



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ARILSELENOAMIDAS COMO NUEVOS AGENTES CITOTÓXICOS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Alejandro Iván Gutiérrez Hernández

Dr. José Guadalupe López Cortés
Instituto de Química

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

FEBRERO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**ARILSELENOAMIDAS COMO NUEVOS AGENTES
CITOTÓXICOS**

**T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTOR EN CIENCIAS

P R E S E N T A

M. en C. Alejandro Iván Gutiérrez Hernández

Dr. José Guadalupe López Cortés
Instituto de Química



Cd. Mx.

2017

H. Jurado

Presidente	Dra. Verónica García Montalvo	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dra. María Isabel Aguilar Laurents	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. René Miranda Ruvalcaba	FES Cuautitlán, UNAM
Vocal	Dr. Juan Gabriel Navarrete Vázquez	Facultad de Farmacia, UAEMorelos
Secretario	Dr. Alejandro Cordero Vargas	Instituto de Química, UNAM

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

Los resultados de la primera parte de este trabajo, se encuentran informados en la siguiente publicación:

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

Los resultados reportados en este trabajo fueron presentados en los siguientes eventos científicos:

- 49° Congreso Mexicano de Química, realizado en Mérida, Yucatán del 17 al 22 de Septiembre de 2014.
- 4° Congreso de alumnos de posgrado, Ciudad Universitaria UNAM, México D. F. Abril 2014
- Simposio Interno del Instituto de Química-UNAM, México D. F. a 29 de Enero de 2014. Mejor cartel categoría doctorado.
- Simposio Impacto de la Química de Coordinación en 100 años, Ciudad Universitaria UNAM, México D. F. 3 y 4 de Diciembre de 2013.
- QUIMIUNAM 2013, Ciudad Universitaria UNAM, México D. F. del 13 al 15 de Noviembre de 2013.
- Simposio Interno del Instituto de Química-UNAM, México D. F. a 3 de Diciembre de 2012.
- 4° Ciclo de Conferencias de la Coordinación de Química de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM, Cuautitlán, México a 25 de Noviembre de 2012.
- XXV International Conference on Organometallic Chemistry, Lisboa, Portugal del 2 al 7 de Septiembre de 2012.
- Simposio Interno del Instituto de Química-UNAM, México D. F. a 7 de Diciembre de 2011.
- Coloquio Molecular Chemistry with Applications in Materials and Catalysis, Ciudad Universitaria UNAM, México D. F. del 7 al 8 de Marzo de 2011.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)

Por la beca otorgada para la realización de mis estudios de Doctorado
(No. de registro 227149).

Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN205014 y CONACYT 153310

Por el apoyo otorgado al proyecto de investigación.

**Al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas
A los miembros del H. Jurado**

Por sus valiosas aportaciones para la mejora de este trabajo.

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

María Teresa Ramírez Apan, Antonio Nieto, Rocío Patiño, Luis Velasco, Javier Pérez,
Isabel Chávez, Rubén Alfredo Toscano

Al Dr. José Guadalupe López Cortés

Por su excelente tutoría, por exigir lo mejor de mí, por ser mi mentor y amigo

**A la Dra. Ma. del Carmen Ortega Alfaro, al Dr. Cecilio Álvarez Toledano, al Dr.
Fernando Ortega Jiménez y al Dr. César Ignacio Sandoval Chávez**

Por todo el apoyo y empeño para la realización de este trabajo y sobre todo por la amistad
que me han brindado

A Romina Rivera Aguado y Alejandro Gutiérrez Rivera

Por todo su amor, por hacer de mí una mejor persona

A mi familia

Leonor Becerra[†], Patricia Hernández, Fredi Hernández, Freddy Hernández, Familia
Rivera, Familia Aguado, Rodrigo Garnica, Victor Guerrero, Alejandro García, Enrique Cruz
y Alfonso Cruz, porque gracias a ustedes, a su apoyo, he logrado cumplir uno más de mis
sueños.

A mis amigos

Alejandro Rivera, Frank Hochberguer, Oscar González, Isaac Hernández, Antonio
González, Ricardo Corona, Jesús V. Suárez, José Antonio Ramírez, Francisco X.
Domínguez, Carolina López Suero, Graciela Canseco, Carmen Doria, Samuel Macías,
Carolina Soto, Octavio Martínez, José Antonio Zapata, y mis compañeros de Inorgánica 4,
a todos ustedes por brindarme su amistad, por su cariño y por formar parte de mí.

CONTENIDO

	Pag
Resumen	8
Abstract	9
Índice de compuestos	10
Introducción	12
Objetivos	14
Objetivo general	14
Objetivos específicos	14
Capítulo I	
Generalidades	15
Selenio	15
Aplicaciones recientes de la química del selenio	19
Compuestos organoselenados bioactivos	20
Capítulo II	
Síntesis de ferrocenilselenoamidas	27
Antecedentes	27
Métodos de preparación de selenoamidas	28
Diseño estructural	31
Resultados y discusión	35
Síntesis de aminocarbenos de Fischer	37
Síntesis de ferrocenilselenoamidas	45
Parte experimental	55
Capítulo III	
Evaluación biológica de las nuevas ferrocenilselenoamidas	61
Antecedentes	61
Resultados y discusión	63
Parte experimental	93
Capítulo IV	
Síntesis y evaluación de nuevas arilselenoamidas	99
Antecedentes	99
Resultados y discusión	102

Evaluación biológica		131
Parte experimental		136
	Capítulo V	
Conclusiones generales		143
	Anexo	
Artículo publicado		147

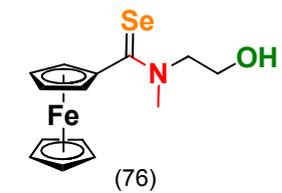
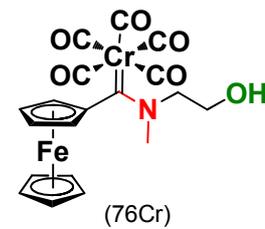
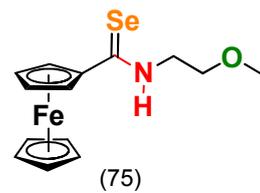
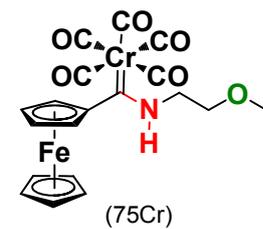
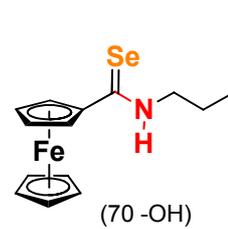
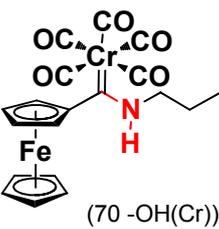
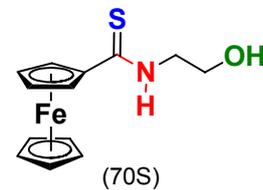
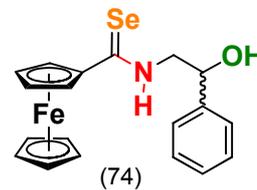
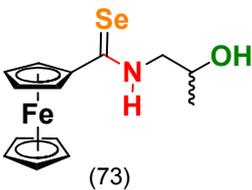
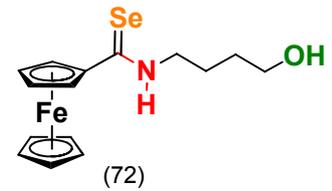
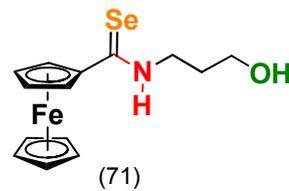
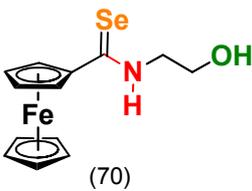
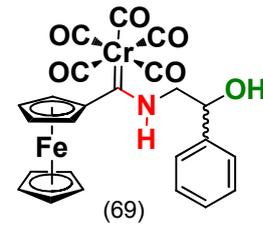
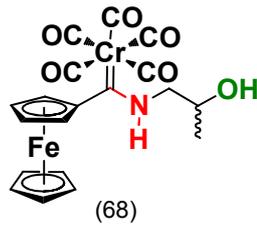
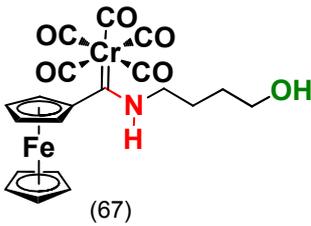
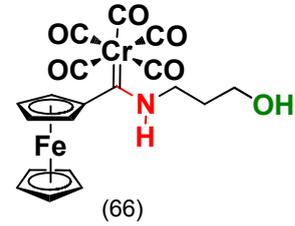
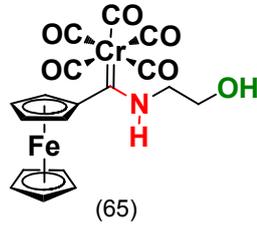
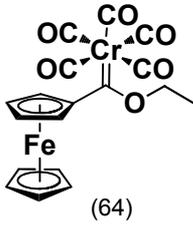
RESUMEN

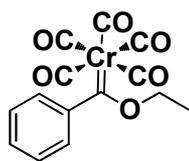
Se han dedicado esfuerzos considerables al desarrollo de nuevos fármacos basados en metales de transición, los cuales han ganado gran importancia en la quimioterapia contra el cáncer y otros tipos de enfermedades. En 1985, se introdujo el concepto de química "bioorganometálica" por Gerard Jaouen para describir a cualquier compuesto con un enlace metal-carbono con una función biológica ya sea que ocurra de manera natural o sintética. En este contexto, nosotros reportamos una síntesis eficiente para una clase novedosa de compuestos con propiedades potencialmente anticancerígenas, incorporando como fragmentos clave un esqueleto ferrocénico y un grupo funcional que contiene un átomo de selenio, como una estrategia diseñada para generar un efecto sinérgico positivo en las propiedades anticancerígenas. Una estrategia sintética basada en la desmetalación oxidativa de aminocarbenos de Fischer utilizando NaBH_4 y selenio elemental fue empleada para sintetizar ferrocenilselenoamidas como compuestos bioactivos. La actividad citotóxica de una serie de selenoamidas fue determinada utilizando los valores de CI_{50} obtenidos frente a diferentes líneas celulares cancerosas humanas. Se propone un modelo preliminar para explicar la relación estructura-citotoxicidad donde diferentes parámetros estructurales como la longitud de la cadena lateral alquílica, la presencia de grupos voluminosos sobre la misma cadena, el efecto del grupo hidroxilo e incluso el papel del fragmento ferrocénico son incluidos como responsables de la respuesta citotóxica.

ABSTRACT

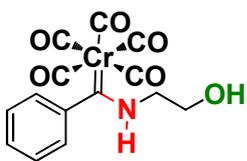
Considerable efforts have been devoted to the development of new transition metal-based drugs and have reached great importance in cancer chemotherapy and other diseases. In 1985, the concept “bioorganometallic chemistry” was introduced by Gérard Jaouen to describe any compound with a metal–carbon bond with a biological function whether naturally occurring or synthetic. In this context, we report an efficient synthesis for a new class of compounds with potential anticancer properties, linking as key fragments a ferrocene backbone and a functional group containing selenium, as a strategy designed to have a positive synergic effect on anticancer properties. A synthetic strategy based on the oxidative desmetalation using NaBH_4 and elemental selenium of Fischer aminocarbene complexes was used to synthesize ferrocenyl selenoamides as bioactive compounds. The cytotoxic activity of a series of selenoamides was determined using IC_{50} values obtained against different human cancer cell lines. A preliminary model to explain the structure-cytotoxic activity relationship is proposed where different structural parameters such as the alkyl chain length, the presence of bulky groups in the same chain, the effect of hydroxyl group, and also the role of ferrocene moiety are included as being responsible for the cytotoxic response. Furthermore, these structures can be tuned to create selective or potent molecules against different types of cancer cell lines. This study provides a detailed description of the synthesis, characterization and biological evaluation of a new series of aryl- and heteroaryl selenoamides bearing different hydrogen bond acceptor groups. The strategy is based on the same selenative demetalation of Fischer aminocarbene complexes to obtain different selenoamides which were subjected to a biological test to determine their IC_{50} against different human cancer cell lines.

ÍNDICE DE COMPUESTOS





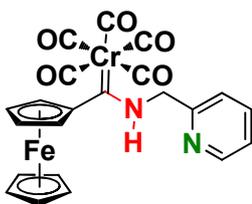
(64Ph)



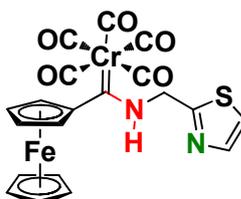
(77Cr)



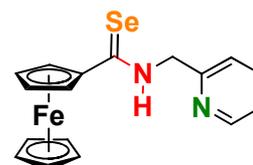
(77)



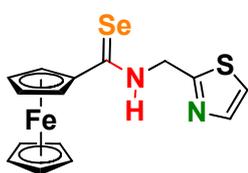
(78)



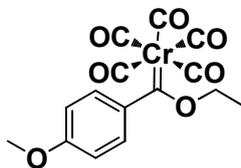
(79)



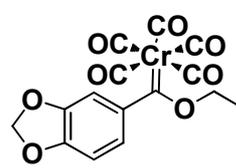
(80)



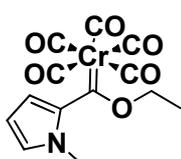
(81)



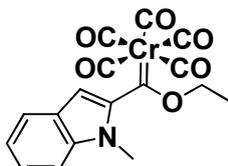
(88)



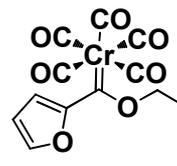
(89)



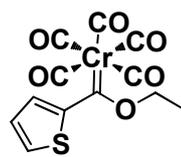
(90)



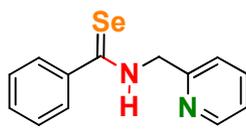
(91)



(92)



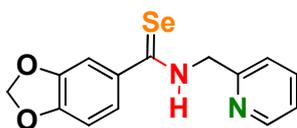
(93)



(101)



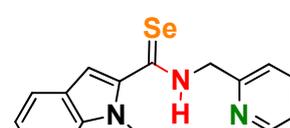
(102)



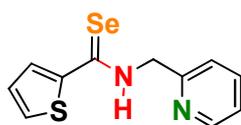
(103)



(104)



(105)



(106)

INTRODUCCIÓN

Desde la publicación del primer compuesto organoselenado, el etilselenol, a la fecha, la química de este tipo de derivados que contienen al menos un enlace entre un átomo de selenio y un átomo de carbono en su estructura, se ha incrementado constantemente debido a sus numerosas aplicaciones en síntesis orgánica y farmacología. En gran medida, esta tendencia se debe a la presencia del átomo de selenio en una serie de enzimas en la forma de selenocisteína, el denominado aminoácido 21.¹ La mayoría de estas selenoenzimas, están involucradas en el sistema de defensas antioxidantes, en la regulación redox del metabolismo de las hormonas tiroideas, en el crecimiento celular, apoptosis y en los mecanismos de inmunidad de diferentes organismos.

Este descubrimiento, ha permitido a los químicos expandir su área de interés de los compuestos azufrados hacia aquellos selenados, encontrando diferentes aplicaciones en diversas áreas como síntesis orgánica, catálisis, química de coordinación, ciencias de los materiales y en especial en la química farmacéutica ya que algunos compuestos organoselenados han mostrado una gran diversidad de bioactividades que van desde imitadores de enzimas antioxidantes, neuroprotectores, antibacteriales, antiparasitarios, anticonvulsivantes hasta anticancerígenos, entre otras.

Debido a las diversas actividades que presentan estos derivados organoselenados, no es de sorprender que múltiples grupos de investigación estén dedicando sus esfuerzos hacia la obtención y evaluación de nuevos derivados basados en selenio para aplicaciones farmacéuticas, particularmente como anticancerígenos, debido a su habilidad de modular diversos procesos fisiológicos involucrados en el desarrollo del cáncer, mostrando efectos antineoplásicos actuando como quimiopreventivos o induciendo la apoptosis de las células malignas.

En este contexto, una gran variedad de compuestos organoselenados han sido probados frente a diferentes líneas celulares cancerosas humanas. Entre otras, estas estructuras incluyen selenitos, selenatos, selenuros, diselenuros, selenaheterociclos, imidoselenacarbamatos, selenopenems y los bien conocidos ebselen y etaselen. No obstante, uno de los derivados organoselenados que ha recibido gran atención en años recientes debido a su uso como bloque constructor para la síntesis de selenaheterociclos son las selenoamidas. A pesar de ser un buen punto de partida en la obtención de moléculas organoselenadas más complejas, las selenoamidas han sido poco estudiadas, probablemente debido a la dificultad en su preparación, ya que la mayoría de los métodos informados en la literatura requieren de tiempos prolongados de reacción y condiciones drásticas, provocando rendimientos bajos e impidiendo la introducción de grupos funcionales sensibles a dichas condiciones.

¹ T. C. Stadtman, *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, 65, 83

Es por lo anterior, que en este proyecto de investigación se aborda el desarrollo de una metodología eficiente para la obtención de selenoamidas que contengan diferentes grupos funcionales en su estructura y posteriormente la evaluación de su potencial actividad biológica como agentes citotóxicos frente a diferentes líneas celulares cancerosas humanas.

En la primera parte de este trabajo, se describen algunas generalidades sobre la química de los compuestos organoselenados así como su aplicación en diferentes ensayos biológicos.

En la segunda parte, se aborda a detalle el desarrollo de una nueva metodología sintética para la obtención de ferrocenilselenoamidas con un fragmento aminoalcohol en su estructura, empleando la reacción de desmetalación seleniurativa de aminocarbenos de Fischer, así como los resultados de las pruebas biológicas para determinar su potencial actividad biológica.

Posteriormente, en la tercera etapa se describirán algunas modificaciones estructurales sobre el compuesto más activo de la etapa anterior en búsqueda de la optimización de las propiedades citotóxicas de este tipo de derivados organoselenados.

Finalmente, se presentarán las conclusiones generales a las que se llegó en este proyecto de investigación.

OBJETIVOS

Objetivo general

Desarrollar un método eficiente para la síntesis de arilselenoamidas *N*-sustituidas mediante la reacción de desmetalación seleniurativa de aminocarbenos de Fischer y determinar su potencial actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares cancerosas humanas para establecer una relación entre su estructura y la actividad biológica.

Objetivos específicos

- Establecer una metodología sintética eficiente para la obtención de ferrocenilselenoamidas con un fragmento aminoalcohol en su estructura mediante la reacción de desmetalación seleniurativa de aminocarbenos de Fischer.
- Determinar el potencial citotóxico de los derivados obtenidos en la etapa anterior mediante un *screening primario* a una concentración 50 μM utilizando diversas líneas celulares cancerosas humanas.
- Utilizando la ferrocenilselenoamida más activa sobre las diferentes líneas celulares cancerosas humanas, realizar diversas modificaciones estructurales para determinar la importancia de los fragmentos seleccionados en la actividad biológica.
- Obtener los valores de concentración inhibitoria media (CI_{50}) de los selenocarbonilos sintetizados, frente a las líneas celulares cancerosas humanas en las que resultaron más activos para establecer una relación entre su estructura y la actividad citotóxica.
- Diversificar la naturaleza del anillo aromático de la ferrocenilselenoamida más activa, sintetizando diferentes aril- y heteroaril-selenoamidas para evaluar su efecto en la actividad citotóxica.
- Modificar la naturaleza del grupo aceptor de enlace de hidrógeno y evaluar su participación en la actividad citotóxica.

GENERALIDADES

Selenio

El selenio, originalmente nombrado y descubierto por Jöns Jacob Berzelius en 1817,² es un elemento químico con baja abundancia sobre la corteza terrestre, el cual actualmente goza de alta popularidad en diferentes campos de la química. Desde el descubrimiento del selenio, no fue hasta 1847 que Wöhler y Siemann reportaron la síntesis del primer derivado organoselenado, el etilselenol,³ para quedar sumergido en un largo periodo de anonimato donde pocos avances en el área fueron realizados, siendo quizá los más sobresalientes el uso del dióxido de selenio en 1929 como oxidante en química orgánica sintética⁴ y décadas después la formación de compuestos α,β -insaturados por descomposición *syn* de selenóxidos en 1970.⁵

Durante este periodo, se realizó uno de los hallazgos más importantes para el desarrollo de la química del selenio, al demostrar que el selenio es un elemento traza esencial para los mamíferos.⁶ A partir de este hecho, se comenzaron a estudiar a fondo las propiedades biológicas de este elemento y en 1973 se descubrió la primera selenoenzima, la glutatión peroxidasa (GPx),⁷ la cual contiene un residuo de selenocisteína (Sec), ahora conocido como el aminoácido 21^o (Figura 1).⁸



Figura 1. Selenoaminoácidos más comunes.

Debido a las propiedades redox específicas del selenio y la presencia de un grupo selenol en lugar de un grupo tiol en el sitio activo de la GPx, esta enzima posee propiedades catalíticas únicas, permitiendo la reducción de diversos peróxidos (ROOH) utilizando al glutatión (GSH) como cofactor, protegiendo de esta forma a las biomembranas y otros componentes celulares del daño oxidativo (Esquema 1).⁹

² T. Wirth (ed.), *Organoselenium Chemistry* **2012**, Wiley-VCH Verlag & Co, KGaA, Weinheim, Germany.

³ F. Wöhler, C. Siemens, *Ann. Chem.* **1847**, *61*, 360.

⁴ F. Kacer, *Ger. Pat.* 557,249; *Chem. Abstr.* **1933**, *27*, 304

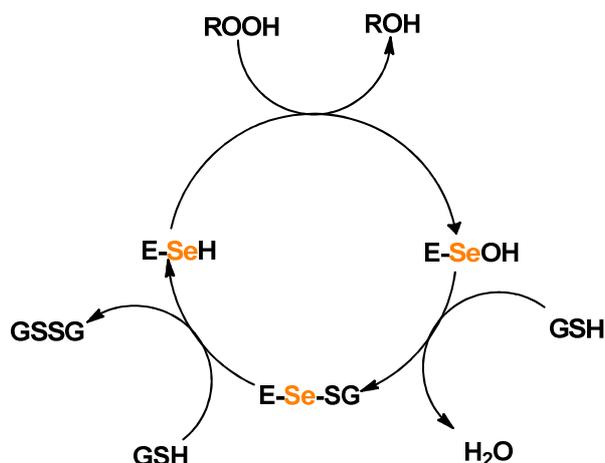
⁵ a) D. N. Jones, D. Mundy, R. D. Whitehouse, *Chem. Commun.* **1970**, 86; b) K. B. Sharpless, R. C. Michaelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6137.

⁶ K. Schwarz, C. M. Foltz, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3292.

⁷ L. Flohe, W. A. Günzler, H. H. Schock, *FEBS Lett.* **1973**, *32*, 132

⁸ G. Mugesh, *Curr. Chem. Biol.* **2013**, *7*, 47.

⁹ J. T. Rotruck, A. L. Pope, H. E. Ganther, A. B. Swanson, D. G. Hafeman, W. G. Hoekstra, *Science* **1973**, *179*, 588.



Esquema 1. Propuesta catalítica para la reducción de hidroperóxidos por la enzima GPx

Actualmente, se conocen más de 20 selenoenzimas, no obstante, las más importantes son, entre otras, la glutatión peroxidasa antes descrita, la yodotironina desyodinasa (ID), que cataliza la desyodación de la tiroxina para activar las hormonas tiroideas, y la tioredoxin reductasa (TrxR) que realiza la reducción de la tioredoxina (Trx) permitiendo la biosíntesis de los desoxiribonucleótidos.¹⁰

Con el descubrimiento del rol del selenio como un micronutriente y de su participación en el centro activo de diferentes enzimas, se incrementó notablemente el interés por determinar las propiedades biológicas de este elemento, lo que propició la evaluación de diferentes compuestos que contuvieran al menos un átomo de selenio en su estructura con el propósito de mimetizar la actividad antioxidante de estas selenoenzimas.

Inicialmente, fueron evaluados distintos compuestos inorgánicos de selenio como el selenito y selenato de sodio,¹¹ de los cuales se determinó que previenen el daño oxidativo de algunas líneas celulares, lo que incentivó a muchos químicos orgánicos sintéticos a expandir su campo de estudio hacia la obtención de compuestos organoselenados, encontrando múltiples aplicaciones no solo como mimetizadores de enzimas antioxidantes sino como bloques constructores en química orgánica,¹² ligantes en catálisis¹³ y química de coordinación,¹⁴ semiconductores en ciencias de los materiales¹⁵ y principalmente en farmacia, donde los diferentes compuestos

¹⁰ K. P. Bhabak, G. Muges, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1408

¹¹ a) C. M. Weekly, H. H. Harris, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8870; b) F. W. Ávila, V. Faquin, Y. Yang, S. J. Ramos, L. R. G. Guilherme, T. W. Thannhauser, L. Li, *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 6216.

¹² a) T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3740; D. Liotta, R. Monahan, *Science* **1986**, *231*, 356.

¹³ A. Kumar, G. K. Rao, F. Saleem, A. K. Singh, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 11949.

¹⁴ R. S. Chauhan, C. P. Prabhu, P. P. Phadnis, G. Kedarnath, J. A. Golen, A. L. Rheingold, V. K. Jain, *J. Organomet. Chem.* **2013**, *723*, 163.

¹⁵ R. K. Sharma, G. Kedarnath, V. K. Jain, A. Wadawale, C. G. S. Pillai, M. Nalliath, B. Vishwanadh, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9149.

organoselenados han mostrado una amplia gama de bioactividades, desde mimetizadores de enzimas antioxidantes,¹⁶ neuroprotectores,¹⁷ antibacterianos,¹⁸ anticonvulsivantes,¹⁹ hasta anticancerígenos²⁰ (Figura 2). Dadas las múltiples actividades biológicas encontradas para estos compuestos organoselenados, no es de sorprender que diversos grupos de investigación estén dedicando sus esfuerzos hacia la producción y evaluación de nuevos compuestos organoselenados sintéticos para aplicaciones farmacéuticas, particularmente como anticancerígenos, debido a su habilidad de modular diversas funciones fisiológicas involucradas en el desarrollo del cáncer, mostrando efectos antineoplásicos²¹ actuando como quimiopreventivos²² o promoviendo la apoptosis de las células cancerosas.²³

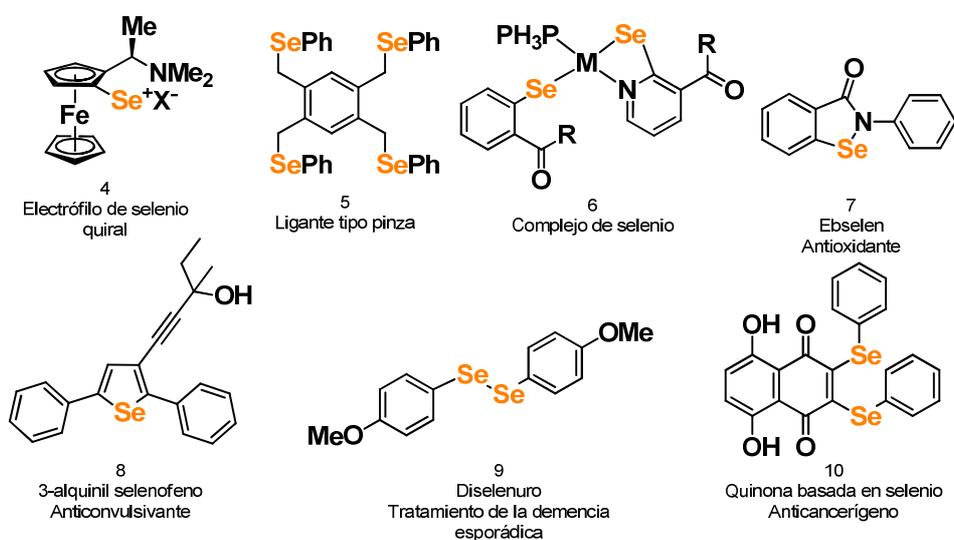


Figura 2. Aplicaciones de los compuestos organoselenados

En investigaciones recientes, un gran número de compuestos organoselenados han sido probados contra diferentes líneas celulares cancerosas humanas (Figura 3).

¹⁶ P. Merino-Montiel, S. Maza, S. Martos, Ó. López, I. Maya, J. G. Fernández-Bolaños, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2013**, *48*, 582.

¹⁷ S. Pinton, C. A. Brüning, C. E. Sartori-Oliveira, M. Prigol, C. W. Nogueira, *J. Nutr. Biochem.* **2013**, *24*, 311.

¹⁸ C. Pizzo, P. Faral-Tello, G. Salinas, M. Fló, C. Robello, P. Wipf, S. G. Mahler, *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 362.

¹⁹ E. A. Wilhelm, C. R. Jesse, C. F. Bortolatto, C. W. Nogueira, L. Savegnago, *Brain. Res. Bull.* **2009**, *79*, 281.

²⁰ P. Guo, P. Zhao, J. Liu, H. Ma, J. Bai, Y. Cao, Y. Liu, H. He, C. Qi, *Biol. Trace Elem. Res.* **2013**, *151*, 301.

²¹ C.-T. Chen, M.-H. Hsu, Y.-Y. Cheng, C.-Y. Liu, L.-C. Chou, L.-J. Huang, T.-S. Wu, X. Yang, K.-H. Lee, S.-C. Kuo, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 6046.

²² T. Shimada, N. Murayama, K. Tanaka, S. Takenaka, F. P. Guengerich, H. Yamazaki, M. Komori, *Chem. Res. Toxicol.* **2011**, *24*, 1327.

²³ C. Sanmartín, D. Plano, A. K. Sharma, J. A. Palop, *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, *13*, 9649.

Entre otras, estas estructuras incluyen selenitos,²⁴ selenatos,²⁵ selenuros,²⁶ diselenuros,²⁷ diferentes selenaheterociclos,²⁸ imidoselenocarbamatos,²⁹ selenopenams,³⁰ selenoazúcares³¹ y el bien conocido Etaselen.³²

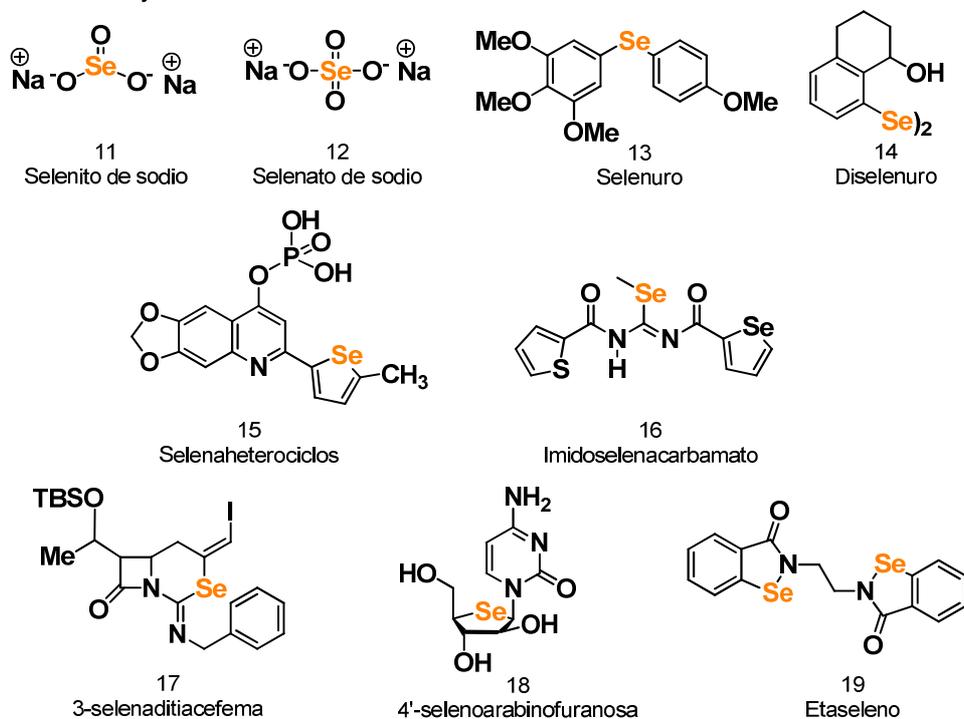


Figura 3. Diversidad estructural de los compuestos organoselenados como anticancerígenos

El continuo interés por la obtención de nuevos compuestos organoselenados con potencial actividad biológica, ha propiciado conocer más a fondo la química del selenio y actualmente se reconoce su capacidad en la formación de enlaces carbono-carbono, carbono-heteroátomo y ciclofuncionalizaciones, haciendo de los compuestos organoselenados reactivos muy interesantes en la síntesis orgánica moderna. Estas reacciones se caracterizan por sus altos niveles de quimio, regio o estereoselectividad

²⁴ G. Nnilsonne, E. Olm, A. Szulkin, F. Mundt, A. Stein, B. Kocic, A.-K. Rundlöf, A. P. Fernandes, M. Björnstedt, K. Dobra, *J. Exp. Clin. Cancer Res.* **2009**, *28*, article no. 92.

²⁵ T. Tsukamoto, S. Hama, K. Kogure, H. Tsuchiya, *Exp. Cell Res.* **2013**, *319*, 1913.

²⁶ P. Du, U. M. Viswanathan, K. Khairan, T. Buric, N. E. B. Saidu, Z. Zu, B. Hanf, I. Bazukyan, A. Trchounian, F. Hannemann, I. Bernhardt, T. Burkholz, B. Diesel, A. K. Kiemer, K.-H. Schäfer, M. Montenarh, G. Kirsh, C. Jacob, *Med. Chem. Commun.* **2014**, *5*, 25.

²⁷ F. Nedel, V. F. Campos, D. Alves, A. J. A. McBride, O.A. Delagostin, T. Collares, L. Savegnano, F. K. Seixas, *Life Sci.* **2012**, *91*, 345.

²⁸ R. Csuk, B. Siewert, J. A. Wiemann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3542.

²⁹ M. Font, A. Zuazo, E. Ansó, D. Plano, C. Sanmartín, J.-A. Palop, J.-J. Martínez-Irujo, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5110.

³⁰ R. Terazawa, D. R. Garud, N. Hamada, Y. Fujita, T. Itoh, Y. Nozawa, K. Nakane, T. Deguchi, M. Koketsu, M. Ito, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7001.

³¹ S. Jeong, D. K. Tosh, W. J. Choi, S. K. Lee, Y.-J. Kang, S. Choi, J. H. Lee, H. W. Lee, H. O. Lee, H. O. Kim, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5303.

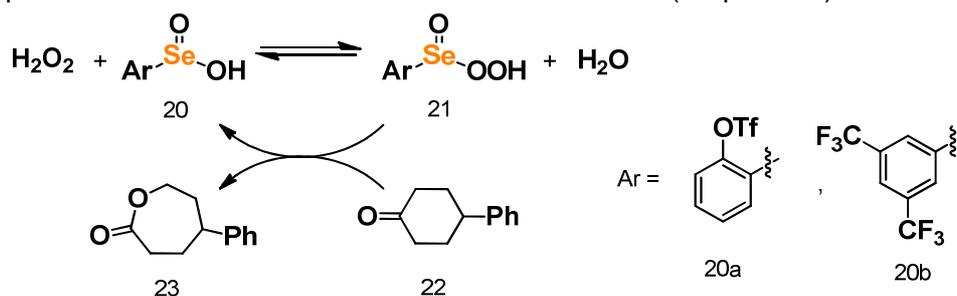
³² D.-D. Li, J. Hie, H.-H. Zeng, *Appl. Organometal. Chem.* **2012**, *26*, 619.

actuando como nucleófilos, electrófilos o como radicales libres en una amplia gama de transformaciones directas de distintos grupos funcionales evitando pasos de protección y desprotección.³³

Aplicaciones recientes de la química del selenio

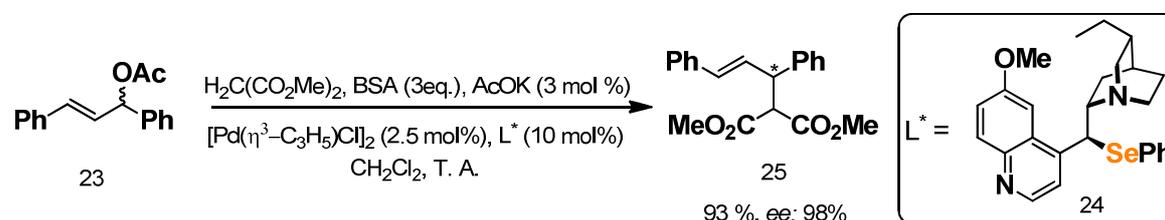
Probablemente, una de las reacciones más conocidas donde intervienen los compuestos organoselenados sea la eliminación *syn* de selenóxidos,³⁴ sin embargo, actualmente los compuestos organoselenados han recibido gran interés en química sintética no sólo por su importancia como reactivos e intermediarios en síntesis orgánica, farmacia, productos naturales y ciencia de los materiales³⁵ sino debido a sus aplicaciones recientes en catálisis, en particular el uso de electrófilos basados en selenio en reacciones de carbonilación, oxidación de compuestos carbonílicos y alquenos y ligantes organoselenados en procesos mediados por metales de transición.³⁶

Recientemente, Ichikawa y colaboradores informaron la síntesis y aplicación de diferentes ácidos selenínicos como catalizadores en la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger para la obtención de lactonas en altos rendimientos (Esquema 2).³⁷



Esquema 2. Oxidación de Baeyer-Villiger catalizada por ácido selenínico.

Por otra parte, Skażewski y colaboradores han estudiado la síntesis de ligantes organoselenados quirales para su uso en reacciones de sustitución alílica promovidas por paladio (Esquema 3), logrando transferir al dimetilmalonato al sistema alílico en buenos rendimientos de reacción y excesos enantioméricos cercanos al 98%.³⁸



Esquema 3. Ligantes organoselenados en la reacción de Tsuji-Trost

³³ S. Santoro, J. B. Azeredo, V. Nascimento, L. Sancineto, A. L. Braga, C. Santi, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 31521

³⁴ H. J. Reich, C. A. Hoeger, W. W. Willis Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2936

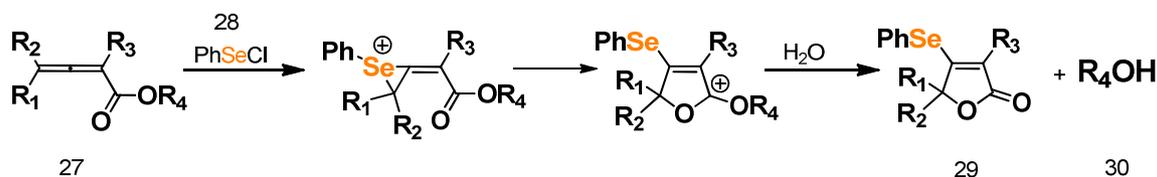
³⁵ G. Perin, E. J. Lenardo, R. G. Jacob, R. B. Panatieri, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277;

³⁶ D. M. Browne, T. Wirth, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1893

³⁷ H. Ichikawa, Y. Usami, M. Arimoto, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8665.

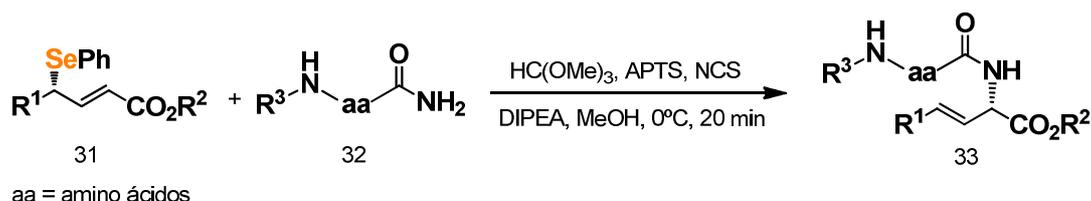
³⁸ E. Wojaczyńska, J. Skażewski, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 593.

Otra de las áreas de la química en la que han impactado los compuestos organoselenados, es en su aplicación en reacciones de selenociclación ampliamente utilizadas en síntesis total³⁹ o en la ciclación de 2,3-alenoatos en presencia de PhSeCl y agua a través de la formación de un ión selenirano sobre el doble enlace más electrofílico y el ataque subsecuente del átomo de oxígeno del grupo carbonilo (Esquema 4).⁴⁰



Esquema 4. Selenociclización de alenos.

Una de las aplicaciones más estudiadas de los reactivos organoselenados, es su uso en transposiciones sigmatrópicas [2,3] para la obtención de alcoholes y aminas alílicas de manera enantioselectiva. Tal es el caso de la síntesis de α -vinilaminoácidos via un reordenamiento sigmatrópico [2,3] de selenimidias (Esquema 5).⁴¹



Esquema 5. Aminación/transposición de vinilselenuros.

Como podemos observar, los compuestos organoselenados pueden participar en una amplia gama de reacciones químicas como reactivos, ligantes o catalizadores, permitiendo la obtención de moléculas polifuncionalizadas en buenos rendimientos y posteriormente el proceso de deselenización de manera sencilla. Sin embargo, en la actualidad el objetivo principal de la química del selenio es la obtención de moléculas organoselenadas en las cuales se conserve el átomo de selenio con el propósito de obtener moléculas con potencial actividad biológica.

Compuestos organoselenados bioactivos

Con el descubrimiento del selenio como elemento traza esencial para el buen funcionamiento del organismo de los mamíferos, diferentes grupos de investigación comenzaron con la síntesis de compuestos organoselenados bioactivos que pudieran mimetizar la función del átomo de selenio en las diferentes selenoproteínas. En este

³⁹ A. Endo, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8298.

⁴⁰ G. Chen, C. Fu, S. Ma, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4444.

⁴¹ a) A. Armstrong, D. P. G. Emmerson, H. J. Milner, R. J. Sheppard, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3895; b) A. Armstrong, D. P. G. Emmerson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1040.

contexto, una de las moléculas organoselenadas más sobresalientes es el Ebseleno⁴² (Figura 4) que actualmente se encuentra en las últimas etapas del desarrollo farmacéutico, es un heterociclo de cinco miembros que contiene un átomo de selenio en su estructura, el cual ha demostrado poseer actividades antiinflamatorias y antioxidantes. Se ha propuesto que su actividad biológica se debe primordialmente a que esta molécula mimetiza la actividad de la enzima GPx, asimismo al aumento de la propiedad antioxidante del sistema tioredoxina (Trx) al actuar como sustrato de la enzima TrxR. Aunado a lo interior, el Ebselen es un potente inhibidor de varias enzimas de importancia clínica como la óxido nítrico sintasa (NOS), lipooxigenasas (LOX), ciclooxigenasas (COX), NADPH oxidasa, protein cinasa C (PKC), glutatión S-transferasa (GST), citocromo P-450, entre otras.⁴³

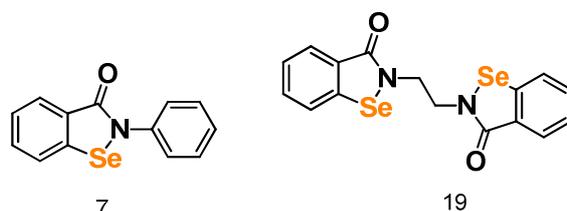


Figura 4. Ebseleno (7) y Etaseleno (19)

A partir de la síntesis del Ebselen y del descubrimiento de sus múltiples actividades biológicas, su éxito ha sido tan rotundo que diferentes grupos de investigación se han dado a la tarea de obtener análogos de esta molécula, diseñados para exhibir una actividad mimética de la enzima GPx (Figura 4).⁴⁴

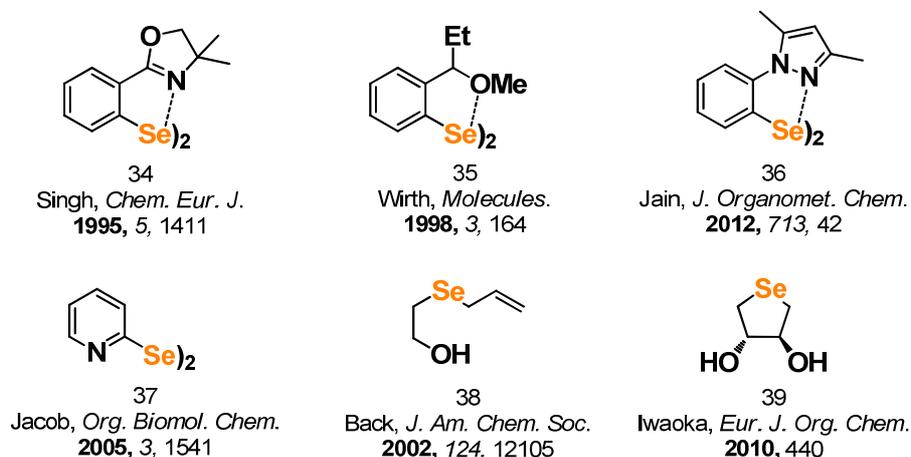


Figura 5. Análogos del Ebseleno.

⁴² M. Ibrahim, W. Hassan, A. M. Deobald, A. L. Braga, J. B. T. Rocha, *Biol. Trace Elem. Res.* **2012**, 149, 399

⁴³ M. J. Parnham, H. Sies, *Biochem. Pharmacol.* **2013**, 86, 1248

⁴⁴ a) G. Mugesh, A. Panda, H. B. Singh, R. J. Butcher, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1411; b) T. Wirth, *Molecules* **1998**, 3, 164; c) C. P. Prabhu, P. P. Phadnis, A. P. Wadawale, K. I. Priyadarsini, V. K. Jain, *J. Organomet. Chem.* **2012**, 713, 42; d) C. A. Collins, F. H. Fray, A. L. Holme, A. Yioakouvaki, A. Al-Qenaei, C. Pourzan, C. Jacob, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1541; e) T. G. Back, Z. Moussa, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12104; f) F. Fumakara, B. Mishra, K. I. Priyadarsini, M. Iwaoka, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 440

Otro compuesto organoselenado que ha despertado gran interés en años recientes es el Ehaselen (Figura 4), como potente anticancerígeno con una alta selectividad y baja toxicidad. Su efectividad ha sido probada *in vitro* en una gran variedad de líneas celulares cancerosas como HeLa (cáncer cervical), BGC823 (adenocarcinoma estomacal), HL60 y K562 (leucemia), A549 (pulmón), LoVo (colon), Bel-7402 (hígado), TCa8113 (lengua) y KB (nasofaringe). Se ha demostrado que su actividad anticancerígena se debe a que inhibe a la enzima TrxR1 citosólica, la cual se encuentra sobreexpresada en células malignas y está relacionada con la agresividad tumoral, inhibición de la apoptosis y resistencia a la quimioterapia, lo que lo hace un compuesto muy prometedor y se encuentra actualmente en pruebas de fase clínica I.⁴⁵

Continuando con este orden de ideas, los heterociclos que contienen un átomo de selenio en su estructura como el selenazol, se encuentran presentes en diferentes compuestos farmacológicamente activos. Un ejemplo de esta clase de derivados es la selenazofurina (Figura 6) la cual posee actividad citotóxica *in vitro* en líneas celulares de leucemia (P388 y L1210), mientras que en estudios *in vivo* demostró actividad significativa contra líneas celulares P388, osteosarcoma de Ridgeway y carcinoma pulmonar de Lewis,⁴⁶ lo que propició la generación de análogos dinucleótidos de la selenazofurina encontrando resultados muy prometedores como agentes antivirales.⁴⁷

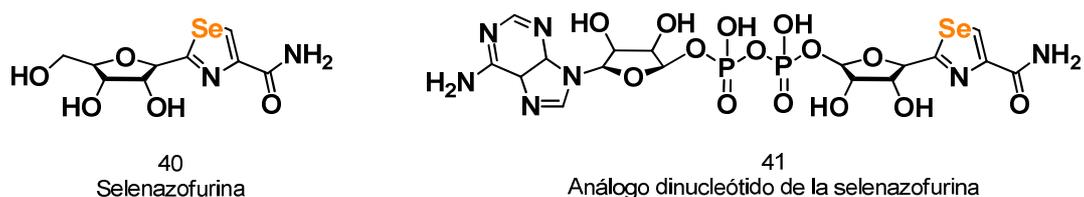


Figura 6. Selenazoles con actividad biológica.

Otro de los derivados de selenazol que ha mostrado resultados muy interesantes es la denominada amselamina (2-amino-5-(2-aminoetil)-4-metil-1,3-selenazol) (Figura 7), la cual demostró ser un potente agonista selectivo de los receptores H₂ de histamina, lo cual derivó en el desarrollo de nuevos análogos de la amselamina para el tratamiento de padecimientos relacionados con la vasodilatación mediada por dicho receptor como el asma y la hipertensión arterial.⁴⁸

⁴⁵ L. Wang, Z. Yang, J. Fu, H. Yin, K. Xiong, Q. Tan, H. Jin, J. Li, T. Wang, W. Tang, J. Yin, G. Cai, M. Liu, S. Kehr, K. Becker, H. Zeng, *Free Radic. Biol. Med.* **2012**, 52, 898; b) J. He, D. Li, K. Xiong, Y. Ge, H. Jin, G. Zhang, M. Hong, Y. Tian, J. Yin, H. Zeng, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 3816

⁴⁶ a) M. Koketsu, H. Ishihara, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 175; b) P. C. Srivastava, R. K. Robins, *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 445

⁴⁷ M. Ninomiya, D. R. Garud, M. Koketsu, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 255, 2968

⁴⁸ H. van der Goot, J. C. Eriks, R. Leurs, H. Timmermen, *Bioorg. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1913

Dentro de esta área de los selenaheterociclos, se encuentran algunos reportes de moléculas derivadas del selenofeno, análogo selenado del tiofeno como el 1-(2,5-difenilselenofen-3-il)-3-metilpent-1-in-3-ol (Figura 7), el cual además de presentar actividad anticonvulsivante posee la capacidad de reducir el estrés oxidativo en el modelo de la pilocarpina, adicionalmente ha mostrado efectividad hepatoprotectora, hiperanalgésica y antinociceptiva, adquiriendo gran interés en la búsqueda de nuevos fármacos para el tratamiento del dolor.⁴⁹

De manera similar, el compuesto bajo el código D-501036, el 2,5-bis-(hidroximetil-2-selenil)-3-hidroximetil-*N*-metilpirrol, el cual es un derivado diselenofeno que ejerce actividad antitumoral tanto *in vitro* como *in vivo* de manera selectiva contra diferentes líneas celulares tumorales resistentes a los fármacos comúnmente empleados en la terapia contra este padecimiento. Este efecto se debe primordialmente a la sobreproducción de la glicoproteína P y la inducción de los mecanismos de apoptosis a través de la vía mitocondrial asociada a p-53 (Figura 7).⁵⁰

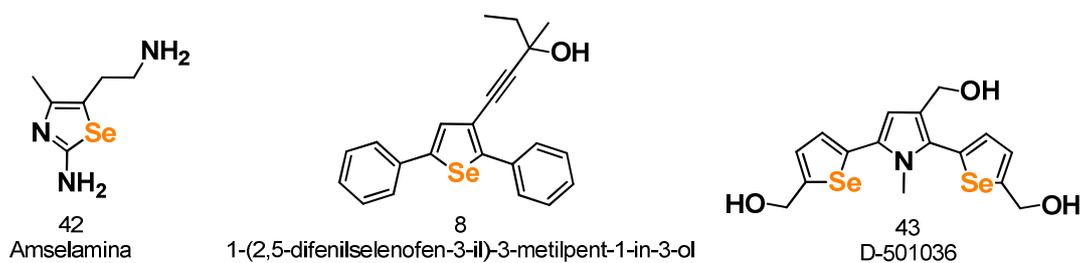


Figura 7. Selenazoles con actividad biológica.

