



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“SÍNTESIS DE INDOLILSELENAZOLINAS VÍA ANILLACIÓN INTRAMOLECULAR”

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

CAROLINA SOTO HERNÁNDEZ



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. Cecilio Álvarez Toledano

VOCAL: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

SECRETARIO: Dr. José Guadalupe López Cortés

1er. SUPLENTE: Lic. Ana Adela Sánchez Mendoza

2° SUPLENTE: M. en C. Carlos Damián Zea

**EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO INORGÁNICA 4 DEL
INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM.**

ASESOR DEL TEMA:

DR. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. EN C. ALEJANDRO IVÁN GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ

SUSTENTANTE:

CAROLINA SOTO HERNÁNDEZ

Dedicatorias

A mis padres, por su apoyo en todo momento, por sus preocupaciones, regaños y enseñanzas. Este es sólo el primero de muchos logros que alcanzaré y compartiré con ustedes. Los quiero mucho. Esta tesis es para ustedes.

A mi hermano, gracias por saber guiarme y levantarme cuando he tropezado, por cuidarme y estar ahí cuando te he necesitado. Por ser mi buen mejor amigo y mi guardián. Te quiero hartoooo!!!

A mi primo Gerardo, por ser un gran amigo, consejero, psicólogo y demás. Por siempre demostrarme tu cariño y apoyo. Muchas gracias y a darle átomos!

Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México

A los miembros del H. Jurado, por sus valiosas aportaciones a la mejora de este trabajo.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés, por su confianza, apoyo y comprensión durante los últimos años, por sus palabras de aliento y sobre todo por la amistad que me ha brindado.

A la Dra. Carmen Ortega Alfaro, al Dr. Cecilio Álvarez Toledano, por la cooperación para realizar este trabajo así como por la confianza depositada en mí.

Al M. en C. Alejandro Iván Gutiérrez Hernández, por tus enseñanzas tanto dentro como fuera del laboratorio, por tu paciencia, pero más que nada por tu gran amistad. Eres una gran persona, sigue así.

Al Dr. David Cruz Cruz y a Alberto Ayala Islas, por re enamorarme de la química orgánica, por sus clases y por la amistad que me han brindado desde siempre.

A mis amigas Mariana y Libertad, por enseñarme que la verdadera amistad rompe distancias y vence el tiempo.

A mis amigos Julio, Alonso, Dante y Rayas, sin ustedes la vida no sería la misma. Son mi roca y lo saben, gracias por estar ahí cuando más los he necesitado.

A Yesenia y Alberto, por hacer de la carrera toda una experiencia, por los buenos y los malos momentos, por las risas, los llantos y las tonterías que siempre hacemos. Por su apoyo incondicional y por supuesto su grandiosa amistad. Los quiero mucho amigos!

A Araceli, Carito, Sandra, Faby, Irma, Miriam, Carmen, Amaury, Juan Carlos, Kike, Luis César, Omar, Daniel P., por brindarme su cariño y amistad en estos años.

A mis compañeros de laboratorio de inorgánica 4, en especial a Isabel, Ricardo, Alex R., Frank, Chucho, Toño y Guille. Por permitirme ser parte del maravilloso grupo de trabajo del que forman parte, por sus consejos y amistad.

CAPÍTULO I

1. Introducción.....	1
----------------------	---

CAPÍTULO II

2. Antecedentes	3
2.1. Selenazolinas.....	6
2.1.1. Aplicaciones de los selenazolinas.....	7
2.1.2. Métodos de síntesis	8
2.1.2.1. Síntesis a partir de selenoamidas	9
2.2. Selenoamidas	11
2.2.1. Obtención de selenoamidas.....	11
2.3. Carbenos	15
2.3.1. Carbenos de fischer.....	16
2.3.2. Preparación de carbenos de fischer	17
2.3.3. Reactividad de los carbenos de fischer	18

CAPÍTULO III

3. Objetivos	20
3.1. Objetivo general.....	20
3.2. Objetivos particulares.....	20

CAPÍTULO IV

4. Metodología experimental	22
4.1. Materiales y métodos	22
4.2. Síntesis del [etoxi(<i>n</i> -metilindol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0) (1) ...	23
4.3. Síntesis de indolilselenoamidas vía desmetalación seleniurativa de amino carbenos de fischer.....	24
4.4. Síntesis de 1,4-dihidro-1,3-selenazoles con un fragmento indólico	27

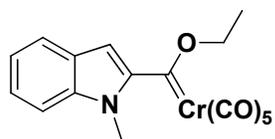
CAPÍTULO V

5. Resultados y análisis de resultados	30
5.1. Síntesis del [Etoxi(<i>N</i> -metilindol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0)	30
5.2. Síntesis de Selenoamidas con un fragmento indólico vía Etoxicarbenos de Fischer	38
5.3. Síntesis de 1,4-dihidro-1,3-selenazoles con un fragmento indólico	45

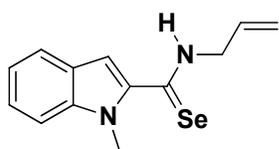
CAPÍTULO VI

6. Conclusiones	56
-----------------------	----

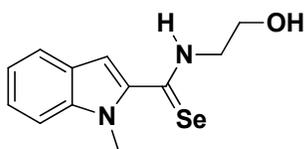
ÍNDICE DE COMPUESTOS



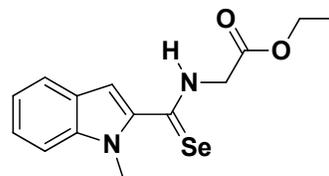
1



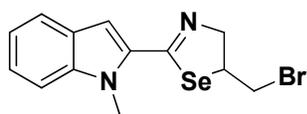
2a



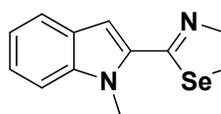
2b



2c



3a



3b

1. INTRODUCCIÓN

El selenio representa un elemento traza esencial en los organismos, ya que varias enfermedades derivadas del estrés oxidativo pueden resultar por la deficiencia en los niveles séricos de este elemento. Las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) están implicadas en una amplia variedad de patologías derivadas del estrés oxidativo, incluyendo inflamación, cáncer, infarto del miocardio, artritis y desórdenes neurodegenerativos.¹ Para combatir dichos trastornos varios grupos de investigación dedican sus esfuerzos hacia el perfeccionamiento de compuestos farmacológicamente activos con propiedades antioxidantes. En este contexto, los compuestos organoselenados han recibido gran interés debido a su notable actividad antioxidante, entre otras. Como consecuencia, los compuestos organoselenados que por definición es cualquier compuesto que contenga en su estructura al menos un enlace entre un átomo de selenio y uno de carbono, son de relevancia considerable tanto en química orgánica como en la farmacoterapia.²

Sin embargo, los selenaheterociclos son relativamente menos estables que sus análogos azufrados, lo que ha ocasionado que constantemente se lleven a cabo nuevas investigaciones para el desarrollo de métodos eficientes para la síntesis de esta clase de moléculas. Es por lo anterior, que el diseño y la síntesis de estos compuestos con potencial farmacológico constituyen continuamente un reto en los laboratorios de investigación tanto académicos como farmacéuticos.

En este contexto, los heterociclos y los *bis* heterociclos tienen una gran relevancia, debido a la amplia gama de actividades biológicas que poseen, como lo son antiinflamatorios,³ antibacteriales, antifúngicos⁴ y antitumorales.⁵ Gracias a esto ha sido posible realizar una infinidad de combinaciones para la obtención de

¹ Barlocco, D.; Barrett, D.; Edwards, P.; Langston, S.; Walker, M.; Weidner, J.; Westwell, A. *Drug Discov. Today* **2002**, *16*, 880.

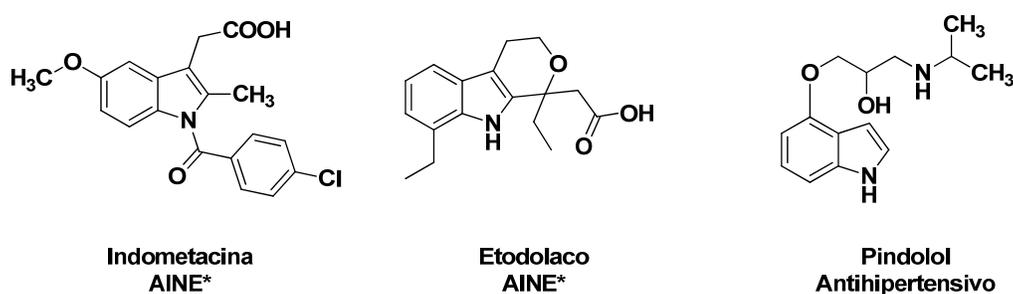
² Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125.

³ Shafi, S.; Alam, M. M.; Mulakayala, N.; Mulakayala, C.; Vanaja, G.; Kalle, A. M.; Pallu, R.; Alam, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 324.

⁴ Padmavathi, V.; Thriveni, P.; Sudhakar, G.; Deepti, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 917.

⁵ Muralikrishna, A.; Venkatesh, B. C.; Padmavathi, V.; Padmaja, A.; Kondaiah, P.; Siva, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 605.

compuestos biológicamente activos, muchos de los cuales ahora son comercialmente reconocidos. En particular, los derivados del indol han demostrado tener propiedades antioxidantes significantes,² anticancerígenas y antiinflamatorias,⁶ entre otras. De la misma manera, a través de los años han destacado principios activos incluidos en medicamentos con una fracción indólica en su estructura, tal como es el caso de la indometacina, etodolaco y pindolol (**Figura 1**), por mencionar algunos.



*AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

Figura 1. Fármacos comerciales con un fragmento indólico

En consecuencia, el desarrollo de moléculas híbridas a través de la combinación de diferentes farmacóforos en un esqueleto base, pueden derivar en compuestos con perfiles farmacológicos más interesantes. Así, en este trabajo se presenta una nueva ruta sintética para la obtención de una familia de 4,5-dihidro-1,3-selenazoles, llamados comúnmente selenazolininas, con un fragmento indólico en su estructura, obtenidos mediante la anillación intramolecular de indolilselenoamidas sintetizadas mediante una reacción de desmetalación seleniurativa de aminocarbenos de Fischer Cr (0).

⁶ Rao, V. K.; Chhikara, B. S.; Shirazi, A. N.; Tiwari, R.; Parang, K.; Kumar, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3511.

2. ANTECEDENTES

El interés por los agentes terapéuticos que contienen un átomo de selenio en su estructura, ha venido en aumento en los últimos treinta años, por lo que dichos compuestos se han vuelto indispensables en la química farmacéutica.⁷ Entre ellos, se encuentran las selenoproteínas involucradas en el estrés oxidativo⁸ que contienen residuos de seleno- α -aminoácidos en sus secuencias peptídicas, tales como la selenometionina y metilselenocisteína (**Figura 2**) y un número de derivados sintéticos como el *p*-xililbismetilseleniuro, selenito de sodio, y ácido metilselenínico⁹ destacados en su rama por mostrar actividades anticancerígenas, en especial contra el cáncer de próstata humano. Adicionalmente, la combinación de algunos de estos derivados con agentes quimioterapéuticos de uso común ha mostrado una sinergia positiva en contra del cáncer de próstata, como es el caso de la combinación metilselenocisteína con el docetaxel.¹⁰



Figura 2. Estructuras de seleno- α -aminoácidos

La atención derivada de estos compuestos llevó a la síntesis del Ebselen, un selenaheterociclo con actividad antiinflamatoria y antioxidante,¹¹ el cual despertó un nuevo y acelerado interés en la química farmacéutica, provocando la aparición de múltiples derivados organoselenados los cuales mostraron diversas actividades biológicas, como anticancerígenos, antioxidantes, inhibidores enzimáticos potentes (inhibición de lipooxigenasas, NADPH oxidasa, H⁺/K⁺ -ATPasa, sintetasas del ácido nítrico, y sintetasas de prostaglandina H), al igual que

⁷ Tiekink, E. R. T. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 6390.

⁸ Pinto, J. T.; Sinha, R.; Papp, K.; Facompore, N. D.; Desai, D.; El-Bayoumy, K. *Int. J. Cancer* **2007**, 120, 1410.

⁹ Husbeck, B.; Nonn, L.; Peehl, D. M.; Knox, S. J. *Prostate* **2006**, 66, 218.

¹⁰ Plano, D.; Sanmartín, C.; Moreno, E.; Prior, C.; Calvo, A.; Palop, J.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 17, 6853.

¹¹ Lesser, R.; Weiss, R.; Ber. *Dtsch. Chem. Ges.* **1924**, 57, 1077.

análogos enzimáticos, dando como resultado moléculas de importancia medicinal tales como selenazofurina,¹² etaselen¹³ y amselamina¹⁴ (Figura 3).

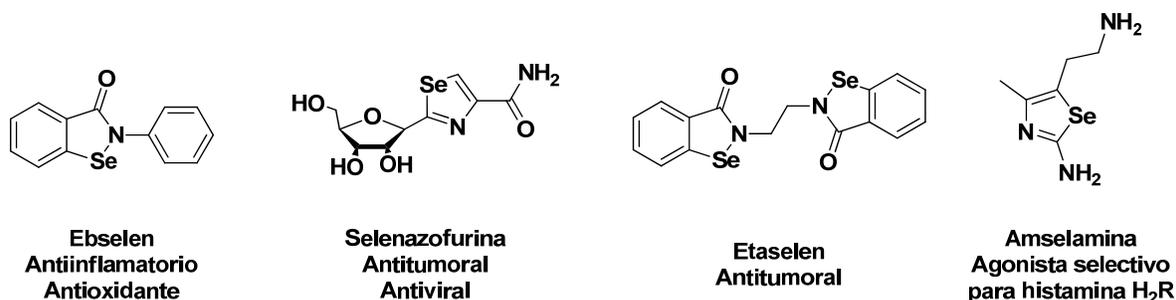


Figura 3. Ebselen y sus derivados organoselenados

En años recientes, se han estudiado intensamente varias clases de anillos de 5 miembros biológicamente activos que contienen en su estructura un átomo de selenio y han sido clasificados como selenofenos, selenazolidinas, selenazoles y sus derivados, y selenadiazoles y sus derivados, de acuerdo a sus estructuras¹⁵ (Figura 4).

¹² Kirsi, J.J.; North, J.A.; McKernan, P.A.; Murry, B.K.; Canonico, P.G.; Huggins, J.W.; Srivastava, P.C.; Robins, R.K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1983**, *24*, 353.

¹³ Deng, S.J.; Kuang, B.; Zhou, X.; Yan, J.; Zhao, F.; Jia, X.Y.; Zeng, H.H. *J. Peking Univ. (Health Sci.)* **2003**, *35*, 108.

¹⁴ Leschke, C.; Elz, S.; Garbarg, M.; Schunack, W.J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1287.

¹⁵ Ninomiya, M.; Garud, D. R.; Koketsu, M. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2968.

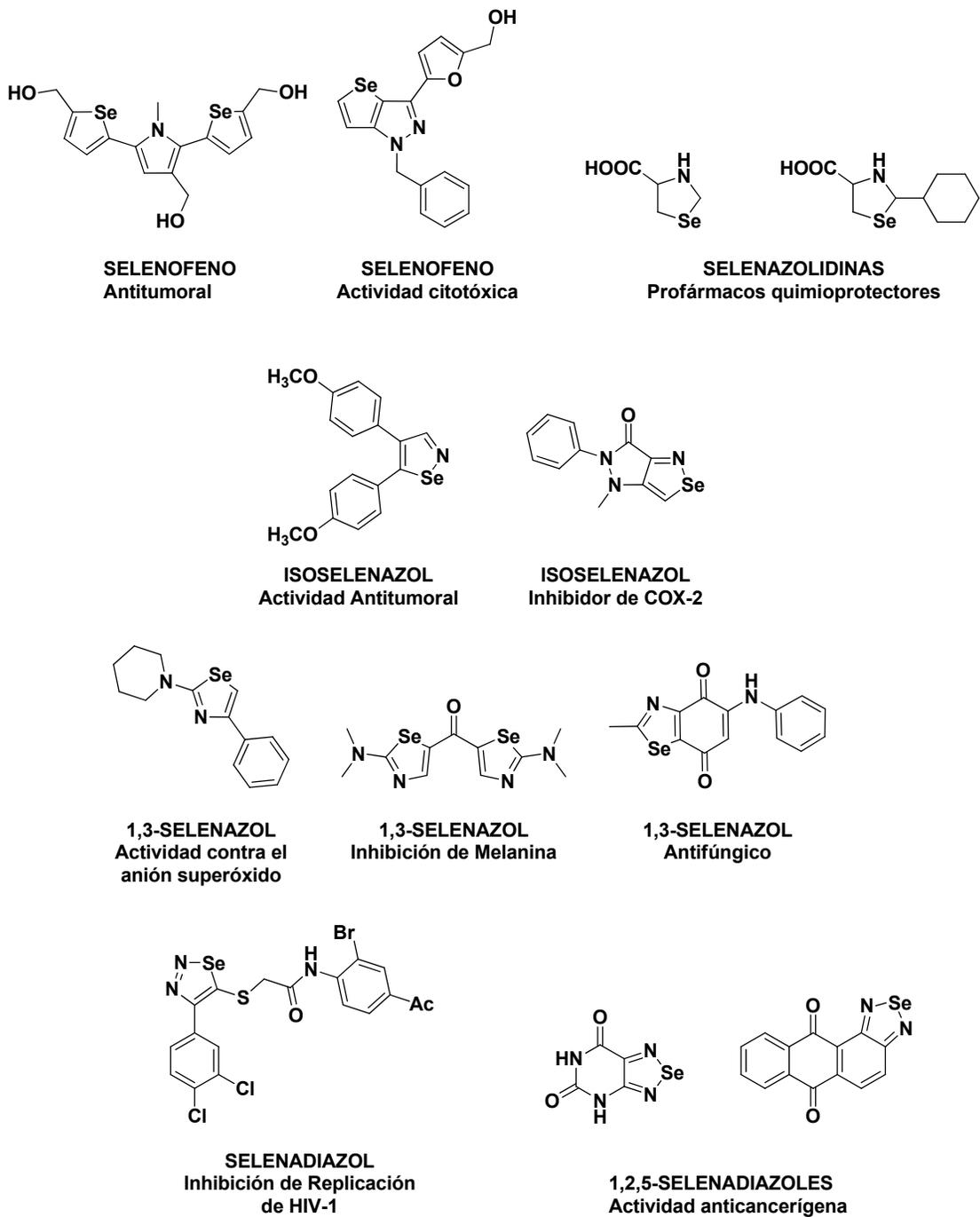


Figura 4. Ejemplos de selenazoles biológicamente activos

2.1. Selenazolinas

Los selenazoles son anillos heterocíclicos de cinco miembros que contienen en su estructura un átomo de selenio y uno de nitrógeno en las posiciones 1 y 3 respectivamente. La química de los 1,3-selenazoles se centra principalmente en los 1,3-selenazoles; 4,5-dihidro-1,3-selenazoles; 1,3-selenazolidinas; benzoselenazoles; selenazolopiridinas; selenapenames y en las selenazoloquinolinas¹⁶ (**Figura 5**).

Dentro de los 1,3-selenazoles, una clase especial son las denominadas selenazolinas (4,5-dihidro-1,3-selenazoles) que contienen un solo doble enlace en su estructura y que han mostrado ser biológicamente activas,¹⁷ así como de gran importancia en la síntesis orgánica.¹⁸

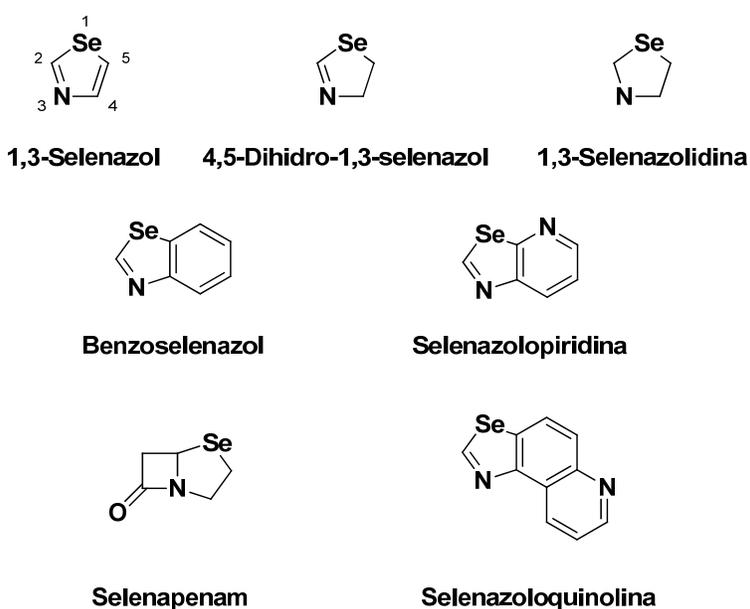


Figura 5. Clasificación de los selenazoles

¹⁶ Koketsu, M.; Ishihara, H. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 4. Ed. Elsevier, **2008**, pp.792.

