendo dimerización, inserción intramolecular y ciclopropanación.⁵⁶ Otro aspecto importante de las selenoamidas es su uso en la medicina. Muchos informes se encuentran disponibles en la literatura informando la actividad de las selenoamidas y sus derivados cuando diferentes líneas celulares son expuestas a estos compuestos.⁵⁷

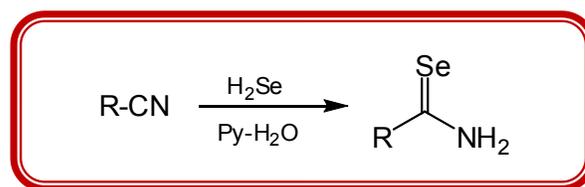
3.1 SÍNTESIS

Las selenoamidas primarias se preparaban inicialmente por la adición de H_2Se a RCN en bajos rendimientos (Esquema 9).⁵⁸ Actualmente se pueden preparar a partir de amidas por la reacción

con P_2Se_5 ⁵⁹ o con mezclas de fósforo rojo y selenio en reflujo con xileno. Sin embargo, estos procedimientos arrojan resultados desfavorables con rendimientos entre 4 y 17%.⁶⁰ Es por esta razón que se han desarrollado métodos con otros agentes selenantes con la intención producir los compuestos deseados a partir de amidas en



Esquema 10. Síntesis de selenoamida a partir de amida.



Esquema 9. Formación de selenoamida a partir de nitrilo.

mejores rendimientos. Dichos agentes incluyen al *tris*(trimetilsilil)monoselenofosfato de potasio, selenobenzoato de sodio, LiAlHSeH , NaHSe , Al_2Se_3 , $(\text{Me}_2\text{Al})_2\text{Se}$, $(\text{Et}_4\text{N})_2\text{WSe}_4$ y al reactivo de Se-Lawesson (Esquema 10).⁶¹

⁵⁶ Mitamura, T. *Org. Lett.* **2009**, 11(10), 2045-2048.

⁵⁷ (a) Vannelli, T. A., Dykman, A., de Montellano, P. R. O. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 12824-12829. (b) Hanouille, X., Wieruszkeski, J. M., Rousselot-Pailley, P., Landrieu, I., Lippens, G. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, 331, 452-458. (c) Vilcheze, C., Weisbrod, T. R., Chen, B., Kremer, L., Hazbon, M. H., Wang, F., Sacchetti, J. C., Jacobs, W. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, 49, 708-720. (d) Wentland, M. P., Sun, X., R., Cohen, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2547-2551.

⁵⁸ (a) Von Dechend, F. *Ber.* **1874**, 7, 1273. (b) Becker, W., Meyer, J. *Ber.* **1904**, 2550.

⁵⁹ Jensen, K. A., Nielsen, P. H. *Acta Chem. Scand.* **1966**, 20, 597-629.

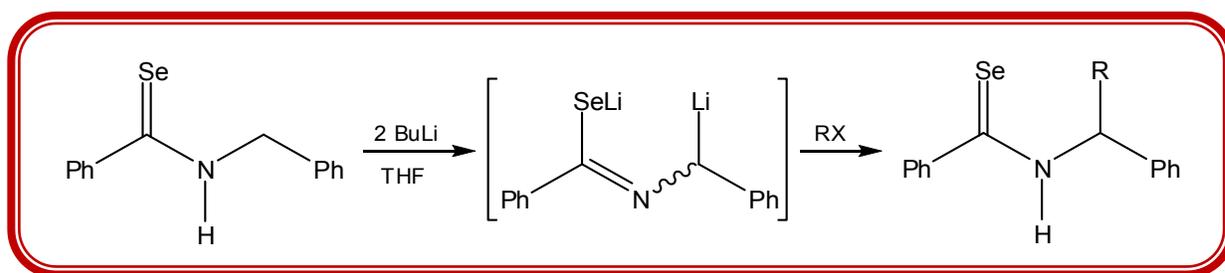
⁶⁰ Hallam, H. A., Jones, C. M. *J. Chem. Soc. A.* **1969**, 1033-1039.

⁶¹ (a) Cohen, V. I. *Synthesis.* **1978**, 668. (b) Ishihara, H., Koketsu, M., Fukuda, Y., Nada, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8408-8409. (c) Koketsu, M., Okayama, Y., Aoki, H., Ishihara, H. *Heteroatom. Chem.* **2002**, 13, 195-198.

Las selenoamidas terciarias, pueden ser preparadas en rendimientos moderados a partir del selenoéster con una amina secundaria. En esta reacción existe competencia por la pérdida de H_2Se , la formación del imidoéster y la formación de la selenoamida deseada y por lo tanto, disminuye el rendimiento de la reacción. Esto se puede evitar mediante el uso de sales de halogenuro de magnesio de aminas primarias o sales de iminio y producir las selenoamidas en mejores rendimientos.⁶²

3.2 REACTIVIDAD

Como ya se ha mencionado, el grupo selenocarbonilo presenta mayor reactividad que el correspondiente análogo sulfurado y oxigenado. Esta reactividad depende de la naturaleza del derivado mono o disustituido.⁶³ Se ha demostrado que la desprotonación de selenoamidas conduce a la formación de dianiones que pueden reaccionar con varios electrófilos para la obtención de selenoamidas sustituidas en posición α al nitrógeno (Esquema 11).⁶⁴



Esquema 11. Sustitución de selenoamida secundaria en posición α al nitrógeno

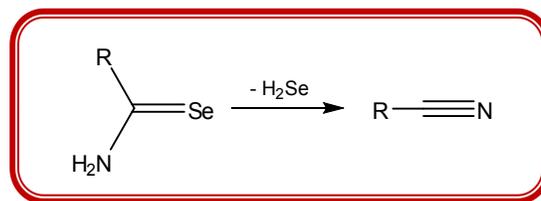
Se ha descrito que las selenoamidas son especies más estables que los selenoésteres correspondientes. Las selenoamidas primarias son menos estables que las secundarias o que las selenoamidas terciarias, debido a que pueden perder seleniuro de hidrógeno y producir nitrilos (Esquema 12).

⁶² (a) Cohen, V. I. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2645-2647. (b) Cava, M. P., Saris, L. E. *Chem. Commun.* **1975**, 617.

⁶³ Crabtree, R. H., Mingos, D. M. P. Selenium en *Comprehensive Organometallic Chemistry III*. Vol 9. Elsevier. **2007**. 487-92.

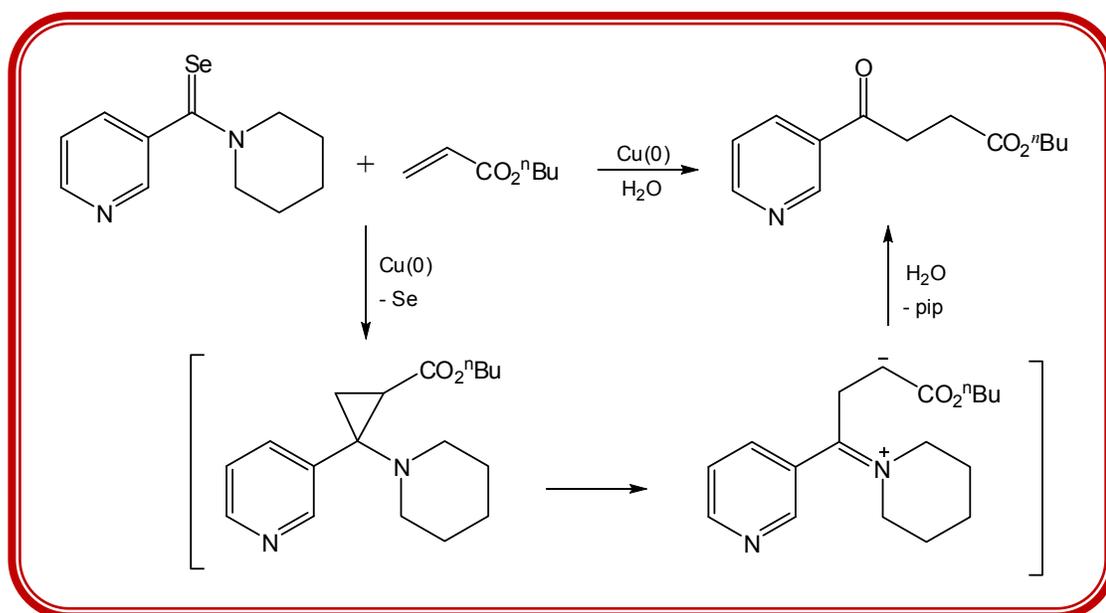
⁶⁴ Murai, T., Aso, H., Kato, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*(8), 1407-1049.

Las selenoamidas aromáticas primarias son moderadamente estables a temperatura ambiente bajo nitrógeno y al igual que las alifáticas, cuando se exponen al aire, se convierten lentamente en nitrilos, agua y selenio elemental.⁶⁵



Esquema 12. Formación de nitrilo a partir de selenoamida por pérdida de H_2Se .

Muy recientemente se reportó una reacción de ciclopropanación inducida por $Cu(0)$ de una gran variedad de olefinas electrodeficientes. Esta reacción involucra el proceso de deselenación de selenoamidas para la formación de aminociclopropanos. A pesar de que el mecanismo correspondiente no se conoce, una propuesta describe la formación de especies α -aminocarbenoides como intermediarios, esto podría evidenciar que la reactividad de las selenoamidas es de tipo carbenoide.⁶⁶ Los aminociclopropanos que se producen a partir de selenoamidas también son útiles intermediarios para la síntesis de compuestos 1,4-dicarbonílicos (Esquema 13).⁶⁷



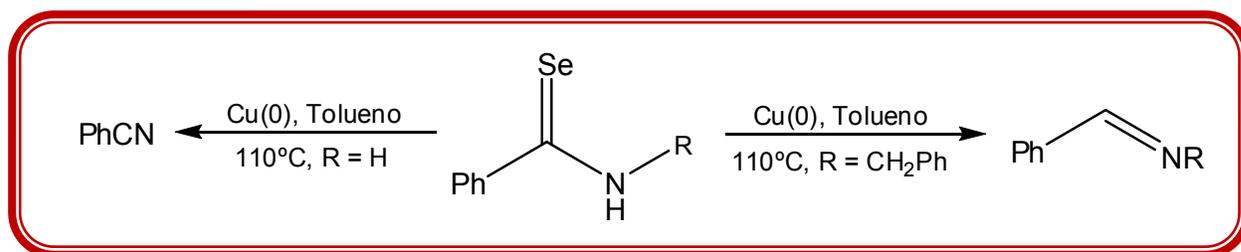
Esquema 13. Formación de compuesto 1,4-dicarbonílico a partir de selenoamida.

⁶⁵ Ogawa, A., Miyaje, J. I., Karasaki, Y., Murai, S., Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 384-386.

⁶⁶ Mitamura, T., Nomoto, A., Sonoda, M., Ogawa, A. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 9983-9988.

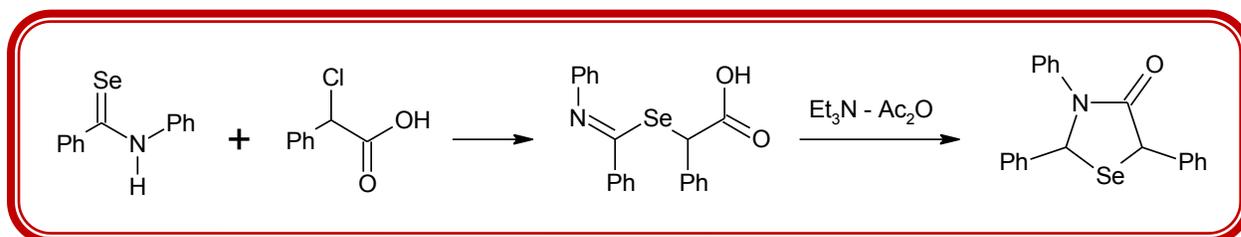
⁶⁷ (a) Brackmann, F., de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493-4537. (b) Methot, J. L., Dunstan, T. A., Mampreian, D. M., Adams, B., Altman, M. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1155-1159.

Las selenoamidas son moléculas candidatas para la investigación de las propiedades químicas de aquellos compuestos selenocarbonílicos que contienen un heteroátomo adyacente al C=Se.⁶⁸ Es conocido que a principios de los 90 se propuso un procedimiento de deselenación de compuestos selenocarbonílicos. De este modo se podían producir otros compuestos orgánicos como iminas y nitrilos a partir de selenoamidas (Esquema 14).⁶⁹



Esquema 14. Formación de imina y nitrilo a partir de selenoamida.

También es bien sabido que son bastante útiles como intermediarios para la formación de heterociclos y sus derivados: selenazoles, furanos, pirroles, tiofenos, piridazinas, entre otros (Esquema 15).⁷⁰ Así, los selenazoles y las selenazinas pueden ser obtenidos por la reacción de una selenoamida o selenourea con los nucleófilos apropiados. Las reacciones de selenoamidas primarias con α -halocetonas, con haluros de haloacilo o con cetonas, producen derivados de 1,3-selenazoles.



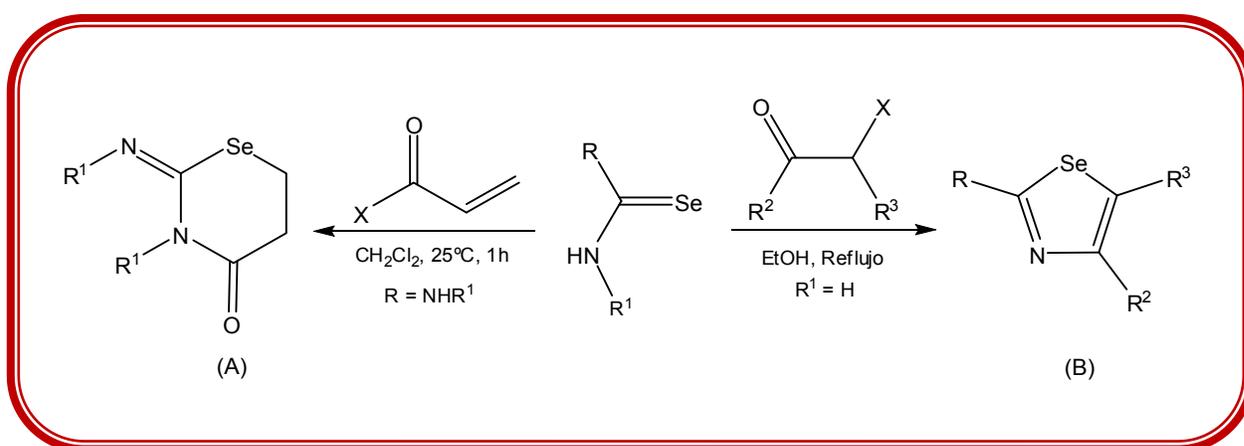
Esquema 15. Formación de heterociclo a partir de selenoamida.

⁶⁸ Koketsu, M., Tanaka, H., Ishihara, H. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 1260-1261.

⁶⁹ Sekiguchi, M., Ogawa, K., Kambe, N., Sonoda, N. *Chem. Lett.* **1991**, 20, 315-316.

⁷⁰ (a) Liebscher, J., Hartmann, H. *Synthesis*. **1976**, 521. (b) Liebscher, J., Hartmann, H. *Tetrahedron*. **1977**, 33, 731-734. (c) Cheeseman, G., Bird, C. W. En *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds. Pergamon, Oxford. **1984**, Vol. 4, 86. (d) Hassner, A. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M. Ed. Pergamon, Oxford. **1991**, Vol. 1, 541 (e) Liu, Y. G., Zhang, Y. M. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 8429-8437.

Los derivados de las 1,3-selenazinas pueden ser obtenidos por reacciones de selenoamidas primarias con cetonas α , β -insaturadas o con cloruro de malonilo.⁷¹ Las reacciones de selenoureas con cetonas, con haluros de haloacilo o con cloroacetnitrilo producen 1,3-selenazoles, considerando que con cloruro de acrililo produce 1,3-selenazinas (Esquema 16).⁷²



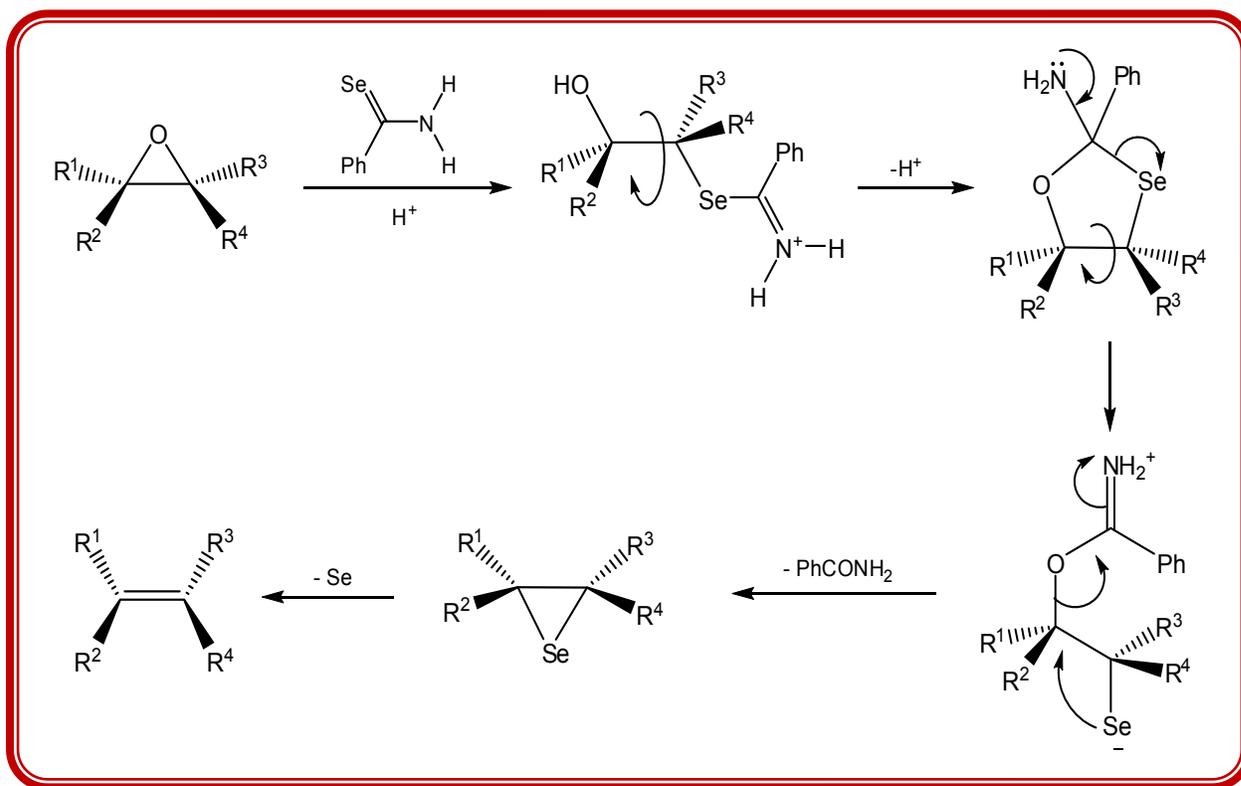
Esquema 16. Formación de derivados de (A) 1,3-selenazina y (B) 1,3-selenazol.

Otra aplicación de estos compuestos selenocarbonílicos ha sido su uso como agentes en la desoxigenación estereoespecífica de epóxidos. Esta reacción está catalizada en medio ácido y procede con retención de la configuración, probablemente por un intermediario cíclico (Esquema 17).⁷³

⁷¹ (a) Koketsu, M., Ishihara, H. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 175-85. (b) Koketsu, M., Imagawa, M., Mio, T., Ishihara, H. *J. Heterocyclic Chem.* **2005**, *41*, 783-785.

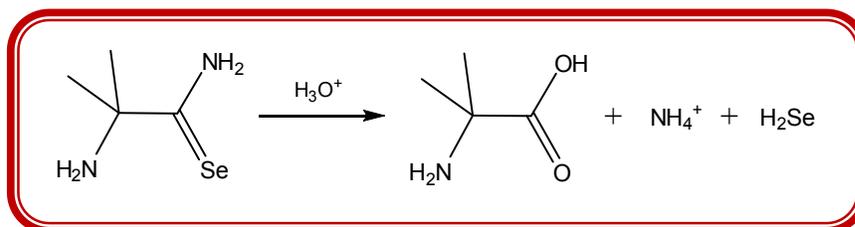
⁷² (a) Zhao, H. Yu, Q. S. *Chinese Chem Lett.* **2002**, *13*, 729-730. (b) Koketsu, M., Senda, T., Yoshimura, K., Ishihara, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1999**, 433-456. (c) Koketsu, M., Kanoh, K., Ando, H., Ishihara, H. *Heteroatom Chem.* **2006**, *17*, 88-92.

⁷³ Ogawa, A., Miyake, J. I., Murai, S., Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 669-672.



Esquema 17. Desoxigenación estereoespecífica de epóxido.

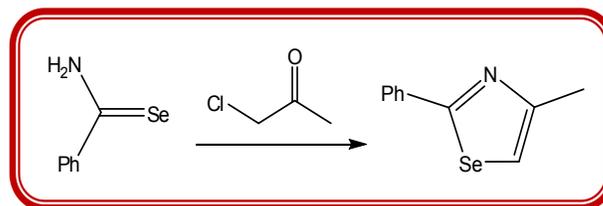
HIDRÓLISIS: Desde hace cuatro décadas se conoce que la hidrólisis de una selenoamida produce el ácido carboxílico correspondiente. Por ejemplo, la hidrólisis de la 2-amino-2-metilselenopropionamida conlleva al ácido 2-amino-2-metilpropiónico, a la sal de amonio y al seleniuro de hidrógeno (Esquema 18).⁷⁴



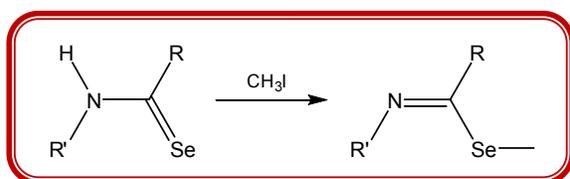
Esquema 18. Síntesis de α -aminoácido a partir de selenoamida.

⁷⁴ Asinger, F., Berding, H., Offermanns, H. *Monatsh. Chem.* **1968**, 99, 2072.

CICLIZACIÓN: Hace ya más de un siglo se conoce la reacción ciclización entre una selenoamida y una α -clorocetona. La reacción de condensación en condiciones bastante suaves de la selenobenzamida y la α -cloroacetona produce un derivado del heterociclo 1,3-selenazol (Esquema 19).⁷⁵



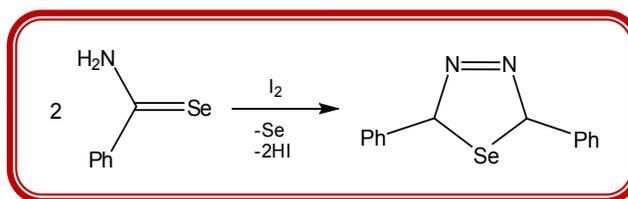
Esquema 19. Formación de 2-fenil-4-metil-1,3-selenazol a partir de la selenobenzamida.



Esquema 20. Alquilación de amida secundaria con yoduro de metilo.

ALQUILACIÓN: Las reacciones de alquilación y de acilación de selenoamidas ocurren rápidamente y con altos rendimientos en el átomo de selenio (Esquema 20).⁷⁶

OXIDACIÓN: Este proceso oxidativo en las selenoamidas primarias conduce generalmente a compuestos heterociclos. Por ejemplo, la benzamida produce selenadiazol cuando se trata con yodo (Esquema 21).⁷⁷



Esquema 21. Formación de selenadiazol mediante la oxidación de selenoamida primaria con yodo.

⁷⁵ Hoffmann, G. *Justus Liebigs Ann. Chim.* **1889**, 250, 294.

⁷⁶ (a) Maese, C. O., Walter, W., Mrotzek, H., Miryai, H. *Chem. Ber.* **1976**, 109, 956. (b) Mautner, H. G., Chu, S. H., Lee, C. M. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3671-3673.

⁷⁷ Becker, W., Meyer, J. *Ber.* **1904**, 2550.

4. ACTIVIDAD BIOLÓGICA

La química bioorganometálica proporciona nuevas herramientas para el control de interacciones con sistemas vivos. Los compuestos organometálicos ofrecen soluciones innovadoras para la química medicinal.⁷⁸ Recientemente, se han presentado en la literatura algunas investigaciones que informan nuevas alternativas para el tratamiento de diferentes patologías incluyendo el cáncer, basadas en conceptos de química bioorganometálica.⁷⁹

Frecuentemente se considera que los metales son sustancias tóxicas para los sistemas vivos. No obstante, la toxicidad de cualquier sustancia, incluyendo los metales, depende de la concentración en la que se encuentre dentro de un organismo. Paracelsus afirmaba que no hay sustancias tóxicas, solo hay dosis tóxicas: *dosis sola facit venenum*.

De hecho, sabemos que las metaloproteínas son estructuras polipeptídicas que se componen de metales, como las nitrogenasas y las enzimas citocromooxidasas, indispensables en muchos procesos biológicos. Cabe resaltar que muchas otras moléculas que contienen metales en su estructura son necesarias para el desarrollo de la vida. Por ejemplo, el cobalto está contenido en la vitamina B₁₂, y su deficiencia produce problemas hematológicos como anemia y macrocitosis. La vitamina B₁₂, la coenzima de la vitamina B₁₂ y la metilcobalamina fueron los primeros compuestos naturales que se describieron con un enlace C-M. Gracias a su importancia en la biología, el uso de metales está llegando a representar una gran promesa para la medicina.⁸⁰

⁷⁸ (a) Fish, R. H., Jaouen, G. *Organometallics*. **2003**, *22*, 2166-2177. (b) Metzler-Nolte, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1040-1043. (c) Timerbaev, A. R., Hartinger, C. G., Aleksenko, S. S., Keppler, B. K. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2224-2248. (d) Ott, I., Gust, R. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2007**, *340*, 117-126. (e) Sergeant, C. D., Ott, I., Sniady, A., Rheingold, A. L., *Org. Biol. Chem.* **2008**, *6*, 73-80.

⁷⁹ Nguyen, A., Vessières, A., Hillard, E. A., Top, S., Pigeon, P., Jaouen, G. *Chimia*. **2007**, *61*(11), 716-724.

⁸⁰ (a) Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* **1968**, *17*, 519. (b) Eschenmoser, A. *Science*. **1977**, *196*, 1410-1420. (c) Mulzer, J., List, B., Bats, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5512-5518. (d) Jaouen, G., Beck, W., McGlinchey, M. J. En *Bioorganometallics*. Ed. Jaouen Wiley-VCH. **2006**. p 1.

El primer compuesto organometálico en presentar actividad biológica fue el Salvarsan[®] que fue descubierto por Paul Ehrlich para el tratamiento de la sífilis.⁸¹ Al final del siglo XX, otro hallazgo renovó el interés en la química biomédica basada en metales, el descubrimiento del complejo de coordinación *cisplatino* por Rosenberg.⁸² Este complejo inorgánico mostró altos efectos tóxicos, sustancialmente en las células cancerígenas. No obstante, se han detectado ciertas limitaciones para su uso ya que el complejo presenta una estrecha ventana terapéutica y algunas células son resistentes contra el fármaco.

4.1 COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS EN LA MEDICINA

Los compuestos organometálicos, los cuales presentan un fuerte carácter covalente en el enlace C-M, generalmente son más estables que los complejos inorgánicos de coordinación.⁸³ Por ejemplo, se ha podido estudiar la química del ferroceno gracias a la robustez de su estructura molecular, además es relativamente pequeño, rígido y lipofílico, lo que le permite atravesar fácilmente las membranas celulares.⁷⁹ La estabilidad relativa de este tipo de compuestos en sistemas biológicos es otro argumento que justifica su aplicación como compuestos bioactivos.

La investigación de compuestos ferrocenílicos con actividad antibiótica (Figura 7) contra bacterias resistentes a la penicilina empezó hace cuatro décadas.⁸⁴ Simultáneamente, otros grupos de investigación desarrollaron un tratamiento para la anemia por deficiencia de hierro a base de derivados ferrocenílicos.⁸⁵

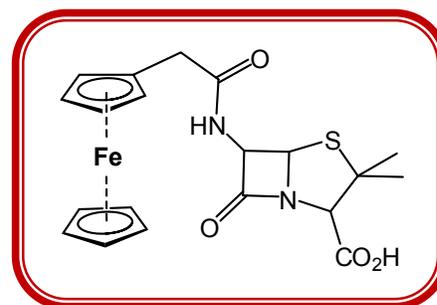


Figura 7. Estructura de la Ferrocenilpenicilina.

⁸¹ Ehrlich, P., Bertheim, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 756.

⁸² Rosenberg, B., VanCamp, L., Trosko, J. E. *Nature*. **1969**, 222, 385-386. (b) Rosenberg, B., VanCamp, L. *Cancer Res.* **1970**, 30, 1799-1802. (c) Rosenberg, B., VanCamp, L., Krigas, T. *Nature*. **1965**, 205, 698-699.