El éxito de los anillos heterocíclicos de cinco miembros que contienen un átomo de selenio en su estructura, ha dirigido la investigación química y biológica hacia la obtención y evaluación de selenaheterociclos de seis miembros, la cual se ha incrementado en los últimos años, siendo los heterociclos más estudiados los compuestos con un anillo de 1,3-selenazina. Esta familia de compuestos ha demostrado valores prometedores en la inhibición del crecimiento de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y en la proliferación celular de fibrosarcoma humano (HT-1080) y cáncer gástrico (TMK-1) vía la inducción de la apoptosis (Figura 8).⁵¹

No obstante la actividad antibacteriana ampliamente conocida para las β -lactamas, los análogos selenados de este tipo de derivados poseen actividad antioxidante al disminuir el estrés oxidativo mediante la captura directa de especies reactivas de oxígeno (ROS), así como la inhibición del crecimiento celular, lo cual las ha convertido en

⁴⁹ E. A. Wilhelm, C. R. Jesse, S. S. Roman, C. W. Nogueira, L. Savegnano, *Exp. Mol. Pathol.* **2009**, 87, 20

⁵⁰ S.-H. Juang, C.-C. Lung, P.-C. Hsu, K.-S. Hsu, Y.-C. Li, P.-C. Hong, H.-S. Shiah, C.-C. Kuo, C.-W. Huang, Y.-C. Wang, L. Huang, T. S. Chen, S.-F. Chen, K.-C. Fu, C.-L. Hsu, M.-J. Lin, C.-J. Chang, C. L. Ashendel, T. C. K. Chan, K.-M. Chou, J.-Y. Chang, *Mol. Cancer Ther.* **2007**, 6, 193

⁵¹ M. Koketsu, H. Ishihara, W. Wu, K. Murakami, I. Saiki, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1999**, 9, 157

potenciales agentes farmacológicos para la quimioprevención del cáncer de próstata (Figura 8).⁵²

Dentro de estos anillos organoselenados de seis miembros, el átomo de selenio también está contenido en heterociclos basados en biomoléculas, los cuales se han vuelto muy populares en los últimos años, algunos de los derivados más representativos de esta tendencia van desde los azúcares,⁵³ nucleósidos,⁵⁴ esteroides⁵⁵ y hasta vitaminas (Figura 8).⁵⁶

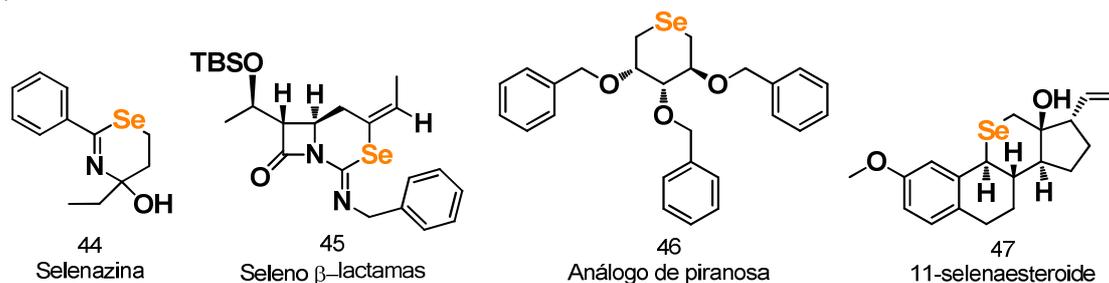


Figura 8. Selenaheterociclos de seis miembros con actividad biológica

En este contexto, cabe resaltar el papel que han desempeñado algunos selenoazúcares en el campo de la quimioterapia contra el cáncer, tal es el caso de los ésteres selénicos del xilitol y la sacarosa, los cuales han demostrado actividad citostática vía la inducción de apoptosis mitocondrial en células de carcinoma hepatocelular humano (SMMC-7221) en una relación dosis dependiente, mientras que en células no cancerosas hepáticas (HL-7702) mostraron nula toxicidad (Figura 9).²⁰ Dentro de esta tendencia de utilizar biomoléculas como plantillas para la obtención de moléculas organoselenadas con actividad biológica, uno de los ejemplos más recientes es la 6-selenocafeína, un análogo de la cafeína, la cual demostró una capacidad antioxidante superior a la mostrada por la cafeína además de una moderada actividad citotóxica sobre líneas celulares cancerosas de mama (Figura 9).⁵⁷

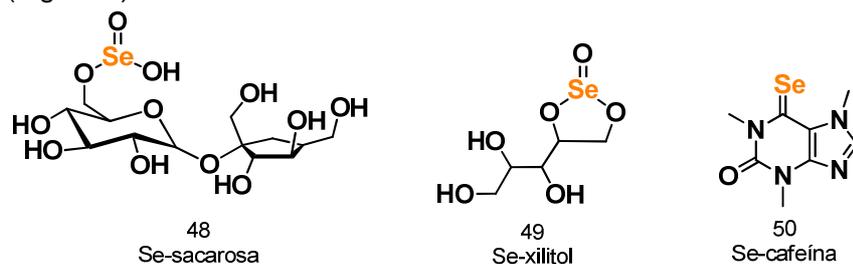


Figura 9. Selenoderivados basados en biomoléculas

⁵² R. Tarazawa, D. R. Garud, N. Hamada, Y. Fujita, T. Itoh, Y. Nozawa, K. Nakane, T. Deguchi, M. Koketsu, M. Ito, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7001

⁵³ M. A. Lucas, O. T. K. Nguyen, C. H. Schiesser, S.-L. Zheng, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3995

⁵⁴ C. K. Chu, L. Ma, S. Olgen, C. Pierra, J. Du, G. Gumina, E. Gullen, Y.-C. Cheng, R. F. Schinazi, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3906

⁵⁵ M. Ibrahim-Ouali, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1607

⁵⁶ N. Al-Maharik, L. Engman, J. Malmström, C. H. Schiesser, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6286

⁵⁷ I. L. Martins, J. P. Miranda, N. G. Oliveira, A. S. Fernandes, S. Goncalves, A. M. M. Antunes, *Molecules*, **2013**, *18*, 5251

Una nueva categoría de compuestos organoselenados que ha mostrado resultados por demás interesantes, es la familia de imidoselenocarbamatos desarrollada por el profesor Palop, la cual ha sido evaluada para determinar su capacidad antitumoral *in vitro* frente a diferentes líneas celulares cancerosas humanas, mostrando ejercer el mayor efecto citotóxico sobre las líneas celulares de adenocarcinoma prostático, incluso siendo más activos que el etopósido, fármaco de referencia utilizado en la terapia contra este tipo de padecimientos (Figura 10).⁵⁸



Figura 10. Selenoimidocarbamatos

Como podemos observar en los ejemplos anteriores, existe una gran riqueza estructural y diversidad de actividades biológicas en los compuestos organoselenados, sin embargo, dentro de los compuestos conocidos que contienen un átomo de selenio en su estructura, una clase que ha despertado un gran interés en los últimos años y de la cual se conoce muy poco acerca de su potencial actividad biológica son las selenoamidas (Figura 11), moléculas análogas a las amidas que poseen un grupo selenocarbonilo (Se=C) en lugar de un grupo carbonilo. Esta familia de moléculas presenta una gran versatilidad química ya que son precursores ampliamente utilizados en química orgánica, esencialmente como bloques constructores de selenaheterociclos de cinco y seis miembros.⁵⁹

No obstante la versatilidad química que presenta este tipo de moléculas, sólo existen algunos reportes sobre su actividad biológica, tal es el caso del estudio conducido por el profesor Koketsu y colaboradores sobre la capacidad de diferentes selenoamidas (Figura 11) como atrapadores del radical superóxido (O_2^-), en el cual se hace evidente su potencial en la reducción de la inflamación celular provocada por este radical además de contar con baja toxicidad hacia células humanas.⁶⁰

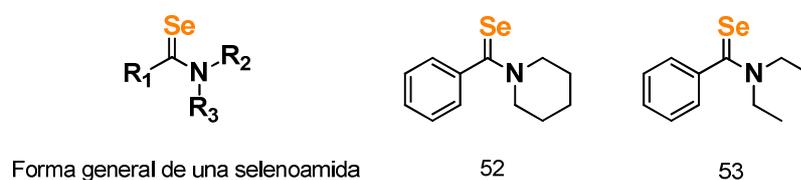


Figura 11. Selenoamidas como atrapadores de radicales superóxido

⁵⁸ D. Plano, C. Sanmartín, E. Moreno, C. Prior, A. Calvo, J. A. Palop, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6853

⁵⁹ a) D. Sureshkumar, P. Gopinath, S. Chandrasekaran, *Chimia*, **2012**, *66*, 921; b) T. M. Vishwanatha, N. Narendra, B. Chattopadhyay, Mukherjee, V. V. Sureshbabu, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2689; c) N. Tanahashi, M. Koketsu, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4650

⁶⁰ H. Tsukagoshi, M. Koketsu, M. Kato, M. Kurabayashi, A. Nishina, H. Kimura, *FEBS J.* **2007**, *274*, 6046

Uno de los principales problemas que limita el desarrollo de este tipo de derivados es que existen pocos informes sobre su síntesis, limitando el número de estructuras conocidas en comparación con aquellos que comprenden a sus análogos azufrados las tioamidas, posiblemente debido a la inestabilidad y 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, encontrando que la estabilidad de las selenoamidas se incrementa de acuerdo al orden de sustitución: primaria > secundaria > terciaria.⁶¹

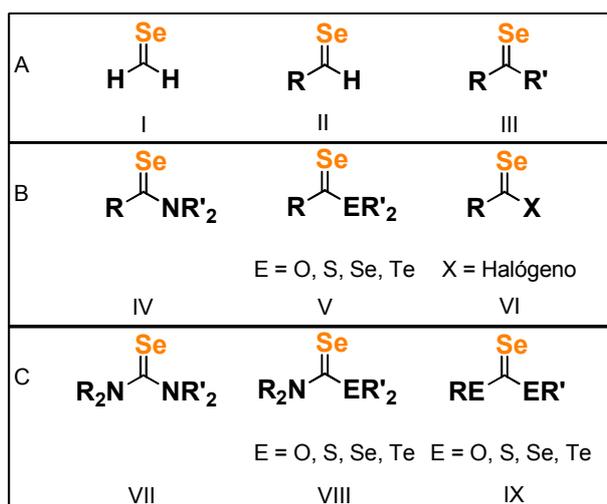
Basados en estos antecedentes y tomando en cuenta la gran versatilidad de la química del selenio, nuestro grupo de investigación está interesado en la síntesis y evaluación biológica de nuevos compuestos organoselenados, en específico en las selenoamidas como agentes potencialmente citotóxicos frente a diversas líneas celulares cancerosas humanas y de esta forma establecer una relación entre su estructura y la actividad biológica que pudiera mostrar esta clase de derivados.

⁶¹ F. A. Devillanova (Ed.), *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in S, Se, and Te*. 2007, RSC, Cambridge

SÍNTESIS DE FERROCENILSELENOAMIDAS

Antecedentes

El grupo carbonilo, es uno de los motivos estructurales más importante y ampliamente distribuido en química orgánica. El reemplazo del átomo de oxígeno por otros elementos del mismo grupo de la tabla periódica como azufre y selenio, ha atraído en múltiples ocasiones la atención de los químicos sintéticos desde el punto de vista fundamental. Específicamente, en lo que respecta al grupo selenocarbonilo, durante los últimos quince años se ha incrementado dramáticamente no sólo el número de publicaciones sobre su síntesis sino también sobre sus aplicaciones y reacciones, llegando a clasificar a los compuestos que contienen el doble enlace C=Se en tres diferentes categorías de acuerdo a los sustituyentes adyacentes a este fragmento (Esquema 2).⁶²



Esquema 2. Clasificación de los compuestos selenocarbonílicos.

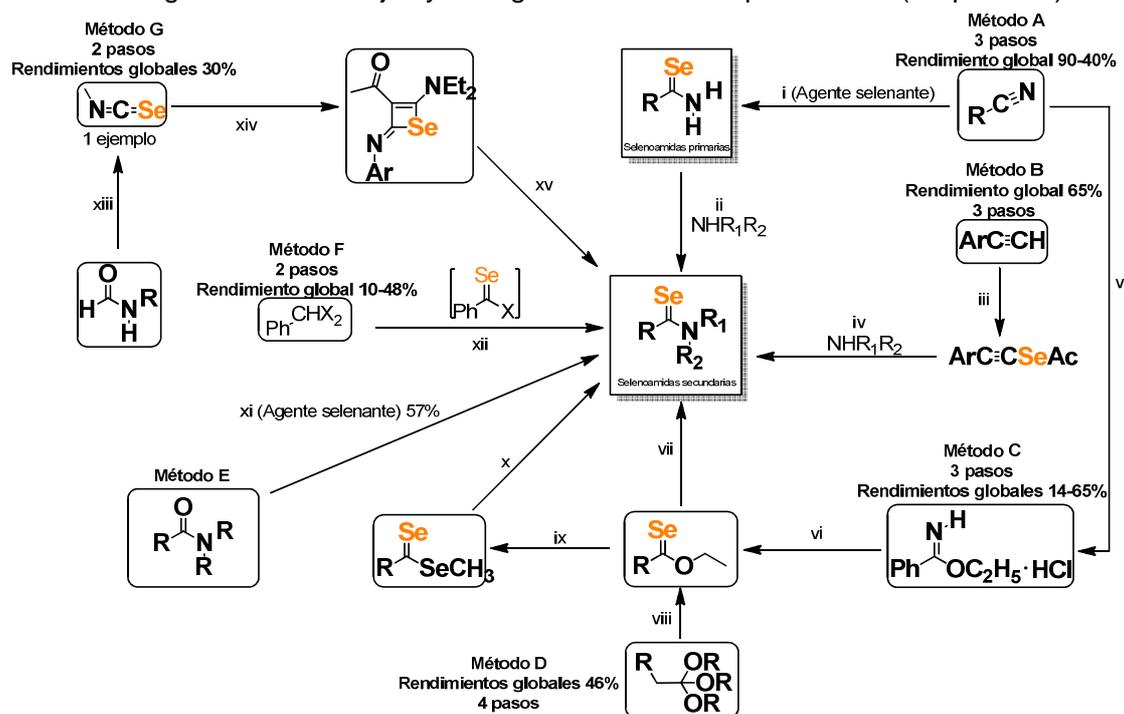
En esta clasificación de los compuestos selenocarbonílicos, la categoría A está reservada para aquellos compuestos donde están unidos al grupo selenocarbonilo únicamente átomos de hidrógeno o carbono. En el segundo grupo, se encuentran aquellos compuestos donde se une un heteroátomo al átomo de carbono del selenocarbonilo y finalmente en el último grupo, se unen dos heteroátomos al fragmento selenocarbonílico.

⁶² T. Murai, S. Kato, *Selenocarbonyls, in Organoselenium Chemistry Topics in Current Chemistry*, 2000, vol. 208, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, pp 177

En lo que respecta a los miembros de la familia B donde se encuentran las selenoamidas (IV), a pesar de que se han desarrollado recientemente nuevos métodos para la conversión directa de grupos carbonilo al correspondiente selenocarbonilo mediante su tratamiento con diversos agentes selenantes que poseen enlaces altamente reactivos metal-selenio,⁶³ frecuentemente la síntesis de este tipo de derivados se ha visto impedida por la dificultad en la preparación y tratamiento de dichos agentes selenantes. Por lo que continua siendo un reto el desarrollo de nuevas metodologías sencillas y eficientes para la síntesis de selenoamidas.

Métodos de preparación de selenoamidas

A pesar de ser intermediarios muy útiles y ampliamente utilizados en síntesis orgánica, las metodologías disponibles en la literatura para la obtención de selenoamidas no representan un método general para su obtención, debido, entre otras cosas, a la dificultad en la preparación de los agentes selenantes, alta toxicidad, difícil manipulación, condiciones drásticas y tiempos prolongados de reacción, provocando que los rendimientos globales sean bajos y en algunos casos no reproducibles (Esquema 3).

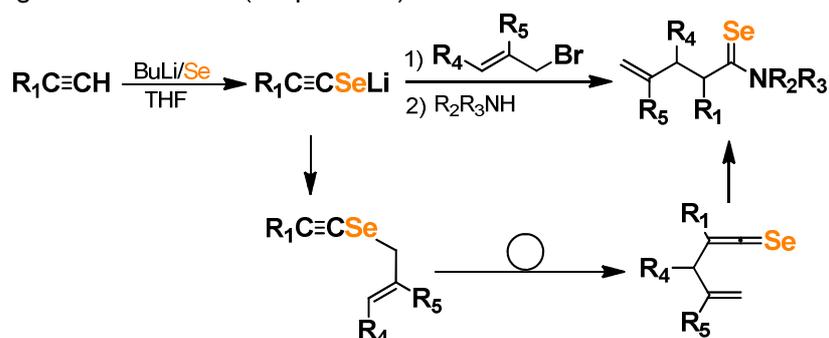


Esquema 3. Esquema general para la síntesis de selenoamidas.

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

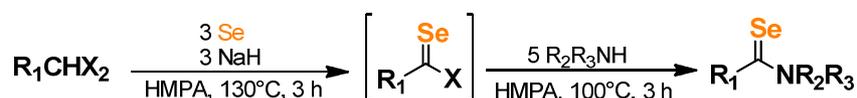
⁶³ a) G. Ming, R. A. Zingaro, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 647; b) H. Ishihara, M. Koketsu, Y. Fukata, F. Nada, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8408; c) V. Saravanan, C. Mukherjee, S. Das, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 681; d) F. Shibahara, R. Sugiura, T. Murai, *Org. Lett.* **2009**, 11, 3064

Como se puede observar en el Esquema 3, existen diferentes metodologías disponibles para la síntesis de selenoamidas secundarias y terciarias, sin embargo la mayoría de estas rutas generan el producto deseado en rendimientos bajos y en algunas rutas son necesarios múltiples pasos de reacción como es el caso del método B, que se lleva a cabo en dos pasos, utilizando como material de partida acetilenos terminales, butil litio y selenio elemental para la obtención de selenoamidas secundarias y terciarias en rendimientos globales del 65% (Esquema 4).⁶⁴



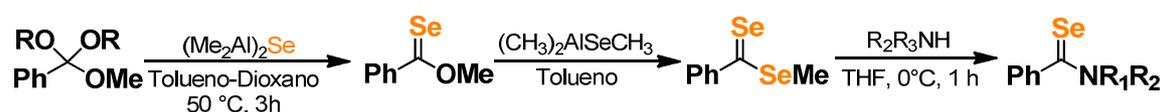
Esquema 4. Síntesis de selenoamidas utilizando acetilenos terminales.

Otra alternativa para la construcción de selenoamidas, es la propuesta por el grupo de investigación del profesor Takikawa utilizando dihalogenuros geminales, una base, selenio elemental y una amina primaria o secundaria, asemejando una reacción tipo Willgerodt-Kindler (Método F). Sin embargo, esta reacción requiere temperaturas de más de 130 °C y tiempos de cuatro a seis horas provocando que el rendimiento global de la reacción sea del 10 – 48 % (Esquema 5).⁶⁵



Esquema 5. Síntesis de selenoamidas utilizando halogenuros geminales.

Una estrategia distinta es la reportada por el profesor Murai al utilizar los ésteres de metilo de distintos ácidos diselenoicos con diferentes aminas primarias y secundarias en condiciones suaves (Método D). Una de las deficiencias de esta metodología reside en la obtención de la materia prima, puesto que para la preparación del éster del ácido diselenoico son necesarias dos etapas previas bajo condiciones de reacción drásticas y poco eficientes (Esquema 6).⁶⁶



Esquema 6. Síntesis de selenoamidas mediante ésteres del ácido diselenoico.

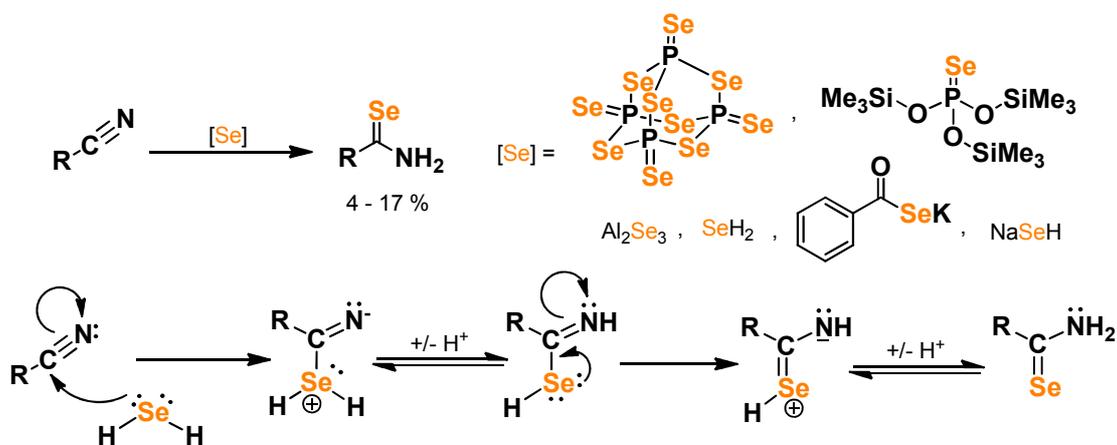
⁶⁴ T. Murai, T. Ezaka, T. Kanda, S. Kato, *Chem. Commun.* **1996**, 1809

⁶⁵ K. Shimada, M. Yamaguchi, T. Sasaki, K. Ohnishi, Y. Takikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 2235

⁶⁶ a) T. Murai, T. Mizutani, T. Kanda, S. Kato, *Heteroatom Chem.* **1995**, 6, 241; b) M. Segi, T. Takahashi, H. Ichinose, G. M. Li, T. Nakajima, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7865

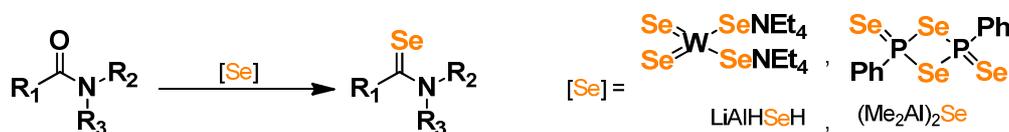
A pesar de la gran creatividad mostrada por diferentes grupos de investigación para la obtención de selenoamidas, estos derivados selenocarbonílicos se continúan sintetizando mediante dos rutas que pueden considerarse como las más generales, estas son la ruta A y E representadas en el esquema 3.

En lo que respecta al método A, esta es la estrategia más solicitada para la síntesis de selenoamidas primarias mediante el uso de nitrilos con distintos agentes selenantes como puede ser el seleniuro de fósforo (P_2Se_5), ácido selenhídrico (H_2Se), seleniuro de aluminio (Al_2Se_3), seleniuro ácido de sodio ($NaSeH$), tris(trimetilsilil)monoselenofosfato o el selenobenzoato de sodio (Esquema 7).⁶⁷



Esquema 7. Síntesis de selenoamidas a partir de nitrilos.

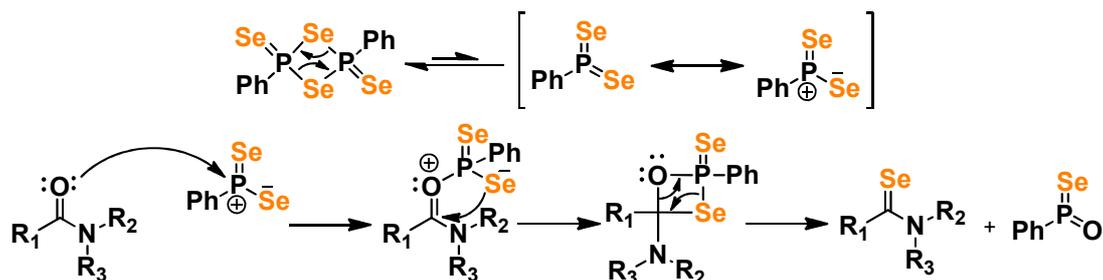
Finalmente, el método E es el método de elección para la síntesis de selenoamidas secundarias y terciarias, el cual utiliza las correspondientes amidas como material de partida y diferentes agentes selenantes como el reactivo de Woollins y el selenatungstenato de tetraetilamonio entre otros, para generar los productos deseados en rendimientos cercanos al 57 %, sin embargo, no permite la introducción de grupos funcionales sensibles a los reactivos y condiciones utilizadas (Esquema 8).⁶⁸



Esquema 8. Síntesis de selenoamidas a partir de amidas.

⁶⁷ a) M.-D. Ruan, P.-F. Zhang, Y. Tao, W.-Q. Fan, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2617; b) A. Ogawa, J. Miyake, N. Kambe, S. Murai, N. Sonoda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1448; c) L.-L. Lai, D. H. Reid, *Synthesis* **1993**, 870; d) K. Geisler, W.-D. Pfeiffer, A. Künzler, H. Below, E. Bulka, P. Langer, *Synthesis* **2004**, 875; e) G. Hua, Y. Li, A. M. Z. Slawin, J. D. Woollins, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5251

⁶⁸ a) D. Sureshkumar, P. Gopinath, S. Chandrasekaran, *Chimia* **2012**, *66*, 921; M. Ninomiya, D. R. Garud, M. Koketsu, *Heterocycles* **2010**, *81*, 2027; c) M. Koketsu, Y. Okayama, H. Aoki, H. Ishihara, *Heteroatom Chem.* **2002**, *13*, 195



Esquema 9. Mecanismo propuesto para la formación de selenoamidas a partir de amidas.

Diseño estructural

Como se describió anteriormente, nuestro objetivo principal es la preparación de diferentes compuestos organoselenados con potencial actividad biológica, en específico selenoamidas con probable actividad citotóxica. Aunado a lo anterior, también es de nuestro interés determinar el efecto que podrían promover diferentes sustituyentes en la estructura de las selenoamidas sobre la bioactividad de estos derivados.

Continuando con este orden de ideas, otro de los fragmentos estructurales que deseamos introducir en nuestra molécula objetivo es el ferroceno (Figura 12), fragmento organometálico basado en un átomo de hierro que nos dará acceso a la química bioorganometálica, término acuñado por el profesor Jaouen en 1985 para describir cualquier compuesto con al menos un enlace entre un átomo metálico y uno de carbono el cual puede ejercer una actividad biológica definida.⁶⁹

En este contexto, múltiples grupos de investigación han dedicado sus esfuerzos hacia la obtención de nuevos principios activos basados en metales de transición los cuales han tomado un papel protagónico en la quimioterapia contra el cáncer y otras enfermedades.⁷⁰ Uno de los motivos estructurales más estudiados en esta área ha sido el ferroceno, ya que los derivados de este metaloceno muestran baja toxicidad, son robustos, lipofílicos y presentan buenas propiedades redox.⁷¹ Entre las bioactividades encontradas para los derivados ferrocénicos podemos encontrar su uso como antifúngicos, antitumorales, antimaláricos y como marcadores de biomoléculas.⁷²

Uno de los enfoques más exitosos para la obtención de nuevos derivados bioorganometálicos se basa en la derivatización de moléculas orgánicas de conocida actividad biológica a las cuales se introduce un fragmento organometálico con el propósito de incrementar su actividad biológica o mejorar su selectividad.

⁶⁹ S. Top, G. Jaouen, A. Vessières, J.-P. Abjean, D. Davoust, C. A. Rodger, B. G. Sayer, M. J. McGlinchey, *Organometallics* **1985**, *4*, 2143

⁷⁰ G. Jaouen, N. Metzler-Nolte, *Medicinal Organometallic Chemistry. In Topics in Organometallic Chemistry* **32**, **2011**, Springer, Berlin

⁷¹ G. Gasser, I. Ott, N. Metzler-Nolte, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3

⁷² R. Schobert, S. Seibt, K. Mahal, A. Ahmad, B. Biersack, K. Effenberger-Neidnicht, S. Padhye, F. H. Sarkar, T. Mueller, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6177

Siguiendo este enfoque, Edwards sintetizó una familia de antibióticos ferrocénicos contra bacterias resistentes a penicilina cuyos derivados más sobresalientes son la ferrocenil-penicilina y la ferrocenil-cefalosporina (Figura 12).⁷³

Posteriormente, en 1997 se produjo un análogo ferrocénico de la cloroquina denominado ferroquina (Figura 12), el cual resultó ser un compuesto más activo no sólo contra bacterias sensibles a la cloroquina sino también contra las cepas resistentes.⁷⁴

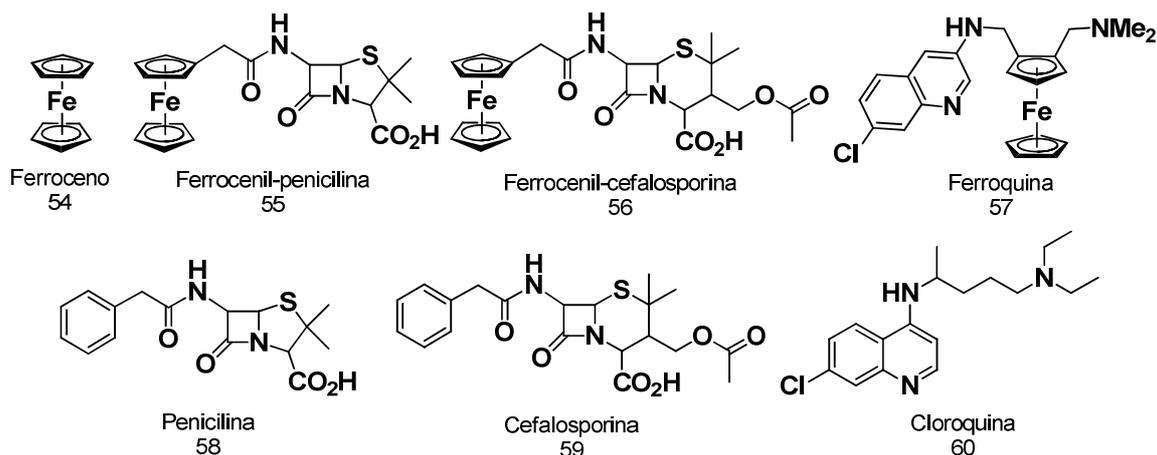


Figura 12. Ferroceno y sus derivados bioorganometálicos

Uno de los ejemplos más exitosos en la química bioorganometálica es el caso del conocido Ferrocifen, el cual es un análogo ferrocénico del tamoxifeno ampliamente utilizado en la terapia contra el cáncer de mama (Figura 13). El ferrocifen desarrollado por Jaouen en 1996 se compone por un fragmento ferrocénico y un biovector conocido como hidroxitamoxifeno.⁷⁵ Como resultado de su investigación, obtuvieron una familia de hidroxiferrocifenos diferenciados únicamente por la longitud de la cadena que contiene al grupo dimetilamino, los cuales fueron diseñados para combinar las propiedades antiestrogénicas del tamoxifeno con el potencial efecto citotóxico del ferroceno y así obtener nuevas ventajas terapéuticas (Figura 13).⁷⁶ Para la obtención de los hidroxiferrocifenos, se sustituye uno de los grupos fenilo del 4-hidroxitamoxifeno por un fragmento ferrocénico el cual no causa un deterioro en la capacidad de reconocimiento por parte del receptor de estrógenos. La ruta sintética más eficiente para la obtención de esta molécula bioorganometálica se basa en el acoplamiento cruzado de McMurry entre una ferrocenil cetona y la 4,4'-dihidroxibenzofenona (Esquema 10).

⁷³ E. I. Edwards, R. Epton, G. Marr, *J. Organomet. Chem.* **1979**, 168, 259

⁷⁴ C. Biot, G. Glorianz, L. A. Maciejewski, J. S. Brocard, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3715.

⁷⁵ S. Top, J. Tang, A. Vessières, D. Carrez, C. Provot, G. Jaouen, *Chem. Commun.* **1996**, 955

⁷⁶ S. Top, A. Vessières, G. Leclercq, J. Quivy, J. Tang, J. Vaissermann, M. Huché, G. Jaouen, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 5223

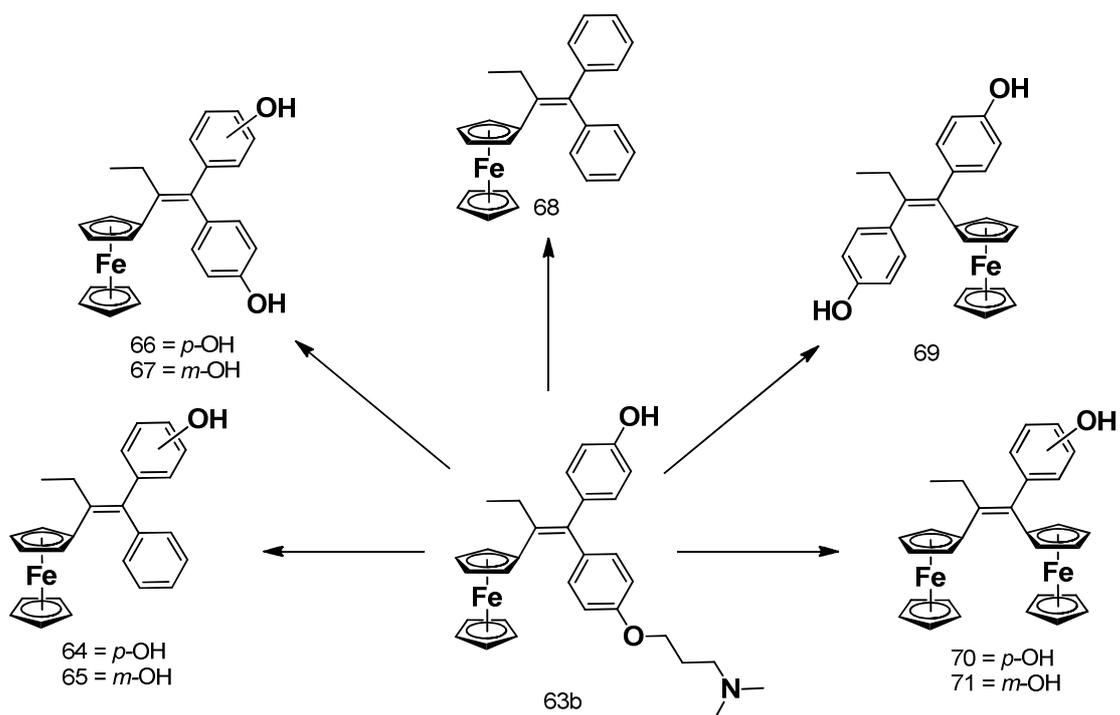
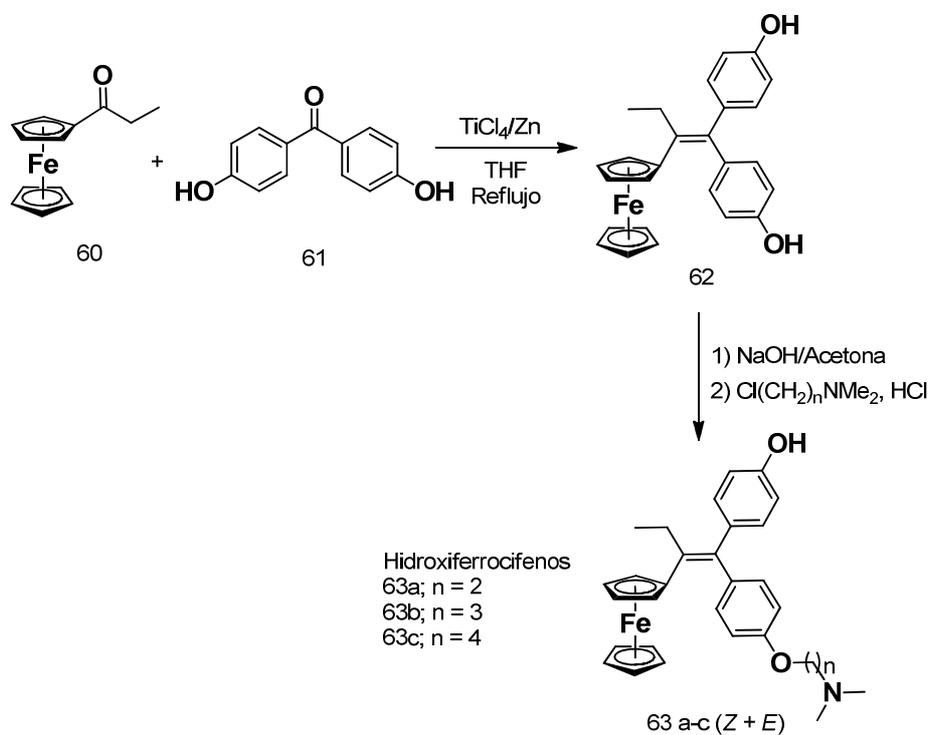


Figura 13. Derivados del ferrocifeno.



Esquema 10. Ruta sintética para la obtención de hidroxiferrocifenos.

Finalmente, el último rasgo estructural que deseamos incluir en el diseño de nuestra molécula objetivo corresponde a una cadena que contenga grupos funcionales capaces de generar enlaces de hidrógeno, ya que es bien sabido que la mayoría de las moléculas orgánicas que muestran actividad biológica invariablemente contienen grupos funcionales capaces de formar puentes de hidrógeno, haciéndolas más solubles y favoreciendo las interacciones específicas con su blanco biomolecular. Si los grupos funcionales que interaccionan para formar dicho enlace de hidrógeno se encuentran muy próximos dentro de una misma molécula, se puede formar una interacción intramolecular generando un equilibrio entre una conformación cerrada creando un anillo temporal y una conformación abierta en la cual los grupos polares están expuestos al disolvente (Figura 14). La existencia de dichas conformaciones tendrán una repercusión en el comportamiento fisicoquímico de la molécula que las presenta, donde es claro que las conformaciones cerradas serán más lipofílicas favoreciendo la permeabilidad a través de la membrana, mientras que la conformación abierta incrementará su solubilidad acuosa, dos conceptos esenciales en la química farmacéutica.⁷⁷

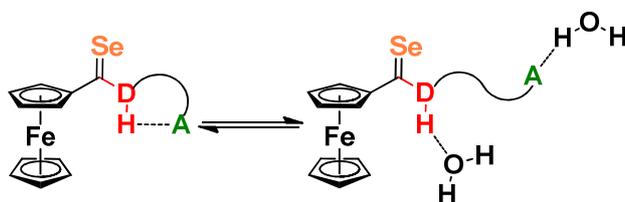


Figura 14. Ferrocenilselenoamidas propuestas con los grupos funcionales capaces de formar interacciones intramoleculares (izquierda) e intermoleculares (derecha).

Basados en este razonamiento y considerando los antecedentes descritos, en nuestro grupo de trabajo estamos interesados en preparar una nueva familia de ferrocenilselenoamidas potencialmente citotóxicas incorporando tres rasgos esenciales que se resumen en el siguiente esquema:

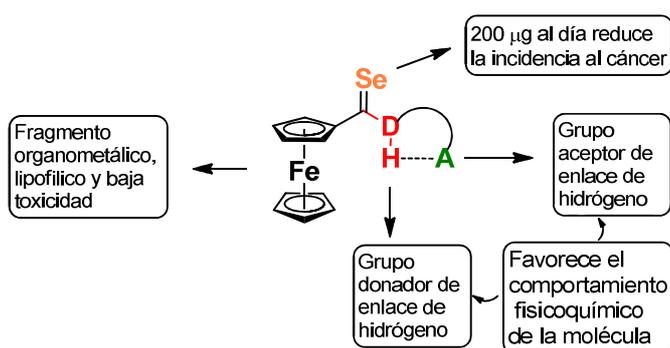


Figura 15. Diseño estructural para las selenoamidas propuestas en este proyecto.

⁷⁷ B. Kuhn, P. Mohr, M. Stahl, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2601

Resultados y discusión

Como se describió en secciones anteriores, existe una gran variedad de compuestos organoselenados con estructuras altamente decoradas, los cuales poseen una amplia gama de actividades biológicas. Dentro de este tipo de estructuras se encuentran las selenoamidas, las cuales no han sido tan estudiadas como otros derivados organoselenados pero que han probado tener un rango de actividades muy interesantes, sin embargo, hasta nuestro mejor conocimiento no existe ningún reporte sobre su uso como agentes citotóxicos contra líneas celulares cancerosas humanas.

A pesar de los múltiples avances en la química del selenio y en específico de las selenoamidas, actualmente no existe un método eficiente para la preparación de este tipo de derivados y mucho menos que logren incorporar un fragmento ferrocénico para la preparación de ferrocenilselenoamidas, por lo que uno de los objetivos medulares de este proyecto es el desarrollo de una metodología eficiente para la síntesis de ferrocenilselenoamidas que adicionalmente permita la incorporación de grupos funcionales capaces de realizar interacciones electrostáticas del tipo puentes de hidrógeno como las podría efectuar un fragmento aminoalcohol (Figura 16).

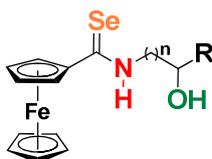
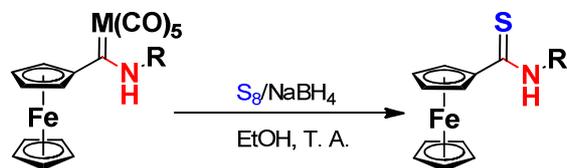


Figura 16. Estructura general de una ferrocenilselenoamida con un fragmento aminoalcohol.

En este contexto, las metodologías más efectivas para la síntesis de alquil- o arilselenoamidas implica el uso de nitrilos o amidas como materiales de partida bajo condiciones drásticas y tiempos prolongados de reacción, lo que dificulta la introducción de grupos funcionales sensibles a dichas condiciones y bajos rendimientos. Por lo que la generación de una metodología sintética alternativa es necesaria y en esta sección se abordara todo lo relacionado a la síntesis y caracterización de las ferrocenilselenoamidas con un fragmento aminoalcohol en su estructura y en capítulos posteriores se analizará su potencial actividad biológica y su derivatización.

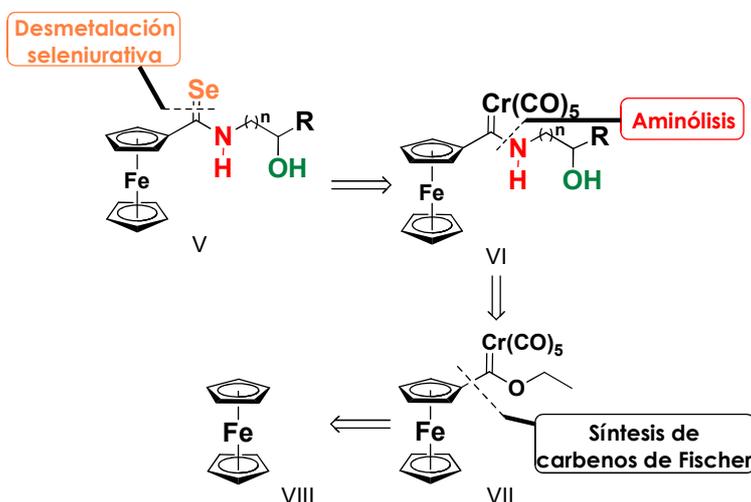
Conscientes del reto que implica la síntesis de una nueva clase de derivados organoselenados con un fragmento ferrocénico y uno aminoalcohol en su estructura, la ausencia de métodos disponibles y tomando en cuenta que en nuestro grupo de trabajo se ha desarrollado una metodología sintética eficiente para la preparación de tioamidas mediante la desmetalación sulfurativa de aminocarbenos de Fischer bajo condiciones de reacción suaves utilizando una mezcla de S₈/NaBH₄ como agente tionante a temperatura

ambiente (Esquema 11),⁷⁸ creemos que un enfoque similar, utilizando selenio elemental, podría darnos acceso a la obtención de ferrocenilselenoamidas con las características estructurales deseadas.



Esquema 11. Desmetalación sulfurativa de aminocarbonylos de Fischer

Tomando en cuenta lo anterior, hemos planteado el siguiente análisis retrosintético para la obtención de ferrocenilselenoamidas con un fragmento aminoalcohol en su estructura (Esquema 12).



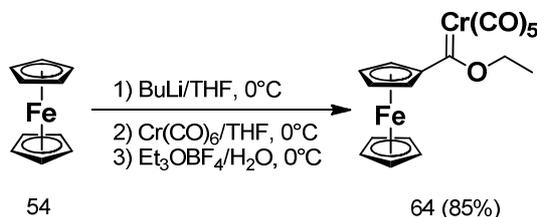
Esquema 12. Análisis retrosintético para la obtención de ferrocenilselenoamidas con un fragmento aminoalcohol en su estructura.

Bajo nuestra propuesta, creemos que es posible la formación del selenoacarbonilo de la molécula objetivo, la selenoamida **V**, mediante la remoción del fragmento metálico del aminocarbonylo **VI** mediante una desmetalación seleniurativa utilizando una mezcla de selenio elemental y borohidruro de sodio. Dicho aminocarbonylo de Fischer **VI** se puede sintetizar de manera eficiente mediante una reacción de aminólisis utilizando diferentes aminoalcoholes y el etoxiferrocenilcarbonylo de Fischer **VII**, el cual se puede obtener fácilmente a partir de ferroceno **VIII** comercialmente disponible mediante la síntesis tradicional de carbenos de Fischer.⁷⁹

⁷⁸ C. Sandoval-Chávez, J. G. López-Cortés, A. I. Gutiérrez-Hernández, M. C. Ortega-Alfaro, A. Toscano, C. Álvarez-Toledano, *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 4302

⁷⁹ K. Weiss, E. O. Fischer, *Chem. Ber.* **1976**, 109, 1868

Basándonos en el análisis retrosintético anterior, comenzamos con la preparación del etoxicarbeno de Fischer **64** empleando una metodología establecida previamente por nuestro grupo de trabajo (Esquema 13).⁸⁰



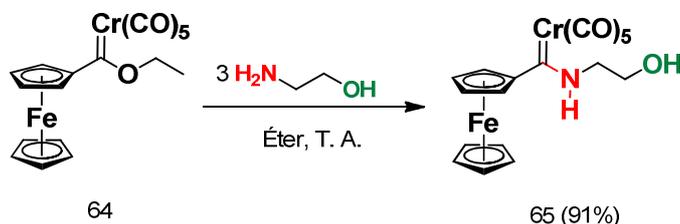
Esquema 13. Síntesis de etoxiferrocenil carbeno de Fischer.

En la primera etapa de esta reacción, es necesaria la preparación del ferrocenuro de litio obtenido a partir de la adición de butillitio a ferroceno en THF a 0°C y atmósfera inerte, el cual una vez formado se hace reaccionar con una suspensión de hexacarbonilo de Cr en THF a 0°C y atmósfera inerte para producir el correspondiente acilmetalato y finalmente, en la última etapa de la reacción se realiza una O-alkilación utilizando tetrafluoroborato de trietiloxonio en agua para producir el correspondiente etoxiferrocenilcarbeno de Fischer **64** con un rendimiento del 85%.

Síntesis de aminocarbenos de Fischer

Posteriormente, bajo nuestro análisis retrosintético y aprovechando el gran carácter electrofílico que posee el etoxiferrocenilcarbeno de Fischer **64** sobre el átomo de carbono carbénico, que lo hace susceptible a sufrir reacciones de sustitución nucleofílica vía una *adición-eliminación*, éste se utilizará como material de partida en la síntesis de los diferentes aminocarbenos de Fischer en una reacción de aminólisis, utilizando diferentes aminoalcoholes con el propósito de colocar en el producto final los grupos funcionales capaces de generar interacciones electrostáticas del tipo puente de hidrógeno.

Inicialmente se hizo reaccionar el alcóxicarbeno de Fischer **64** con etanolamina bajo las condiciones descritas previamente por nuestro grupo de trabajo (Esquema 14),^{80,81} logrando obtener el aminocarbeno de Fischer **65** en quince minutos de reacción y un rendimiento del 91%.

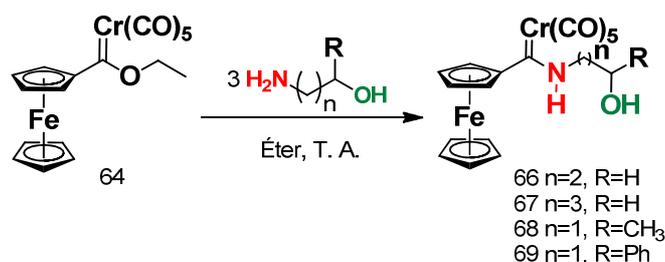


Esquema 14. Síntesis del aminocarbeno de Fischer 65.

⁸⁰ 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.

⁸¹ J. G. López-Cortés, A. Samano-Galindo, M. C. Ortega-Alfaro, A. Toscano, H. Rudler, A. Parlier, C. Álvarez-Toledano, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3664

Con este buen resultado en mano, decidimos expandir el estudio hacia el uso de otros aminoalcoholes, en los cuales se incrementa el tamaño de la cadena alquímica entre los grupos amino e hidroxilo o se incluyen sustituyentes sobre la misma cadena alquímica, esto con el objetivo de evaluar, en la selenoamida final, su efecto sobre la probable actividad biológica que pudieran expresar esta nueva familia de compuestos organoselenados (Esquema 15 y Tabla 1).

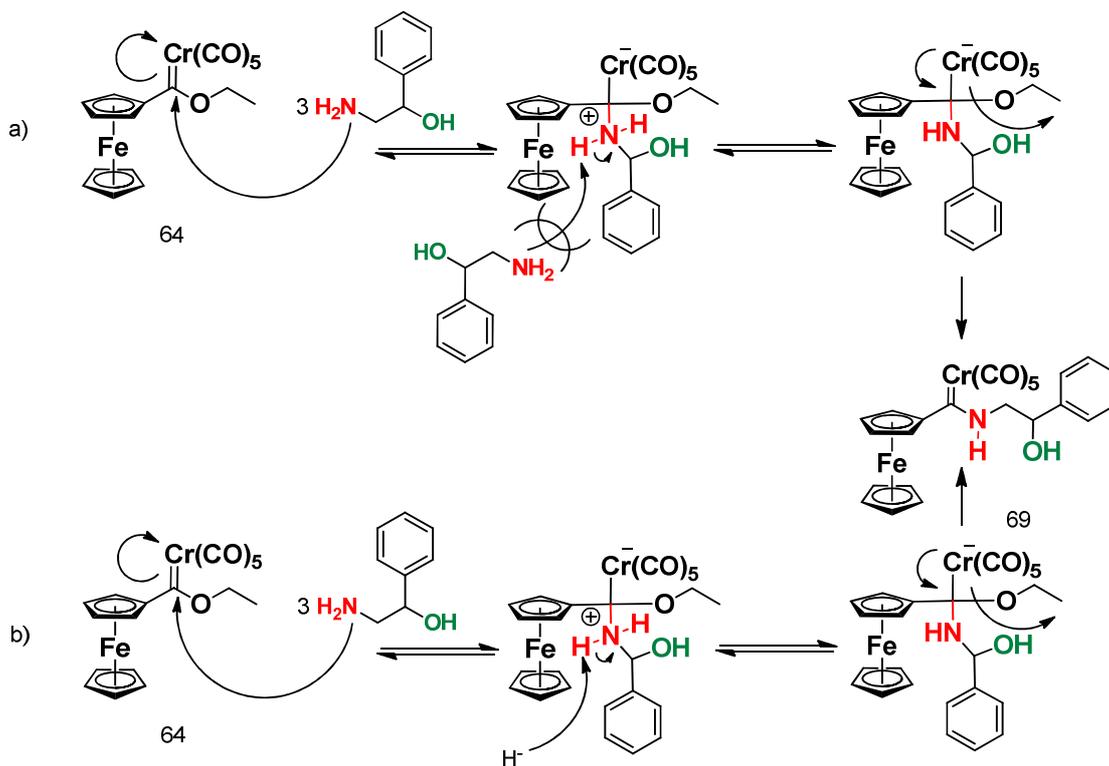


Esquema 15. Síntesis de aminocarbonylos de Fischer **66-69**.

Tabla 1. Condiciones de reacción para obtención de los aminocarbonylos de Fischer 65-69

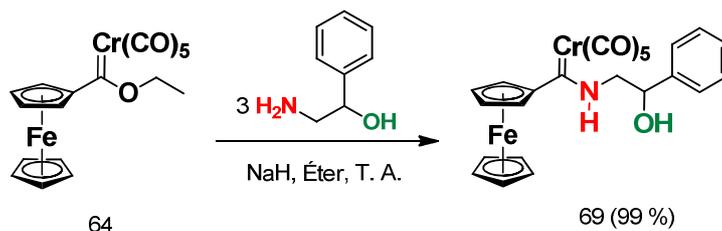
Compuesto	n	R	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
65	1	H	15	91
66	2	H	30	90
67	3	H	60	97
68	1	Me	15	97
69	1	Ph	120	>30

Como se puede observar en la tabla 1, se logró la formación de los aminoalcoholes **66** a **69** aplicando la misma metodología descrita anteriormente para el aminocarbonylo **65**, obteniendo rendimientos prácticamente cuantitativos para los aminocarbonylos **67** y **68** y buenos rendimientos para el caso de los complejos **65** y **66** con rendimientos del 91 y 90 % respectivamente, sin embargo, para el caso del aminocarbonylo **69** el rendimiento de la reacción fue por debajo del 30 %, probablemente debido a que bajo estas condiciones la amina que se encuentra en exceso no tiene la capacidad para desplazar el equilibrio hacia la formación del aminocarbonylo. Apreciando el esquema 16 en la ruta **a**), podemos observar que posterior a la adición de la amina al átomo de carbono carbónico, una segunda molécula de la amina abstrae uno de los átomos de hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno para propiciar el desplazamiento de la reacción hacia la obtención del aminocarbonylo, probablemente debido al tamaño del sustituyente sobre la cadena alquímica del aminoalcohol utilizado, se dificulta su acercamiento provocando una disminución en el rendimiento.



Esquema 16. Propuesta mecánica para la formación de aminocarbemos de Fischer.

Tomando en cuenta este análisis, una probable solución para este paso determinante de la reacción, sea adicionar una base poco voluminosa bajo las mismas condiciones de reacción anteriormente descritas como se representa en la ruta **b)** del esquema 16. De esta forma decidimos adicionar como base hidruro de sodio, el cual es compatible con el medio de reacción y los reactivos utilizados como se representa en el esquema 17.



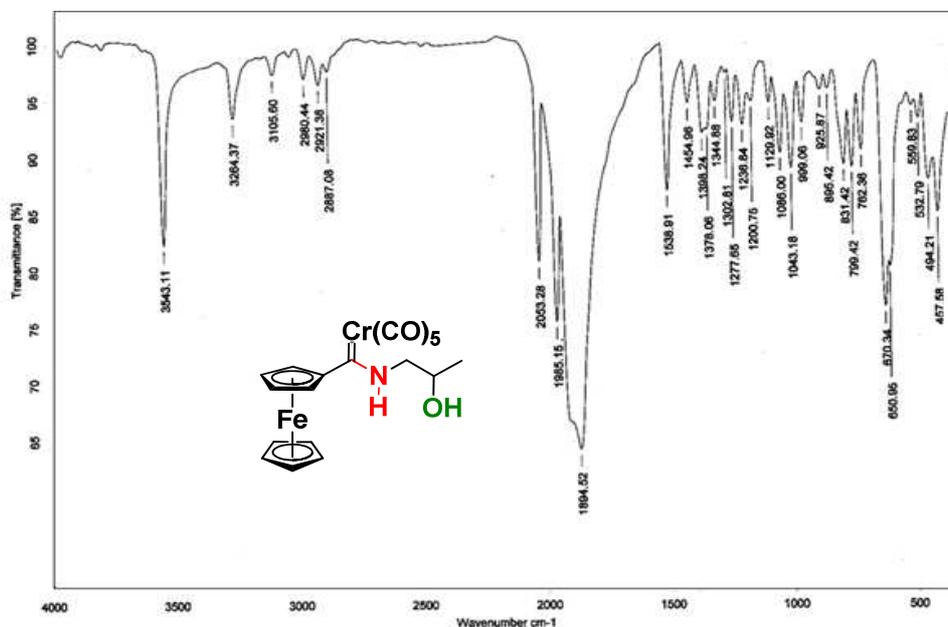
Esquema 16. Propuesta sintética para la obtención del aminocarbemo **69**.