¹⁷ a) Kim, E. J.; Love, D. C.; Darout, E.; Abdo, M.; Rempel, B.; Withers, S. G.; Rablen, P. R.; Hanover, J. A.; Knapp, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7058; b) Cruz, A.; Padilla-Martínez, I. I.; García-Báez, E. V.; Contreras, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 123; c) Bodtke, A.; Kandt, M.; Pfeiffer, W.-D.; Langer, P. *Phosphorus, Sulfur and Silicon* **2007**, *182*, 209.

¹⁸ Hirano, M.; Miyashita, A.; Shitara, H.; Nohira, H. *Chem. Lett.* **1991**, 1873.

Las estructuras de estos compuestos organoselenados están estrechamente relacionadas con sus análogos azufrados, sin embargo sus propiedades marcan una diferencia significativa debido a su reactividad única y a sus potentes y diversas actividades biológicas, por lo que el desarrollo de estrategias sintéticas para la obtención de bloques constructores que permitan el acceso directo a selenazolininas altamente funcionalizadas permanece como un reto constante para los químicos sintéticos.

2.1.1. Aplicaciones de los Selenazolininas

Dentro de los selenaheterociclos de cinco miembros, las selenazolininas quizá sea una de las menos exploradas, no obstante, los pocos ejemplos que existen en la literatura, muestran utilidad en química de materiales, óptica y principalmente como compuestos biológicamente activos, tal es el caso del compuesto 4-aryl-2-imino-2*H*-selenazolinina, reportado por Bodtke,^{17(c)} la cual presenta actividad antitumoral y antiviral. (Figura 6).

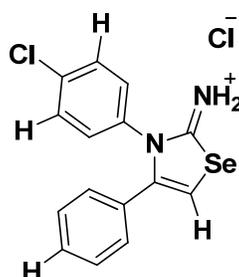


Figura 6 4-aryl-2-imino-2*H*-selenazolinina con actividad biológica

Así mismo, han sido reportadas selenazolininas análogas a la efedrina y norefedrina que presentan un potente estímulo al sistema nervioso central, buscando aminorar los efectos adversos que éstas poseen.^{17(b)} (Figura 7)

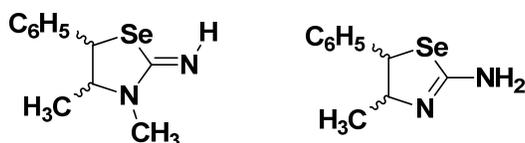
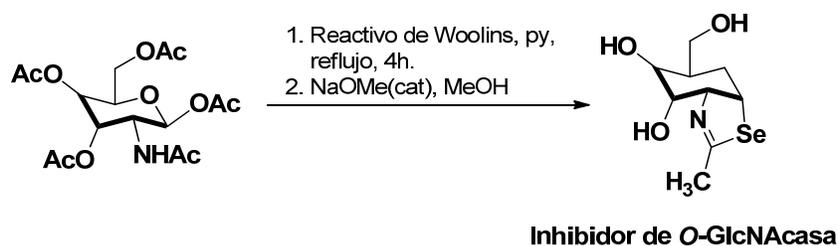


Figura 7. Selenazolinina biológicamente activa

También se han descrito selenazolininas inhibidoras de la O-GlcNAcasa, la cual está implicada en la resistencia a insulina y a enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, así como a funciones celulares primordiales. Dichas selenazolininas son preparadas haciendo reaccionar β -D-glucosamina con el reactivo de Woolins, seguida de una O-deacetilación.^{17(a)} (**Esquema 1**)

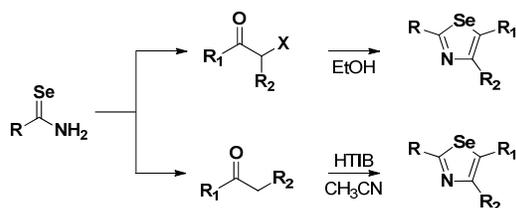


Esquema 1. Obtención de una selenazolinina inhibidoras de la O-GlcNAcasa

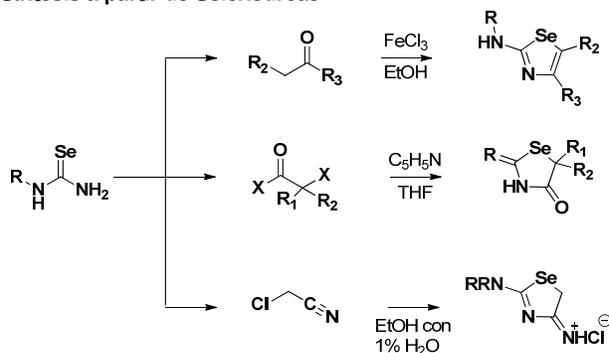
2.1.2. Métodos de síntesis

Existen diversos métodos para la síntesis de los 4,5-dihidro-1,3-selenazoles, no obstante, los métodos principales se basan en el uso de selenoamidas, selenoureas o selenazodienos como bloques constructores para la obtención de dichos heterociclos (**Esquema 2**). Para fines prácticos, en este trabajo sólo se detallará la síntesis de selenazolininas a partir de selenoamidas.

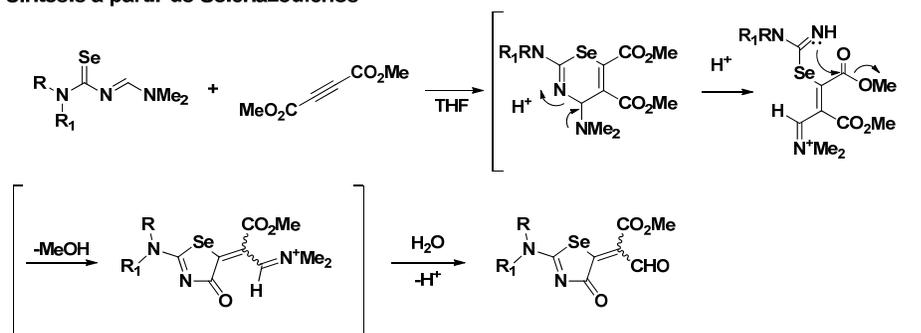
Síntesis a partir de Selenoamidas



Síntesis a partir de Selenoureas



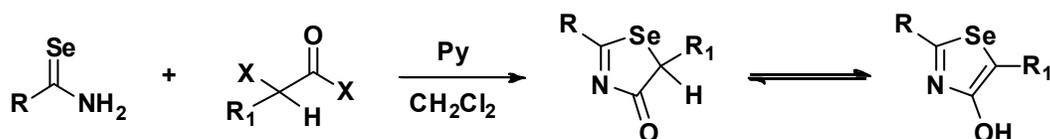
Síntesis a partir de Selenazodienos



Esquema 2. Métodos generales para la obtención de selenazolinas

2.1.2.1. Síntesis a partir de Selenoamidas

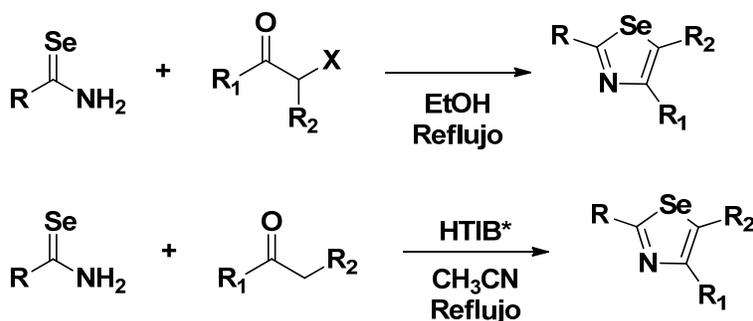
Los derivados 4,5-dihidro-1,3-selenazol-4-onas, son preparados por la reacción de selenoamidas primarias con haluros de α -haloacilos en presencia de piridina. Esta reacción de anillación involucra una adición-eliminación¹⁹ sobre el carbonilo por parte del grupo amino, para que una vez expulsado el halógeno pertinente, el átomo de selenio realice el cierre del anillo debido a la deslocalización de los pares electrónicos del átomo de nitrógeno de la molécula (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de derivados de 4,5-dihidro-1,3-selenazol-4-onas

¹⁹Koketsu, M.; Nada, F.; Ishihara, H. *Synthesis*, **2002**, 195; Koketsu, M.; Takenaka, Y.; Ishihara, H. *Heteroatom Chem.* **2003**, *14*, 106.

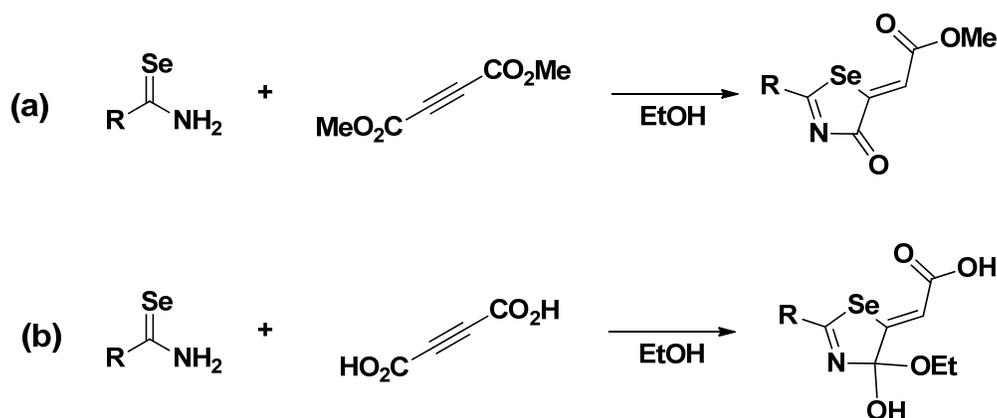
Así también, la reacción de selenoamidas primarias con α -halocetonas o cetonas resulta en los respectivos 1,3-selenazoles²⁰ (**Esquema 4**).



*HTIB: [Hidroxi(tosiloxi)yodo]benceno, PhI(OH)OTs

Esquema 4. Síntesis de derivados de 1,3-selenazoles

Por otro lado, si se hace reaccionar una selenoamida primaria con el dimetil acetilendicarboxilato, resulta en el 5-metoxicarbonilmetilen-4,5-dihidro-1,3-selenazol-4-ona (**Esquema 5, a**), mientras que si se hace reaccionar la selenoamida con ácido acetilendicarboxílico en etanol, se obtiene el 4-etoxi-4-hidroxi-5-carboximetilen-4,5-dihidro-1,3-selenazol²¹ (**Esquema 5, b**).



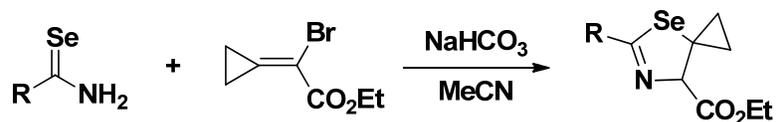
Esquema 5. Síntesis de selenazoles y derivados

De igual manera, una adición tipo Michael por parte de las selenoamidas primarias con el 2-bromo-2-ciclopropilidenacetato de etilo seguida de una

²⁰ Zhan, P. F.; Chen, Z. C. *Synthesis* **2000**, 1219.

²¹ Takahashi, H.; Nishina, A.; Kimura, H.; Motoki, K.; Koketsu, M.; Ishihara, H. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2004**, *23*, 207.

sustitución intramolecular, resulta en el 5-spirociclopropano- 4,5-dihidro-1,3-selenazol-4-carboxilato de etilo (**Esquema 6**).²²



Esquema 6. Síntesis de derivados del 4,5-dihidro-1,3-selenazol

2.2. Selenoamidas

Como se mencionó anteriormente, uno de los principales bloques constructores para la obtención de los 4,5-dihidro-1,3-selenazoles se trata de las selenoamidas, moléculas análogas a las amidas que contienen en su estructura un doble enlace entre un átomo de carbono y uno de selenio (**Figura 8**). Sin embargo, a pesar de ser ampliamente utilizadas en transformaciones sintéticas y como bloques constructores para la preparación de diversos compuestos de interés biológico,²³ en la literatura se encuentran pocos informes para la síntesis de selenoamidas en comparación con sus análogos azufrados, debido entre otros factores, a la dificultad en la preparación de los agentes selenantes.

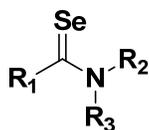


Figura 8. Estructura general de las selenoamidas

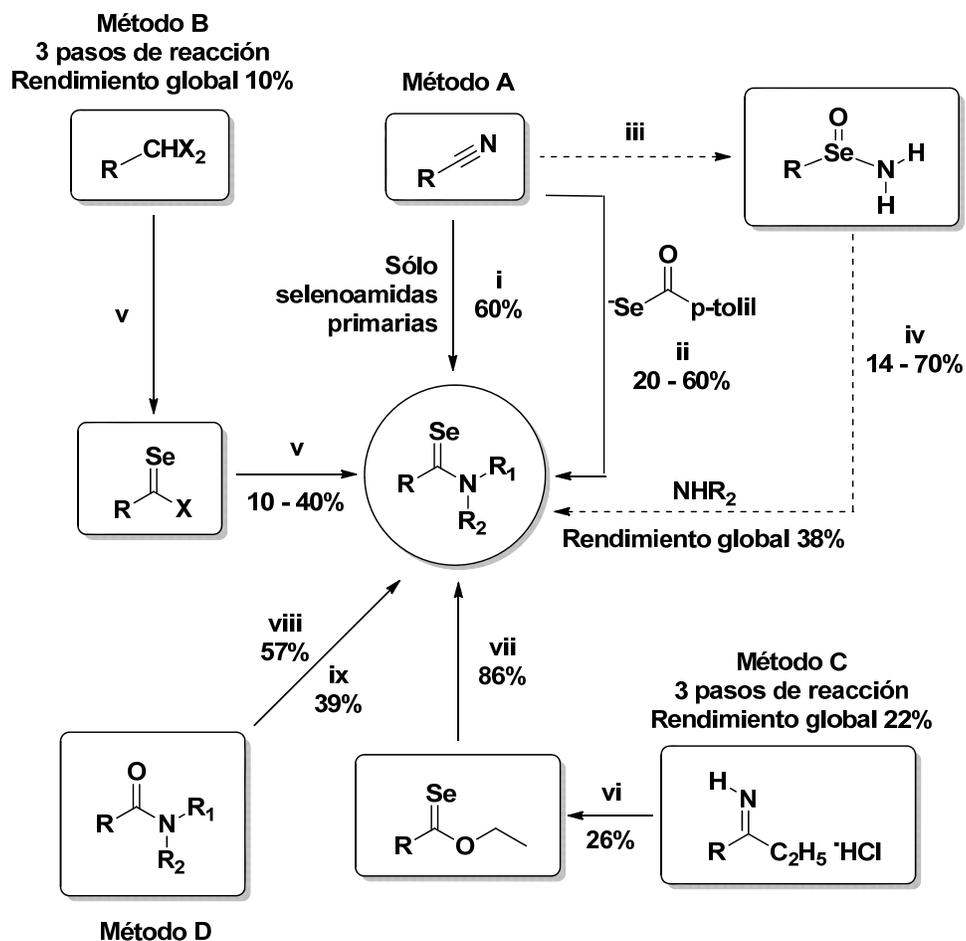
2.2.1. Obtención de Selenoamidas

De las metodologías disponibles para la obtención de selenoamidas (**Esquema 7**), ninguna de ellas representa un método general, ya que además de la alta toxicidad de los agentes selenantes, los largos tiempos y las condiciones drásticas de reacción requeridas, no permiten la introducción de sustituyentes

²² Huang, X.; Chen, W. L.; Zhou, H. W. *Synlett* **2004**, 329.

²³ Murai, T. *Topics in Current Chemistry* **2005**, 251, 247.

susceptibles a dichas condiciones en la molécula, derivando en la obtención de estos compuestos en bajos rendimientos.



A: i) Reactivo de Woollins, Reflujo de Tolueno, 5h, 60%,²⁴ ii) Selenobenzoato, THF 0 °C, 5h, 60%,²⁵ iii) Se, H₂O, Trietilamina, THF, CO 5 Kg/cm², 100 °C, 5h, 93 %,²⁶ iv) THF, NHR₂, 100 °C, 3h, 41%,²⁴ B: v) PhCHCl₂, Se, NaH, HMPA 120 °C, 3h, 10%, C: vi) Acetamidato de etilo, H₂Se, Trietilamina, Piridina, -30 °C, 30min. 26%,²⁷ vii) Mg, EtBr, NH₂R, Reflujo de Éter, 1h, 86 %,²⁸ D: viii) Se, HSiCl₃, DMAP, Tolueno, 115 °C, 1.5h, 57%,²⁹ ix) Seleniuro bis(1,5-ciclooctadienilborilo), Tolueno TA, 24h, 39%.³⁰

Esquema 7. Métodos informados para la obtención de selenoamidas

- ²⁴ Hua, G.; Li, Y.; Slawin, A. M. Z.; Woollins, J. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5251; b) Bhattacharyya, P.; Woollins, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5949.
- ²⁵ Ishihara, H.; Yoshimura, K.; Koketsu, M. *Chem. Lett.* **1998**, 1287.
- ²⁶ Ogawa, A.; Miyake, J.; Kambe, N.; Murai, S.; Sonoda, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1448.
- ²⁷ Cohen, V. I. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2645.
- ²⁸ Takikawa, Y.; Yamaguchi, M.; Sasaki, T.; Ohnishi, K.; Shimada, K. *Chem. Lett.* **1994**, 2105; b) Shimada, K.; Yamaguchi, M.; Sasaki, T.; Ohnishi, K.; Takikawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2235.
- ²⁹ Shibahara, F.; Sugiura, R.; Murai, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3064.
- ³⁰ Shimada, K.; Jin, N.; Kawaguchi, M.; Dobashi, K.; Nagano, Y.; Fujimura, M.; Kudoh, E.; Kai, T.; Saito, N.; Masuada, J.; Iwaya, M.; Fujisawa, H.; Aoyagi, S.; Takikawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 197.

De esta manera, las selenoamidas primarias son preparadas de manera general mediante la reacción del arilnitrilo o alquilnitrilo con el agente selenante apropiado, tal como seleniuro de fósforo (P_2Se_5), ácido selenhídrico (H_2Se), Al_2Se_3 , $NaSeH$, *tris*(trimetilsilil)monoselenofosfato o selenobenzoato de potasio³¹ (**Esquema 8**).



*: P_2Se_5 , H_2Se , Al_2Se_3 , $NaSeH$,
monoselenofosfato de *tris*(trimetilsililo)
o selenobenzoato de potasio.

Esquema 8. Obtención de selenoamidas primarias

En cuanto a las selenoamidas secundarias y terciarias, estas pueden ser obtenidas por diversos métodos. El método general es la reacción de amidas con el agente selenante apropiado, como pueden ser $LiAlHSeH$ (preparado a partir de $LiAlH_4/Se$), una mezcla de $(iBu_2AlSe)_2$ y $(iBuAlSe)_n$ (preparada a partir de $iBuAlH/Se$), $(Me_2Al)_2Se$ (preparado a partir de $RSnSeSnR/Me_3Al$), el reactivo de Woollins o $(Et_4N)_2WSe_4$ ³² (**Esquema 9**).