⁸³ Crabtree, R. H. En *The Organometallic Chemistry of the Transition Elements*. 4^o Ed. J. Wiley & Sons. New Jersey, **2005**.

⁸⁴ (a) Edwards, E. I., Epton, R. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 168, 259-272. (b) Idem. **1976**, 122, C49. (c) Idem. **1975**, 85, C23.

⁸⁵ Nesmeyanov, A. N., Bogomolova, L. G., Viltchevskaya, V., Palitsyne, N., Andrianova, I. USA Patent. 119356. **1971**.

Por su parte, el remplazo estructural de un sustituyente fenilo por una unidad de ferroceno (Figura 8) en la molécula de cloroquina[®], fármaco que se prescribe para el tratamiento de la malaria⁸⁶, potencia su actividad y resulta efectivo contra microorganismos que desarrollan resistencia.⁸⁷

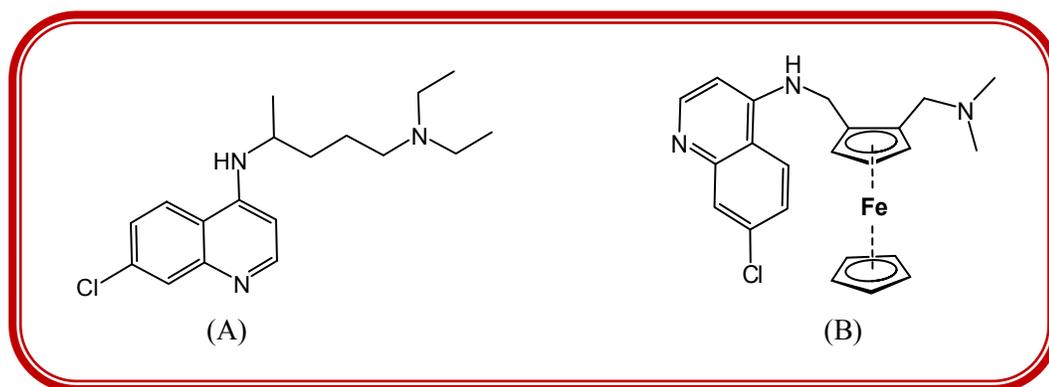


Figura 8. Estructuras químicas de la cloroquina (A) y de la ferrocina (B).

4.2 EL FERROCENO Y EL CÁNCER

A pesar de que el potencial anticancerígeno de los compuestos derivados del ferroceno ya había sido estudiado a finales de los años 70, este campo de investigación empezó a tener un gran auge hasta 1984, cuando se descubrió que algunas sales de ferricinio presentaban un efecto antitumoral.⁸⁸ A partir de esta observación, se propuso que los derivados del ferroceno deberían ser oxidados en el interior de las células mediante alguna de sus rutas metabólicas; y que tanto los derivados del ferroceno como del ferricinio podrían producir el efecto antiproliferativo.⁸⁹

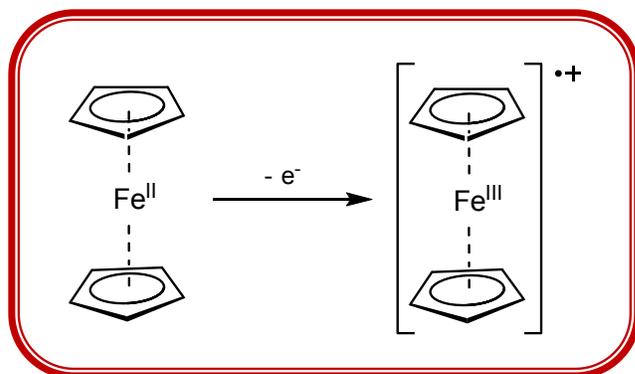
⁸⁶ Biot, C., Glorian, G., Maciejewski, L. A., Brocard, J. S. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3715-3718.

⁸⁷ (a) Heilmann, J. B., Hillard, E. A., Plamont, M. A., Pigeon, M., Jaouen, G., Vessières, A. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1716-1722. (b) Biot, C., Chavain, N., Dubar, F., Pradines, B., Trivelli, X., Brocard, J. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*(6), 845-854.

⁸⁸ Köpf-Meyer, P., Köpf, H., Neuse, W. *J. Cancer Res. Clin. Onc.* **1984**, *108*, 336.

⁸⁹ Neuse, E. W., Kanzawa, F. *Appl. Organomet. Chem.* **1990**, *4*, 19-26.

Algunos autores⁹⁰ han propuesto que el daño provocado al ADN es originado por radicales libres oxidantes. La molécula del ferroceno puede ser oxidada al catión radical ferricinio (Esquema 22) el cual puede catalizar la formación de O_2^- y radicales hidroxilo en la presencia de agua y de oxígeno.



Esquema 22. Formación del ion radical ferricinio.

Asimismo, se ha demostrado que estos radicales tienen influencia en la apoptosis y en el daño del ADN celular. Estos reportes muestran que con un diseño molecular cuidadoso de compuestos organometálicos se pueden desarrollar fármacos activos y

específicos contra cierta patología. Las propiedades redox del centro metálico son una herramienta útil que puede ser explotada para controlar la acción de los compuestos en los sistemas biológicos, sabiendo que el desequilibrio de alguno de los procesos o estados fisiológicos celulares de oxido-reducción, se asocia con muchas enfermedades, como el cáncer de mama.

Esta patología que afecta a una gran cantidad de mujeres es la causa principal de muerte en Europa mientras que en Estados Unidos ocupa el segundo lugar después del cáncer de pulmón.⁹¹ En México representa la segunda causa de muerte en las mujeres entre los 30 y los 54 años y afecta a todos los grupos socioeconómicos.⁹² Cada año se espera más de un millón de casos a nivel mundial y en términos de incidencia, una da cada ocho mujeres lo padece.⁹³

⁹⁰ (a) Osella, D., Ferrali, M., Zanello, P., Laschi, F., Fontani, M., Nervi, C., Cavigiolo, G. *Inorg. Chim. Acta.* **2000**, *306*, 42-48. (b) Tabbi, G., Cassino, C., Cavigiolo, G., Colangelo, D., Ghiglia, A., Vivano, I., Osella, D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5786-5796. (c) Tamura, H., Miwa, M. *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 1177-1178.

⁹¹ Jernal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Thun, M. J. *CA Cancer J. Clin.* **2007**, *57*, 43-66.

⁹² Knaul, F. M. *Reproductive Health Matters.* **2008**, *16*(32), 113-123.

⁹³ The American Cancer Society. <http://www.cancer.org>. (05/10/2009).

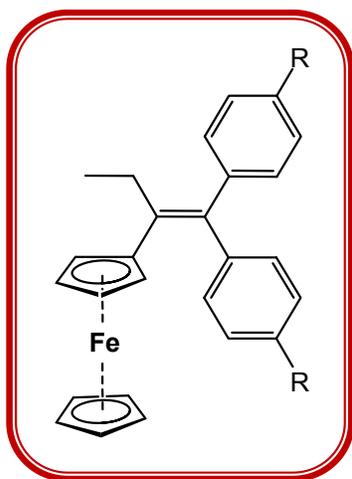


Figura 9. Estructura química general de un Ferrocifen.

En 1997, el grupo de investigación del Dr. Jaouen⁸ realizó la síntesis de algunos compuestos llamados “ferrocifenos” (Figura 9); ya que estos resultaron del acoplamiento entre el biovector hidroxitamoxifen y el ferroceno.⁹⁴ Estas moléculas fueron diseñadas para reunir la combinación de las propiedades antiestrogénicas del tamoxifén y del efecto citotóxico de los derivados del ferroceno con el fin de obtener nuevas ventajas en la terapéutica para el cáncer de mama.⁹⁵ Se ha propuesto este tipo de estructuras operan bajo un mecanismo de acción en los sistemas biológicos, el cual involucra procesos electroquímicos en el fragmento organometálico por su característica de actuar como un agente oxidante intramolecular aceptando electrones del esqueleto orgánico.⁹⁶

4.3 EL SELENIO Y EL CÁNCER

Algunos tipos de cáncer, enfermedad condicionada por el crecimiento anormal de diferentes tejidos, han mostrado tener buena respuesta al tratamiento por numerosos compuestos organoselenados.⁹⁷ Las células de un organismo generan una gran cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS) como metabolitos de compuestos oxigenados. Evidentemente, la exposición celular a estas especies reactivas es inevitable. Las ROS más comunes son los radicales superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y los radicales hidroxilo ($HO\cdot$) y causan la degeneración de biomacromoléculas induciendo estrés oxidativo. Se ha sugerido que estas especies se generan *in vivo* en la mitocondria celular de fagocitos, incluyendo los granulocitos y los monocitos/macrófagos. El oxígeno puede reaccionar con el óxido nítrico (NO) para generar otras ROS altamente tóxicas.

⁹⁴ Top, S., Tang, J., Vessières, A., Carrez, D., Provot, C., Jaouen, G. *Chem. Commun.* **1996**, 955-956.

⁹⁵ (a) Jaouen, G., Top, S., Vessières, A., Leclercq, G., Quivy, J., Jin, L., Criosy, A. *C. R. Acad. Sci. Paris.* **2000**, *Série IIc*, 89. (b) Top, S., Vessières, A., Cabestaing, C., LAios, I., Leclercq, G., Provot, C., Jaouen, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637*, 500-506. (c) Top, S., Vessières, A., Leclercq, G., Quivy, J., Tang, J., Vaissermann, J., Huché, M., Jaouen, G. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5223-5236.

⁹⁶ (a) Hillard, E. A., Vessières, A., Top, S., Pigeon, P., Kowalski, K., Huché, M., Jaouen, G. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 1315-1326. (b) Fan, F. W., Zhang, F., Bolton, J. L. *Chem. Res. Toxicol.* **2000**, *13*, 45-52.

⁹⁷ (a) Elion, G. B., Burgi, E., Hitchings, G. H. *J. Amer. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 411-414. (b) Jaffe, J. J., Mautner, H. G. *Cancer Res.* **1960**, *20*, 381.

De este modo resulta importante eliminar *in vivo* las fuentes de oxígeno dentro de la célula. Varias enzimas antioxidantes, incluyendo las superóxido-dismutasas (SODs), la catalasa y la glutatiónperoxidasa; y vitaminas antioxidantes (Vitaminas C y E) atrapan y eliminan directamente a las ROS. Una enzima antioxidante muy importante es la glutatión-peroxidasa que cuenta con el selenio como cofactor, la cual atrapa de manera efectiva y elimina tanto *in vitro* como *in vivo* al H₂O₂. Además, algunos estudios⁹⁸ han demostrado que compuestos selenados, como las selenoproteínas protegen a las células del estrés oxidativo.

Debido a lo anterior, algunos investigadores⁹⁹ consideraron la posibilidad de encontrar eficiencia de organoselenados para atrapar y eliminar las ROS. Desarrollaron así un estudio para determinar la actividad de selenoamidas para atrapar agentes oxidantes *in vitro*.¹⁰⁰ Como ya se ha mencionado anteriormente, la investigación de compuestos calcogenados se ha dirigido principalmente hacia los compuestos sulfurados y oxigenados, mientras que los reportes acerca de los compuestos de organoselenio se encuentran en menor proporción.

Todos estos compuestos se han logrado aislar de fuentes biológicas para estudiar y comparar su rol en los procesos fisiológicos. Esta exploración ha puesto de manifiesto la divergencia significativa que existe entre los compuestos selenados en procesos fisiológicos y sus análogos azufrados y oxigenados en sistemas vivos.¹⁰¹ A finales de los años 60 se halló que había una relación inversa entre los niveles del selenio en los campos de cultivo y el índice de mortalidad por cáncer en diferentes regiones de Estados Unidos.¹⁰² Otros estudios posteriores señalaron las correlaciones entre los niveles de selenio en sangre y la ocurrencia de tipos específicos de cáncer.¹⁰³

⁹⁸ (a) Rikisishi, H., *J. Bioenerg. Biomembr.* **2007**, *39*, 91-98. (b) Micke, O., Schomburg, L., Buentzel, J., Kisters, K., Moecke, R. *Molecules.* **2009**, *14*, 3975-3988.

⁹⁹ (a) Santos, D. B., Schiar, V.P.P., Ribeiro, M.C.P., Schwab, R.S., Meinerz, D.F., Allebrandt, J., Rocha, J.B.T., Nogara, C.W., Aschner, M., Barbosa, N.B.V. *Mutation Res.* **2009**, *676*, 21-26. (b) Wakabayashi, T., Spodnik, J.H. *Folia Morphol.* **2000**, *59*(2), 61-75.

¹⁰⁰ Takahashi, H., Nishina, A., Kimura, H., Motoki, K., Koketsu, M., Ishihara, H. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2004**, *23*, 207-211.

¹⁰¹ Reilly, C. Selenium in Health Disease. En *Selenium in Food & Health*. Springer, NY. **2006**. 111-157.

¹⁰² Shamberger, R.J., Frost D.V. *Can. Med. Assoc. J.* **1969**, *100*, 682.

¹⁰³ Schrauzer, G.N. En *Selen: Neue Entwicklungen aus Biologie, Biochemie und Medizin*, 3rd ed.; Barth: Heidelberg, Ger. **1998**.

A partir de estos resultados, muchos proyectos se han dirigido a la síntesis de compuestos con la posibilidad de encontrar actividad contra esta patología. Al mismo tiempo se han efectuado estudios epidemiológicos que relacionan el aporte dietético del selenio en las poblaciones y la incidencia de algún tipo de cáncer.

El primer reporte conocido del uso del selenio para el tratamiento de cáncer fue realizado por Walker y Klein,¹⁰⁴ quienes describieron el éxito del tratamiento en un paciente con cáncer lingual mediante la inyección directa de seleniuro de sodio en el tumor. Posteriormente, muchos compuestos mostraron ser capaces de afectar el desarrollo de una variedad de tumores en modelos animales.¹⁰⁵ Estos efectos citotóxicos también fueron investigados *in vitro* usando cultivos de células cancerígenas, y los resultados fueron similares.¹⁰⁶ En estas pruebas de actividad biológica se emplearon muestras tanto de compuestos orgánicos como de compuestos inorgánicos y los resultados demostraron que no todos los compuestos de selenio presentan actividad anticarcinogénica. Sin embargo, aquellos compuestos que sí la presentaron, detuvieron el crecimiento de las células malignas y redujeron la inducción de carcinogénesis en los cultivos celulares y experimentos animales.¹⁰⁷

¹⁰⁴ Walker, C. H., Klein, F. *Am. Med. J.* **1915**, 628-629.

¹⁰⁵ Medina, D., Shepherd, F. S. *Can. Lett.* **1984**, 24(2), 227-234. (b) Medina, D. *Int. J. Toxicol.* **1986**, 5, 21-27.

¹⁰⁶ (a) Poirier, K. A., Milner, J. A. *J. Nutr.* **1983**, 113(11), 2147-2154. (b) Watrach, A. M., Milner, J. A. *Can. Lett.* **1984**, 25(1), 41-47.

¹⁰⁷ Combs, G. F., Gray, W. P. *Pharmacol. Ther.* **1998**, 79, 179-192.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Desarrollar una metodología eficiente de formación de ferrocenoselenoamidas en un número reducido de etapas de síntesis y una vez obtenidas, evaluar su posible actividad citotóxica.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Sintetizar, purificar y caracterizar, mediante técnicas convencionales, una serie de aminocarbenos que se empleen como materia prima para la obtención de compuestos selenocarbonílicos.
- Implementar y optimizar una metodología de síntesis que involucre la desmetalación seleniurativa de carbenos de Fischer con borohidruro de sodio como la etapa más importante de la estrategia de síntesis para la obtención de compuestos selenocarbonílicos en rendimientos elevados bajo condiciones suaves y tiempos cortos de reacción.
- Aprovechar las propiedades estereoelectrónicas del sustituyente ferrocenilo para inducir y modificar la reactividad de los productos sintetizados, así como para favorecer la respuesta de líneas celulares de cáncer humano frente a los compuestos sintetizados.
- Comprobar la posibilidad de que los compuestos selenocarbonílicos obtenidos presenten actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares de cáncer humano y con base a los resultados obtenidos, hacer las modificaciones estructurales para potenciar dicha actividad.

IV. HIPÓTESIS

- Si los ferrocenilaminocarbenos de Fischer sufren reacciones de desmetalación oxidativa para formar amidas, y sabiendo que algunos derivados ferrocénicos y selenados han producido resultados prometedores en bioensayos, se esperaría generar de manera eficiente, a partir de una reacción de desmetalación seleniurativa, una familia ferrocenoselenoamidas con potencial actividad citotóxica dependiente de la combinación estructural de componentes moleculares.

V. PARTE EXPERIMENTAL

5. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

El análisis espectroscópico por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se efectuó en un espectrómetro JEOL ECLIPSE 300+, empleando CDCl_3 como solvente y TMS como referencia interna. La espectroscopia por infrarrojo se efectuó en un espectrómetro Perkin-Elmer 283 B y 1420. El análisis espectrométrico de masas se efectuó por dos métodos: por el método de Bombardeo Rápido de Átomos (FAB^+) y por el método de Impacto Electrónico (IE^+). El método por FAB^+ se realizó en el espectrómetro JEOL JMS SX 102a operado a un voltaje de aceleración de 10 kV. Las muestras se obtuvieron de una matriz de alcohol nitrobenzílico usando átomos de Xenon a 6 keV; mientras que el IE^+ se realizó en el espectrómetro JMS-AX505 HA operado en el modo iones positivos. Las condiciones de adquisición fueron: temperatura de fuente de iones a 230°C , energía de ionización de 70 eV, corriente de emisión $0.14\ \mu\text{A}$ corriente de ionización $100\ \mu\text{A}$. Las mediciones por FAB^+ se llevaron a cabo a una resolución de 10,000 empleando barridos de campos eléctricos y como material de referencia: iones de polietilenglicol. Los puntos de fusión se midieron en el aparato Mel-Temp II y se reportaron sin corregir.

El análisis por difracción de rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un difractómetro Brüker Smart Apex CCD con detector del área de radiación monocromática de Mo K α (0.71073 Å). La resolución estructural de los compuestos se realizó por métodos directos mediante el programa SHELXS-97 y refinada por el método de mínimos cuadrados (Full matrix least-squares F^2). Las distancias interatómicas se expresan en amstrongs (Å) y los ángulos en grados ($^{\circ}$).¹

6. PRUEBAS DE CITOTOXICIDAD

Las líneas celulares humanas de cáncer de colon (HCT-15), de adenocarcinoma de pulmón (SKLU-1), de cáncer de mama, (MCF-7), de leucemia (K-562 CML), de cáncer de glía de sistema nervioso central (U-251 Glio), y de cáncer de próstata (PC-3) fueron proporcionadas por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos de América el cual estableció el protocolo para determinar la actividad citotóxica de los compuestos.² Todas las células se sembraron en el medio de cultivo RPMI-1640 enriquecido con suero fetal de bovino al 10%, una disolución 2 mM de L-glutamina, una disolución de penicilina G (100 IU/mL), una disolución de sulfato de estreptomicina de (100 μ g/mL), una disolución de anfotericina B (0.25 μ g/mL) y una disolución de aminoácidos no esenciales al 1% marca Gibco[®]. Todas las células se incubaron a 37°C bajo atmósfera húmeda y al 5% de CO₂. La viabilidad de las líneas celulares para ser empleadas en los experimentos de citotoxicidad excede el 95% como se puede confirmar mediante la prueba de azul de tripano. Las disoluciones de los compuestos probados se realizaron en alcohol etílico. Disoluciones de ácido tricloroacético al 50% y ácido acético al 1% se emplearon como fijadores. Se empleó Doxorubicina[®] como control positivo y suspensiones de concentraciones celulares idénticas a las empleadas a los ensayos sin exposición a los compuestos fijadas con ácido tricloroacético y tratadas bajo las mismas condiciones, como controles-blancos. La absorción se determinó a 515 nm empleando lectores de ELISA marca Bio-Tex[®]. Los valores de absorción se reportan como un valor promedio expresado como porcentaje relativo a los controles.

¹ (a) Sheldrick, G. M. SHELXL-97. *Program for Refinement of Crystal Structures*. University of Geottingen, Germany. 1997. (b) Altomare, G., Cascarano, C., Giacovazzo, A., Guagliardi, A., Burla, M.C., Polidori, G., Canalli, M. *J. Appl. Cryst.* 1994, 27, 435.

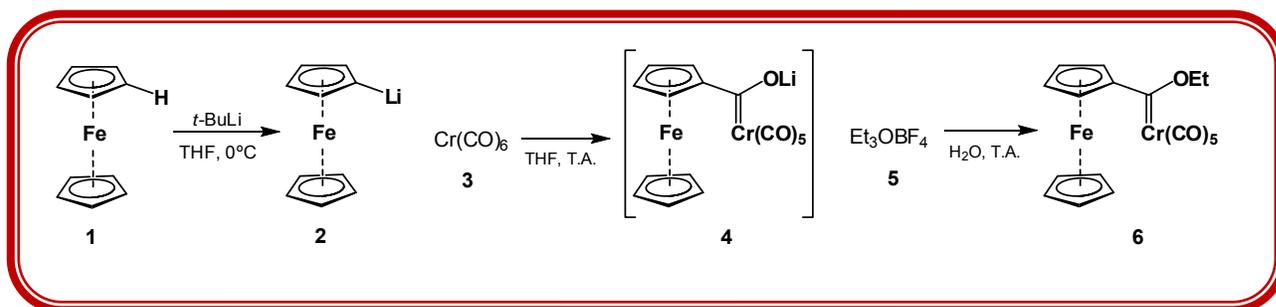
² Monks, A., Scudeiro, D., Skehan, P., Shoemaker, R., Paul, K., Vistica, D., Hose, C., Langley, J., Cronis, P., Vaigro-Wolff, A., Gray, M., Campbell, H., Mayo, J., Boyd, M. *J. Natl. Cancer Inst.* 1991, 38, 757-766.

7. MATERIALES Y REACTIVOS

Todos los reactivos fueron obtenidos de proveedores comerciales y fueron usados sin purificar: selenio en polvo (100 mesh, 99.5+%, Aldrich), borohidruro de sodio (polvo, 98%, Aldrich), ferroceno (98%, Aldrich), *tert*-butil-litio (1.7M en pentano, Aldrich), tetrafluoroborato de trietiloxonio (>97%, Fluka), 2-aminoetanol (>99%, Aldrich) (3-amino-1-propanol (Sigma), 1-amino-2-propanol (93%, Aldrich), 4-amino-1-butanol (98%, Aldrich), 2-amino-1-feniletanol (98%, Aldrich). Las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno en material de vidrio limpio y seco. El THF se destiló de una disolución de sodio-benzofenona bajo atmósfera de nitrógeno. Las columnas cromatográficas se prepararon con alúmina y gel de sílice marca Merck (70-230 mesh) empleando mezclas de hexano/acetato-de-etilo, en diferentes proporciones, como eluyente.

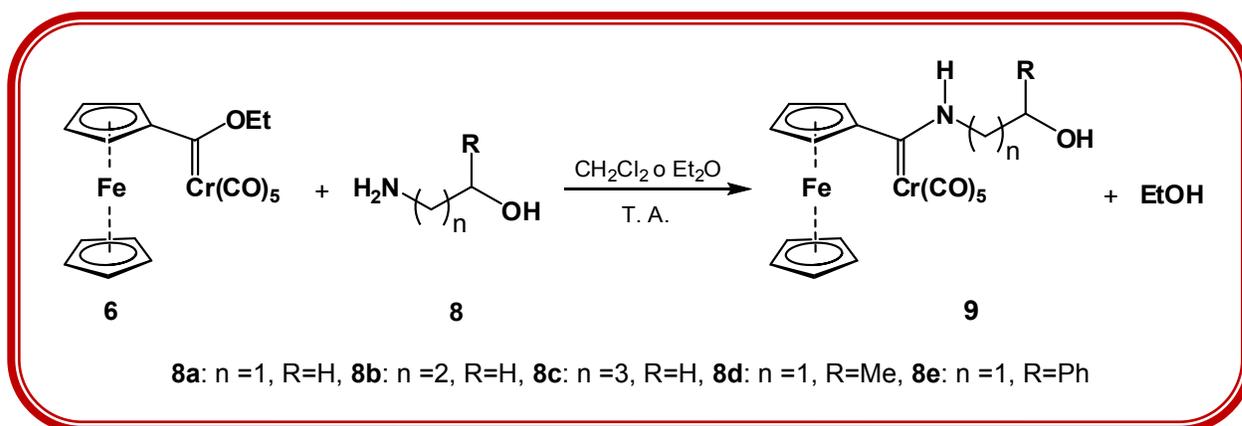
8. SÍNTESIS DE MATERIAS PRIMAS

La primera etapa de la estrategia de síntesis planteada para este proyecto fue la obtención del [(Etoxi)(ferrocenil)metiliden]pentacarbonilcromo(0) **6** mediante la metodología propuesta por el grupo de investigación del Dr. López-Cortés.³ De acuerdo a esta propuesta, se forma el anión del ferroceno bajo la forma de ferrocenil litio **2** a partir de **1** y de *t*-BuLi a 0°C en THF anhidro. Éste se hace reaccionar con el carbonilo metálico **3** y con una posterior alquilación con **5** a temperatura ambiente, se obtiene el complejo deseado en buenos rendimientos (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesis del [(Etoxi)(ferrocenil)metiliden]pentacarbonilcromo(0).

La purificación del compuesto se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice como fase estacionaria y hexano como fase móvil. Al final se obtuvo un sólido morado cristalino en un 80% de rendimiento y de punto de fusión de 130-131°C. De la misma manera, los aminocarbenos **9a** y **9b**, fueron sintetizados y purificados siguiendo el procedimiento reportado por nuestro grupo de investigación (Esquema 23a). Éstos se obtienen como sólidos cristalinos de color naranja en un rendimiento del 99% y de punto de fusión 84-85°C y 116-117°C, respectivamente.

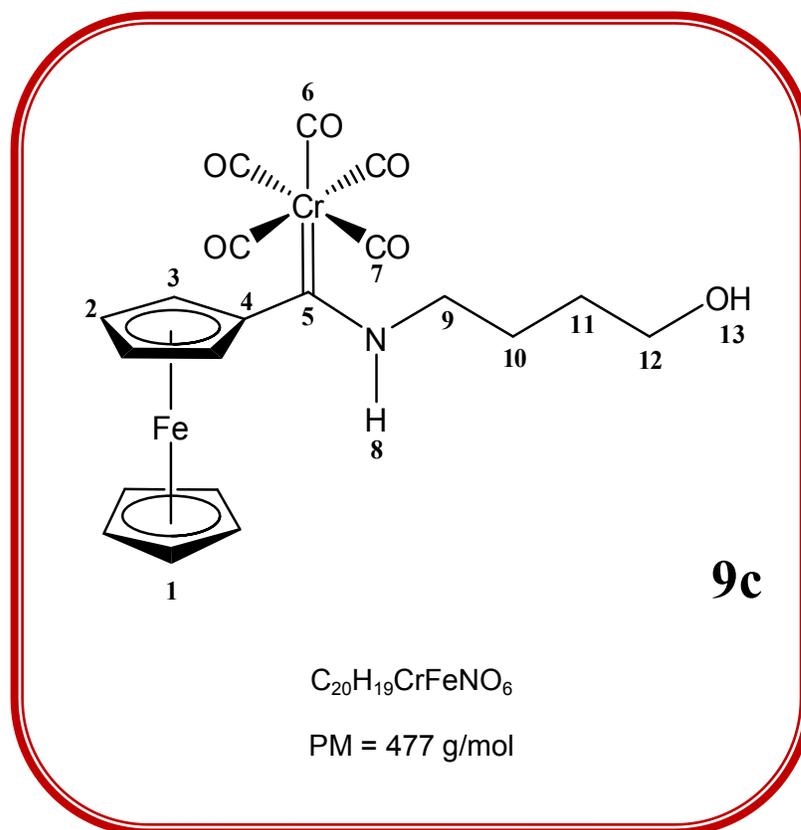


Esquema 24. Síntesis de [(Ferrocenil)(hidroxialquilamino)metiliden]pentacarbonilcromo(0).

Una vez preparados los complejos, se caracterizaron mediante las técnicas convencionales que incluyen la espectroscopia de infrarrojo, la espectrometría de masas y, la espectroscopia por resonancia magnética nuclear de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. Para el caso del etoxicarbeneo **6**, y los aminocarbenos **9a** y **9b**, los resultados de los estudios espectroscópicos de caracterización fueron idénticos a los reportados en la literatura.³

³ López-Cortés, J. G., Contreras de la Cruz, L. F., Ortega-Alfaro, M. C., Toscano, R. A., Álvarez-Toledano, C., Rudler, H. J. *Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2229-2237.