Al término de la reacción y tras su purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, se logró aislar el complejo aminocarbemo **69** en un 99 % de rendimiento en 30 minutos de reacción utilizando éter como disolvente a temperatura ambiente, demostrando de esta forma la utilidad de la base seleccionada para desplazar el equilibrio de la reacción hacia el producto deseado.

De esta etapa, podemos concluir que se lograron establecer las mejores condiciones de reacción para la obtención de los aminocarbenos de Fischer **65-69** los cuales poseen un fragmento aminoalcohol en su estructura, donde hasta nuestro mejor conocimiento los complejos **68** y **69** no se encuentran previamente descritos en la literatura.

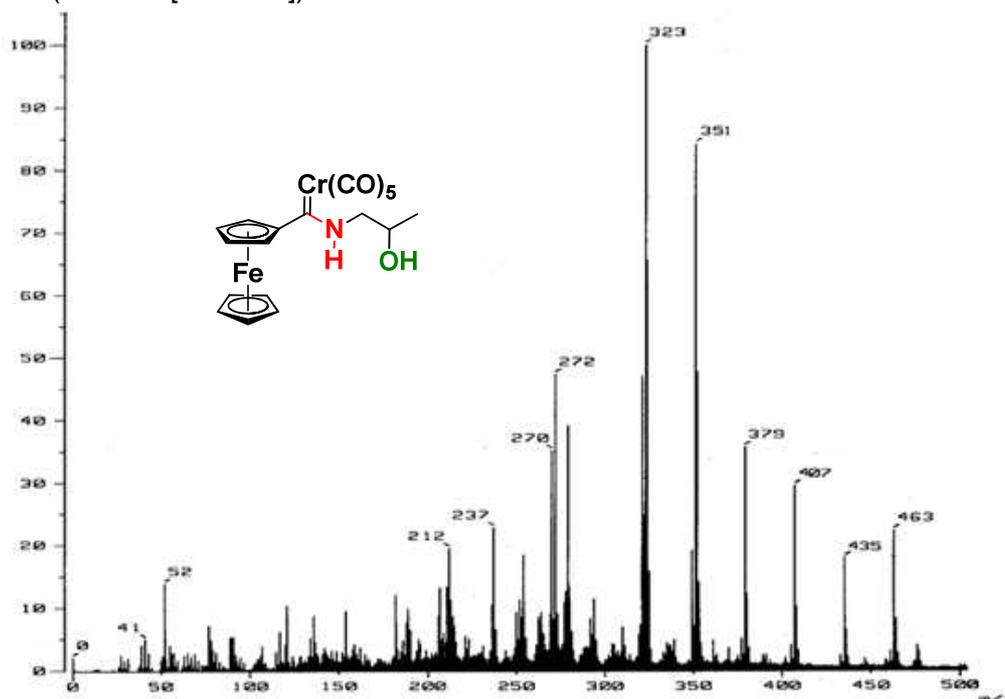
Cabe destacar que una vez terminada cada una de las reacciones descritas en esta sección, la mezcla de reacción se lavó con agua y una solución saturada de bicarbonato de sodio y posteriormente se extrajo el producto de reacción con cloruro de metileno, se secó la fase orgánica utilizando sulfato de sodio anhidro y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice como fase estacionaria y diferentes mezclas de hexano:acetato de etilo como eluyente. Una vez purificados los correspondientes aminocarbenos de Fischer fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas (IR, RMN de ^1H y ^{13}C) y espectrométricas (EM) convencionales. A continuación se describen los espectros obtenidos para el aminocarbena de Fischer **68**.

De manera general, los complejos sintetizados en esta sección muestran un comportamiento muy similar en la espectroscopía infrarroja con bandas muy parecidas para las absorciones de los grupos funcionales que tienen en común. En el espectro de infrarrojo del compuesto **68** podemos observar las vibraciones características para los carbonilos metálicos $\nu(\text{Cr-CO})$ alrededor de 1984, 1985 y 2000 cm^{-1} , asimismo, cerca de 3264 cm^{-1} la banda correspondiente a la vibración del enlace $\nu(\text{N-H})$ adyacente al carbono carbénico, por último se observa una señal cercana a 3543 cm^{-1} correspondiente a la vibración del enlace $\nu(\text{O-H})$ correspondiente al hidroxilo terminal de la cadena alquílica lateral.



Espectro 1. Espectro IR del complejo aminocarbena de Fischer **68** (KBr).

En lo que respecta a la espectrometría de masas del complejo **68** obtenido mediante la técnica FAB⁺ (Espectro 2), podemos observar un pico en 463 *m/z* correspondiente al ión molecular [M⁺], el cual concuerda con el peso molecular esperado para este compuesto. Posteriormente, se observan cinco pérdidas sucesivas de 28 *m/z* que corresponden a los cinco carbonilos metálicos en un patrón característico para los complejos aminocarbenos de Fischer. Tras la pérdida completa de los carbonilos metálicos, se obtiene el ion más estable, el cual coincide con el pico base de este espectro (323 *m/z* [M⁺-5CO]).



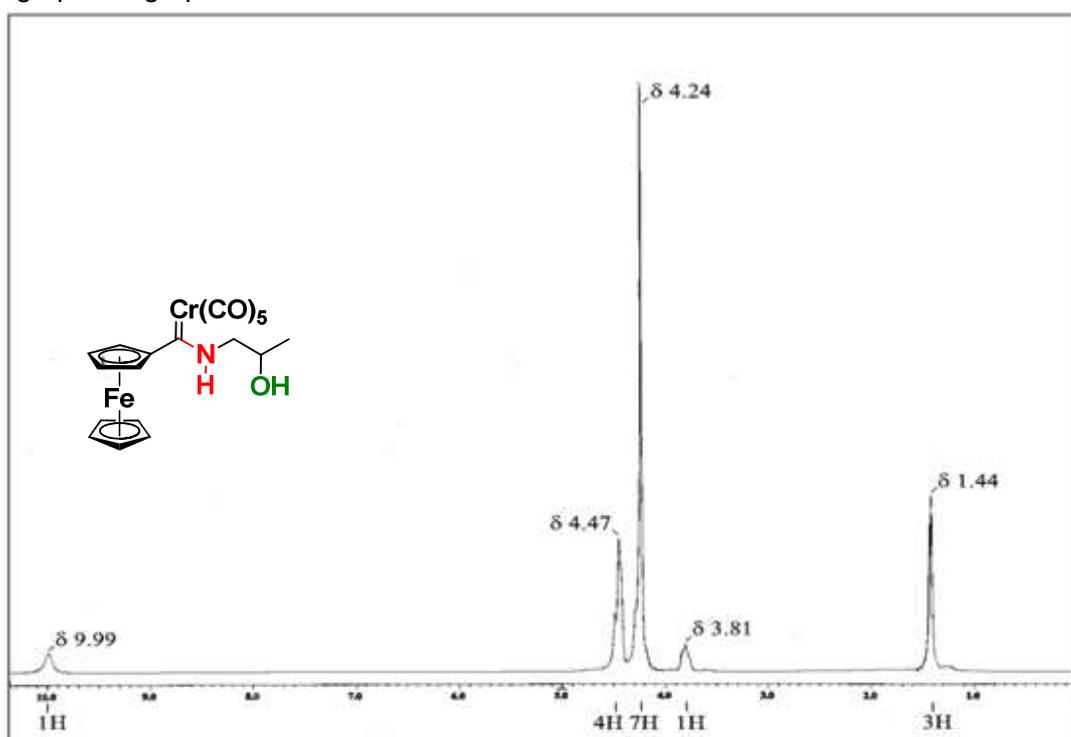
Espectro 2. Espectro EM (FAB⁺) del complejo aminocarbeno de Fischer **68**.

De manera general, la espectrometría de masas de los complejos aminocarbenos de Fischer **65-69** muestran un patrón de fragmentación muy similar con una pérdida consecutiva de los cinco carbonilos metálicos para dar lugar a la formación del ión más estable correspondiente al pico base en cada caso (Tabla 2).

Tabla 2. Patrón de fragmentación de los complejos **65-69** (*m/z*)

Fragmento	65	66	67	68	69
[M ⁺]	449(7)	463(23)	477(5)	463(4)	525(4)
[M ⁺ -1CO]	421(15)	435(19)	449(2.5)	435(5)	497(4)
[M ⁺ -2CO]	393 (26)	407(30)	421(16)	407(9)	469(4)
[M ⁺ -3CO]	365 (41)	379(36)	393(5)	379(13)	441(13)
[M ⁺ -4CO]	337(51)	351(79)	365(32.5)	351(48)	413(39)
[M ⁺ -5CO]	309(100)	323(100)	337(100)	323(100)	385(100)

Por otra parte, el análisis de la espectroscopía por RMN ^1H del complejo aminocarbena de Fischer **68** (Espectro 3) revela una señal doble alrededor de 1.43 ppm que integra para tres protones correspondientes al metilo de la cadena lateral alquílica que contiene al grupo hidroxilo, mismo que genera un singulete en 3.81 ppm. Hacia campos bajos podemos observar una señal simple en 4.24 ppm que integra para 7 hidrógenos correspondientes a las señales traslapadas del ciclopentadienilo no sustituido del fragmento ferrocénico y para los protones del grupo metileno enlazado directamente al átomo de nitrógeno adyacente al carbono carbénico. Alrededor de 4.47 se aprecia una señal doble asignada a las señales traslapadas de los protones del ciclopentadienilo monosustituido y del grupo metino enlazado directamente al átomo de oxígeno del grupo hidroxilo y finalmente en 9.9 ppm se localiza un singulete asignado al átomo de hidrógeno del grupo del grupo amino.



Espectro 3. Espectro RMN ^1H del complejo aminocarbena de Fischer **68** (CDCl_3 , 300 MHz).

De manera general, el análisis espectroscópico por RMN ^1H de los complejos **65-69**, muestra señales entre 1.87 y 2.11 ppm para los protones de los metilenos y metilo no unidos a heteroátomos, en 2.2 a 4.22 ppm las señales correspondientes al grupo hidroxilo de los diferentes complejos. En lo que respecta a los metilenos y metinos enlazados directamente a un heteroátomo se aprecian alrededor de 3.78 y 4.24 ppm, en 4.18 a 4.24 ppm las señales asignadas al anillo ciclopentadienilo no sustituido, en 4.24 a 4.62 ppm las señales atribuidas al ciclopentadienilo monosustituido. Hacia campos más bajos se encuentran las señales de los protones en la posición bencílica y para el anillo

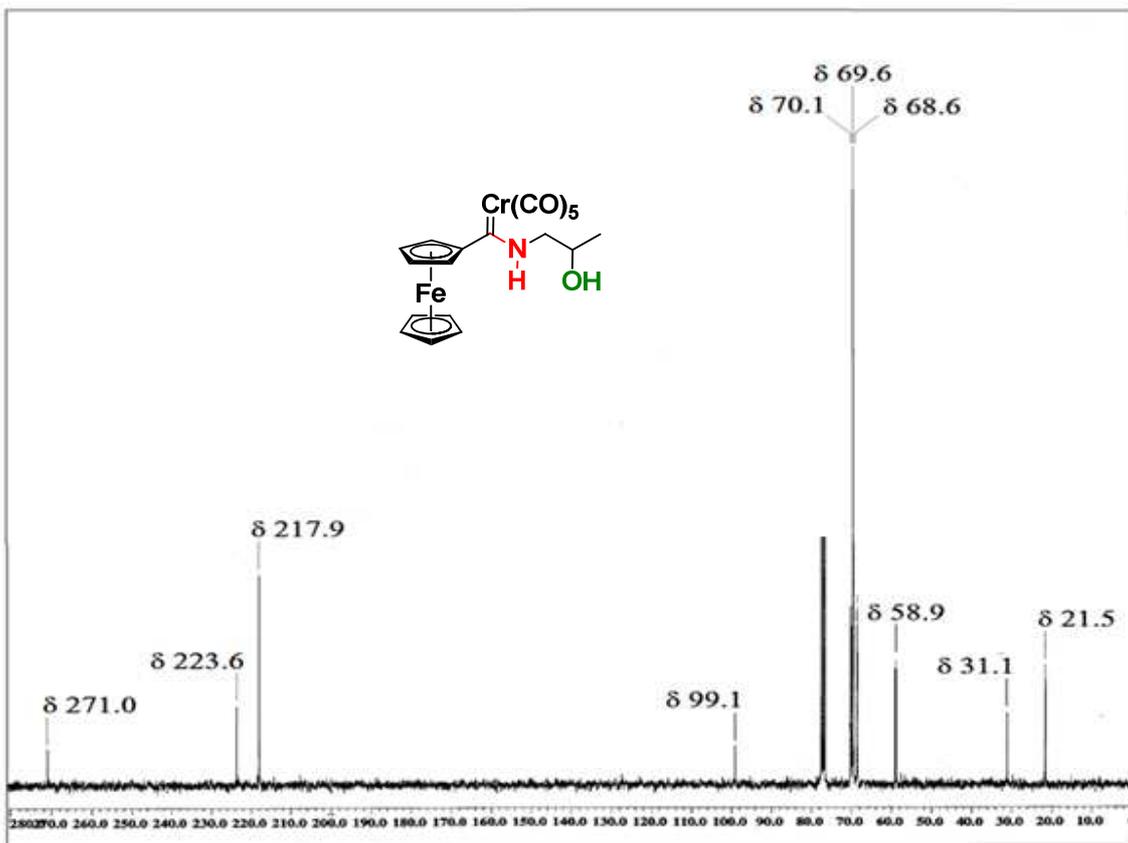
bencénico en 5.14 y 7.9 ppm respectivamente para el caso en específico del complejo **69** y en un rango de 9.55 a 10.03 ppm los protones unidos directamente al átomo de nitrógeno (Tabla 3).

Tabla 3. Señales en el espectro de RMN ^1H para los aminocarbenos de Fischer **65-69** (ppm)

Compuesto	-NH	Cp-H(2,5)	Cp-H(3,4)	Cp-H	OC-H	NC-H	-OH
65	10.02	4.47	4.44	4.24	4.24	4.12	1.99
66	9.99	4.58	4.45	4.18	4.18	4.18	0.86
67	9.55	4.49	4.49	4.18	4.07	3.79	2.20
68	9.99	4.47	4.47	4.24	4.47	4.24	3.81
69	9.96	4.44	4.44	4.21	5.15	4.21	2.43

Finalmente, en lo que respecta al análisis de RMN ^{13}C del compuesto **68** (Espectro 4) este presenta en campos altos la señal correspondiente al metilo de la cadena lateral alquílica en aproximadamente 21.5 ppm, al metileno adyacente al átomo de nitrógeno en 58.9 ppm y al metino enlazado al grupo hidroxilo cerca de 67.1 ppm. Posteriormente, en lo que respecta al fragmento ferrocénico se aprecian 4 señales diferentes, la primera en 68.6 ppm correspondiente a los átomos de carbono (3 y 4) del anillo ciclopentadienilo monosustituido, en 69.6 la señal asignada a los átomos de carbono equivalentes del anillo ciclopentadienilo no sustituido, una señal alrededor de 70.1 ppm para los carbonos (2 y 5) del anillo ciclopentadienilo monosustituido y finalmente una señal en 99.1 ppm para el carbono_{ipso}. Finalmente, hacia campos bajos podemos observar las señales características para un aminocarbeno de Fischer, en 218.0 ppm y 223.7 ppm se ubican las señales correspondientes a los carbonilos metálicos unidos directamente al centro metálico en disposición ecuatorial y axial, respectivamente y finalmente en 271.0 ppm se observa la señal característica del carbono carbénico.

Analizando los espectros de RMN ^{13}C para el resto de los compuestos de esta familia, podemos observar un comportamiento muy similar para los átomos de carbono que tienen en común, presentando únicamente diferencias muy sutiles en las señales correspondientes a los átomos de carbono unidos a los heteroátomos de la cadena lateral alquílica (N-CH y O-CH) de los complejos **68** y **69**, denotando un incremento en el desplazamiento químico de estos fragmentos por influencia de los sustituyentes sobre el átomo de carbono unido directamente al grupo hidroxilo (Tabla 4).



Espectro 4. Espectro RMN ^{13}C del complejo aminocarbeno de Fischer **68** (CDCl_3 , 75 MHz).

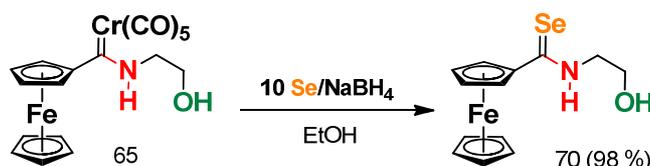
Tabla 4. Señales en el espectro de RMN ^{13}C para los aminocarbenos de Fischer **65-69** (ppm)

	C=Cr	CO _{ax}	CO _{eq}	Cp _{ipso}	Cp(2,5)	Cp	Cp(3,4)	COH	CNH
65	272.0	223.5	217.9	99.3	70.1	69.5	68.5	61.4	54.0
66	267.3	223.7	218.2	95.0	70.9	69.8	69.4	62.9	53.2
67	267.0	224.0	218.3	91.0	70.6	69.3	68.9	62.2	52.8
68	271.0	223.7	218.0	99.1	70.1	69.6	68.6	67.1	58.9
69	271.9	223.5	217.9	98.8	71.8	70.0	68.6	73.2	58.9

Síntesis de ferrocenilselenoamidas

Una vez preparados los ferrocenilaminocarbenos de Fischer **65-69**, se buscó continuar con nuestra estrategia sintética para la obtención de ferrocenilselenoamidas, debido a la ausencia de métodos eficientes en la literatura como se mencionó anteriormente, se sometieron estos complejos a una novedosa reacción de desmetalación seleniurativa. Inicialmente se trabajó con el complejo **65** por considerarse el más sencillo de la serie, el procedimiento comienza con la formación del agente selenante a partir de una mezcla equimolar de Se/NaBH_4 y etanol como disolvente, ésta se deja reaccionar bajo atmósfera inerte y agitación constante por 30 min. Cabe señalar que esta reacción es altamente exotérmica y la suspensión de color negro que resulta de la mezcla inicial, al transcurrir el tiempo se torna en una disolución color rojo ladrillo.

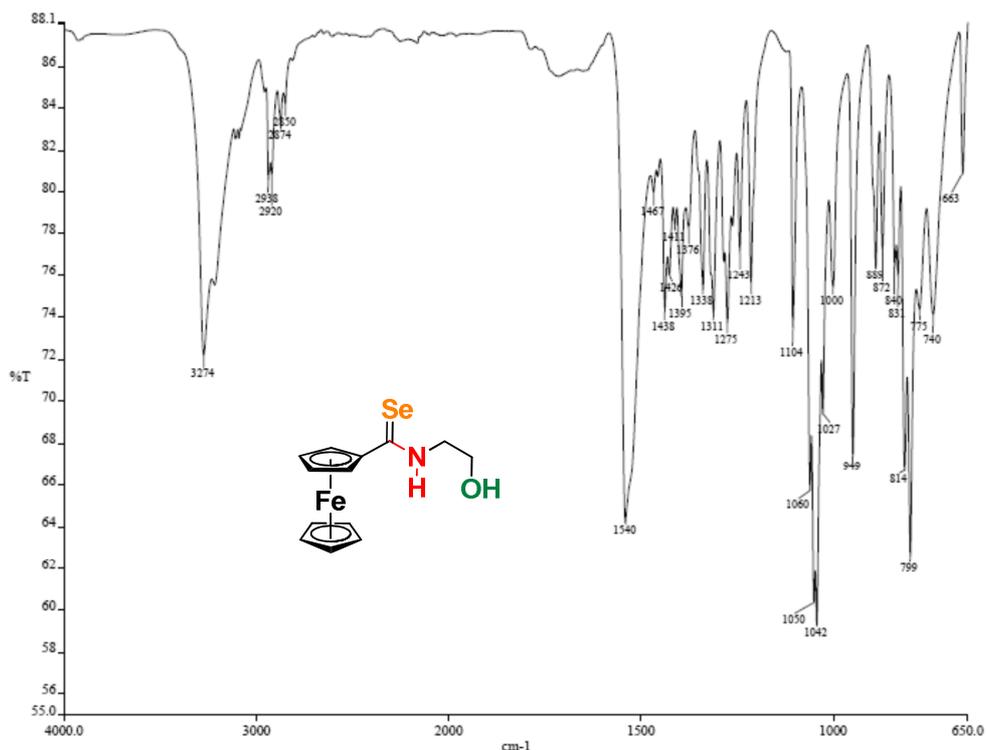
A la disolución resultante, se agregó con ayuda de un embudo de adición una disolución etanólica del aminocarbeno de Fischer **65** en una relación 1:10 con respecto al agente selenante. Al término de la reacción (determinado por ccf) se extrajo el producto utilizando cloruro de metileno y se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose la selenoamida **70** como un sólido color naranja en un rendimiento del 98 % (Esquema 17).



Esquema 17. Propuesta sintética para la obtención de la ferrocenilselenoamida **70**.

Este compuesto se caracterizó mediante las técnicas espectroscópicas convencionales. La espectroscopia de infrarrojo del compuesto **70** (Espectro 5) muestra la señal característica correspondiente a la vibración del enlace N-H en 3282 cm^{-1} como una señal ancha muy intensa. Alrededor de 1540 cm^{-1} encontramos la señal debida a la vibración del enlace C=Se, esta señal se encuentra desplazada hacia números de onda mayores (generalmente entre 1305 y 800 cm^{-1}) ya que el selenocarbonilo de esta clase de moléculas forma parte del grupo funcional selenoamida (N-C=Se). En este punto, es importante mencionar que las selenoamidas no presentan una banda exclusiva para la vibración de estiramiento del doble enlace C=Se debido al fuerte acoplamiento con la vibración del enlace C-N, las bandas que se pueden asignar a este grupo funcional aparecen entre los rangos $1500\text{-}1400 \text{ cm}^{-1}$, $1200\text{-}1000 \text{ cm}^{-1}$ y $700\text{-}600 \text{ cm}^{-1}$ $\nu(\text{N-}$

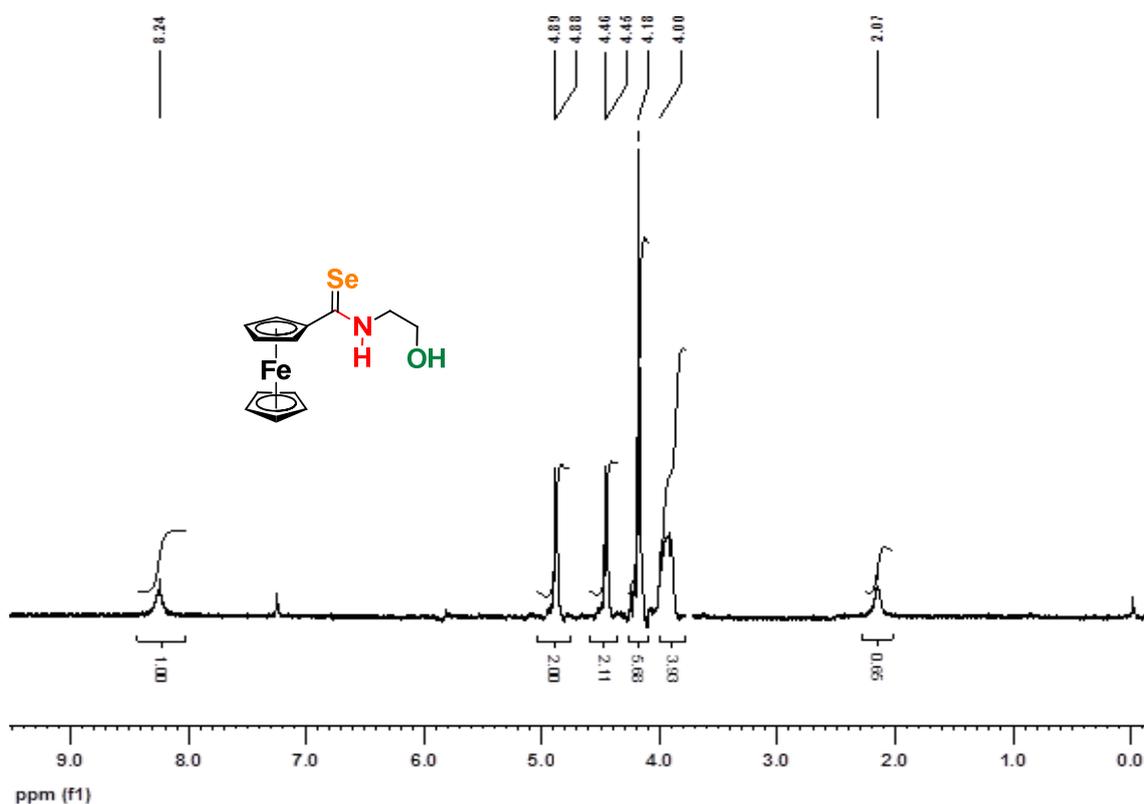
C/C=Se/N-C-Se) y para fines prácticos en este trabajo únicamente nos referiremos a la señal que aparece cerca de 1500-1400 cm^{-1} por considerarse la más característica.⁸²



Espectro 5. Espectro IR de la ferrocenilselenoamida **70** (KBr).

En el espectro de RMN ^1H de la ferrocenilselenoamida **70** (Espectro 6), se puede observar hacia campos bajos la señal debida al hidrógeno del fragmento selenoamida (N-H) cerca de 8.24 ppm, hacia campos más altos encontramos las señales debidas a los protones del fragmento ferrocénico, en 4.91 ppm se observa un doblete correspondiente a los átomos de hidrógeno de las posiciones 2 y 5 del ciclopentadienilo monosustituido, en 4.50 ppm se encuentra otro doblete correspondiente a los átomos de hidrógeno de las posiciones 3 y 4 del mismo ciclopentadienilo monosustituido y en 4.21 ppm se genera una señal simple que integra para 5 átomos de hidrógeno propiciada por los átomos del ciclopentadienilo no sustituido. Finalmente en campos altos, encontramos las señales correspondientes a los metilenos base de nitrógeno y oxígeno de la cadena lateral alquímica traslapados en un multiplete en 4.00 ppm que integra para cuatro átomos de hidrógeno y en 2.07 ppm una señal simple que integra para un átomo de hidrógeno asignada al grupo hidroxilo.

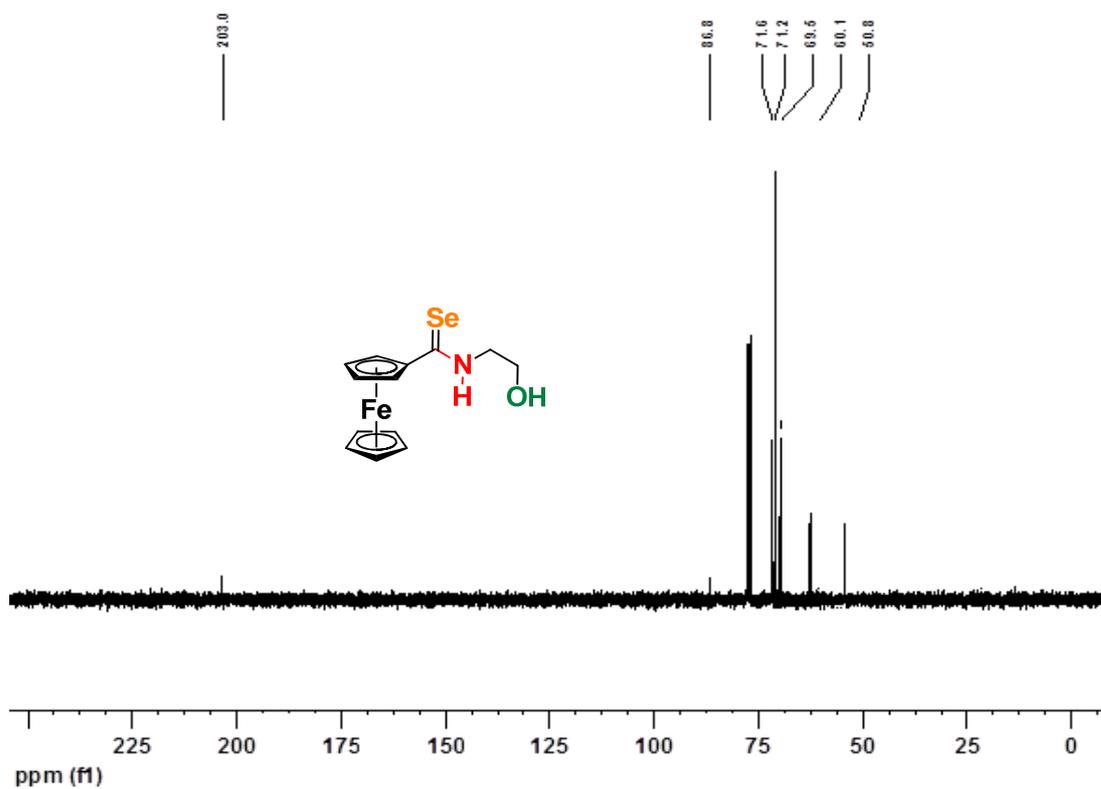
⁸² G. Socrates, *Organic Selenium compounds Infrared and Raman Characteristic Group Frequencies Tables and Charts*. 3ra Edición, John Wiley & Sons, Ltd. Gran Bretaña **2001**, 222



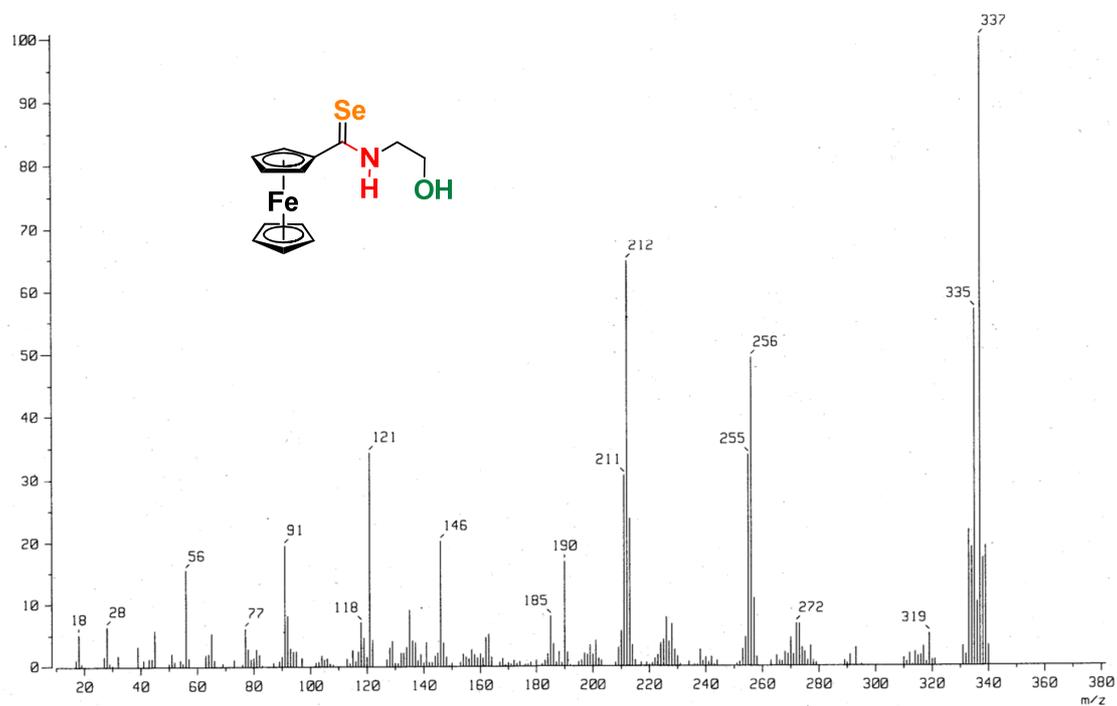
Espectro 6. Espectro RMN ^1H de la ferrocenilselenoamida **70** (CDCl_3 , 300 MHz).

En lo que respecta al análisis por RMN ^{13}C de la ferrocenilselenoamida **70** (Espectro 7), en la zona alifática se observan dos señales alrededor de 60.7 ppm y 50.7 ppm asignadas a los metilenos de la cadena lateral alquílica base de oxígeno y nitrógeno respectivamente. Las señales correspondientes al fragmento ferrocénico las podemos observar en 71.2 ppm para el anillo ciclopentadienilo no sustituido, en 71.7 ppm y 69.6 ppm apreciamos las señales pertenecientes a los átomos de carbono del anillo ciclopentadienilo de las posiciones 2, 5 y 3, 4 respectivamente, hacia campos más bajos, se observa la señal generada por el átomo de carbono *ipso* del ciclopentadienilo monosustituido cerca de 86.8 ppm y finalmente en 203.0 ppm se ubica la señal correspondiente al átomo de carbono que se encuentra formando el doble enlace con el átomo de selenio.

Finalmente, en el espectro de masas del selenocarbonilo **70** obtenido mediante la técnica de impacto electrónico (Espectro 8), muestra que el ión molecular presenta una relación m/z de 337, pico que corresponde al peso molecular esperado para esta selenoamida y con el pico base del espectro. Adicionalmente se observa un pico en 256 m/z debido a la pérdida de 81 m/z por la eliminación de seleniuro de hidrógeno $[\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}]$. De igual forma se aprecia un pico en 212 m/z que corresponde a la formación de $[\text{FcCNH}]^+$, el cual es un fragmento característico en el patrón de fragmentación de las selenoamidas.



Espectro 7. Espectro RMN ¹³C de la ferrocenilselenoamida **70** (CDCl₃, 75 MHz)



Espectro 8. Espectro EM (IE) de de la ferrocenilselenoamida **70**.

Adicionalmente, para la ferrocenilselenoamida **70** se logró obtener un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X de monocristal confirmando plenamente su estructura molecular (Figura 17). Las distancias y ángulos de enlace selectos para la estructura molecular de este compuesto, así como sus datos cristalográficos se muestran en la tabla 5 y 6 respectivamente.

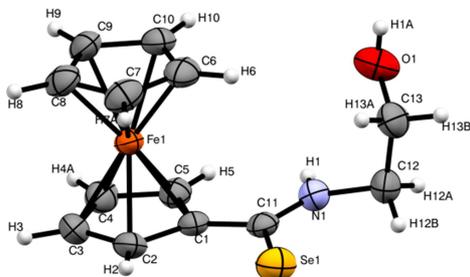


Figura 17. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **70**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad.

Tabla 5. Distancias y ángulos de enlace selectos para la ferrocenilselenoamida **70**.

Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Se(1)-C(11)	1.838 (2)	N(1)-C(11)-Se(1)	122.38 (17)
N(1)-C(11)	1.318 (3)	C(1)-C(11)-Se(11)	120.66 (16)
C(1)-C(11)	1.463 (3)	N(1)-C(12)-C(13)	111.23 (19)

Tabla 6. Datos cristalográficos para la ferrocenilselenoamida **70**.

Fórmula	C ₁₃ H ₁₅ FeNOSe
Peso Molecular (g/mol)	336.07
Tamaño del Cristal	0.284 x 0.184 x 0.094 mm
Color	Rojo
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	C 2/c
Dimensiones de Celda Unitaria	
a(Å)	17.983(2)
b(Å)	7.410(2)
c(Å)	19.235(2)
α(°)	90
β(°)	93.649(2)
γ(°)	90
V (Å ³)	2558.0(5)
Z	8
D _{calc.} (mg/m ³)	1.745
No. De Reflexiones Colectadas	10155
No. De Reflexiones Independientes (R _{int})	2337(0.0268)
Método de Corrección Absorción	Semi-empírico
Máximos y Mínimos	0.7048 y 0.4250
Datos/Restricciones/Parámetros	2337/172/206
Índice Final R[1>2α(1)]	R1=0.0254, wR2=0.0603
Índice R(todos los datos)	R1=0.0315, wR2=0.0629
Goof	1.059
Coefficiente de absorción (μ)	4.007 mm ⁻¹

Mediante el análisis de los datos cristalográficos de la estructura molecular del compuesto **70** (Figura 17), podemos observar que el selenocarbonilo está unido directamente al fragmento ferrocénico; la suma de los ángulos alrededor del átomo de carbono C11 es $\Sigma = 359.94$ indicando que este grupo presenta una geometría trigonal plana. La distancia de enlace C=Se [Se(1)-C(11) 1.838 (2)] es muy similar a las distancias reportadas en la literatura para otras selenoamidas, sin embargo, la distancia de enlace N(1)-C(11) 1.318 (3) es relativamente más larga.⁸³ La estructura presenta desorden en el anillo ciclopentadienilo no sustituido del fragmento ferrocénico generando dos orientaciones con una relación 71:29 y en la Figura 17 se muestra únicamente la contribución mayoritaria.

Al analizar la celda unitaria de este compuesto, se observan interacciones intermoleculares mediante la formación de enlaces de hidrógeno entre el átomo de hidrógeno de la selenoamida y el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo (N-H \cdots O) y otro entre el átomo de selenio de la selenoamida y el átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo (O-H \cdots Se) (Tabla 7), haciendo evidente la capacidad de los grupos seleccionados para formar enlaces de hidrógeno, los cuales pueden tener una repercusión importante al momento de evaluar su potencial actividad citotóxica. En la Figura 18 se representa uno de los dímeros que forman la celda unitaria.

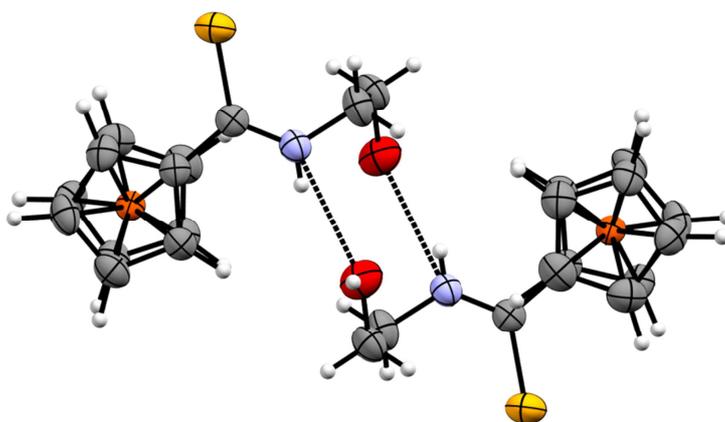


Figura 18. Dímero de la red cristalina del compuesto **70**

Tabla 7. Datos de los enlaces de hidrógeno para la ferrocenilselenoamida **70** [Å y °]

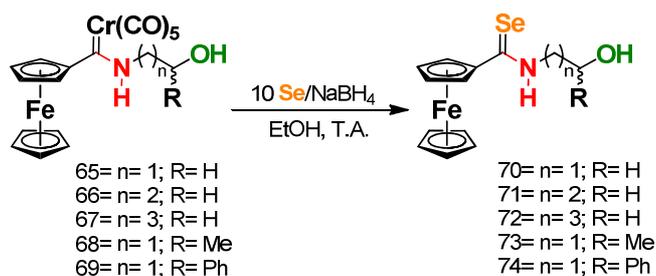
D-H \cdots A	d(D-H)	d(H \cdots A)	d(D \cdots A)	\angle (DHA)
N(1)-H(1) \cdots O(1)#1	0.76(2)	2.21(3)	2.906(3)	152(3)
O(1)-H(1A) \cdots Se(1)#2	0.77(3)	2.55(3)	3.300(19)	165(4)

Una vez obtenida y caracterizada esta selenoamida, se extendió el estudio hacia la desmetalación seleniurativa del resto de los aminocarbenos de Fischer sintetizados en la etapa anterior (**65-69**). Como se puede observar en la Tabla 8, las diferentes ferrocenilselenoamidas **70-74** se lograron obtener en buenos rendimientos y

⁸³ Y. Li, G. X. Hua, A. M. Z. Slawin, J. D. Woollins, *Molecules* **2009**, *14*, 884

tiempos cortos de reacción. Cabe mencionar que hasta nuestro mejor conocimiento ninguno de los compuestos descritos en esta sección han sido reportados previamente, de igual manera se presenta el rendimiento global a partir de ferroceno, que es un reactivo comercial.

Tabla 8. Rendimientos de la reacción de desmetalación seleniurativa de los aminocarbonos de Fischer **65-69**.



Compuesto	Rendimiento ^a	Global ^b	Tiempo (min.)	p. f. (°C) ^c	Apariencia
70	98%	88%	45	140-143	Sólido rojo
71	81%	73%	60	104-106	Sólido rojo
72	88%	85%	60	80-82	Sólido rojo
73	92%	89%	30	151-152	Sólido rojo
74	91%	90%	30	143-144	Sólido rojo

^aCalculado después de purificación ^bDeterminado a partir de ferroceno. ^cSin corrección

Como se puede apreciar en los resultados anteriores, haciendo un comparativo de las estrategias disponibles para la obtención de selenoamidas con el método propuesto en este trabajo, nuestra metodología brinda la posibilidad de obtener ferrocenilselenoamidas *N*-sustituidas en buenos rendimientos, tiempos cortos de reacción y condiciones suaves. Otro rasgo significativo de nuestra propuesta sintética es que, permite la obtención de selenoamidas en presencia de diversos grupos funcionales, lo que abre una ventana para la aplicación sintética de esta reacción, ya que en general las metodologías existentes solo son útiles cuando en la cadena alquílica no existen grupos funcionales susceptibles a la oxidación o a la degradación en medios ácidos fuertes, por lo que hasta el momento solo existen ejemplos en la literatura de selenoamidas con cadenas alquílicas simples y mucho menos que incorporen un fragmento ferrocénico a su estructura.

Una vez sintetizados los compuestos **70-74**, se realizó la caracterización espectroscópica de cada uno de los selenocarbonilos mediante las técnicas convencionales. Las bandas características obtenidas para este conjunto de moléculas mediante su análisis por infrarrojo se concentran en la Tabla 9.

Tabla 9. Datos de IR (KBr) para las selenoamidas **70-74**.

Compuesto	$\nu(\text{NH}) \text{ cm}^{-1}$	$\nu(\text{H-N-C=Se}) \text{ cm}^{-1}$
70 (n=1, R=H)	3282	1540
71 (n=2, R=H)	3227	1541
72 (n=3, R=H)	3239	1539
73 (n=1, R=Me)	3296	1445
74 (n=1, R=Ph)	3285	1400

De manera general, podemos apreciar en la Tabla 9 que 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 en las cuales pueden encontrarse traslapadas las bandas correspondientes a la vibración del grupo hidroxilo terminal de la cadena alquílica lateral. Otra de las vibraciones características de este tipo de compuestos es aquella debida a la vibración del fragmento selenoamida compuesta por tres contribuciones mayoritarias $\nu(\text{N-C/C=Se/N-C-Se})$, las cuales normalmente se encuentra de 1305 a 800 cm^{-1} , sin embargo como se mencionó anteriormente, al unirse el selenocarbonilo directamente a un átomo de nitrógeno provoca un fuerte acoplamiento C-N desplazando la señal C=Se a un intervalo de 1500 a 1400 cm^{-1} ,⁸² fenómeno que se puede observar para esta familia.

Con respecto a la espectrometría de masas de la familia de compuestos **70-74** (Tabla 10), se observa en toda la serie la existencia del fragmento $[\text{M}^+-81]$, el cual se atribuye a la pérdida de 81 m/z debida a la eliminación de seleniuro de hidrógeno por parte del ión molecular. Otro pico característico, es la formación de $[\text{FcCNH}]^+$ equivalente a 212 m/z , el cual junto con el fragmento $[\text{CpFe}^+]$ ubicado en 121 m/z son fragmentos comunes en el patrón de fragmentación de esta familia de selenocarbonilos. De manera complementaria, se determinó la masa exacta para todos los miembros de esta familia, los resultados se concentran en la Tabla 10.

Tabla 10. Fragmentos característicos (m/z) de los compuestos **70-74** IE (% a.r.).

Compuesto	Fragmento				HRMS	
	$[\text{M}]^+$	$[\text{M}^+-\text{H}_2\text{Se}]$	$[\text{FcCNH}]^+$	$[\text{CpFe}]^+$	Calc.	Obs.
70	337(100)	256(49)	212(66)	121(34)	336.9668	336.9665
71	351(100)	270(45)	212(73)	121(23)	350.9825	350.9825
72	365(63)	283(5)	212(100)	121(17)	364.9981	364.9977
73	351(95)	270(48)	212(100)	121(55)	350.9825	350.9830
74	413(43)	331(53)	212(100)	121(34)	412.9981	412.9981

En cuanto al análisis espectroscópico de estos selenocarbonilos mediante RMN ^1H , todos los compuestos se comportan de manera similar para los fragmentos estructurales que tienen en común, mostrando pequeñas diferencias en cuanto al desplazamiento químico de los metinos presentes en la cadena lateral alquílica de los

compuestos **73** y **74**, los cuales se encuentran sustituidos provocando un desplazamiento a campos bajos de estas señales (Tabla 11).

Tabla 11. Señales RMN ^1H características de los compuestos **70-74**.

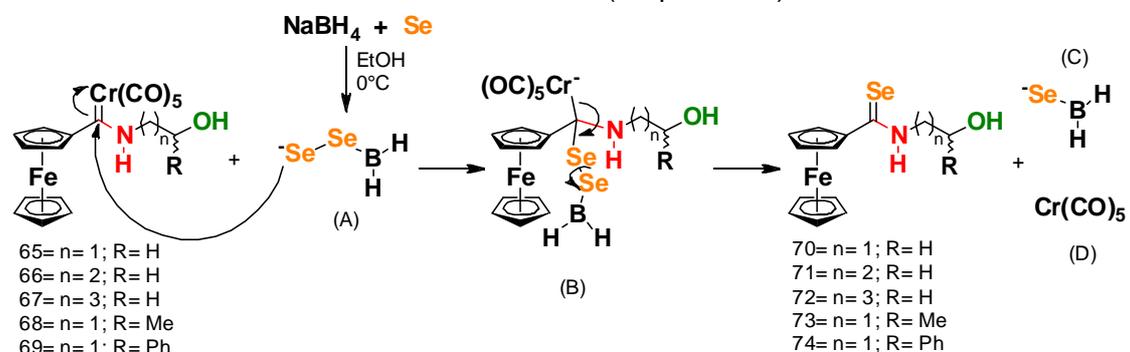
Compuesto	RMN ^1H (δ ppm)						
	-NH	-OH	-NCH ₂	-OCH ₂	Cp-H (2,5)	Cp-H (3,4)	Cp-H
70	8.24	2.04	4.00	4.00	4.91	4.50	4.21
71	8.85	2.80	3.88	3.99	4.90	4.48	4.20
72	8.97	3.09	3.79	3.79	4.98	4.46	4.19
73	8.26	2.07	3.58	4.21	4.91	4.50	4.21
74	8.21	2.81	3.80	5.19	4.87	4.48	4.17

Finalmente, en lo que respecta al análisis espectroscópico mediante RMN ^{13}C de las selenoamidas **70-74** podemos observar en la Tabla 12 un comportamiento muy similar entre estos compuestos, nuevamente mostrando una diferencia significativa en el desplazamiento químico de los átomos de carbono terciarios de la cadena lateral alquílica que se encuentran sustituidos en los compuestos **73** y **74**, en los cuales se observa un desplazamiento hacia campos altos, siendo más evidente para el compuesto **74** por tratarse de una posición bencílica.

Tabla 12. Señales RMN ^{13}C características de los compuestos **70-74**

Compuesto	RMN ^{13}C (δ ppm)						
	C=Se	-OCH ₂	-NCH ₂	C _{ipso}	Cp (2,5)	Cp	Cp (3,4)
70	203.0	60.7	50.6	86.0	71.7	71.2	69.6
71	203.0	61.6	48.1	86.0	71.6	71.1	69.5
72	202.0	62.0	49.2	86.0	71.6	71.1	69.7
73	203.9	66.5	55.3	86.3	71.7	71.1	69.5
74	203.9	69.3	55.3	86.2	71.8	71.2	69.7

Por otro lado, con base en el comportamiento químico de los compuestos y algunas moléculas similares revisadas en la literatura, es posible proponer un mecanismo para la reacción de desmetalación seleniurativa (Esquema 18).



Esquema 18. Propuesta mecanística para la obtención de las ferrocenilselenoamidas **70-74**

Hasta el momento, la propuesta mecanística mostrada en el esquema anterior no está totalmente comprobada, sin embargo, es muy probable que el primer paso implique la formación de la especie (A) generada a partir de borohidruro de sodio y selenio elemental. Este tipo de aducto ha sido propuesto en informes sobre la química del selenio, en los cuales se menciona que puede ser susceptible al ataque por diferentes nucleófilos, generando sulfuros y polisulfuros,⁸⁴ los cuales pueden actuar como agentes reductores, oxidantes o nucleofílicos. De esta manera, creemos que posterior a la formación del diselenuro (A), ocurre un ataque nucleofílico hacia el átomo de carbono carbénico altamente electrofílico, lo que conduce a la formación del intermediario (B). Finalmente, se propone la eliminación del fragmento metálico mediante la ruptura del enlace C-Cr⁻ que provoca de igual forma la salida de la especie (C) (H₂BSe⁻) y de esta forma se genera el nuevo doble enlace C=Se de las ferrocenilselenoamidas **70-74**.

La síntesis descrita en este capítulo, además de representar el primer ejemplo para la síntesis de ferrocenilselenoamidas, resulta muy eficiente y con rendimientos globales altos (Tabla 8). Este método es una nueva alternativa, que resuelve en gran medida las limitaciones de otros métodos disponibles en la literatura para la síntesis de selenoamidas, como la incompatibilidad entre los grupos funcionales susceptibles a degradación y las condiciones drásticas de reacción. De esta etapa podemos concluir que se generó un método eficiente para la construcción de selenoacarbonilos logrando obtener cinco nuevas ferrocenilselenoamidas con un fragmento aminoalcohol en su estructura (Figura 19).

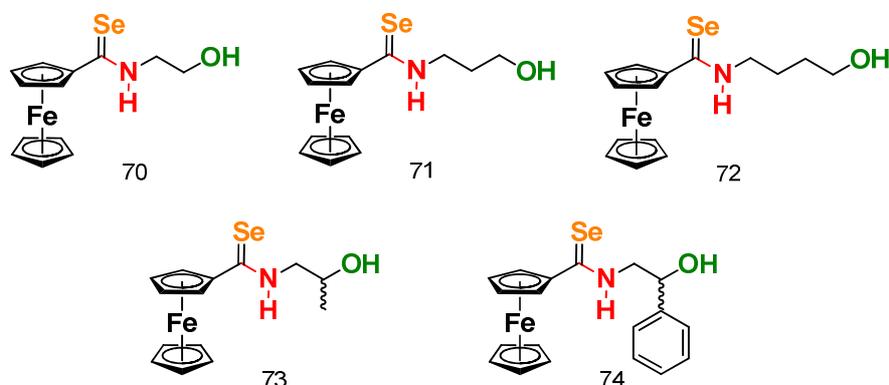


Figura 19. Estructura de las ferrocenilselenoamidas **70-74**

⁸⁴ a) J. M. Lalancette, A. Freche, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 2367; b) J. M. Lalancette, J. R. Brindle, *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2990

Parte experimental

***Instrumentos y reactivos utilizados**

Todos los reactivos utilizados son marca Sigma-Aldrich Company y se utilizaron sin ninguna purificación adicional. El THF fue secado sobre sodio, empleando benzofenona como indicador bajo atmósfera de nitrógeno, los demás disolventes utilizados fueron adquiridos de proveedores comerciales y se utilizaron sin ningún tratamiento posterior.

La mayoría de las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte utilizando argón o nitrógeno y todas fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (ccf) utilizando cromatofolios de aluminio recubiertos con sílice Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm como fase estacionaria y como fase móvil diferentes sistemas de hexano-acetato de etilo utilizando luz ultravioleta a una longitud de onda de 254 nm para revelar las mismas.

La purificación de los productos se realizó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria (malla 70-230) y diferentes sistemas de hexano-acetato de etilo como fase móvil. En la evaporación de los disolventes se utilizó un rotavapor marca Büchi modelo R114 con 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.

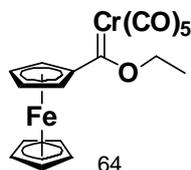
Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo JEOL JMSAX505 utilizando la técnica de impacto electrónico (IE) a un potencial de ionización de 70 eV y de bombardeo con átomos rápidos (FAB⁺). La espectrofotometría de infrarrojo (IR) fue realizada en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283B o 1420 utilizando las técnicas de pastilla de KBr o película según fuera necesario.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C fueron obtenidos en un equipo Bruker AVANCE III 300 300.53 y 75.58 MHz para ¹H y ¹³C respectivamente. Adicionalmente se utilizó un equipo Varian Inova de 500 MHz para los experimentos de temperatura variable. En ambos casos se utilizaron como disolvente diferentes solventes deuterados (CDCl₃ y CD₃CN) y los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón y las señales obtenidas se encuentran indicadas como señal simple (s), señal doble (d), señal triple (t), señal cuádruple (q) y señal múltiple (m) tomando como referencia al tetrametilsilano (TMS).

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 α (071073 Å), mientras que la resolución estructural de los compuestos se realizó por Métodos Directos mediante el programa SHELXL-97 y refinados por el método de Mínimos Cuadrados (Full Matrix Least Squares F2). Las distancias interatómicas se expresan en Angstroms (Å) y los ángulos en grados (°).⁸⁵

⁸⁵ G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112

Síntesis del etoxiferrocenilcarbeno de Fischer cromo 0 (64)

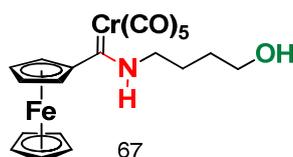


La obtención de este compuesto se realizó empleando la metodología reportada previamente en nuestro grupo de trabajo.⁸⁰ Empleando esta metodología, fue posible obtener 3.95 g de un sólido color vino con un rendimiento del 85 % y tras su caracterización por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas convencionales arrojaron señales idénticas a las reportadas en la literatura.