*: $LiAlHSeH$, $(Me_2Al)_2Se$, $(Et_4N)_2WSe_4$
o una mezcla de $(iBu_2AlSe)_2$ y $(iBuAlSe)_n$

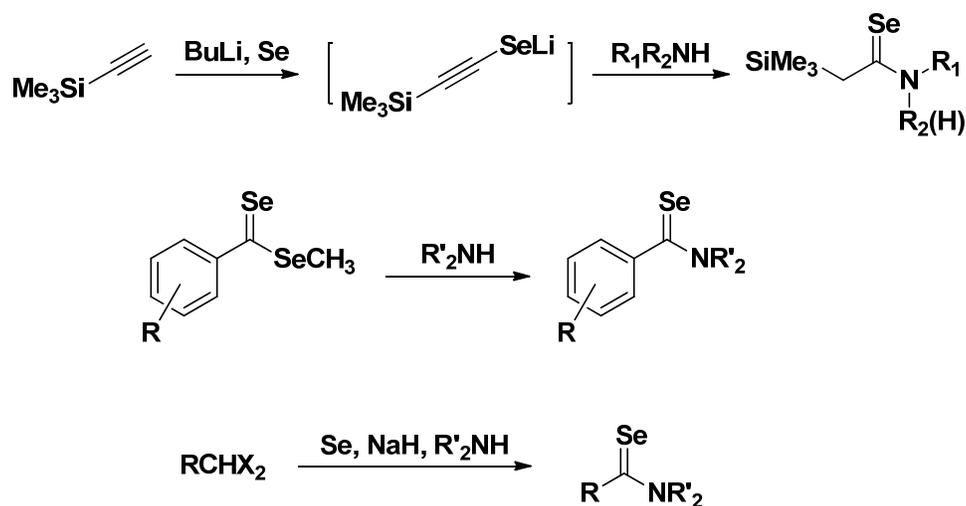
Esquema 9. Síntesis de selenoamidas secundarias y terciarias

Otro método de preparación para las selenoamidas secundarias y terciarias, es la reacción de alquilselenoatos de litio (obtenidos utilizando selenio metálico)

³¹ Geiser, K.; Pfeiffer, W. D.; Künzler, A.; Below, H.; Bulka, E.; Langer, P. *Synthesis* **2004**, 875.

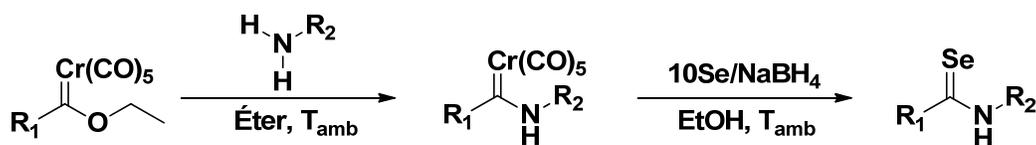
³² Ishihara, H.; Koketsu, M.; Fukuda, Y.; Nada, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8408.

con aminas, ésteres Se-metílicos del ácido diselenónico con aminas o dihalometano con selenio elemental, NaH y aminas³³ (**Esquema 10**).



Esquema 10. Obtención de selenoamidas secundarias y terciarias

Adicionalmente, nuestro grupo de trabajo, ha informado recientemente, una nueva ruta sintética para la obtención de selenoamidas con buenos rendimientos, a través de la desmetalación seleniurativa de aminocarbenos de Fischer utilizando como agente selenante una mezcla de NaBH₄ y selenio elemental³⁴ (**Esquema 11**), la reacción se lleva a cabo en tiempos cortos y en condiciones de presión y temperatura ambiente, permitiendo la incorporación de distintos grupos funcionales y limitada únicamente por la capacidad de formación del etoxicarbeno de Fischer correspondiente.



Esquema 11. Síntesis de selenoamidas a través de una desmetalación seleniurativa de aminocarbenos de Fischer

³³ Ishihara, H.; Yoshimi, M.; Hara, N.; Ando, H.; Kato, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 841.

³⁴ Gutiérrez-Hernández, A. I.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Ramírez-Apan, M. T.; Cázares-Marinero, J. J.; Toscano, R. A. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 4652.

El uso y aplicación de complejos organometálicos en la química orgánica es en la actualidad un campo muy importante, debido a que se han generado nuevas metodologías para la obtención de moléculas orgánicas polifuncionalizadas, mejorando en muchas ocasiones los métodos sintéticos de la química orgánica convencional. Una ventaja importante del uso de estos complejos radica en que sus reacciones pueden ser altamente específicas y capaces de discriminar entre sitios estructuralmente similares, por lo que pueden ser estereo y regioselectivas³⁵ propiedad muy importante en el campo de la química orgánica. Entre los compuestos organometálicos con mayor auge en los últimos años se encuentran los carbenos de Fischer. Estas versátiles moléculas sintetizadas en 1964 por E. O. Fischer y A. Maasböl³⁶ tienen un valor importante como intermediarios en la síntesis orgánica.

2.3. Carbenos

Los carbenos son intermediarios inestables que contienen un átomo de carbono enlazado a dos sustituyentes y además poseen un par de electrones libres, pueden presentar dos estados energéticos, singulete y triplete, los cuales se adoptan de acuerdo al spin de sus electrones libres. El carbeno singulete (**Figura 9**) es aquel en donde los electrones no compartidos se encuentran apareados (**A**) y el carbeno triplete es aquel en donde los electrones no compartidos están desapareados (**B**).

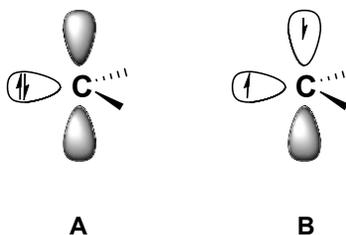


Figura 9. Estado singulete y triplete de un carbeno

³⁵L.S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*. Mill Valley, **1994**. M. A. Sierra, I. F. Fernández, P. F. Cossío, *Chem. Commun.* **2008**, 4671.

³⁶E. O. Fischer, A. Maasböl, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 580.

Generalmente, dichos carbenos pueden enlazarse a un átomo metálico para generar una especie más estable y dependiendo de las características del centro metálico y los sustituyentes sobre el carbono carbénico los carbenos se pueden clasificar en dos grandes categorías, los complejos carbénicos tipo Schrock y los carbenos tipo Fischer que son los que atañen a este trabajo.

2.3.1. Carbenos de Fischer

Los carbenos tipo Fischer (**Figura 10**) se caracterizan por estar enlazados a un metal de transición con bajo estado de oxidación (normalmente cero), presentar ligantes π aceptores y un heteroátomo adyacente al átomo de carbono carbénico que puede donar densidad electrónica (generalmente O, S y N) brindándole mayor estabilidad.³⁷

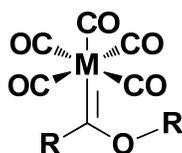


Figura 10. Carbeno tipo Fischer

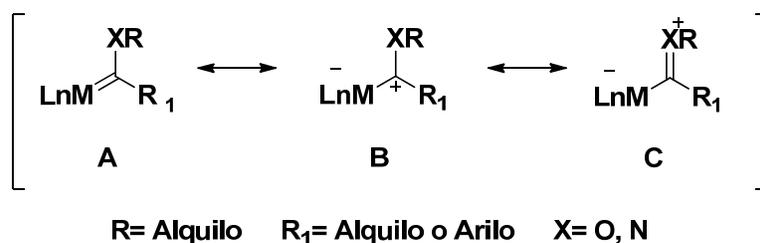
Estos complejos son una excelente alternativa para la obtención de diversos compuestos orgánicos como intermediarios importantes en la síntesis de moléculas orgánicas complejas, que por lo general son difíciles de obtener por los métodos tradicionales de la química orgánica, al grado de ser denominados por Meijere como sustancias químicas multitalentosas.³⁸

En el **Esquema 12**, se muestran las diferentes formas resonantes para un carbeno de Fischer. La estructura (**A**) ejemplifica el carácter de doble enlace metal-carbono, debido a la donación del metal a un orbital p vacío del átomo de carbono; la estructura (**B**) muestra el carácter electrofílico del átomo de carbono carbénico; la estructura (**C**) ilustra el carácter de doble enlace heteroátomo-

³⁷ Dötz, K. H.; Tomuschat, P. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 187.

³⁸ Meijere, A.; Schirmer, H.; Duetsch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3964.

carbono carbénico que se debe a la donación de densidad electrónica del heteroátomo a un orbital p vacío del átomo de carbono.³⁹



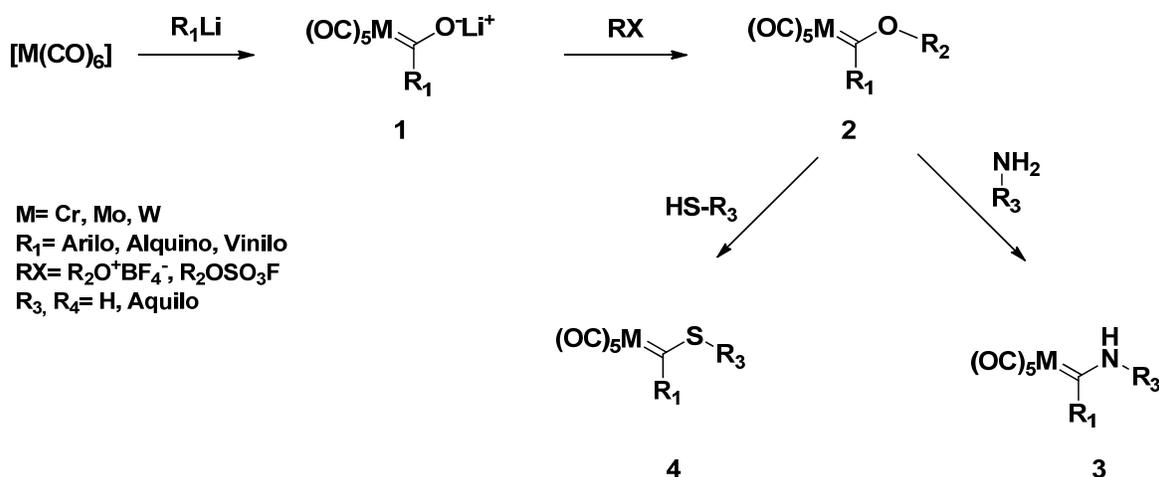
Esquema 12. Formas resonantes para un carbeno tipo Fischer

2.3.2. Preparación de carbenos de Fischer

Los carbenos de Fischer son sintetizados fácilmente por la reacción entre reactivos aril o alquillitio sobre carbonilos metálicos para formar un intermediario acil metalato (1), seguido de una alquilación, empleando comúnmente sales de trialquiloxonio, alquil fluorosulfonatos o alquil trifluorometansulfonatos para formar complejos alcoxycarbenos de Fischer (2).

Este procedimiento provee un fácil acceso a una gran variedad de complejos carbénicos, limitada solamente por la formación de intermediario organolitiado. El tratamiento de los complejos alcoxycarbénicos con aminas o tioles permite obtener los respectivos aminocarbenos (3) o tiocarbenos (4) (**Esquema 13**).²⁴

³⁹ Frenking, G.; Solá, M.; Vyboishchicov, S. F. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 6178.



Esquema 13. Método general para la síntesis de carbenos de Fischer

2.3.3. Reactividad de los carbenos de Fischer

Los carbenos de Fischer, en especial los del grupo VI (Cr, Mo y W), son intermediarios versátiles en un sin número de transformaciones orgánicas con alta estéreo y regioselectividad debido a que estas moléculas poseen diferentes sitios reactivos en su estructura donde se pueden llevar a cabo una gran cantidad de modificaciones,²⁴ como se observa en la **Figura 11**, en donde el carbono carbénico puede sufrir ataques nucleofílicos, así como una adición electrofílica en el heteroátomo adyacente al carbono carbénico, una sustitución de un hidrógeno α al carbono carbénico, o un intercambio de ligante de un carbonilo metálico por otro ligante.

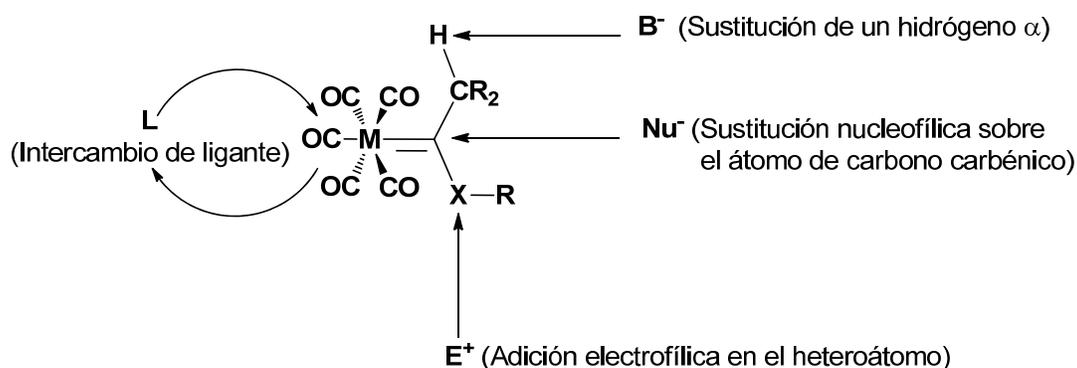
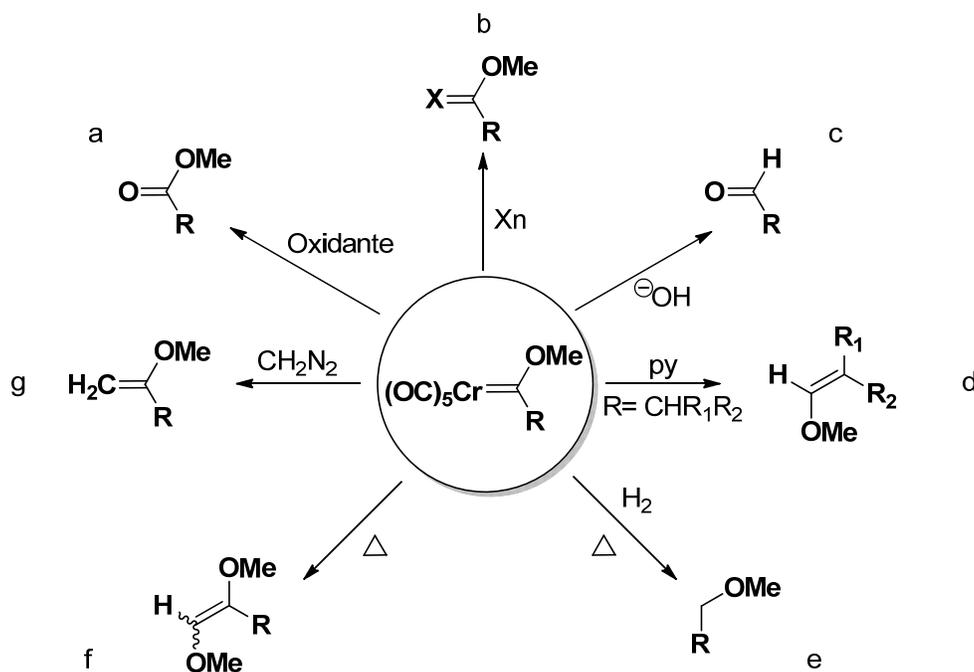


Figura 11. Sitios reactivos de un carbeno de Fischer

Otro grupo de reacciones que tienen una gran relevancia dentro de la química de los carbenos de Fischer son las reacciones de desmetalación para obtener los derivados orgánicos correspondientes. De esta manera, se han obtenido a partir de los alcoxycarbenos los correspondientes ésteres y tioésteres y de los aminocarbenos las correspondientes amidas, tioamidas y selenoamidas. En la actualidad existen varios métodos mediante los cuales es posible la eliminación del fragmento metálico de los carbenos de Fischer, como la oxidación empleando reactivos como el nitrato cérico amoniacal (CAN),⁴⁰ yodosobenceno (PhIO),⁴¹ N-óxido de piridina (PNO),⁴² hipoclorito de sodio (NaOCl) e incluso es posible la oxidación mediante exposición al aire que puede acelerarse en condiciones suaves con alguna fuente de fluoruros como NBu_4F , CsF o KF ⁴³ (**Esquema 14, a**).



Esquema 14. Reacciones de desmetalación de carbenos de Fischer

⁴⁰ Quayle, P.; Rahman, S.; Ward, E.; Lucy, M.; Herbert, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3801.

⁴¹ Lukehart, C. M.; Zeile, J. V. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 97, 421.

⁴² Zheng, Z.; Chen, J.; Yu, Z. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 3679.

⁴³ Barluenga, J.; Andina, F.; Fernández, M. A.; García, P.; Merino, I.; Aguilar, E. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7532.

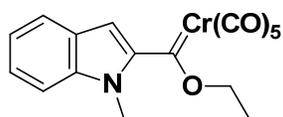
3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

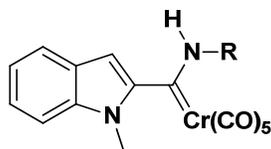
- Desarrollar una ruta sintética eficiente para la obtención de 2,5-dihidro-1,3-selenazoles con un fragmento indólico en su estructura, preparados mediante una reacción de anillación intramolecular de las correspondientes indolilselenoamidas obtenidas vía una desmetalación seleniurativa de aminocarbenos de Fischer.

3.2. OBJETIVOS PARTICULARES

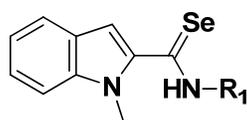
- Realizar la síntesis de un etoxicarbeno de Fischer con un fragmento indólico en su estructura mediante una modificación del método clásico informado por Fischer.



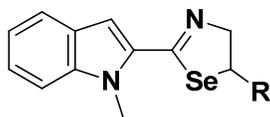
- Llevar a cabo la síntesis de diferentes aminocarbenos de Fischer mediante la reacción de aminólisis del etoxiindolil carbeneo de cromo (0) con diferentes aminas primarias.



- Llevar a cabo la síntesis de las diversas 2-indolilselenoamidas a partir de los correspondientes aminocarbenos de Fischer.



- Sintetizar mediante una reacción de anillación intramolecular las 2-indolilselenazolininas a partir de sus respectivas indolilselenoamidas.



- Caracterizar todos los compuestos sintetizados mediante las técnicas espectroscópicas y espectrométricas convencionales (RMN ^1H y ^{13}C , IR, EM) y por difracción de Rayos X de monocristal de ser posible.

4. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

4.1. Materiales y Métodos

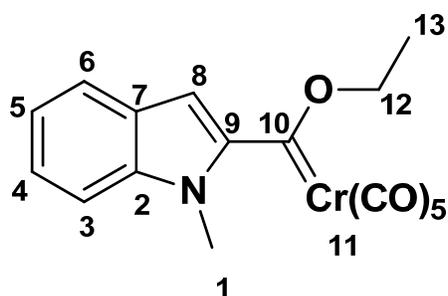
Para la síntesis de compuestos se utilizaron reactivos marca Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno y fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (ccf) utilizando cromatofolios de Aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm como fase estacionaria y como fase móvil un sistema de hexano-acetato de etilo (variando las proporciones según la naturaleza del compuesto de interés). La purificación de los productos se realizó mediante cromatografía en columna (cc), siendo la fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) y dependiendo de la polaridad de los compuestos, se utilizaron diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo como fase móvil. En la evaporación de los disolventes se utilizó un rotavapor marca Büchi modelo R114 con un baño térmico modelo B-480 acoplado a una bomba marca Marvac Scientific Manufacturing Co. Modelo B2. Los puntos de fusión se midieron en un aparato MEL-TEMP II y los valores no están corregidos.

La espectrometría de masas se llevó a cabo en un equipo JEOL JMSAX505 usando la técnica de impacto electrónico (IE^+) a un potencial de ionización de 70eV y de bombardeo con átomos rápidos (FAB^+). El aparato empleado para la espectrofotometría de infrarrojo (IR) fue un Perkin-Elmer 283B ó 1420 utilizando las técnicas de pastilla de KBr o película según fuera necesario. Los espectros de resonancia magnética nuclear de 1H y ^{13}C fueron adquiridos en un equipo Bruker AVANCE III 300 a 300.53 y 75.58 MHz para 1H y ^{13}C respectivamente, utilizando como disolvente cloroformo deuterado ($CDCl_3$). Los desplazamientos químicos δ se reportan en partes por millón (ppm). Las señales obtenidas en los espectros de RMN de 1H se encuentran indicadas como señal simple (s), señal doble (d), señal triple (t) y señal múltiple (m) utilizando como referencia tetrametilsilano.