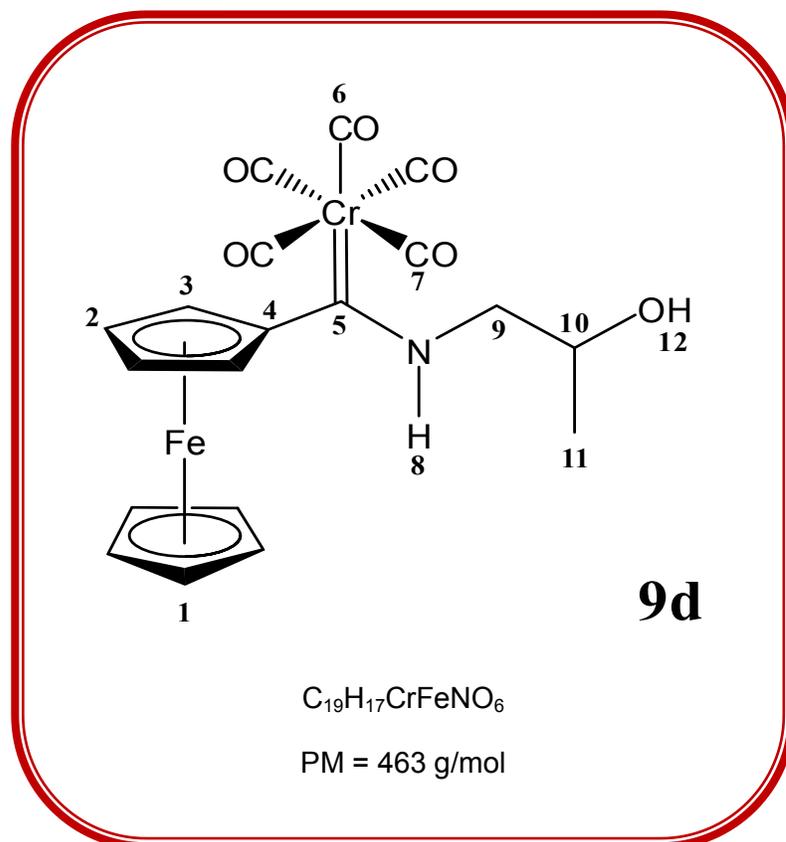
[(FERROCENIL)(4-HIDROXIBUTILAMINO)METILIDEN]PENTACARBONILCROMO(0)



Reactivo	Cantidad	mmol	Producto
6	0.55 g	1.27	Después de 1 h de reacción, se obtiene 0.59 g (97%) de 9c , un producto aceitoso de color rojo-naranja.
8c	0.3 mL	3.23	

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1.87 (m, 4H, H_{10} y H_{11}), δ 2.20 (s, 1H, H_{13}), δ 3.78 (s, 2H, H_9), δ 4.07 (m, 2H, H_{12}), δ 4.18 (s, 5H, H_1), δ 4.49 (d, 4H, H_2 y H_3), δ 9.55 (s, 1H, H_8). **RMN de $^{13}C\{^1H\}$ (75 MHz, $CDCl_3$, ppm):** δ 26.8 (C_{10}), δ 29.6 (C_{11}), δ 52.8 (C_9), δ 62.2 (C_{12}), δ 68.9 (C_2), δ 69.3 (C_1), δ 70.6 (C_3), δ 98.0 (C_4), δ 218.3 (C_7), δ 224.0 (C_6), δ 267.0 (C_5). **IR (Sol- CH_2Cl_2 , ν_{max}/cm^{-1}):** 3318 (OH), 2938 (NH), 2051 (CO), 1908 (CO). **EM (IE^+ , m/z, %):** [M^{++}] 477 (0%), [$M^{++}-2CO$] 421 (12%), [$M^{++}-5CO$] 337 (41%), [$M^{++}-Cr(CO)_5$] 285 (48%), [$FcCH_2OH$] $^+$ 214 (66%), [Fc] $^+$ 186 (52%), [$CpFe$] $^+$ 121 (68%).

[(FERROCENIL)(2-HIDROXIPROPILAMINO)METILIDEN]PENTACARBONILCROMO(0)

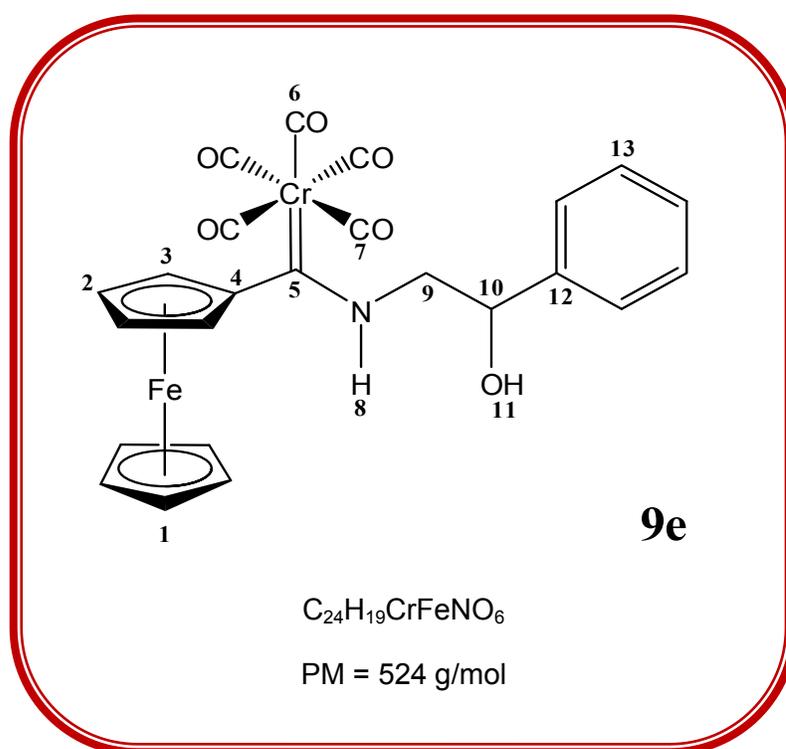


Reactivo	Cantidad	mmol	Producto
6	0.9 g	1.15	Se obtiene 0.52 g (97%) de 9d después de 15 min, un producto sólido de color rojo-naranja. Pf: 84-86°C.
8d	0.9 mL	11.5	

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 1.44 (d, 3H, H_{11}), δ 3.81 (q, 1H, H_{10}), δ 4.24 (s, 7H, H_1 y H_9), δ 4.47 (d, 4H, H_2 y H_3), δ 9.99 (s, 1H, H_8). **RMN de $^{13}C\{^1H\}$ (75 MHz, $CDCl_3$, ppm):** δ 21.5 (C_{11}), δ 31.1 (C_9), δ 58.9 (C_{10}), δ 68.6 (C_2), δ 69.6 (C_1), δ 70.1 (C_3), δ 99.1 (C_4), δ 217.9 (C_7), δ 223.6 (C_6), δ 271.0 (C_5). **IR (KBr, ν_{max}/cm^{-1}):** 3543 (OH), 3264 (NH), 2053 (CO), 1895 (CO). **EM (FAB $^+$, m/z , %):** [M^{++}] 463 (23%), [$M^{++}-CO$] 435 (19%), [$M^{++}-2CO$] 407 (30%), [$M^{++}-3CO$] 379 (36%), [$M^{++}-4CO$] 351 (79%), [$M^{++}-5CO$] 323 (100%), [$M^{++}-Cr(CO)_5+1$] 272 (47%).

[(FERROCENIL)(2-FENIL-2-HIDROXIETILAMINO)METILIDEN]PENTACARBONILCROMO(0)

PROCEDIMIENTO: A una disolución de 0.32 g de **8e** en éter etílico (10 mL) se adiciona a temperatura ambiente 0.5 g (1.15 mmol) de **6**. Se mezcla para homogeneizar durante 5 min y se adicionan 0.1 g (4.6 mmol) de NaH a la misma temperatura. Se hacen dos lavados con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evapora al vacío y el producto se purifica por cromatografía de alúmina empleando mezclas de hexano-diclorometano como eluyente para resultar en 0.6 g (99%) de **9e**, sólido rojo-naranja.

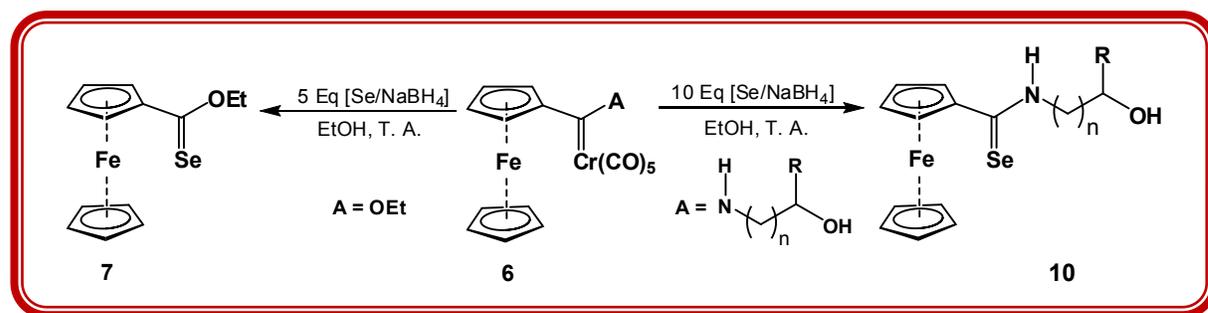


RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 3.03 (s, 1H, H₁₁), δ 4.20 (s, 5H, H₁), δ 4.24 (m, 2H, H₉), δ 4.46 (d, 4H, H₂ y H₃), δ 5.14 (s, 1H, H₁₀), δ 7.49 (s, 5H, H₁₃), δ 9.97 (s, 1H, H₈). **RMN de ¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 31.0 (C₉), δ 59.1 (C₁₀), δ 68.6 (C₂), δ 69.6 (C₁), δ 70.1 (C₃), δ 98.8 (C₄), δ 126.0 (C₁₂), δ 128.6 (C₁₃), δ 217.9 (C₇), δ 223.5 (C₆), δ 271.7 (C₅). **IR (Película, ν_{max}/cm⁻¹):** 3559 (OH), 3246 (NH), 2051 (CO), 1910 (CO). **EM (FAB⁺, m/z, %):** [M⁺] 525 (4%), [M⁺-CO] 497 (4%), [M⁺-2CO] 469 (4%), [M⁺-3CO] 441 (13%), [M⁺-4CO] 413 (39%), [M⁺-5CO] 385 (100%), [M⁺-Cr(CO)₅+1] 334 (14%). **Pf:** 105-108°C.

9. SINTESIS DE COMPUESTOS SELENOCARBONÍlicos

PROCEDIMIENTO GENERAL

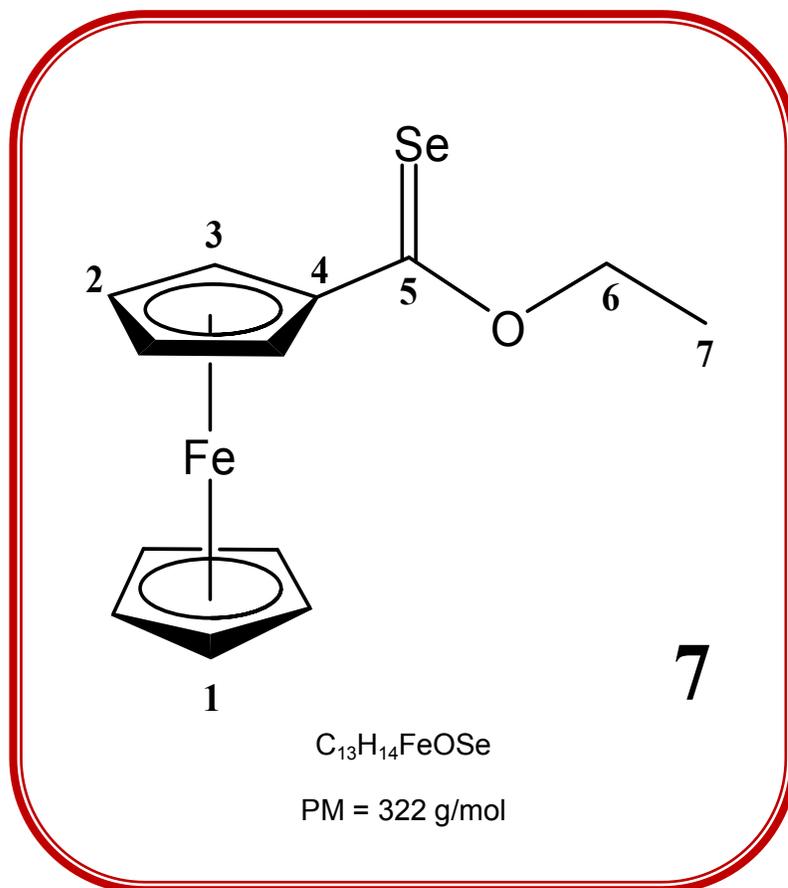
En un matraz balón de 50 mL bajo atmósfera de nitrógeno, se hace una suspensión etanólica equimolar de NaBH_4 y Se a 0°C . Se deja reaccionar por 5 min a esa temperatura y 30 min a temperatura ambiente. Dicha mezcla se transfiere mediante una cánula a una disolución etanólica de carbeno que se encuentra en defecto respecto a la mezcla selenante 1:5 para el selenoéster **7** y 1:10 para las selenoamidas **9** (Esquema 25).



Esquema 25. Síntesis de compuestos selenocarbonílicos **7** y **10**.

La mezcla se deja en agitación constante por 30 min. Concluido este tiempo, el contenido del matraz se concentra en rotavapor para eliminar el etanol de la suspensión. Finalmente, se extrae con diclorometano y se hacen dos lavados con agua. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y el solvente se evapora en rotavapor. El sólido que se obtiene se purifica en cromatografía en columna de alúmina empleando mezclas de hexano y acetato de etilo como fase móvil.

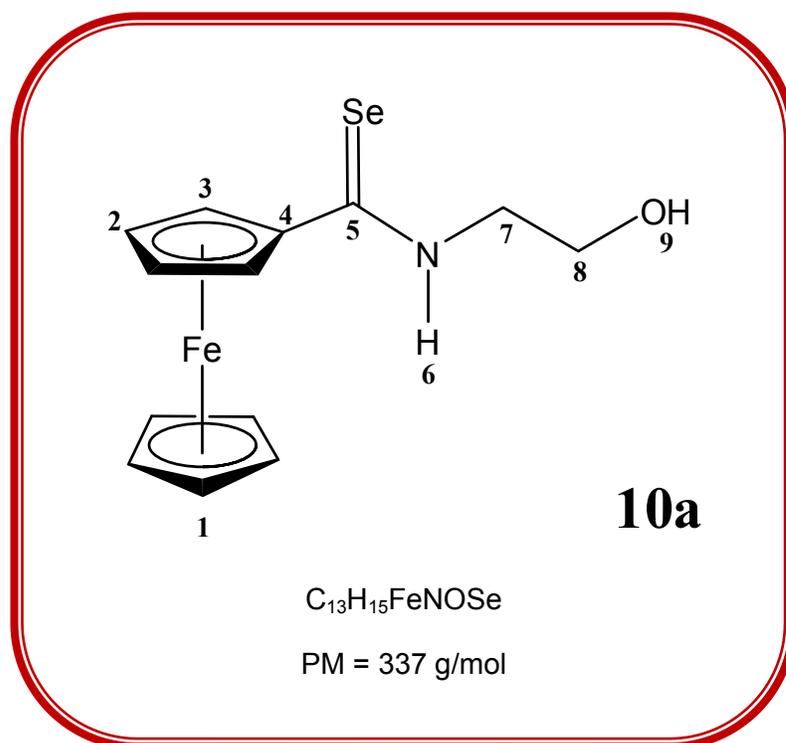
FERROCENOSELENOATO DE ETILO



Reactivo	Cantidad	mmol	Producto
6	0.30 g	0.69	Se obtienen 0.13 g (60%) de 7 , sólido de color morado y de olor desagradable. Pf : 63-65° C.
Se	0.27 g	3.45	
NaBH₄	0.13 g	3.45	

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.52 (t, 3H, H₇), δ 4.17 (s, 5H, H₁), δ 4.57 (s, 2H, H₂), 4.76 (q, 2H, H₆), δ 5.04 (s, 2H, H₃). **RMN de ¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 14.2 (C₇), δ 69.2 (C₆), δ 71.3 (C₁), δ 72.9 (C₂), δ 72.9 (C₃), δ 87.0 (C₄), δ 225.7 (C₅). **IR (KBr, ν_{max}/cm⁻¹):** 1448, 1024, 671 (C=Se). **EM (IE⁺, m/z, %):** [M⁺] 322 (100%), [FcSeOH]⁺ 294 (5%), [FcSe]⁺ 265 (13%), [FcCO]⁺ 213 (87%), [Fc]⁺ 185 (55%), [CpFe]⁺ 121 (32%).

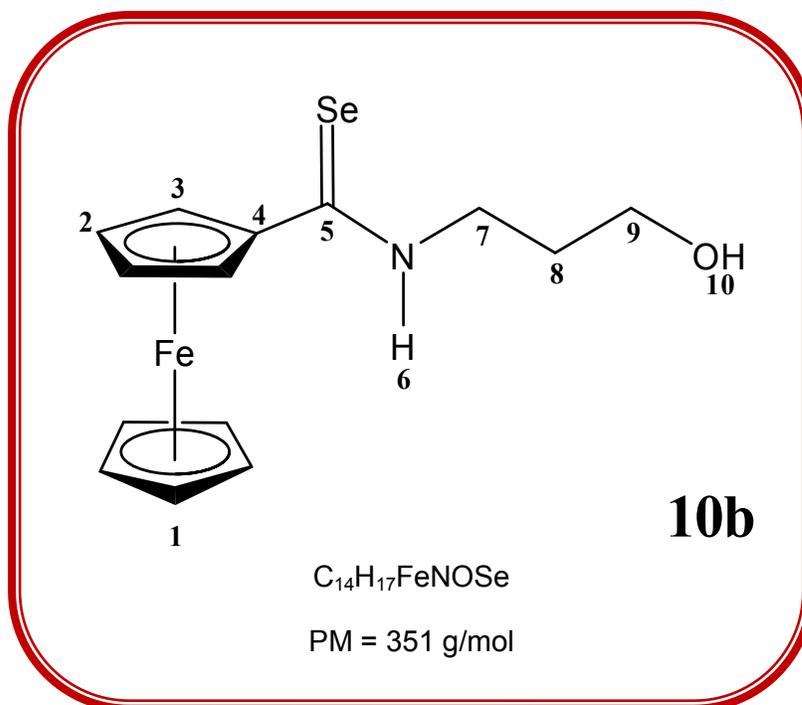
N-(2-HIDROXIETIL)FERROCENOSELENOAMIDA



Reactivo	Cantidad	mmol	Producto
9a	0.449 g	1	Después de 45 min de reacción, se obtienen 0.33 g (98%) de 10a , sólido café-rojizo de olor desagradable. Dt: 140°C.
Se	0.800 g	10	
NaBH₄	0.380 g	10	

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.00 (s, 1H, H₉), δ 4.00 (m, 4H, H₇ y H₈), δ 4.21 (s, 5H, H₁), δ 4.50 (t, 2H, H₂), δ 4.91 (t, 2H, H₃), δ 8.24 (s, 1H, H₆). **RMN de ¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 50.6 (C₇), δ 60.7 (C₈), δ 69.6 (C₂), δ 71.2 (C₁), δ 71.7 (C₃), δ 86.0 (C₄), δ 203.0 (C₅). **IR (KBr, ν_{max}/cm⁻¹):** 3283 (NH), 1437, 1214, 639 (C=Se). **EM (IE⁺, m/z, %):** [M⁺] 337 (100%), [M⁺-H₂O] 319 (7%), [M⁺-H₂Se] 256 (49%), [FcCNH]⁺ 212 (66%), [CpFe]⁺ 121 (34%). **Masa Exacta:** m/z 336.9665 (calculada para C₁₃H₁₅FeNOSe [M⁺], 336.9668).

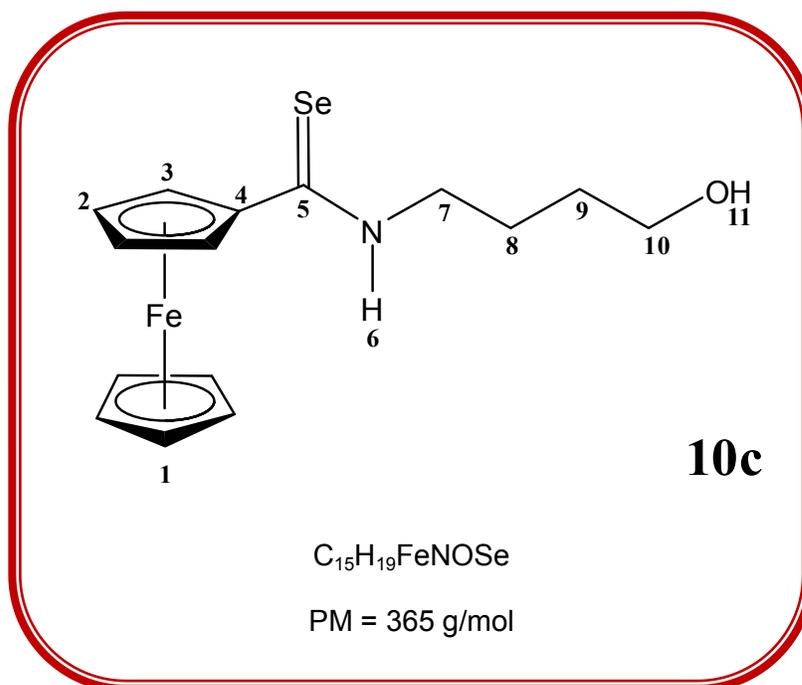
N-(3-HIDROXIPROPIL)FERROCENOSELENOAMIDA



Reactivo	Cantidad	mmol	Producto
9b	0.463 g	1	Después de 1h de reacción se obtienen 0.285 g (81%) de 10b , sólido café-rojizo de olor desagradable. Pf : 104-106°C.
Se	0.800 g	10	
NaBH₄	0.380 g	10	

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.97 (q, 2H, H₈), δ 2.80 (s, 1H, H₁₀), δ 3.88 (t, 2H, H₇), δ 3.99 (q, 2H, H₉), δ 4.20 (s, 5H, H₁), δ 4.48 (s, 2H, H₂), δ 4.90 (s, 2H, H₃), δ 8.85 (s, 1H, H₆). **RMN de ¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 30.4 (C₈), δ 48.1 (C₇), δ 61.6 (C₉) δ 69.5 (C₂), δ 71.1 (C₁), δ 71.6 (C₃), δ 86.0 (C₄), δ 203.0 (C₅). **IR (KBr, ν_{max}/cm⁻¹):** 3288 (NH), 1441, 1094, 653 (C=Se). **EM (IE⁺, m/z, %):** [M⁺] 351 (100%), [M⁺-H₂O] 333 (3%), [M⁺-H₂Se] 269 (49%), [FcCNH]⁺ 212 (66%), [CpFe]⁺ 121 (34%).

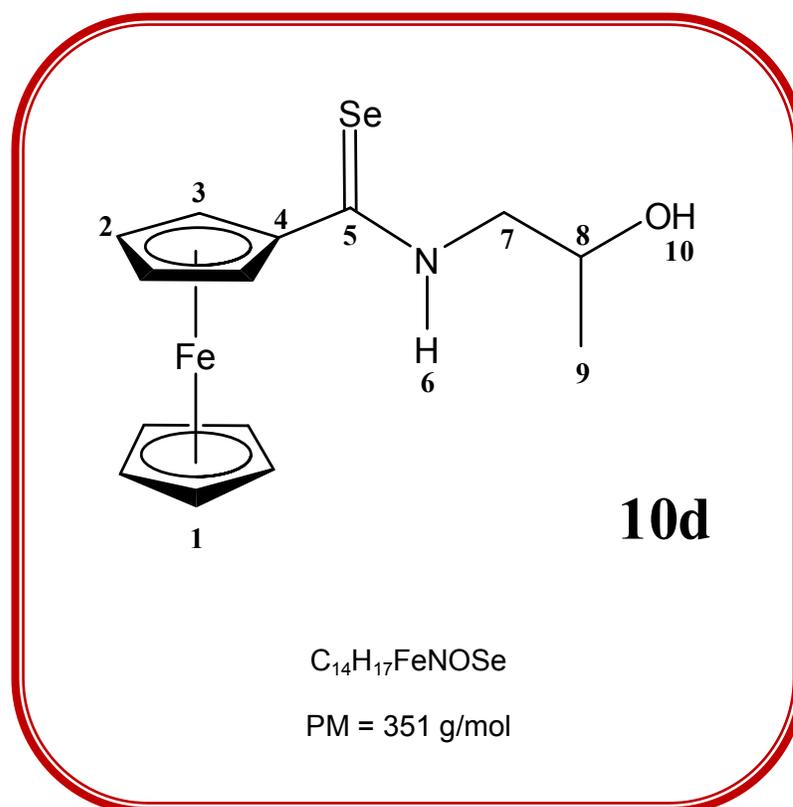
N-(4-HIDROXIBUTIL)FERROCENOSELENOAMIDA



Reactivo	Cantidad	mmol	Producto
9c	0.477 g	1	Después de 1h de reacción se obtienen 0.32 g (88%) de 10c , sólido café-rojizo. Pf: 80-82°C.
Se	0.800 g	10	
NaBH₄	0.380 g	10	

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.72 (q, 2H, H₈), δ 1.90 (q, 2H, H₉), δ 3.09 (s, 1H, H₁₁), δ 3.79 (m, 4H, H₇ y H₁₀), δ 4.19 (s, 5H, H₁), δ 4.46 (t, 2H, H₂), δ 4.99 (t, 2H, H₃), δ 8.97 (s, 1H, H₆). **RMN de ¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 24.8 (C₈), δ 29.7 (C₉), δ 49.2 (C₇), δ 62.0 (C₁₀), δ 69.7 (C₂), δ 71.1 (C₁), δ 71.6 (C₃), δ 86.0 (C₄), δ 202.0 (C₅). **IR (KBr, ν_{max}/cm⁻¹):** 3391 (OH), 3239 (NH), 1440, 1180, 648 (C=Se). **EM (IE⁺, m/z, %):** [M⁺] 365 (63%), [M⁺-H₂O] 347 (3%), [M⁺-H₂Se] 283 (5%), [FcCNH]⁺ 212 (100%), [CpFe]⁺ 121 (17%).

N-(2-HIDROXIPROPIL)FERROCENOSELENOAMIDA



Reactivo	Cantidad	mmol	Producto
9d	0.463 g	1	Después de media hora de reacción se obtiene 0.32 g (92%) de 10d , sólido café-rojizo. Pf : 151-152°C.
Se	0.800 g	10	
NaBH₄	0.380 g	10	

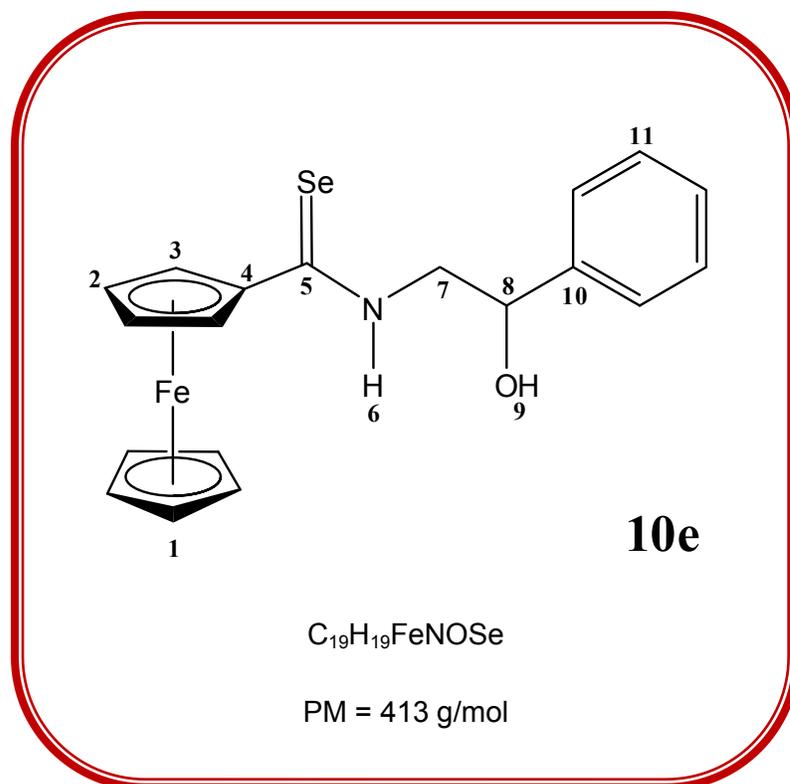
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.34 (d, 3H, H₉), δ 2.07 (s, 1H, H₁₀), δ 3.58 (m, 1H, H₈), δ 4.21 (s, 7H, H₁ y H₇), δ 4.50 (t, 2H, H₂), δ 4.91 (t, 2H, H₃), δ 8.26 (s, 1H, H₆).

RMN de ¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃, ppm): δ 21.7 (C₉), δ 55.3 (C₇), δ 66.5 (C₈), δ 69.5 (C₂), δ 71.1 (C₁), δ 71.7 (C₃), δ 86.3 (C₄), δ 203.9 (C₅).

IR (KBr, ν_{max}/cm^{-1}): 3296 (NH), 1445, 1119, 661 (C=Se). **EM (IE⁺, m/z, %):** [M⁺] 351 (95%), [M⁺-H₂O] 333 (4%), [M⁺-H₂Se] 269 (48%), [FcCNH]⁺ 212 (100%), [CpFe]⁺ 121 (55%).