Síntesis de los de los ferrocenil(hidroalquilamino) carbenos de Fischer Cr 0 (65-69):

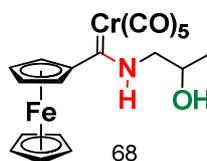
A una disolución del etoxiferrocenil carbeno de Fischer **64** (23 mmol, 1g) en 20 mL de éter etílico anhidro bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó la cantidad correspondiente del aminoalcohol en cuestión (60 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación constante a temperatura ambiente de 15 a 60 minutos dependiendo del complejo a sintetizar y posteriormente se diluyó con 20 mL de agua y finalmente con 10 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica y fue secada con sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄) y finalmente el disolvente fue evaporado a presión reducida. El crudo de la reacción fue purificado mediante cromatografía en columna flash utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de hexano:acetato de etilo como eluyente.

[(Ferrocenil)(4-hidrobutilamino)metiliden]pentacarbonil cromo (0) (67).



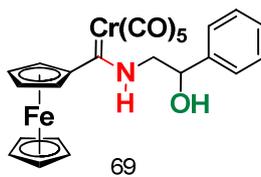
Rendimiento: 97%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 9.55 (s, 1 H; NH), 4.49 (m, 4 H; C₅H₄), 4.18 (s, 5 H; Cp), 4.07 (m, 2 H; OCH₂), 3.79 (m, 2 H; NCH₂), 2.20 (s, 1 H; OH), 1.87 ppm (m, 4H, 2 CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 267.0 (CCr), 224.0 (CrCO_{ax}), 218.3 (CrCO_{eq}), 91.0 (C, C₅H₄), 70.6, 68.9 (4 CH, C₅H₄), 69.3 (5 CH, Cp), 62.2 (OCH₂), 52.8 (NCH₂), 29.6, 26.8 ppm (2 CH₂); IR (película): ν = 3318 (NH), 2050, 1908 cm⁻¹ (Cr-CO); MS (FAB⁺): m/z (%): 477 (5) M⁺, 449 (2.5) [M⁺-CO], 421 (16) [M⁺-2CO], 393 (5) [M⁺-3CO], 365 (32.5) [M⁺-4CO], 337 (100) [M⁺-5CO]; EMAR FAB (6 eV): m/z. calculada para C₂₀H₁₉CrFeNO₆: 476.9967; observada: 476.9958.

[(Ferrocenil)(2-hidroxiopropilamino)metiliden]pentacarbonil cromo (0) (68):



Rendimiento: 97%; p.f. 84 – 86°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 9.99 (s, 1 H; NH), 4.47 (d, 5 H; C_5H_4 + OCH), 4.24 (s, 7 H; Cp + NCH_2), 3.81 (s, 1 H; OH), 1.43 ppm (d, 3 H; CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 271.0 (CCr), 223.7 (CrCO_{ax}), 218.0 (CrCO_{eq}), 99.1 (C, C_5H_4), 70.1, 68.6 (4 CH, C_5H_4), 69.6 (5 CH, Cp), 67.1 (OCH), 58.9 (NCH_2), 21.5 ppm (CH_3); IR (KBr): ν = 3264 (NH), 2051, 1982, 1883 cm^{-1} (CO); MS (FAB $^+$): m/z (%): 463 (23) M^+ , 435 (19) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 407 (30) [$\text{M}^+ - 2\text{CO}$], 379 (36) [$\text{M}^+ - 3\text{CO}$], 351 (79) [$\text{M}^+ - 4\text{CO}$], 323 (100) [$\text{M}^+ - 5\text{CO}$]; EMAR FAB (6 eV): m/z : calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{CrFeNO}_6$: 462.9810; observada: 462.9810.

[(Ferrocenil)(2-hidroxi-2-feniletilamino)metiliden]pentacarbonil cromo (0) (69):



En el caso de la preparación de este complejo, fue necesaria la adición de hidruro de sodio (9.2 mmol) para completar la reacción. Rendimiento: 99%; p.f. 105 – 108°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 9.96 (s, 1 H; NH), 7.49 (s, 5 H, CH_{Arom}), 5.15 (s, 1 H; OCH), 4.44 (s, 4 H; C_5H_4), 4.21 (s, 7 H; Cp + NCH_2), 2.43 ppm (s, 1 H; OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 271.9 (CCr), 223.5 (CrCO_{ax}), 217.9 (CrCO_{eq}), 140.2 (C_{Arom}), 129.2, 125.9 (CH, C_5H_4), 98.8 (C, C_5H_4), 73.2 (OCH), 71.8, 68.6 (4 CH, C_5H_4), 70.0 (5CH, Cp), 58.9 ppm (NCH_2); IR (KBr): ν = 3247 (NH), 2049, 1972, 1893 cm^{-1} (CO); MS (FAB $^+$): m/z (%): 525 (4) M^+ , 497 (4) [$\text{M}^+ - \text{CO}$], 469 (4) [$\text{M}^+ - 2\text{CO}$], 441 (13) [$\text{M}^+ - 3\text{CO}$], 413 (39) [$\text{M}^+ - 4\text{CO}$], 385 (100) [$\text{M}^+ - 5\text{CO}$]; EMAR FAB (6 eV): m/z : calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{CrFeNO}_6$: 524.9967; observada: 524.9661.

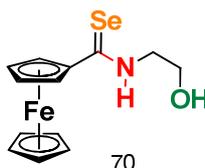
Síntesis de selenoamidas (70-74)

Preparación del agente selenante. A una solución de 0.01 mol de NaBH_4 en 10 mL de etanol, se adicionan lentamente 0.01 mol de selenio en polvo y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 30 minutos bajo atmósfera inerte.

Una vez transcurrido este tiempo, se adiciona el agente selenante a una solución (0.001 mol) del aminocarbena de Fischer correspondiente (**65-69**) en 5 mL de etanol bajo atmósfera de nitrógeno; la reacción fue monitoreada por cromatografía de

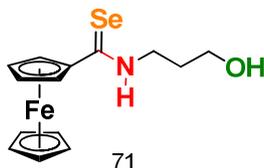
capa fina de gel de sílice. Una vez terminada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y la mezcla resultante se redisolvió con agua destilada para extraer el producto con cloruro de metileno y posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la evaporación del disolvente, la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo como eluyente.

N-(2-hidroxiethyl)ferrocenoselenoamida (70):



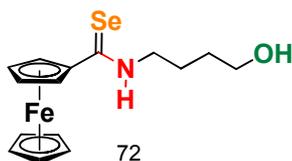
Rendimiento: 98%; p.f. 140 - 143°C (d); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.24 (s, 1 H; NH), 4.91 (t, 2 H; C_5H_4), 4.50 (t, 2 H; C_5H_4), 4.21 (s, 5 H; Cp), 4.00 (m, 4 H, 2 CH_2), 2.04 ppm (s, 1 H; OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 203.0 (CSe), 86.8 (C, C_5H_4), 71.7, 69.6 (4 CH, C_5H_4), 71.2 (5 CH, Cp), 60.7 (OCH_2), 50.7 ppm (NCH_2); IR (KBr): ν = 3282 (NH), 1540 cm^{-1} (C=Se); MS (EI, 70 eV): m/z (%): 337 (100) M^+ , 319 (7) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 256 (49) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 212 (66) [FcCNH^+], 121 (34) [CpFe^+]; EMAR FAB (6 eV): m/z : calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FeNOSe}$: 336.9668; observada: 336.9665; Análisis elemental calculado (%) para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FeNOSe}$: C 46.46, H 4.50, N 4.17; observado: C 45.89, H 4.51, N 4.16.

N-(3-hidroxi-propil)ferrocenoselenoamida (71):



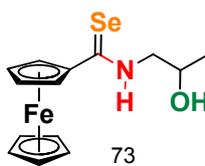
Rendimiento: 81%; p.f. 104 - 106°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.85 (s, 1 H; NH), 4.90 (t, 2 H; C_5H_4), 4.48 (t, 2 H; C_5H_4), 4.20 (s, 5 H; Cp), 3.99 (q, 2 H, OCH_2), 3.88 (t, 2 H, NCH_2), 2.80 (s, 1 H; OH), 1.97 ppm (q, 2 H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 203.0 (CSe), 86.8 (C, C_5H_4), 71.6, 69.5 (4 CH, C_5H_4), 71.1 (5 CH, Cp), 61.6 (OCH_2), 48.1 (NCH_2), 30.4 ppm (CH_2); IR (KBr): ν = 3227 (NH), 1541 cm^{-1} (C=Se); MS (EI, 70 eV): m/z (%): 351 (100) M^+ , 333 (3) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 270 (45) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 212 (73) [FcCNH^+], 121 (23) [CpFe^+], EMAR FAB (6 eV): m/z : calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FeNOSe}$: 350.9825; observada: 350.9825.

N-(4-hidroxitil)ferrocenoselenoamida (72):



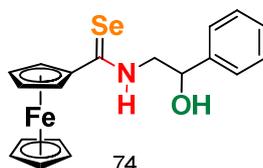
Rendimiento: 88%; p.f. 80 - 82°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.97 (s, 1 H; NH), 4.98 (t, 2 H; C_5H_4), 4.46 (t, 2 H; C_5H_4), 4.19 (s, 5 H; Cp), 3.79 (m, 4 H, 2 CH_2), 3.09 (s, 1 H, OH), 1.90 (q, 2 H; CH_2), 1.72 ppm (q, 2 H, CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 202.0 (CSe), 86.0 (C, C_5H_4), 71.6, 69.7 (4 CH, C_5H_4), 71.1 (5 CH, Cp), 62.0 (OCH_2), 49.2 (NCH_2), 29.7, 24.8 ppm (2 CH_2); IR (KBr): ν = 3239 (NH), 1534 cm^{-1} (C=Se); MS (EI, 70 eV): m/z (%): 365 (63) M^+ , 347 (1) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 283 (5) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 212 (100) [FcCNH^+], 121 (17) [CpFe^+]; EMAR FAB (6 eV): m/z : calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FeNOSe}$: 364.9981; observada: 364.9977.

N-(2-hidroxiopropil)ferrocenoselenoamida (73):



Rendimiento: 92%; p.f. 151 - 152°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.26 (s, 1 H; NH), 4.91 (t, 2 H; C_5H_4), 4.50 (t, 2 H; C_5H_4), 4.21 (s, 7 H; Cp + NCH_2), 3.58 (m, 1 H, OCH), 2.07 (s, 1 H, OH), 1.34 ppm (d, 3 H; CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 203.9 (CSe), 86.3 (C, C_5H_4), 71.7, 69.5 (4 CH, C_5H_4), 71.1 (5 CH, Cp), 66.5 (OCH), 55.3 (NCH_2), 21.7 ppm (CH_3); IR (KBr): ν = 3296 (NH), 1445 cm^{-1} (C=Se); MS (EI, 70 eV): m/z (%): 351 (95) M^+ , 333 (4) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 269 (48) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 212 (100) [FcCNH^+], 121 (55) [CpFe^+]. EMAR FAB (6 eV): m/z : calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FeNOSe}$: 350.9825; observada 350.9830.

N-(2-phenil-2-hidroxietyl)ferrocenoselenoamida (74):



Rendimiento: 91%; p.f. 143 - 144°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.21 (s, 1 H; NH), 7.42 (m, 5 H; CH_{Arom}), 5.19 (m, 1 H; CH), 4.87 (t, 2 H; C_5H_4), 4.48 (t, 2 H, C_5H_4), 4.17 (s, 5 H, Cp), 3.80 (m, 2 H; NCH_2), 2.81 ppm (s, 1 H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 203.9 (CSe), 141.2 (C_{Arom}), 128.9, 128.4, 125.8, (5 CH_{Arom}), 86.2 (C, C_5H_4), 72.3 (OCH), 71.8, 69.5 (4 CH, C_5H_4), 71.2 (5 CH, Cp), 55.3 ppm (NCH_2), IR (KBr): ν = 3285 (NH), 1400 cm^{-1} (C=Se); MS (EI, 70 eV): m/z (%): 413 (43) M^+ , 396 (3) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 331 (53) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 212 (100) [FcCNH^+], 121 (34) [CpFe^+], 103 (34) [$\text{PhCH}=\text{CH}^+$], 77 (74) [Ph^+]; EMAR FAB (6 eV): m/z : calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FeNOSe}$: 412.9981; observada: 412.9981.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE LAS NUEVAS FERROCENILSELENOAMIDAS

Antecedentes

El crecimiento y división celular están altamente regulados, no obstante, una excepción notable es aquella provista por las células cancerosas, las cuales se caracterizan por tener un crecimiento y desarrollo descontrolado. Consecuentemente existe un creciente interés en la búsqueda de nuevos fármacos anticancerígenos con alta eficacia, baja toxicidad y bajos efectos colaterales.⁸⁶

Actualmente, los químicos farmacéuticos tienen un vasto portafolio de herramientas a su alcance para el descubrimiento y generación de nuevos fármacos, por ejemplo la síntesis orientada a blancos (TOS),⁸⁷ la química combinatoria (CombChem),⁸⁸ diseño de fármacos basado en fragmentos (FBDD),⁸⁹ reposicionamiento de fármacos (Repurposing-drugs) que actualmente ofrece la transición más corta de la investigación a la clínica⁹⁰ y la síntesis orientada a la diversidad (DOS),⁹¹ siendo este último enfoque de gran interés para los químicos sintéticos, ya que tradicionalmente se utiliza únicamente una pequeña fracción de las transformaciones sintéticas disponibles, planteando el reto de la búsqueda de nuevas metodologías que permitan la introducción de grupos funcionales en pocos pasos de reacción, altos rendimientos y metodologías sintéticas tolerantes a la presencia de diversos grupos funcionales como alcoholes, aminas, amidas y heterociclos,⁹² permitiendo la obtención de novedosas moléculas pequeñas biológicamente activas.

Este último enfoque, fue una de las razones principales que nos motivó a dirigir este proyecto hacia la investigación y desarrollo de una nueva estrategia sintética para la obtención de moléculas pequeñas⁹³ comenzando por la resolución del reto sintético que plantea la preparación de selenoamidas ferrocénicas y posteriormente determinar su probable actividad biológica, basados en la premisa de que el selenio es un elemento

⁸⁶ a) K. C. Bulusu, R. Guha, D. J. Mason, R. P. I. Lewis, E. Muratov, Y. K. Motamedi, M. Cokol, A. Bender, *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 2016; b) J. M. Reichert, J. B. Wegner, *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 30

⁸⁷ S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964

⁸⁸ K. K. Jain, *Drug Discov. Today* **2002**, *7*, 900

⁸⁹ a) H. Chen, X. Zhou, A. Wang, Y. Zheng, Y. Gao, J. Zhou, *Drug Discov. Today* **2015**, *20*, 105; b) D. Antonow, *Drug Discov. Today* **2010**, *15*, 801

⁹⁰ R. Würth, S. Thellung, A. Bajetto, M. Mazzanti, T. Florio, F. Barbieri, *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 190

⁹¹ a) R. Doveston, S. Marsden, A. Nelson, *Drug Discov. Today* **2014**, *19*, 813; b) W. R. J. D. Galloway, A. Isidro-Llobet, D. R. Spring, *Nat. Commun.* **2010**, *1*, 80; c) M. D. Burke, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 46

⁹² T. W. Cooper, I. Campbell, S. J. Macdonald, *Angew. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8082

⁹³ J. A. Bikker, N. Brooijmans, A. Wissner, T. Mansour, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1493

importante para múltiples procesos celulares⁹⁴ y en que varios estudios indican que los compuestos organoselenados poseen actividades anticancerígenas.⁹⁵

En investigaciones recientes, se ha demostrado una relación inversa entre los niveles séricos de selenio y el riesgo de padecer cáncer, encontrando que la ingesta de 200 µg por día de selenio a través de un suplemento alimenticio ayuda a reducir la incidencia del cáncer de próstata hasta en un 49%.⁹⁶ Bhattacharyya en el 2008, informó la reducción del tamaño de tumores andrógeno-dependientes al emplear una fuente apropiada de selenio como el ión selenito.⁹⁷ De igual manera, distintos estudios *in vivo* en una variedad de modelos de cáncer de próstata han confirmado que los compuestos que contienen selenio en su estructura inhiben el desarrollo y crecimiento de estos tumores.⁹⁸

Por otra parte, una de las principales causas de defunción en nuestro país es el Cáncer. En México, de 1990 a 2014 el porcentaje de defunciones por tumores malignos denota una marcada tendencia a incrementarse año tras año, siendo el cáncer de mama la principal causa de defunciones por neoplasia en mujeres, mientras que en los varones, es actualmente el cáncer de próstata, superando al cáncer de tráquea y pulmón.⁹⁹

Es por lo anterior, que en este capítulo nos enfocamos al estudio de la actividad biológica de las ferrocenilselenoamidas sintetizadas previamente para determinar la combinación estructural adecuada que nos permitió establecer alguna relación con la bioactividad de estos selenocarbonilos y así generar una biblioteca de compuestos que a futuro nos permita el diseño y la obtención de una molécula efectiva para el tratamiento de una patología en específico.

Para alcanzar esta meta, los selenocarbonilos **70-74** fueron evaluados, inicialmente, mediante un screening primario a una concentración 50 µM *in vitro* frente a las diferentes líneas celulares cancerosas humanas de próstata (**PC-3**), glía de sistema nervioso central (**U251**), leucemia (**K526**), colon (**HCT-15**), mama (**MCF-7**) y pulmón (**SKLU**) proporcionadas por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos de América. La citotoxicidad fue determinada utilizando el colorante de unión a proteínas sulforodamida B (SRB) en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular, como está descrito en el protocolo establecido por el NCI.¹⁰⁰ El experimento consistió en exponer a cada línea celular a un compuesto en específico de la serie a una concentración conocida, 50 µM en este caso, para observar su capacidad inhibitoria la cual se reporta como porcentaje relativo (%).

⁹⁴ a) Y. Hu, G. H. McIntosh, G. P. Young, *Curr. Pharm. Biotech.* **2012**, *13*, 165; b) F. Xing, S. Li, X. Ge, C. Wang, H. Zeng, D. Li, L. Dong, **2008**, *44*, 963

⁹⁵ V. Jamier, L. A. Ba, C. Jacob, *Cem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10920

⁹⁶ E. Szabo, *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9*, 508

⁹⁷ R. S. Bhattacharyya, B. Husbeck, D. Feldman, S. J. Knox, *Int. J. Radiant. Oncol. Biol. Phys.* **2008**, *72*, 935

⁹⁸ A. Bode, Z. Dong, *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9*, 3319

⁹⁹ a) http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx; b) R. A. González, *Evid. Med. Invest. Salud* **2015**, *8*, 5

¹⁰⁰ A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro-Wolff, M. Goodrich, H. Campbell, J. Mayo, M. Boyd, *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *38*, 757

Resultados y discusión

Con los compuestos selenocarbonílicos **70-74** en mano, estos se sometieron a un *screening primario* 50 μM frente a diversas líneas celulares cancerosas humanas descritas previamente, con el afán de determinar la probable actividad biológica de estos selenocarbonilos. Los resultados de este primer acercamiento se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13. Inhibición del crecimiento celular (%) para los compuestos **70-74**, a [50 μM] en EtOH.

Compuesto	Líneas celulares cancerosas humanas					
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
70	98.27	88.64	62.68	98.51	>100	95.7
71	>100	88.51	21.8	98.01	>100	98.04
72	92.46	75.47	41.01	96.19	>100	95.37
73	88.85	76.24	33.22	97.28	>100	95.38
74	68.76	51.46	12.4	47.72	67.75	48.17

Como se puede observar en estos datos, todos los compuestos selenocarbonílicos sometidos a este análisis muestran en general buenos porcentajes de inhibición del crecimiento celular sobre las diferentes líneas celulares cancerosas humanas utilizadas, siendo la ferrocenilselenoamida **70** el compuesto más activo. Sin embargo, no se observa una tendencia clara que nos ofrezca una pista entre las características estructurales de las ferrocenilselenoamidas y su citotoxicidad.

Para poder establecer cuáles son algunos de los aspectos estructurales de mayor influencia sobre la actividad biológica mostrada por las ferrocenilselenoamidas **70-74**, nos hemos propuesto preparar algunos análogos estructurales de la ferrocenilselenoamida **70**, por ser la más activa y sencilla estructuralmente, en primera instancia para determinar la importancia del átomo de selenio y posteriormente la influencia del grupo hidroxilo terminal de la cadena lateral alquílica (Figura 20).

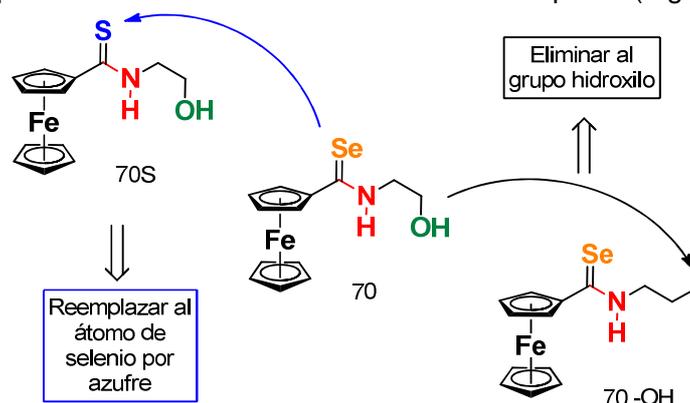
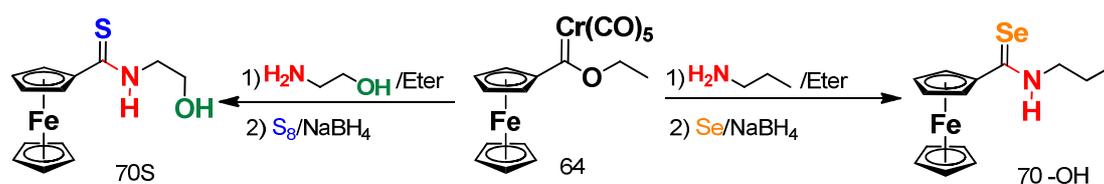


Figura 20. Modificaciones estructurales sobre la ferrocenilselenoamida **70** para determinar la importancia del átomo de selenio y del grupo hidroxilo.

Como se observa en la Figura 20, inicialmente se propone reemplazar al átomo de selenio por un átomo de azufre para determinar la influencia del calcógeno sobre la actividad biológica, por lo que para preparar al análogo azufrado de la selenoamida **70**, la tioamida **70S** (Esquema 19), pretendemos partir del etoxicarbeno de Fischer **64**, someterlo a una reacción de aminólisis utilizando etanolamina y finalmente realizar una desmetalación sulfurativa utilizando una mezcla de azufre elemental y borohidruro de sodio.⁷⁸ Cabe destacar que esta metodología ha sido desarrollada previamente por nuestro grupo de trabajo para la síntesis de tioamidas.



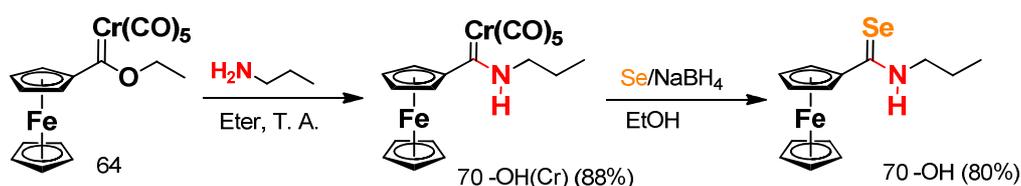
Esquema 19. Propuesta sintética para la obtención de la tioamida **70S** y la selenoamida **70-OH**.

En cuanto a la selenoamida **70 -OH**, el objetivo de su preparación radica en la evaluación de la influencia del grupo hidroxilo presente en la selenoamida **70**. De esta forma, al estar ausente el grupo hidroxilo en el análogo **70 -OH** y evaluar su actividad citotóxica podremos inferir si es un requisito estructural necesario para la actividad biológica de las ferrocenilselenoamidas o es un rasgo estructural del cual podemos prescindir.

Para la síntesis del análogo estructural de la ferrocenilselenoamida **70**, la selenoamida **70 -OH**, se pretende seguir una ruta sintética análoga a la descrita anteriormente para los compuestos **70-74**, únicamente cambiando el uso de un aminoalcohol en la etapa de aminólisis por propilamina (Esquema 19) y una vez obtenido el aminocarbeno correspondiente, someterlo a una reacción de desmetalación seleniurativa utilizando una mezcla de selenio elemental y borohidruro de sodio en etanol.

Para iniciar con nuestra propuesta sintética para la preparación de los análogos **70S** y **70 -OH**, en ambos casos es necesario preparar al ferroceniletoxicarbeno de Fischer **64** como material de partida (Esquema 13). Con este complejo en mano, una parte se sometió a una reacción de aminólisis con etanolamina bajo las condiciones descritas previamente por nuestro grupo de trabajo (Esquema 14),⁸⁰ logrando obtener el aminocarbeno de Fischer **65** en quince minutos de reacción y un rendimiento del 91% y posteriormente se sometió a una reacción de desmetalación sulfurativa utilizando azufre elemental y borohidruro de sodio en etanol durante una hora bajo las condiciones descritas previamente por nuestro grupo de trabajo.⁷⁸ Al término de la reacción se logró aislar y purificar un sólido de color naranja con un rendimiento del 91% y su caracterización espectroscópica arrojó resultados idénticos a los reportados en la literatura.⁷⁸

La otra parte del ferroceniletoxicarbena de Fischer **64**, se sometió a una reacción de aminólisis utilizando propilamina para generar el correspondiente aminocarbena de Fischer **70 -OH(Cr)** bajo las condiciones descritas previamente por nuestro grupo de trabajo,⁸⁰ logrando obtener este complejo en veinte minutos de reacción y un rendimiento del 88% y posteriormente se sometió a una reacción de desmetalación seleniurativa utilizando selenio elemental y borohidruro de sodio en etanol durante una hora, bajo las condiciones descritas anteriormente para la síntesis de selenoamidas. Al término de la reacción se logró aislar y purificar un sólido de color naranja con un rendimiento del 80%. Vale la pena mencionar que hasta nuestro mejor conocimiento, la selenoamida **70 -OH** no ha sido reportada previamente en la literatura (Esquema 20).

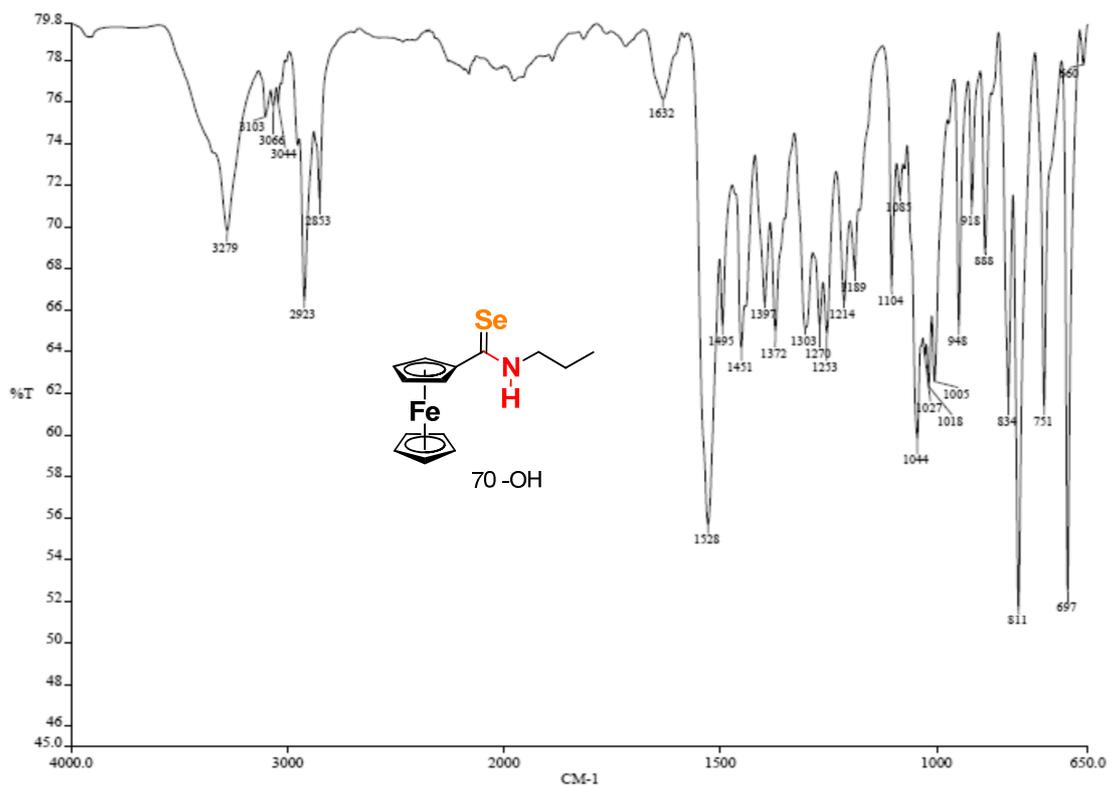


Esquema 20. Síntesis de la ferrocenilselenoamida **70 -OH**

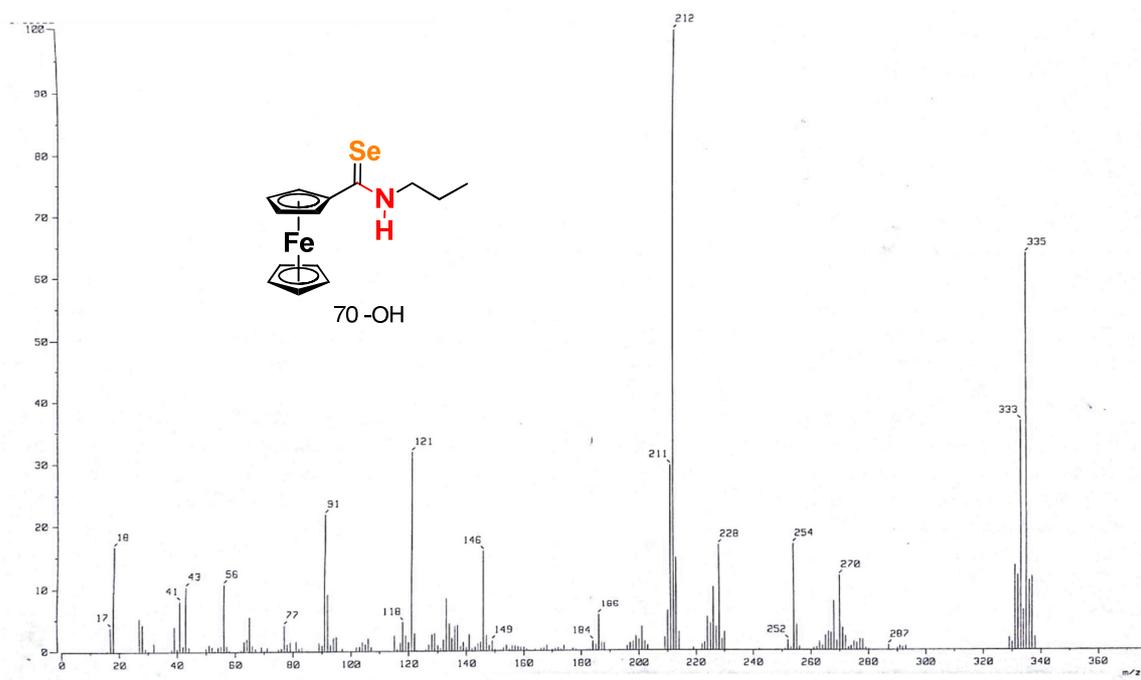
Al igual que sus análogos selenados **70-74**, la ferrocenilselenoamida **70 -OH** fue caracterizada totalmente por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas convencionales (IR, EM IE y HRMS y RMN ¹H y ¹³C) y los datos obtenidos se describen a continuación:

En el espectro de IR de **70 -OH** (Espectro 9), se observa una banda de absorción alrededor de 3279 cm⁻¹ correspondiente a la vibración tensión ν(N-H) que es típica para este tipo de derivados. Asimismo, podemos apreciar cerca de 1528 cm⁻¹ la señal correspondiente a la vibración del doble enlace HN-C=Se del fragmento selenoamida.

En el espectro de masas por impacto electrónico de **70 -OH** (Espectro 10), se observa el ión molecular M⁺ = 335 *m/z* que concuerda con el peso molecular esperado para este compuesto, adicionalmente se encuentra en 254 *m/z* el ión fragmento producido por la pérdida de [M⁺-81] debido a la eliminación de seleniuro de hidrógeno y finalmente el pico base del espectro se localiza en 212 *m/z* que es un fragmento común en el patrón de fragmentación de las ferrocenilselenoamidas y que se atribuye a la formación de [FcCNH⁺].

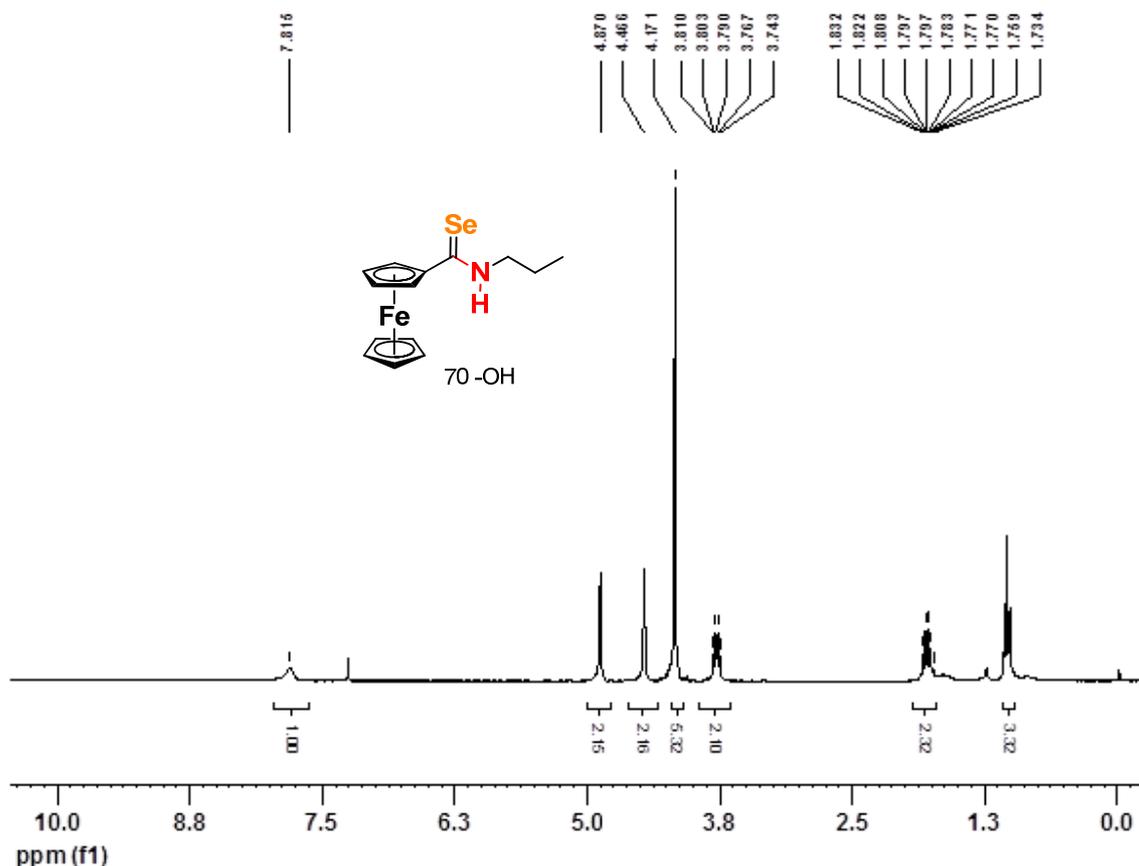


Espectro 9. Espectro IR de la ferrocenilselenoamida **70 -OH** (KBr).



Espectro 10. Espectro EM (IE) de de la ferrocenilselenoamida **70 -OH**.

Por otro lado, en lo que respecta al análisis por RMN ^1H del compuesto **70-OH** (Espectro 11), se observa un corrimiento importante para la señal N-H del fragmento selenoamida ubicada en 7.82 ppm, la cual en sus análogos hidroxilados (**70-74**) se ubica alrededor de 8.25 a 8.8 ppm, lo que nos confirma que en solución se están generando interacciones inter o intramoleculares del tipo enlace de hidrógeno en estos derivados, provocando la desprotección del átomo de hidrógeno de las diferentes selenoamidas, desplazando su señal a campos bajos (Figura 21). Hacia campos altos, observamos un patrón característico de un ferroceno monosustituido, encontrando las señales correspondientes al ciclopentadienilo mosustituido alrededor de 4.90 y 4.48 ppm para los hidrógenos 2, 5 y 3,4 respectivamente y cerca de 4.19 un singulete que integra para 5 hidrógenos pertenecientes al ciclopentadienilo no sustituido del fragmento ferrocénico. Por último, observamos un cuadruplete en 3.80 ppm asignado al metileno base de nitrógeno (N-CH_2), cerca de 1.81 ppm se ubica un multiplete correspondiente al metileno de la cadena lateral alquílica y finalmente aparece un triplete ubicado en 1.06 ppm del metilo terminal de la cadena lateral alquílica.



Espectro 11. Espectro RMN ^1H de la ferrocenilselenoamida **70-OH** (CDCl_3 , 300 MHz).

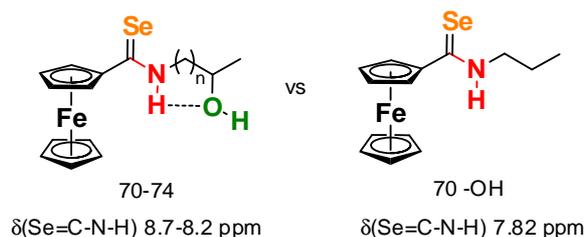
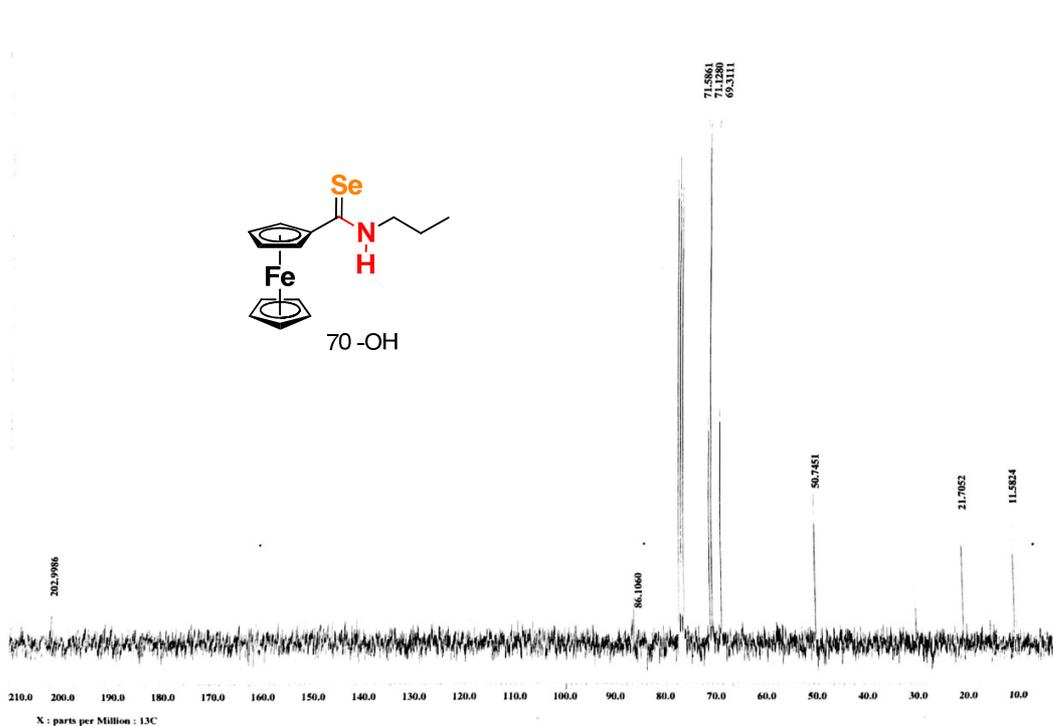


Figura 21. Probable interacción del tipo enlace de hidrógeno que explica el desplazamiento de la señal de Se=C-N-H.

Finalmente, en la RMN ^{13}C logramos apreciar en 203.0 ppm la señal correspondiente al selenocarbonilo, la cual se comporta de manera muy similar al resto de los selenocarbonilos sintetizados hasta el momento. Cerca de 86.1 ppm se encuentra la señal asignada al átomo de carbono *ipso* (C_{ipso}) del anillo mosustituido del fragmento ferrocénico. En 71.6 y 69.3 se encuentran las señales atribuidas a los átomos de carbono ciclopentadienilo sustituido (CH) C2, C5 y C3, C4 respectivamente y en 71.1 ppm la señal correspondiente al anillo ciclopentadienilo no sustituido del fragmento ferrocénico. Hacia campos bajos, en la zona de los alifáticos, se observan tres señales correspondientes a la cadena lateral alquílica ubicadas en 50.7, 21.7 y 11.6 ppm asignadas al metileno unido directamente al átomo de nitrógeno de la selenoamida y para el metileno y metilo terminal respectivamente (Espectro 12).



Espectro 12. Espectro RMN ^{13}C de la ferrocenilselenoamida **70 -OH** (CDCl_3 , 75 MHz).

Una vez preparados y caracterizados los análogos estructurales de la selenoamida **70**, los compuestos **70S** y **70 -OH**, se sometieron a un *screening primario* 50 μM frente a diversas líneas celulares cancerosas humanas descritas previamente, con el propósito de determinar la importancia del átomo de selenio y el grupo hidroxilo en la actividad biológica que presentan estas moléculas. Los resultados de este análisis se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14. Inhibición del crecimiento celular (%) para los compuestos **70**, **70S** y **70 -OH**, 50 μM en EtOH.

Compuesto	Líneas celulares cancerosas humanas					
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
70	98.27	88.64	62.68	98.51	>100	95.7
70S	<0	<0	<0	<0	41.32	<0
70 -OH	<0	40.85	63.17	<0	81.96	84.49

Los resultados del porcentaje de inhibición del crecimiento celular de las diferentes cepas utilizadas, demuestran que la presencia del átomo de selenio es absolutamente necesaria, ya que cuando este átomo es reemplazado por un átomo de azufre como en el compuesto **70S**, la actividad citotóxica desaparece, obteniendo una actividad mínima únicamente sobre la línea celular cancerosa humana de mama (MCF-7) con un 41.23% (Tabla 14).

Para obtener mayor información acerca de los fragmentos clave responsables de la actividad citotóxica, evaluamos el papel del grupo hidroxilo en la inhibición del crecimiento celular utilizando el compuesto **70 -OH**, el cual carece del grupo hidroxilo terminal en su estructura. Los resultados de la actividad citotóxica de este derivado comparados con aquellos obtenidos para la selenoamida **70**, revelan que el grupo hidroxilo es muy importante para la actividad citotóxica, ya que cuando este grupo no está presente se observa una pérdida significativa de la citotoxicidad, lo que significa que probablemente el grupo hidroxilo permite una interacción específica con su blanco biomolecular. Para apreciar de manera más sencilla las diferencias en la actividad biológica entre estos derivados, decidimos graficar los resultados en la Figura 22.

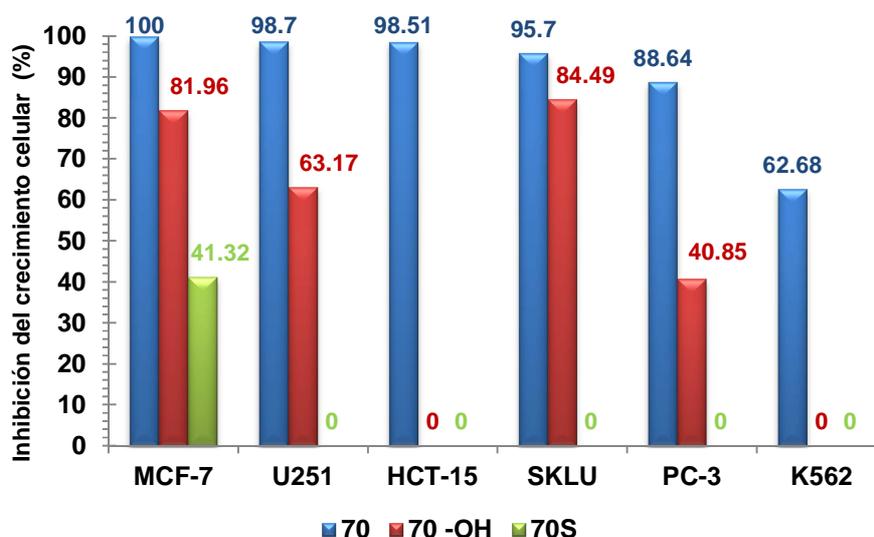


Figura 22. Efecto del átomo de selenio y el grupo hidroxilo en la bioactividad.

Para racionalizar efectivamente la influencia de la cadena lateral alquílica y el posible efecto estérico producido por el grupo alquilo o fenilo y considerando que la información obtenida del porcentaje de inhibición del crecimiento celular no es clara (Tabla 13), decidimos determinar la concentración inhibitoria media (CI_{50}) de la familia **70-74**, la cual es definida por el Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos como la concentración de sustancia capaz de generar la inhibición de una o varias funciones biológicas al 50% de los organismos utilizados en pruebas de laboratorio, bajo condiciones controladas. Para determinar la CI_{50} de estas moléculas, se utilizó el protocolo establecido por el INC de los Estados Unidos empleando el colorante de unión a proteínas suforodamida B^{100} y únicamente se determinó sobre las líneas celulares cancerosas humanas MCF-7, HCT-15 y U251 por ser aquellas en las que se obtuvieron los porcentajes de inhibición más altos en el *screening primario* 50 μM . Los resultados de este procedimiento se resumen en la Tabla 15 y adicionalmente se incluyen los valores obtenidos para Tamoxifeno y Cisplatino como fármacos de referencia, los cuales son utilizados actualmente en la terapia contra diversos tipos de cáncer.

Tabla 15. CI_{50} (μM) para los compuestos **70-74** a 48 h en EtOH.

Compuesto/Cepa	U251	HCT-15	MCF-7
70	7.24±0.5	4.48±0.09	4.58±0.4
71	7.78±0.4	11.65±1.0	13.62±1.2
72	7.52±0.3	10.99±1.0	12.69±0.9
73	7.15±0.5	11.25±1.1	9.87±0.6
74	38.47±1.6	32.58±3.0	37.28±2.8
Tamoxifeno	13.63±1.3	13.3±1.1	12.78±1.1
Cisplatino	9.5±0.7	13.5±0.7	25.8±2.3

Analizando estos resultados, podemos observar que el compuesto **70** es el más activo de la serie, con valores cercanos a $4.5 \mu\text{M}$ hacia la línea celular cancerosa de glioblastoma mamario (MCF-7) y adenocarcinoma colorectal (HCT-15). Una comparación entre los compuestos **70**, **71** y **72**, los cuales difieren en el tamaño de la cadena lateral alquílica, indica que al aumentar el tamaño de dicha cadena, la actividad biológica disminuye (Figura 22).

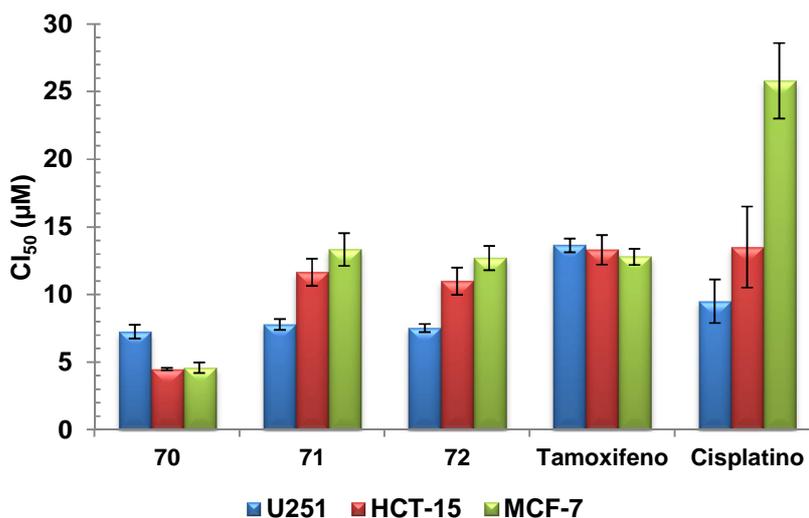


Figura 22. CI_{50} (μM) para los compuestos **70-72** a 48 h en EtOH.

Por otra parte, los sustituyentes sobre la cadena lateral alquílica disminuyen drásticamente la actividad citotóxica (Figura 23), ya que en general al comparar la CI_{50} del compuesto **70**, el cual no tiene ningún sustituyente sobre la cadena lateral alquílica, contra los compuestos **73** y **74**, los cuales se encuentran sustituidos sobre dicha cadena con un grupo metilo ($R = -\text{CH}_3$) y un grupo fenilo ($R = -\text{Ph}$) respectivamente, observamos una pérdida en la actividad biológica ejercida por estos compuestos. Específicamente, al analizar los resultados obtenidos sobre la línea celular cancerosa MCF-7, el compuesto **70** exhibe una CI_{50} cercana a $4.5 \mu\text{M}$, la cual se incrementa a $9.87 \mu\text{M}$ para el compuesto **73** y hasta $37.28 \mu\text{M}$ para el compuesto **74** (Figura 22), por lo que podemos inferir que sustituyentes voluminosos sobre la cadena lateral alquílica de las ferrocenilselenoamidas incrementarían el valor de la CI_{50} , lo que se ve reflejado en un detrimento de la actividad biológica.

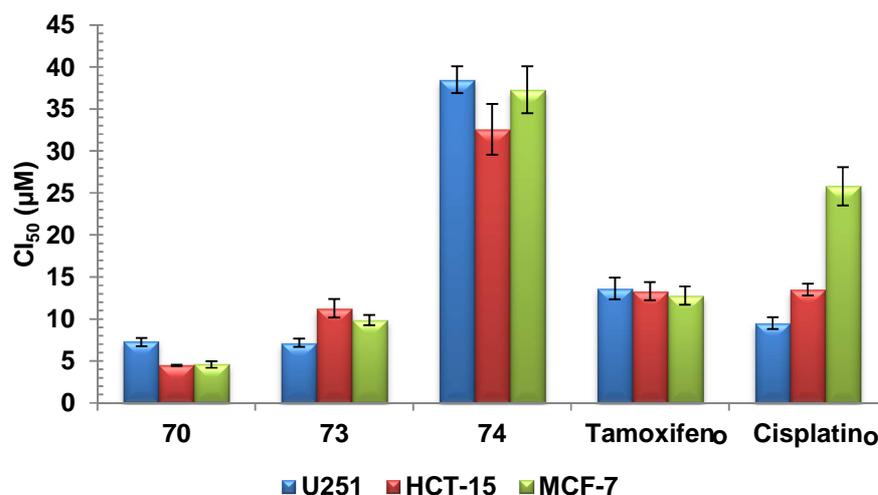


Figura 23. CI_{50} (μM) para los compuestos **70**, **73** y **74** a 48 h en EtOH.

Tomando en cuenta los resultados de esta etapa, podemos proponer al compuesto **70** como el compuesto líder de la serie, ya que es el que mejores valores de CI_{50} muestra frente a las tres líneas celulares cancerosas utilizadas, incluso comparado con los fármacos de referencia Tamoxifeno y Cisplatino.

Como nosotros sugerimos anteriormente, el diseño molecular de estas ferrocenilselenoamidas biológicamente activas, fue propuesto considerando la posibilidad de poder efectuar una interacción débil del tipo enlace de hidrógeno, la cual pudiera otorgar ventajas en su comportamiento fisicoquímico al generar un equilibrio entre una conformación cerrada, incrementando su carácter lipofílico permitiendo su paso a través de la membrana celular y una conformación abierta, exponiendo los grupos polares al medio incrementando su solubilidad acuosa (Esquema 14).⁷⁷

Sin embargo, como se describió anteriormente en el análisis de la estructura molecular de la selenoamida **70**, el enlace de hidrógeno en el estado sólido es intermolecular en lugar de intramolecular; no obstante, los estudios citotóxicos se realizan en solución y tomando en cuenta que en la estructura general de las selenoamidas **70-74** existen dos grupos funcionales diferentes (NH y OH) capaces de efectuar una interacción del tipo enlace de hidrógeno, nos proponemos evaluar en primera instancia su importancia en la actividad biológica sintetizando por separado los derivados metilados de cada grupo funcional, los cuales restringen el número de interacciones intramoleculares posibles (Figura 24) y de ser factible, posteriormente evaluar la naturaleza del enlace de hidrógeno (inter- o intramolecular) que predomina en solución mediante un estudio fisicoquímico.