El análisis por Difracción de Rayos X de monocristal, se llevó a cabo en un espectrofotómetro Brücker Smart Apex CCD con detector de área de radiación monocromática de $K\alpha$ (071073 Å), mientras que la resolución estructural de los

compuestos se realizó por Métodos Directos⁴⁴ mediante el programa SHELXL-97⁴⁵ y refinadas por el método de Mínimos Cuadrados (Full Matrix Least Squares F2). Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos en grados (°).

4.2. Síntesis del [Etoxi(*N*-metilindol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0) (1)



Se midieron 2 mL (16 mmol) del 1-metilindol, y se disolvieron en 10 mL THF anhidro dentro de un matraz bola de 50 mL, esta solución se enfrió a 0 °C y se adicionó mediante goteo constante 6.60 mL de *n*-butilitio (2.5 M) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se mantuvo con agitación constante durante 15 min, una vez transcurrido este tiempo, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente hasta completar 2 horas.

Posteriormente, en otro matraz bola se pesaron 3.66 g (17 mmol) de hexacarbonilo de cromo y se adicionaron 15 mL de THF para la formación de una suspensión. El producto organolitado formado en la reacción anterior fue adicionado mediante una cánula, la mezcla se mantuvo bajo agitación constante hasta que la reacción fue completada. El disolvente fue evaporado y se adicionaron 3.13 g (16 mmol) de tetrafluoroborato de trietiloxonio en hielo, obteniendo así el etoxicarbeneo de Fisher con el *N*-metilindol como sustituyente. El producto de la reacción se extrajo con CH₂Cl₂, posteriormente se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y se secó con sulfato de sodio anhidro, tras evaporar el disolvente de la fase orgánica se obtiene el producto de interés. Dicho

⁴⁴G. Altomare, C. Cascarano, A. Giancovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori, M. J. Canalli, *Appl. Cryst.* **1994**, 27, 435.

⁴⁵G. M. Sheldrick, Shelxl-97, *Program for Refinement of Crystal Structures.*, University of Goettingen, Germany, **1997**.

compuesto fue purificado en una columna cromatográfica abierta utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil mezclas de hexano-diclorometano (80:20 y 90:10). Se obtuvieron 6.05 g de un sólido brillante color vino, equivalente al 94% de rendimiento.

Fórmula molecular: $C_{17}H_{13}CrNO_6$

PM: 379.28 g/mol

Punto de fusión: 115-120 °C (Descomposición)

IR ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 2054, 1913 (Cr-CO)

EM (EI⁺) m/z : 351 [$M^+ - CO$], 323 [$M^+ - 2CO$], 295 [$M^+ - 3CO$], 267 [$M^+ - 4CO$], 239 [$M^+ - 5CO$].

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.00 – δ 8.00 ($H_{6,5,4,3}$, m, 4H), δ 6.52 (H_8 , s, 1H), δ 5.25 (H_{12} , s, 2H), δ 3.78 (H_1 , s, 3H), δ 1.76 (H_{13} , s, 3H)

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 319.9 (C_{10}), δ 223.7 y δ 217.3 (C_{11}), δ 149.1 (C_9), δ 140.4 (C_2), δ 128.7 (C_7), [δ 127.7 (C_5), δ 126.8 (C_5)], [δ 123.3 (C_4), δ 122.4 (C_4)], [δ 121.4 (C_6), δ 120.9 (C_6)], δ 119.4 (C_3), [δ 109.7 (C_8), δ 101 (C_8)], δ 76.6 (C_{12}), δ 32.9 (C_1), δ 15.8 (C_{13}).

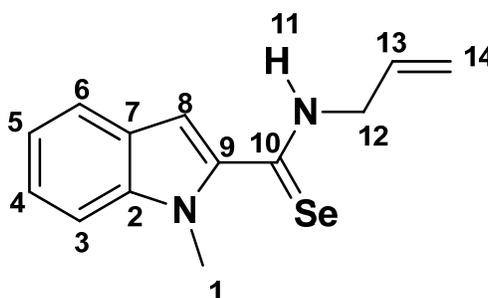
4.3. Síntesis de Indolilselenoamidas vía desmetalación seleniurativa de amino carbenos de Fischer (2a–c)

Para la obtención de los aminocarbenos de Fischer, en un matraz bola se disolvieron en éter anhidro 3 mmol del etoxicarbeno **1** y se adicionaron 8 mmol de las aminas primarias correspondientes y se mantuvo en agitación constante hasta observar, mediante cromatografía en capa fina (ccf), la formación de un nuevo producto de reacción. Dicho producto fue tratado, tras la evaporación del éter, mediante una extracción líquido-líquido utilizando CH_2Cl_2 y una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el diclorometano.

Por otro lado, en un matraz bola, bajo atmósfera inerte y agitación constante, se suspendieron 20 mmol de $NaBH_4$ en 15 mL de etanol. Se adicionaron a la mezcla anterior 20 mmol de Se a 0°C, transcurridos 10 min, se retiró el baño de

hielo y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se agregó con un embudo de adición el Aminocarbeno de Fischer correspondiente previamente disuelto en EtOH. La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación constante durante el tiempo necesario hasta completar la reacción, la cual fue monitoreada a través de cromatografía en capa fina. Una vez evaporado el EtOH, el producto de la reacción fue tratado mediante una extracción líquido-líquido utilizando CH₂Cl₂ y H₂O secando la fase orgánica con Na₂SO₄ anhidro. La purificación del producto obtenido se realizó mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como eluyente diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo.

***N*-alil-1-metil-1*H*-indol-2-carboselenoamida (2a)**



Se obtuvieron 0.42 g de un sólido amarillo intenso, correspondiente al 39% de rendimiento a partir del compuesto 1.

Fórmula molecular: C₁₃H₁₄N₂Se

PM: 277.22 g/mol

Punto de fusión: 42-46 °C

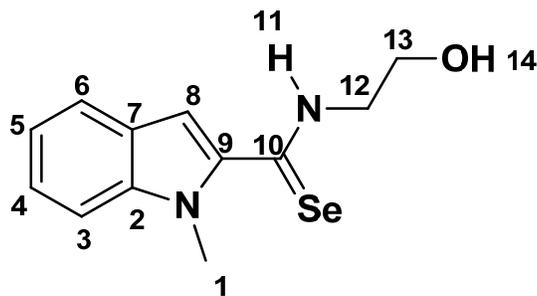
IR ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 3142 (-NH), 1641 (-C=C), 1520 (C=Se)

EM (EI⁺) *m/z*: 278 [M⁺·], 263 [M⁺-CH₃], 197 [M⁺-Se]

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.19 (H₁₁, s, 1H), δ 7.61 (H₃, d, J=7.8, 1H), δ 7.33 – 7.34 (H_{4,6}, m, 2H), δ 7.11 – 7.16 (H₅, m, 1H), δ 6.68 (H₈, s, 1H), δ 5.97 – 6.10 (H₁₃, m, 1H), δ 5.37 (H₁₄, t, 2H), δ 4.43 – 4.47 (H₁₂, m, 2H), δ 4.01 (H₁, s, 3H)

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 191.9 (C₁₀), δ 143.1 (C₉), δ 140 (C₂), δ 130.9 (C₈), δ 125.8 (C₇), δ 123.9 (C₅), δ 121.6 (C₄), δ 120.7 (C₆), δ 119.2 (C₃), δ 110.2 (C₁₄), δ 100.9 (C₁₃), δ 51.1 (C₁₂), δ 32 (C₁)

***N*-(2-hidroximetil)-1-metil-1*H*-indol-2-carboselenoamida (2b)**



Se obtuvieron 1.01 g de un sólido amarillo opaco, equivalente al 91% de rendimiento a partir de etoxicarbeno correspondiente.

Fórmula molecular: C₁₂H₁₄N₂OSe

PM: 281.21 g/mol

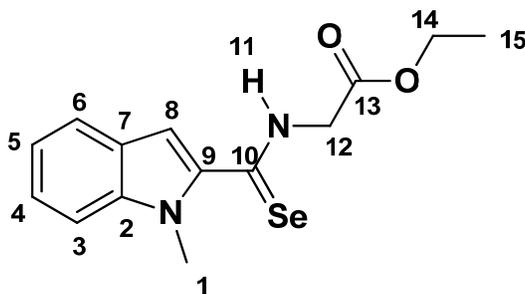
Punto de fusión: 106-108 °C

IR v_{max} (KBr)/cm⁻¹: 3422 (-OH), 3150 (-NH), 1644 (C=Se)

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.61 (H₁₁, s, 1H), δ 7.63 (H₆, d, 1H), δ 7.33 – 7.26 (H_{3,4}, m, 2H), δ 7.16 – 7.11 (H₅, m, 1H), δ 6.74 (H₈, s, 1H), δ 4.04 (H_{1,12,13}, s, 7H), δ 1.89 (H₁₄, s, 1H)

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 192.48 (C₁₀), δ 143.31 (C₉), δ 140.26 (C₂), δ 126.13 (C₇), δ 124.18 (C₄), δ 121.91 (C₅), δ 120.97 (C₆), δ 110.42 (C₃), δ 101.75 (C₈), δ 60.25 (C₁₃), δ 50.56 (C₁₂), δ 32.29 (C₁)

2-(1-metil-1*H*-indol-2-carboselenoamido) acetato de etilo (2c).



Se obtuvieron 0.92 g de un sólido naranja, correspondiente al 72% de rendimiento a partir del compuesto 1.

Fórmula molecular: C₁₄H₁₆N₂O₂Se

PM: 323.25 g/mol

Punto de fusión: 84-86 °C

IR ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 3311 (-NH), 1721 (C=O), 1509 (C=Se)

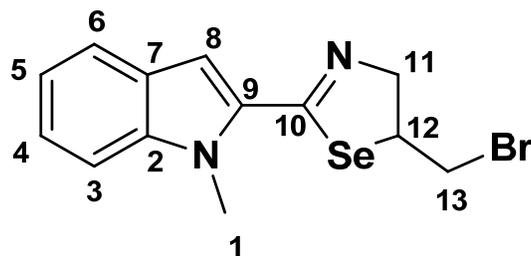
EM (EI⁺) m/z : 324 [M⁺·], 243 [M⁺·-Se]

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.64 (H₁₁, s, 1H), δ 7.64 (H₃, d, J=9, 1H), δ 7.34 – 7.35 (H_{4,6}, m, 2H), δ 7.12 – 7.17 (H₅, m, 1H), δ 6.83 (H₈, s, 1H), δ 4.52 – 4.50 (H₁₂, m, 2H), δ 4.35 – 4.28 (H₁₄, m, 2H), δ 4.03 (H₁, s, 3H), δ 1.34 (H₁₅, t, 3H)

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 192.02 (C₁₀), δ 168.59 (C₁₃), δ 142.90 (C₉), δ 140.45 (C₂), δ 126.12 (C₇), δ 124.38 (C₄), δ 122.05 (C₆), δ 121.07 (C₅), δ 110.47 (C₃), δ 102.30 (C₈), δ 62.31 (C₁₄), δ 50.29 (C₁₂), δ 32.35 (C₁), δ 14.21 (C₁₅)

4.4. Síntesis de 1,4-dihidro-1,3-selenazoles con un Fragmento Indólico (3a y 3b).

5-(bromometil)-2-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-selenazol (3a).



En un matraz bola se disolvieron 0.5 g (1.8 mmol) de la Selenoamida (**2a**) en acetonitrilo, adicionando 0.33 g (1.8 mmol) de *N*-bromosuccinimida, la mezcla de reacción se dejó bajo agitación constante, a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte el tiempo necesario para la reacción fuera completada. Una vez evaporado el acetonitrilo, el producto de la reacción fue tratado mediante una extracción líquido-líquido, utilizando CH₂Cl₂ y H₂O y posteriormente secando con sulfato de sodio anhidro la fase orgánica. La purificación del producto obtenido (**3a**) se realizó mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como eluyente diferentes gradientes de hexano-acetato

de etilo. Se obtuvieron 0.28 g de un sólido blanco amarillento, equivalente al 45% de rendimiento a partir de la selenoamida **2a**.

Fórmula molecular: C₁₃H₁₃BrN₂Se

PM: 356.12 g/mol

Punto de fusión: 58-60°C

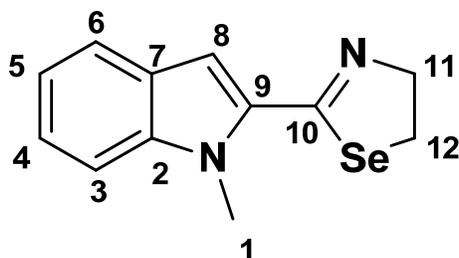
IR v_{max} (KBr)/cm⁻¹: 1607 (Se-C=N)

EM (EI⁺) m/z: 355 [M⁺·], 277 [M⁺·-Br], 156 [M⁺-C₃H₅BrSe]

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.61 (H₃, d, J=6, 1H), δ 7.30 – 7.35 (H_{4, 6}, m, 2H), δ 7.11 – 7.15 (H₅, m, 1H), δ 6.92 (H₈, s 1H), δ 4.92 – 4.98 (H₁₃, m, 2H), δ 4.23 – 4.38 (H₁₂, m, 1H), δ 4.09 (H₁, s, 3H), δ 3.45 – 3.67 (H₁₁, m, 2H)

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 156.4 (C₉), δ 139.7 (C₁₀), δ 133 (C₂), δ 126.5 (C₇), δ 124.6 (C₄), δ 121.8 (C₆), δ 120.4 (C₅), δ 111.4 (C₃), δ 110.1 (C₈), δ 70.8 (C₁₁), δ 48.8 (C₁₂), δ 35.6 (C₁), δ 32.1 (C₁₃)

2-(1-metil-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-selenazol (3b)



Para la síntesis del compuesto **3b**, en un matraz bola a 0 °C, con agitación constante y bajo atmósfera inerte, se disolvieron 0.5 g (1.8 mmol) de la Selenoamida correspondiente (**2b**) en CH₂Cl₂ adicionando 0.20 mL (2 mmol) de Cloruro de Mesilo y 0.99 mL (7 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se mantuvo hasta observar, mediante cromatografía en capa fina (ccf), la formación de un nuevo producto. El producto de la reacción fue tratado mediante una extracción líquido-líquido, utilizando CH₂Cl₂ y NaHCO₃ y, posteriormente secando con sulfato de sodio anhidro la fase orgánica. La purificación del producto obtenido se realizó mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como eluyente diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo. Se

obtuvieron 0.42 g de un sólido color salmón, equivalente al 89% de rendimiento a partir de la selenoamida **2b**.

Fórmula molecular: C₁₂H₁₂N₂Se

PM: 263.20 g/mol

Punto de fusión: 64-68°C

IR ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 1647 (Se-C=N)

EM (EI⁺) m/z : 264 [M⁺·], 200 [M⁺·- C₄H₂N]

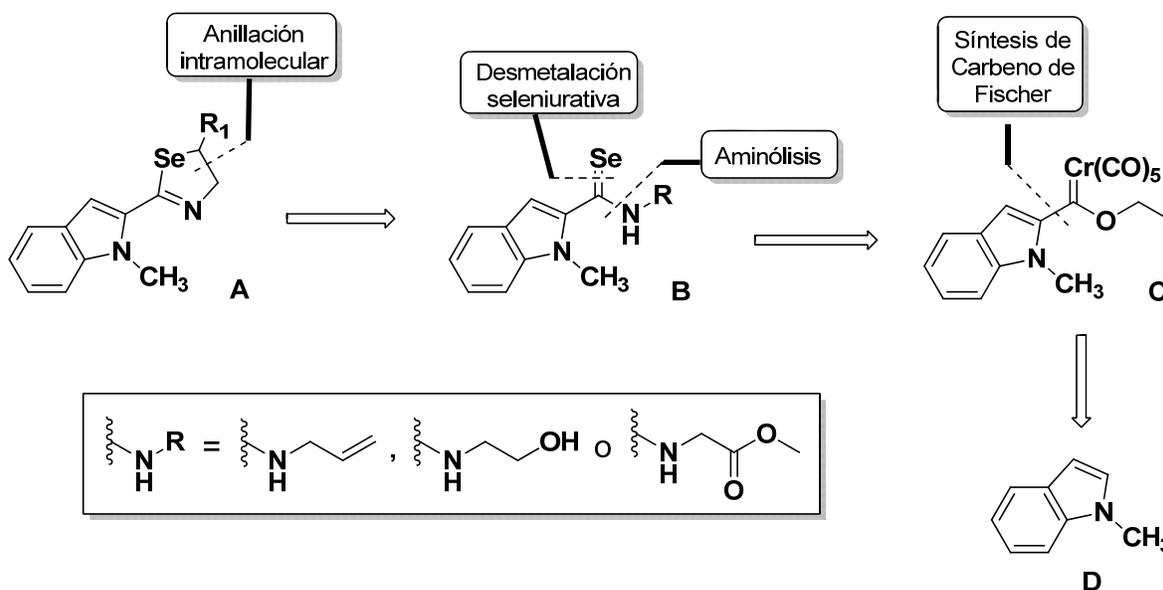
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, ppm): δ 7.62 – 7.67 (H₃, m, 1H), δ 7.31 – 7.38 (H_{4, 6}, m, 2H), δ 7.11 – 7.16 (H₅, m, 1H), δ 6.96 (H₈, s, 1H), δ 3.45 – 4.54 (H_{11, 12}, m, 4H), δ 4.12 (H₁, s, 3H)

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃, ppm): δ 159.2 (C₉), δ 139.4 (C₁₀), δ 126.6 (C₇), δ 126.4 (C₂), δ 123.9 (C₄), δ 121.9 (C₆), δ 120.2 (C₅), δ 110 (C₃), δ 107.4 (C₈), δ 66.3 (C₁₁), δ 55.4 (C₁₂), δ 31.8 (C₁)

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

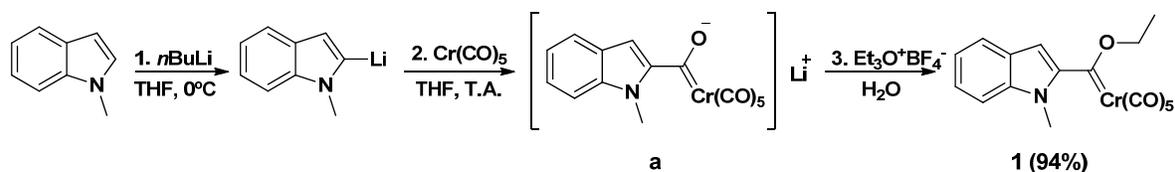
5.1. Síntesis del [Etoxi(*N*-metilindol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0)

Como se ha mencionado anteriormente, llevar a cabo una síntesis orgánica eficiente y con pocos pasos de reacción siempre ha sido un reto para los químicos, de esta forma, se han propuesto un sinfín de metodologías para la obtención de todo tipo de compuestos. Una estrategia sintética útil para vencer este reto es el uso de compuestos organometálicos. En este contexto, se propone la obtención de las indoliselenazolininas (**A**) siguiendo el análisis retrosintético que se muestra en el esquema 15. La selenazolinina **A** se puede preparar mediante una anillación intramolecular de la selenoamida **B**, el átomo de selenio del selenoacarbonilo **B** puede ser introducido mediante una reacción de desmetalación seleniurativa sobre el carbeno de Fischer **C**, y el fragmento amino proviene de la amina correspondiente, por último, el etoxicarbeno de Fischer **C** puede ser obtenido mediante el método clásico de Fischer utilizando 1-metilindol (**D**) comercialmente disponible como material de partida.