Análisis elemental (%) para C₁₄H₁₇FeNOSe: Teórico: C=48.029643, H=4.894368, N=4.000818. Experimental: C=44.502010, H=4.455745, N=3.689411.

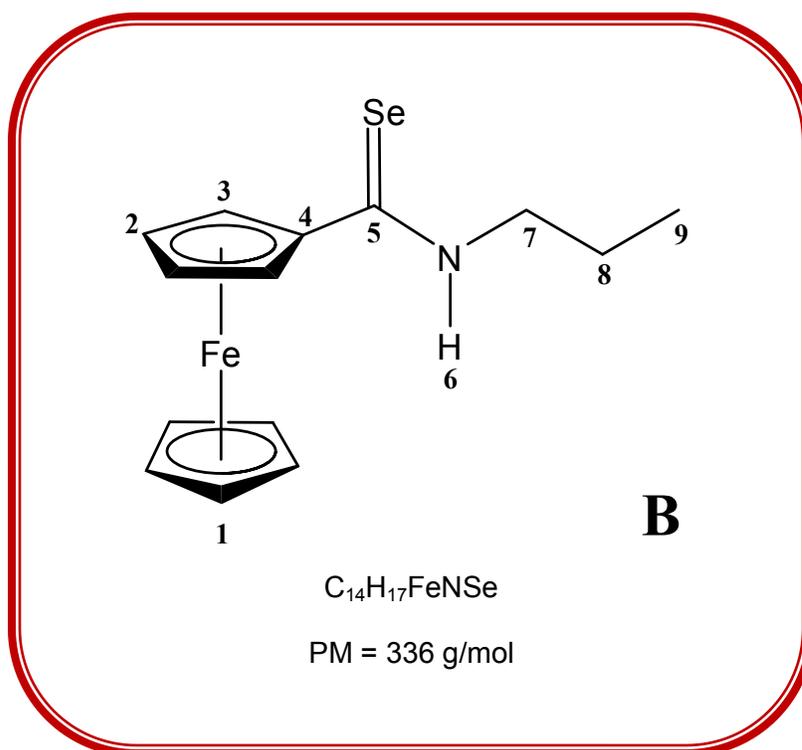
N-(2-HIDROXI-2-FENILETIL)FERROCENOSELENOAMIDA



Reactivo	Cantidad	mmol	Producto
9e	0.600 g	1.14	Después de media hora de reacción se obtiene 0.375 g (91%) de 10e , sólido rojizo. Pf : 143-144°C.
Se	0.914 g	11.43	
NaBH₄	0.434 g	11.43	

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.81 (s, 2H, H₉), δ 3.80 (m, 2H, H₇), δ 4.17 (s, 5H, H₁), δ 4.48 (t, 2H, H₂), δ 4.87 (t, 2H, H₃), δ 5.19 (m, 1H, H₈), δ 7.42 (m, 5H, H₁₁), δ 8.21 (s, 1H, H₆). **RMN de ¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 55.3 (C₇), δ 69.3 (C₈), δ 69.7 (C₂), δ 71.2 (C₁), δ 71.8 (C₃), δ 86.2 (C₄), δ 125.8 (C₁₀), δ 128.7 (C₁₁), δ 203.9 (C₅). **IR (KBr, v_{max} /cm⁻¹):** 3285 (NH), 1400, 1215, 698 (C=Se). **EM (IE⁺, m/z, %):** [M⁺] 413 (43%), [M⁺-H₂O] 396 (3%), [M⁺-H₂Se] 331 (53%), [FcCNH]⁺ 212 (100%), [CpFe]⁺ 121 (34%), [PhCH=CH]⁺ 103 (34%), [Ph]⁺ 77 (74%).

N-PROPILOFERROCENOSELENOAMIDA



Reactivo	Cantidad	mmol	Producto
9B	0.300 g	0.67	Después de 30 min de reacción se obtienen 0.18 g (80%) de B , sólido café-rojizo de olor desagradable. Pf : 68-70°C.
Se	0.255 g	6.70	
NaBH₄	0.536 g	6.70	

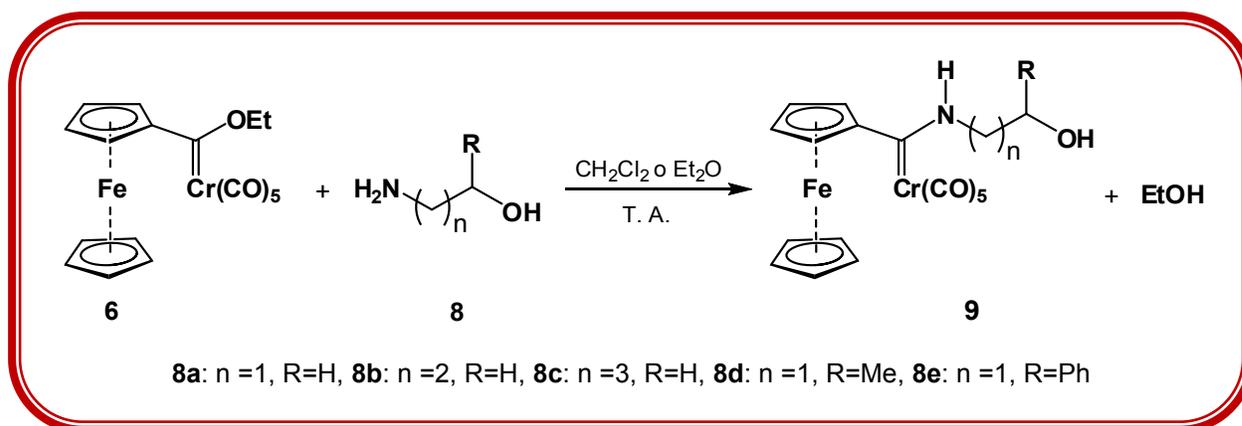
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.06 (t, 3H, H₉), δ 1.81 (td, 2H, H₈), δ 3.80 (q, 2H, H₇), δ 4.19 (s, 5H, H₁), δ 4.48 (s, 2H, H₂), δ 4.90 (s, 2H, H₃), δ 7.82 (s, 1H, H₆). **RMN de ¹³C{¹H} (75 MHz, CDCl₃, ppm):** δ 11.6 (C₉), δ 21.7 (C₈), δ 50.7 (C₇), δ 69.3 (C₂), δ 71.1 (C₁), δ 71.6 (C₃), δ 86.1 (C₄), δ 203.0 (C₅). **IR (KBr, ν_{max}/cm⁻¹):** 3204 (NH), 1438, 1104, 694 (C=Se). **EM (IE⁺, m/z, %):** [M⁺] 335 (64%), [M⁺-HSe] 254 (17%), [FcCN]⁺ 211 (100%), [FCH]⁺ 186 (6%), [CpFe]⁺ 121 (32%).

VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Es conocido que la oxidación de carbenos de Fischer puede generar una gama interesante de compuestos orgánicos. Particularmente los alcoxicarbenos y los aminocarbenos se han transformado bajo este principio en sus correspondientes análogos orgánicos: ésteres y amidas. Sin embargo, estos procesos no se caracterizan por realizarse bajo condiciones suaves y más aún, las velocidades con las que se transforman los reactivos a productos parecen ser muy lentas. Evidentemente esto trae como consecuencia tiempos prolongados de reacción, rendimientos no satisfactorios así como la formación indeseable de numerosos subproductos. Sin embargo, estos procesos no se caracterizan por realizarse bajo condiciones suaves y más aún, las velocidades con las que se transforman los reactivos a productos parecen ser muy lentas. Evidentemente esto trae como consecuencia tiempos prolongados de reacción, rendimientos no satisfactorios así como la formación indeseable de numerosos subproductos. Por otro lado, es bien sabido también que los ferrocenilcarbenos de Fischer son complejos organometálicos que presentan una estabilidad y una reactividad particular que se debe en gran medida a las características estéricas y electrónicas que confiere el sustituyente ferrocenilo al resto de la molécula.

10. SÍNTESIS DE AMINOCARBENOS DE FISCHER

La segunda etapa de nuestra estrategia sintética es la reacción de aminólisis del complejo **6**. Para llevar a cabo esta reacción, se aplicó el método clásico de Fischer¹ utilizado también por algunos otros grupos de investigación interesados en ferrocenilcarbenos y recientemente modificado por el nuestro. ¡Error! Marcador no definido. La formación de los compuestos carbénicos **9a-e** se realizó a temperatura ambiente con un exceso de cada uno de los aminoalcoholes siguientes: 2-aminoetanol **8a**, 3-amino-1-propanol **8b**, 4-amino-1-butanol **8c**, 1-amino-2-propanol **8d** y 2-amino-1-feniletanol **8e** (Esquema 26).



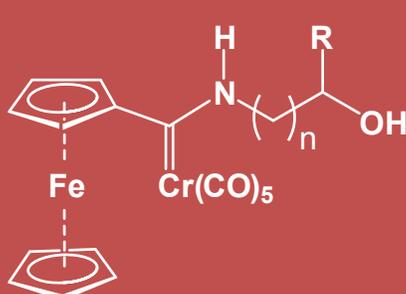
Esquema 26. Síntesis de [(Ferrocenil)(hidroxialquilamino)metiliden]pentacarbonilcromo(0).

La idea de incluir este tipo de aminoalcoholes surgió de la necesidad de encontrar la combinación estructural adecuada con la finalidad de evaluar primeramente, la reactividad de los ferrocenilaminocarbenos y de las selenoamidas para posteriormente, realizar el estudio de la actividad biológica de estos últimos. Para ello se propuso que esta combinación debía incluir cambios en factores moleculares como la longitud y la naturaleza de los sustituyentes en la cadena alquímica.

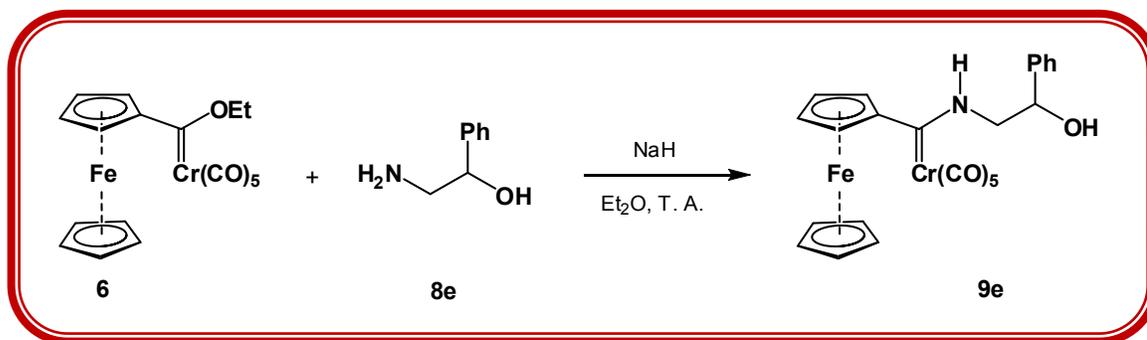
¹ (a) E. Chelain, R. Goumont, L. Hamon, A. Parlier, M. Rudler, H. Rudler, J.C. Daran, J. Vaissermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8088-8098. (b) Klabunde, U., Fischer, E. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7141. (c) Casey, C. P. Vollendorf, N. W., Haller, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3754-3764.

El procedimiento para la síntesis de **9a-d** implicó la adición directa del aminoalcohol **8** a una disolución del etoxicarbeno **6** en diclorometano en atmósfera no controlada, seguida de lavados con una disolución alcalina para asegurar la desprotonación de las posibles sales de amonio que se pudieran formar en el transcurso de la reacción o durante su trabajo. La purificación de los productos deseados se llevó a cabo por cromatografía en columna. En ella se empleó alúmina como fase estacionaria y como fase móvil se emplearon mezclas de hexano-diclorometano en diferentes proporciones. Al final de esta etapa se logró la obtención en rendimientos casi cuantitativos, así como la caracterización de cinco ferrocenilaminocarbenos de los cuales, hasta nuestro conocimiento, tres no se encuentran reportados en la literatura (**9c-d**).

Tabla 2. Rendimientos obtenidos de las reacciones de formación de ferrocenilaminocarbenos.

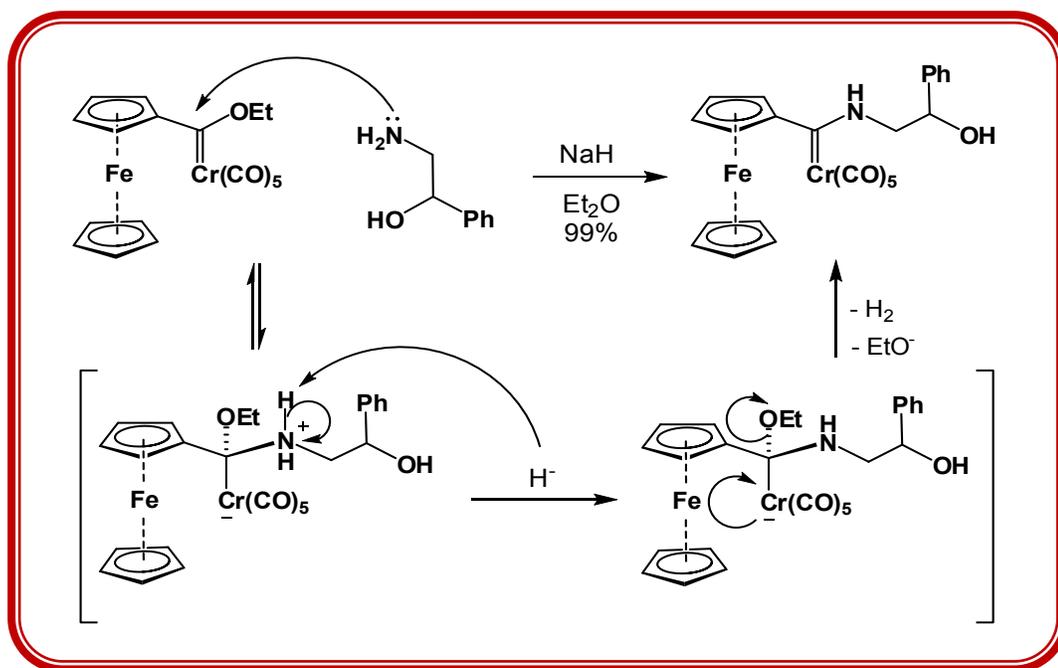
		Compuesto	n	R	Rendimiento (%)
Conocidos		9a	1	H	99
		9b	2	H	99
		9c	3	H	99
Nuevos		9d	1	Me	97
		9e	1	Ph	<50

Como se puede apreciar en la Tabla 2, los rendimientos que se obtienen bajo las mismas condiciones de reacción de formación de aminocarbenos están en función de la presencia del sustituyente en la cadena alquílica. Como se evidencia, el aminocarbeneo **9e** no se obtuvo de forma eficiente bajo las condiciones descritas para todos los anteriores. Es por eso que la metodología empleada para formarlo fue ligeramente modificada e implicó el uso de hidruro de sodio como aditivo en éter etílico como solvente (Esquema 27).



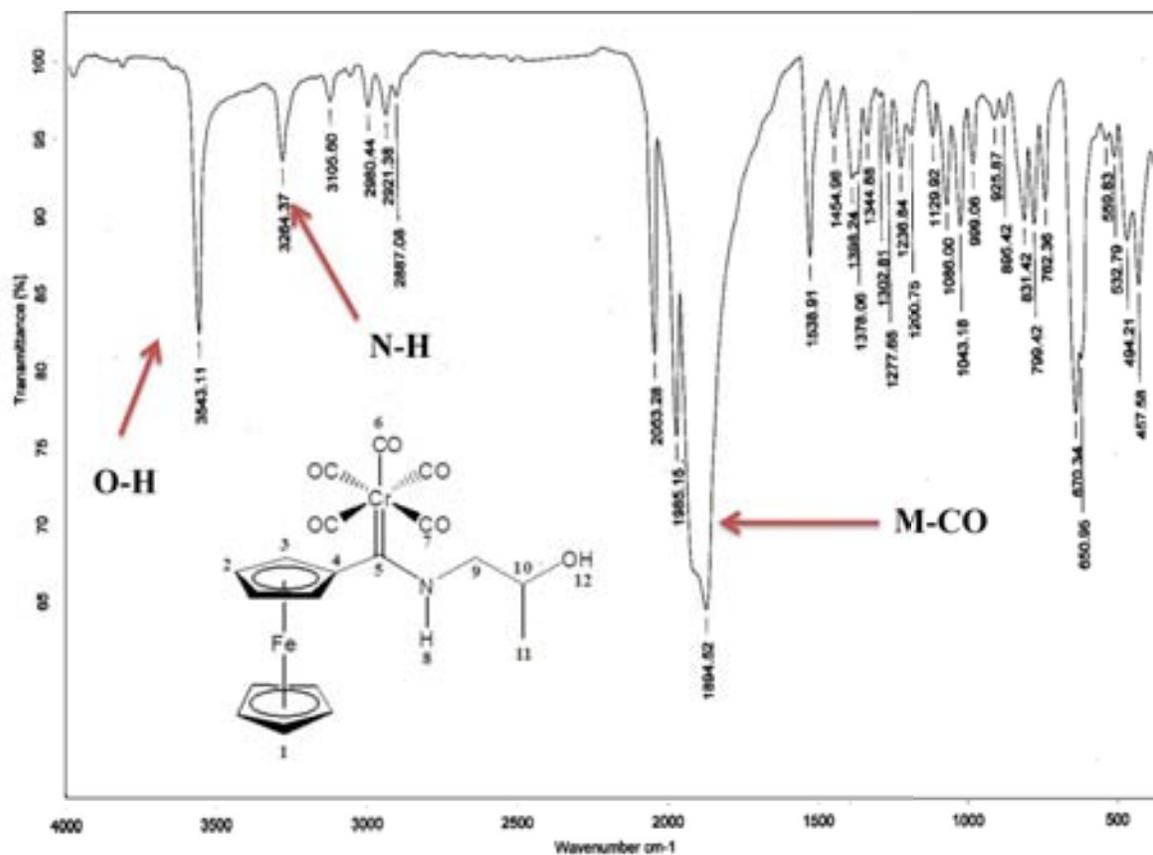
Esquema 27. Síntesis del Ferrocenilaminocarbeno de Fischer 9e.

Como es bien sabido, en las reacciones de aminólisis que dan lugar a la formación de amidas, cada uno de los pasos es un equilibrio y generalmente el exceso de amina favorece la formación del compuesto deseado, porque actúa como base en la última etapa del mecanismo. Al observar los bajos rendimientos de la reacción de obtención de **9e**, se decidió asistir con una segunda base, el hidruro, que fuera capaz de desplazar totalmente el equilibrio hacia los productos, teniendo como fuerza motriz el desprendimiento de hidrógeno molecular durante la reacción (Esquema 28).



Esquema 28. Mecanismo propuesto de formación del compuesto 9e.

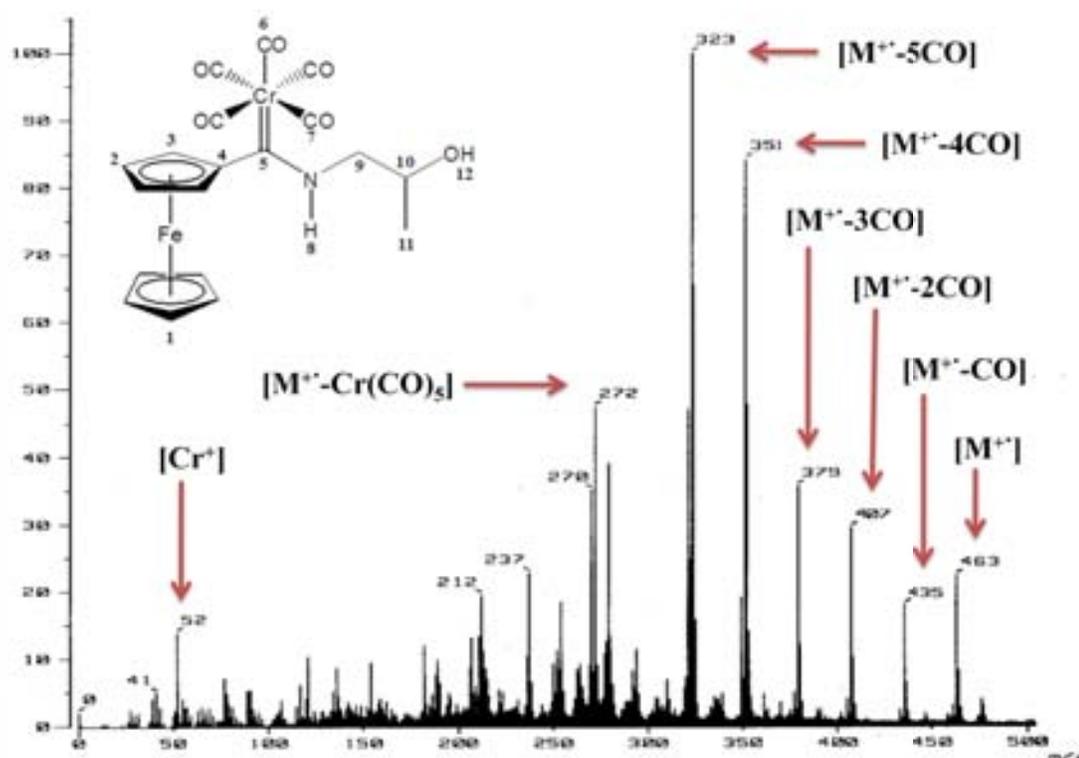
Los resultados espectroscópicos se resumen en la Tabla 6. A continuación se discutirá principalmente la espectroscopia del complejo **9d** por considerarse representativo de la familia de los ferrocenilaminocarbenos **9a-e**. En el espectro de infrarrojo (Espectro 1) se evidencia la presencia estructural de los grupos funcionales más representativos en la molécula **9d** que son: los carbonilos metálicos, el hidroxilo y el grupo amino.



Espectro 1. Espectro de infrarrojo (KBr) del ferrocenilaminocarbeneo 9d.

Las bandas de absorción correspondientes a la vibración del enlace O-H del grupo hidroxilo terminal de la cadena alquímica se encuentran en 3543 cm^{-1} , a su vez, la vibración del enlace N-H unido al centro carbénico se asigna en 3264 cm^{-1} , por último la banda más prominente alrededor de $1900\text{--}2000\text{ cm}^{-1}$ que corresponde a la vibración del enlace de los carbonilos metálicos. Cabe mencionar que todos los complejos **9a-e** presentan en la espectroscopia por infrarrojo la banda de absorción del grupo carbonilo entre los 2050 cm^{-1} y los 1900 cm^{-1} .

En el espectro de masas del compuesto **9d** obtenido mediante la técnica de FAB⁺ (Espectro 2), se observa el pico que corresponde el ión molecular [M⁺] en 463 *m/z*, seguido de cinco pérdidas sucesivas de veintiocho unidades que corresponden a las pérdidas de los carbonilos metálicos. En términos de abundancia relativa de los picos observados, se revela que la pérdida consecutiva de carbonilos hace más estable a las especies en el espectrómetro, por lo tanto, la pérdida de todos los carbonilos metálicos resulta en el pico base para este compuesto en particular.



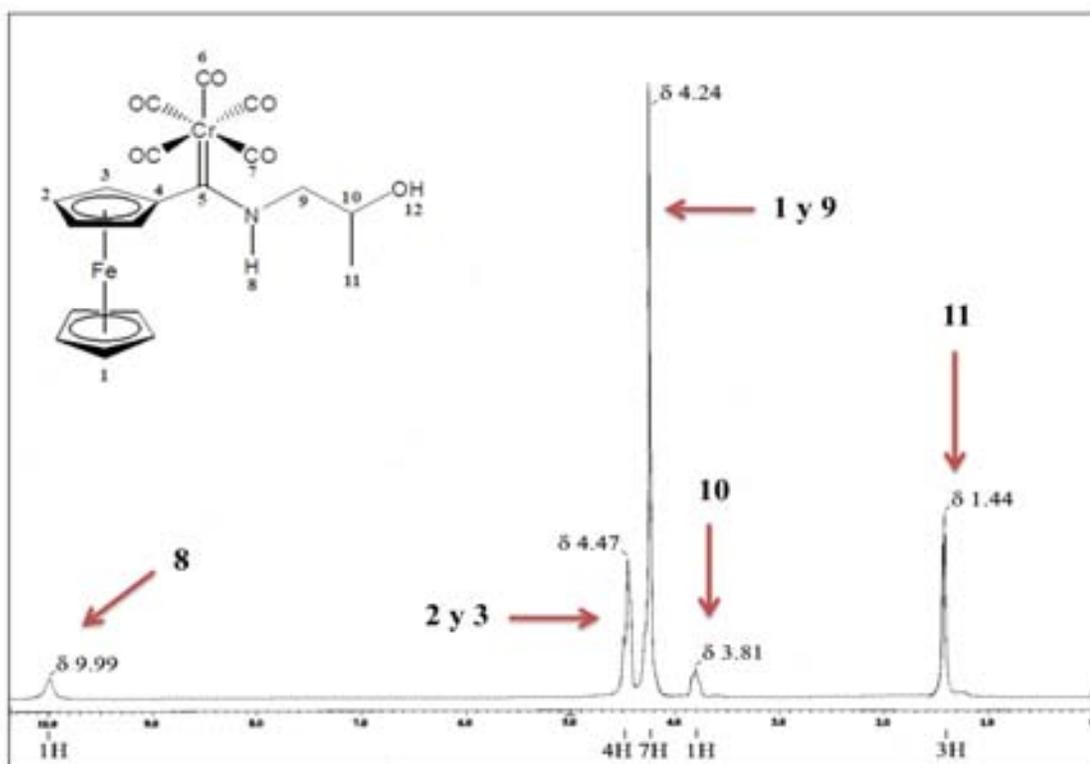
Espectro 2. Espectro de EM (FAB⁺) del ferrocenilaminocarbeno 9d.

De manera general, el análisis por espectrometría de masa de los complejos **9a-b** y **9d-e** evidencia un patrón de fragmentación similar (Tabla 3). En todos sus espectros aparecen repetidos los fragmentos que corresponden al ion molecular, a las pérdidas de dos, cuatro y cinco carbonilos metálicos.

Tabla 3. Fragmentación característica (m/z) de los aminocarbenos en el análisis por EM (FAB⁺).

Fragmentos	9a (m/z)	9b (m/z)	9d (m/z)	9e (m/z)
[M ⁺]	449	463	463	525
[M ⁺ -2CO]	393	407	407	469
[M ⁺ -4CO]	337	351	351	413
[M ⁺ -5CO]	309	323	323	385

Por otro lado, la espectroscopia por RMN de ¹H para este compuesto **9d** realizada en cloroformo deuterado arroja un espectro (Espectro 3) donde se observa una señal doble en 1.44 ppm que integra para tres protones y que pertenecen al único grupo metilo (H₁₁) en la estructura de **9d**, una señal cuádruple en 3.81 ppm que integra para un protón y que se asigna al protón del metino (H₁₀), la señal simple en 4.24 ppm integra para siete protones asignados a los hidrógenos del ciclopentadienilo (H₁) no sustituido y para los hidrógenos del metileno (H₉), la señal doble en 4.47 ppm integra para cuatro protones que se asignan a aquellos que se localizan en el ciclopentadienilo sustituido (H₂ y H₃), y finalmente la señal en 9.99 ppm que integra para un protón se asigna al hidrógeno del nitrógeno del aminocarbeno (H₈).

**Espectro 3.** Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300MHz) de **9d**.

De manera general, la espectroscopia por RMN de ^1H muestra señales en 1.87-2.11 ppm para el caso de los metilenos centrales, aquellos que se encuentran unidos directamente a un carbono en las cadenas alquílicas, en 2.2-4.22 ppm para los hidroxilos, en 3.78-4.24 ppm para los metilenos unidos directamente a heteroátomo, en 4.18-4.24 ppm para los Cp no sustituidos, en 4.24-4.62 ppm para los protones de los Cp sustituidos. A campos más bajos se encuentran las señales en 5.14 ppm y en 7.90 ppm, para los protones en posición bencílica y los aromáticos, respectivamente para el caso particular del complejo **9e**, y en 9.55-10.03 ppm los protones que corresponden a los protones unidos al nitrógeno.

Tabla 4. Asignación de señales en el espectro de RMN de ^1H para los compuestos **9a-e**

	-NH	Cp-H (2,5)	Cp-H (3,4)	Cp-H	OC-H	NC-H
9a	10.03	4.47	4.24	4.24	4.12	4.12
9b	10.03	4.62	4.62	4.22	4.08	4.08
9c	9.55	4.49	4.49	4.18	4.07	3.79
9d	9.99	4.47	4.47	4.24	3.81	4.24
9e	9.97	4.46	4.46	4.20	5.14	4.24

En la Tabla 4 se presentan las señales que se asignan a los protones que comparten ciertas características estructurales, sin embargo, cabe mencionar que existen dos diferencias significativas en estos datos. Por una parte, el protón OC-H del compuesto **9e** se desplaza hacia campos más bajos respecto a los demás protones de la serie, por el hecho de tratarse de un protón bencílico. Por otra parte, el protón N-H en compuesto **9c** se desplaza a campos más altos que el resto de los protones de la serie. Esto puede llevar a la propuesta de que las moléculas de los complejos aminocarbénicos podrían estar formando enlaces de hidrógeno intramoleculares que dan lugar a anillos de cinco (**9a**, **9d** y **9e**) y de seis miembros (**9b**), siendo desfavorable el caso del aminocarbeno **9c** (Figura 10).