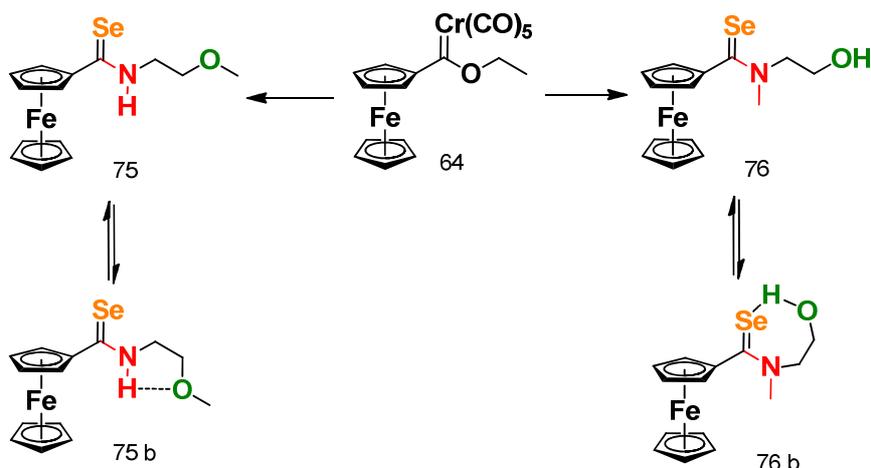
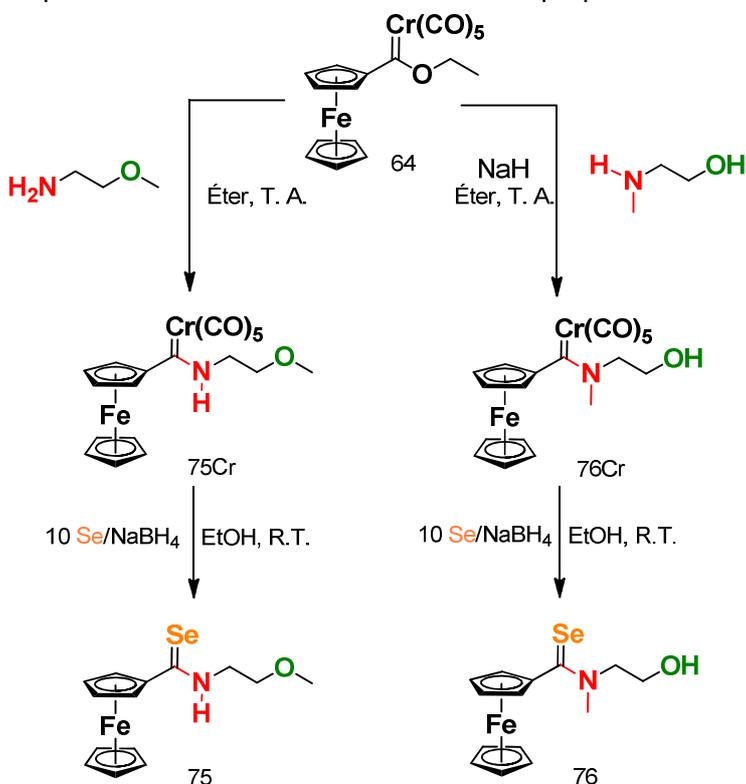


Figura 24. Propuesta de metilaciones y restricción de interacciones intermoleculares.

Para lograr obtener las selenoamidas metiladas **75** y **76**, se propone llevar a cabo la secuencia sintética establecida en el Esquema 21, utilizando como material de partida al etoxiferrocenil carbeno de Fischer **64**, el cual se someterá a una reacción de aminólisis con la 2-etoxietanamina y la 2-(*N*-metilamino)etanol respectivamente para la obtención de los aminocarbenos **75Cr** y **76Cr**, finalmente se emplearán estos complejos en una reacción de desmetalación seleniurativa utilizando selenio elemental y borohidruro de sodio en etanol para la obtención de las selenoamidas propuestas.



Esquema 21. Propuesta sintética para la obtención de las selenoamidas **75** y **76**.

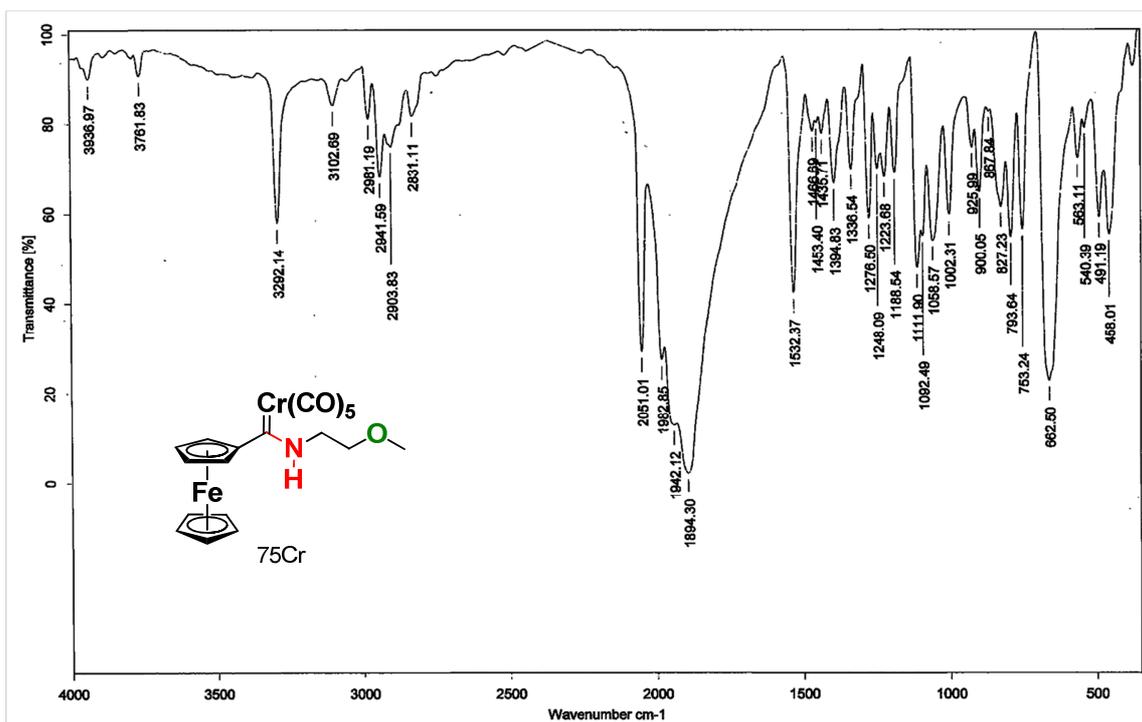
Inicialmente, se llevó a cabo la síntesis del aminocarbeneo **75Cr**, la cual ocurrió sin complicación, utilizando éter como disolvente a temperatura ambiente bajo agitación constante y atmosfera inerte durante 20 minutos para obtener el complejo deseado en un rendimiento prácticamente cuantitativo (>99%), tras su purificación por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y diferentes mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente.

Sin embargo, la síntesis del complejo **76Cr** fue un tanto complicada debido a la naturaleza de la amina utilizada en esta reacción de aminólisis. El uso de aminas secundarias en este tipo de reacciones implica un incremento elevado en el tiempo de reacción, lo cual generalmente provoca una descomposición del etoxicarbeneo inicial, subproductos no deseados o incluso que no ocurra la reacción. Para favorecer esta transformación, se añadió hidruro de sodio (NaH) a la mezcla de reacción que está conformada por el etoxicarbeneo de Fischer **64** y el 2-(*N*-metilamino)etanol en éter etílico. Esta mezcla se mantuvo bajo agitación constante y atmósfera inerte por 48 horas para obtener el complejo deseado en 37% de rendimiento. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y diferentes mezclas de hexano y acetato de etilo como eluyente.

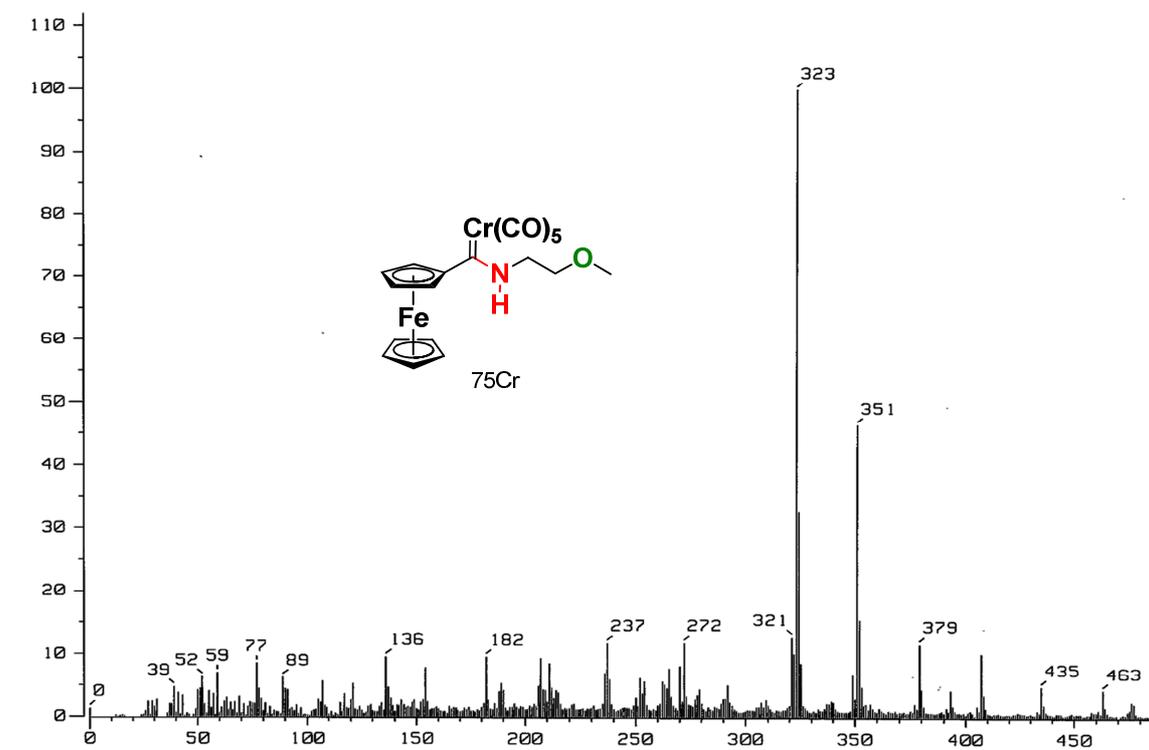
Una vez aislados ambos complejos, se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas convencionales mostrando señales muy parecidas al resto de los aminocarbeneos descritos anteriormente. Cabe señalar que hasta nuestro mejor conocimiento ambos complejos no se encuentran descritos previamente en la literatura y a manera de ejemplo se describirá la caracterización espectroscópica del complejo **75Cr**.

En el espectro de IR del compuesto **75Cr** (Espectro 13), se observa una banda de absorción alrededor de 3293 cm^{-1} correspondiente a la vibración tensión $\nu(\text{N-H})$ que es típica para este tipo de derivado. Asimismo, podemos apreciar cerca de 2051, 1982, 1942 y 1894 cm^{-1} las señales correspondientes a la vibración de los carbonilos metálicos $\nu(\text{Cr-CO})$ característica de este tipo de complejos

En lo que respecta a la espectrometría de masas del complejo **75Cr** obtenido mediante la técnica FAB⁺ (Espectro 14), podemos observar un pico en 463 m/z correspondiente al ión molecular [M⁺], el cual concuerda con el peso molecular esperado para este compuesto. Posteriormente, se observan cinco pérdidas sucesivas de 28 m/z que corresponden a los cinco carbonilos metálicos, que es un patrón característico para los complejos aminocarbeneos de Fischer. Tras la pérdida completa de los carbonilos metálicos, se obtiene el ion más estable, el cual coincide con el pico base de este espectro (323 m/z [M⁺-5CO]).

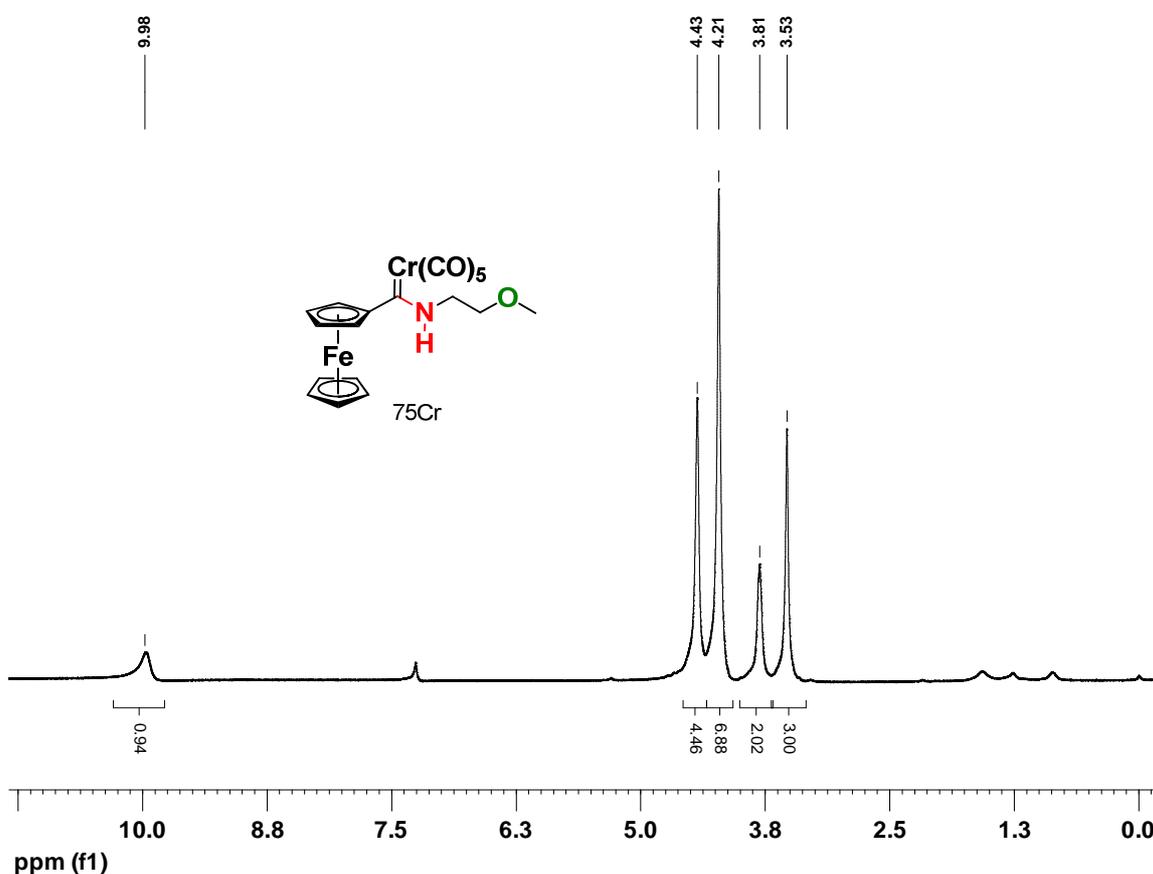


Espectro 13. Espectro IR del aminocarbeno de Fischer **75Cr** (KBr).



Espectro 14. Espectro EM (FAB⁺) de la ferrocenilselenoamida **75Cr**.

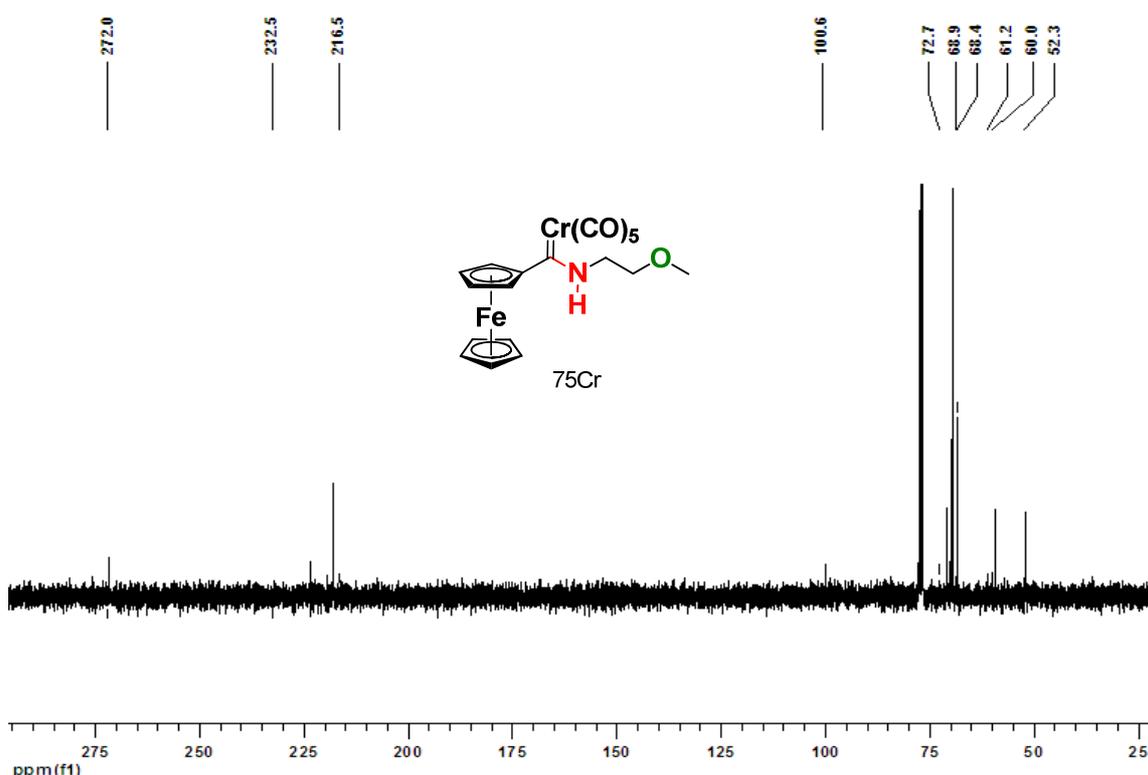
Por otra parte, el análisis de la espectroscopía por RMN ^1H del complejo aminocarbeno de Fischer **75Cr** (Espectro 15) revela una señal simple alrededor de 3.53 ppm que integra para tres hidrógenos correspondientes al metilo del grupo metoxilo de la cadena lateral alquílica, de esta misma cadena, se genera una señal simple en 3.81 ppm que integra para 2 protones asignados al metileno base de nitrógeno (-N-CH₂-) y en lo que respecta al metileno base de oxígeno (-O-CH₂-), su señal se encuentra traslapada junto con las señales correspondientes para los átomos de hidrógeno del anillo ciclopentadienilo no sustituido (H-Cp) en una señal múltiple que integra para siete protones. Alrededor de 4.43 se aprecia una señal doble asignada a las señales traslapadas de los protones del ciclopentadienilo monosustituido (H₂, H₅ y H₃, H₄) y finalmente en 9.9 ppm se localiza un singulete asignado al átomo de hidrógeno del grupo amino.



Espectro 15. Espectro RMN ^1H del complejo aminocarbeno de Fischer **75Cr** (CDCl_3 , 300 MHz).

Finalmente, en lo que respecta al análisis de RMN ^{13}C del compuesto **75Cr** (Espectro 16) este presenta en campos altos la señal correspondiente al metileno base de nitrógeno (-N-CH₂-) de la cadena lateral alquílica en aproximadamente 52.3 ppm, en esta misma zona cerca de 60.0 ppm se puede apreciar la señal correspondiente al átomo de carbono del grupo metoxilo, de la cual se encuentra próxima la señal debida a los átomos

de carbono del anillo ciclopentadienilo no sustituido del fragmento ferrocénico. Alrededor de 68.4 ppm se observa la señal asignada al metileno base de oxígeno (-O-CH₂-) de la cadena lateral alquílica, en 68.9 y 72.7 ppm se aprecian las señales debidas a los átomos de carbono del anillo ciclopentadienilo monosustituido del fragmento ferrocénico (C₂, C₅ y C₃, C₄) y finalmente una señal en 100.6 ppm correspondiente al átomo de carbono_{ipso}. Por último, hacia campos bajos podemos observar las señales características para un aminocarbeno de Fischer, en 216.5 ppm y 232.5 ppm se ubican las señales correspondientes a los carbonilos metálicos unidos directamente al centro metálico en disposición ecuatorial y axial respectivamente y finalmente en 272.0 ppm se observa la señal característica del carbono carbénico.

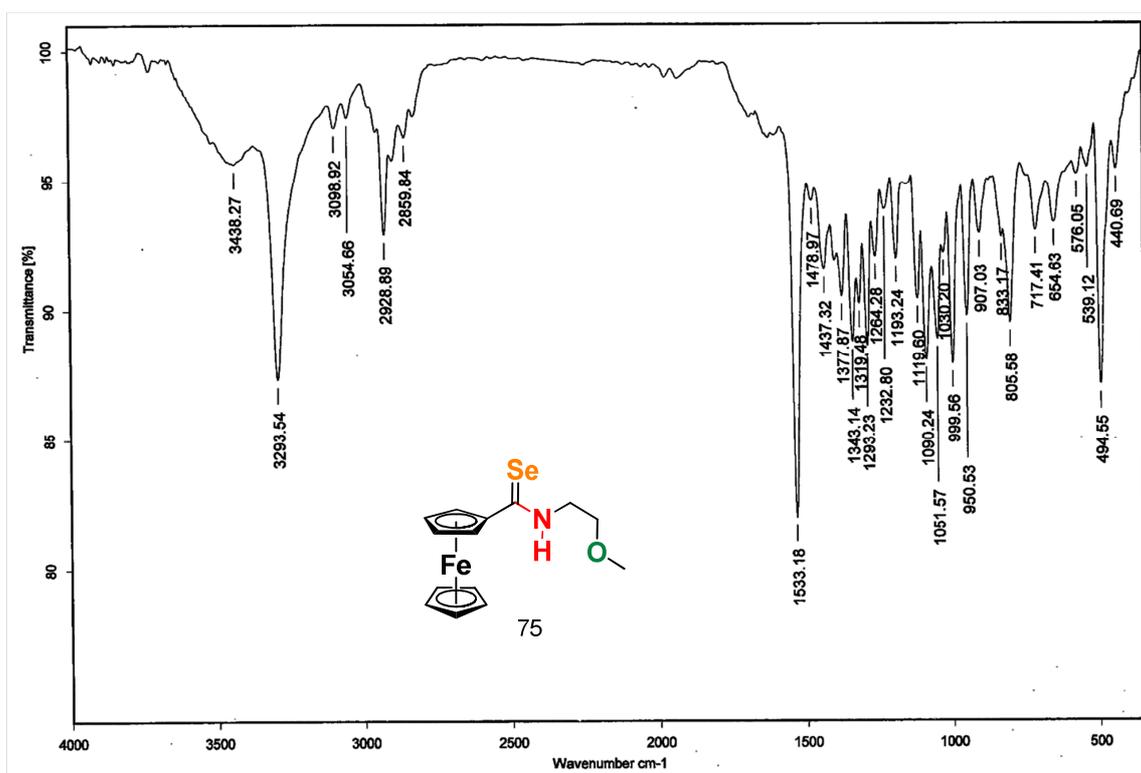


Espectro 16. Espectro RMN ¹³C del complejo aminocarbeno de Fischer **75Cr** (CDCl₃, 75 MHz).

Una vez caracterizados plenamente los complejos **75Cr** y **76Cr**, estos se utilizaron en una reacción de desmetalación seleniurativa, como se planteó en el Esquema 21, utilizando una mezcla de selenio elemental y borohidruro de sodio en etanol a temperatura ambiente, atmósfera inerte y bajo agitación constante. Esta reacción, al igual que todas las realizadas en este trabajo, se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (TLC) y tras 30 minutos de reacción se determinó que en ambos casos se había completado la transformación generando las selenoamidas **75** y **76** en un rendimiento del 97% y 46% respectivamente, tras su purificación mediante cromatografía en columna.

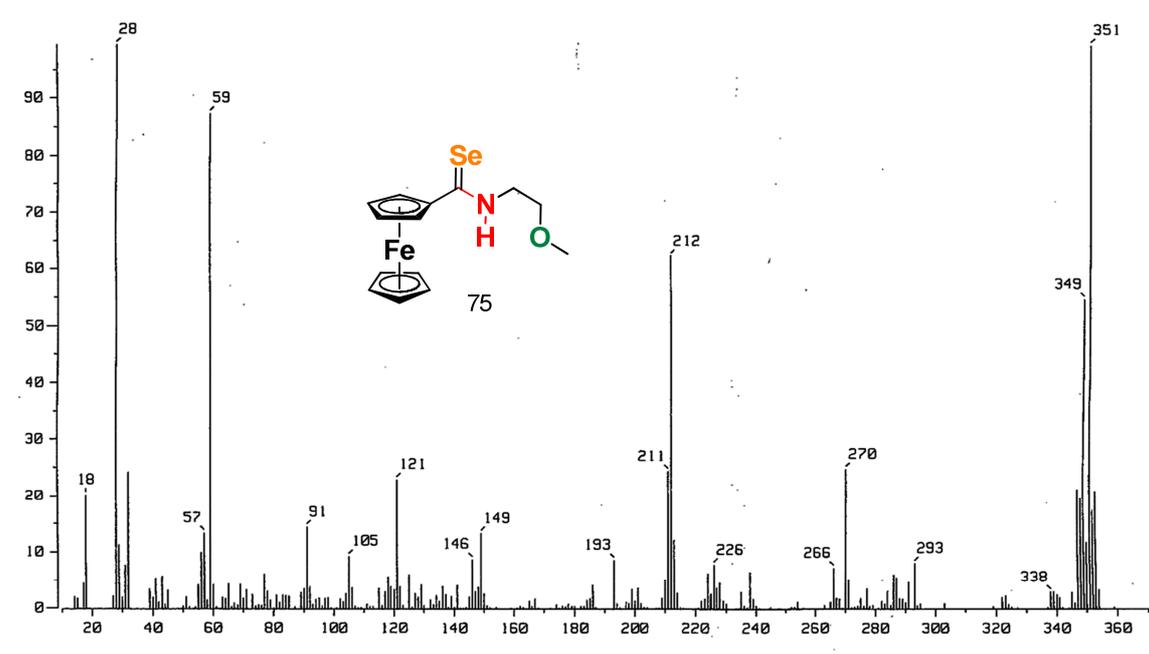
Estas nuevas selenoamidas se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM IE y HRMS y RMN ^1H y ^{13}C), arrojando resultados muy similares a los obtenidos para las selenoamidas descritas anteriormente y a manera de ejemplo se describirá la espectroscopía correspondiente al compuesto selenocarbonílico **75**.

En el espectro de IR del compuesto **75** (Espectro 17), se observa una banda de absorción alrededor de 3284 cm^{-1} correspondiente a la vibración tensión $\nu(\text{N-H})$ que es típica para este tipo de derivado. Asimismo, podemos apreciar cerca de 1533 cm^{-1} la señal correspondiente a la vibración del doble enlace HN-C=Se del fragmento selenoamida.

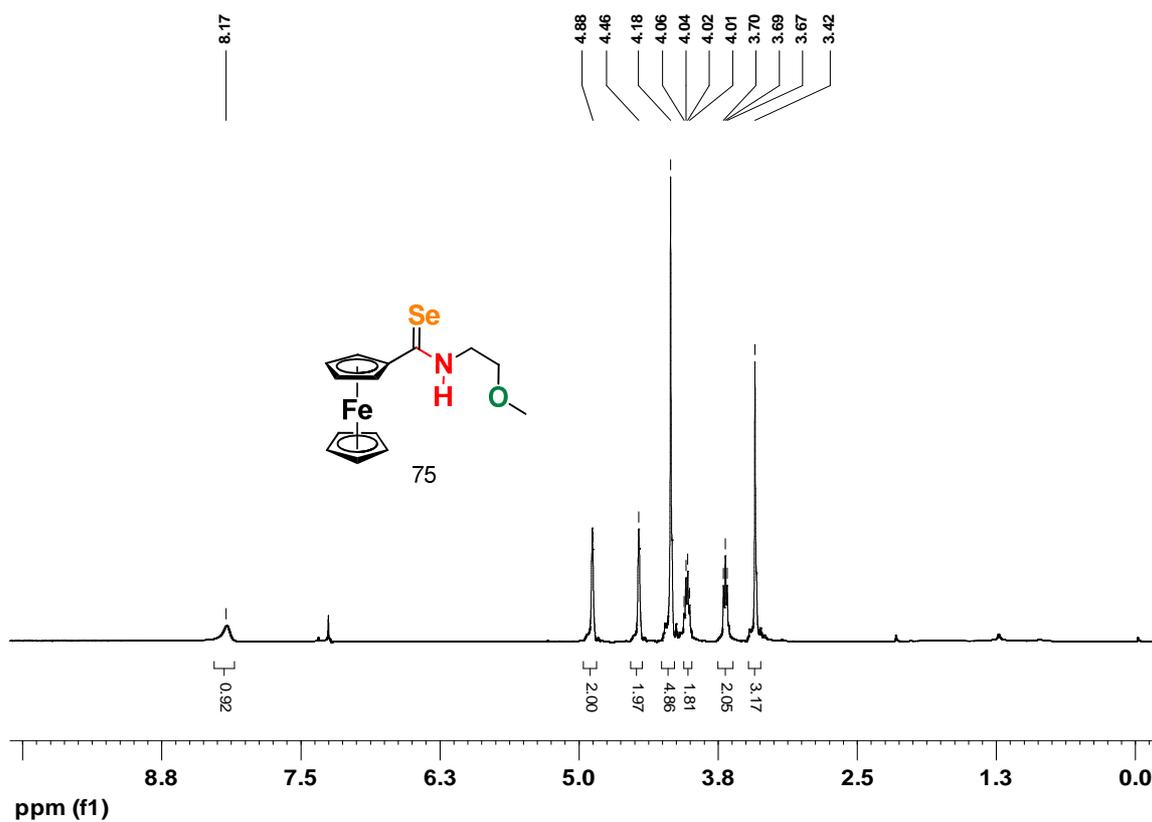


Espectro 17. Espectro IR de la ferrocenilselenoamida **75** (KBr).

En el espectro de masas por impacto electrónico de la selenoamida **75** (Espectro 18), se observa el ión molecular $\text{M}^+ = 351\text{ m/z}$ que concuerda con el peso molecular esperado para este compuesto, adicionalmente se encuentra en 270 m/z , el ión fragmento producido por la pérdida de $[\text{M}^+-81]$, debido a la eliminación de seleniuro de hidrógeno y finalmente se localiza en 212 m/z un pico que representa un fragmento común en el patrón de fragmentación de las ferrocenilselenoamidas y que se atribuye a la formación de $[\text{FcCNH}^+]$.

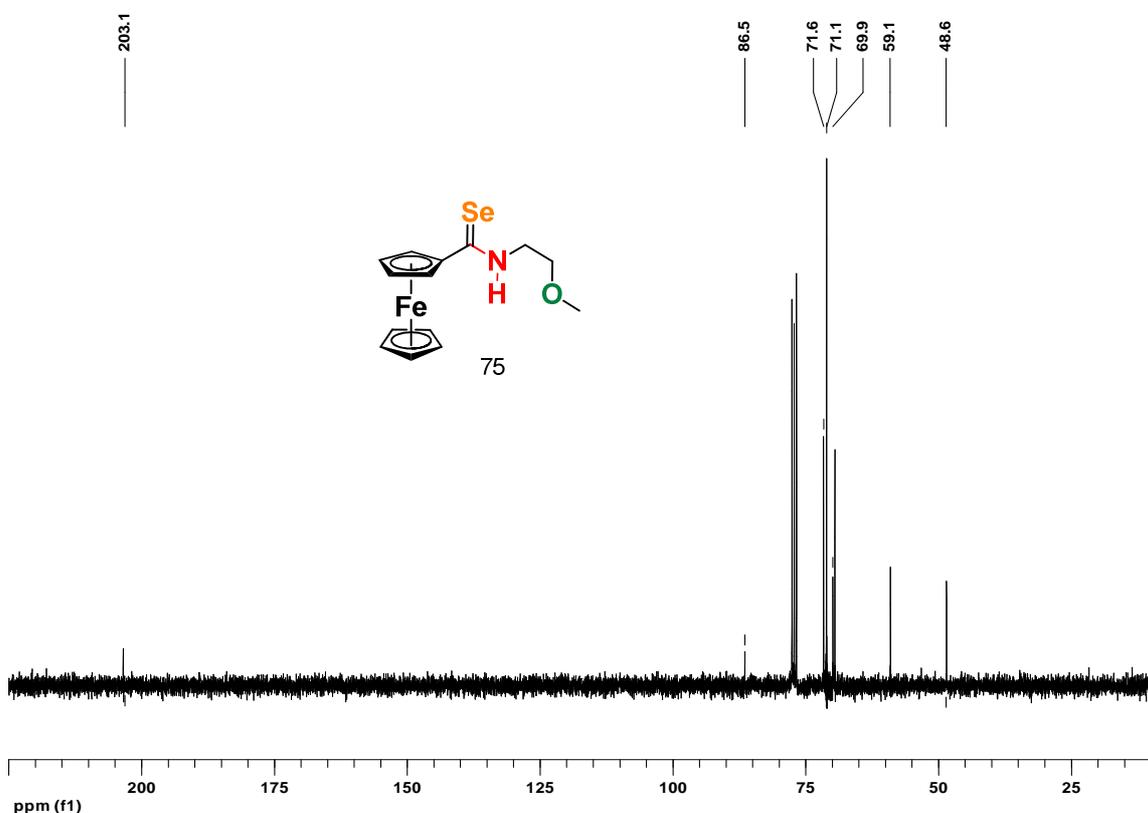


Espectro 18. Espectro EM (IE) de la ferrocenilselenoamida **75**.



Espectro 19. Espectro RMN ¹H de la ferrocenilselenoamida **75** (CDCl₃, 300 MHz).

Por otro lado, en lo que respecta al análisis por RMN ^1H del compuesto **75** (Espectro 19), podemos observar en campos bajos un singlete en 8.17 ppm que integra para un átomo de hidrógeno que corresponde al fragmento N-H de esta molécula. Hacia campos altos, en 4.88 ppm y 4.46 ppm se encuentran dos singletes que integran para 2 átomos de hidrógeno, respectivamente asignados al anillo ciclopentadienilo monosustituido y 4.18 ppm la señal correspondiente a los átomos de hidrógeno del anillo ciclopentadienilo no sustituido del fragmento ferrocénico. Finalmente, en lo que respecta a las señales generadas por la cadena lateral alquílica, podemos encontrar en 4.01 ppm y 3.69 ppm dos multipletes que integran para dos protones, cada uno asignados a los metilenos base de oxígeno y nitrógeno respectivamente ($-\text{O}-\text{CH}_2-$ y $-\text{N}-\text{CH}_2-$) y por último un singlete que integra para tres átomos de hidrogeno atribuidosal grupo metoxilo de esta molécula.



Espectro 20. Espectro RMN ^{13}C de la ferrocenilselenoamida **75** (CDCl_3 , 75 MHz).

Finalmente, en la RMN ^{13}C (Espectro 20) logramos apreciar en 203.1 ppm la señal correspondiente al selenocarbonilo ($\text{Se}=\text{C}$), la cual se comporta de manera muy similar al resto de los selenocarbonilos sintetizados hasta el momento. Cerca de 86.5 ppm se encuentra la señal asignada al átomo de carbono *ipso* (C_{ipso}) del anillo monosustituido del fragmento ferrocénico. En 71.6 y 69.9 se encuentran las señales atribuidas a los átomos de carbono ciclopentadienilo sustituido (C_2 , C_5 y C_3 , C_4 respectivamente) y en 71.1 ppm la señal correspondiente al anillo ciclopentadienilo no sustituido del fragmento ferrocénico. Hacia campos bajos, en la zona de los alifáticos, se

observan tres señales correspondientes a la cadena lateral alquílica ubicadas en 69.9, 59.1 y 48.6 ppm asignadas al grupo metoxilo, el metileno base de oxígeno y el metileno base de nitrógeno, respectivamente.

Una vez preparados y caracterizados los análogos metilados de la selenoamida **70**, los compuestos **75** y **76**, se sometieron a un estudio de actividad biológica para determinar directamente la concentración inhibitoria media de estos derivados frente a las líneas celulares cancerosas seleccionadas previamente, todo esto con el objetivo de determinar la importancia del átomo de hidrógeno unido al fragmento selenoamida y el del grupo hidroxilo en la actividad biológica que presentan estas novedosas moléculas. Los resultados de este análisis se resumen en la Tabla 16.

Tabla 16. CI_{50} (μM) para los compuestos **70**, **75** y **76** a 48 h en EtOH.

Compuesto/Cepa	U251	HCT-15	MCF-7
70	7.24±0.5	4.48±0.09	4.58±0.4
75	6.8±0.2	9.14±0.44	9.44±0.29
76	25.17±0.88	35.62±3.0	40.64±3.5
Tamoxifeno	13.63±1.3	13.3±1.1	12.78±1.1
Cisplatino	9.5±0.7	13.5±0.7	25.8±2.3

El análisis de la CI_{50} de las selenoamidas **75** y **76** revela características estructurales importantes necesarias para la bioactividad que muestran estas moléculas. Como podemos observar los resultados obtenidos para la selenoamida **75** son muy cercanos a los correspondientes a la selenoamida líder (**70**), en específico para la línea celular cancerosa U251, siendo menor su actividad en el caso de las líneas MCF-7 y HCT-15 (Figura 25). Sin embargo, la actividad biológica determinada para la selenoamida **76** es más baja que la observada para las selenoamidas **70** y **75** en todas las líneas celulares cancerosas humanas utilizadas (Figura 25).

Del análisis de los resultados anteriores, podemos inferir que la presencia del átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de la función selenoamida es un parámetro estructural sumamente importante para ejercer una buena actividad citotóxica. Por otro lado, la presencia del átomo de hidrógeno sobre el grupo hidroxilo no es tan importante, ya que su ausencia no modifica abruptamente la respuesta biológica de estos derivados, incluso, dependiendo del fragmento unido a este heteroátomo podría modificarse la respuesta, incrementando su actividad o generando selectividad.

En este contexto, también podemos afirmar que, de existir, la interacción intramolecular del tipo enlace de hidrógeno más importante sería aquella que se da entre el átomo de hidrógeno del fragmento selenoamida y funcionando como aceptor del enlace de hidrógeno el átomo de oxígeno de la cadena lateral alquílica como se establece en la Figura 24 en la molécula **75b**.

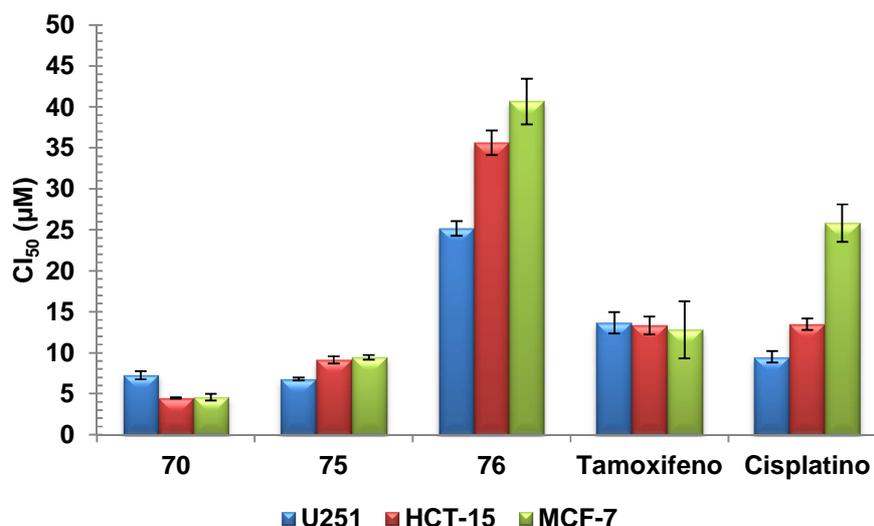


Figura 25. CI_{50} (μM) para los compuestos **70**, **75** y **76** a 48 h en EtOH.

Una vez determinada la importancia del átomo de hidrógeno en la bioactividad de estas moléculas, se decidió establecer la naturaleza del enlace de hidrógeno intra- o intermolecular que podrían generar estas moléculas en solución.

Al hacer una revisión en la literatura para encontrar un método experimental que nos permita evaluar este tipo de interacciones en solución, observamos que se han estudiado las fuerzas que determinan las estructuras de las proteínas examinando como el balance entre un número pequeño de interacciones no covalentes influyen las conformaciones en solución de moléculas pequeñas,¹⁰¹ así, se han descrito los efectos directos en la conformación de un enlace de hidrógeno intramolecular N-H al evaluar la dependencia del desplazamiento químico del hidrógeno de la amida con el cambio de la temperatura, de esta manera al obtener la regresión lineal del $\delta(N-H)$ vs temperatura, si la pendiente resultante es negativa indica que el grupo N-H experimenta un menor carácter del enlace de hidrógeno a temperaturas altas, esto se traduce en que la conformación preferida es aquella en donde se forma un enlace de hidrógeno intramolecular.¹⁰²

Con este antecedente, decidimos llevar a cabo un experimento de RMN 1H de temperatura variable (263-323 K), con el propósito de establecer la capacidad de la selenoamida líder (**70**) de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares, dicho experimento consiste en realizar una dilución 0.01 M en acetonitrilo deuterado y registrar los espectros conforme se eleva la temperatura del sistema en intervalos de 10 K.

¹⁰¹ S. H. Gellman, G. P. Dado, G.-B. Liang, B. R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1164, b) S. H. Gellman, B. R. Adams, G. P. Dado, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 460

¹⁰² M. Lamač, J. Cvačka, P. Štěpnička, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3430

Una vez establecida la metodología, se obtuvieron los espectros a diferentes temperaturas para selenoamida **70** (Figura 26). El análisis del valor del desplazamiento del átomo de hidrógeno del fragmento selenoamida $\delta(\text{N-H})$ muestra una variación constante al cambiar la temperatura del sistema, donde a mayor temperatura disminuye el valor del desplazamiento de la señal estudiada, al graficar estos valores podemos determinar la pendiente de la recta mediante una regresión lineal y de esta forma establecer el tipo de interacción predominante en solución para la molécula **70** (Figura 27).

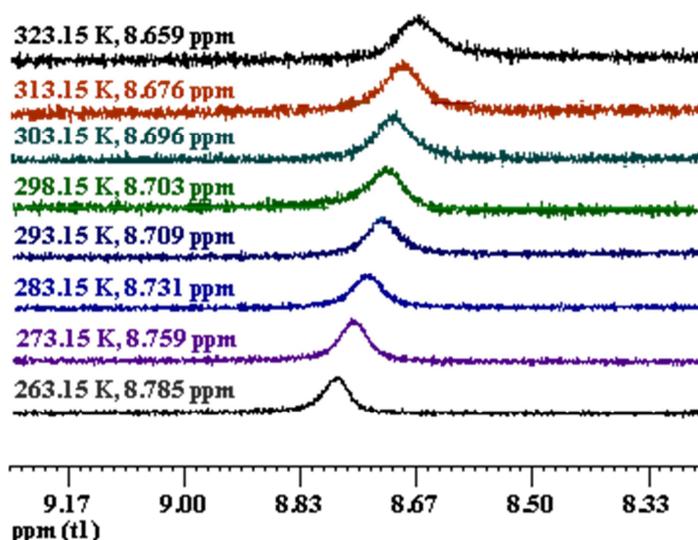


Figura 26. Dependencia del desplazamiento químico del fragmento selenoamida $\delta(\text{N-H})$ con respecto a la temperatura.

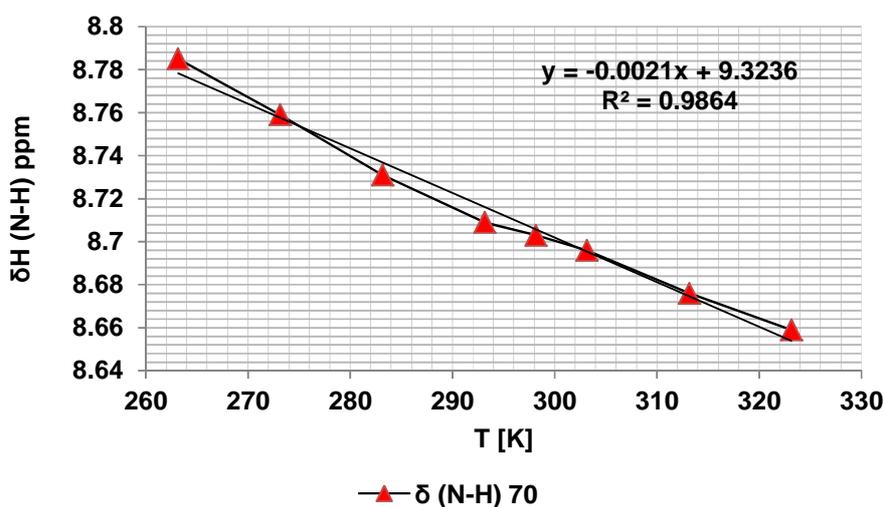


Figura 27. Determinación de la pendiente de la dependencia del desplazamiento químico del fragmento selenoamida $\delta(\text{N-H})$ con respecto a la temperatura.

Como se observa en la Figura 27, el valor negativo de la pendiente ($\Delta\delta/\Delta T = -2.1$ ppb K^{-1}) indica que el grupo N-H de la selenoamida experimenta menor enlace de hidrógeno a temperaturas elevadas, lo que implica que probablemente en solución la interacción predominante es primordialmente intramolecular entre N-H...O-H.

Hasta el momento, hemos logrado determinar algunos requisitos estructurales necesarios en las ferrocenilselenoamidas para ejercer una buena actividad citotóxica, sin embargo, no hemos obtenido información sobre un rasgo estructural que define a esta familia de compuestos, el cual es, el papel que puede desempeñar el fragmento ferrocénico en la bioactividad mostrada por esta familia de selenocarbonilos. Es por lo anterior que en esta sección nos proponemos sintetizar el análogo bencénico de la ferrocenilselenoamida líder utilizando la metodología previamente descrita en secciones anteriores (Figura 28).

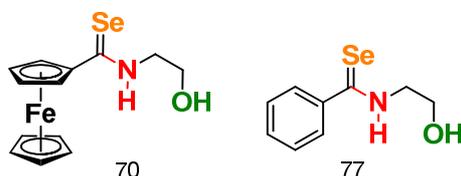
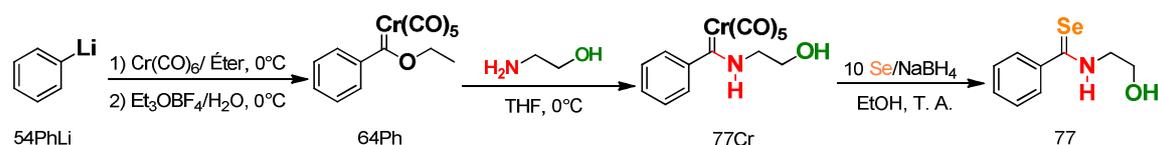


Figura 28. Propuesta de análogo bencénico de la selenoamida **70**.

Para la obtención de la selenoamida **77** planteamos la estrategia sintética que se resume en el Esquema 22. Inicialmente, se preparó el [(etoxi)(fenil)metiliden]pentacarbonil cromo (0) (**64Ph**), como material de partida mediante el método clásico reportado por Fischer¹⁰³ y una vez preparado este complejo carbénico, se utilizó en una reacción de aminólisis para la obtención del correspondiente aminocarbeno. **77Cr** bajo las condiciones establecidas por el grupo de Wulff.¹⁰⁴ Finalmente se efectuó una reacción de desmetalación seleniurativa bajo las condiciones descritas previamente en este trabajo.

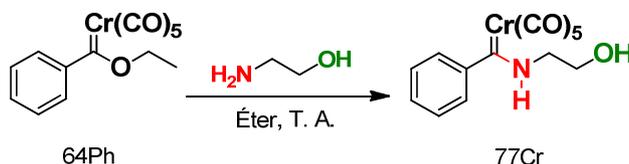


Esquema 22. Propuesta sintética para la obtención de la selenoamida **77**.

¹⁰³ U. Klabunde, E. O. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7141, b) J. A. Connor, E. O. Fischer, *J. Chem. Soc. A* **1969**, 578, c) E. O. Fischer, H.-J. Kollmeier, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1339, d) E. O. Fischer, M. Leupold, *Chem. Ber.* **1972**, *102*, 599, e) E. O. Fischer, B. Heckl, H. Werner, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 369, f) H. Werner, E. O. Fischer, B. Heckl, C. G. Kreiter, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 367

¹⁰⁴ T. S. Powers, W. D. Wulff, J. Quinn, Y. Shi, W. Jiang, R. Hsung, M. Parisi, A. Rahm, X. W. Jjiang, G. P. Yup, A. L. Rheingold, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 182

Sin embargo los rendimientos de la reacción de aminólisis no fueron los esperados, obteniéndose el aminocarbeneo en rendimientos inferiores al 50%, por lo que se decidió preparar el correspondiente aminocarbeneo **77Cr** empleando una modificación al método informado por nuestro grupo de trabajo (Esquema 23).⁸⁰

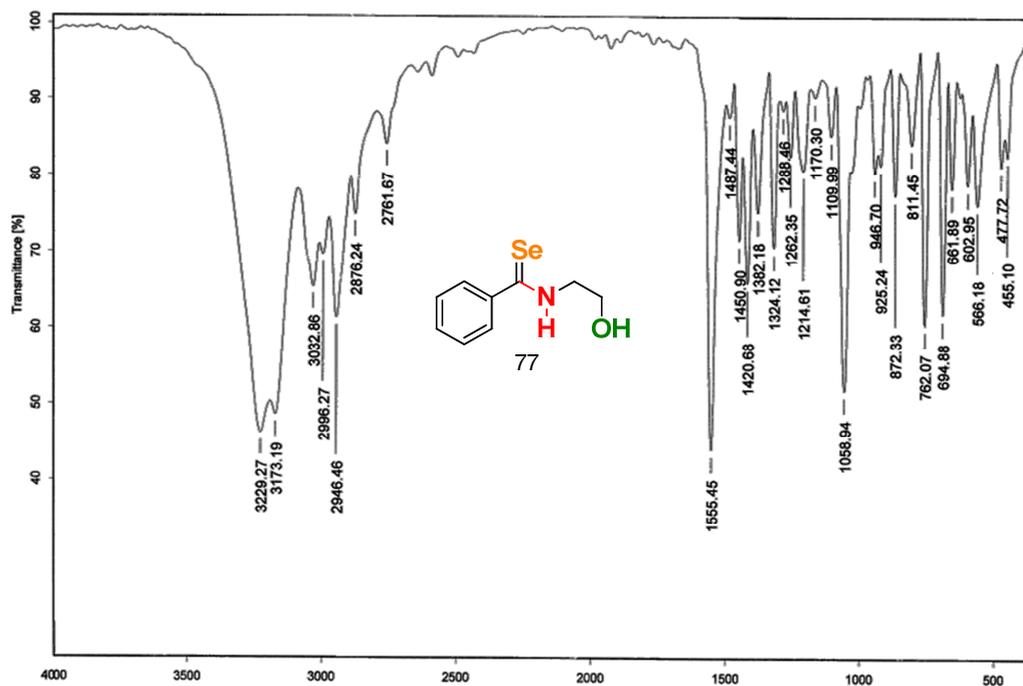


Esquema 23. Modificaciones propuestas para la síntesis de **77Cr**

Dichas modificaciones consisten en utilizar un exceso de etanolamina, la cual se adiciona a una disolución del complejo carbénico **64Ph** en éter etílico bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente, obteniendo el producto deseado en rendimientos casi cuantitativos (99%) y en un tiempo corto de reacción. Al caracterizar este complejo mediante las técnicas espectroscópicas comunes (IR, EM, RMN ¹H y ¹³C) se obtuvieron señales idénticas a las informadas previamente por Wulff.¹⁰⁴

Una vez preparado el aminocarbeneo de Fischer **77Cr**, se buscó continuar con nuestra estrategia sintética, para lo cual se sometió este complejo a una reacción de desmetalación seleniurativa a partir de una mezcla equimolar de selenio elemental y borohidruro de sodio en etanol como disolvente a temperatura ambiente y atmósfera de nitrógeno. Después de 25 minutos de reacción, se extrajo el producto con cloruro de metileno y se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y un gradiente de hexano-acetato de etilo como fase móvil, obteniéndose la selenoamida **77** como un sólido amarillo en un rendimiento de 94%.

Este compuesto se caracterizó mediante las técnicas espectroscópicas utilizadas convencionalmente y a continuación se describen los resultados obtenidos. El espectro de infrarrojo de **77** (Espectro 21) muestra la banda característica correspondiente a la vibración del enlace N-H en 3173 cm⁻¹ como una señal ancha muy intensa que se encuentra desplazada alrededor de 50 cm⁻¹ hacia números de onda menores con respecto a los aminocarbeneos de partida. En 1527 cm⁻¹ se observa la señal debida a la vibración del doble enlace C=Se del grupo funcional selenoamida (N-C=Se).

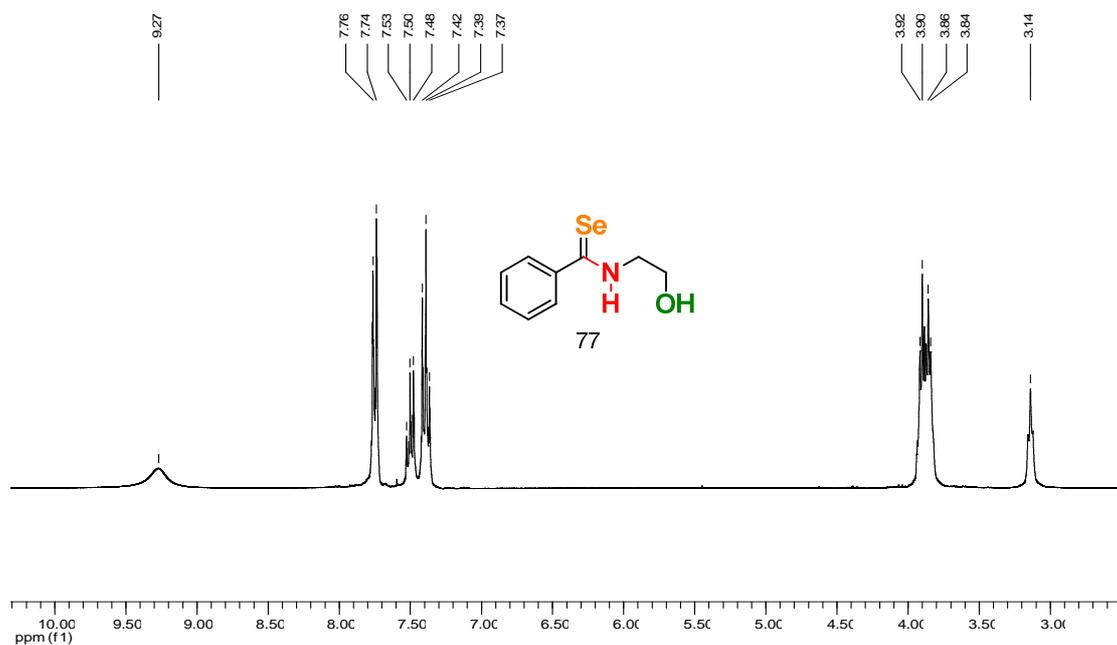


Espectro 20. Espectro de IR (KBr) del compuesto **77**.