Esquema 15. Retrosíntesis planteada para la obtención de selenazolininas

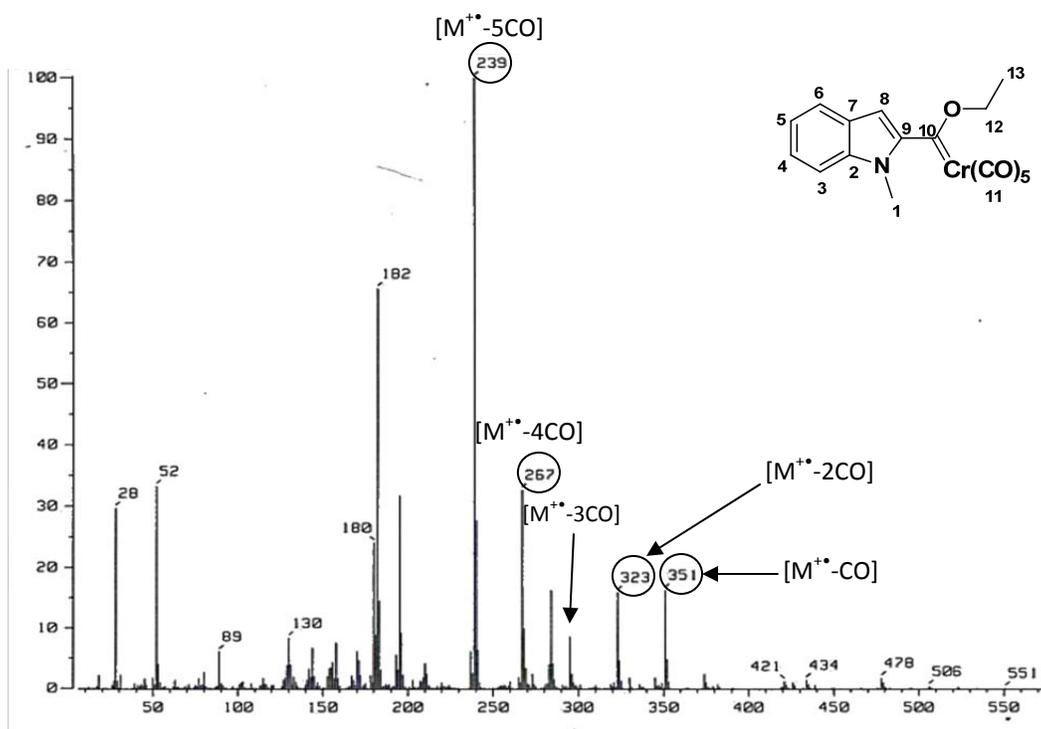
Una vez planteada nuestra ruta sintética, iniciamos con la preparación del complejo carbénico tipo Fischer tomando como modelo el método clásico reportado Fischer y una modificación al método informado por López-Cortés⁴⁶ y colaboradores. De esta manera, se llevó a cabo la litiación del 1-metilindol utilizando como base al *n*BuLi, observándose un cambio de color, una vez formado el 2-litioderivado, éste fue adicionado al hexacarbonilo de cromo, generando el acilmetalato intermediario **a**, esta especie se alquiló utilizando el tetrafluoroborato de trietiloxonio como agente alquilante (**Esquema 16**).



Esquema 16. Síntesis del [Etoxi(*N*-metilindol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0)

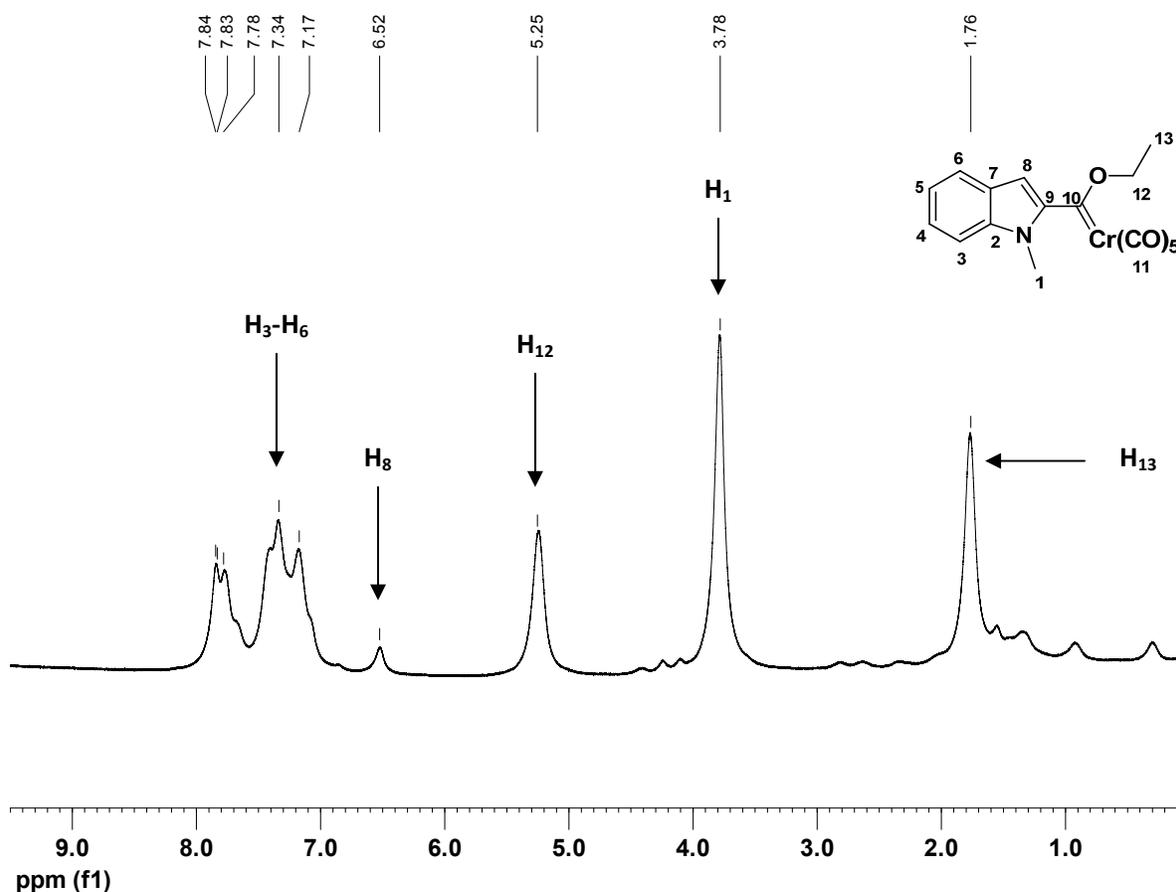
Una vez realizada la reacción, se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo, obteniéndose un sólido color vino con un rendimiento del 94%. El compuesto **1** fue caracterizado utilizando técnicas espectroscópicas (IR, EM, RNM¹³C y RMN¹H). En su espectro de infrarrojo del compuesto **1** se observan dos bandas de absorción características alrededor de 2054 y 1913 cm⁻¹ (**Espectro 1**) correspondientes a los carbonilos metálicos.

⁴⁶ J.G. López-Cortés, L. F. Contreras de la Cruz, M.C. Ortega-Alfaro, R.A. Toscano, C. Álvarez-Toledano, H. Rudler, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2229.



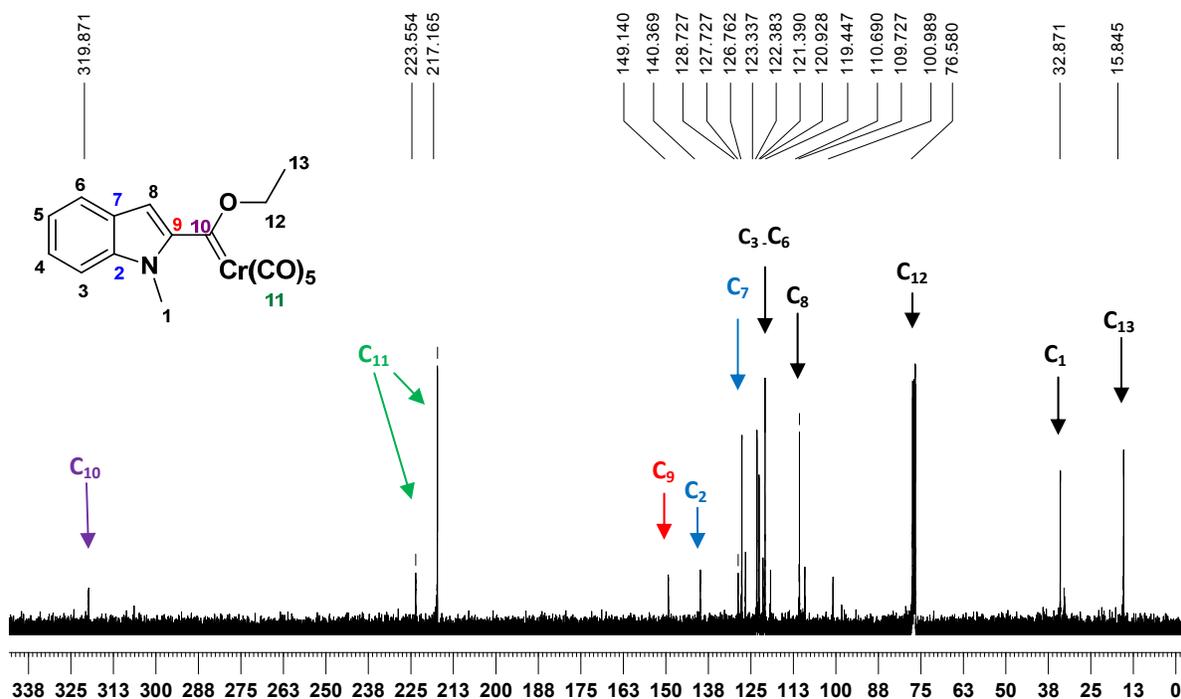
Espectro 2. Espectro de masas (IE^+) del compuesto 1.

En cuanto al espectro de RMN 1H (**Espectro 3**) se observan las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno que pertenecen al anillo de seis miembros del carbeno (H_6, H_5, H_4, H_3) como un multiplete entre 7.0 – 8.0 ppm con integración para cuatro hidrógenos. Asimismo, en 6.52 ppm se observa un singlete que integra para un átomo de hidrógeno generado por el H_8 , mientras que en 5.25 ppm se aprecia la señal que corresponde a los átomos de hidrógeno del metileno (H_{12}). Desplazados hacia campos bajos se encuentran las señales correspondientes a los metilos de la molécula, en 3.78 ppm se observa la señal generada por el metilo unido directamente al anillo indólico (H_1), y en 1.76 ppm se aprecia un singlete con integración para tres hidrógenos que corresponde al metileno terminal de la cadena alquílica (H_{13}).



Espectro 3. RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto 1.

En cuanto al espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 4**), se observa en 319.9 ppm la señal correspondiente al carbono carbénico (C_{10}), mientras que los carbonilos metálicos (C_{11}) aparecen en 223.7 y 217.3 ppm. Desplazados hacia campos altos se encuentra el C_{ipso} en 149.1 ppm, y en 140.4 y 128.7 ppm se observan las señales correspondientes a los carbonos de la fusión entre los anillos de cinco y seis miembros (C_2 y C_7). En 127.7, 123.3, 121.3 y 119.4 ppm se aprecian las señales generadas por los carbonos restantes del anillo de seis miembros (C_6 , C_4 , C_5 , C_3), mientras que para el carbono (C_8) se observa una señal en 109.7 y 101 ppm. En lo que respecta a los metilenos C_{12} y C_{13} de la cadena alifática, se perciben en 76.6 ppm y 15.8 ppm, respectivamente. Finalmente para el metilo C_1 se encuentra una señal en 32.9 ppm.



Espectro 4. RMN ¹³C (CDCl₃) del compuesto 1.

A continuación se presenta un resumen del análisis espectroscópico realizado al **Compuesto 1** (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen del análisis de RMN del [Etoxi(*N*-metilindol-2-il)metiliden] pentacarbonil cromo (0).

RMN			
¹ H		¹³ C	
δ(ppm)	H	δ(ppm)	C
7.00-8.00	H ₃ - H ₆	15.8	C ₁₃
6.52	H ₈	32.9	C ₁
5.25	H ₁₁	76.6	C ₁₂
3.78	H ₁	109.7, 101	C ₈
1.77	H ₁₂	119.4	C ₃
		121.4, 120.9	C ₅
		123.3, 122.4	C ₆
		127.7, 126.8	C ₄
		128.7	C ₇
		140.4	C ₂
		149.1	C ₉
		223.7, 217.3	C ₁₁
		319.9	C ₁₀

Adicionalmente, para confirmar la asignación del **Compuesto 1**, se cristalizó la muestra en una mezcla Hexano:Benceno, logrando obtener un monocristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X, confirmándose plenamente su estructura (**Figura 1**). Como se puede observar, el átomo de carbono carbénico se encuentra unido directamente al anillo heterocíclico en la posición α del indol. La geometría que presenta es octaédrica y la longitud del enlace entre el átomo de oxígeno y el átomo de carbono carbénico es más corta (1.307 Å) que la longitud de enlace entre el oxígeno y el átomo de carbono metilénico (C₁₄) (1.469 Å), lo que indica un carácter parcial de doble enlace entre el átomo de oxígeno y el átomo de carbono carbénico, lo que es característico para este tipo de compuestos. En la **Tabla 2** se muestran los datos cristalográficos más importantes, mientras que en la **Tabla 3** y **4** los ángulos y distancias de enlace.

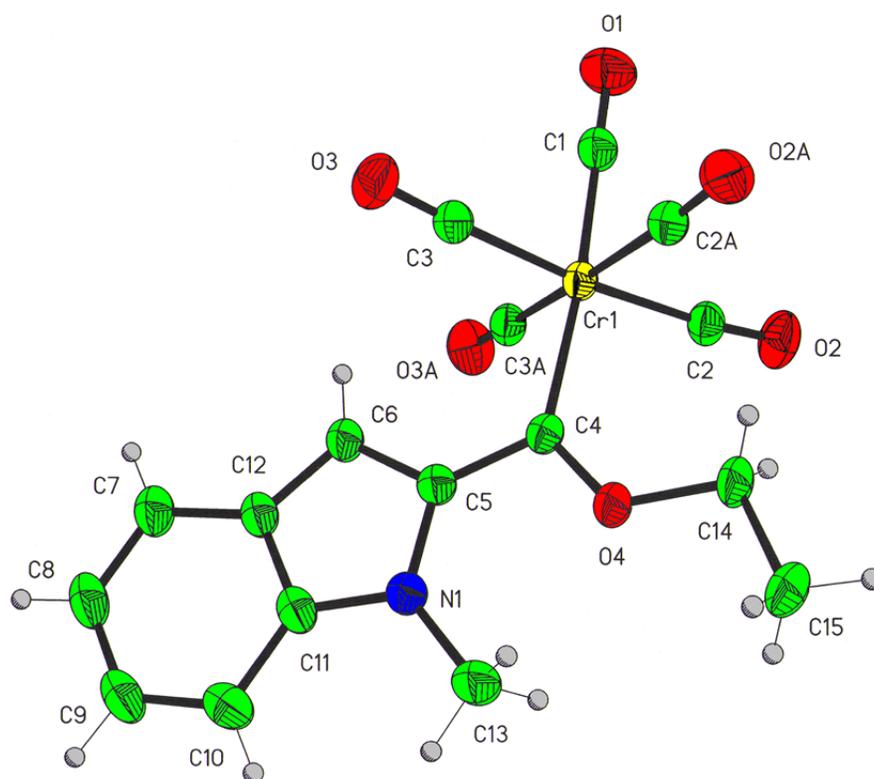


Figura 1. Estructura de rayos-X del compuesto 10.

Tabla 2. Datos cristalográficos

Datos cristalográficos	
Fórmula	C ₁₇ H ₁₃ CrNO ₆
Peso Molecular (g mol ⁻¹)	379.28 g/mol
Tamaño de cristal (mm)	0.314 x 0.238 x 0.216mm ³
Color	Rojo
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /m
Dimensiones de la celda unitaria	
a(Å)	9.363 (1)
b(Å)	7.614 (1)
c(Å)	12.391 (2)
α(°)	90
β(°)	102.434 (2)
γ(°)	90
V(Å ³)	862.6 (2)
Z	2
Dcalc (mg m ⁻³)	1.449
Reflexiones recogidas	7137
Reflexiones independientes (Rint)	1703 (0.0349)
Método de corrección absorción	Analítico
Máximos y mínimos	0.8801 y 0.8234
Datos / parámetros	1703 / 139
Índice final R (I>2σ(I))	R1= 0.037, wR2= 0.0968
Índices R (todos los datos)	R1= 0.0434, wR2= 0.1014

Tabla 3. Distancias de enlace en Å del compuesto 1.

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Cr(1)-C(1)	1.870 (3)	N(1)-C(5)	1.418 (4)
Cr(1)-C(2)	1.897 (2)	N(1)-C(13)	1.455 (4)
Cr(1)-C(2)	1.897 (2)	C(4)-C(5)	1.462 (4)
Cr(1)-C(3)	1.897 (2)	C(5)-C(6)	1.384 (4)
Cr(1)-C(3)	1.897 (2)	C(6)-C(12)	1.398 (4)
Cr(1)-C(4)	2.090 (3)	C(7)-C(8)	1.368 (5)
O(1)-C(1)	1.141 (4)	C(7)-C(12)	1.427 (4)
O(2)-C(2)	1.137 (3)	C(8)-C(9)	1.382 (5)
O(3)-C(3)	1.135 (3)	C(9)-C(10)	1.386 (5)
O(4)-C(4)	1.307 (3)	C(10)-C(11)	1.412 (4)
O(4)-C(14)	1.469 (4)	C(11)-C(12)	1.383 (5)
N(1)-C(11)	1.378 (4)	C(14)-C(15)	1.489 (5)

Tabla 4. Ángulos de enlace en grados (°) del compuesto 1.

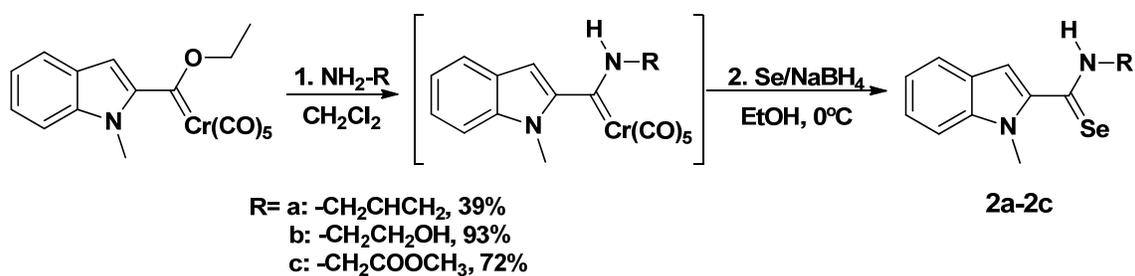
Enlace	Ángulo	Enlace	Ángulo
C(1)-Cr(1)-C(2)	87.39 (10)	O(2)-C(2)-Cr(1)	174.2 (2)
C(1)-Cr(1)-C(2)	87.39 (10)	O(3)-C(3)-Cr(1)	177.6 (2)
C(2)-Cr(1)-C(2)	88.96 (14)	O(4)-C(4)-C(5)	107.2 (2)
C(1)-Cr(1)-C(3)	87.99 (9)	O(4)-C(4)-Cr(1)	128.7 (2)
C(2)-Cr(1)-C(3)	88.16 (10)	C(5)-C(4)-Cr(1)	124.1 (2)
C(2)-Cr(1)-C(3)	174.66 (9)	C(6)-C(5)-N(1)	107.2 (2)
C(1)-Cr(1)-C(3)	87.99 (9)	C(6)-C(5)-C(4)	127.1 (3)
C(2)-Cr(1)-C(3)	174.66 (9)	N(1)-C(5)-C(4)	125.7 (3)
C(2)-Cr(1)-C(3)	88.16 (10)	C(5)-C(6)-C(12)	108.6 (3)
C(3)-Cr(1)-C(3)	94.35 (13)	C(8)-C(7)-C(12)	117.4 (4)
C(1)-Cr(1)-C(4)	175.05 (12)	C(7)-C(8)-C(9)	121.8 (3)
C(2)-Cr(1)-C(4)	96.14 (9)	C(8)-C(9)-C(10)	122.6 (3)
C(2)-Cr(1)-C(4)	96.14 (9)	C(9)-C(10)-C(11)	116.1 (4)
C(3)-Cr(1)-C(4)	88.64 (9)	N(1)-C(11)-C(12)	109.2 (3)
C(3)-Cr(1)-C(4)	88.64 (9)	N(1)-C(11)-C(10)	128.8 (3)
C(4)-O(4)-C(14)	123.2 (2)	C(12)-C(11)-C(10)	121.9 (3)
C(11)-N(1)-C(5)	107.5 (3)	C(11)-C(12)-C(6)	107.4 (3)
C(11)-N(1)-C(13)	123.3 (3)	C(11)-C(12)-C(7)	120.3 (3)
C(5)-N(1)-C(13)	129.2 (3)	C(6)-C(12)-C(7)	132.3 (3)
O(1)-C(1)-Cr(1)	179.8 (3)	O(4)-C(14)-C(15)	106.1 (3)

5.2. Síntesis de Selenoamidas con un Fragmento Indólico vía Etoxicarbenos de Fischer

Como se propuso en el análisis retrosintético, se decidió realizar la aminólisis del etoxicarbeneo **1**, sin embargo los primeros experimentos arrojaron un bajo rendimiento, debido a la pobre estabilidad del carbeneo de partida, por lo anterior y con el propósito de obtener un mejor rendimiento de reacción en la obtención de las selenoamidas correspondientes, se decidió llevar a cabo una reacción en condiciones tándem de aminólisis-desmetalación seleniurativa.