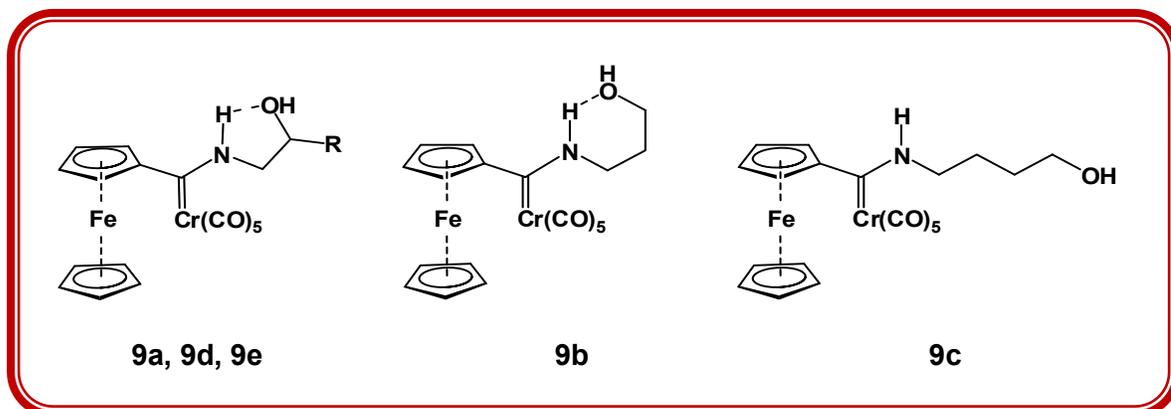
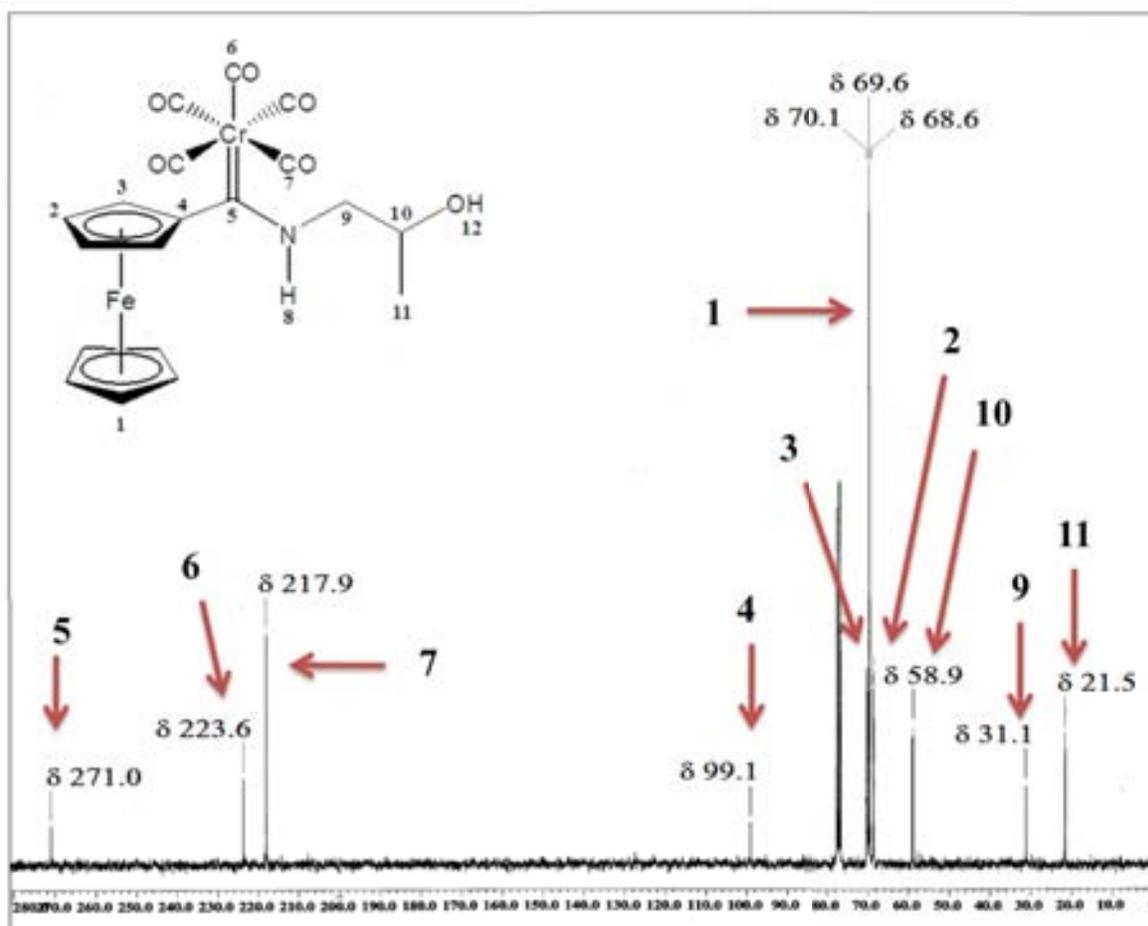


Figura 10. Posibles enlaces de hidrógeno formados en los aminocarbenos 9.

Al igual que la espectroscopia de RMN de ^1H , la espectroscopia de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ también se realizó en cloroformo deuterado. En el Espectro 4 se pueden observar señales a campos altos que corresponden al metilo (C_{11}) en 21.5 ppm, al metileno (C_9) en 31.1 ppm y al metino (C_{10}) en 58.9 ppm, las señales características para el fragmento ferrocenílico en los carbenos se ubican entre 68-100 ppm: para los carbonos en las posiciones 3,4 en el Cp sustituido (C_2) se asigna la señal que aparece en δ 68.6, para los carbonos del Cp no sustituido (C_1) se asigna la señal en 69.6 ppm, para los carbonos en las posición 2,5 del Cp sustituido (C_3) se asigna la señal en 70.1 ppm y para el carbono *ipso* del ciclopentadienilo (C_4) la señal en 99.1 ppm. A campos bajos se encuentran las señales para los carbonos de los carbonilos metálicos en 217.9 ppm y en 223.6 ppm para los carbonilos ecuatoriales (C_7) y para el carbonilo *trans* (C_6) respectivamente, finalmente la señal 271.0 ppm se asigna al carbono carbénico (C_5).



*Espectro 4. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75MHz) de **9d**.*

Como se puede observar en la Tabla 5 muchas de las señales que corresponden a los átomos de carbono que se presentan en común en todos los complejos carbénicos no presentan diferencias significativas, sin embargo, existen casos particulares en los cuales se logra percibir diferencias en el desplazamiento. Por ejemplo, las señales de los carbonos metilénicos que se unen directamente al átomo de nitrógeno en los compuestos **9d** y **9e**, sufren efecto del sustituyente (R) que modifica su entorno magnético y hace que se desplacen hacia campos más altos en un orden de $\Delta\delta \sim 22$ ppm.²

² $\Delta\delta$ es la diferencia entre dos señales con desplazamientos químicos distintos.

Asimismo, los carbonos que se unen directamente al grupo hidroxilo para el caso de los mismos compuestos (**9d-e**) se ven ligeramente desplazados. Esto se debe a que, a diferencia de los otros tres compuestos (**9a-c**) estos carbonos son de tipo terciario, por lo cual se encuentran menos desprotegidos y se desplazan ligeramente a campos más altos.

Tabla 5. Asignación de señales en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para los compuestos **9a-e**

	C=M	CO _{trans}	CO _{ec}	Cp _{ipso}	Cp (2,5)	Cp	Cp (3,4)	C-OH	C-NH
9a	272.0	223.5	217.9	99.3	70.1	69.6	68.9	61.4	54.0
9b	267.0	223.6	218.3	95.0	70.8	69.8	69.4	62.9	53.2
9c	267.0	224.0	218.3	98.0	70.6	69.3	68.9	62.2	52.8
9d	271.0	223.6	217.9	99.1	70.1	69.6	68.6	58.9	31.1
9e	271.7	223.5	217.9	98.8	70.1	69.6	68.6	59.1	31.0

Tabla 6. Resumen del análisis espectroscópico realizado a los ferrocenilaminiocarbenos **9a-e**.

	RMN				IR		EM		
	δ (ppm)	^1H H	δ (ppm)	$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ C	ν_{max} (cm^{-1})	X-Y	m/z	%	Fragmento
9a			54.0	C ₉			449	04	[M ⁺]
			61.4	C ₁₀			421	06	[M ⁺ -CO]
	4.12	H ₉ y H ₁₀	68.9	C ₂	3148	NH	393	10	[M ⁺ -2CO]
	4.24	H ₁ y H ₂	69.6	C ₁	2053	CO	365	06	[M ⁺ -3CO]
	4.47	H ₃	70.1	C ₃	1925	CO	337	15	[M ⁺ -4CO]
			99.3	C ₄			309	49	[M ⁺ -5CO]
	10.03	H ₈	217.9	C ₇			257	78	[M ⁺ -Cr(CO) ₅]
			223.5	C ₆			186	12	[Fc-H] ⁺
		272.0	C ₅			121	65	[CpFe] ⁺	
9b			31.0	C ₁₀					
			53.2	C ₉					
	2.11	H ₁₀	62.9	C ₁₁			463	09	[M ⁺]
	4.08	H ₉ y H ₁₁	69.4	C ₂	3148	NH	435	01	[M ⁺ -CO]
	4.22	H ₁	69.8	C ₁	2052	CO	407	26	[M ⁺ -2CO]
	4.62	H ₂ y H ₃	70.8	C ₃	1923	CO	379	05	[M ⁺ -3CO]
			95.0	C ₄			351	45	[M ⁺ -4CO]
	10.03	H ₈	218.3	C ₇			323	73	[M ⁺ -5CO]
		223.6	C ₆						
		267.0	C ₅						
9c			26.8	C ₁₀					
			29.6	C ₁₁					
	1.87	H ₁₀ y H ₁₁	52.8	C ₉			477	12	[M ⁺ -2CO]
	2.20	H ₁₃	62.2	C ₁₂			421	41	[M ⁺ -5CO]
	3.79	H ₉	68.9	C ₂	2938	NH	337	48	[M ⁺ -Cr(CO) ₅]
	4.07	H ₁₂	69.3	C ₁	2051	CO	285	66	[FcCH ₂ OH] ⁺
	4.18	H ₁	70.6	C ₃	1908	CO	214	52	[Fc] ⁺
	4.49	H ₂ y H ₃	98.0	C ₄			186	68	[CpFe] ⁺
9.55	H ₈	218.3	C ₇			121			
		224.0	C ₆						
		267.0	C ₅						
9d			21.5	C ₁₁					
			31.1	C ₉					
	1.44	H ₁₁	58.9	C ₁₀			463	23	[M ⁺]
	3.81	H ₁₀	68.6	C ₂	3264	NH	435	19	[M ⁺ -CO]
	4.24	H ₁ y H ₉	69.6	C ₁	2053	CO	407	30	[M ⁺ -2CO]
	4.47	H ₂ y H ₃	70.1	C ₃	1895	CO	379	36	[M ⁺ -3CO]
			99.1	C ₄			351	79	[M ⁺ -4CO]
	9.99	H ₈	217.9	C ₇			323	100	[M ⁺ -5CO]
		223.6	C ₆			272	47	[M ⁺ -Cr(CO) ₅ +1]	
		271.0	C ₅						
9e			31.0	C ₉					
			59.1	C ₁₀					
	3.03	H ₁₁	68.6	C ₂			525	04	[M ⁺]
	4.20	H ₁	69.6	C ₁			497	04	[M ⁺ -CO]
	4.24	H ₉	70.1	C ₃	3246	NH	469	04	[M ⁺ -2CO]
	4.46	H ₂ y H ₃	98.8	C ₁₃	2051	CO	441	13	[M ⁺ -3CO]
	5.14	H ₁₀	126.0	C ₄	1910	CO	413	39	M ⁺ -4CO]
	7.49	H ₁₃	128.6	C ₇			385	100	[M ⁺ -5CO]
9.97	H ₈	217.9	C ₆			334	14	[M ⁺ -Cr(CO) ₅ +1]	
		223.5	C ₁₂						
		271.7	C ₅						

11. SÍNTESIS DE COMPUESTOS SELENOCARBONÍLICOS

En la literatura se han dado a conocer reportes sobre la síntesis de compuestos selenocarbonílicos en un número mucho menor a aquellos reportes que informan la obtención de sus análogos azufrados y oxigenados. No obstante, estos compuestos organoselenados ofrecen una química bastante atractiva para la síntesis orgánica³ y pueden ser obtenidos mediante un proceso de desmetalación seleniurativa de carbenos de Fischer. Algunos procedimientos semejantes de descomplejación han sido efectuados por algunos grupos de investigación alrededor del mundo, incluyendo el nuestro, y pueden representar una alternativa eficaz de síntesis de compuestos orgánicos a partir de intermediarios organometálicos.

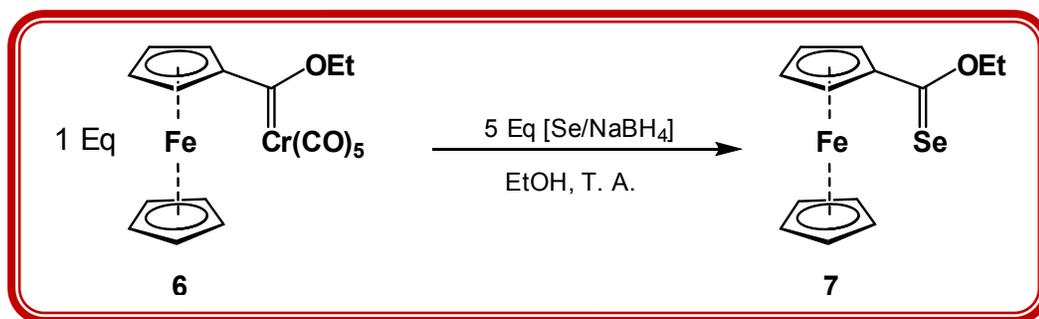
Por otro lado, es bien sabido que el CS_2 y el P_2S_5 han sido empleados ampliamente en la síntesis de compuestos tiocarbonílicos. Sin embargo, los seleniuros correspondientes, CSe_2 y el P_2Se_5 , resultan mucho menos eficientes para obtener los compuestos selenocarbonílicos. El CSe_2 es un compuesto de olor desagradable que polimeriza bajo ciertas condiciones de reacción y limita su empleo en síntesis química. El P_2Se_5 , por su parte, es un material extremadamente insoluble y difícil de caracterizar que se ha empleado raramente para selenaciones. Estas razones hacen un método poco útil a la síntesis de compuestos selenocarbonílicos a partir de estos principios.

³ H. Ishihara, M. Koketsu, Y. Fukuda and F. Nada. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8408-8409.

En este contexto, ya se ha hecho mención de la disponibilidad de algunos métodos en la literatura para proceder a la formación de compuestos selenocarbonílicos a partir de otras estructuras orgánicas como nitrilos o amidas. No obstante, las condiciones que se requieren para efectuar estas transformaciones resultan muy drásticas y las velocidades de reacción que se observan son bajas, lo cual produce rendimientos poco satisfactorios, además de la formación indeseada de subproductos. Debido a lo anterior y a que se cuenta con el antecedente de que los carbenos de Fischer son intermediarios eficientes en la síntesis orgánica, se propuso que la última etapa de nuestra estrategia de síntesis constara de una reacción de desmetalación seleniurativa de ferrocenilcarbenos de Fischer.

11.1 SÍNTESIS DEL FERROCENOSELENOATO DE O-ETILO

Para llevar a cabo la transformación del etoxicarbeno **6** al correspondiente selenoéster **7** se desarrolló una metodología que emplea selenio elemental y borohidruro de sodio (Esquema 29). La reacción se efectuó bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente con la previa formación del agente selenante mediante una mezcla 1:1 del hidruro y del calcógeno. Esta reacción resulta altamente exotérmica y la suspensión de color negro que resulta de esta mezcla va cambiando a una disolución de color transparente y posteriormente a un color café oscuro.



Esquema 29. Síntesis de Ferrocenoselenoato de etilo 7.

La disolución resultante del agente $[\text{Se}/\text{NaBH}_4]$ fue adicionada directamente a la disolución etanólica que contenía el etoxicarbeneo **6**. Al final de la reacción, se extrajo el producto en CH_2Cl_2 y se purificó en columna cromatográfica de alúmina empleando mezclas de hexano-acetato de etilo en diferente proporción como fase móvil. Finalmente se obtuvo el ferrocenoselenoéster **7** como un sólido de color morado y de olor bastante desagradable con punto de fusión de 63-65°C.

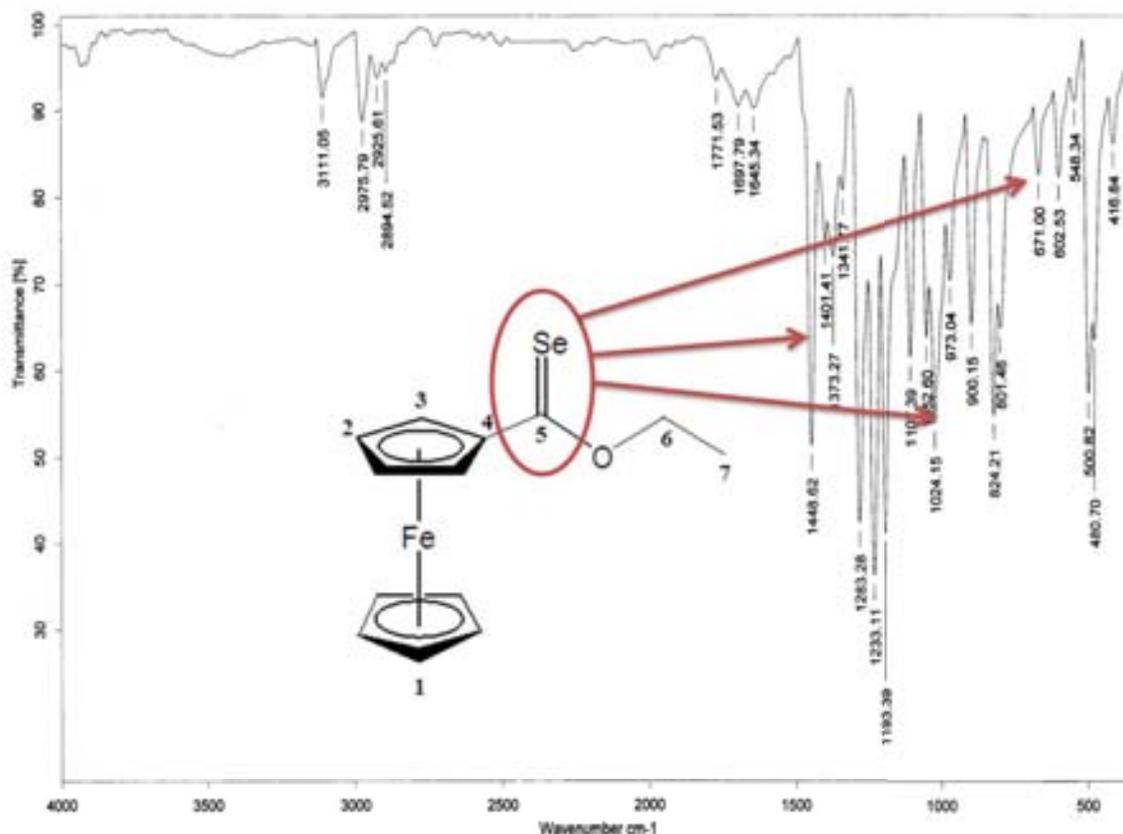
Inicialmente se propuso emplear un exceso 10:1 de $[\text{Se}/\text{NaBH}_4]$ con respecto al carbeneo, sin embargo, los rendimientos que se obtuvieron en este intento no fueron satisfactorios. Es por eso que nos dimos a la tarea modificar algunas variables como el tiempo de reacción y la estequiometría de los reactivos (Tabla 7).

Tabla 7. Rendimientos obtenidos en función del tiempo y estequiometría.

Relación [Se]:[Cr]	Tiempo (min)	Temperatura	Rendimiento (%)
10:1	15	T.A.	trazas
10:1	10	T.A.	30
5:1	5	T.A.	60
3:1	15	T.A.	30
2:1	15	T.A.	15

Después de algunos intentos para obtener el selenoéster en un rendimiento considerable y una vez que la cromatografía en placa fina evidenció la ausencia de materia prima, se encontró que la relación estequiométrica ideal entre el agente $[\text{Se}/\text{NaBH}_4]$ y el etoxicarbeneo fue de 5:1, respectivamente; mientras que el tiempo de reacción debía ser menor a cinco minutos para favorecer un rendimiento del 60%. Como se puede observar, parece que el agente selenante debe estar en un exceso no menor a 5:1 para asegurar el consumo del etoxicarbeneo durante la reacción. Y por su parte, el tiempo de reacción no debe ser mayor a diez minutos para evitar que siga reaccionando *in situ* y por lo tanto se descompone y se obtenga en bajo rendimiento.

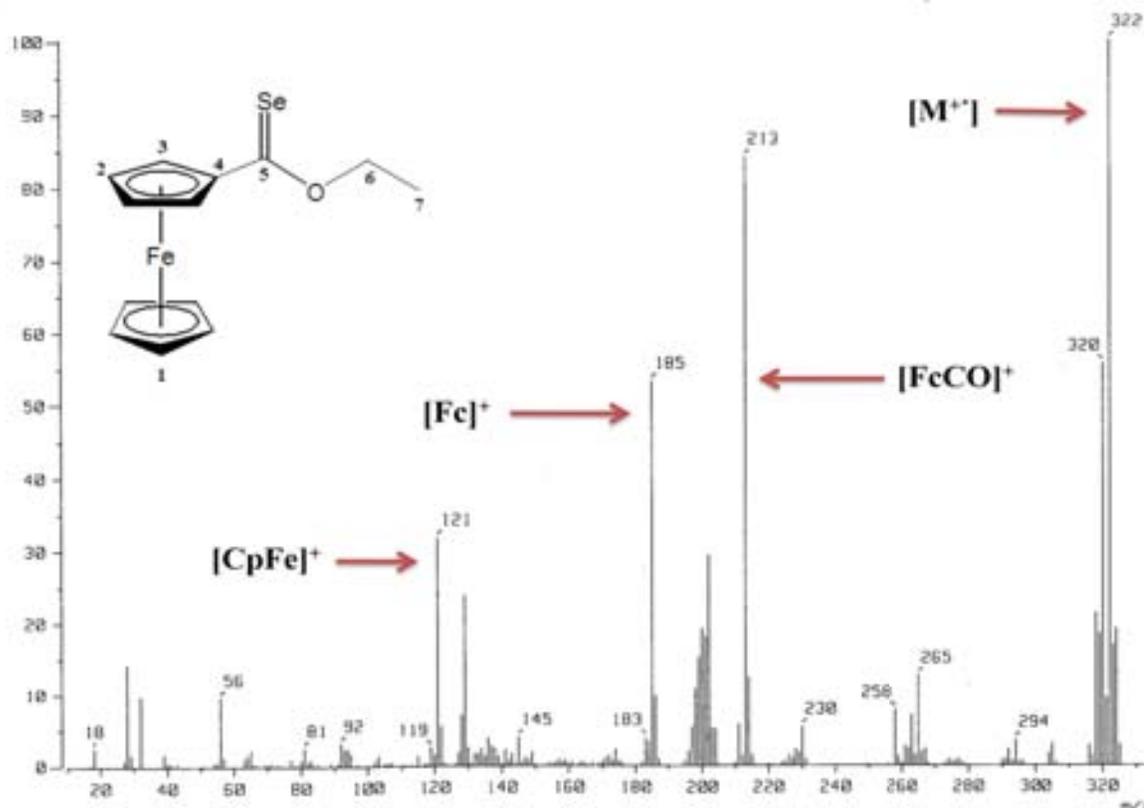
Una vez reparado el compuesto **7** se caracterizó mediante las técnicas convencionales, donde el análisis por espectroscopia de infrarrojo en pastilla de bromuro de potasio (Espectro 5) muestra bandas de absorción en 1448 cm^{-1} , 1024 cm^{-1} y 671 cm^{-1} , mismas que se asignan a la vibración del doble enlace carbono selenio del grupo selenocarbonilo.



Espectro 5. Espectro de infrarrojo (KBr) del selenoéster **7**.

Por su parte, la espectrometría de masas para el ferrocenoselenoato de etilo se realizó mediante la técnica de impacto electrónico. En el Espectro 6 se observa el ion molecular $[M^+]$ en 322 m/z que corresponde al pico base con una abundancia relativa del 100%, asimismo, se observa el fragmento que corresponde a la especie $[FcCO]^+$ en 213 m/z .

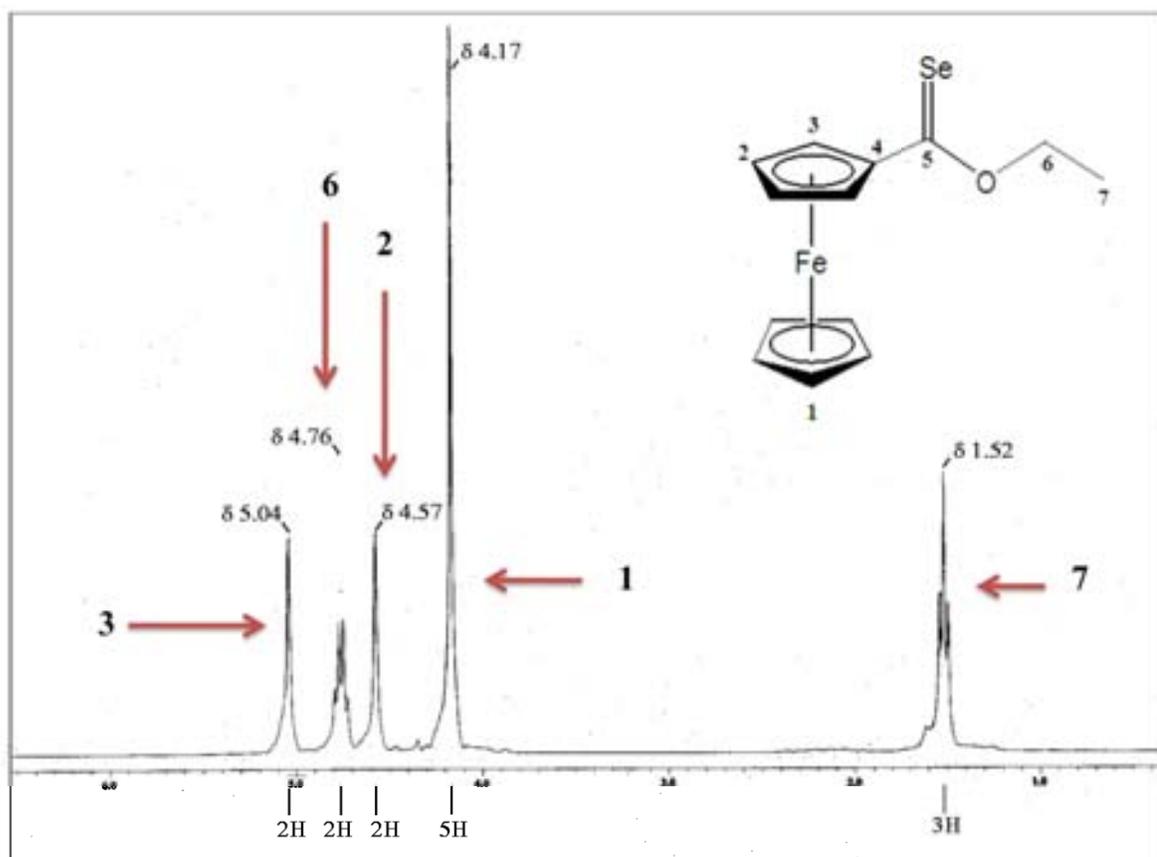
Cabe mencionar que existen algunas similitudes entre la espectrometría de masas para el Ferrocenoselenoato y para el ferrocenoato de O-etilo.⁴ En ambos espectros se observa que el ion molecular se presenta como pico base con una abundancia relativa igual al 100%. Asimismo, se encuentran los fragmentos $[\text{Fc}]^+$ y $[\text{CpFe}]^+$ que son característicos del patrón de fragmentación de derivados ferrocénicos.



Espectro 6. Espectro de EM (IE^+) del selenoéster 7.

El espectro de RMN de ^1H (Espectro 7) muestra una señal triple a campos altos en 1.52 ppm que integra para tres protones y que se asigna a los protones del metileno (H_7), asimismo, se observa una señal simple para cinco protones en 4.17 ppm la cual corresponde a los hidrógenos del anillo Cp no sustituido (H_1), la señal simple en 4.57 ppm que integra para dos protones se trata de los protones del Cp sustituido en posiciones 3,4 (H_2), la señal cuádruple en 4.76 ppm integra para dos protones se asigna al los hidrógenos del metileno (H_6), finalmente la señal simple en 5.04 ppm que integra para dos protones corresponde al anillo Cp sustituido (H_3).