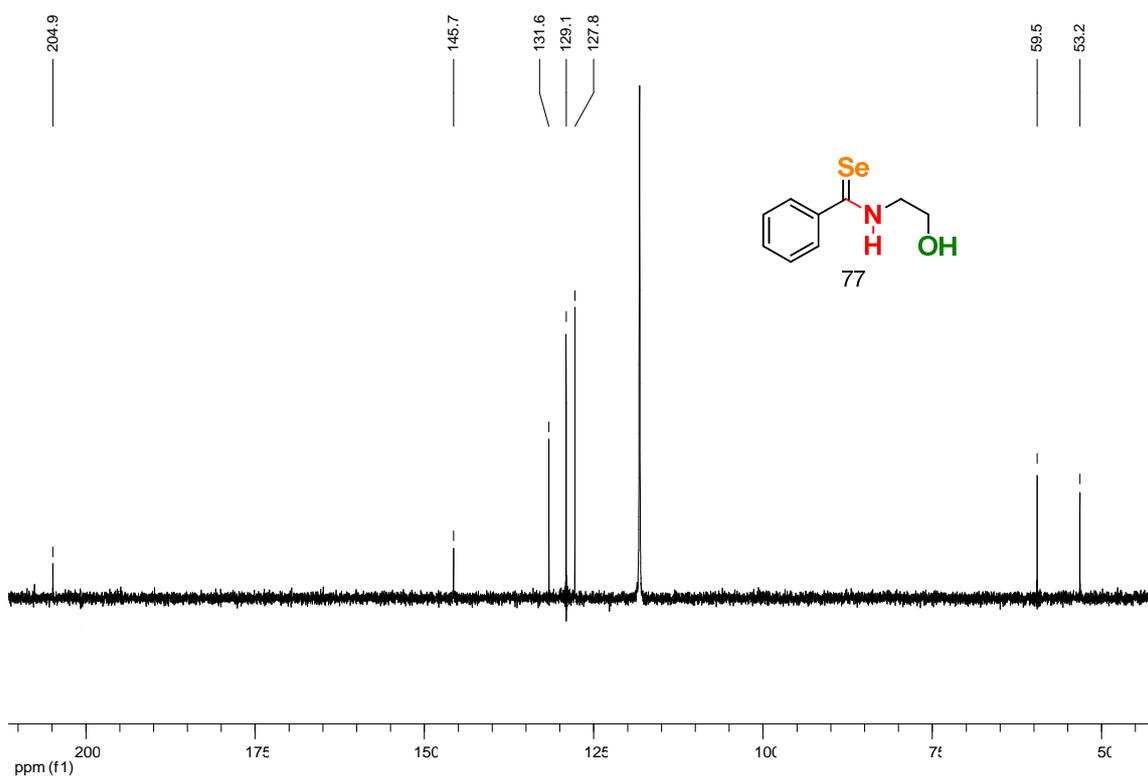
En el espectro de RMN ^1H de la selenoamida **77** (Espectro 22) se puede observar hacia campos bajos la señal debida al átomo de hidrógeno de la selenoamida (N-H) en 9.27 ppm, en la zona de los hidrógenos aromáticos se aprecia un patrón aparente AA'BB'C de tres señales que integran para 5 protones,¹⁰⁵ en 7.75 ppm una señal doble asignada los hidrógenos H-2 (*orto*), una señal triple en 7.50 ppm para el hidrógeno H-4 (*para*) y en 7.39 ppm una señal triple para los hidrógenos H-3 (*meta*). En lo que respecta a las señales debidas a los hidrógenos de los metilenos base de oxígeno y de nitrógeno, éstas se encuentran traslapadas en una señal múltiple que integra para cuatro protones aproximadamente en 3.88 ppm y hacia campos más altos se aprecia una señal sencilla que integra para un protón que se asigna al hidrógeno del grupo hidroxilo.

En lo que respecta al análisis por RMN ^{13}C de la selenoamida **77** (Espectro 23), en la zona alifática se observan dos señales alrededor de 53.0 ppm y 59.3 ppm asignadas a los metilenos base de nitrógeno y oxígeno respectivamente. Las señales de los carbonos del anillo bencénico, las podemos observar en 127.6 ppm para los carbonos C-2, en 128.8 ppm para los carbonos como C-3 y en 131.4 ppm la debida al carbono C-4, un poco más desplazada hacia campos bajos, en 145.5 ppm se observa la señal correspondiente al C_{ipso} del anillo aromático y finalmente en 204.6 ppm se ubica la señal correspondiente al carbono del doble enlace C=Se, en la zona característica para compuestos selenocarbonílicos.

¹⁰⁵ D. L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kriz, J. R. Vyvyan, *Introduction to Spectroscopy*, 4^a Edition, **2009**, Brooks/Cole, Belmont, CA

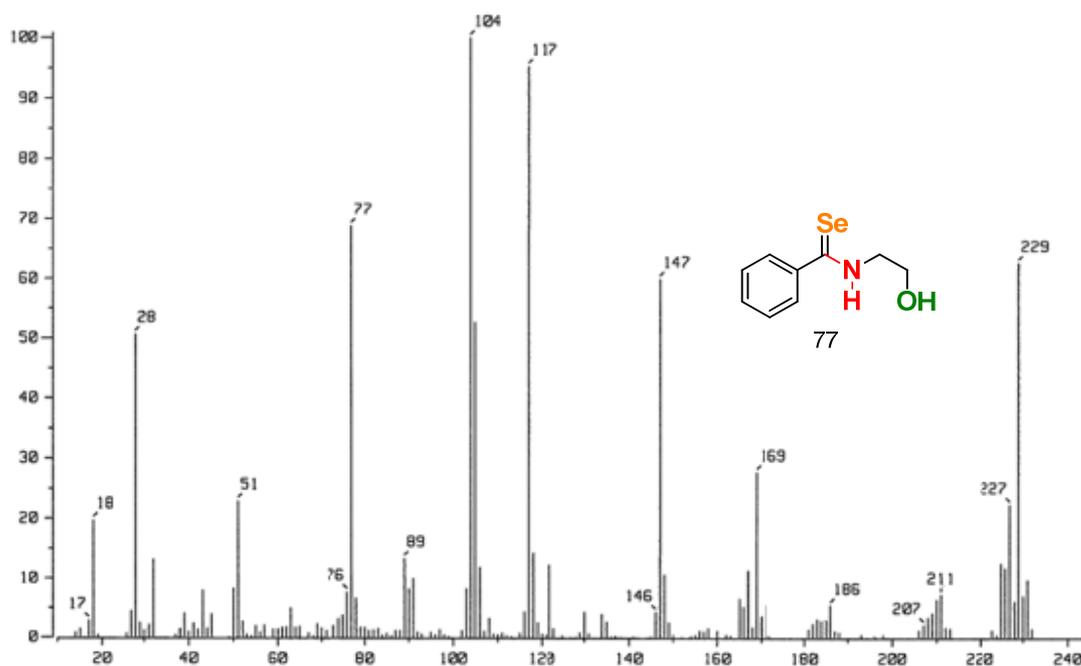


Espectro 22. Espectro de RMN ^1H (CD₃CN) de la selenoamida **77**.



Espectro 23. Espectro de RMN ^{13}C (CD₃CN) del compuesto **77**.

Finalmente, el espectro de masas del selenocarbonilo **77** obtenido mediante la técnica de impacto electrónico (Espectro 24), muestra al ión molecular con un pico en una relación de *masa/carga* de 229, pico que corresponde al peso molecular esperado para esta selenoamida. Adicionalmente se observa la pérdida de 81 *m/z* debido a la eliminación de seleniuro de hidrógeno [$M^+ - 81$]. Finalmente, se observa un pico en 104 *m/z* correspondiente a la formación de $[\text{PhCNH}]^+$ que es el pico base de este espectro, el cual es un fragmento característico en el patrón de fragmentación de selenoamidas.



Espectro 24. Espectro de masas (IE^+) para el compuesto **77**.

Adicionalmente, para la fenilselenoamida **77** se logró obtener un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X de monocristal confirmando plenamente su estructura molecular (Figura 29). Las distancias y ángulos de enlace selectos para este compuesto así como sus datos cristalográficos se muestran en la Tabla 17 y 18 respectivamente.

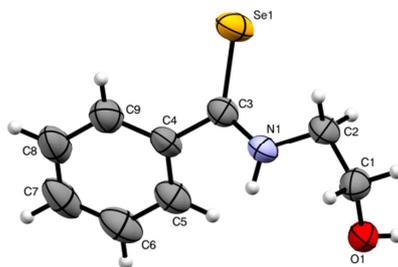


Figura 29. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **77**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad.

Tabla 17. Distancias y ángulos de enlace selectos para la fenilselenoamida **77**.

Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Se(1)-C(3)	1.830 (2)	N(1)-C(3)-Se(1)	122.77 (18)
N(1)-C(3)	1.305 (3)	C(4)-C(3)-Se(1)	121.46 (17)
C(3)-C(4)	1.490 (3)	N(1)-C(3)-C(4)	115.82 (19)

Tabla 18. Datos cristalográficos para la fenilselenoamida **77**.

Fórmula	C ₉ H ₁₁ NOSe
Peso Molecular (g/mol)	228.15
Tamaño del Cristal	0.464 x 0.312 x 0.098 mm
Color	Naranja
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P 2 ₁ /n
Dimensiones de Celda Unitaria	
a(Å)	9.598(3)
b(Å)	8.166(2)
c(Å)	12.750(4)
α(°)	90
β(°)	103.190(4)
γ(°)	90
V (Å ³)	973.1(5)
Z	4
D _{calc.} (mg/m ³)	1.557
No. De Reflexiones Colectadas	5126
No. De Reflexiones Independientes (R _i _{nt})	1775(0.0236)
Método de Corrección Absorción	Semi-empírico
Máximos y Mínimos	0.6888 y 0.2190
Datos/Restricciones/Parámetros	1775/0/115
Índice Final R[1>2α(1)]	R1=0.0283, wR2=0.0696
Índice R(todos los datos)	R1=0.0367, wR2=0.0736
Goof	1.036
Coefficiente de absorción (μ)	3.812 mm ⁻¹

De manera similar a la estructura molecular de la ferrocenilselenoamida **70**, el análisis del estudio de difracción de rayos X de la estructura molecular del compuesto **77**, muestra al grupo selenoacarbonilo unido directamente al anillo bencénico; la suma de los ángulos de enlace alrededor del átomo de carbono C3 ($\Sigma = 360.05^\circ$) indica que este grupo posee una geometría trigonal plana. De igual forma que en el compuesto **70**, la distancia del doble enlace C=Se [Se(1)-C(3) 1.830(2)] es muy similar a la que muestran otras selenoamidas reportadas en la literatura. Este compuesto también muestra enlaces de hidrógeno intermoleculares formando dímeros a través de una interacción entre el átomo de hidrógeno de la selenoamida y el átomo de oxígeno del grupo hidroxilo de otra molécula (N-H••O) con una distancia N-H ligeramente mayor que la mostrada por la ferrocenilselenoamida **77** (**70**, N-H 0.76(2); **77**, N-H 0.87(2))(Figura 30 y Tabla 18).¹⁰⁶

¹⁰⁶ T. Murai, T. Mizutani, T. Kanda, S. Kato, *Heteroatom Chem.* **1995**, 6, 241

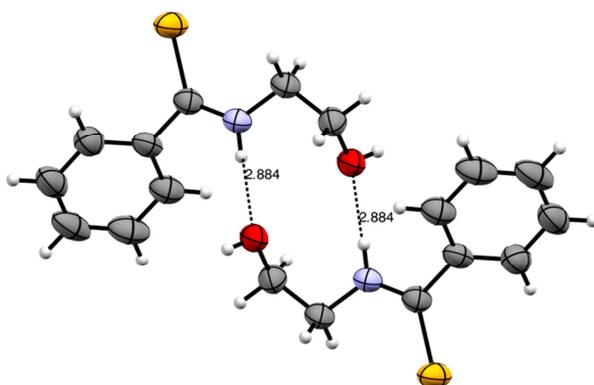


Figura 30. Dímero presente en la celda unitaria del compuesto **77**.

Tabla 18. Datos de los enlaces de hidrógeno para la fenilselenoamida **77** [Å y °]

D-H••A	d(D-H)	d(H••A)	d(D••A)	<(DHA)
N(1)-H(1D)••O(1)#1	0.87(2)	2.02(2)	2.883(3)	171(3)
O(1)-H(1C)••Se(1)#2	0.76(3)	2.55(3)	3.3042(19)	176(4)

Las características estructurales relacionadas al empaquetamiento cristalino de los compuestos **70** y **77** son muy similares, mostrando solamente pequeñas diferencias relacionadas a la coplanaridad del grupo selenoamida.

Con la selenoamida **77** en mano y plenamente determinada su estructura molecular, se sometió a un estudio de actividad citotóxica para determinar su CI_{50} frente a las líneas celulares cancerosas seleccionadas previamente, para determinar la importancia del ferroceno en la bioactividad mostrada por estos derivados. Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 19.

Tabla 19. CI_{50} (μM) para los compuestos **70** y **77** a 48 h en EtOH.

Compuesto/Cepa	U251	HCT-15	MCF-7
70	7.24±0.5	4.48±0.09	4.58±0.4
77	15.0±0.5	16.6±1.4	17.01±0.9
Tamoxifeno	13.63±1.3	13.3±1.1	12.78±1.1
Cisplatino	9.5±0.7	13.5±0.7	25.8±2.3

Los resultados obtenidos para la molécula **77** fueron comparados con los correspondientes a la selenoamida líder (Figura 31), en los cuales, en general se observa que la selenoamida **70** es más activa que el compuesto **77**, lo que nos indica que el fragmento ferrocenílico incrementa la actividad citotóxica a tal grado de ser más activo que los fármacos de referencia. No obstante que el compuesto **77** es menos activo que la selenoamida líder, no se perdió por completo la actividad citotóxica, de hecho sus valores son muy cercanos a los mostrados por los fármacos de referencia, lo que nos indica que probablemente modificando el fragmento arilo de las selenoamidas podríamos mejorar el desempeño de las selenoamidas en la actividad citotóxica.

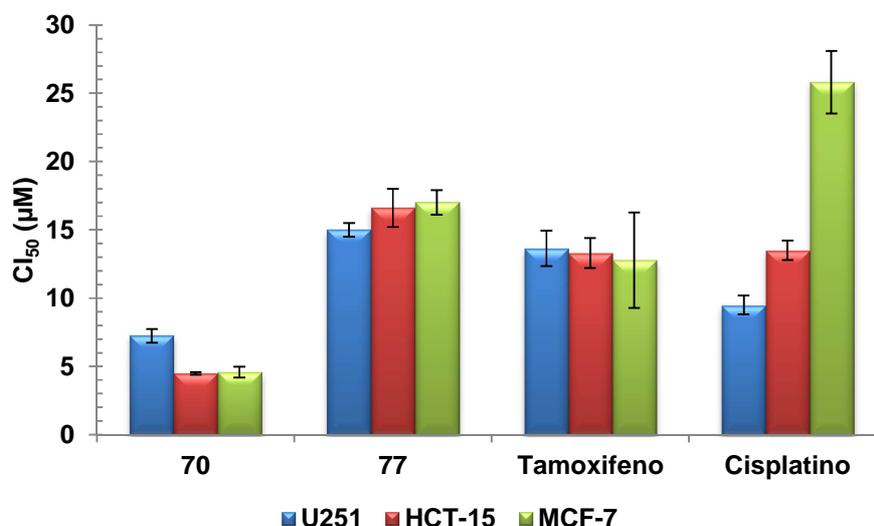


Figura 31. CI_{50} (μM) para los compuestos **70** y **77** a 48 h en EtOH.

Los datos colectados a lo largo de este capítulo, nos han permitido establecer los requisitos estructurales mínimos para sintetizar selenoamidas potencialmente citotóxicas hacia diferentes líneas celulares cancerosas. Dentro de los requisitos estructurales, se encuentra al átomo de selenio como parte principal de la función selenoamida, un fragmento ferrocénico, una cadena lateral alquímica que contenga un heteroátomo capaz de interactuar con el átomo de hidrógeno del fragmento selenoamida mediante un enlace de hidrógeno y que estos se encuentren separados por dos átomos de carbono y finalmente, que esta cadena lateral alquímica no se encuentre sustituida por grupos funcionales voluminosos (Figura 32).

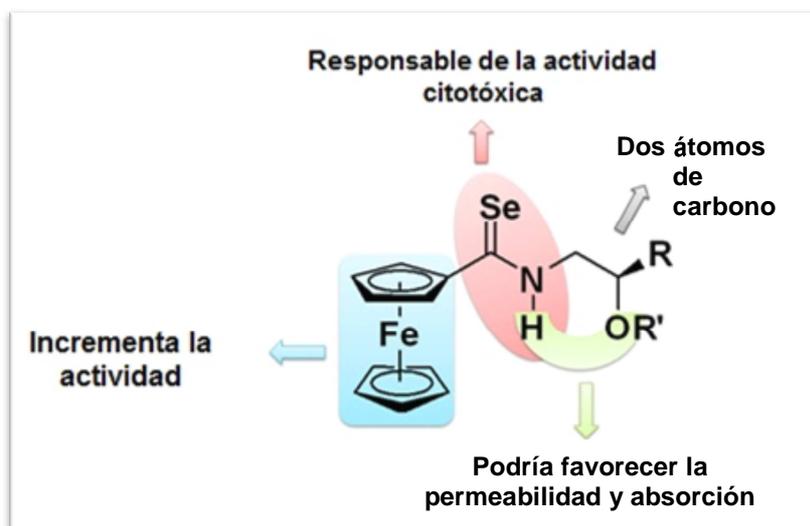


Figura 32. Parámetros estructurales esenciales para la obtención de selenoamidas potencialmente citotóxicas.

En conclusión, a través del desarrollo de una ruta sencilla para la síntesis de ferrocenilselenoamidas en buenos rendimientos a partir de aminocarbenos de Fischer como sustratos clave, se han logrado determinar las propiedades citotóxicas de este tipo de derivados.

La actividad citotóxica de estas moléculas hacia diferentes líneas celulares cancerosas de interés fue evidenciada mediante cernimientos primarios 50 μM y la determinación de la concentración inhibitoria media (CI_{50}). Los resultados de estos estudios mostraron que la selenoamida **70** es el compuesto más activo de la serie, con valores cercanos a 4.5 μM frente a diferentes líneas celulares cancerosas humanas, comparado incluso con fármacos actualmente utilizados en la terapia contra diversos tipos de cáncer como el Tamoxifeno y el Cisplatino.

Los resultados obtenidos en estos estudios, específicamente contra las líneas celulares cancerosas humanas MCF-7 y HCT-15, son especialmente importantes ya que perfilan a este tipo de compuestos como buenos prospectos para estudios posteriores relacionados con su mecanismo de acción.

El reconocimiento de los aspectos estructurales primordiales para la obtención de ferrocenilselenoamidas potencialmente citotóxicas, nos permitió establecer un modelo que explica estos resultados.

Parte experimental

***Instrumentos y reactivos utilizados**

Todos los materiales y equipos utilizados en la síntesis y caracterización de las moléculas preparadas en este capítulo, poseen las mismas características a las descritas previamente en el capítulo II. Adicionalmente en esta sección fue necesario el uso de equipo Varian Inova de 500 MHz para la RMN de ^1H de temperatura variable, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) y acetonitrilo (CD_3CN). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) usando TMS como referencia interna.

Los compuestos fueron probados in vitro frente a las líneas celulares humanas cancerosas de próstata (**PC-3**), glía de sistema nervioso central (**U251**), leucemia (**K526**), colon (**HCT-15**), mama (**MCF-7**) y pulmón (**SKLU**) proporcionadas por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los Estados Unidos de América. La citotoxicidad fue determinada utilizando el colorante de unión a proteínas sulforodamida B (SRB) en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular, como está descrito en el protocolo establecido por el NCI.¹⁰⁰

Las líneas celulares fueron sembradas en un medio de cultivo RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino, una disolución 2mM de L-glutamina, 1000 unidades/ml de penicilina G, 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de sulfato de estreptomina, 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de anfotericina B (Gibco) y 1% de aminoácidos no esenciales marca Gibco®. Todas las células se incubaron a 37 °C en atmósfera húmeda y al 5% de dióxido de carbono. La viabilidad de las células utilizadas en los experimentos excede el 95% como fue determinado con el azul de tripano.

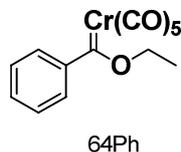
Las células fueron removidas de los matraces de cultivo de tejido y se suspendieron con medio fresco, tomando 100 μL de la suspensión de células conteniendo 5000 o 10000 células y se depositaron en una placa con 96 pozos para microtitulación, el material se incubó a 37 °C por 24 h en una atmósfera al 5% de dióxido de carbono, subsecuentemente se adicionaron 100 μL de una disolución de los compuestos de prueba con una concentración de 1.0 a 50.0 μM , exponiendo los cultivos por 48 h al contacto con dichos compuestos.

Después del periodo de incubación, las células se fijaron al sustrato plástico utilizando 50 μL de una solución acuosa al 50 % de ácido tricloroacético en frío. Las placas fueron incubadas a 4 °C, posteriormente lavadas con agua y secadas con aire. Las células fijadas se tiñeron por la adición de una solución al 0.4 % de SRB, el remanente de esta solución fue removido utilizando una solución acuosa al 1 % de ácido acético.

Las placas fueron secadas al aire y el colorante unido a las proteínas fue solubilizado al añadir 100 μL de una solución 10 mM de Tris, finalmente las placas se colocaron en un agitador por 5 min y se determinó su absorción a 515 nm utilizando un

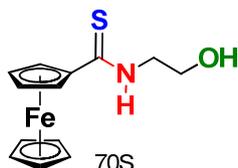
lector de placas de ELISA (Bio-Tex Instruments).

Síntesis del [(etoxi)(fenil)metiliden]pentacarbonil cromo (0) (64Ph)



La obtención de este compuesto se realizó empleando la metodología reportada previamente por Fischer.¹⁰³ Utilizando esta metodología fue posible obtener 3.0 g de un sólido color vino con un rendimiento del 80 % y tras su caracterización por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas convencionales arrojaron señales idénticas a las reportadas en la literatura.

Síntesis de la N-(2-hidroxi)etilferroceniltioamida (70S)

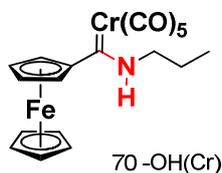


La obtención de este compuesto se realizó empleando la metodología reportada previamente en nuestro grupo de trabajo.⁷⁸ Utilizando esta metodología fue posible obtener 3.95 g de un sólido color vino con un rendimiento del 85 % y tras su caracterización por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas convencionales arrojaron señales idénticas a las reportadas en la literatura.

Síntesis de los de los ferrocenil(hidroxi)alquilamino) carbenos de Fischer Cr 0 (70 – OH(Cr), 65-69):

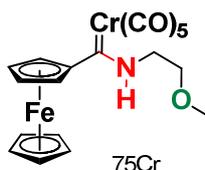
A una disolución del etoxiferrocenil carbeno de Fischer **64** (23 mmol, 1g) en 20 mL de éter etílico anhidro bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó la cantidad correspondiente del aminoalcohol en cuestión (60 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación constante a temperatura ambiente de 15 a 60 minutos dependiendo del complejo a sintetizar y posteriormente se diluyó con 20 mL de agua y finalmente con 10 mL de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica y fue secada con sulfato de sodio anhidro Na_2SO_4 y finalmente el disolvente fue evaporado a presión reducida. El crudo de la reacción fue purificado mediante cromatografía en columna flash utilizando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de hexano:acetato de etilo como eluyente.

[(Ferrocenil)(propilamino)metiliden]pentacarbonil cromo (0) (70 -OH(Cr))



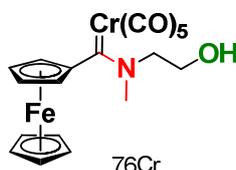
La obtención de este complejo se realizó empleando la metodología reportada previamente en nuestro grupo de trabajo.⁷⁸ Utilizando esta metodología fue posible obtener 3.00 g de un sólido color vino con un rendimiento del 88 % y tras su caracterización por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas convencionales arrojaron señales idénticas a las reportadas en la literatura.

[(Ferrocenil)(2-metoxietilamino)metiliden]pentacarbonil cromo (0) (75Cr)



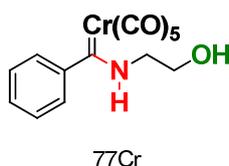
Rendimiento: 99%; p.f. 80 – 84°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 9.96 (s, 1 H; NH), 4.43 (s, 4 H; C₅H₄), 4.21 (s, 7 H; Cp + OCH₂), 3.81 (s, 2 H, NCH₂), 3.53 ppm (s, 3 H; OCH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 271.8 (CCr), 223.5 (CrCO_{ax}), 217.9 (CrCO_{eq}), 99.9 (C, C₅H₄), 70.8, 68.5 (4 CH, C₅H₄), 70.0 (OCH₂), 69.5 (5CH, Cp), 59.3 (OCH₃), 52.1 ppm (NCH₂); IR (KBr): ν = 3292 (NH), 2051, 1982, 1894 cm⁻¹ (CO); MS (FAB⁺): m/z (%): 463 (4) M⁺, 435 (5) [M⁺-CO], 407 (9) [M⁺-2CO], 379 (13) [M⁺-3CO], 351 (48) [M⁺-4CO], 323 (100) [M⁺-5CO]; EMAR FAB (6 eV): m/z: calculada para C₁₉H₁₇CrFeNO₆: 462.9810 [M⁺]; observada: 462.9815.

{{(Ferrocenil)}[(N-(2-hidroxyetil)-N-metil)amino]metiliden}pentacarbonil cromo (0) (76Cr)



Rendimiento: 37%; p.f. 76 – 74°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 4.53 (s, 4 H; C₅H₄), 4.25 (s, 7 H; Cp + OCH₂), 3.73 (s, 2 H, NCH₂), 3.34 (s, 3 H; NCH₃), 2.01 ppm (s, 1 H, OH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 268.7 (CCr), 221.5 (CrCO_{ax}), 216.9 (CrCO_{eq}), 97.7 (C, C₅H₄), 70.5, 67.8 (4 CH, C₅H₄), 69.9 (OCH₂), 69.5 (5CH, Cp), 55.3 (NCH₃), 52.1 ppm (NCH₂); IR (KBr): ν = 2055, 1991, 1905 cm⁻¹ (CO); MS (FAB⁺): m/z (%): 463 (3) M⁺, 435 (6) [M⁺-CO], 407 (7) [M⁺-2CO], 379 (16) [M⁺-3CO], 351 (52) [M⁺-4CO], 323 (100) [M⁺-5CO]; EMAR FAB (6 eV): m/z. calculada para C₁₉H₁₇CrFeNO₆: 462.9810 [M⁺]; observada: 462.9815.

Síntesis del [(fenil)(2-hidroxiethylamino)metiliden]pentacarbonil cromo (0) (77Cr)

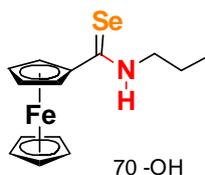


La obtención de este compuesto se realizó empleando una modificación a la metodología reportada previamente por Wulff.¹⁰⁴ Utilizando esta adaptación, fue posible obtener 3.5 g de un aceite color naranja con un rendimiento del 99 % y tras su caracterización por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas convencionales arrojaron señales idénticas a las reportadas en la literatura.

Síntesis de selenoamidas (70 -OH, 75-77)

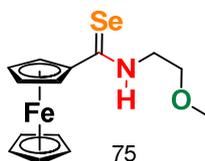
Preparación del agente selenante. A una solución de 0.01 mol de NaBH₄ en 10 mL de etanol, se adicionan lentamente 0.01 mol de selenio en polvo y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 30 minutos bajo atmósfera inerte. Una vez transcurrido este tiempo, se adiciona el agente selenante a una solución (0.001 mol) del aminocarbeno de Fischer correspondiente en 5 mL de etanol bajo atmósfera de nitrógeno; la reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina de gel de sílice. Una vez terminada la reacción, el disolvente se evaporó a presión reducida y la mezcla resultante se redisolvió con agua destilada para extraer el producto con cloruro de metileno y posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras la evaporación del disolvente, la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo como eluyente.

N-propilferrocenoselenoamida (70 -OH):



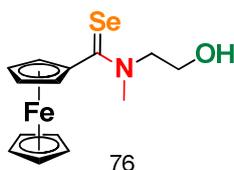
Rendimiento: 80%; p.f. 68 - 70°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 7.82 (s, 1 H; NH), 4.90 (s, 2 H; C_5H_4), 4.48 (s, 2 H; C_5H_4), 4.19 (s, 5 H; Cp), 3.80 (q, 2 H, NCH_2), 1.81 (dt, 2 H, CH_2), 1.06 ppm (t, 3 H; CH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 203.0 (CSe), 86.1 (C, C_5H_4), 71.6, 69.3 (4 CH, C_5H_4), 71.1 (5 CH, Cp), 50.7 (NCH_2), 21.7 (CH_2), 11.6 ppm (CH_3); IR (KBr): ν = 3204 (NH), 1438 cm^{-1} (C=Se); MS (EI, 70 eV): m/z (%): 335 (64) M^+ , 254 (17) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 211 (100) [FcCN^+], 121 (32) [CpFe^+]; EMAR FAB (6 eV): m/z : calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FeNSe}$: 334.9876; observada: 334.9875.

N-(2-metoxietil)ferrocenoselenoamida (75):



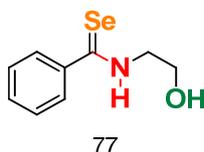
Rendimiento: 97%; p.f. 100 - 101°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 8.18 (s, 1 H; NH), 4.90 (s, 2 H; C_5H_4), 4.48 (s, 2 H; C_5H_4), 4.15 (s, 5 H; Cp), 4.05 (q, 2 H, OCH_2), 3.70 (t, 2 H, NCH_2), 3.44 ppm (s, 3 H; OCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 203.2 (CSe), 86.3 (C, C_5H_4), 71.6, 69.5 (4 CH, C_5H_4), 71.1 (5 CH, Cp), 69.9 (OCH_2), 59.1 (OCH_3), 48.2 ppm (NCH_2); IR (KBr): ν = 3293 (NH), 1533 cm^{-1} (C=Se); MS (EI, 70 eV): m/z (%): 351 (98) M^+ , 270 (27) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 212 (68) [FcCNH^+], 121 (24) [CpFe^+]; EMAR FAB (6 eV): m/z : calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FeNOSe}$: 350.9825; observada: 350.9830; análisis elemental calculado (%) para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FeNOSe}$: C 48.03, H 4.89, N 4.00; observado: C 48.02, H 4.90, N 4.92.

N-(2-hidroxietil)-N-metilferrocenoselenoamida (76):



Rendimiento: 46%; p.f. 80°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 4.95 (t, 2 H; C_5H_4), 4.46 (t, 2 H; C_5H_4), 4.19 (s, 5 H; Cp), 3.79 (m, 4 H, 2 CH_2), 3.65 (m, 3 H, NCH_3), 3.09 ppm (s, 1 H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 202.0 (CSe), 86.0 (C, C_5H_4), 71.6, 69.7 (4 CH, C_5H_4), 71.3 (5 CH, Cp), 67.0 (OCH_2), 56.7 (NCH_3), 49.2 ppm (NCH_2); IR (KBr): ν = 1534 cm^{-1} (C=Se); MS (EI, 70 eV): m/z (%): 351 (43) M^+ , 333 (3) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 270 (12) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 212 (100) [FcCNH^+], 121 (14) [CpFe^+]; EMAR FAB (6 eV): m/z : calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FeNOSe}$: 350.9825; observada: 350.9821; análisis elemental calculado (%) para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FeNOSe}$: C 48.03, H 4.89, N 4.00; observado: C 48.13, H 4.92, N 4.27.

N-(2-hidroxiethyl)benzoseleenoamida (77):



Rendimiento: 94%; p.f. 78 - 81°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 9.27 (s, 1 H; NH), 4.98 (t, 2 H; C_5H_4), 7.73 (m, 2 H; C_6H_5), 7.41 (m, 1 H; C_6H_5), 7.38 (m, 2 H, C_6H_5), 3.88 (m, 4 H, OCH_2 , NCH_2), 3.13 ppm (m, 1 H; OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 204.6 (CSe), 144.5 (C, C_6H_5), 131.4, 128.8, 127.6 (5 CH, C_6H_5), 59.3 (OCH_2), 53.0 ppm (NCH_2); IR (KBr): ν = 3173 (NH), 1550 cm^{-1} (C=Se); MS (EI, 70 eV): m/z (%): 229 (63), 211 (7.03) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$], 147 (60) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 104 (100) [FcCNH^+]; EMAR FAB (6 eV): m/z : calculada para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NOSe}$: 229.0084; observada: 229.0083.

SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE NUEVAS ARILSELENOAMIDAS

Antecedentes

En el contexto actual de la química farmacéutica, la búsqueda de moléculas con actividad biológica, en específico como agentes anticancerígenos ha utilizado recientemente un gran número de moléculas organoselenadas como fuertes candidatos para la obtención de fármacos, tal es el caso del etaselen y ebselen que se encuentran en las últimas etapas del desarrollo farmacéutico para salir al mercado.³²

En este contexto, la familia de hidroxiferrocenilselenoamidas desarrollada por nuestro grupo de trabajo,¹⁰⁷ muestra gran potencial para su aplicación en las primeras etapas del desarrollo de fármacos.¹⁰⁸ Esta novedosa clase de compuestos ha demostrado inhibir el crecimiento de distintas líneas celulares cancerosas humanas, entre otras se encuentran, U251 (glioblastoma), HCT-15 (adenocarcinoma colorrectal) y MCF-7 (adenocarcinoma de mama), siendo más eficaces que los fármacos disponibles actualmente en el mercado y utilizados en la terapia contra distintos tipos de cáncer como el Tamoxifeno y Cisplatino. En particular, el compuesto líder *N*-(2-hidroxietil)ferrocenilselenoamida presenta valores de concentración inhibitoria media cercanos a 4.5 μM sobre las diferentes líneas celulares cancerosas antes mencionadas.

El estudio de la ferrocenilselenoamida líder, nos ha permitido establecer un modelo que explica los requerimientos estructurales mínimos necesarios para la obtención de selenoamidas potencialmente citotóxicas (Figura 32), sin embargo, algunos de los resultados obtenidos en el capítulo anterior nos indican que existen algunos fragmentos estructurales que son susceptibles a ser modificados con el propósito de mejorar el desempeño biológico y fisicoquímico de estas moléculas. Particularmente los estudios realizados para establecer la importancia del ferroceno y del grupo aceptor del enlace de hidrógeno, revelan que al cambiar la naturaleza de estos grupos se modifica la actividad biológica, lo que abre la oportunidad para realizar diversificaciones estructurales en estos puntos combinando diferentes grupos en la búsqueda de la sintonización de las propiedades citotóxicas de estas selenoamidas.

Tomando en cuenta lo anterior, en este capítulo final nos proponemos llevar a cabo la síntesis de diferentes selenoamidas diversificando en primera instancia la naturaleza del grupo aceptor de enlace de hidrógeno y posteriormente introduciendo

¹⁰⁷ A. I. Gutiérrez-Hernández, J. G. López-Cortés, M. C. Ortega-Alfaro, M. T. Ramírez-Apan, J. J. Cázares-Marinero, R. A. Toscano, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4652

¹⁰⁸ a) S. S. Braga, A. M. S. A. Silva, *Organometallics* **2013**, *32*, 5626; b) S. B. Deepthi, R. Trivedi, L. Giribabu, P. Sujitha, C. G. Kumar, *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 1180; c) H.-L. Seng, E. R. T. Tiekink, *Appl. Organometal. Chem.* **2012**, *26*, 655

diferentes grupos que puedan reemplazar al fragmento ferrocénico, sin embargo, la elección de los grupos a introducir no es un tema trivial, ya que se deben tomar en cuenta dos factores muy importantes que son: el tipo de sustituyente que se va a introducir y la ruta sintética por la cual se pretende obtener los nuevos derivados.

La selección aleatoria de los sustituyentes representa un alto riesgo, ya que es muy probable que exista una pérdida de la actividad biológica que se pretende evaluar, por lo que nosotros pensamos que la elección de fragmentos recurrentes en moléculas biológicamente activas con probada efectividad podría ser una alternativa para incrementar nuestras posibilidades de mejorar las propiedades de las ferrocenilselenoamidas, por lo que al realizar una búsqueda en la literatura encontramos que los heterociclos nitrogenados se encuentran entre los componentes estructurales más significativos de los fármacos comerciales.¹⁰⁹ Al analizar la base de datos de fármacos aprobados por la FDA de los Estados Unidos, revela que el 59% de los fármacos basados en moléculas pequeñas contienen un heterociclo nitrogenado en su estructura.¹¹⁰

Al analizar un total de 640 fármacos que contienen heterociclos nitrogenados se determinaron algunas características generales que comparten estas moléculas. En primera instancia se determinó el tamaño del ciclo más frecuente (Figura 33), encontrando que los ciclos de 6 y 5 miembros son los más comunes con 379 y 250 fármacos respectivamente y posteriormente se determinó el tipo de heterociclo nitrogenado más común en cada categoría (Figura 34).¹¹¹

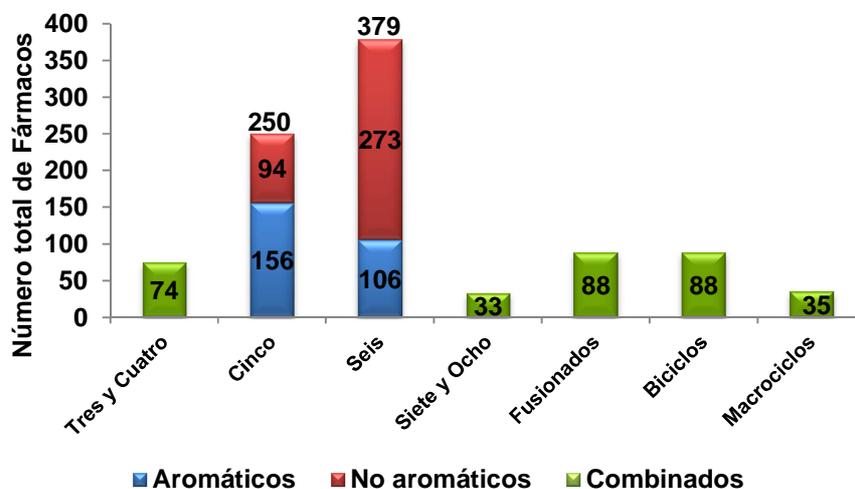


Figura 33. Distribución relativa de los heterociclos nitrogenados de acuerdo a su tamaño.

¹⁰⁹ P. D. Leeson, B. Springthorpe, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2007**, *6*, 881

¹¹⁰ R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845

¹¹¹ E. Vitaku, d. T. Smith, J. T. Njadarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257

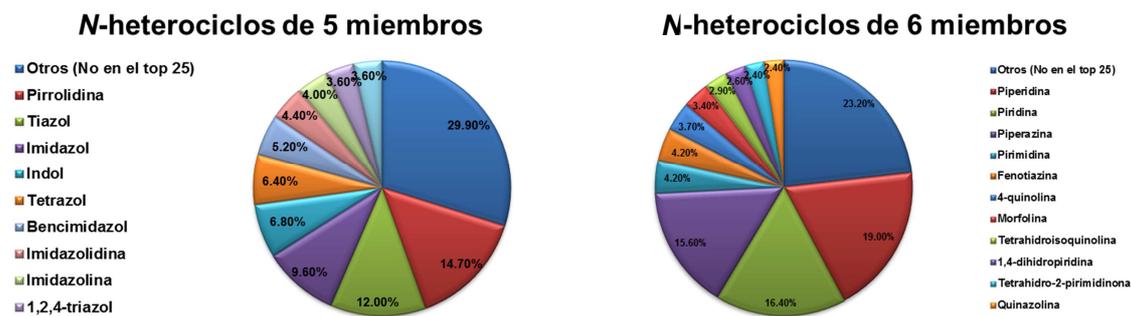


Figura 34. N-heterociclos de cinco y seis miembros más comunes.

Como podemos apreciar en la Figura 34, los N-heterociclos de cinco miembros más comunes son la pirrolidina y el tiazol, mientras que los de seis miembros son la piperidina y piridina.

Tomando en cuenta el análisis realizado por el grupo del profesor Njadarson y considerando nuestro primer objetivo sobre la modificación de la naturaleza del grupo aceptor del enlace de hidrógeno, la inclusión de un anillo nitrogenado de cinco o seis miembros donde el heteroátomo del ciclo funcione como el aceptor del enlace de hidrógeno al interactuar con el átomo de hidrógeno del fragmento selenoamida, resulta una apuesta muy atractiva y con alta probabilidad para que el nuevo compuesto muestre una actividad biológica significativa.

Sin embargo, para no expandir excesivamente el estudio y generar demasiadas combinaciones, se decidió únicamente seleccionar a los grupos utilizados previamente en este trabajo (-OH y -OMe) y un heterociclo de cinco y otro de seis miembros. Para realizar la mejor elección de los heterociclos en cuestión, hicimos una revisión en la literatura sobre la capacidad de cada anillo para formar enlaces de hidrógeno,¹¹² de esta manera encontramos que, a pesar que la pirrolidina y la piperidina tienen un mayor carácter básico, estudios realizados en moléculas bifuncionales demostraron que tanto la piridina como el tiazol, son mejores aceptores de enlaces de hidrógeno debido a factores estéricos y electrónicos que les permite efectuar esta interacción con mayor facilidad,¹¹³ por lo que decidimos excluir del estudio a la piperidina y la pirrolidina (Figura 35).

¹¹² N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529

¹¹³ a) J. Graton, M. Berthelot, J.-F. Gal, C. Laurence, J. Lebreton, J.-Y. Le Questel, P.-C. María, R. Robins, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8208; b) A. Locati, M. Berthelot, M. Evain, J. Lebreton, J.-Y. Le Questel, M. Mathé-Allainmat, A. Planchat, E. Renault, J. Graton, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 6397; c) V. Arnaud, M. Berthelot, M. Evain, J. Graton, J.-Y. Le Questel, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1499; d) V. Arnaud, M. Berthelot, F.-X. Felpin, J. Lebreton, J.-Y. Le Questel, J. Graton, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4939; e) J. Graton, M. Berthelot, J.-F. Gal, S. Girard, C. Laurence, J. Lebreton, J.-Y. Le Questel, P.-C. Maria, P. Naus, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10552

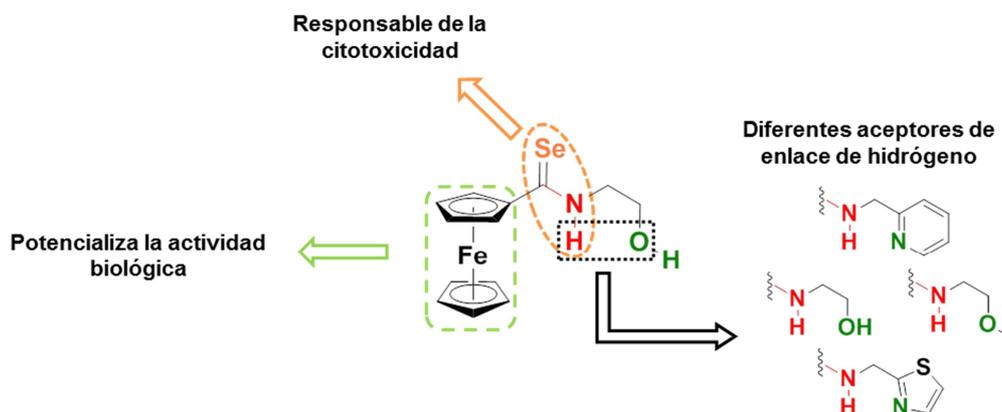
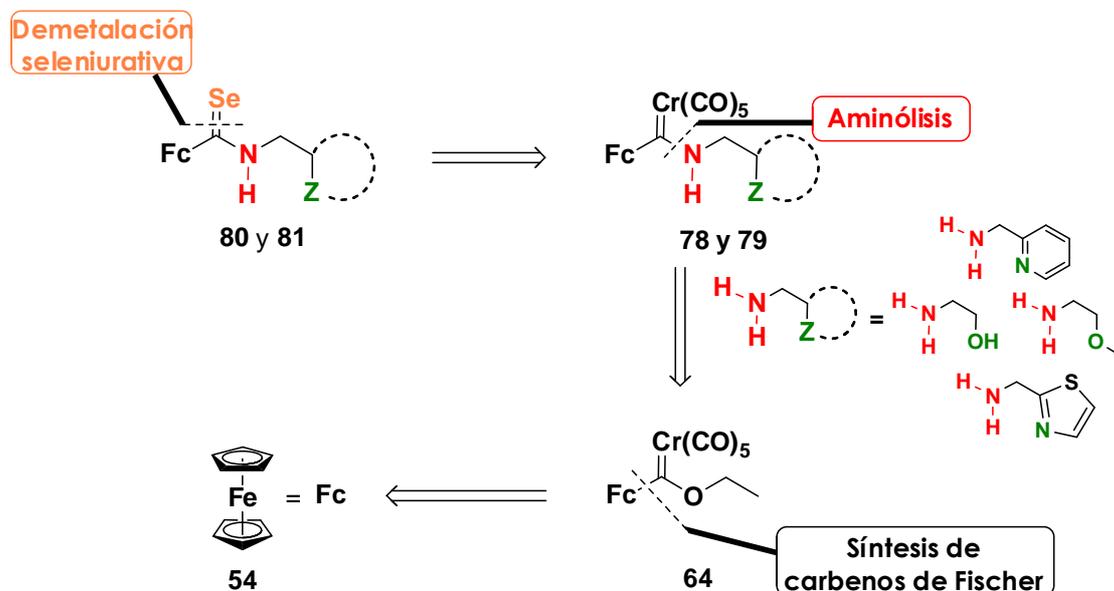


Figura 35. Propuesta de aceptores de hidrógeno.

Resultados y discusión

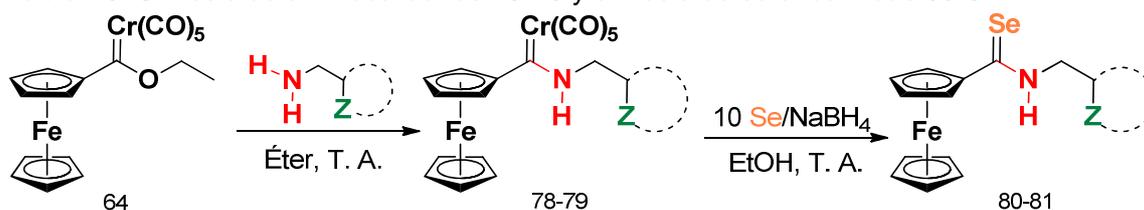
Para llevar a cabo la síntesis de las nuevas ferrocenilselenoamidas propuestas al inicio de este capítulo, las cuales contienen diferentes grupos aceptores de enlace de hidrógeno en su estructura, nos basamos en el análisis retrosintético establecido en el Esquema 24. La obtención de los nuevos derivados organoselenados (**80-81**) se pretende realizar mediante la desmetalación seleniurativa desarrollada anteriormente en este trabajo, empleando una mezcla de selenio elemental y borohidruro de sodio que se hace reaccionar con el correspondiente aminocarbeno de Fischer (**78-79**), el cual ya contiene en su estructura el fragmento que se desea estudiar, introducido mediante una reacción de aminólisis entre el etoxiferrocenilcarbena de Fischer (**64**) y la amina correspondiente.



Esquema 24. Propuesta retrosintética para la obtención de las selenoamidas **80-81**

Para iniciar con nuestra estrategia sintética, una vez preparado el etoxicarbeno de Fischer **64** por los métodos tradicionales,⁸⁰ se sometió a una reacción de aminólisis utilizando la 2-picolilamina y el 2-(aminometil)tiazol, las cuales son conocidas por su capacidad de efectuar enlaces de hidrógeno.¹¹³ La reacción se efectuó utilizando éter como disolvente a temperatura ambiente bajo agitación constante y atmósfera inerte, lográndose obtener los aminocarbenos de Fischer **78** y **79** en buenos rendimientos y tiempos cortos de reacción (Tabla 20).

Tabla 20. Síntesis de aminocarbenos **78-79** y síntesis de selenoamidas **80-81**

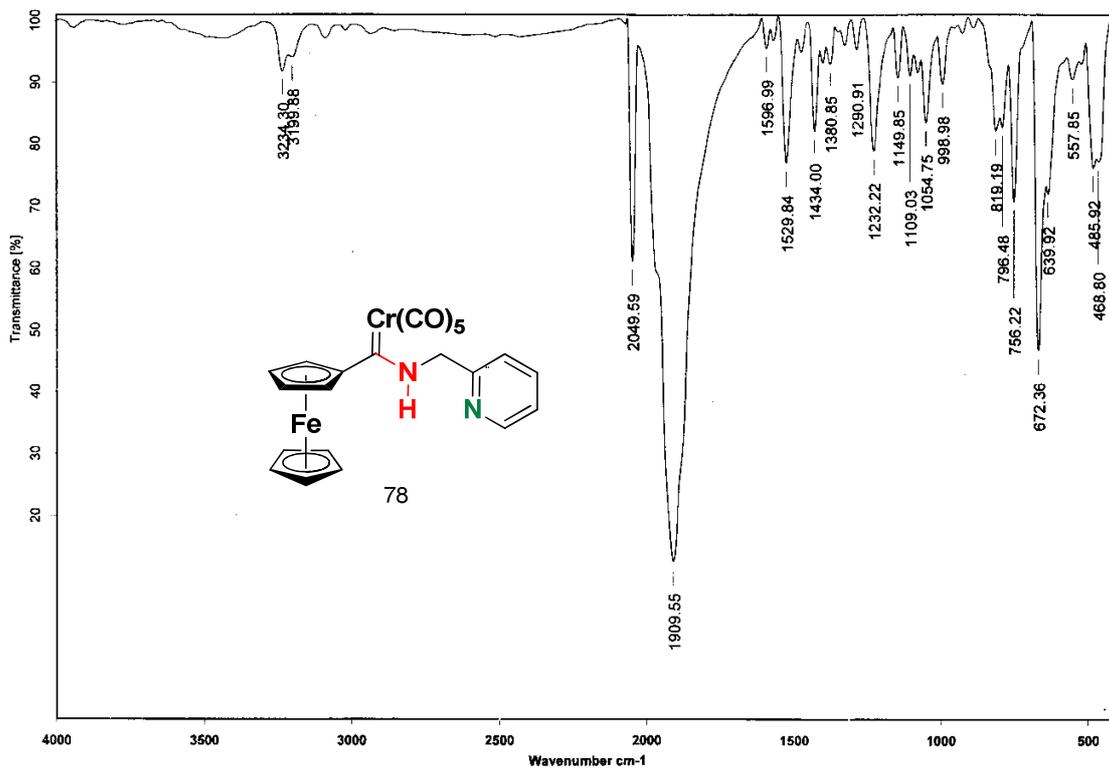


Fragmento	Carbena	Tiempo	Rendimiento	Selenoamida	Tiempo	Rendimiento
	78	60 min.	85%	80	30 min.	75%
	79	35 min.	75%	81	90 min.	90%

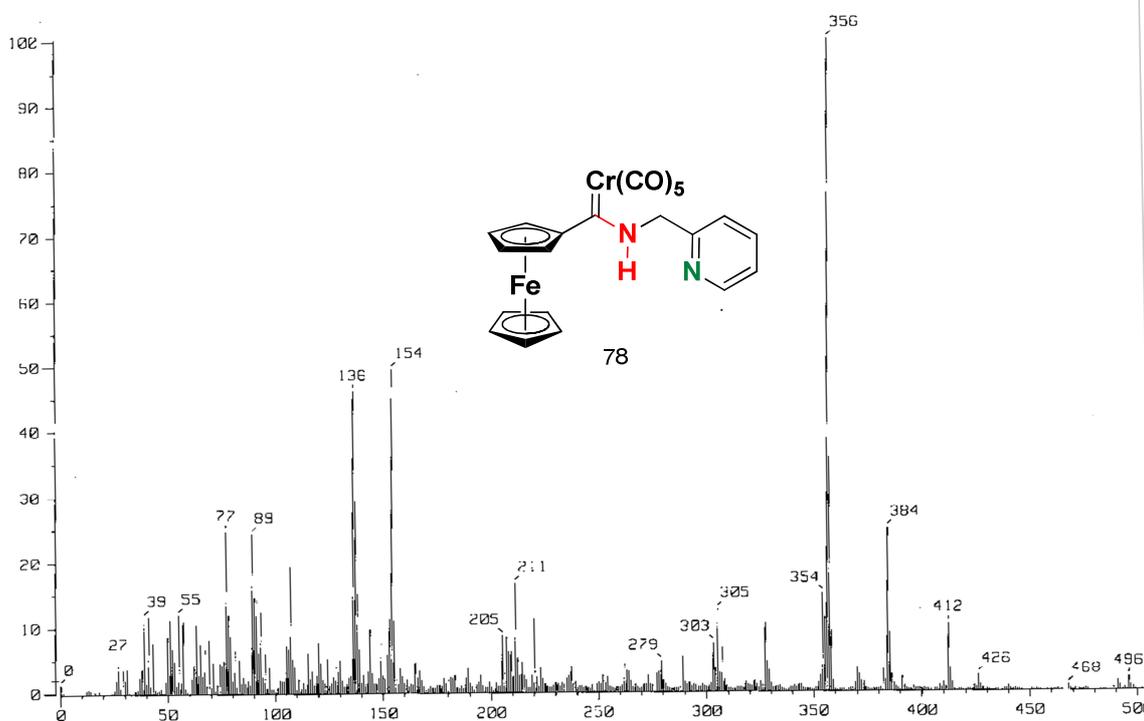
Al término de la reacción, los nuevos aminocarbenos de Fischer fueron purificados mediante cromatografía en columna utilizando sílica como fase estacionaria y diferentes mezclas de hexano-acetato de etilo como eluyente y fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM, RMN ¹H y ¹³C), observando las señales características para un complejo aminocarbena reportado en la literatura.⁸¹ A manera de ejemplo se describirá la caracterización realizada para el aminocarbena **78**.