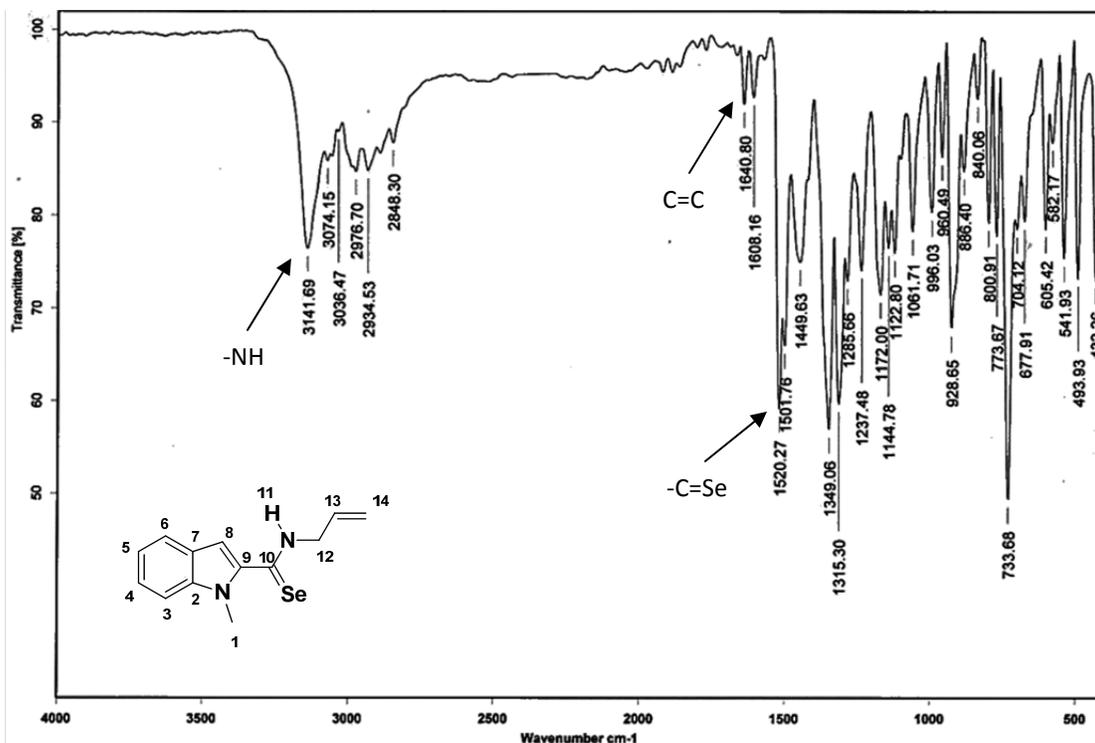
El primer paso para la obtención de las selenoamidas es la preparación del aminocarbeneo, en donde el etoxicarbeneo de Fischer reacciona de manera adecuada con la amina primaria seleccionada para llevar a cabo mediante una reacción de adición-eliminación el intercambio del grupo etoxilo por la amina. Tras observar un cambio de color en la mezcla de reacción y de asegurar que la reacción fue completada mediante una cromatografía en capa fina. Se procedió a

evaporar el disolvente sin purificar el carbeno y se adicionó al producto de la reacción una mezcla de selenio y borohidruro de sodio (**Esquema 17**). Una vez terminada la reacción se procedió a la purificación del producto mediante cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de hexano-acetato de etilo, obteniendo las selenoamidas correspondientes en los siguientes rendimientos 39% (**2a**), 93% (**2b**) y 72% (**2c**). Los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas convencionales (IR, EM, RMN¹H, RMN¹³C).



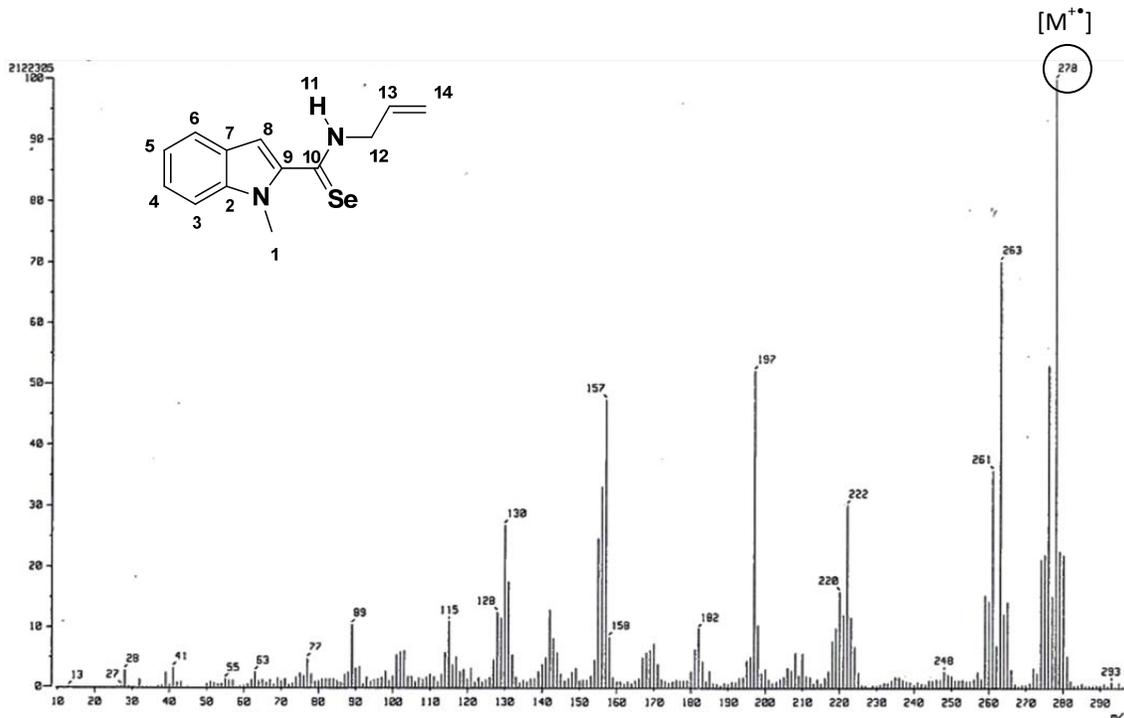
Esquema 17. Síntesis de Selenoamidas con un fragmento indólico vía Aminocarbenos de Fischer

A manera de ejemplo se discutirán los espectros obtenidos para el compuesto **2a**. En su espectro de infrarrojo (**Espectro 5**) se observan 3 bandas de absorción en 3141 cm⁻¹ para el grupo amino (-NH), 1640 cm⁻¹ para el doble (-C=C) y 1520 cm⁻¹ para la selenoamida (-C=Se).



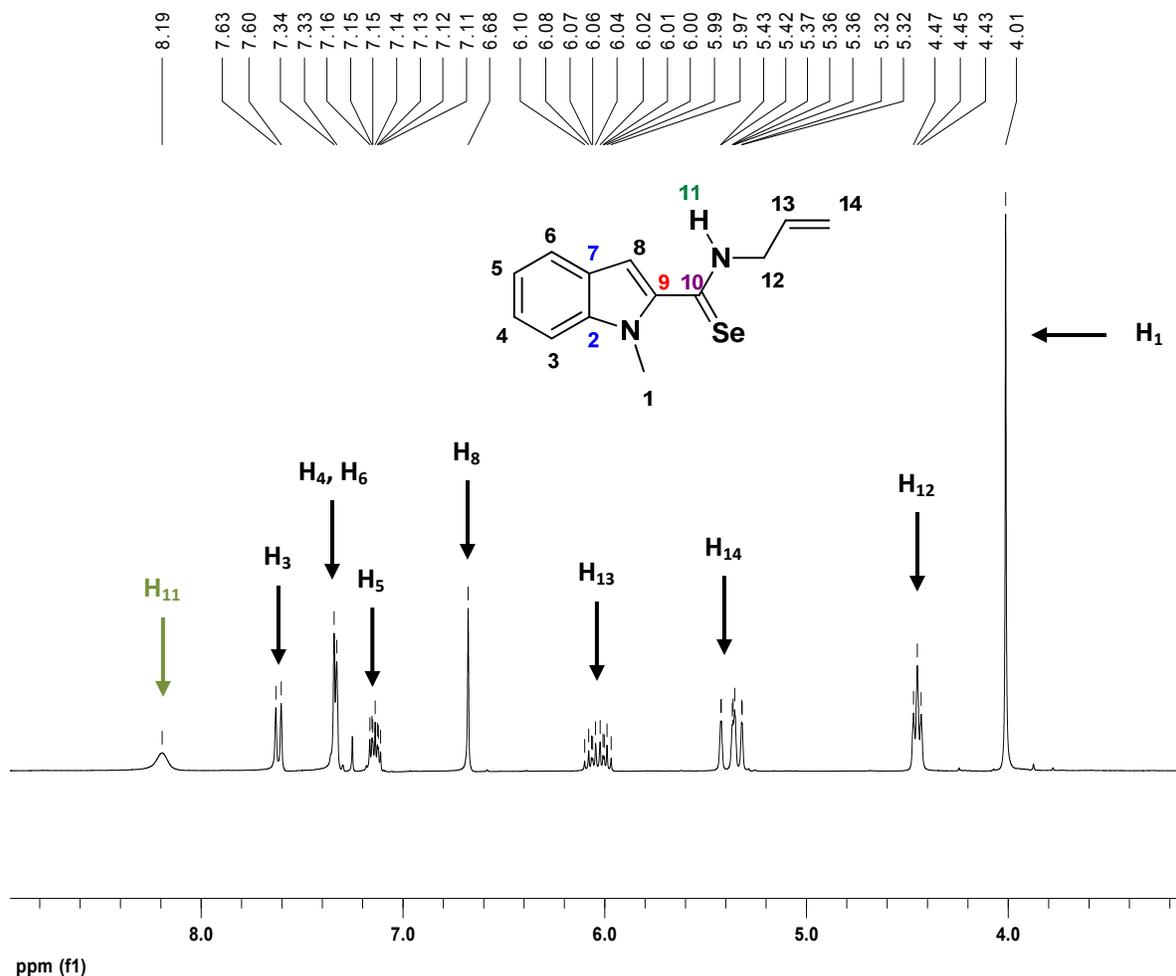
Espectro 5. Espectro de IR (KBr) del compuesto 2a.

En el espectro de masas del compuesto **2a** (**Espectro 6**) se observa en 278 m/z el pico base con la misma relación masa/carga (m/z) que el ión molecular. Esto indica que se trata de un compuesto con una estructura bastante estable. Así mismo se puede vislumbrar la pérdida del grupo metilo en el pico de 263 m/z , así como de la pérdida del átomo de selenio en el pico de 197 m/z .



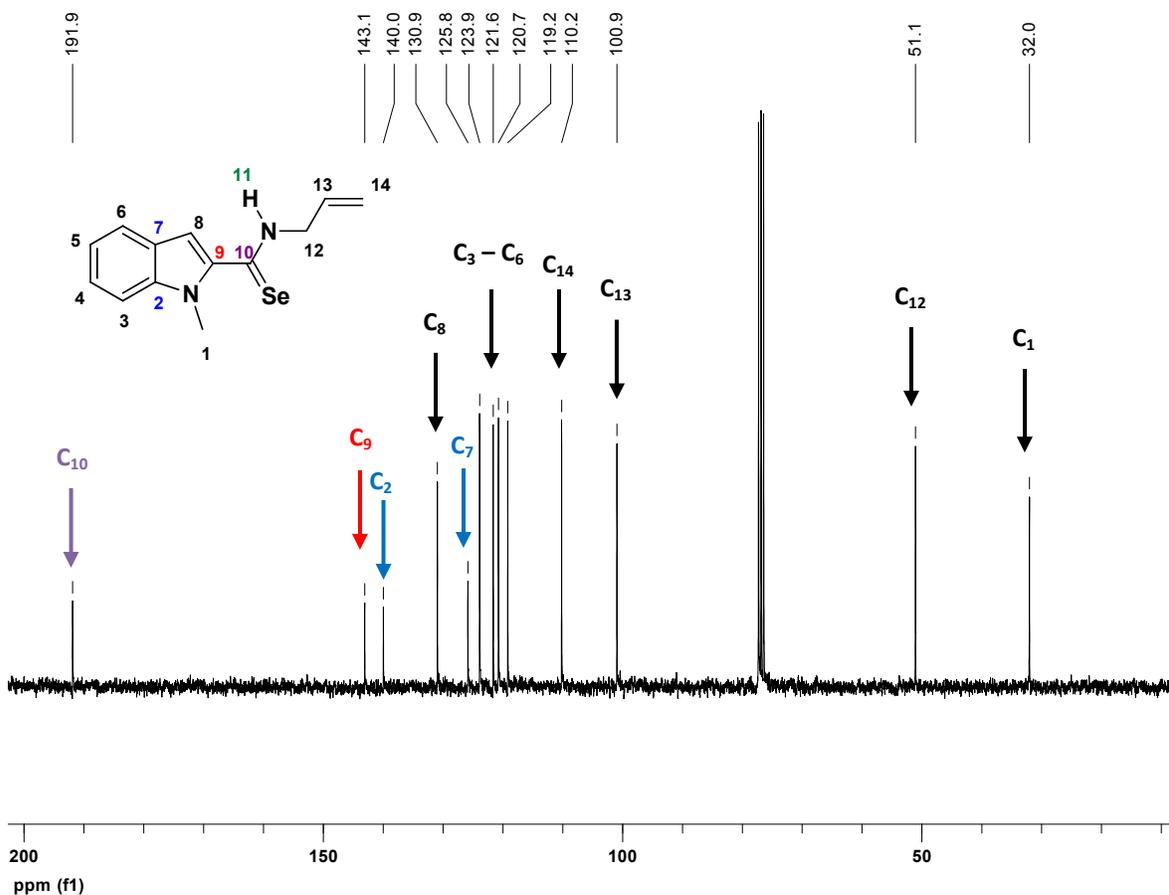
Espectro 6. Espectro de masas (IE⁺) del compuesto 2a

Con respecto al espectro de RMN ¹H (**Espectro 7**) de la selenoamida **2a**, se observa un singulete en 8.19 ppm que integra para un hidrógeno y corresponde al protón de la selenoamida (Se=C-NH) (H₁₁), diferenciando las señales entre 7.00 y 8.00 ppm se percibe un doblete correspondiente al H₃ en 7.6 ppm, mientras que el multiplete que integra para un H encontrado en 7.1 ppm es debido al H₅, finalmente el multiplete en 7.3 ppm que integra para 2 H pertenece a los hidrógenos H₄ y H₆ del anillo de seis miembros. En esa misma región, en 6.68 ppm se observa una señal debida al H del anillo de cinco miembros (H₈), así mismo entre 5.9 y 6.1 ppm se distingue una señal múltiple que integra para un hidrógeno correspondiente al H₁₃. Desplazadas hacia campos más altos, se encuentran tres señales, una entre 5.3 y 5.4 ppm que corresponde a los hidrógenos terminales del doble enlace (H₁₄), en 4.4 ppm se encuentra la señal del metileno base de nitrógeno (H₁₂), y la última señal que integra para tres hidrógenos encontrada en 4.0 ppm es generada por los hidrógenos del metilo del anillo indólico (H₁).



Espectro 7. RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto **2a**

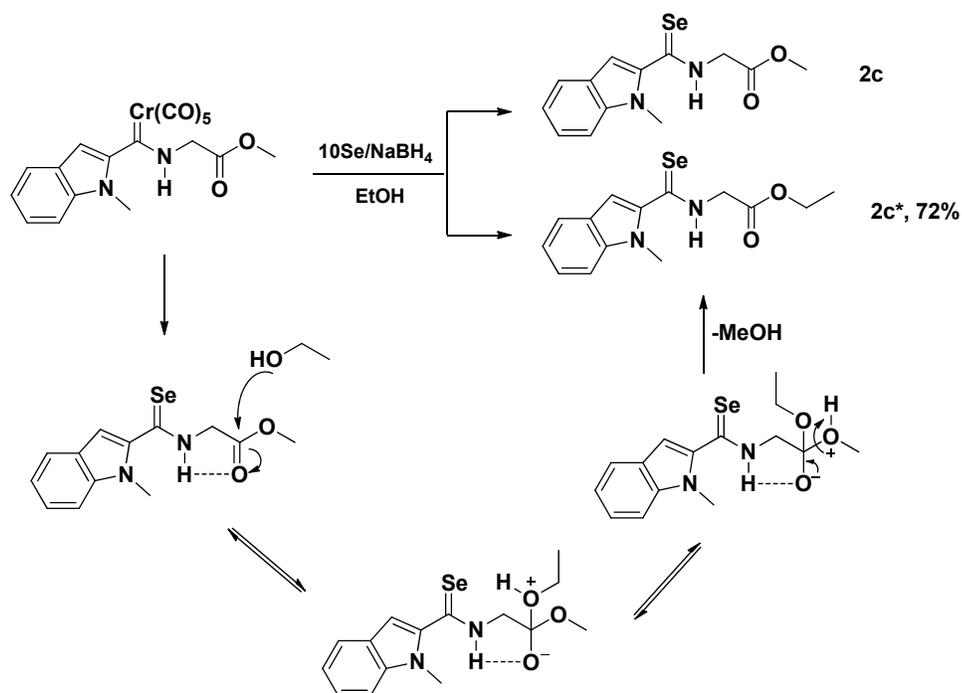
En cuanto a la RMN ^{13}C (**Espectro 8**), a campos bajos se observa la señal correspondiente al selenocarbonilo (C_{10}) en 191.9 ppm, el carbono *ipso* del compuesto **2a** (C_9) aparece en 143.1 ppm, seguido de los carbonos de la fusión entre los anillos que conforman el indol C_2 y C_7 en 140 ppm y 125.8 ppm, respectivamente. La señal del metino C_8 se aprecia en 130.9 ppm, mientras que los carbonos del anillo de seis miembros C_3 , C_4 , C_5 y C_6 se encuentran en 119.2, 121.6, 123.9 y 121.6 ppm respectivamente. Los átomos de carbono C_{14} y C_{13} se localizan en 110.2 ppm y 100.9 ppm, mientras que la señal del C_{12} aparece en 51.1 ppm. Finalmente, la señal del grupo metilo (C_1) se encuentra en 32 ppm.



Espectro 8. RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto 2a

Cabe destacar que para las tres selenoamidas se observaron las señales representativas para cada uno de los grupos funcionales presentes en la molécula, todas las señales se presentan en la **Tabla 5**. Es importante mencionar que el compuesto **2c** sufre una transesterificación debido al empleo de etanol como disolvente, generando el éster etílico de la glicina. La formación de este producto puede explicarse mediante la adición probablemente asistida por un puente de hidrógeno de una molécula de disolvente, al carbonilo del éster presente en la cadena lateral de la selenoamida formada por la reacción de desmetalación seleniurativa, finalmente el intermediario producido pierde una molécula de metanol, como se ilustra en el **Esquema 18**.⁴⁷

⁴⁷ Gutiérrez-Hernández, A. I., "Diseño de fenilselenoamidas con potencial actividad citotóxica", Tesis de Maestría, Instituto de Química-UNAM, México, 2010.