⁴ (a) Roberts, D. T., Little, W. T. Bursey, M. M. *J. Amer. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6156-6164. (b) Popenoe, D. D., Porter, M. D. *Langmuir.* **1992**, 8, 2521-2530.



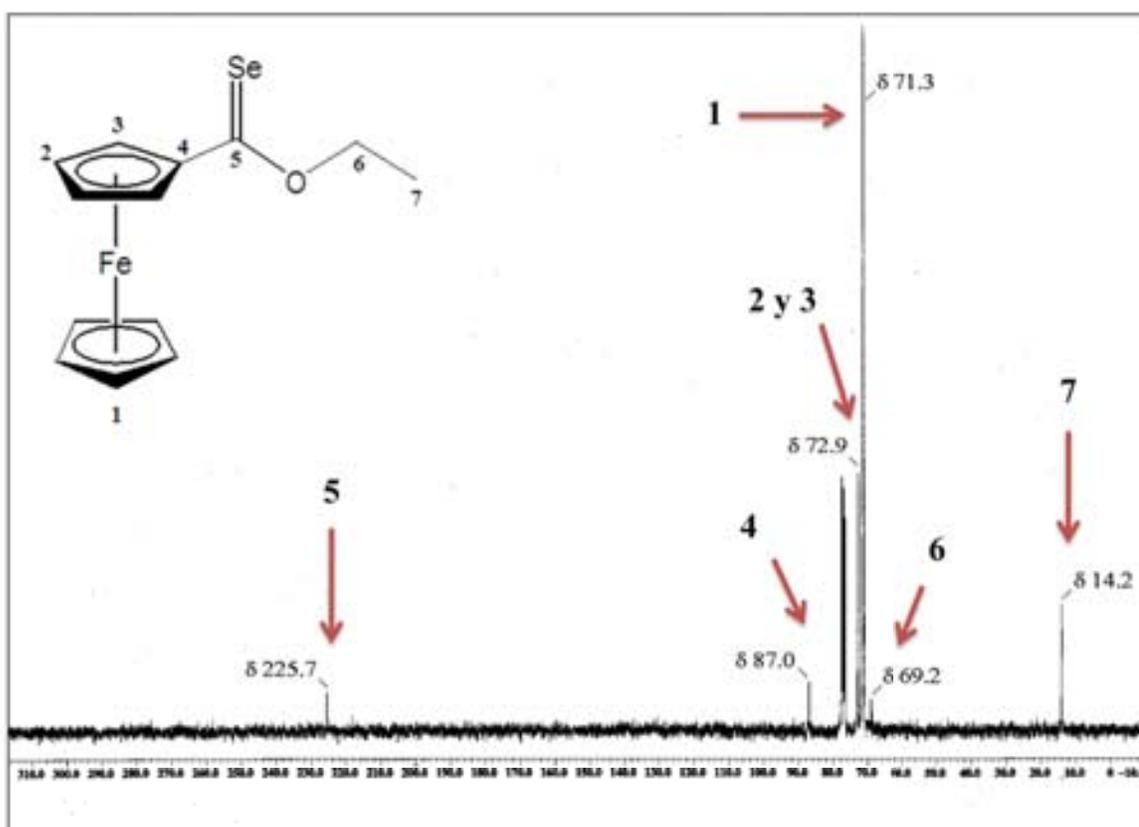
Espectro 7. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) del selenoéster **7**.

Cabe destacar que el análisis espectroscópico por RMN de ^1H del selenoéster **7** resulta bastante similar al correspondiente a sus análogos: el etoxicarbano **6**, el ferrocenoato y el ferrocenotionato de O-etilo.⁴ En dicho análisis se puede notar un ligero desplazamiento de las señales químicas asignadas al selenoéster hacia campos más bajos en comparación con aquellas señales para el éster y el tioéster (Tabla 8).

Tabla 8. Resultados del análisis por RMN de ^1H del compuesto **7** y comparación con sus análogos.

Compuesto	RMN de ^1H (δ en ppm)				
	Cp(2,5)	$-\text{CH}_2$	Cp(3,4)	Cp	$-\text{CH}_3$
Éster	4.80	4.28	4.38	4.19	1.35
Tioéster	5.00	4.64	4.49	4.15	1.45
Selenoéster (7)	5.04	4.76	4.57	4.17	1.52

En el espectro (Espectro 8) de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se observan las señales correspondientes al metilo (C_7) y al metileno (C_6) en 14.1 ppm y en 60.1 ppm, respectivamente. Las señales entre 70-90 ppm corresponden al fragmento ferrocénico: la señal en 71.4 ppm se asigna a los carbonos del Cp no sustituido (C_1), la señal en 71.7 ppm para los carbonos ubicados en las posiciones 3,4 del Cp sustituido (C_2), la señal en 72.9 ppm para los átomos de carbono de las posiciones 2,5 del Cp sustituido (C_3) y la señal en 86.8 ppm se asigna al carbono *ipso* del Cp (C_4). Finalmente la señal en 226 ppm se asigna al carbono del grupo selenocarbonilo (C_5).



Espectro 8. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75 MHz) del selenoéster 7.

La espectroscopia por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para el selenoéster 7 también revela cierta similitud con sus análogos en la mayoría de las señales (Tabla 9). Sin embargo, es importante resaltar que existe una diferencia significativa en los desplazamientos químicos de las señales que se asignan a los carbonos del grupo $\text{C}=\text{Y}$ en los compuestos selenoéster, tioéster y éster.

El átomo de carbono del grupo selenocarbonilo se ubica en 225.7 ppm, el tiocarbonilo en 216.5 ppm y el grupo carbonilo en 171.5 ppm. Este fenómeno se presenta debido a que dichos átomos presentan entornos químicos diferentes, no se encuentran apantallados en las mismas proporciones, y por lo tanto, no experimentan el mismo campo magnético.

Tabla 9. Resultados del análisis por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del complejo **7** y sus análogos.

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ en ppm)								
Y	Compuesto	C=Y	C _{lpsa}	Cp (2,5)	Cp (3,4)	Cp	-CH ₂	-CH ₃
O	Ester	171.5	71.4	71.1	70.0	69.7	60.1	14.6
S	Tioester	216.5	81.6	72.3	71.0	70.7	67.2	14.1
Se	Selenoéster 7	225.7	87.0	72.9	72.9	71.3	69.2	14.2

Es conocido que los átomos de carbono unidos a grupos electroattractores, normalmente tienden a desplazarse hacia campos bajos. En este sentido, se esperaría que el carbono más desplazado fuera el del C=O, por el hecho de tratarse del grupo que contiene al heteroátomo más electronegativo y el menos desplazado fuera el del C=Se, sin embargo, los resultados experimentales evidencian lo contrario.

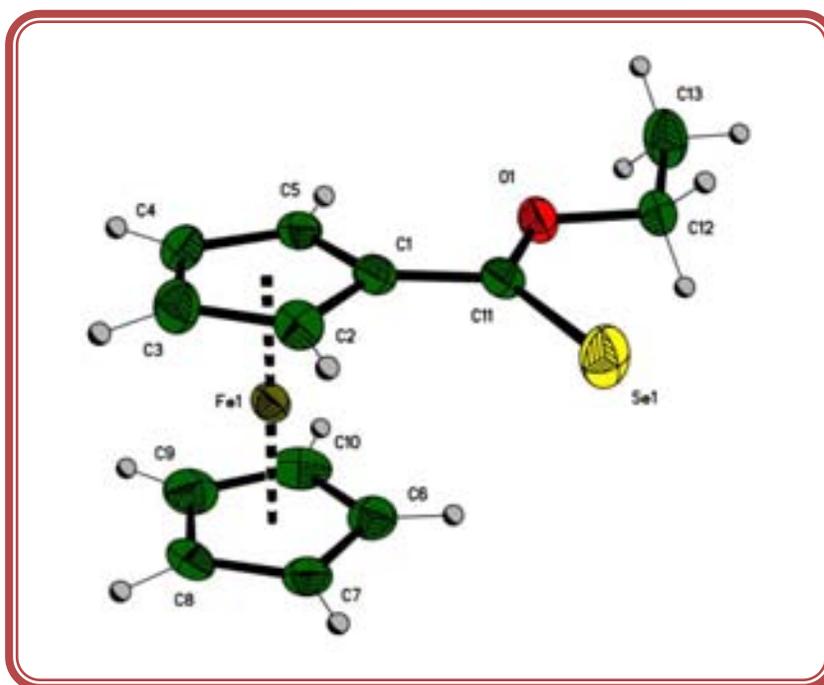
Este comportamiento “anormal” se puede deberse a las propiedades direccionales del campo magnético de los electrones π del grupo funcional C=Y. Sabemos que un campo magnético puede inducir dos tipos de corrientes o circulaciones en una molécula: diamagnéticas y paramagnéticas. Particularmente, en el grupo C=Y se presenta un comportamiento paramagnético, el cual es dependiente de la simetría de la distribución electrónica y de la distancia entre el núcleo y los electrones. De este modo, ya que el grupo C=Se presenta un volumen y una distancia de enlace mayor a la de sus análogos C=S y C=O, el grupo selenocarbonilo sufre una desprotección sobre el átomo de carbono y consecuentemente una absorción en frecuencias altas.⁵

⁵ Carey, F. Chemical Bonding and Molecular Structure en *Advanced Organic Chemistry*. Springer. USA 2007. p 12-13, 24.

Tabla 10. Datos cristalográficos del selenoéster 7.

Datos cristalográficos del Ferrocenoselenoato de O-etilo					
F. molecular C ₁₃ H ₁₄ FeOSe	Masa molar 321.05 g/mol	Tam. del cristal (mm) 0.412 x 0.344 x 0.222	Color Rojo	Sist. cristalino Triclínico	Gpo espacial P-1
Dimensiones de la celda unitaria					
a = 7.483(1) Å		b = 8.129(1) Å		c = 10.775(2) Å	
$\alpha = 80.658(2)^\circ$		$\beta = 75.571(2)^\circ$		$\gamma = 76.337(2)^\circ$	
V	Z	D _{calc}	μ	No. de reflexiones recogidas	No. de reflexiones independientes Rint
613.00(2) Å ³	2	1.739 g/cm ³	4.173 mm ⁻¹	8243	2227 única (0.0126)
Datos/parametros		Transmisión de máx y mín		Método de corrección de absorción	
2227/145		0.39761 y 0.19956		Semi-empírica a partir de equivalentes	
Índices de R final [$I > 2\sigma(I)$]		Índices R		Goodness-of-fit on F^2	
R1 = 0.0228, wR2 = 0.0563		R1 = 0.0265, wR2 = 0.0579		1.039	

Finalmente, se logró obtener un cristal adecuado para que la estructura del ferrocenoselenoato de etilo **7** fuera totalmente establecida por el método difracción de Rayos X de monocristal (Tabla 10). En la proyección tipo ORTEP de este compuesto (Figura 11) se observa la unidad de ferroceno donde los anillos Cp se encuentran eclipsados.

**Figura 11.** Proyección tipo ORTEP de la estructura cristalina de rayos-X del compuesto 7.

También se corroboró que el átomo de carbono del grupo selenocarbonilo, cuya longitud de enlace C=Se es de 1.803 Å, presenta una geometría plana trigonal corroborada por los ángulos: C₁-C₁₁-Se 123.64° + C₁-C₁₁-O 111.72° + Se-C₁₁-O 124.63° = 359.99°. Asimismo, se presenta una colección de distancias y ángulos de enlace más representativos seleccionados para esta estructura (Tabla 11).

Tabla 11. Distancias (Å) y ángulos (°) de enlace para el compuesto 7.

Longitudes de enlace seleccionadas (Å)				Ángulos de enlace seleccionados (°)			
C ₁₁ -Se	1.803(2)	C ₂ -C ₃	1.398(3)	C ₁ -C ₁₁ -Se 123.64(15)	C ₅ -C ₁ -C ₁₁ 127.00(19)		
C ₁ -C ₁₁	1.447(3)	C ₅ -C ₄	1.412(3)			C ₁ -C ₁₁ -O 111.72(17)	C ₂ -C ₁ -C ₁₁ 125.70(19)
C ₁₁ -O	1.321(2)	C ₃ -C ₄	1.416(4)			Se-C ₁₁ -O 124.63(15)	C ₂ -C ₃ -C ₄ 108.80(02)
C ₁₂ -O	1.456(3)	Fe-C ₁	2.034(2)			C ₂ -C ₁ -C ₅ 107.22(18)	C ₅ -C ₄ -C ₃ 108.00(02)
C ₁ -C ₂	1.430(3)	Fe-C ₂	2.030(2)				
C ₁ -C ₅	1.431(3)	Fe-C ₅	2.034(2)				

En la Figura 11 y en la Tabla 11 se puede notar que las distancias de los dos enlaces carbono-oxígeno son diferentes. Mientras que la distancia entre el oxígeno y el carbono metilénico (C₁₂) es de 1.456 Å, la distancia del enlace con el átomo de carbono (C₁₁) del grupo selenocarbonilo es menor, con un valor de 1.321 Å. Estas diferencias se deben a que el oxígeno puede participar en el fenómeno de deslocalización electrónica en el grupo funcional selenoéster reduciendo el carácter de enlace sencillo O-CSe (Figura 12).

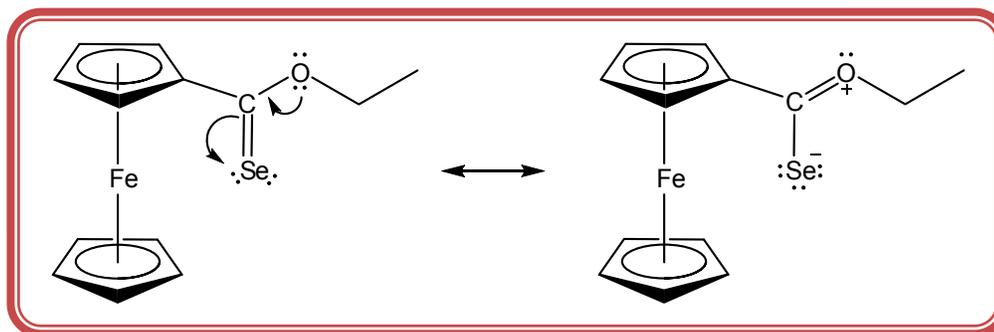


Figura 12. Estructuras que contribuyen al híbrido de resonancia para el compuesto 7.

Por otra parte, cuando comparamos las distancias de enlace del selenoéster con su análogo sulfurado, es posible apreciar que el selenoéster presenta una distancia de enlace carbono-calcógeno superior a la que se presenta en el tioéster (Figura 13).

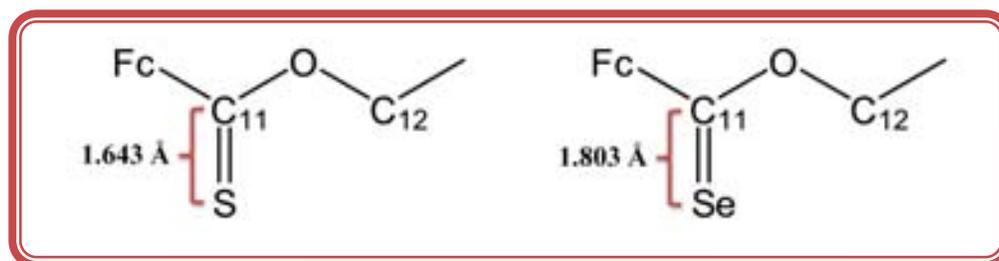


Figura 13. Longitudes de los enlaces más representativos del ester sulfurado y selenado.

Por su parte, la técnica de IR confirma la relación tan estrecha entre el grupo tiocarbonilo del ferrocenotionato de O-etilo⁶ y el grupo selenocarbonilo del ferrocenoselenoato de O-etilo. En los espectros de ambos compuestos se observa la banda de absorción para la vibración del enlace carbono-calcógeno alrededor de los 1450 cm⁻¹, mientras que la banda de vibración para dicho enlace en el caso del ferrocenoato de etilo se aleja considerablemente hacia 1696 cm⁻¹ (Tabla 12). Como sabemos, las frecuencias de vibración de estos enlaces en las moléculas dependen de la masa de los átomos involucrados y de la fuerza de unión entre ellos, y esta frecuencia evidencia la energía necesaria para proporcionar dicha vibración. Por lo tanto, podemos asegurar que la unión entre los átomos del grupo selenocarbonilo es menos fuerte que la del grupo tiocarbonilo y ésta a su vez que el grupo carbonilo.

Tabla 12. Bandas de absorción en los espectros de IR para los grupos C=O, C=S y C=Se.

Espectroscopia de IR		
C=Y (ν _{max} en cm ⁻¹)	Compuesto	Y
1696	Ferrocenoato de etilo	O
1453	Ferrocenotionato de O-etilo	S
1448	Ferrocenoselenoato de O-etilo	Se

⁶ Sandoval-Chávez, C., López-Cortés, J. G., Gutiérrez-Hernández, A. I., Ortega-Alfaro, M. C., Toscano, A., Álvarez-Toledano, C. J. *Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3692-3700.

A su vez, el análisis de los ángulos que definen la geometría del carbono sp^2 revela que el grupo funcional selenoéster y su análogo sulfurado presentan geometría plana trigonal, aproximándose a los 360° (Figura 14).

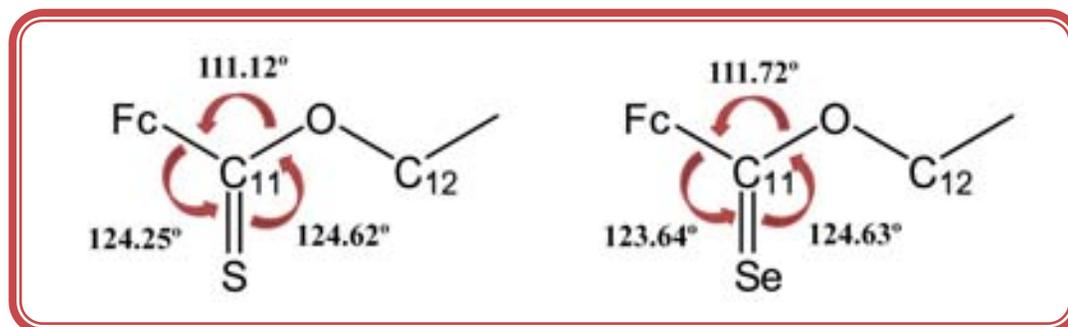
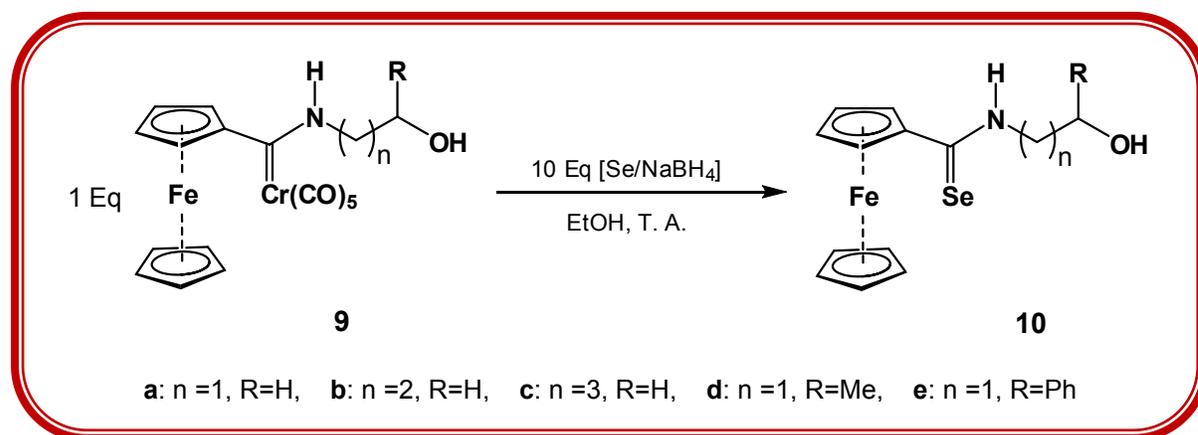


Figura 14. Ángulos de enlace de los grupos funcionales tioéster y selenoéster.

11.2 SÍNTESIS DE FERROCENOSELENOAMIDAS

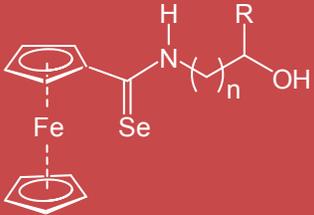
La formación de ferrocenoselenoamidas se llevó a cabo bajo el mismo principio de la reacción de desmetalación seleniurativa. Como ya se advirtió, este proceso implica la última etapa de la estrategia y se basa en la reacción de los aminocarbenos **9** sintetizados y descritos anteriormente con el agente selenante $[Se/NaBH_4]$ preparado en una relación equimolar. Finalmente se utilizó una relación 10:1 de agente selenante con respecto a los aminocarbenos en un tiempo aproximado entre 30-60 min (Esquema 30).



Esquema 30. Síntesis de *N*-(Hidroxiálquil)ferrocenoselenoamidas, **10a-e**.

En esta etapa se lograron la obtención y caracterización de cinco ferrocenoselenoamidas en diferentes tiempos de reacción y en buenos rendimientos, las cuales hasta nuestro conocimiento, no se encuentran reportadas en la literatura (Tabla 13).

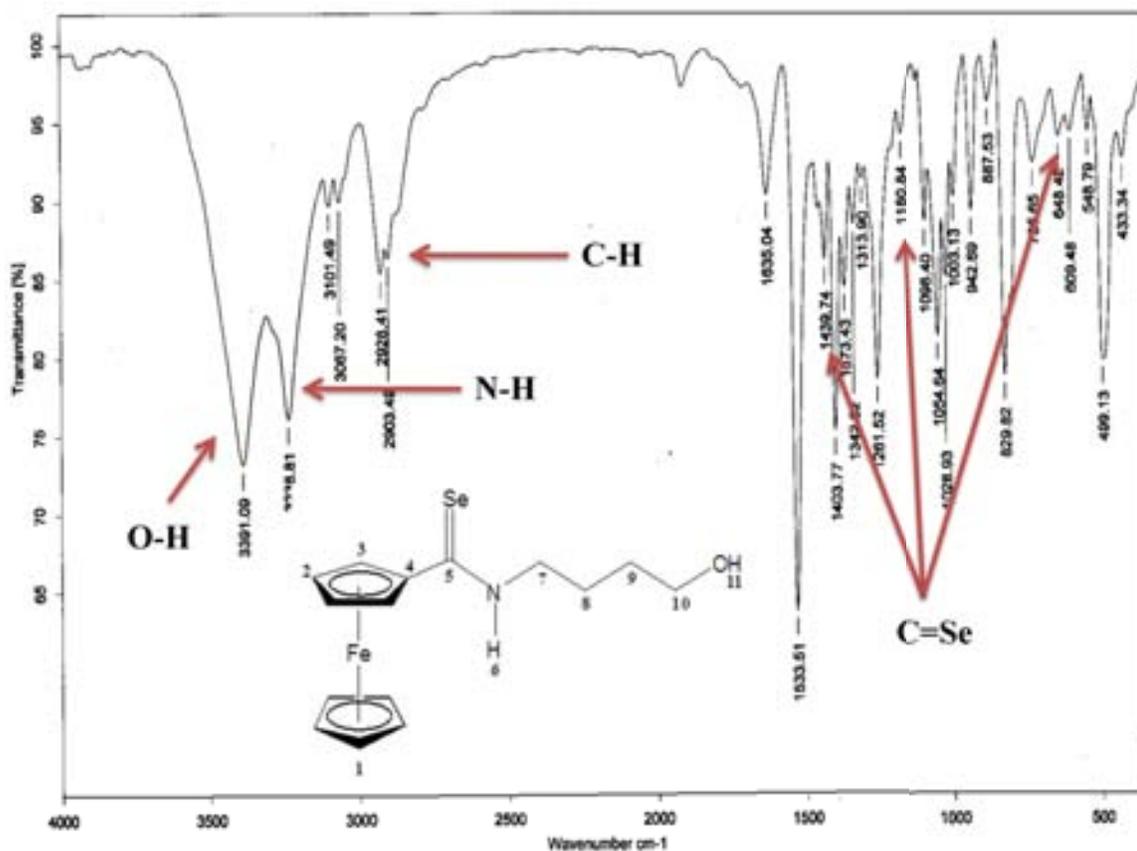
Tabla 13. Rendimientos obtenidos de las selenoamidas **10a-e**.

	Compuesto	n	R	[Se]:[Cr]	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
	10a	1	H	10:1	45	98
10b	2	H	10:1	60	81	
10c	3	H	10:1	60	88	
10d	1	Me	10:1	30	92	
10e	1	Ph	10:1	30	91	

Cabe destacar que la comparación de los rendimientos que se obtienen de las reacciones de formación de selenoamidas con los rendimientos que se obtienen de la reacción de formación del selenoéster bajo las mismas condiciones nos podría dar indicios de su reactividad. Mientras que las selenoamidas son producidas en buenos rendimientos en una relación molar 10:1 de agente selenante respecto al carbeno de partida, el selenoéster se descompone muy fácilmente en el medio y solo se obtiene en trazas. Esto último comprueba lo que se dice en la literatura, los aminocarbenos son menos reactivos que los alcoxycarbenos.

Las selenoamidas sintetizadas fueron caracterizadas por las técnicas convencionales y los resultados espectroscópicos se resumen más adelante en la Tabla 18. En el espectro de infrarrojo de **10c** (Espectro 9) se pueden observar las bandas de absorción traslapadas en 3391 cm^{-1} y 3239 cm^{-1} que corresponden a las bandas de vibración de los enlaces O-H y N-H. También se pueden observar bandas en la región entre 2900 cm^{-1} y 3100 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones de los enlaces C-H. Finalmente, las bandas localizadas en 1440 , 1180 y 648 cm^{-1} se asignan a la vibración de estiramiento del doble enlace C=Se.

En este punto es importante mencionar que la espectroscopia de IR de los compuestos selenocarbonílicos presenta cierta particularidad que no se observa en sus análogos oxigenados. Mientras que el grupo $C=Se$ absorbe entre 1305 y 800 cm^{-1} , en los compuestos en donde el grupo selenocarbonilo se une directamente al nitrógeno, $N-C=Se$, se observan bandas combinadas. Las selenoamidas no presentan una banda exclusiva para la vibración de estiramiento del enlace $C=Se$ debido al fuerte acoplamiento de esta vibración con la vibración del grupo $C-N$.⁷ Las bandas que se pueden asignar para las vibraciones del grupo $C=Se$ en las selenoamidas aparecen en los rangos entre $1500-1400\text{ cm}^{-1}$, $1200-1000\text{ cm}^{-1}$ y $700-600\text{ cm}^{-1}$.



Espectro 9. Espectro de infrarrojo (KBr) de la selenoamida 10c.

⁷ Socrates, G. Organic Selenium Compounds en *Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies Tables and Charts*. 3ra Ed. John Wiley & Sons Ltd. Gran Bretaña 2001, p 222-227.

De manera general (Tabla 14), los compuestos selenocarbonílicos sintetizados mostraron bandas de absorción entre 3296 y 3239 cm^{-1} que se asignan a la vibración N-H, no obstante, se trata de bandas bastante prominentes y anchas que pueden tratarse de una sobreposición de las bandas de absorción tanto de la vibración del enlace N-H como del enlace O-H. Cabe destacar que en el espectro del compuesto **10c** se logra apreciar la diferencia de estas bandas.

Tabla 14. Asignación de las bandas para los grupos más representativos de **9** por IR.

IR (KBR, ν_{max} en cm^{-1})				
	n	OH	NH	C=Se
7				1448, 1024, 671
10a	1		3283	1437, 1214, 639
10b	2		3288	1441, 1094, 653
10c	3	3391	3239	1440, 1180, 648
10d	1		3296	1445, 1119, 661
10e	1		3285	1400, 1215, 698

Es bien sabido que para afirmar lo siguiente es necesario recurrir a un mayor número de evidencias experimentales, no obstante, con base en lo anterior se propone que todos los compuestos, exceptuando a **10c** podrían llegar a formar enlaces de hidrógeno con el sistema selenoamida (Figura 15), generando sistemas cíclicos favorecidos de 5 miembros, (**10a**, **10d** y **10e**) y de 6 miembros (**10b**).