En lo que respecta al análisis mediante espectroscopía infrarroja, podemos observar en el Espectro 25 una señal alrededor de 3234 cm⁻¹ asignada a la vibración del enlace N-H del aminocarbena **78** y cerca de 2049 y 1909 cm⁻¹, apreciamos dos bandas de absorción intensa asignadas a los carbonilos metálicos $\nu(\text{Cr-CO})$ características de este tipo de complejos.

Por otra parte, en el análisis realizado mediante la espectrometría de masas (FAB⁺) se puede observar un pico en 496 *m/z*, el cual corresponde al ion molecular que concuerda con la masa molecular esperada para este complejo. Posteriormente se pueden apreciar cinco pérdidas sucesivas de 28 *m/z* cada una, atribuidas a la pérdida de los cinco carbonilos metálicos (Espectro 26), patrón que es característico en este tipo de complejos.

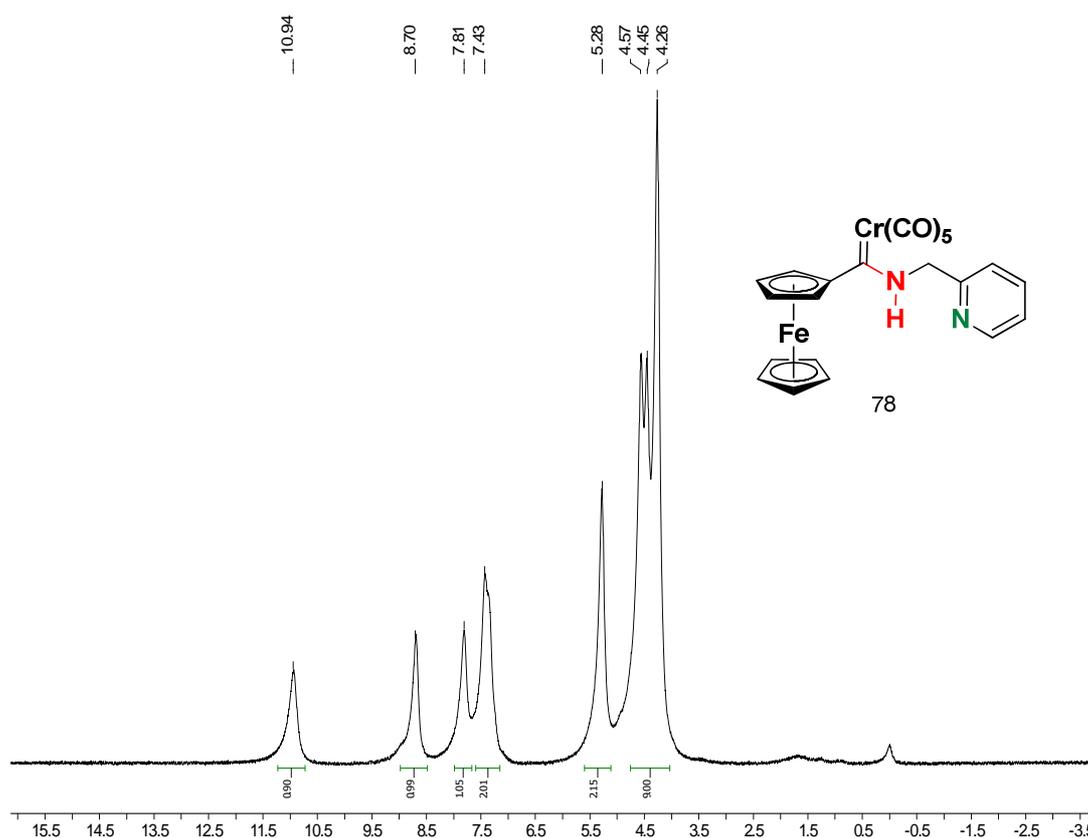


Espectro 25. Espectro IR del aminocarbena de Fischer **78** (KBr).



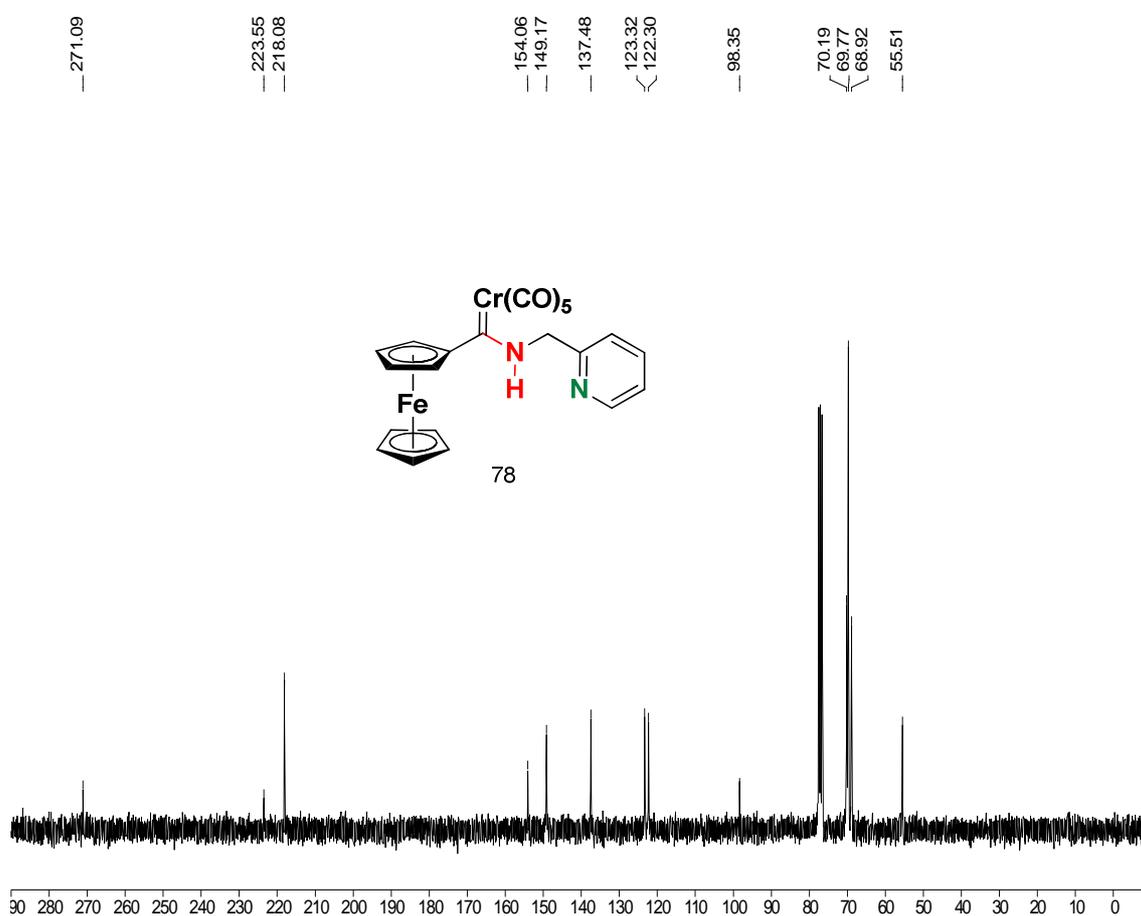
Espectro 26. Espectro EM (FAB⁺) del complejo aminocarbena de Fischer **78**.

En el espectro de RMN ^1H (Espectro 27) del complejo **78**, encontramos en campos bajos alrededor de 10.94 ppm, una señal simple que integra para un protón asignada al átomo de hidrógeno del fragmento selenoamida. En la región de los aromáticos, podemos observar las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno del fragmento heterociclo, cerca de 8.70 ppm se ubica una señal simple que se atribuye al átomo de hidrógeno enlazado al átomo de carbono adyacente al átomo de nitrógeno del fragmento piridínico, alrededor de 7.81 ppm se observa una señal sencilla que integra para un átomo de hidrógeno enlazado al carbono cinco del anillo de piridina y finalmente en 7.43 ppm se aprecia una señal ancha que integra para dos átomos de hidrógeno de las posiciones tres y cuatro del heterociclo. Hacia campos altos, podemos encontrar un singulete cerca de 5.28 ppm que integra para dos protones del metileno base de nitrógeno de esta molécula, cerca de 4.57 y 4.45 ppm se encuentran dos señales que integran para dos átomos de hidrógeno cada una, atribuidas a las posiciones 2, 5 y 3, 4 del ciclopentadienilo mosustituido de esta molécula. Finalmente en 4.26 ppm se encuentra una señal intensa que integra para cinco protones correspondientes al ciclopentadienilo no sustituido del fragmento ferrocénico (Espectro 27).



Espectro 27. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) del complejo **78**.

Finalmente en la RMN ^{13}C del complejo **78** (Espectro 28), podemos observar en la zona de los alifáticos una señal cerca de 55.5 ppm correspondiente al metileno base de nitrógeno, desplazándonos hacia campos bajos, alrededor de 68.9 y 70.1 ppm se encuentran las señales del ciclopentadienilo sustituido, en 69.1 ppm la señal asignada a los átomos de carbono equivalentes del ciclopentadienilo no sustituido y finalmente en 98.3, ppm la señal atribuida al átomo de carbono_{ipso} del ciclopentadienilo monosustituido. En la región de los aromáticos, encontramos cuatro señales propias del anillo de piridina cerca de 122.3, 123.3, 137.4 y 149.1 ppm correspondientes a las posiciones 5, 3, 4 y 6, respectivamente y cerca de 154.06 ppm el carbono_{psO} del fragmento piridínico. En campos bajos, podemos observar dos señales atribuidas a los carbonilos metálicos en 218.1 ppm y 223.5 ppm atribuidas a los carbonilos ecuatoriales y axiales, respectivamente y finalmente, en 271.1 ppm se puede apreciar la señal característica para el átomo de carbono carbénico.

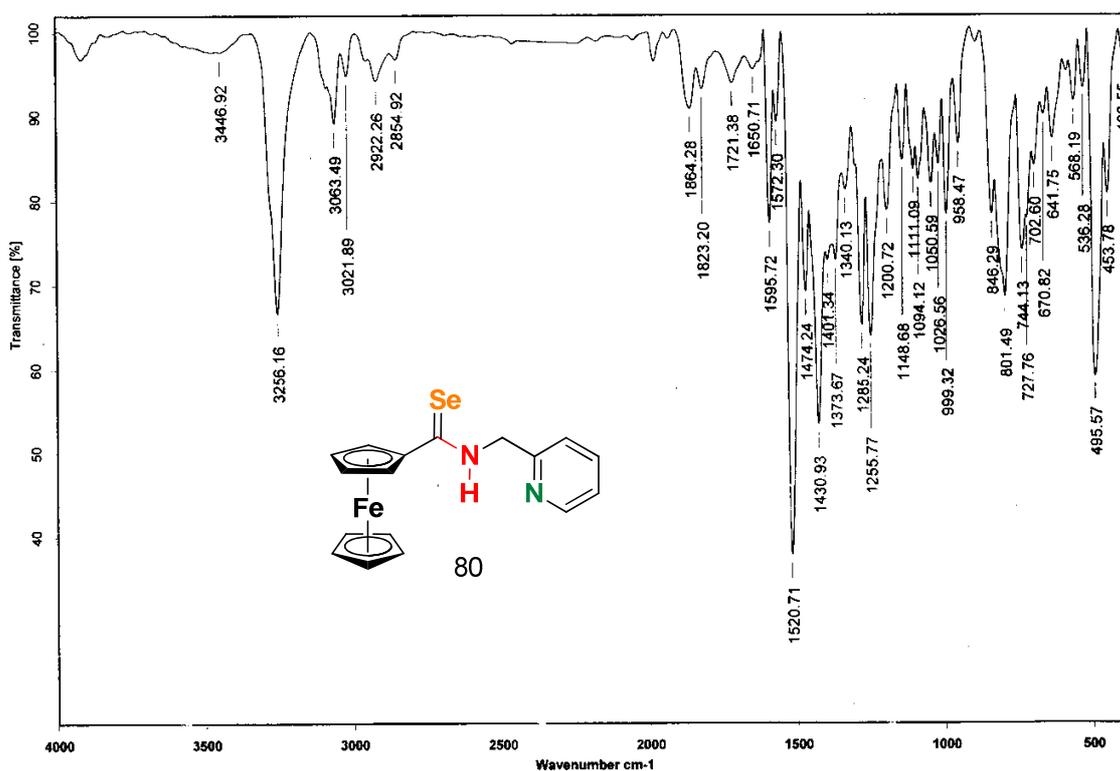


Espectro 28. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) del complejo **78**.

Una vez caracterizados plenamente los aminocarbenos **78** y **79**, estos se sometieron a una reacción de desmetalación seleniurativa utilizando una mezcla de selenio elemental y borohidruro de sodio en etanol a temperatura ambiente, la cual se agitó bajo atmósfera inerte para obtener las ferrocenilselenoamidas **80** y **81**, respectivamente en buenos rendimientos (Tabla 19), las cuales al término de la reacción se purificaron mediante cromatografía en columna, utilizando gel de sílice como fase estacionaria y diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo como eluyente.

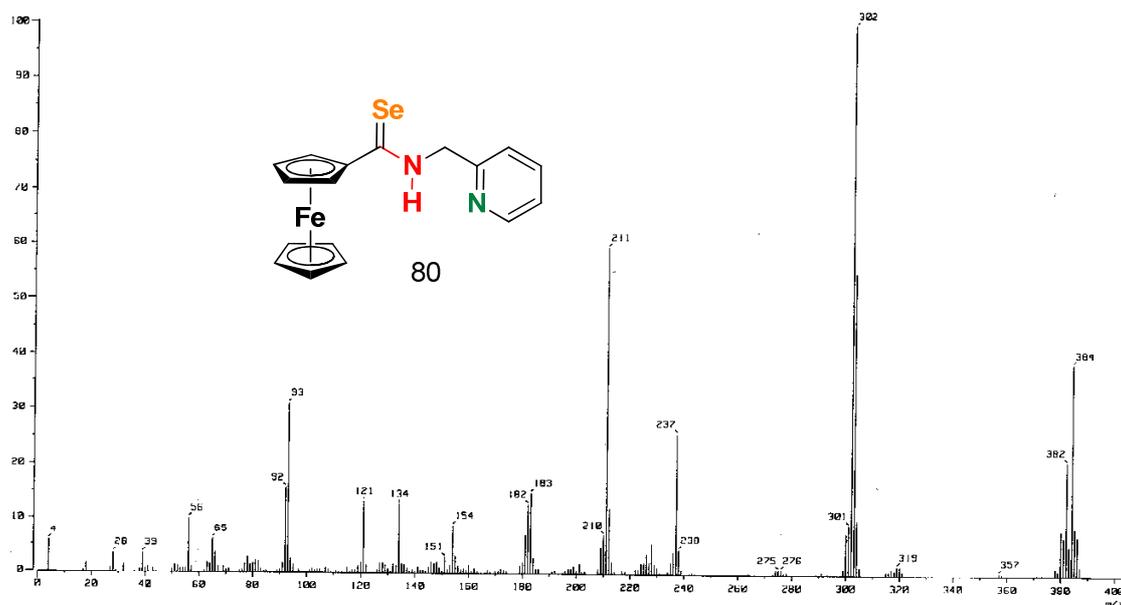
Las selenoamidas **80** y **81** fueron caracterizadas mediante las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM, RMN ^1H y ^{13}C) y cabe señalar que hasta nuestro mejor conocimiento, estos selenocarbonilos no han sido informados previamente en la literatura. A manera de ejemplo, a continuación se describirán los datos espectroscópicos obtenidos para el selenocarbonilo **80**.

En el espectro de infrarrojo del compuesto **80** (Espectro 29), se puede observar cerca de 3256 cm^{-1} una banda de intensidad media atribuida a la vibración del enlace N-H del fragmento selenoamida y alrededor de 1520 cm^{-1} encontramos una banda intensa debida al doble enlace entre el átomo de selenio y carbono del selenocarbonilo $\nu(\text{Se}=\text{C}-\text{N})$.



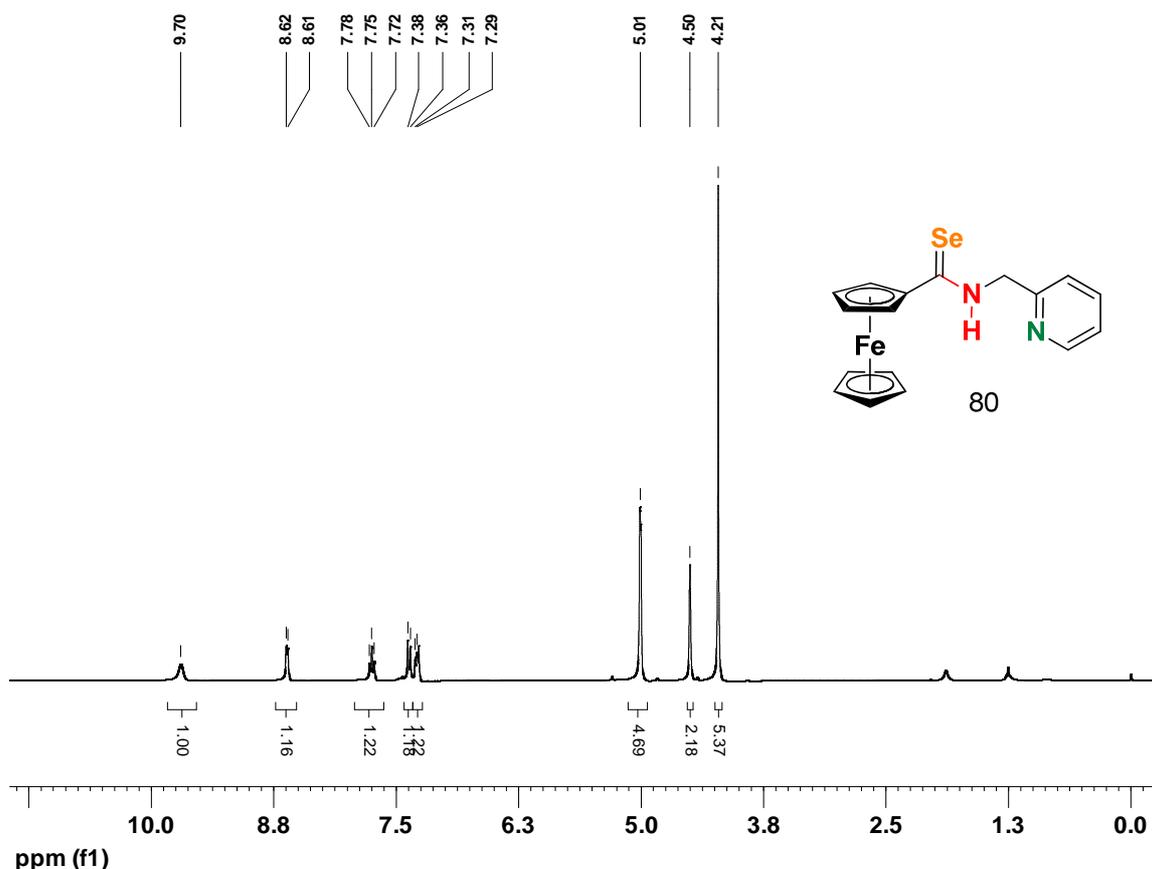
Espectro 29. Espectro IR de la selenoamida **80** (KBr).

Al analizar el espectro de masas del compuesto **80**, obtenido por la técnica de impacto electrónico (IE), se observa un pico en 384 m/z correspondiente al ión molecular de este selenocarbonilo, el cual concuerda con el peso molecular esperado para este compuesto. Posteriormente observamos el pico base de este espectro alrededor de 302 m/z , el cual representa una pérdida de 81 m/z , que se puede atribuir a la pérdida de una molécula de ácido selenhídrico $[M^+ - H_2Se]$ y finalmente en 211 m/z podemos observar un pico que se atribuye a la formación del ion fragmento $[Fc-CN^+]$ (Espectro 30).



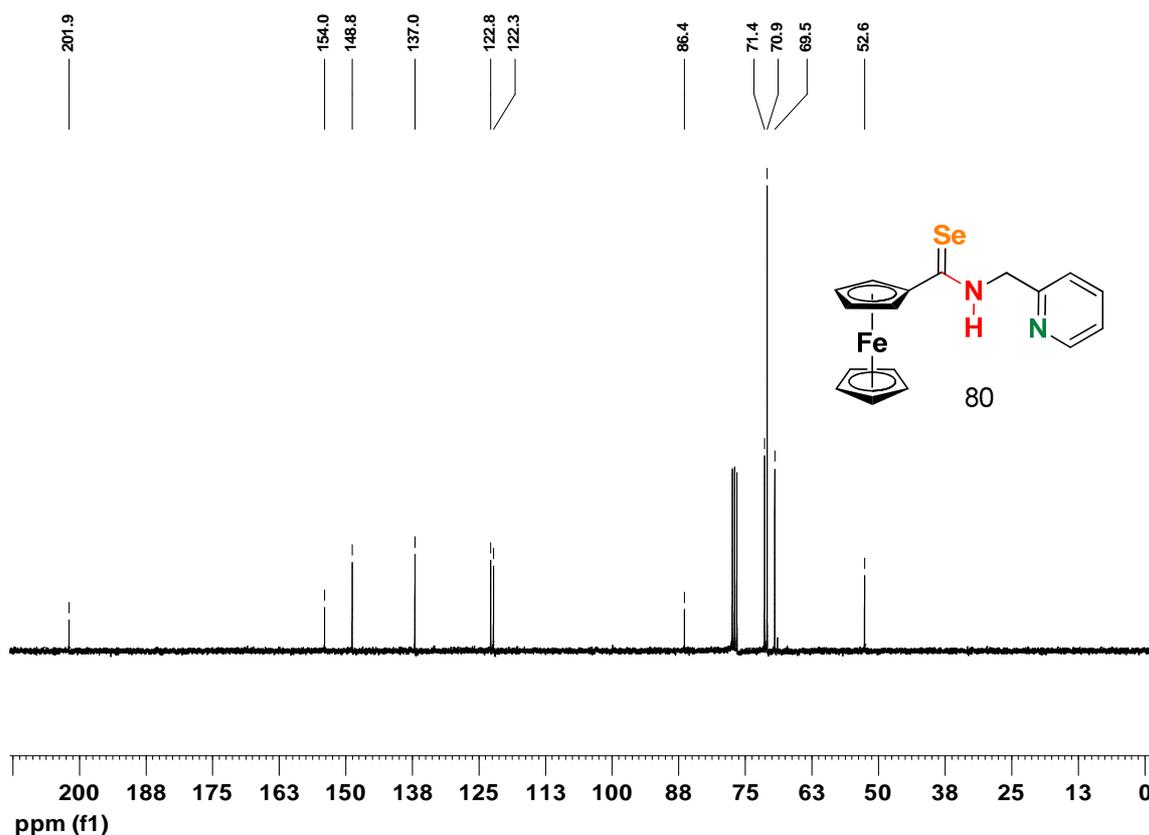
Espectro 30. Espectro (IE) del selenocarbonilo **80**.

En el espectro de RMN 1H del compuesto **80** (Espectro 31), se observa una señal simple cerca de 4.21 ppm asignada a los protones del ciclopentadienilo no sustituido de la unidad ferrocénica, en esta misma zona, alrededor de 4.50 ppm se aprecia una señal sencilla que integra para dos protones la cual corresponde a los átomos de hidrógeno del metileno base de nitrógeno, posteriormente se ubica en 5.01 ppm una señal simple que integra para cuatro protones en la que se encuentran traslapadas las señales debidas a los átomos de hidrógeno diferentes del ciclopentadienilo mosustituido. Desplazadas hacia la región de los aromáticos, podemos encontrar 4 señales diferentes atribuidas a los protones del anillo de piridina, alrededor de 7.29 ppm podemos observar una señal múltiple asignada al átomo de hidrógeno 5 del anillo de piridina, en 7.36 ppm se muestra un doblete correspondiente al átomo de hidrógeno 3 del mismo fragmento piridínico con una constante de acoplamiento $J=7.8$ Hz. En 7.75 ppm se aprecia un multiplete que integra para un protón atribuida al átomo de hidrógeno en la posición 4 del anillo de piridina y finalmente se puede apreciar una señal doble con una constante de acoplamiento de $J=4.2$ Hz, la cual corresponde al protón ubicado en la posición 5 del fragmento piridínico. Por último, saliendo de la zona de los aromáticos, desplazada a campos bajos se ubica un singulete alrededor de 9.7 ppm correspondiente al hidrógeno del fragmento selenoamida.



Espectro 31. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) de la selenoamida **80**.

Finalmente, el espectro de RMN de ¹³C del compuesto **80**, muestra una señal cerca de 52.7 ppm correspondiente al átomo de carbono del metileno base de nitrógeno, posteriormente observamos un conjunto de señales características para un ferroceno monosustituido, la primer señal se ubica en 69.5 ppm asignada al átomo de carbono 2 y 5 del ciclopentadienilo monosustituido, elrededor de 71.0 ppm podemos apreciar la señal atribuida a los átomos de carbono equivalentes del ciclopentadienilo no sustituido, mientras que en 71.4 ppm se encuentra la señal correspondiente a los átomos de carbono 3 y 4 del ciclopentadienilo sustituido, finalmente, desplazada hacia campos bajos se encuentra la señal del carbono_{ipso} cerca de 86.5 ppm. Hacia la zona de los aromáticos, se observan cinco señales correspondientes al anillo de piridina sustituido en la posición dos. En primera instancia encontramos una señal alrededor de 122.3 ppm la señal generada por el átomo de carbono de la posición 3 del heterociclo, mientras que en 122.8 ppm se ubica la señal generada por el átomo de carbono cinco, dentro de esta misma zona, pero un poco desplazas hacia campos bajos podemos ubicar las señales de los átomos de carbono de las posiciones cuatro y seis en 137.1 y 148.9, ppm respectivamente, por último, apreciamos en 154.0 ppm la señal del carbono_{ipso} completando las señales del fragmento heterociclo. Por último, la señal más desplazada hacia campos bajos es la atribuida al átomo de carbono del selenocarbonilo localizada en 202.1 ppm (Espectro 32).

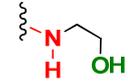
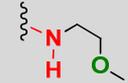
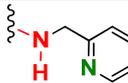
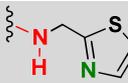


Espectro 32. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de la selenoamida **80**.

Con la selenoamida **80** y **81** en mano y plenamente determinada su estructura, se sometieron a un estudio de actividad citotóxica para determinar el porcentaje de inhibición del crecimiento celular, mediante un *screening primario* 50 μM realizado in vitro frente a las líneas celulares humanas cancerosas de próstata (**PC-3**), glía de sistema nervioso central (**U251**), leucemia (**K526**), colon (**HCT-15**), mama (**MCF-7**) y pulmón (**SKLU**) proporcionadas por el Instituto Nacional de Cancerología (NCI) de los Estados Unidos de América, esto con el propósito de determinar la importancia de la naturaleza del fragmento aceptor del enlace de hidrógeno en la bioactividad que pueden expresar este tipo de derivados. Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 21.

Los datos obtenidos del *screening primario* 50 μM , muestran resultados por demás interesantes con respecto a la bioactividad presentada por estos nuevos derivados organoselenados, comparándolos siempre contra la selenoamida líder, el compuesto **70**. De manera general, observamos buenos resultados contra diferentes líneas celulares cancerosas humanas con valores cercanos al 100% de inhibición del crecimiento celular específicamente para las ferrocenilselenoamidas **75** y **80** que contienen el fragmento 2-metoxietanamina y 2-picolilamina, respectivamente. Sin embargo, la ferrocenilselenoamida **81** que contiene el fragmento 2-(aminometil)tiazol es prácticamente inactiva contra todas las líneas celulares utilizadas en el estudio.

Tabla 21. Inhibición del crecimiento celular (%) para los compuestos **70**, **75**, **80** y **81**. 50 μM en EtOH.

Compuesto	Líneas celulares cancerosas humanas						
	Aceptor	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
70		98.27	88.64	62.68	98.51	>100	95.7
75		96.1	81.0	81.29	>100	>100	90.4
80		>100	>100	93.6	>100	71.1	44.23
81		n.a.	19.3	n.a.	14.5	16.9	n.a.

n.a. no activos

Analizando los valores obtenidos en esta sección y retomando el propósito original por el cual se sintetizaron estos últimos selenocarbonilos, los resultados mostrados en la Tabla 20 podrían estar relacionados con la capacidad de los fragmentos seleccionados para efectuar enlaces de hidrógeno en solución. Una técnica espectroscópica que nos podría brindar información valiosa acerca de la capacidad de estas moléculas para efectuar dicho tipo de interacciones, es sin duda la RMN ^1H . Considerando que al interactuar el átomo de hidrógeno del fragmento selenoamida ($\text{Se}=\text{C}-\text{N}-\text{H}$) con los diferentes aceptores de enlace hidrógeno utilizados, este átomo pierde densidad electrónica, el desplazamiento químico de esta señal se podría modificar dependiendo de la fuerza de la interacción entre estas dos porciones de la molécula (Figura 36).

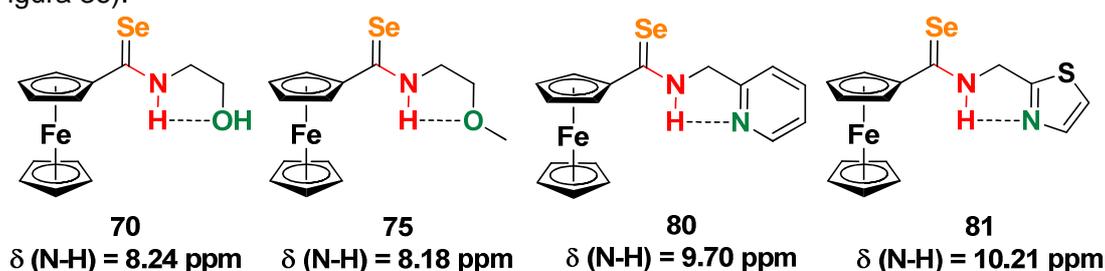


Figura 36. Desplazamiento químico de la señal del fragmento selenoamida RMN ^1H .

Al analizar los valores del desplazamiento químico para el átomo de hidrógeno del fragmento selenoamida de los compuestos **70**, **75**, **80** y **81**, observamos que la selenoamida líder (**70**) posee un comportamiento muy similar al del selenocarbonilo **75**, con valores de 8.24 y 8.18 ppm, respectivamente y de igual forma, estos dos selenocarbonilos exhiben un comportamiento muy parecido en el caso de los resultados obtenidos para porcentaje de inhibición del crecimiento celular.

Por otra parte, los compuestos **80** y **81** muestran valores muy diferentes a los obtenidos para la selenoamida líder (**70**) y la selenoamida **75**, tanto en el desplazamiento químico del protón del fragmento selenoamida como en el comportamiento biológico en la inhibición del crecimiento celular. El compuesto **80**, presenta un desplazamiento químico cercano a 9.7 ppm (Se=C-N-H) y porcentajes de inhibición del crecimiento celular muy altos frente a la mayoría de las líneas celulares cancerosas humanas utilizadas en el estudio, especialmente frente a las líneas HCT-15, U251 y PC-3, siendo incluso más activa que el compuesto líder. Sin embargo, la selenoamida **81** muestra el desplazamiento químico más alto de la serie, con un valor cercano a 10.2 ppm, siendo totalmente inactiva hacia cualquiera de las líneas celulares cancerosas humanas, probablemente debido a su incapacidad para exponer sus grupos funcionales a su posible blanco biomolecular, promovida por la fuerte interacción intramolecular del tipo enlace de hidrógeno que presenta,¹¹⁴ evidenciando que mientras más fuerte es el aceptor de enlace de hidrógeno, menor será la bioactividad de la selenoamida en cuestión.

Tomando en cuenta los resultados anteriores y retomando uno de los objetivos principales de este capítulo, el cual pretende evaluar el efecto del ferroceno en la actividad biológica demostrada por las selenoamidas preparadas en este proyecto, decidimos seleccionar a la selenoamida **80** que contiene el fragmento de la 2-picolilamina para reemplazar la porción ferrocénica por otros anillos aromáticos en la búsqueda de compuestos más potentes o activos frente a diferentes líneas celulares cancerosas humanas.

Continuando con este orden de ideas, para lograr la inclusión de diferentes anillos aromáticos que reemplacen a la porción ferrocénica de la selenoamida **80**, será necesaria la síntesis de diversos etoxicarbenos de Fischer como material de partida. En este contexto, la selección de los anillos aromáticos de nueva cuenta está basada en la selección de anillos aromáticos recurrentes en moléculas con probada actividad biológica. De esta forma seleccionamos siete anillos aromáticos de una lista con los cien anillos más utilizados en fármacos basados en moléculas pequeñas y actualmente en el mercado, listados en el libro naranja de la FDA (Figura 37).¹¹⁰

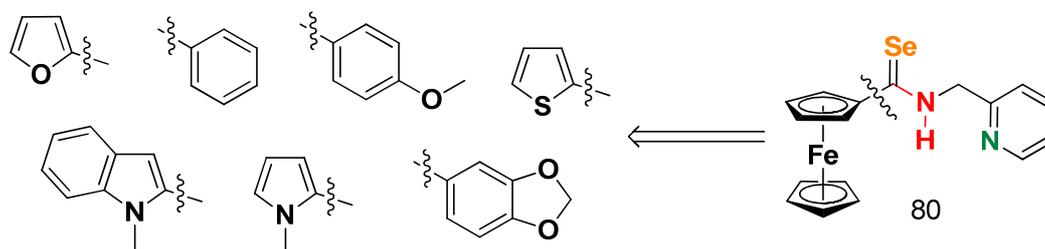
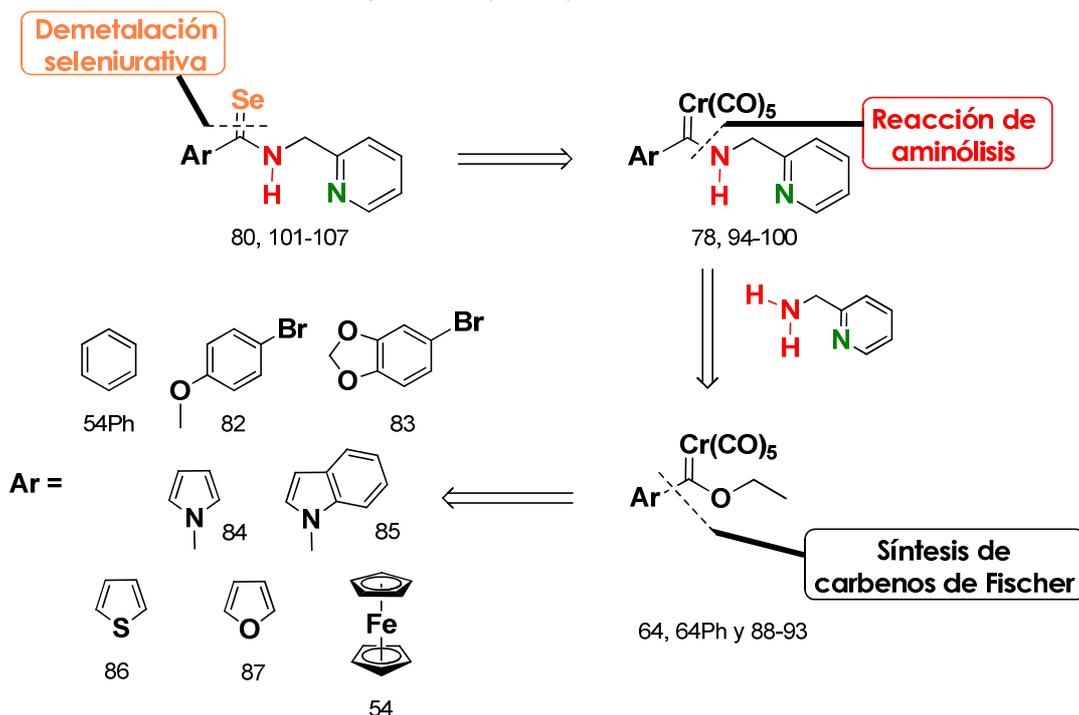


Figura 37. Anillos aromáticos propuestos para reemplazar la porción ferrocénica.

¹¹⁴ C. Laurence, K. A. Brameld, J. Graton, J. Y. Le Questel, E. Renault, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4073

Para efectuar la síntesis de las selenoamidas que contengan los anillos aromáticos propuestos en la Figura 37, planteamos el análisis retrosintético representado en el Esquema 25, donde la obtención de las selenoamidas **101-107** se puede llevar a cabo mediante una desmetalación seleniurativa de los correspondientes aminocarbenos de Fischer (**94-100**), utilizando una mezcla de selenio elemental y borohidruro de sodio en etanol. Los complejos aminocarbenos de Fischer, pueden ser preparados de manera sencilla mediante una reacción de aminólisis entre la 2-picolilamina y los diferentes etoxicarbenos de Fischer (**88-93**), los cuales se pueden sintetizar mediante el método clásico informado por Fischer, utilizando como material de partida los distintos anillos aromáticos comercialmente disponibles (**82-87**).



Esquema 25. Retrosíntesis para la obtención de las selenoamidas **101-107**.

Al realizar una revisión bibliográfica para comenzar con nuestra estrategia sintética, encontramos algunos reportes que describen la preparación de varios de los etoxicarbenos de Fischer que pretendemos sintetizar como material de partida en esta sección, específicamente los etoxicarbenos de Fischer derivados de los anillos **54Ph** y **82** han sido informados previamente por Fischer⁷⁹ y Sierra¹¹⁵ respectivamente y los derivados de los heterociclos **84**, **86** y **87** por Connor¹¹⁶ y Lotz.¹¹⁷ Tomando en cuenta estos antecedentes, decidimos adaptar sus condiciones de reacción para sintetizar los complejos **88-93**.

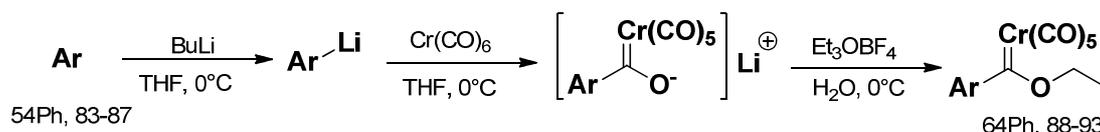
¹¹⁵ G. M. Chu, I. Fernández, M. A. Sierra, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 865

¹¹⁶ a) J. A. Connor, E. M. Jones, J. P. Lloyd, *J. Organomet. Chem.* **1970**, 24, C20; J. A. Connor, E. M. Jones, *J. Chem. Soc.* **1971**, 1974

¹¹⁷ C. Crause, H. Görls, S. Lotz, *Dalton Trans.* **2005**, 1649

Uno de los problemas más importantes que dificulta el uso directo de las metodologías antes mencionadas, es el tipo de disolvente que utilizan para efectuar la litación del anillo aromático en cuestión, ya que al utilizar diclorometano se disminuye drásticamente el rendimiento de la reacción. Por lo que decidimos sustituir este disolvente por THF logrando obtener los complejos carbénicos en mejores rendimientos. Cabe destacar que estos etoxicarbenos de Fischer se purificaron mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil hexano, para obtener así los complejos deseados en rendimientos moderados a buenos, los resultados de esta adaptación se resumen en la Tabla 22.

Tabla 22. Resultados de la síntesis de los etoxicarbenos de Fischer **88-93**

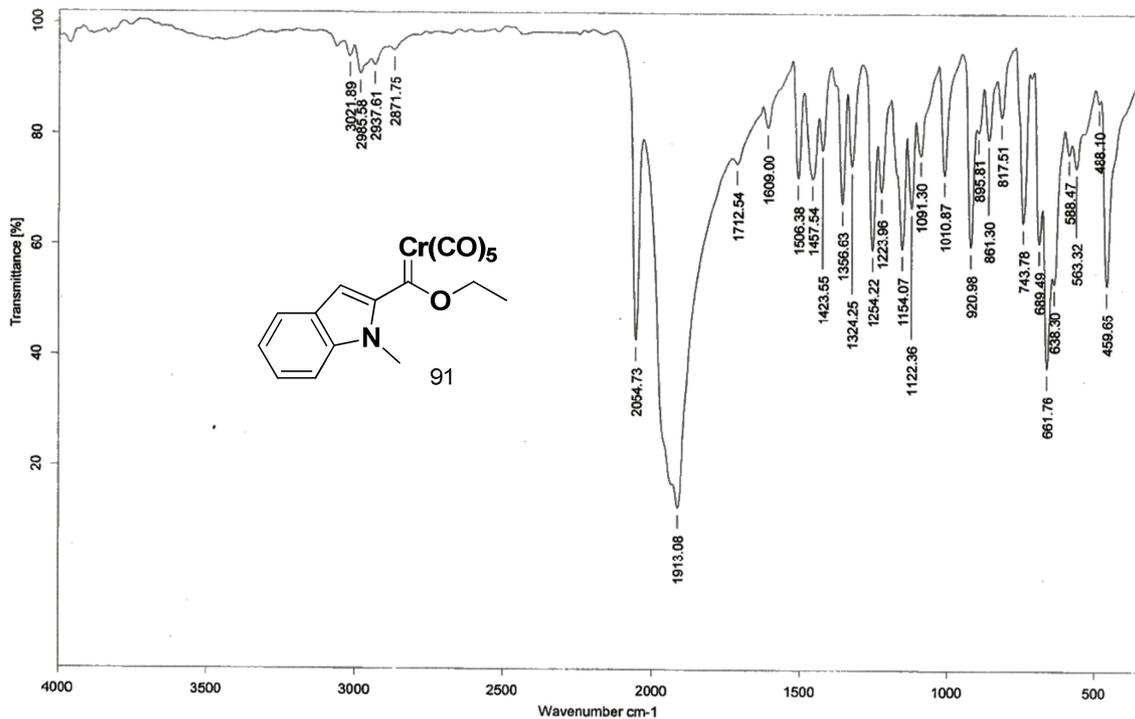


Compuesto	Ar	Tiempo (hrs)	Rendimiento (%)	Rendimiento previo (%)
64Ph		0.5	80	80
88		2	85*	80
89		1	60*	na
90		1.5	60	16
91		2	94	na
92		2	84	16
93		2	80	20

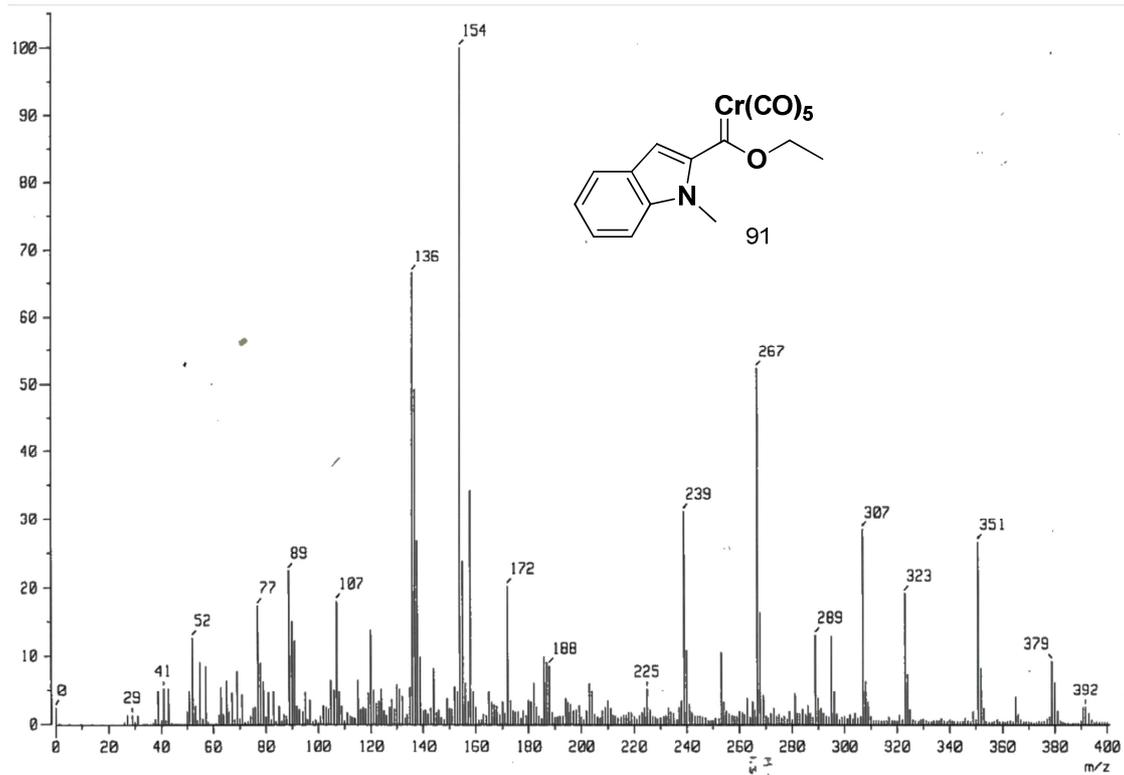
* Se utilizó el derivado bromado como material de partida y una temperatura de -78°C .

Una vez preparados los etoxicarbenos de Fischer **88-93**, estos fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM, RMN ^1H y ^{13}C). Las señales obtenidas de las diferentes técnicas espectroscópicas coinciden con las previamente informadas en la literatura, sin embargo, es importante señalar que hasta nuestro mejor conocimiento, para los complejos **89** y **91**, no existen antecedentes de su preparación por lo que a manera de ejemplo se describirá la caracterización espectroscópica para el compuesto **91**.

En el espectro de infrarrojo del complejo **91** (Espectro 33), se observan dos bandas de absorción alrededor de 2054 y 1913 cm^{-1} correspondientes a la vibración de los carbonilos metálicos $\nu(\text{Cr-CO})$, las cuales son características para este tipo de compuestos.



Espectro 33. Espectro IR del etoxicarbeno de Fischer **91** (KBr).

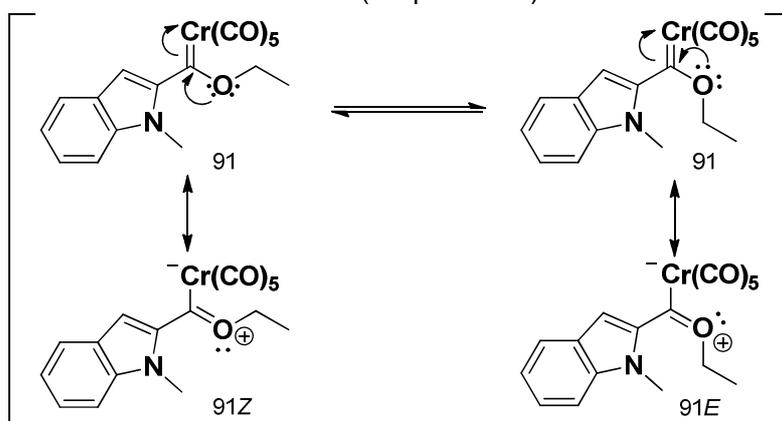


Espectro 34. Espectrometría de masas (FAB⁺) para el compuesto **91**.

En el espectro de masas (Espectro 34) para el complejo **91** obtenido mediante la técnica FAB⁺, muestra un pico con una relación *masa/carga* de 379 correspondiente al ión molecular, el cual coincide con el peso molecular esperado para este complejo. Posteriormente se aprecia la pérdida sucesiva de 28 *m/z* atribuidas a la fragmentación de los cinco carbonilos metálicos presentes en la molécula ubicadas en 351, 323, 295, 267 y 239 *m/z* respectivamente.

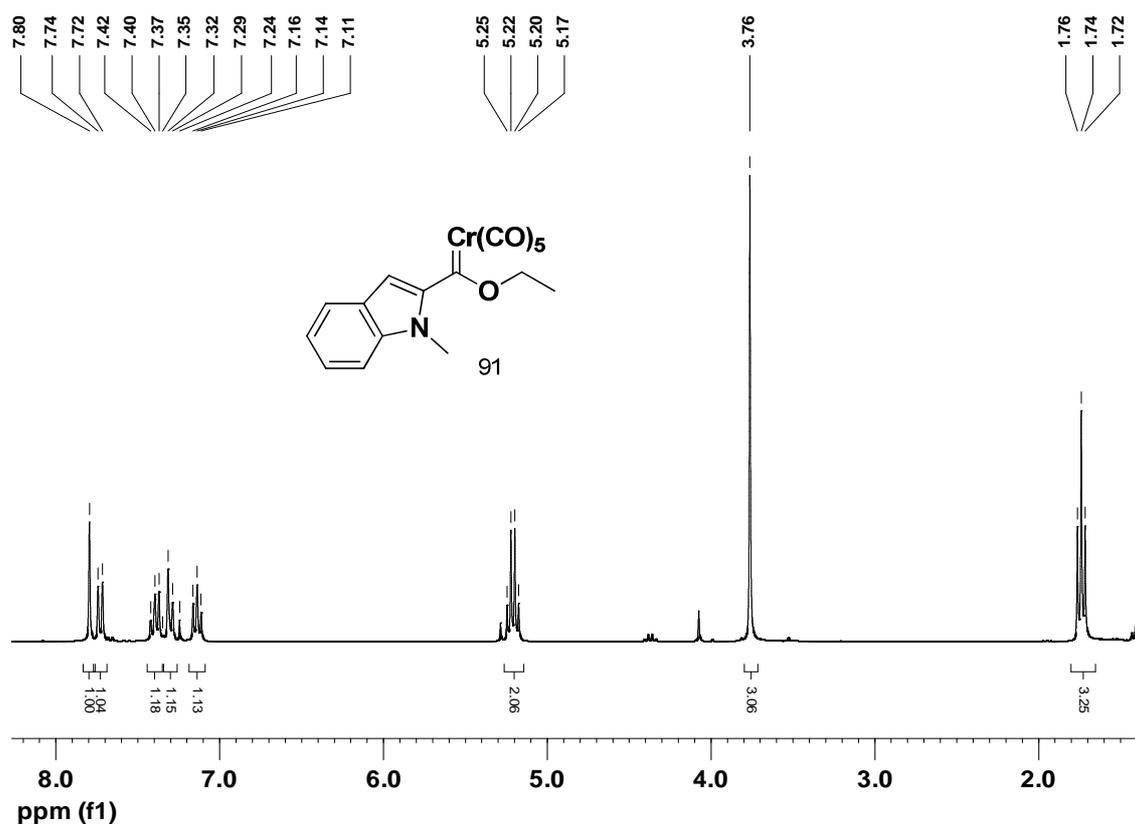
En lo que respecta a la caracterización mediante RMN ¹H del compuesto **91**, este muestra un conjunto de señales hacia campos bajos en la región de los aromáticos correspondientes a los átomos de hidrógeno del fragmento indólico. Así, cerca de 7.80 ppm se ubica un singlete debido al átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono de la posición tres de este fragmento, posteriormente se encuentra un doblete en 7.73 ppm que integra para un protón, el cual está enlazado al átomo de carbono de la posición siete del anillo indólico, seguido de dos tripletes y un doblete que integran para un átomo de hidrógeno cada uno, asignados al resto de los protones indólicos ubicados en 7.40, 7.14 y 7.31 ppm, respectivamente. Hacia campos altos, podemos apreciar tres señales correspondientes a los átomos de hidrógeno sobre la cadena alifática y el metilo base de nitrógeno. Ubicado alrededor de 5.21 ppm se observa un cuadruplete correspondiente al metileno base de oxígeno de la cadena lateral alquílica, la cual integra para dos protones, posteriormente se ubica en 3.76 ppm un singlete que integra para tres átomos de hidrógeno asignado al metilo enlazado al átomo de nitrógeno del fragmento indólico y finalmente, se aprecia un triplete cerca de 1.74 ppm que integra para tres protones correspondientes al metilo de la cadena lateral alquílica (Espectro 35).

Finalmente, en lo que respecta al análisis por RMN ¹³C del complejo **91**, apreciamos un fenómeno interesante común en este tipo de compuestos, observando que algunas señales se encuentran duplicadas, esto puede ser debido a que este tipo de moléculas en solución muestran un equilibrio conformacional entre un isómero *E* y uno *Z*, debido a la deslocalización de un par de electrones del átomo de oxígeno hacia el átomo de carbono carbénico, generando así un ambiente magnético distinto para algunos átomos de carbono dentro de la molécula (Esquema 26).¹¹⁸



Esquema 26. Isómeros *E* y *Z* del etoxicarbeno de Fischer **91**.