Esquema 18. Propuesta de transesterificación para la obtención del compuesto 2c*

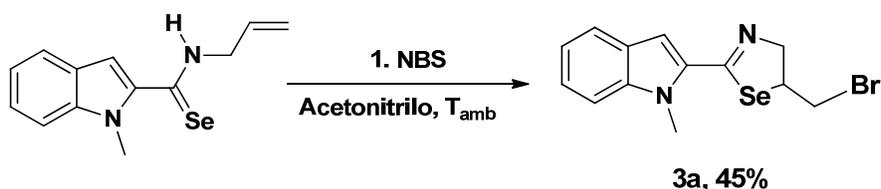
Tabla 5. Resumen del análisis de RMN realizado a las Indolilselenoamidas.

RMN											
Compuesto 2a		Compuesto 2b		Compuesto 2c							
^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C				
$\delta(\text{ppm})$	H	$\delta(\text{ppm})$	H	$\delta(\text{ppm})$	H	$\delta(\text{ppm})$	H				
8.19	H ₁₁	32	C ₁	8.61	H ₁₁	32.29	C ₁	8.64	H ₁₁	14.21	C ₁₅
7.00-8.00	H ₃ - H ₆	51.1	C ₁₂	7.63	H ₆	50.56	C ₁₂	7.00-8.00	H ₃ - H ₆	32.35	C ₁
6.68	H ₈	100.9	C ₁₃	7.33 - 7.26	H ₃ y H ₄	60.25	C ₁₃	6.83	H ₈	50.29	C ₁₂
5.97-6.10	H ₁₃	110.2	C ₁₄	7.16 - 7.11	H ₅	101.75	C ₈	4.52-4.50	H ₁₂	62.31	C ₁₄
5.32-5.43	H ₁₄	119.2	C ₃	4.04	H ₁ , H ₁₂ y H ₁₃	110.42	C ₃	4.35-4.28	H ₁₄	102.30	C ₈
4.43-4.47	H ₁₂	120.7	C ₆	1.89	H ₁₄	120.97	C ₆	4.03	H ₁	110.47	C ₃
4.01	H ₁	121.6	C ₄			121.91	C ₅	1.37-1.32	H ₁₅	121.07	C ₅
		123.9	C ₅			124.18	C ₄			122.05	C ₆
		125.8	C ₇			126.13	C ₇			124.38	C ₄
		130.9	C ₈			140.26	C ₂			126.12	C ₇
		140	C ₂			143.31	C ₉			140.45	C ₂
		143.1	C ₉			192.48	C ₁₀			142.90	C ₉
		191.9	C ₁₀							168.59	C ₁₃
										192.02	C ₁₀

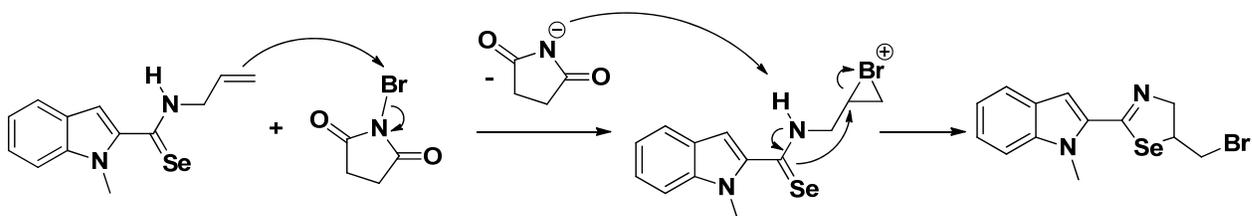
5.3. Síntesis de 1,4-dihidro-1,3-selenazoles con un Fragmento Indólico

Una vez caracterizadas las selenoamidas sintetizadas previamente, se procedió a estudiar la reacción de anillación intramolecular para la obtención de las selenazolininas. Debido a que cada molécula presenta una cadena terminal con diferentes características estructurales, fue necesario adecuar las condiciones de reacción para cada una de las selenoamidas con las que se trabajó.

Inicialmente se trabajó con la selenoamida **2a**, la cual se anilló aprovechando la presencia de un doble enlace, este grupo funcional se hizo reaccionar con NBS generando el ion bromonio correspondiente,⁴⁸ este intermediario reaccionó de forma apropiada con el átomo de selenio para generar el compuesto **3a** (**Esquema 19, Mecanismo 1**). Dicha reacción fue llevada a cabo a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte, utilizando como disolvente acetonitrilo y completando un tiempo de reacción de 1h.



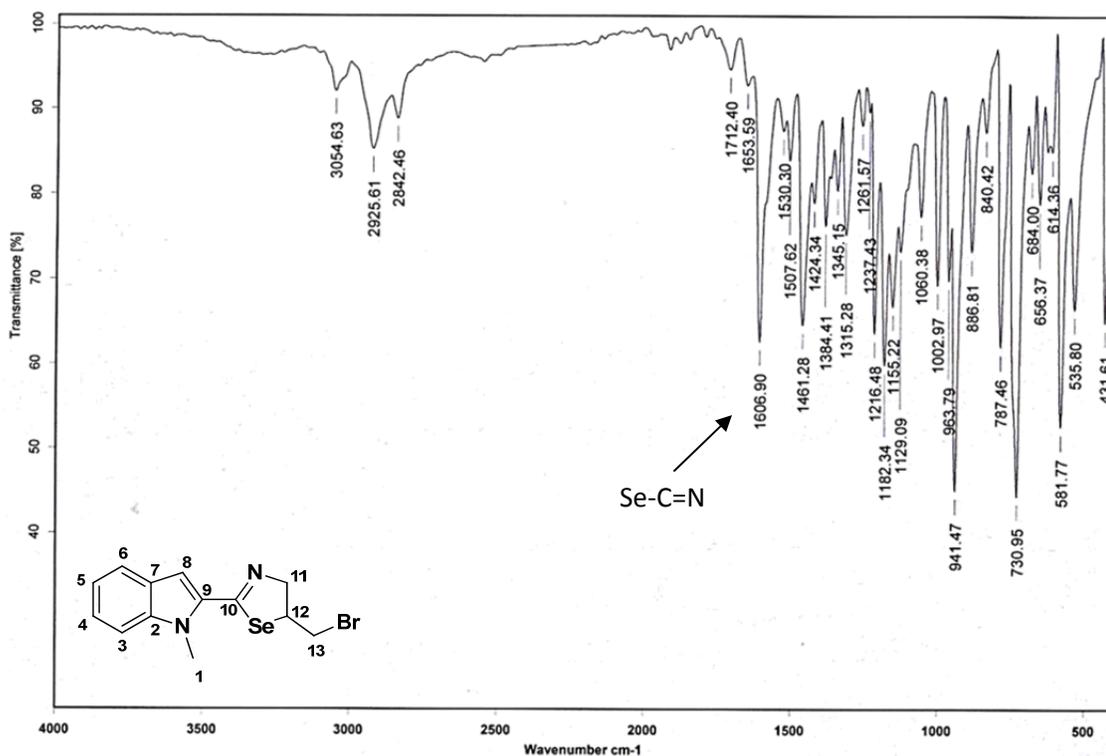
Esquema 19. Síntesis de 5-(bromometil)-2-(1-metil-1H-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-selenazol 3a



Mecanismo 1. Anillación intramolecular del compuesto 2a.

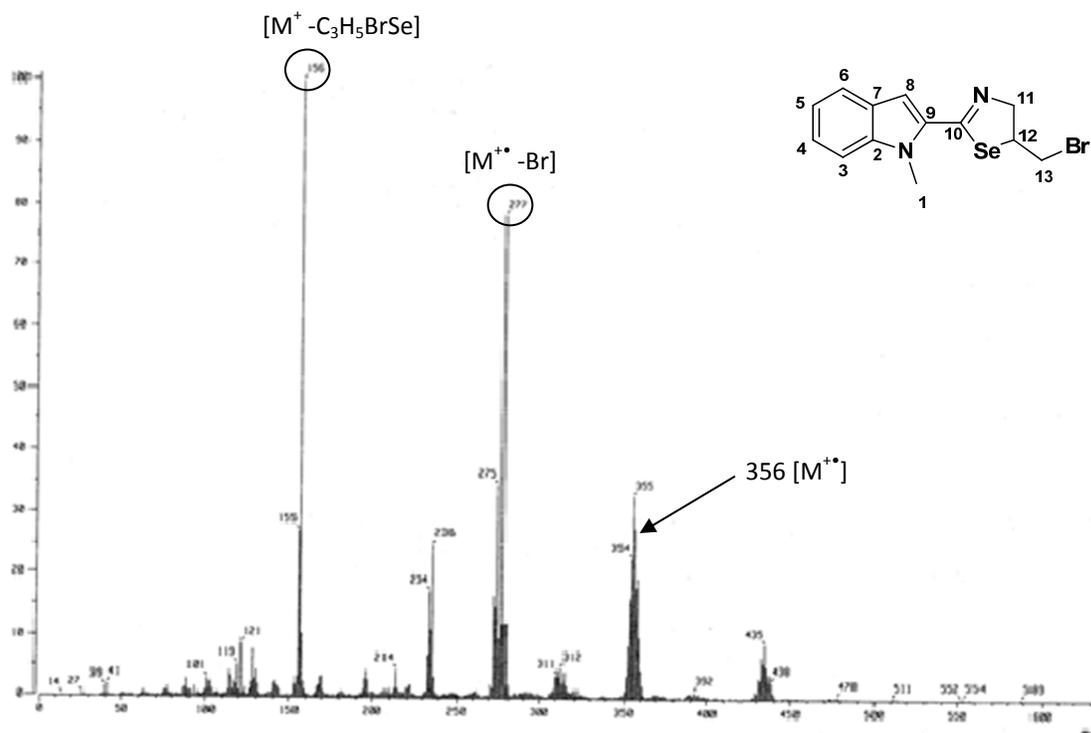
⁴⁸ A. Palisse, S. F. Kirsch, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 8041.

Para corroborar la estructura de la molécula en cuestión se realizó el correspondiente estudio espectrométrico y espectrofotométrico. Como se aprecia en el **Espectro 9** de IR, el compuesto **3a** muestra una banda de absorción en 1606 cm^{-1} , banda característica para un doble enlace C=N.



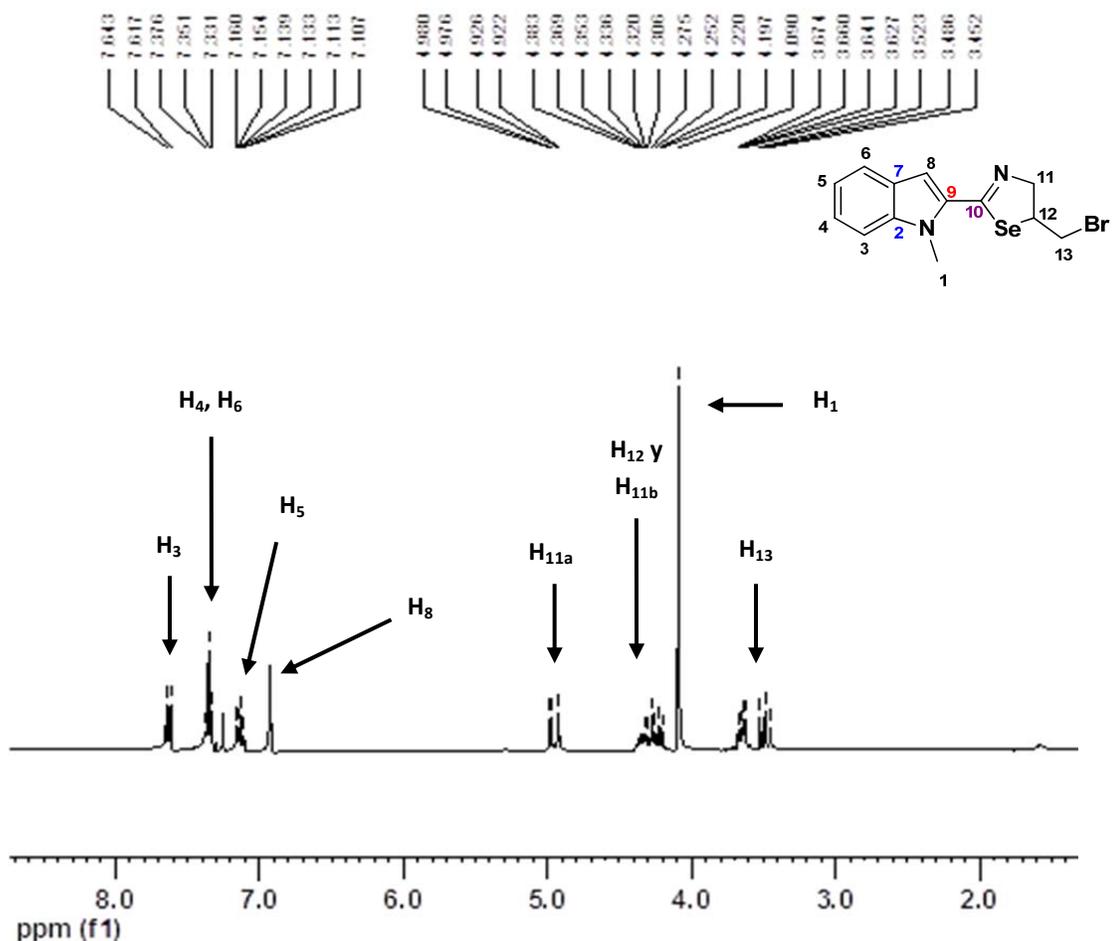
Espectro 9. Espectro de IR (KBr) del compuesto 3a

En el espectro de masas del compuesto **3a** (**Espectro 10**) se observa que el ion molecular se localiza en el pico de 356 m/z y corresponde a la masa molecular esperada del compuesto, así mismo se puede vislumbrar la pérdida del átomo de Br en el pico de 277 m/z con el correspondiente patrón de contribución isotópica del mismo. Mientras que en 156 m/z se encuentra el pico base que corresponde a la fracción $\text{C}_{10}\text{N}_2\text{H}_9$.



Espectro 10. Espectro de masas (IE^+) del compuesto 3a

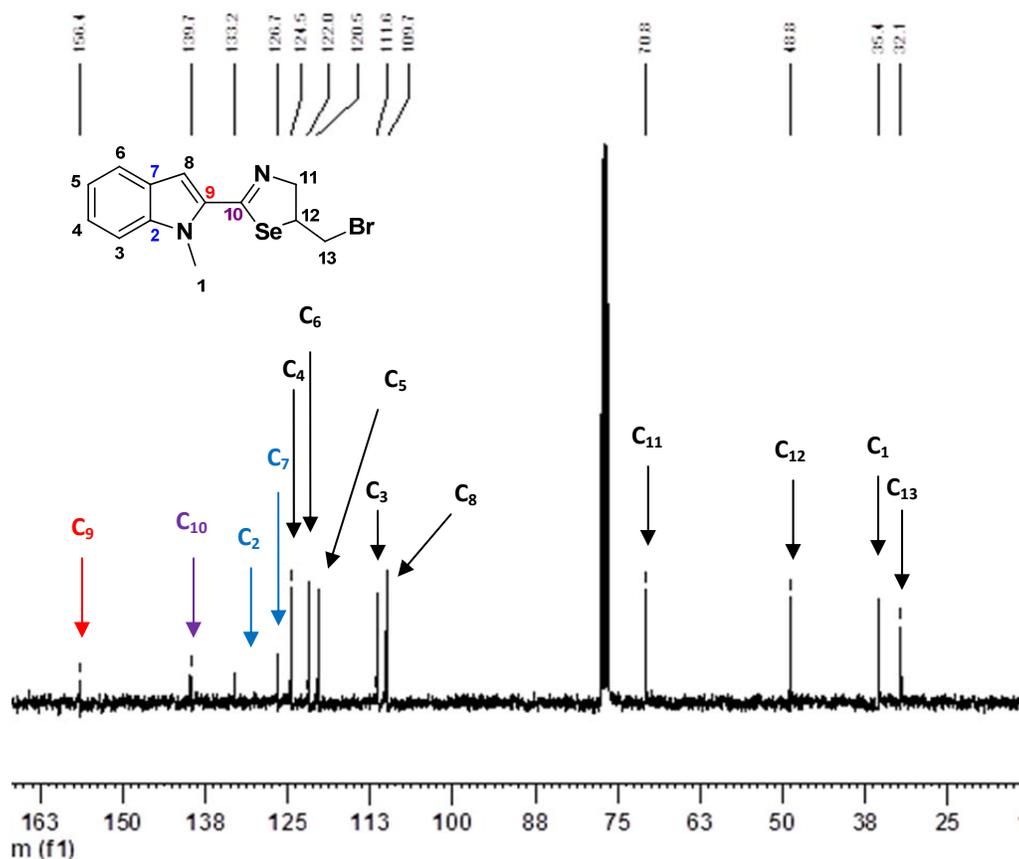
En el espectro de RMN 1H (**Espectro 11**), se aprecian las señales características del anillo de seis miembros del indol (H_6 , H_5 , H_4 , H_3) entre 7.00 y 8.00 ppm. En 6.92 ppm se percibe un singulete que integra para un hidrógeno debido al H del anillo de cinco miembros (H_8). Desplazada hacia campos más bajos, se distingue un doblete en 4.9 ppm que integra para un hidrógeno debido al H_{11a} , mientras que el multiplete localizado entre 4.2 – 4.3 ppm que integra para 2 hidrógenos es debido al H_{12} y al H_{11b} , así el H_{13} correspondiente al metileno del anillo de la selenazolina se ve reflejado en el multiplete que integra para 2 hidrógenos en 3.4 – 3.6 ppm. Finalmente en 4.08 ppm se aprecia un singulete que integra para tres hidrógenos generada por los hidrógenos del metilo sustituyente en el anillo indólico (H_1).



Espectro 11. RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto 3a

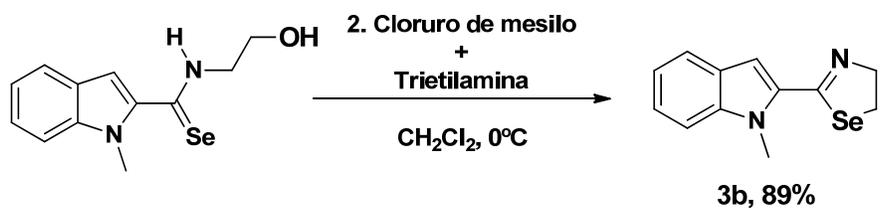
En cuanto al espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 12**) de la selenazolina **3a**, se observa la señal correspondiente al carbono *ipso* del anillo indólico (C_9) en 156.4 ppm, mientras que en 139.7 ppm se aprecia la señal debida al carbono *ipso* del anillo de la selenazolina (C_{10}). Diferenciando los carbonos de la fusión entre el anillo de cinco y seis miembros, en 133.0 ppm se encuentra la señal del C_2 , mientras que el C_7 se localiza en 126.5 ppm. Por su parte, los carbonos del anillo de seis miembros se sitúan en 124.6, 121.8, 120.42 y 111.4 ppm para C_4 , C_6 , C_5 y C_3 respectivamente, en cuanto la señal representativa del C_8 se encuentra en 110.1 ppm. Así mismo, los carbonos del anillo de la selenazolina C_{11} y C_{12} pueden diferenciarse en 70.8 y 48.8 ppm respectivamente, mientras que el carbono

metilénico que soporta al átomo de Br (C₁₃) se encuentra en 32.18 ppm. Finalmente la señal del grupo metilo está localizada en 35.6 ppm (C₁).