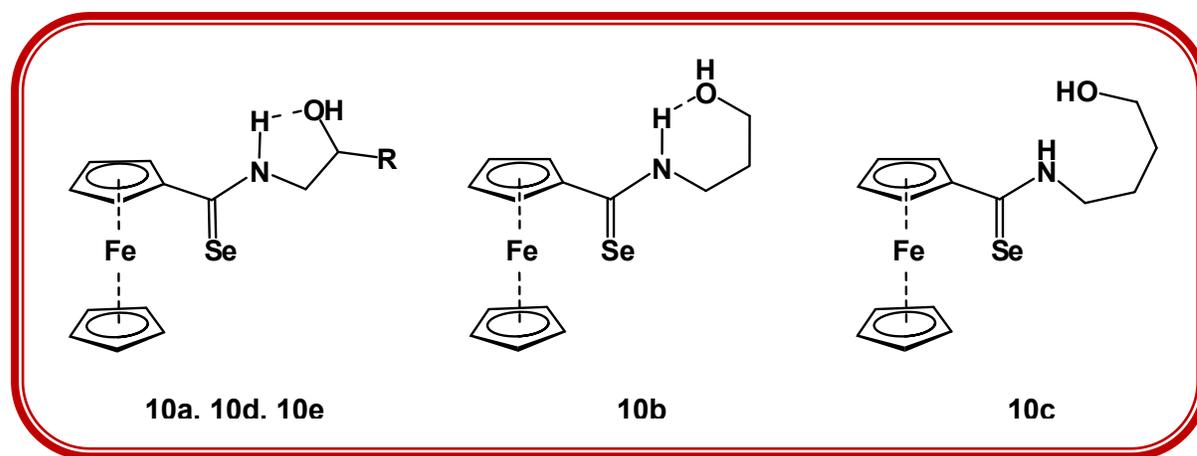
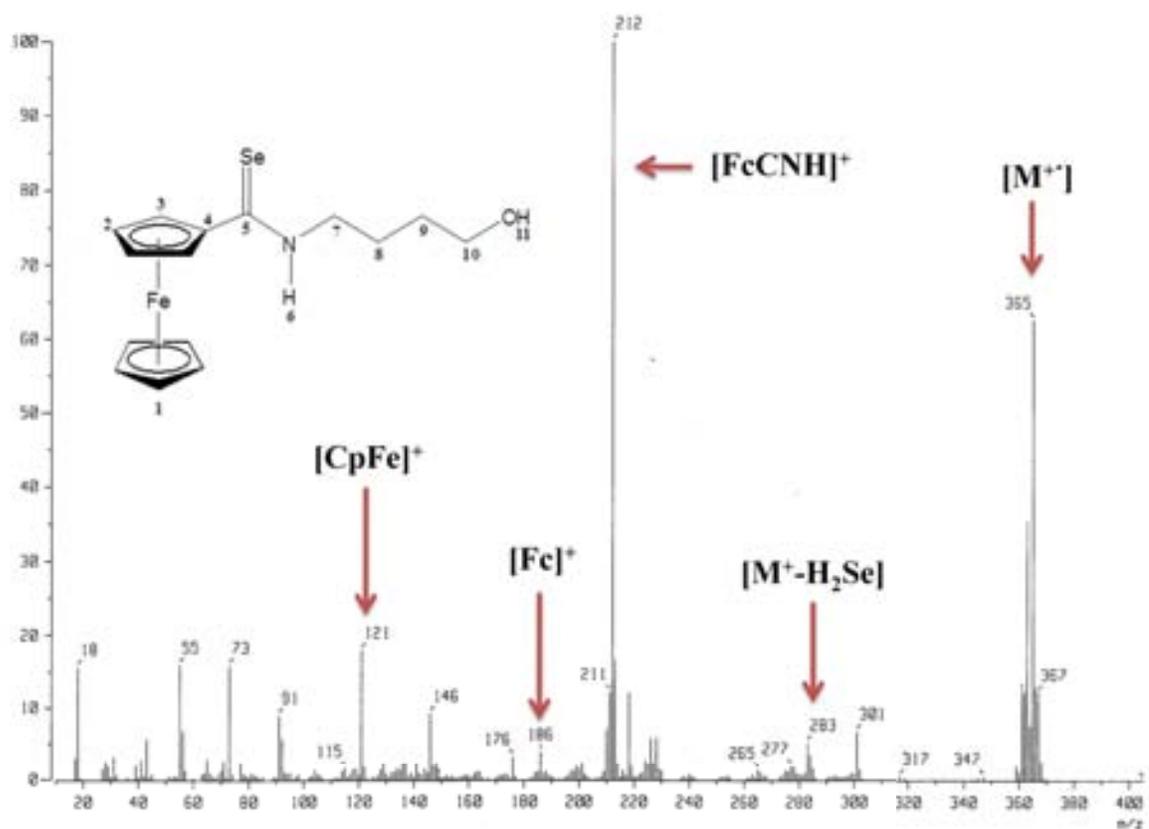


Figura 15. Posible formación de enlace de hidrógeno en selenoamidas.

Por su parte, la espectrometría de masas para la selenoamida **10c** se realizó mediante la técnica de ionización de impacto electrónico (Espectro 10). En el espectro se puede observar claramente el pico en 365 m/z que corresponde al ión molecular, asimismo, se logran observar dos fragmentos que se asignan a la deshidratación y a la pérdida de seleniuro de hidrógeno en 347 m/z y 283 m/z , respectivamente. El pico base en 212 m/z se trata del fragmento $[\text{FcCNH}]^+$, el cual es característico y se presenta de manera repetida en los patrones de fragmentación de los compuestos a minoferrocenílicos, al igual que el fragmento ubicado en 121 m/z de la especie $[\text{CpFe}]^+$.



*Espectro 10. Espectro de EM (IE^+) de la selenoamida **10c**.*

En cuanto al estudio de manera general de los seis compuestos selenocarbonílicos por espectrometría de masas, resulta interesante observar la correlación entre sus patrones de fragmentación, pues se observa de manera repetida la aparición de fragmentos en los espectros de los compuestos, tales fragmentos incluyen al ion molecular $[\text{M}]^+$, al fragmento $[\text{FcCNH}]^+$, el fragmento $[\text{CpFe}]^+$ el cual es característico de los compuestos ferrocénicos, entre otros (Tabla 15).

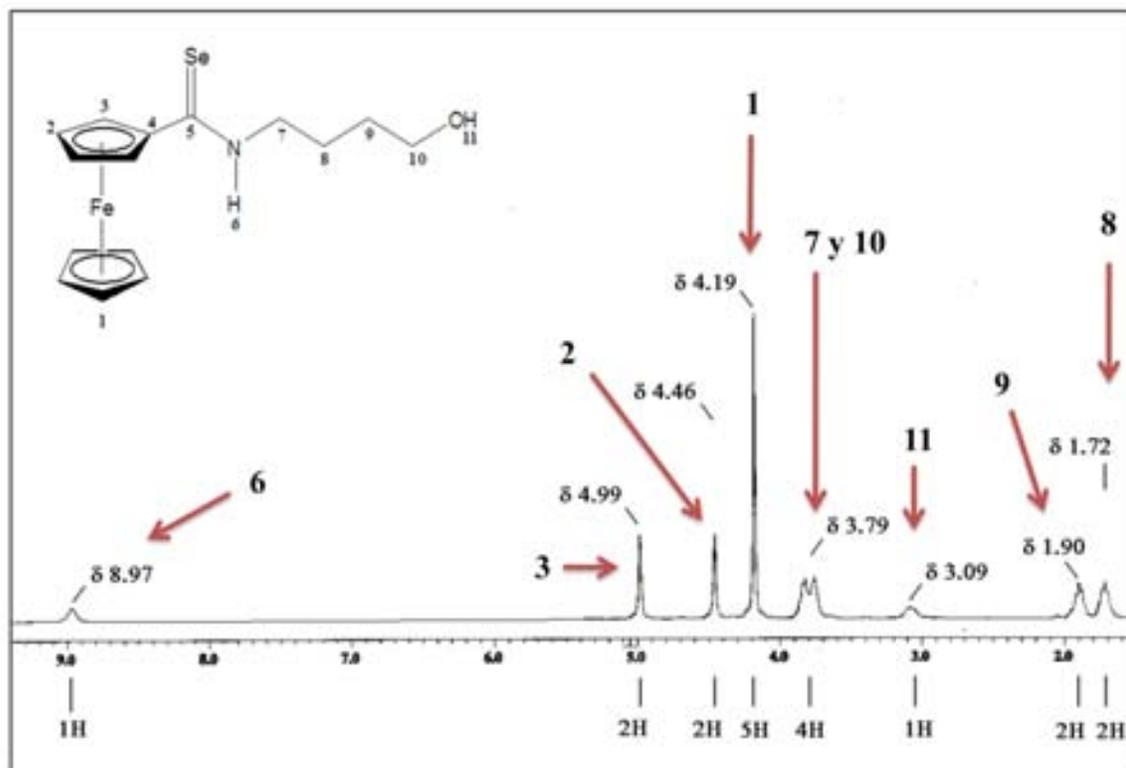
Tabla 15. Fragmentación característica (m/z) de las selenoamidas en el análisis por EM (IE^+).

Fragmentos	7	10a	10b	10c	10d	10e
$[M^{++}]$	322 (100)	377 (100)	357 (100)	365 (100)	351 (95)	413 (43)
$[FcCNH]^+$		212 (66)	212 (66)	212 (03)	212 (100)	212 (100)
$[CpFe]^+$	121 (32)	121 (34)	121 (34)	121 (55)	121 (55)	121 (34)
$[M^{++}-H_2Se]$		319 (07)	333 (03)	347 (03)	333 (04)	396 (03)
$[M^{++}-H_2O]$		256 (49)	269 (49)	283 (49)	269 (48)	331 (53)

Como se puede apreciar, exceptuando los compuestos **10d** y **10e**, todos los compuestos selenocarbonílicos sintetizados presentan al ión molecular $[M^{++}]$ como pico base con una abundancia relativa del 100%. Por su parte el ión molecular $[M^{++}]$ para los compuestos **10d** y **10e** se presentan con una abundancia relativa igual al 95% y 43%, respectivamente. Sin embargo, **10d** y **10e**, coinciden con el fragmento $[FcCNH]^+$ como pico base con 100% de abundancia relativa para ambos casos. Esta diferencia se puede atribuir al efecto que presenta el sustituyente en las moléculas.

En la Tabla 15 es posible predecir que el patrón de fragmentación para estos compuestos es similar ya que existen pérdidas de unidades fácilmente reconocibles como la de seleniuro de hidrógeno $[M^{++}-H_2Se]$ y la de agua $[M^{++}-H_2O]$. Asimismo, observamos que las selenoamidas comparten otros fragmentos bastante estables en común como el $[FcCNH]^+$ y el $[CpFe]^+$.

Finalmente, la espectroscopia por RMN de 1H realizada en cloroformo deuterado arroja un espectro (Espectro 11) para el compuesto **10c** donde se pueden observar las señales múltiples a campos altos en 1.72 ppm y 1.90 ppm que integran cada una para dos protones, las cuales se asignan a los hidrógenos de los metilenos H_8 y H_9 , respectivamente; la señal en 3.09 ppm integra para un protón y se asigna al hidrógeno del grupo hidroxilo (H_{11}), la señal en 3.79 ppm integra para cuatro protones y se asigna a los hidrógenos de los metilenos adyacentes a los heteroátomos (H_7 y H_{10}).



*Espectro 11. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de la selenoamida **10c**.*

Las señales ubicadas entre 4.18-5.00 ppm corresponden a las del fragmento ferrocénico: en 4.19 ppm se encuentra una señal simple que integra para cinco hidrógenos y se asigna a los hidrógenos del Cp no sustituido (H_1), las señales triples que se ubican en 4.46 ppm y 4.99 ppm, y que integran cada una para dos protones se asignan a los hidrógenos del Cp sustituido en las posiciones 3,4 (H_2) y 2,5 (H_3) respectivamente. Finalmente, la señal simple que se encuentra en 8.97 ppm integra para un protón y se asigna para el hidrógeno del grupo selenoamida (H_6).

De manera general, el análisis de esta familia de compuestos selenocarbónicos por RMN de ^1H revela que existe bastante similitud entre ellos y los resultados se resumen en la Tabla 16. Sin embargo, cabe mencionar que existen algunos datos que llaman la atención, por ejemplo se observa que la señal que se asigna al protón del carbono α al oxígeno en 5.19 ppm para el compuesto **10e** se desplaza significativamente a campos bajos, esto se puede explicar ya que dicho protón se trata de un hidrógeno en posición bencílica.

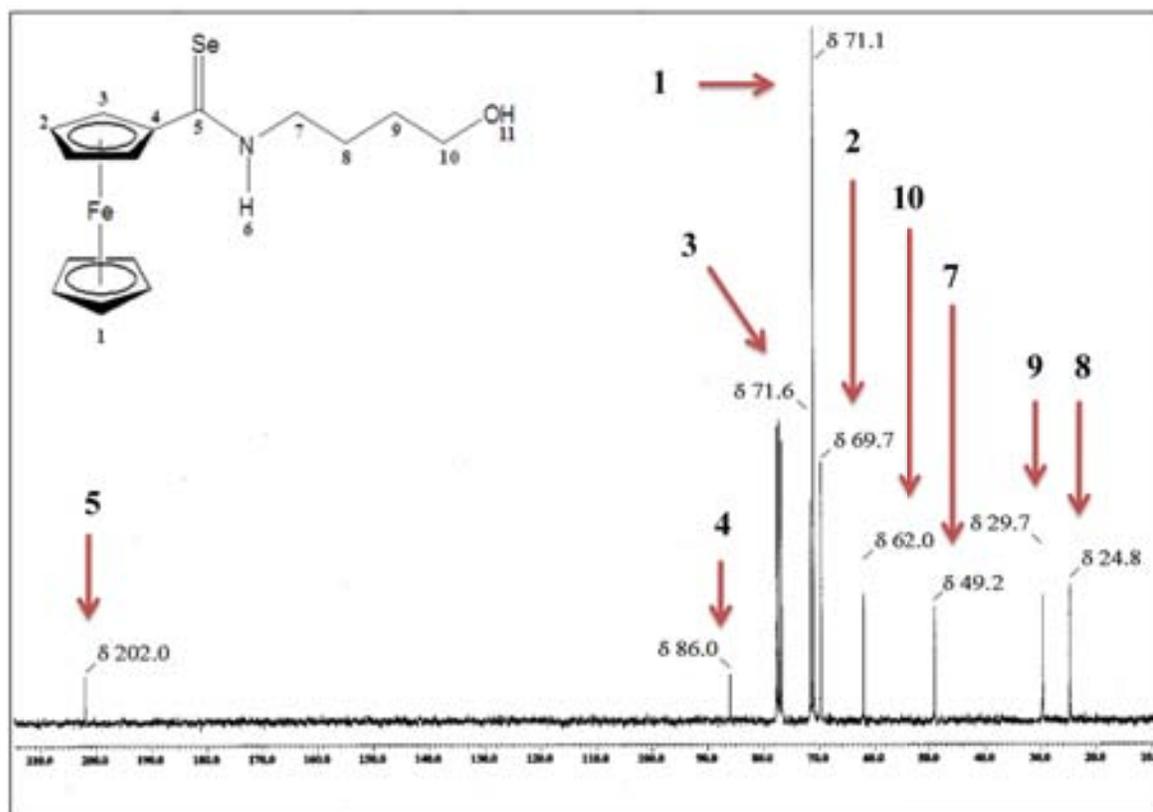
Por otra parte, las señales que se asignan al protón del grupo NH para los compuestos **10a**, **d** y **e** son bastante similares y oscilan en un valor de 8.24 ppm, sin embargo, las señales para los compuestos **10b** y **c**, se alejan considerablemente de este valor. Nuevamente se propone explicar este fenómeno a partir de la idea de la formación de enlaces de hidrógeno. Se sugiere que la formación del enlace de hidrógeno en un sistema cíclico de cinco miembros es mucho más favorecida que la formación del enlace de hidrógeno en un sistema cíclico de un mayor número de miembros (Figura 15). Esta hipótesis se sostiene al observar la diferencia que existe entre los desplazamientos químicos para las señales que se asignan a los protones del grupo hidroxilo en todas las moléculas.

Tabla 16. Asignación de señales del análisis de **7** y **10** por RMN de ^1H .

RMN de ^1H (δ en ppm)							
	-NH	-OH	-CH ₂ -N	-CH-O	Cp-H (2,5)	Cp-H (3,4)	Cp-H
10a	8.24	2.00	4.00	4.00	4.91	4.50	4.21
10b	8.85	2.80	3.88	3.99	4.90	4.48	4.20
10c	8.97	3.09	3.79	3.79	4.99	4.46	4.19
10d	8.26	2.07	4.21	3.58	4.91	4.50	4.21
10e	8.21	2.81	3.80	5.19	4.87	4.48	4.17

Al igual que la de protón, el análisis por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se realizó en una disolución del compuesto **10c** en cloroformo deuterado (Espectro 12). En el espectro se pueden observar las señales a campos altos que corresponden a los metilenos centrales en 24.8 ppm y 29.7 ppm. La primera se asigna al carbono del metileno en la posición β al nitrógeno (C_8) y el más desplazado, el que se encuentra β al oxígeno (C_9), este comportamiento se puede justificar debido a la diferencia de electronegatividades de los heteroátomos.

Este fenómeno se puede observar de manera más prominente en los desplazamientos de los metilenos unidos directamente a dichos heteroátomos: 49.2 ppm al metileno α al nitrógeno (C₇) y 62 ppm al metileno α al oxígeno (C₁₀). Las señales que se ubican entre 69-86 ppm se ubican las señales características al fragmento ferrocénico: en 69.7 ppm se ubica una señal que se asigna a los átomos de carbono de las posiciones 3,4 del Cp sustituido (C₂), en 71.1 ppm una señal prominente que se asigna para los carbonos del Cp no sustituido (C₁), en 71.6 ppm aparece la señal que se asigna a los carbonos del Cp sustituido en las posiciones 2,5 (C₃) y en 86 ppm se ubica la señal que se asigna al carbono *ipso* del Cp sustituido (C₄). Finalmente, la señal más desplazada a campos bajos es aquella que se asigna para el carbono del grupo selenocarbonilo (C₅) en la ferrocenoselenoamida y que se ubica en 202 ppm.



Espectro 12. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 75 MHz) del compuesto 10c.

En la Tabla 17 podemos observar ciertas diferencias en cuanto a desplazamientos químicos de los carbonos terciarios ubicados en las moléculas **10d** y **10e**, éstos se encuentran desplazados a 66.5 ppm y 69.3 ppm, respectivamente. El carbono en la molécula **10e** se localiza todavía a campos más bajos por ubicarse en la posición bencílica.

Tabla 17. Asignación de señales en el análisis de **7** y **10** por RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$.

RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ en ppm)							
	C=Se	C-O	C-N	Cp _{ipso}	Cp (2,5)	Cp	Cp (3,4)
7	226.0	60.1	-	86.8	77.0	71.4	72.9
10a	203.0	60.7	50.6	86.0	71.7	71.2	69.6
10b	203.0	61.6	48.1	86.0	71.6	71.1	69.5
10c	202.0	62.0	49.2	86.0	71.6	71.1	69.7
10d	203.9	66.5	55.3	86.3	71.7	71.1	69.5
10e	203.9	69.3	55.3	86.2	71.8	71.2	69.7

La serie más importante de señales es la que corresponde a los desplazamientos del grupo selenocarbonilo en todas las moléculas (**7** y **10**), ya que es un parámetro particularmente significativo en la espectroscopia de los compuestos carbonílicos en general. El análisis de esta serie de datos indica que para las selenoamidas **10a-e**, el carbono del grupo C=Se se localiza en un desplazamiento medio de 203 ppm, mientras que para el selenoéster, éste se encuentra en 226 ppm, existiendo una $\Delta\delta$ de 23 ppm entre ambos. Por lo anterior, y sabiendo que cuando una señal se ubica a campos bajos el átomo de carbono correspondiente sufre un efecto de desprotección electrónica presentando mayor electrodeficiencia que aquéllos que se ubican a frecuencias más bajas, se presume que el carbono selenocarbonílico resultaría ser más electrofílico en el selenoéster **7** que en las selenoamidas **10**.

Tabla 18. Resumen del análisis espectroscópico de los compuestos selenocarbonílicos **7** y **10**.

	RMN (ppm)				IR (cm ⁻¹)		EM		
	δ	¹ H	δ	¹³ C{ ¹ H}	ν_{max}	X-Y	m/z	%	Fragmento
7	1.52	H ₇	14.2	C ₇	1448 1024 671	C=Se	322	100	[M ⁺]
	4.17	H ₁	69.2	C ₆			294	05	[FcSeOH] ⁺
	4.57	H ₂	71.3	C ₁			265	13	[FcSe] ⁺
	4.76	H ₆	72.9	C ₂			213	87	[FcCO] ⁺
	5.04	H ₃	72.9	C ₃			185	55	[Fc] ⁺
		87.0	C ₄	121	32	[CpFe] ⁺			
		225.7	C ₅						
10a	2.00	H ₉	50.6	C ₇	3283 1437 1214 639	N-H C=Se	337	100	[M ⁺]
	4.00	H ₇ y H ₈	60.7	C ₈			319	07	[M ⁺ -H ₂ O]
	4.21	H ₁	69.6	C ₂			256	49	[M ⁺ -H ₂ Se]
	4.50	H ₂	71.2	C ₁			212	66	[FcCNH] ⁺
	4.91	H ₃	71.7	C ₃			121	34	[CpFe] ⁺
	8.24	H ₆	86.0	C ₄					
		203.0	C ₅						
10b	1.97	H ₈	30.4	C ₈	3288 1441 1094 653	N-H C=Se	351	100	[M ⁺]
	2.80	H ₁₀	48.1	C ₇			333	3	[M ⁺ -H ₂ O]
	3.88	H ₇	61.6	C ₉			269	49	[M ⁺ -H ₂ Se]
	3.99	H ₉	69.5	C ₂			212	66	[FcCNH] ⁺
	4.20	H ₁	71.1	C ₁			121	34	[CpFe] ⁺
	4.48	H ₂	71.6	C ₃					
	4.90	H ₃	86.0	C ₄					
	8.85	H ₆	203.0	C ₅					
10c	1.72	H ₈	24.8	C ₈	3391 3239 1440 1180 648	OH NH C=Se	365	100	[M ⁺]
	1.90	H ₉	29.7	C ₉			347	3	[M ⁺ -H ₂ O]
	3.09	H ₁₁	49.2	C ₇			283	49	[M ⁺ -H ₂ Se]
	3.79	H ₇ y H ₁₀	62.0	C ₁₀			212	66	[FcCNH] ⁺
	4.19	H ₁	69.7	C ₂			121	55	[CpFe] ⁺
	4.46	H ₂	71.1	C ₁					
	4.99	H ₃	71.6	C ₃					
	8.97	H ₆	86.0	C ₄					
		202.0	C ₅						
10d	1.34	H ₉	21.7	C ₉	3296 1445 1119 661	N-H C=Se	351	95	[M ⁺]
	2.07	H ₁₀	55.3	C ₇			333	04	[M ⁺ -H ₂ O]
	3.58	H ₈	66.5	C ₈			269	48	[M ⁺ -H ₂ Se]
	4.21	H ₁ y H ₇	69.5	C ₂			212	100	[FcCNH] ⁺
	4.50	H ₂	71.1	C ₁			121	55	[CpFe] ⁺
	4.91	H ₃	71.7	C ₃					
	8.26	H ₆	86.3	C ₄					
		203.9	C ₅						
10e	2.81	H ₉	55.3	C ₇	3285 1400 1215 698	N-H C=Se	413	43	[M ⁺]
	3.80	H ₇	69.3	C ₈			396	3	[M ⁺ -H ₂ O]
	4.17	H ₁	69.7	C ₂			331	53	[M ⁺ -H ₂ Se]
	4.48	H ₂	71.2	C ₁			212	100	[FcCNH] ⁺
	4.87	H ₃	71.8	C ₃			121	34	[CpFe] ⁺
	5.19	H ₈	86.2	C ₄			103	34	[PhCH=CH] ⁺
	7.42	H ₁₁	125.8	C ₁₀			77	74	[Ph] ⁺
	8.21	H ₆	128.7	C ₁₁					

Después de haber llevado a cabo la síntesis, la purificación y la caracterización de cada uno de los compuestos selenocarbonílicos, surgió el interés por nuestro grupo de investigación de tratar de explicar el mecanismo por el cual se lleva a cabo dicha transformación. En la literatura existen escasos reportes acerca de la desmetalación oxidativa de los carbenos de Fischer y ninguno de ellos propone un mecanismo de reacción. Sin embargo, existen algunos indicios disponibles que nos pueden dar una idea para hacer una propuesta para la reacción de desmetalación seleniurativa en particular.

Se conoce que algunos borohidruros reaccionan con diferentes calcógenos por fusión directa o por su interacción con solventes apróticos polares como éter, dioxano, tetrahidrofurano, etc., y bajo estas condiciones pareciera que el azufre, el selenio y el telurio se incorporan al borohidruro para formar las posibles especies NaBH_2S_3 ⁸, NaBH_2Se_3 ⁹ y NaBH_2Te_3 con desprendimiento de hidrógeno.¹⁰ Sin embargo, más tarde se demostró que el selenio también reacciona de manera rápida y exotérmica a temperatura ambiente con el borohidruro de sodio en solventes próticos como el etanol y el agua. ¡Error! Marcador no definido.¹¹

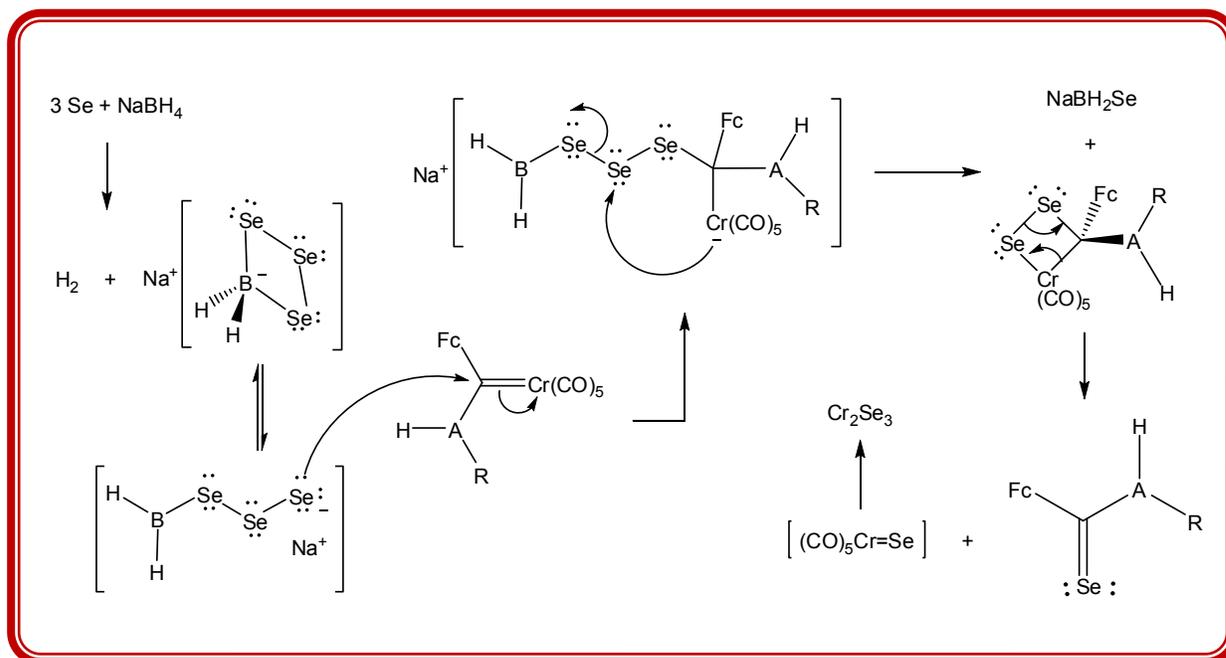
De acuerdo a lo anterior, un posible mecanismo por el cual podría llevarse a cabo la desmetalación seleniurativa de los carbenos de Fischer se representa en el Esquema 31. Inicialmente se propone, la formación del agente selenante NaBH_2Se_3 ⁹ por la reacción entre el selenio y el borohidruro de sodio. Esta especie, que se encuentra en equilibrio con un aducto boretanuro, este reactivo ataca al carbono carbénico, deslocaliza los electrones del doble enlace $\text{C}=\text{M}$ y forma una carga negativa sobre el centro metálico. Posteriormente, el cromo cargado ataca al átomo de selenio β para formar un cicloaducto de cuatro miembros, el cual, por una apertura electrocíclica, característica de las reacciones de metátesis de olefinas, produce finalmente el compuesto selenocarbonílico.

⁸ (a) Lalancette, J. M., Frêche, A., Monteux, R. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2754-2757. (b) Firouzabadi, H., Tamami, B., Kiasat, A.R. *Synth. Commun.* **2000**, *30*(4), 587-596.

⁹ Lalancette, J.M., Arnac, M. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 3695-3697.

¹⁰ (a) Shah, A. R., Padma, D. K., Vasudeva, A. R. *Indian J. Chem.* **1971**, *8*, 885. (b) Chopin, E., Hagenmuller, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 3031. (c) Seterlyadkina, Z. K., Kryukova, O. N., Mikheeva, V. I. *Zh. Neorg. Khim* **1965**, *10*, 583. (d) Idem, *Chem. Abs.* **1965**, *62*, 14170f. (e) Nöth. H., Mikulaschek, G. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1961**, *311*, 241. (f) Nöth. H., Mikulaschek, G. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **1961**, *311*, 241.