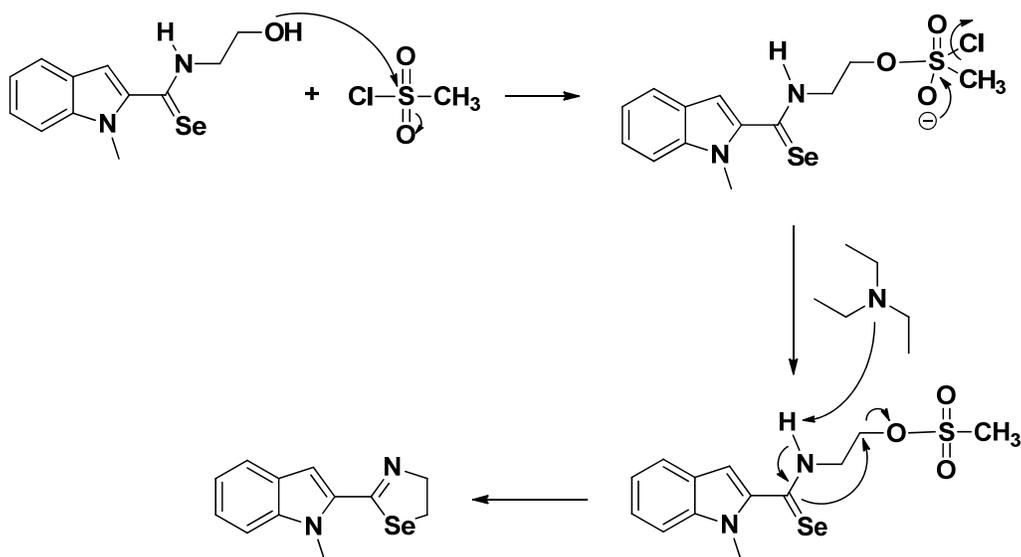


Espectro 12. RMN ¹³C (CDCl₃) del compuesto 3a

Con respecto al compuesto **2b**, se trabajó empleando una estrategia que involucró la formación *in situ* de un mesilato, este buen grupo saliente reaccionó mediante una sustitución nucleofílica intramolecular para generar la selenazolina **3b**. Probando diferentes disolventes y bases, se encontró que las mejores condiciones involucraron el uso de diclorometano como disolvente y trietilamina como base a una temperatura de 0 °C, es importante mencionar que la trietilamina se utilizó para favorecer la reacción de anillación y que en su ausencia la reacción no procede de forma eficiente (**Esquema 20, Mecanismo 2**).

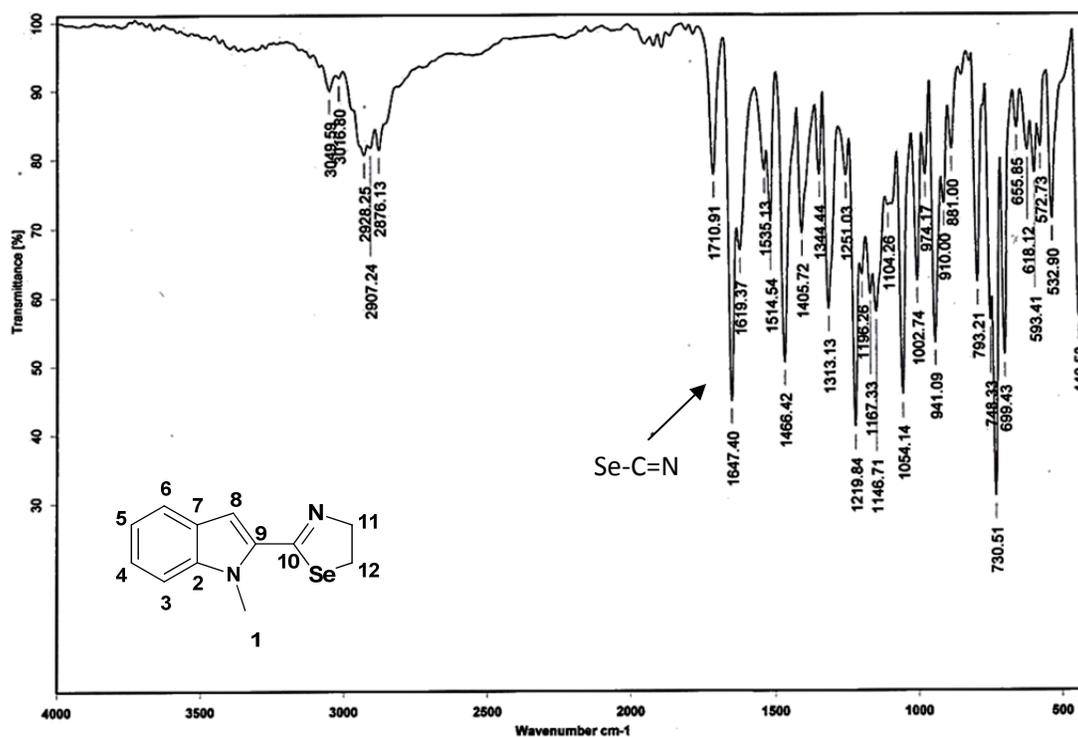


Esquema 20. Síntesis de 2-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-4,5-dihidro-1,3-selenazol (3b)



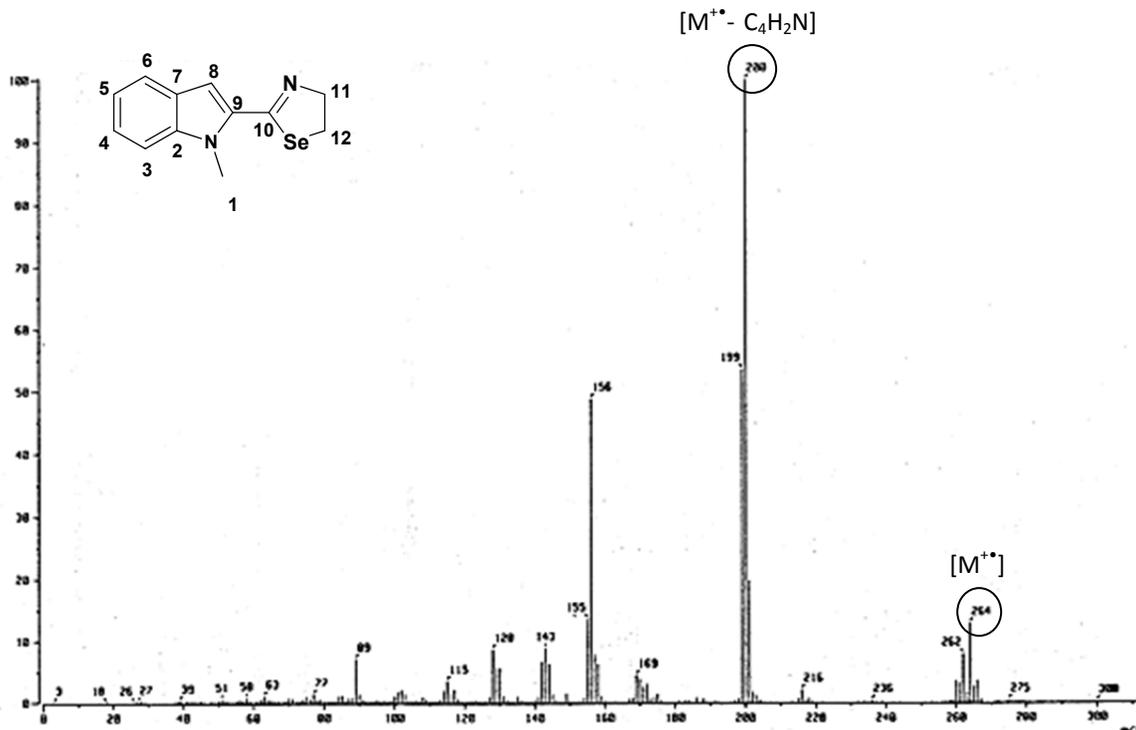
Mecanismo 2. Anillación intramolecular del compuesto 2b

El espectro de infrarrojo para **3b** (**Espectro 13**) muestra una banda de absorción en 1647 cm^{-1} , esta banda es característica para un doble enlace C=N.



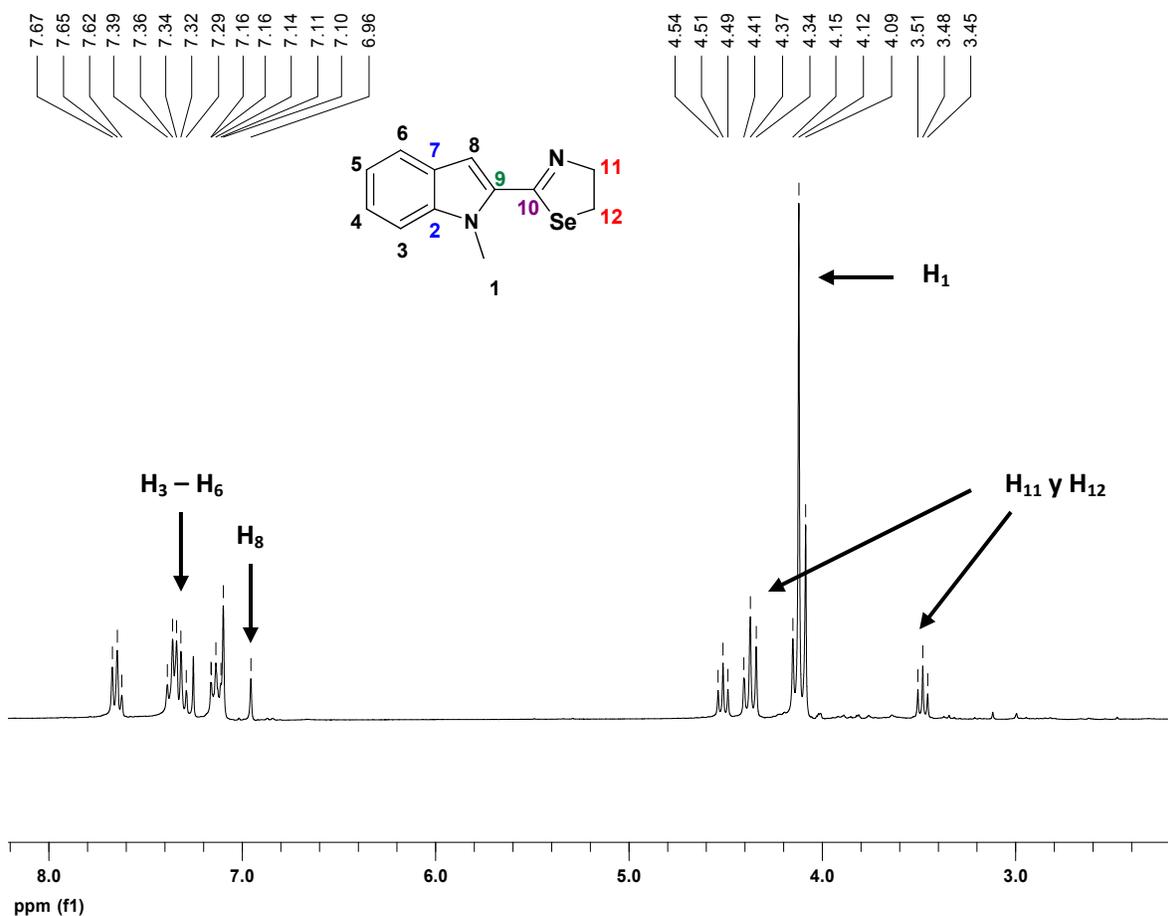
Espectro 13. Espectro de IR (KBr) del compuesto 3b

En el espectro de masas de la selenazolinina **3b** (**Espectro 14**) se observa el ión molecular, correspondiente a la masa molecular esperada del compuesto, con una relación masa/carga (m/z) de 264, así mismo se aprecia el pico base generado por la pérdida del fragmento $-C_4H_2N$, dejando un fragmento con una relación m/z de 200.



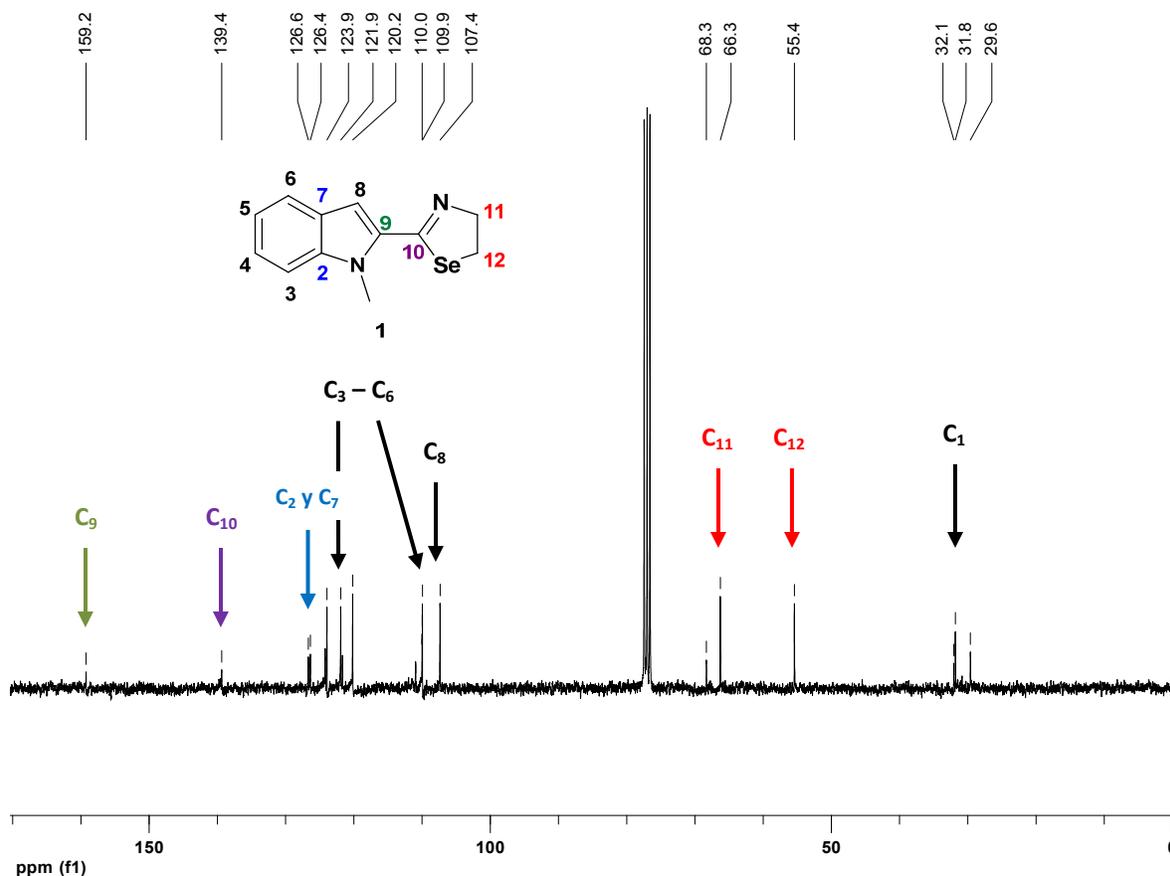
Espectro 14. Espectro de masas (IE^+) del compuesto 3b

En el espectro de RMN 1H (**Espectro 15**), se aprecian las señales características del anillo indólico de seis miembros (H_6 , H_5 , H_4 , H_3) entre 7.00 y 8.00 ppm, en 6.96 ppm se percibe un singulete que integra para un hidrógeno debido al H del anillo de cinco miembros (H_8). Desplazadas hacia campos más bajos, se distinguen dos multipletes en 3.45 y 4.54 ppm que integran para cuatro hidrógenos correspondientes a los hidrógenos del anillo de la selenazolina (H_{11} , H_{12}) sin embargo dichas señales no han podido diferenciarse de manera óptima debido a que estos hidrógenos son de naturaleza enantiotópica lo que contribuye a la aparición de señales traslapadas. Finalmente en 4.12 ppm se aprecia un singulete que integra para tres hidrógenos generada por los hidrógenos del metilo sustituyente en el anillo indólico (H_1).



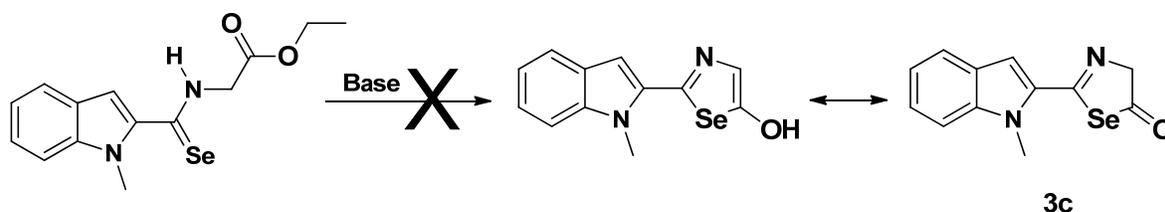
Espectro 15. RMN ^1H (CDCl_3) del compuesto **3b**

En cuanto al espectro de RMN ^{13}C (**Espectro 16**) de la selenazolina **3b**, se observa la señal correspondiente al carbono *ipso* del anillo indólico (C_9) en 159.2 ppm, mientras que en 139.4 ppm se aprecia la señal debida al carbono *ipso* del anillo de la selenazolina (C_{10}). Diferenciando los carbonos de la fusión entre el anillo de cinco y seis miembros, en 126.7 ppm se encuentra la señal del C_7 , mientras que el C_2 se localiza en 126.4 ppm. Por su parte, los carbonos del anillo de seis miembros se sitúan en 123.9, 121.9, 120.2 y 110 ppm para C_4 , C_6 , C_5 y C_3 respectivamente, en cuanto la señal representativa del C_8 se encuentra en 107.4 ppm. Así mismo, los carbonos del anillo de la selenazolina C_{11} y C_{12} pueden diferenciarse en 66.3 y 55.4 ppm respectivamente, finalmente la señal del carbono del metilo sustituyente en el anillo indólico está localizada en 31.8 ppm (C_1).



Espectro 16. RMN ^{13}C (CDCl_3) del compuesto 3b

Finalmente, en cuanto a la selenoamida **2c** tras haber estudiado su reactividad frente a diversas bases tales como trietilamina, piridina, diferentes hidróxidos y alcóxidos, para favorecer la anillación intramolecular, en ningún caso se logró aislar la selenazolina esperada, en algunas ocasiones se formó una mezcla insparable de productos y en otras se recuperó la materia prima intacta (**Esquema 21**).



Esquema 21. Síntesis de 2-(1-metil-1*H*-indol-2-il)-1,3-selenazol-5-ol (3c)

En resumen, se logró obtener tres nuevas selenoamidas y dos nuevas selenazolininas en rendimientos de regulares a buenos. Las selenazolininas obtenidas fueron caracterizadas mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas convencionales (RMN¹H, RMN¹³C, IR, EM). A continuación se presenta un resumen espectroscópico para las Selenazolininas **3a** y **3b** en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Resumen del análisis espectroscópico realizado a las Selenazolininas

RMN							
Compuesto 3a				Compuesto 3b			
¹ H		¹³ C		¹ H		¹³ C	
δ(ppm)	H	δ(ppm)	C	δ(ppm)	H	δ(ppm)	C
7.10 – 7.35	H ₃ -H ₆	32.1	C ₁₃	7.00-8.00	H ₃ - H ₆	31.8	C ₁
6.92	H ₈	35.66	C ₁	6.96	H ₈	55.4	C ₁₂
4.92 – 4.98	H ₁₂	48.8	C ₁₂	3.45-4.54	H ₁₁ y H ₁₂	66.3	C ₁₁
4.23 – 4.38	H ₁₁	70.8	C ₁₁	4.12	H ₁	107.4	C ₈
4.09	H ₁	110.1	C ₈			110	C ₃
3.45 – 3.67	H ₁₃	111.4	C ₃			120.2	C ₅
		120.4	C ₅			121.9	C ₆
		121.8	C ₆			123.9	C ₄
		124.6	C ₄			126.4	C ₂
		126.5	C ₇			126.6	C ₇
		133.0	C ₂			139.4	C ₁₀
		139.7	C ₁₀			159.2	C ₉
		156.4	C ₉				

6. CONCLUSIONES

- Se logró sintetizar de manera eficiente el carbeno de Fischer con el 1-metilindol como sustituyente y se confirmó su estructura por difracción de Rayos X de monocristal.
- Se comprobó la reactividad del Etoxicarbeno de Fischer en una secuencia de reacciones aminolisis usando tres diferentes aminas primarias y posterior desmetalación seleniurativa, logrando exitosamente la síntesis de una pequeña serie de selenoamidas.
- Se logró el desarrollo de un método para la síntesis de una serie de selenazolininas con fragmento indólico a partir de las nuevas selenoamidas, cabe mencionar que hasta nuestro conocimiento estos compuestos no han sido reportadas en la literatura.
- Se encontró que la reacción con etanolamina es la más eficiente tanto en la síntesis de selenoamidas como en la anillación intramolecular.
- Se caracterizaron todos los compuestos sintetizados mediante las técnicas espectroscópicas más comunes (RMN ^1H y ^{13}C , IR, EM).