¹¹ Zheng, Z., Chen, J., Yu, Z., Han, X. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3679-3692.



Esquema 31. Propuesta de mecanismo de reacción de desmetalación seleniurativa.

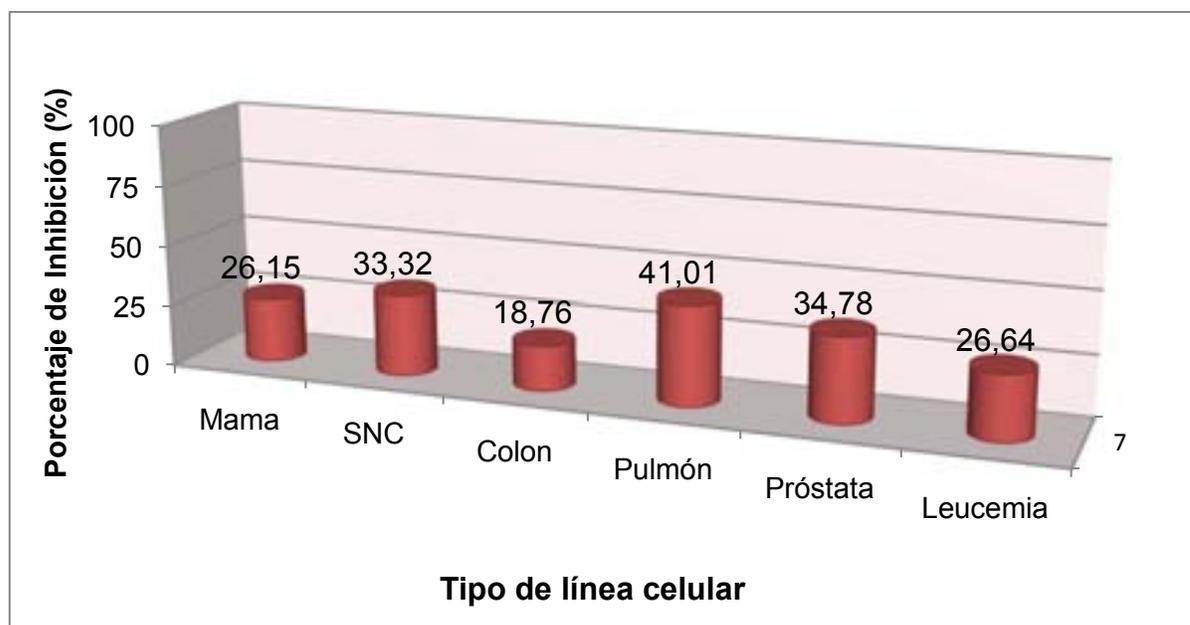
12. ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Es conocido que algunos derivados ferrocénicos y compuestos organoselenados presentan relación con los sistemas biológicos. Estos compuestos han producido resultados prometedores en bioensayos y por lo tanto han despertado el interés de muchos investigadores.¹² Esta fue otra de las razones importantes por la que se propuso dirigir este proyecto hacia la investigación y desarrollo de nuevas estrategias metodológicas para la producción rápida y eficiente de compuestos ferrocenoselenocarbónicos a partir de estructuras relativamente más simples.

¹² (a) Baulard and G. Lippens. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, 331, 452-458. (b) Vilcheze, C., Weisbrod, T. R., Chen, B., Kremer, L., Hazbon, M. H., Wang, F., Alland, D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, 49, 708-720. (c) M. P. Wentland, X. Sun, Y. Bu, R. Lou, D. J. Cohen and J. M. Bidlack, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2547-2551. (d) Takahashi, H. *Life Sci.* **2005**, 76, 2185-2192. Ha, S. K., Koketsu, M., Lee, K., Choi, K. Ishiara, H., Kim, S. Y. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, 28(5), 838-840.

Así, nos animamos a la búsqueda de la combinación apropiada de características estructurales de las moléculas para que lleguen a ser útiles en el tratamiento de alguna patología. De este modo, creemos que se podrá contar a futuro con una cervo enriquecido de compuestos organoselenados con aplicaciones relevantes. Además, teniendo como antecedente un número considerable de reportes que informan la buena respuesta de los compuestos ferrocénicos, de los compuestos organoselenados, y de los derivados amídicos, frente a líneas celulares de cáncer humano; se decidió que estos compuestos selenocarbonílicos, una vez sintetizados, purificados y caracterizados, fueran sometidos a pruebas de actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares.

Las líneas celulares que se emplearon para este propósito fueron las células de cáncer de colon (HTC-15), de adenocarcinoma de pulmón (SKLU-1), de leucemia (K-562 CML), de cáncer de glia de sistema nervioso central (U-251 Glio), de cáncer de próstata (PC-3) y de cáncer de mama (MCF-7). El tipo de estudio que se realizó a la serie de compuestos selenocarbonílicos se trató del *screening primario* que consiste en exponer a cada línea celular a un compuesto en una concentración conocida (50 μ M) para observar su capacidad inhibitoria reportada en porcentaje relativo (%).



Gráfica 1. Porcentaje de inhibición celular (%) a una concentración 50 μ M del compuesto 7.

El primer compuesto que se probó fue el ferrocenoselenoato de etilo **7**, el cual mostró malos resultados, pues a una concentración igual a 50 μM fue capaz de inhibir el crecimiento de ningún tipo de línea celular por arriba del 50% (Gráfica 1).

Sin embargo, los resultados de las pruebas de citotoxicidad de las selenoamidas sintetizadas **10** (Figura 16) fueron muy buenos. En la Tabla 19 y en la Gráfica 2 se muestran los resultados obtenidos para las selenoamidas **10a-c**, las cuales únicamente difieren en la longitud de la cadena alquímica.

Se puede apreciar que la respuesta en general fue bastante alta. Asimismo, no se logra apreciar una diferencia sustancial entre el comportamiento de estas tres selenoamidas, sin embargo, cabe destacar que la línea más afectada por estos compuestos fue la del

cáncer de mama, en donde lograron inhibir el crecimiento en su totalidad. Por su parte, las células leucémicas no se ven alteradas de forma significativa.

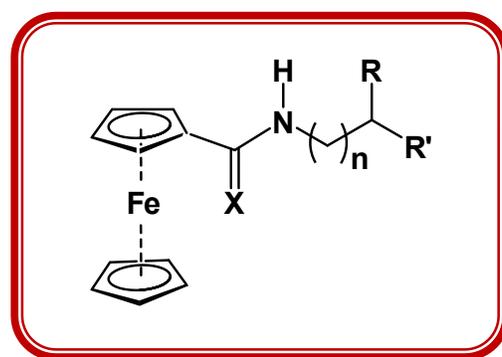
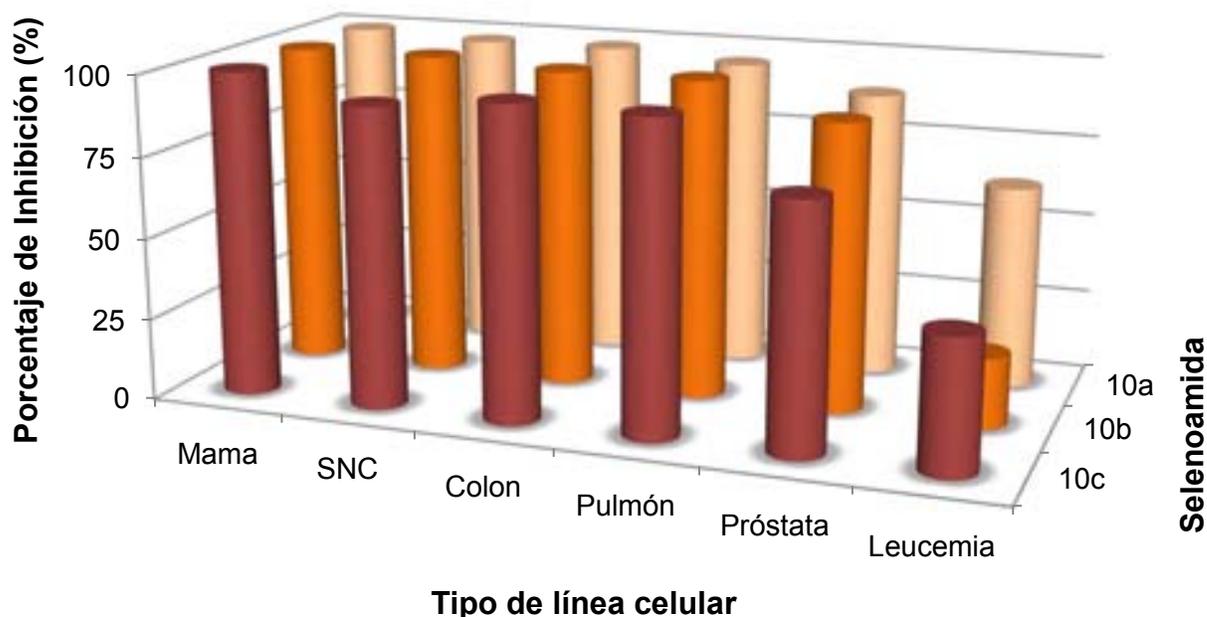


Figura 16. Estructura general de los compuestos probados en los ensayos de actividad biológica.

Tabla 19. Resultados de las pruebas de actividad biológica de las selenoamidas **10a-c**.

10	n	X	R	R'	SNC	Próstata	Leucemia	Colon	Mama	Pulmón
a	1	Se	H	OH	98.27	88.64	62.68	98.51	100	95.70
b	2	Se	H	OH	100	88.51	21.80	98.01	100	98.04
c	3	Se	H	OH	92.46	75.47	41.01	96.19	100	95.37

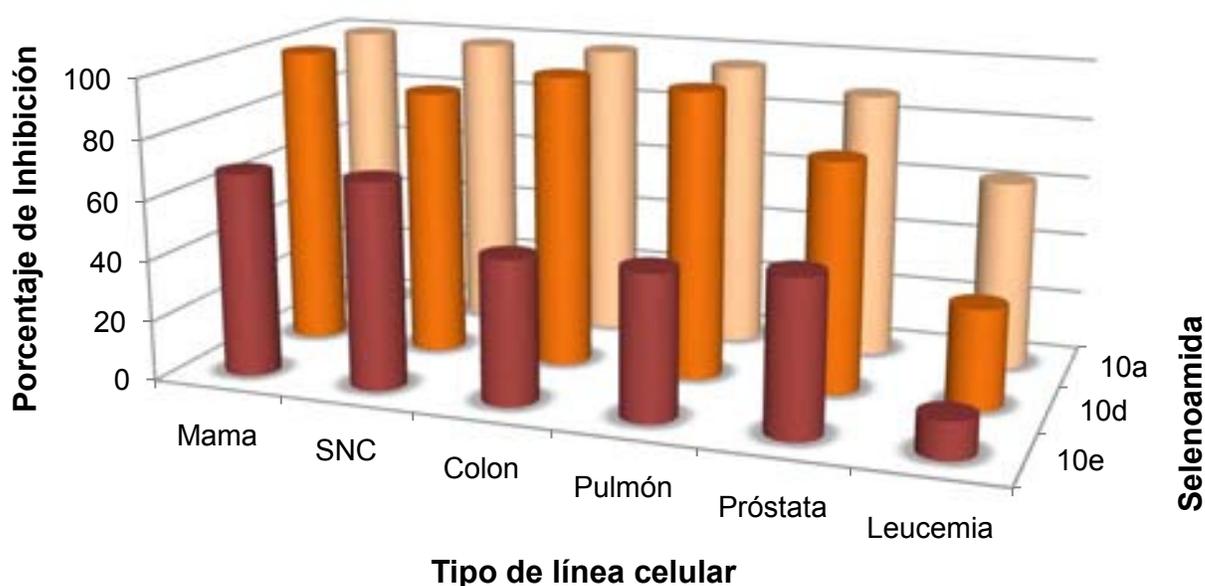


Gráfica 2. Resultados de las pruebas de actividad biológica de las selenoamidas 10a-c.

Los datos de la Tabla 20 y la Gráfica 3 son los resultados que arrojó el análisis de citotoxicidad de los compuestos **10d** y **10e**, los cuales se comparan con la selenoamida **10a** por el hecho de diferir estructuralmente en el sustituyente localizado en el metileno en posición 2 de la cadena alquílica. Como se puede observar, en esta ocasión si se presenta el efecto del sustituyente en el bioensayo. La selenoamida que más actividad presenta es aquella cuyo sustituyente es el hidrógeno, seguida de aquella cuyo sustituyente es el metilo y finalmente la selenoamida que presenta menor actividad de esta tercera es la selenoamida que tiene al fenilo como sustituyente. Se puede decir entonces, que la actividad citotóxica de la selenoamida disminuye al aparecer un sustituyente en la cadena alquílica y ésta disminuye aún más al cambiar la naturaleza de dicho sustituyente en estos casos.

Tabla 20. Resultados de las pruebas de actividad biológica de las selenoamidas **10a** y **10d-e**.

10	n	X	R	R'	SNC	Próstata	Leucemia	Colon	Mama	Pulmón
a	1	Se	H	OH	98.27	88.64	62.68	98.51	100	95.70
d	1	Se	Me	OH	88.85	76.24	33.22	97.28	100	95.38
e	1	Se	Ph	OH	68.76	51.46	12.4	47.72	67.75	48.17

**Gráfica 3.** Resultados de las pruebas de actividad biológica de las selenoamidas **10a** y **10d-e**.

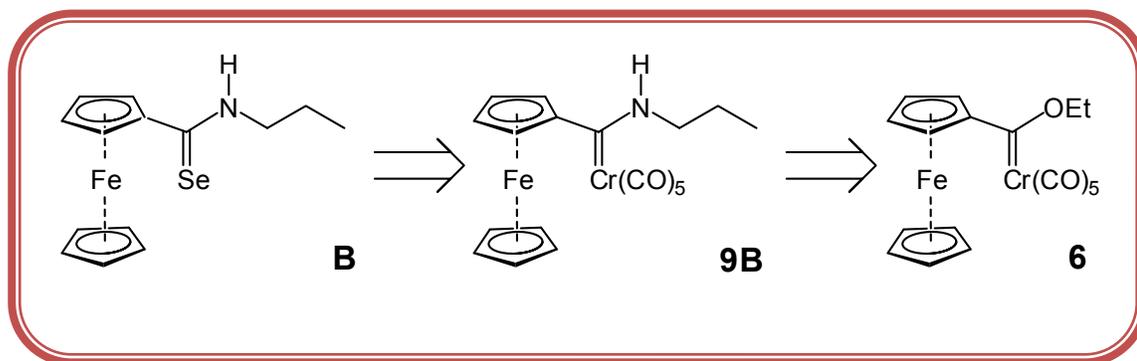
Retomando los resultados mostrados en las tablas y gráficas anteriores, de manera general se tiene que algunos compuestos inhiben en su totalidad el crecimiento celular, tales compuestos son, el **10b** en las células del cáncer de glía del sistema nervioso central, las cuatro selenoamidas **10a-d** en el cáncer de mama. Todos ellos probados en la misma concentración y bajo las mismas condiciones. Estos compuestos, junto con aquéllos que producen un porcentaje de inhibición superior al 80%, son buenos candidatos para las pruebas que involucran la determinación de la concentración a la cual, el compuesto es capaz de inhibir el 50% de crecimiento, mediante las curvas de IC_{50} .

También podemos sugerir que la línea celular más vulnerable a la acción de estos selenocarbonílicos es la de mama, seguido por la de SNC, colon y pulmón. Estas cuatro líneas celulares presentan un porcentaje de inhibición en promedio arriba del 80%, por lo que se podría sugerir que las ferrocenoselenoamidas **10a-e** son efectivas para inhibir el crecimiento celular del cáncer de mama, SNC, pulmón y colon. Las células tumorales de próstata se ven enormemente afectadas por los compuestos y sólo llegan a inhibirse en un porcentaje alrededor del 75%, mientras que la línea celular que resulta prácticamente inerte a la acción de las selenoamidas es la de leucemia, inhibiéndose alrededor del 30% del crecimiento celular. Asimismo, se puede afirmar que las selenoamidas sintetizadas **10a-e** no son buenas candidatas para el uso como agentes citotóxicos de las líneas celulares cancerígenas de próstata ni para las leucémicas.

Se aprecia que el compuesto que logra inhibir el mayor porcentaje de células cancerígenas es **10a**, seguido del compuesto **10b** con un porcentaje medio de inhibición superior al 80%, a su vez los compuestos **10c** y **10d** con un porcentaje cercano al 80%. Sin embargo, como se puede ver claramente, tanto la selenoamida **10e** como el ferrocenoselenoato de etilo **7**, no presentaron una gran actividad de inhibición celular ya que su porcentaje fue mucho menor al 45% para ambos casos. Por lo tanto, se puede advertir que el mejor candidato para lograr la citotoxicidad de las líneas celulares probadas es la selenoamida **10a**. Mientras que la selenoamida **10e** y el selenoéster **7** no resultarían efectivos para inhibir en un porcentaje adecuado el crecimiento celular.

Debido al análisis de estos resultados y a la observación de la estructura de los compuestos probados, nos ocupamos de estudiar la influencia de los grupos funcionales sobre la actividad citotóxica, para ello fue necesario sintetizar, caracterizar y purificar otros compuestos alternos que presentaran una modificación en su estructura. Esta idea surgió de observar las características estructurales de los compuestos y analizar la relativa facilidad de modificar alguno de sus grupos funcionales. Esto nos llevó a la síntesis de un compuesto análogo de la selenoamida **10b** la cual no presenta el fragmento alcohólico terminal (Esquema 32).

De este modo, este compuesto también fue sometido a las pruebas de actividad citotóxica y bajo las mismas condiciones se obtuvieron resultados que fueron comparados con aquellos obtenidos para el compuesto **10b**.

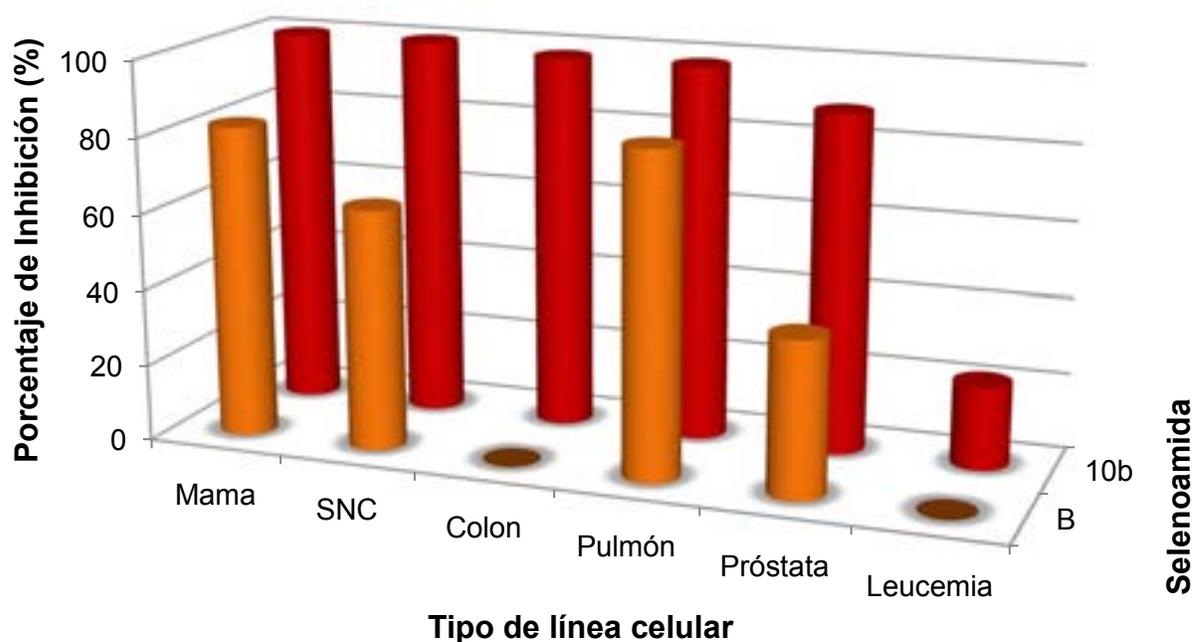


*Esquema 32. Retrosíntesis para la obtención de la selenoamida **B**.*

Tanto en la Tabla 21 como en la Gráfica 4 podemos observar el comportamiento de ambos compuestos en las seis diferentes líneas celulares. El porcentaje de inhibición celular se ve disminuido considerablemente cuando se emplea el compuesto **B** en las pruebas de citotoxicidad.

Tabla 21. Comparación de los resultados de las pruebas de citotoxicidad del compuesto **10b** y su análogo deshidroxilado **B**.

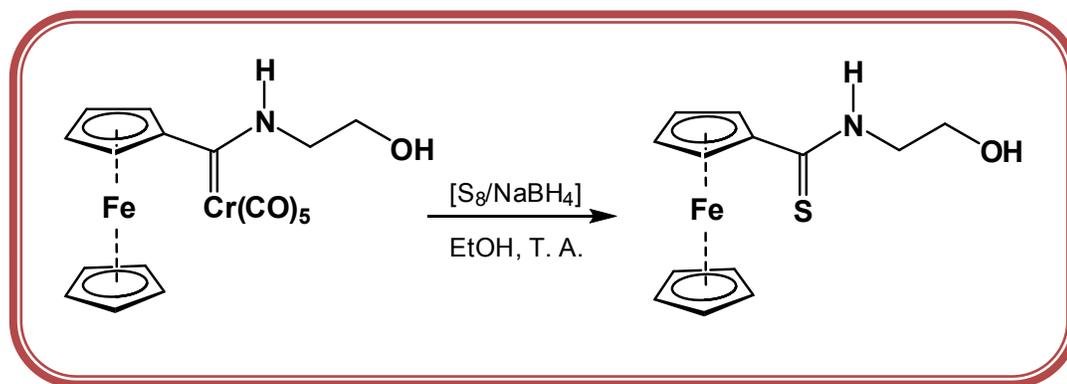
	N	X	R	R'	SNC	Próstata	Leucemia	Colon	Mama	Pulmón
10b	2	Se	H	OH	100	88.51	21.8	98.01	100	98.04
B	2	Se	H	H	63.17	40.85	S.A.	S.A.	81.96	84.49



Gráfica 4. Comparación de los resultados de las pruebas de citotoxicidad del compuesto **10b** y su análogo deshidroxilado **B**.

Esto hace suponer que el fragmento alcohólico terminal confiere propiedades estructurales a la molécula que potencia su acción. Sin duda, estos resultados pueden abrir un sinnúmero de propuestas para lograr elucidar el mecanismo de acción de la molécula por el cual lleva a cabo su actividad biológica. Después de observar y analizar estos resultados, se decidió evaluar la participación del calcógeno dentro de la estructura de la selenoamida.

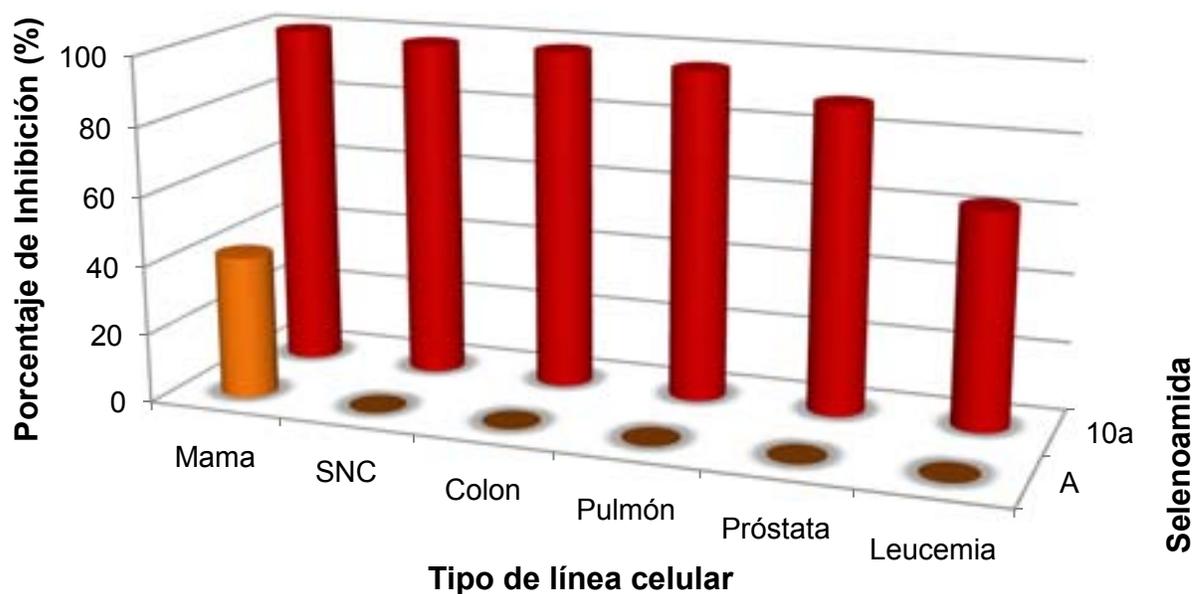
Por lo que se montó nuevamente un procedimiento de síntesis para formar el análogo sulfurado de la selenoamida **10a** mediante el procedimiento descrito por nuestro grupo de investigación (Esquema 33).⁶ Este otro compuesto sintetizado para probar la influencia del calcógeno en la molécula fue sometido a estos ensayos de citotoxicidad y los resultados que se obtienen de este último experimento se comparan con los resultados para la selenoamida **10a** (Tabla 22).



Esquema 33. Formación del análogo tionado de la selenoamida 10a.

Tabla 22. Comparación de los resultados de las pruebas de citotoxicidad del compuesto **10a** y su análogo tionado **A**.

	n	X	R	R'	SNC	Próstata	Leucemia	Colon	Mama	Pulmón
10a	1	Se	H	OH	98.27	88.64	62.68	98.51	100	95.70
A	1	S	H	OH	S.A.	S.A.	S.A.	S.A.	41.32	S.A.



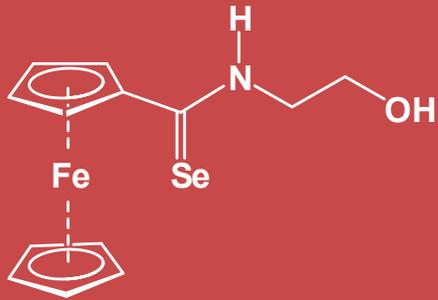
Gráfica 5. Comparación de los resultados de las pruebas de citotoxicidad del compuesto 10a y su análogo tionado A.

Al contar con los resultados de estas pruebas, nos sorprendimos porque observamos que la actividad biológica prácticamente desapareció con solo modificar estructuralmente el calcógeno de la selenoamida. Como se puede apreciar en la Gráfica 5, el crecimiento de las líneas celulares no fue inhibido por la tioamida **A**, exceptuando la línea celular de cáncer de mama.

A pesar de que las células de cáncer de mama presentaron cierta inhibición por el compuesto, su porcentaje no supera el 45% y no lo hace significativo en comparación de los otros compuestos probados. De acuerdo a estos resultados, también es posible postular que el Se es miembro estructuralmente importante que regula la actividad citotóxica de las ferrocenoselenoamidas frente a las diferentes líneas de cáncer humano que se emplearon.

Por lo tanto, la actividad citotóxica es dependiente de los diferentes factores moleculares de los compuestos probados que incluyen: la longitud de la cadena alquílica (n), de la aparición y de la naturaleza de sustituyentes (R) en la misma, del grupo OH terminal (Z) y de la naturaleza del calcógeno (Y). Por lo que se sugiere que la actividad citotóxica aumenta de acuerdo a la combinación jerarquizada de los siguientes factores (Tabla 23)

Tabla 23. Combinación jerarquizada de factores que incrementan la actividad citotóxica de las ferrocenoselenoamidas.

	Factor	Combinación óptima	Otras combinaciones probadas
	Y	Se	S
Z	OH	H	
R	H	Me, Ph	
n	1	>2	

VII. CONCLUSIONES

- ❖ Se logró la estandarización de un método eficiente de tres pasos de síntesis a partir de compuestos relativamente simples y comercialmente accesibles para la formación de derivados ferrocenoselenocarbonílicos, mismo que se lleva a cabo en condiciones muy suaves que muestra resultados con excelentes rendimientos.
- ❖ Se realizó la síntesis y la caracterización por técnicas convencionales de una familia de cinco nuevas selenoamidas y un selenoéster mediante la estandarización de un procedimiento que involucra una reacción de desmetalación seleniurativa en medio polar prótico de aminocarbenos con el agente selenante [Se/NaBH₄].
- ❖ Se obtuvieron tres nuevos ferrocenilaminocarbenos de Fischer en rendimientos casi cuantitativos, uno de ellos fue obtenido por la modificación al procedimiento convencional de síntesis.
- ❖ Se comprobó el potencial citotóxico de las ferrocenoselenoamidas sintetizadas al mostrar actividad biológica significativa en las seis líneas celulares de cáncer humano en las que fueron probadas. La actividad citotóxica se encuentra en función de los factores moleculares de los compuestos probados que incluyen: la longitud de la cadena alquílica, la presencia de sustituyentes en ella, el grupo hidroxilo terminal y la naturaleza del calcógeno, siendo la más relevante ésta última.