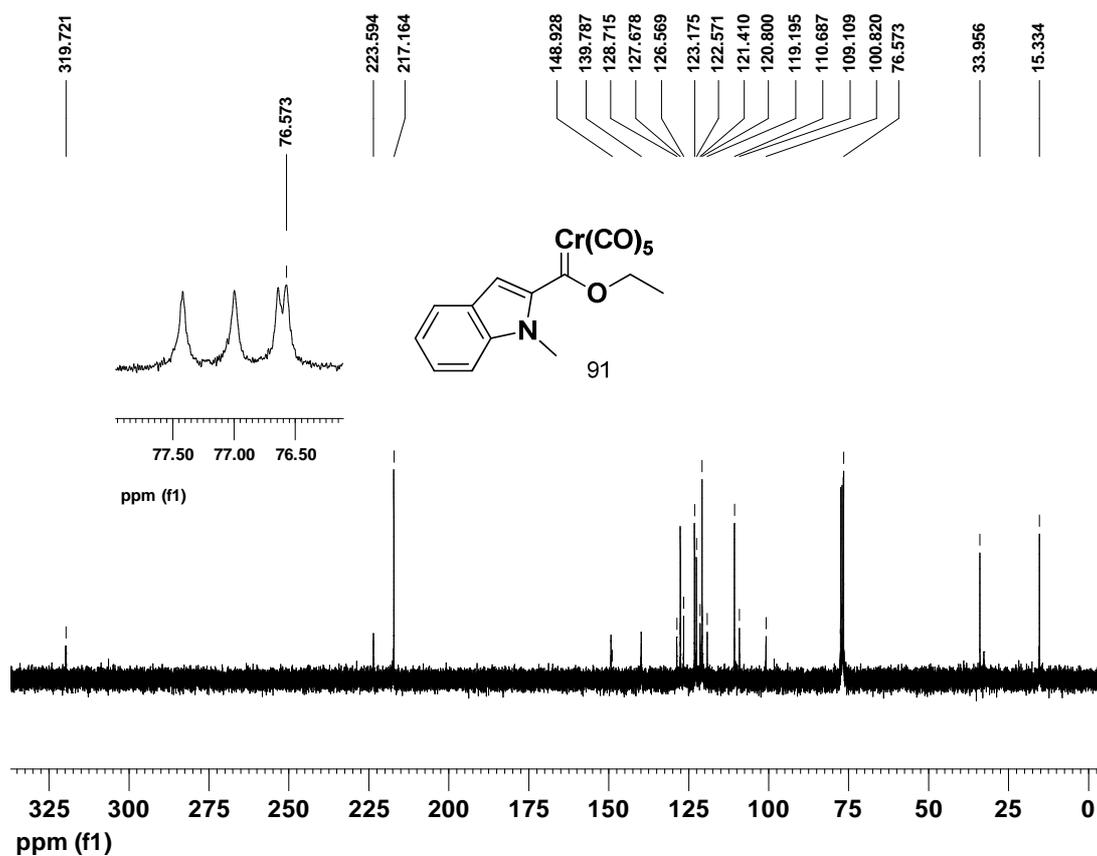
¹¹⁸ R. Schobert, R. Kempe, T. Schmalz, A. Gmeiner, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 859



Espectro 35. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) del complejo **91**.

En frecuencias altas, se observa una señal en 319.7 ppm correspondiente al átomo de carbono carbénico haciendo evidente el gran carácter electrofílico de este centro, posteriormente se ubican alrededor de 223.6 y 217.2 ppm, las señales asignadas a los carbonilos metálicos en disposición axial y ecuatorial respectivamente. Hacia campos altos, en la región de los aromáticos podemos encontrar la señal atribuida al C_{ipso} del fragmento indólico en 148.9 ppm, adicionalmente en esta zona se observan las señales de los átomos de carbono propios de la fusión del heterociclo cerca de 139.8 y 128.7 ppm. El resto de los átomos de carbono del fragmento indólico del anillo fusionado de seis miembros, se ubican alrededor de 127.7, 123.2, 122.6 y 120.8 ppm las señales generadas por el isómero *E*, mientras que para el isómero *Z* se observan en 126.6, 121.4, 119.2 y 109.1 ppm. En lo que respecta al anillo fusionado de cinco miembros, el átomo de carbono en la posición tres muestra dos señales alrededor de 110.7 y 100.8 ppm atribuidas a la conformación *E* y *Z* respectivamente.

Por otra parte, hacia campos altos podemos encontrar las señales correspondientes a los átomos de carbono alifáticos de la cadena lateral alquílica y el metilo base de nitrógeno del *N*-metilindol. Cerca 76.6 ppm observamos la señal debida al metileno base de oxígeno de esta molécula, en 34.0 ppm la señal atribuida al metileno base de nitrógeno del fragmento indólico y finalmente, en 15.3 ppm se ubica la señal del metilo terminal de la cadena lateral alquílica.



Espectro 36. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) del complejo **91**.

Adicionalmente, para el etoxicarbeno de Fischer **85** se logró obtener un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X de monocristal confirmando plenamente su estructura molecular (Figura 38). Las distancias y ángulos de enlace selectos para este compuesto así como sus datos cristalográficos se muestran en la Tabla 23 y 24 respectivamente.

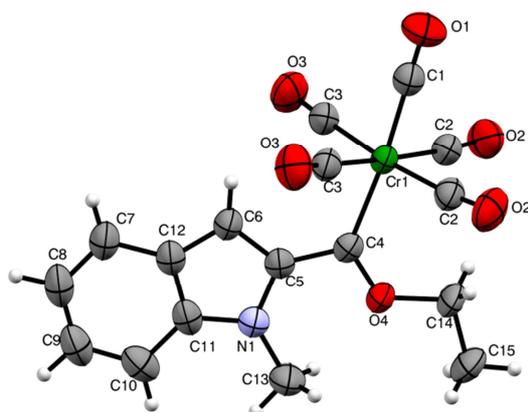


Figura 38. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **91**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad.

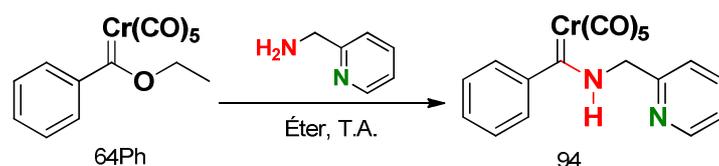
Tabla 23. Distancias y ángulos de enlace selectos para el etoxicarbeno de Fischer 91.

Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Cr(1)-C(4)	2.090 (3)	C(1)-Cr(1)-C(4)	175.05 (12)
Cr(1)-C(2)	1.897 (2)	Cr(1)-C(4)-O(4)	128.7 (2)
Cr(1)-C(1)	1.870 (3)	Cr(1)-C(4)-C(5)	124.1 (2)
C(4)-O(4)	1.307 (3)	O(4)-C(4)-C(5)	107.2(2)
C(4)-C(5)	1.462 (4)		

Tabla 24. Datos cristalográficos para el complejo 91.

Fórmula	C ₁₇ H ₁₀ CrNO ₆
Peso Molecular (g/mol)	376.26
Tamaño del Cristal	0.31 x 0.24 x 0.22 mm
Color	Rojo
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	P 2 ₁ /m
Dimensiones de 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	4
D _{calc.} (mg/m ³)	1.449
No. De Reflexiones Colectadas	7137
No. De Reflexiones Independientes (R _{int})	1703(0.0349)
Método de Corrección Absorción	Analítico
Máximos y Mínimos	0.8801 y 0.8234
Datos/Restricciones/Parámetros	1703/0/139
Índice Final R[1>2σ(1)]	R1=0.0376, wR2=0.0968
Índice R(todos los datos)	R1=0.0434, wR2=0.1014
Goof	1.071
Coefficiente de absorción (μ)	3.089 mm ⁻¹

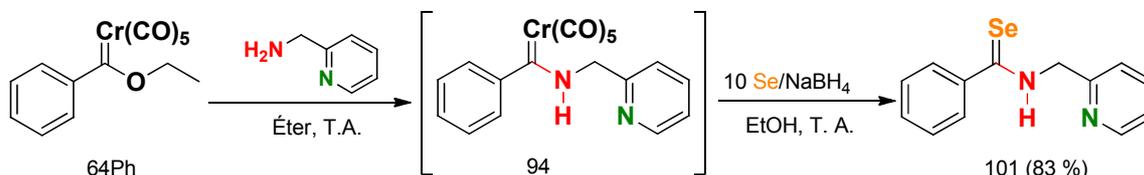
Una vez en mano y caracterizada la serie de complejos carbénicos **64Ph**, **88-93**, estos compuestos se utilizaron para continuar con nuestra estrategia sintética planteada en el Esquema 25. Inicialmente seleccionamos al complejo **64Ph**, por considerarse el más sencillo de la serie y así someterlo a una reacción de aminólisis con la 2-picililamina y de esta forma establecer las mejores condiciones de reacción. El propósito de este paso, es para colocar en el producto final el fragmento aceptor del enlace de hidrógeno que se ha demostrado es de vital importancia para la citotoxicidad ejercida por este tipo moléculas. Para llevar a cabo la síntesis del aminocarbeno propuesto, experimentalmente colocamos en un matraz de bola un equivalente del etoxicarbeno de Fischer **64Ph**, el cual se disolvió en éter etílico, al cual posteriormente se le adicionó un exceso de la 2-picililamina a temperatura ambiente y se mantuvo bajo agitación constante y atmósfera de nitrógeno hasta el término de la reacción, el cual se determinó mediante ccf (Esquema 27).



Esquema 27. Síntesis del aminocarbeno de Fischer **94**.

Tras cuatro minutos de reacción, se determinó como concluida la misma y se procedió al trabajo reacción obteniendo así un aceite viscoso de color amarillo. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo, sin embargo, en el transcurso del proceso de purificación observamos la descomposición del producto al detectar un cambio de coloración del amarillo inicial hacia un color verde, el cual es un indicativo del cambio de estado de oxidación del centro metálico, pasando de Cr^0 a Cr^{3+} provocando una disminución importante en el rendimiento de la reacción.

Tomando en cuenta estas observaciones, se decidió realizar una reacción en secuencia de *aminólisis-desmetalación seleniurativa* evitando el aislamiento del complejo aminocarbeno de Fischer **94**, únicamente lavando la reacción de aminólisis y posteriormente removiendo el disolvente de la reacción para resuspender el crudo de la reacción en etanol y someterlo así a las condiciones óptimas para la desmetalación seleniurativa desarrolladas a lo largo de este trabajo (Esquema 28).

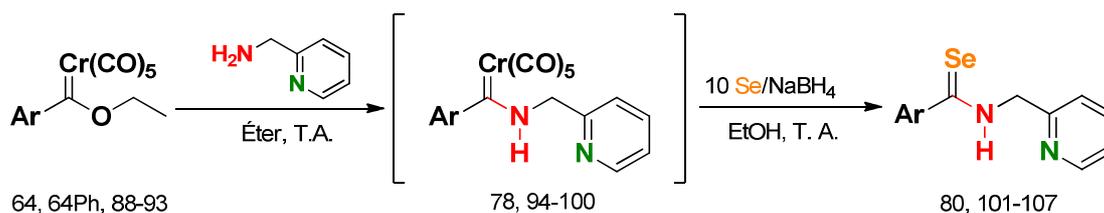


Esquema 28. Reacción en secuencia aminólisis-desmetalación seleniurativa.

Bajo esta nueva estrategia, tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil diferentes gradientes de Hexano-Acetato de etilo, se logró obtener un sólido de color amarillo en un rendimiento global cercano al 83%.

Tomando en cuenta las ventajas de esta adaptación metodológica al evitar un paso de purificación y la probable degradación del aminocarbeno de Fischer, decidimos expandir el estudio hacia la obtención del resto de los compuestos selenocarbonílicos propuestos en esta sección, utilizando los etoxicarbonos de Fischer **88-93** sometiéndolos a una reacción en secuencia de *aminólisis-desmetalación seleniurativa*. Los resultados de esta adaptación se resumen en la Tabla 25.

Tabla 25. Síntesis de las selenoamidas **101-107** via *aminólisis-desmetalación seleniurativa*



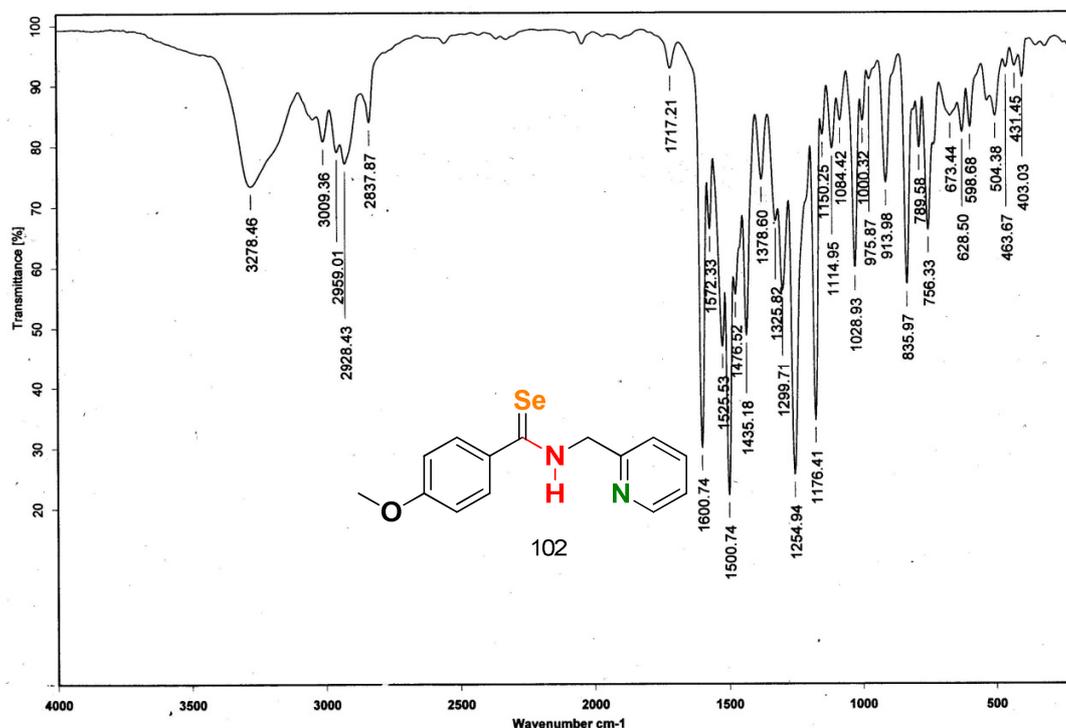
Compuesto	Ar	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
101		25	83
102		25	97
103		30	92
104		35	96
105		30	98
106		35	93
107		20	95

De esta forma, en esta etapa se obtuvieron siete nuevos compuestos selenocarbonílicos (**101-107**) en buenos rendimientos (83 - 95%) y tiempos cortos de reacción (20-35 min), los cuales se caracterizaron mediante las técnicas espectroscópicas convencionales (IR, EM y RMN ^1H y ^{13}C) y hasta nuestro mejor conocimiento no existen reportes previos de su existencia en la literatura. A manera de ejemplo se discutirá la caracterización espectroscópica de la selenoamida **102**.

De manera general, los selenocarbonilos sintetizados en esta sección muestran un comportamiento semejante en la espectroscopía infrarroja con bandas muy parecidas para las absorciones de los grupos funcionales que tienen en común. En el espectro de infrarrojo del compuesto **102** podemos observar cerca de 3278 cm^{-1} la banda correspondiente a la vibración del enlace $\nu(\text{N-H})$ adyacente al carbono del selenocarbonilo y por último encontramos una señal cercana a 1600 cm^{-1} asignada a la vibración del enlace $\nu(\text{Se=C-N-H})$ correspondiente al fragmento selenoamida (Espectro 37). En la Tabla 26 se reúnen los datos obtenidos mediante espectroscopía infrarroja para el resto de los selenocarbonilos sintetizados en esta sección.

En lo que respecta a la espectrometría de masas realizada mediante la técnica de impacto electrónico, los resultados de este análisis para el compuesto **102** (Espectro 38) muestran un pico alrededor de 306 m/z que corresponde al ión molecular, el cual coincide con el peso molecular esperado para este selenocarbonilo. De igual forma, podemos apreciar un pico cerca de 225 m/z , el cual se puede atribuir a la pérdida de ácido selenhídrico, que es común en el patrón de fragmentación para este tipo de

derivados y finalmente encontramos un pico alrededor de 134 m/z que podemos atribuir a la formación del fragmento $[p\text{MeOPhCN}^+]$. De manera complementaria, se determinó la masa exacta para todos los miembros de esta familia, los resultados se encuentran concentrados en la Tabla 27.



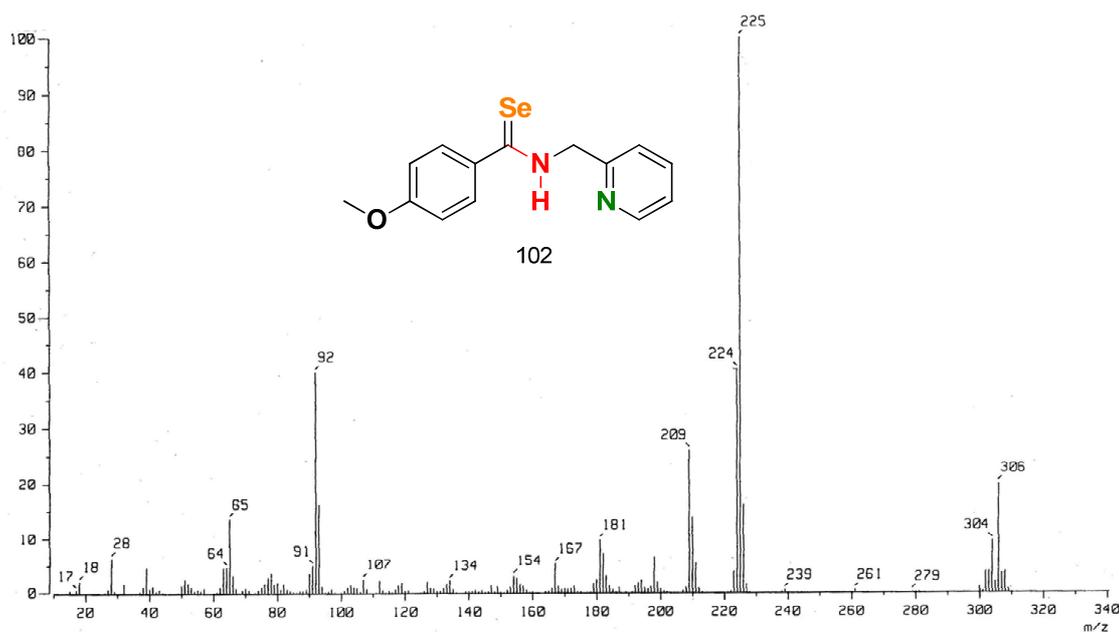
Espectro 37. Espectro IR de la selenoamida **102** (Película).

Tabla 26. Señales características de los compuestos **101-107** para la espectroscopía IR.

Compuesto	Ar	$\nu(\text{N-H})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{Se=C-N-H})$ (cm^{-1})
101		3246	1520
102		3278	1600
103		3308	1596
104		3294	1592
105		3466	1528
106		3156	1539
107		3216	1525

Tabla 27. Fragmentos característicos (m/z) de los compuestos **101-107** IE (% a.r.).

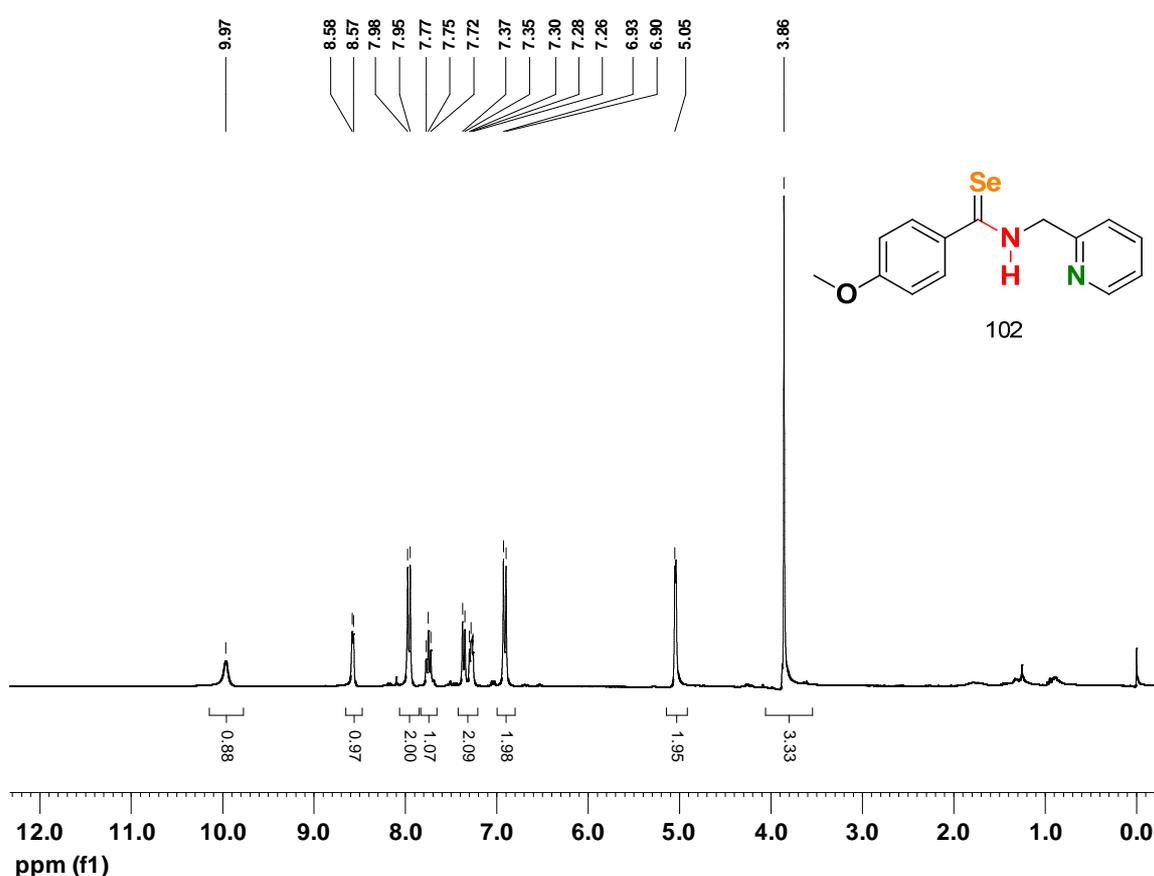
Compuesto	Fragmento			HRMS		
	Ar	$[M]^{++}$	$[M^{+}-H_2Se]$	$[ArCNH]^{+}$	Calc.	Obs.
101		276(20)	195(100)	104(8)	277.0244	277.0237
102		306(20)	225(100)	134(8)	306.0271	306.0269
103		320(28)	239(100)	147(5)	321.0142	321.0137
104		279(30)	198(100)	107(8)	278.2117	278.2110
105		329(17)	248(46)	157(2)	329.0431	329.2704
106		282(33)	201(100)	109(4)	281.9730	281.9725
107		266(22)	181(100)	93(7)	265.9958	265.9961



Espectro 38. Espectro EM (IE) de de la ferrocenilselenoamida **102**.

El espectro obtenido mediante el análisis por RMN 1H del compuesto **102** (Espectro 39) muestra todas las señales esperadas para esta molécula, donde podemos apreciar a campos bajos una señal simple que integra para un protón correspondiente al átomo de hidrógeno del fragmento selenoamida alrededor de 9.97 ppm, cerca de esta señal en la región de los aromáticos, observamos las señales tanto del anillo piridínico como las correspondientes al fragmento bencénico, siendo estas últimas las más evidentes debido al patrón de sustitución 1,4 sobre sobre este anillo aromático, el cual

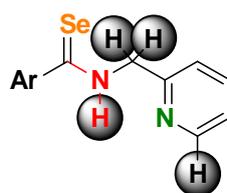
genera dos dobletes alrededor de 7.97 y 6.91 ppm característicos para este tipo de sistemas. En cuanto a las señales debidas al fragmento piridínico, podemos encontrar cerca de 8.58 ppm un doblete que integra para un protón correspondiente al átomo de hidrógeno unido directamente al átomo de carbono de la posición seis de este heterociclo. En cuanto a las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno de las posiciones 3, 4 y 5, podemos apreciar tres señales de diferentes multiplicidades ubicadas en 7.75 (t), 7.36 (d) y 7.26 (m), respectivamente. Saliendo de la zona de los aromáticos, hacia campos altos, podemos observar dos señales en 5.05 y 3.86 ppm que integran para dos y tres protones respectivamente, las cuales se pueden atribuir al metileno base de nitrógeno y al metilo base de oxígeno unido al anillo bencénico.



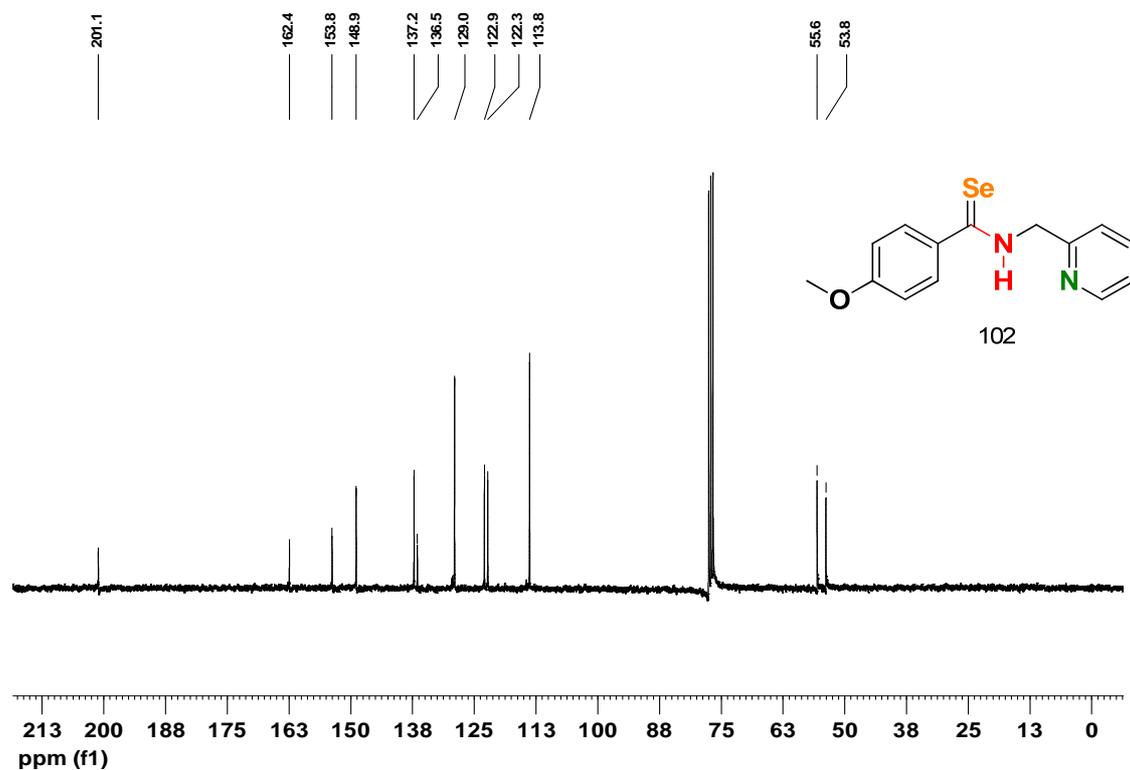
Espectro 39. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de la selenoamida **102**.

En lo que respecta al resto de las moléculas sintetizadas en este capítulo, muestran un comportamiento similar a la selenoamida **102** en su análisis mediante RMN ^1H . En la Tabla 28 se reúnen los desplazamientos químicos para los átomos de hidrógeno más característicos y que tienen en común la serie de selenoamidas **101-107**.

Tabla 28. Señales características de los compuestos **101-107**.



Compuesto	RMN ¹ H (δ ppm)			
	Ar	N-H	-N-CH ₂ -	=N-C-H
101		10.10	5.03	8.57
102		9.96	5.05	8.58
103		9.95	5.01	8.57
104		9.63	4.96	8.54
105		9.97	5.00	8.54
106		9.98	5.02	8.57
107		10.12	5.04	8.62

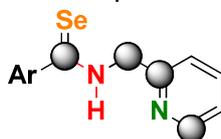


Espectro 36. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) de la selenoamida **102**.

Finalmente, en cuanto al análisis de la selenoamida **102** mediante RMN ¹³C, el

espectro obtenido (Espectro 40) muestra cerca de 201.1 ppm la señal correspondiente al átomo de carbono del selenocarbonilo, en la región de los aromáticos apreciamos un conjunto de nueve señales, de las cuales tres corresponden a los átomos de carbono *ipso* tanto del fragmento de la piridina como del anillo bencénico ubicadas en 162.4, 153.7 y 136.3 ppm, respectivamente. En esta misma región se ubican en 129.0 y 113.8 ppm las señales atribuidas a los átomos de carbono del anillo bencénico, mientras que en 148.8, 137.2, 122.9 y 122.3 ppm se encuentran el resto de las señales generadas por el anillo de piridina. Hacia campos altos, podemos observar las señales atribuidas a los átomos de carbono del metileno base de nitrógeno y el metilo base de oxígeno unido al anillo bencénico alrededor de 53.8 y 55.6 ppm respectivamente. Adicionalmente, en la Tabla 29 se resumen las señales características obtenidas mediante RMN ^{13}C para el resto de los selenocarbonilos de la serie **101-107**

Tabla 29. Señales características de los compuestos **101-107**.



RMN ^{13}C (δ ppm)					
Compuesto	Ar	C=Se	-N-CH ₂ -	C _{ipso(Py)}	=N-CH-
101		202.6	53.8	153.4	148.8
102		201.1	53.8	162.4	148.8
103		201.0	53.8	153.6	148.9
104		188.7	52.6	154.0	148.9
105		190.7	52.9	153.4	148.9
106		190.3	53.1	153.6	148.9
107		190.3	52.3	155.4	149.1

Como puede observarse, los diferentes selenocarbonilos se comportan de manera muy parecida, salvo para la señal correspondiente al átomo de carbono del fragmento selenoamida, donde los selenocarbonilos unidos directamente a los diferentes anillos heterocíclicos muestran un corrimiento hacia campos altos con respecto a aquellos unidos a los anillos bencénicos. Una probable explicación lógica para el desplazamiento de la señal antes mencionada puede ser debido al carácter Π -excesivo con el que cuentan los heterociclos seleccionados, provocando una disminución del carácter electrofílico del átomo de carbono del selenocarbonilo al donar mayor densidad electrónica al átomo de carbono electrodeficiente.

Adicionalmente, para la selenoamida **101** se logró obtener un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X de monocristal confirmando plenamente su estructura molecular (Figura 39). Las distancias y ángulos de enlace selectos para este compuesto así como sus datos cristalográficos se muestran en la Tabla 30 y 31, respectivamente.

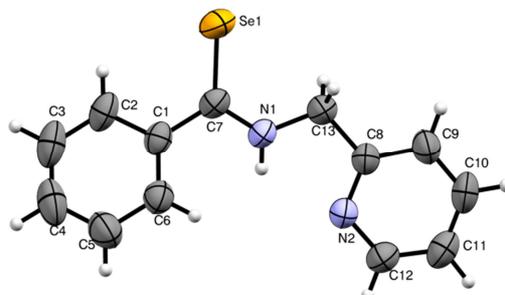


Figura 39. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **101**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad.

Tabla 30. Distancias y ángulos de enlace selectos para la selenoamida **101**.

Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Se(1)-C(7)	1.823 (3)	C(1)-C(7)-Se(1)	122.2 (1)
N(1)-C(7)	1.307 (3)	N(1)-C(7)-Se(1)	122.3 (3)
C(7)-C(4)	1.487 (4)	N(1)-C(7)-C(1)	115.6 (3)

Tabla 31. Datos cristalográficos para la selenoamida **101**.

Fórmula	$C_{13}H_{12}N_2Se$
Peso Molecular (g/mol)	275.21
Tamaño del Cristal	0.46 x 0.34 x 0.13 mm
Color	Naranja
Sistema Cristalino	Monoclínico
Grupo Espacial	$P 2_1/c$
Dimensiones de Celda Unitaria	
a(Å)	12.785(2)
b(Å)	6.941(1)
c(Å)	14.612(3)
α (°)	90
β (°)	110.986(2)
γ (°)	90
V (Å ³)	1210.7(4)
Z	4
D _{calc.} (mg/m ³)	1.510
No. De Reflexiones Colectadas	9468
No. De Reflexiones Independientes (R _{int})	2220(0.0344)
Método de Corrección Absorción	Semi-Empírico
Máximos y Mínimos	0.6825 y 0.3252
Datos/Restricciones/Parámetros	2220/0/148
Índice Final R[1>2 σ (1)]	R1=0.0372, wR2=0.0927
Índice R(todos los datos)	R1=0.0586, wR2=0.1037
Goof	1.045
Coeficiente de absorción (μ)	3.055 mm ⁻¹

Uno de los resultados más importante de este análisis, reveló que en el estado sólido se genera un enlace de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno del anillo de la piridina y el hidrógeno de la selenoamida (Figura 40). Los datos de este enlace de hidrógeno se resumen en la Tabla 32.

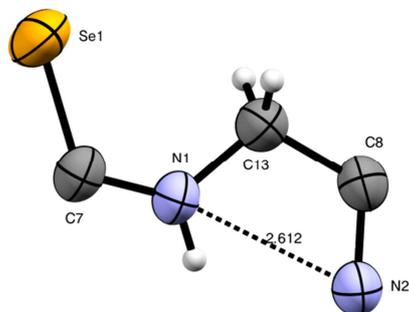


Figura 40. Enlace de hidrógeno intramolecular en el estado sólido de la selenoamida **101**.

Tabla 32. Datos del enlace de hidrógeno intramolecular en el estado sólido de **101** (Å y °)

D-H••A	d(D-H)	d(H••A)	d(D••A)	<(DHA)
N(1)-H(1)••N(2)	0.83(3)	2.11(3)	2.613(3)	119 (3)

Analizando los datos de la Tabla 31, podemos clasificar a este enlace de hidrógeno según la escala de Jeffrey¹¹⁹ (Tabla 33) y basados en la distancia H--A como una interacción moderada predominantemente electrostática.

Tabla 33. Clasificación de Jeffrey para los enlaces de hidrógeno

Tipo de Interacción	Fuerte	Moderada	Débil
Clasificación	Fuertemente Covalente	Primordialmente Electroestática	Electroestática/Dispersión
Distancia H--A (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	>2.2
Ángulo de enlace(°)	170-180	>130	>90
δ (N-H)	14-22	<14	--

De igual forma, para la selenoamida **106** se logró obtener un cristal adecuado para su estudio por difracción de rayos X de monocristal confirmando plenamente su estructura molecular (Figura 41). Las distancias y ángulos de enlace selectos para este compuesto así como sus datos cristalográficos se muestran en la Tabla 34 y 35, respectivamente.

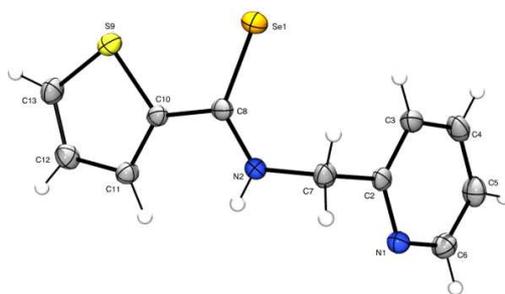


Figura 41. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **106**. Los elipsoides son mostrados en un 30% de probabilidad.

¹¹⁹ T. Steiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48

Tabla 34. Distancias y ángulos de enlace selectos para la selenoamida **106**.

Distancias de Enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)	
Se(1)-C(8)	1.826 (2)	C(10)-C(8)-Se(1)	120.14 (15)
N(2)-C(8)	1.323 (3)	N(2)-C(8)-Se(1)	123.77 (16)
C(8)-C(10)	1.460 (3)	N(2)-C(8)-C(10)	116.1 (3)

Tabla 35. Datos cristalográficos para la selenoamida **106**.

Fórmula	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ SSe
Peso Molecular (g/mol)	281.23
Tamaño del Cristal	0.37 x 0.27 x 0.67 mm
Color	Naranja
Sistema Cristalino	Triclinico
Grupo Espacial	P-1
Dimensiones de Celda Unitaria	
a(Å)	8.275(6)
b(Å)	8.410(6)
c(Å)	9.117(7)
α(°)	99.122(1)
β(°)	108.124(1)
γ(°)	105.778(1)
V (Å ³)	559.447(4)
Z	2
D _{calc.} (mg/m ³)	1.670
No. De Reflexiones Colectadas	6065
No. De Reflexiones Independientes (R _{int})	2267(0.0364)
Método de Corrección Absorción	Semi-Empírico
Máximos y Mínimos	0.6108 y 0.3263
Datos/Restricciones/Parámetros	2067/0/139
Índice Final R[1>2α(1)]	R1=0.0256, wR2=0.0663
Índice R(todos los datos)	R1=0.0291, wR2=0.674
Goof	1.071
Coeficiente de absorción (μ)	3.089 mm ⁻¹

Al igual que la selenoamida **101**, al analizar la red cristalina del selenocarbonilo **106** (Figura 42), logramos identificar interacciones del tipo de enlace de hidrógeno, sin embargo, para este compuesto observamos una interacción intermolecular más que intramolecular, la cual se genera entre el átomo de hidrógeno del fragmento selenoamida y el átomo de nitrógeno del anillo de piridina (N(1)-H(1)---N(2)), con un ángulo de 119(3)° la cual según la escala de Jeffrey y la distancia para H---A [2.11(3) Å], es clasificado como una interacción moderada predominantemente electrostática¹¹⁹ y los datos se resumen en la Tabla 36.

Tabla 36. Datos de los enlaces de hidrógeno para la selenoamida **106** [Å y °]

D-H••A	d(D-H)	d(H••A)	d(D••A)	<(DHA)
N(2)-H(2)••N(1)#1	0.81(2)	2.22(2)	2.957(2)	151(2)

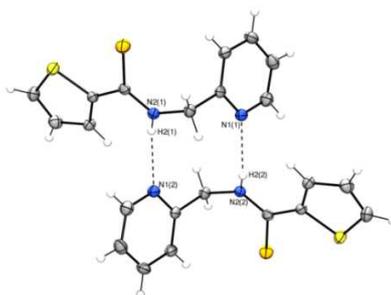


Figura 42. Enlace de hidrógeno intermolecular para la selenoamida **106**.

Mediante el análisis de las interacciones moleculares presentes en los compuestos **101** y **106**, se hizo evidente la capacidad del fragmento de la 2-picolilamina para efectuar enlaces de hidrógeno intra- e inter-molecular en el estado sólido cristalino, mismas que probablemente existen en disolución y son de suma importancia para la actividad biológica de este tipo de derivados. Asimismo, con dichas evidencias podemos deducir que el comportamiento de estas moléculas en términos de interacciones inter- o intra-moleculares está determinada por el anillo aromático, ya que es la única variable estructural entre los sistemas analizados.

En este contexto, una vez caracterizadas plenamente las selenoamidas **101-106**, para evaluar el objetivo primordial para el que fueron sintetizados estas moléculas y correlacionar así el efecto de la diversificación estructural realizada a los selenocarbonilos preparados en esta sección, a continuación se describirán los resultados obtenidos de la evaluación biológica para establecer su potencial citotoxicidad frente a distintas líneas celulares cancerosas humanas.

Evaluación biológica

Para correlacionar el efecto de los diferentes anillos aromáticos con la probable actividad biológica de los selenocarbonilos **101-106**, seleccionamos a las líneas celulares cancerosas humanas de adenocarcinoma colorrectal (HCT-15) y glioblastoma (U251) para comparar los valores obtenidos contra aquellos que posee la ferrocenilselenoamida líder, el compuesto **70** y adicionalmente analizar su probable bioactividad frente a la línea celular cancerosa humana de adenocarcinoma prostático (PC-3), con el objetivo de explorar nuevas oportunidades para estas moléculas. La inclusión de la línea celular cancerosa humana PC-3, se realizó, apoyados en los valores del porcentaje de inhibición del crecimiento celular obtenidos frente a esta línea por el compuesto **80**, el cual es mayor incluso al de la selenoamida líder (Tabla 21).

Para obtener mayor información acerca del comportamiento biológico de la familia de selenocarbonilos sintetizados en esta sección, decidimos determinar directamente la concentración inhibitoria media bajo el protocolo establecido por el NCI de los EU¹⁰⁰ y adicionalmente compararlos con dos fármacos de referencia como el Tamoxifeno y Cisplatino utilizados actualmente en el tratamiento de múltiples procesos cancerosos (Tabla 37).

Tabla 37. Cl_{50} (μM) para los compuestos **101-107** a 48 h en EtOH.

Compuesto	Cl_{50}			
	Ar	HCT-15	U251	PC-3
70	Líder	4.48±0.09	7.24±0.5	16.0±0.2
80		10.9±0.07	15.6±1.3	16.9±1.5
101		22.4±1.3	15.0±0.5	31.1±2.1
102		30.6±2.9	20.3±1.7	12.1±1.0
103		24.2±1.4	11.5±1.5	14.0±1.1
104		22.0±1.1	6.8±0.5	8.2±0.5
105		31.6±2.2	11.9±0.8	26.3±2.3
106		28.3±2.8	28.5±2.6	27.1±2.3
107		44.95±2.8	23.44±0.5	27.09±1.2
Referencia	Cisplatino	13.5±0.7	9.5±0.7	20.3±1.2
Referencia	Tamoxifeno	13.3±1.1	12.9±1.3	11.7±0.9

Como podemos observar en los datos colectados en la Tabla 37, prácticamente la mitad de los compuestos selenocarbonílicos analizados en esta sección poseen valores de concentración inhibitoria media (Cl_{50}) inferiores a una concentración 20 μM . Si comparamos los valores obtenidos para selenoamida **80** con los obtenidos para la ferrocenilselenoamida líder, la respuesta biológica del análogo **80** es más baja que el compuesto líder, sin embargo, siguiendo la misma tendencia al mostrar la mejor respuesta sobre la línea celular cancerosa HCT-15 y la menor frente a PC-3 (Figura 43). No obstante este resultado, al comparar la selenoamida **80** frente a los fármacos de referencia, sus valores son muy cercanos, generando una oportunidad para futuras modificaciones.

Al analizar el resto de las moléculas de la serie **101-107**, apreciamos algunos resultados interesantes. Comparando los derivados bencénicos **101**, **102** y **103**, el cambio del fragmento ferrocénico por un anillo bencénico no sustituido (compuesto **101**) no mejoró la respuesta biológica. Sin embargo, la introducción de un grupo electrodonador sobre el anillo bencénico como el grupo metoxi- en el compuesto **102** provoca un cambio en el comportamiento biológico, haciendo de este compuesto una molécula potente y selectiva hacia la línea celular cancerosa humana de adenocarcinoma prostático (12.1±1.0 μM) cuyo valor es comparable al del tamoxifeno (11.7±0.9 μM) (Figura 43). Tomando en cuenta esta última observación, la introducción de un segundo grupo electrodonador sobre el anillo bencénico, como en el caso de la selenoamida derivada del

metilendioxi-benceno (compuesto **103**), incrementa ligeramente la potencia de esta molécula en contra de la línea celular cancerosa humana U251 ($11.7 \pm 0.9 \mu\text{M}$), sin embargo, se observa pérdida en la selectividad (Figura 43).

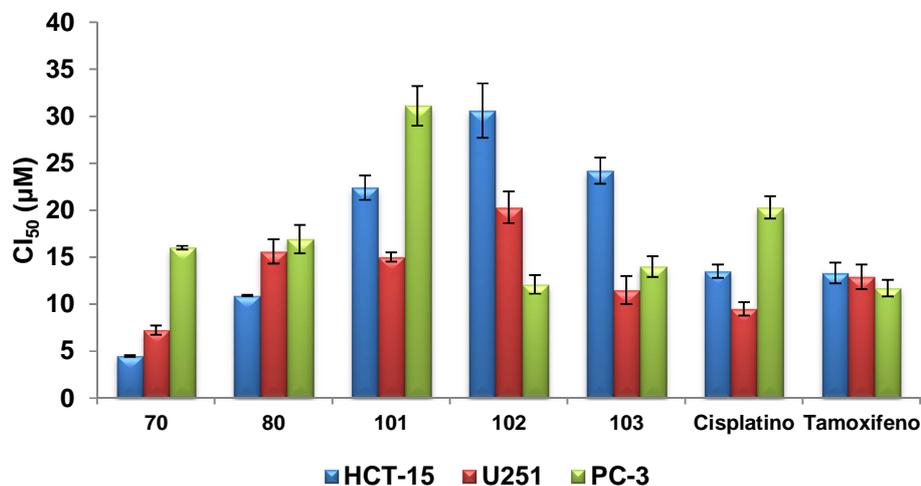


Figura 43. IC_{50} (μM) para los compuestos **70**, **80**, **101-103** a 48 h en EtOH.

Continuando con nuestro análisis en la búsqueda de la optimización del compuesto líder, cuando se evalúa una selenoamida con un anillo heterociclo electrodonador como lo es el *N*-metilpirrol (compuesto **104**) en lugar del anillo *p*-metoxibenceno del selenocarbonilo **102** este cambio provocó un incremento sustancial en la potencia del derivado **104** hacia las líneas celulares cancerosas humanas U251 y PC-3, siendo en esta última especialmente más activo ($8.2 \pm 0.5 \mu\text{M}$) que los fármacos de referencia, la ferrocenilselenoamida **80** e incluso que la selenoamida líder (Figura 44).

Con el propósito de obtener un compuesto más selectivo, sintetizamos la selenoamida **105** incorporando el fragmento *N*-metilindol como un análogo fusionado de la selenoamida **104**. Al analizar los resultados para esta nueva selenoamida, apreciamos que este cambio provoca un incremento en la selectividad hacia la línea celular cancerosa humana U251 ($11.9 \pm 0.8 \mu\text{M}$) debido al detrimento de la potencia hacia la línea PC-3 y manteniendo prácticamente el mismo valor contra la línea celular cancerosa humana HCT-15 (Figura 44).

Finalmente, la introducción de diferentes anillos heterociclos de cinco miembros como el tiofeno y furano (compuestos **106** y **107** respectivamente), no incrementaron la potencia o selectividad de las selenoamidas previamente sintetizadas en contra de cualquiera de las líneas celulares cancerosas humanas utilizadas (Figura 45).

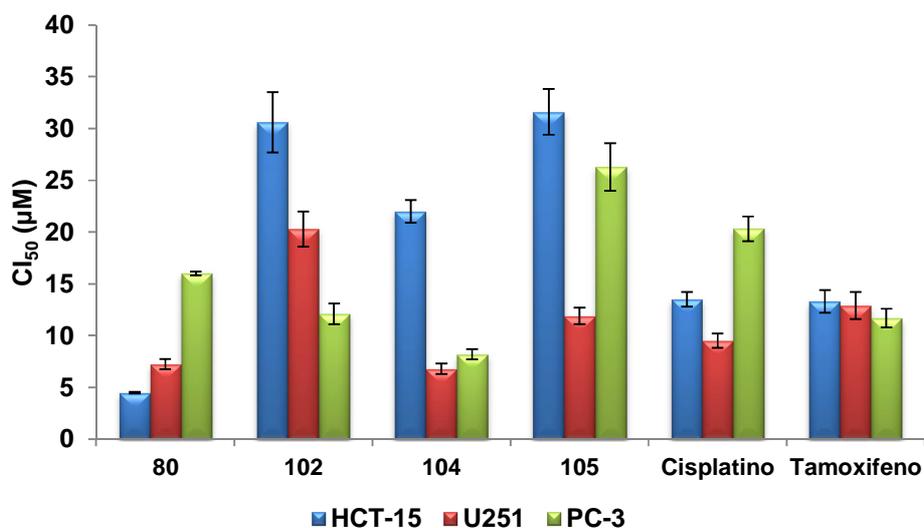


Figura 43. CI_{50} (μM) para los compuestos 70, 102, 104 y 105 a 48 h en EtOH.

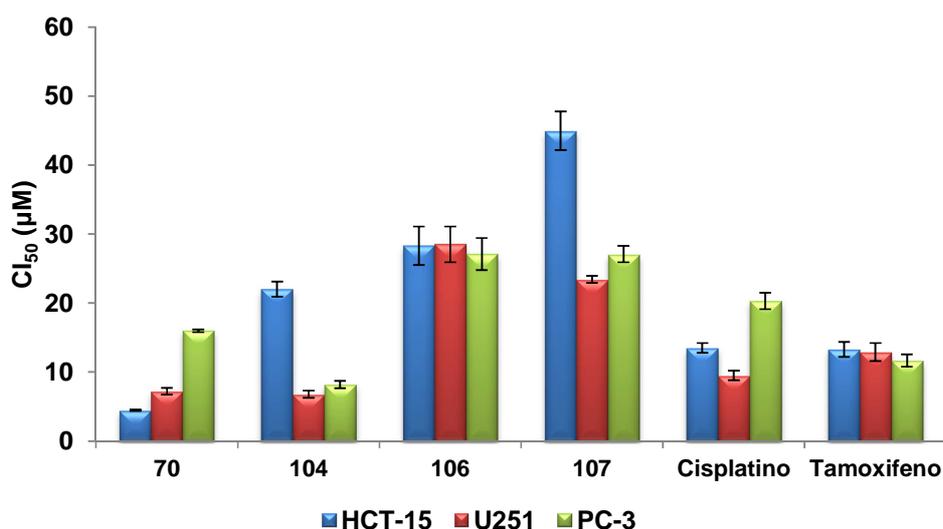


Figura 43. CI_{50} (μM) para los compuestos 70, 104, 106 y 107 a 48 h en EtOH.

Del análisis general de los resultados obtenidos en este capítulo, podemos decir que la selección precisa de los anillos aromáticos o heteroaromáticos y la combinación adecuada del grupo aceptor de enlace de hidrógeno promueven un efecto sinérgico positivo incrementando su actividad citotóxica sobre algunas líneas celulares cancerosas humanas utilizadas en esta sección. Esta observación se puede confirmar con los resultados obtenidos para la selenoamida que contiene el fragmento *N*-metilpirrol como anillo heteroaromático y a la 2-picolilamina como grupo aceptor de enlace de hidrógeno (compuesto **104**), el cual mostró los mejores valores de concentración inhibitoria media ejercida sobre la línea celular cancerosa humana de glioblastoma (U251, $6.8 \pm 0.5 \mu M$) y la línea de adenocarcinoma prostático (PC-3, $8.2 \pm 0.5 \mu M$), siendo más activo que los

fármacos de referencia y que la ferrocenilselenoamida líder (**70**). Estos hallazgos no condujeron a establecer al compuesto **104** como el nuevo líder hacia la línea celular cancerosa humana PC-3 (Figura 44).

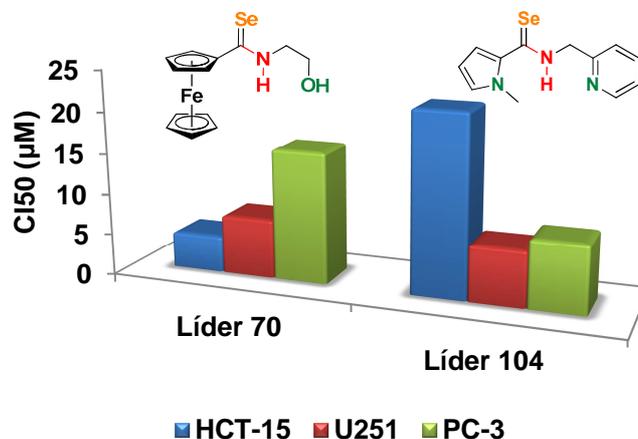


Figura 44. Líderes obtenidos en este trabajo.

A manera de conclusión de este capítulo, podemos mencionar que se optimizó la síntesis de arilselenoamidas mediante la desmetalación seleniurativa de aminocarbenos de Fischer, obteniendo buenos resultados como moléculas citotóxicas pequeñas. Adicionalmente se realizaron variaciones sobre el grupo aceptor de enlace de hidrógeno para comprender más a fondo la relación estructura-actividad de este tipo de moléculas. La metodología sintética resulta sencilla, eficiente y robusta al permitir la introducción de diversos motivos estructurales.

Los ensayos biológicos realizados a la familia **101-106** revelaron que la diversificación de la naturaleza del grupo aceptor de enlace de hidrógeno puede incrementar la actividad citotóxica sobre las líneas celulares cancerosas humanas HCT-15, U251 y PC-3 al ser comparadas con la ferrocenilselenoamida líder obtenida en el capítulo anterior y con los fármacos de referencia Tamoxifeno y Cisplatino.

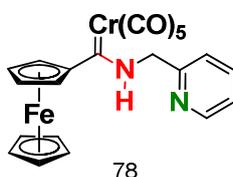
La actividad citotóxica de las selenoamidas sintetizadas en este capítulo fue evaluada mediante la determinación de la CI_{50} . Esta evaluación demostró que la combinación adecuada tanto del anillo aromático como del grupo aceptor de enlace de hidrógeno pueden crear un efecto sinérgico positivo incrementando su potencia y selectividad. La mejor sintonización se observó para la selenoamida **104** que contiene un fragmento de *N*-metilpirrol y otro de 2-picolilamina. Los resultados mostraron que este compuesto (**104**) compite con la molécula líder del capítulo anterior en términos de la citotoxicidad ejercida sobre la línea celular cancerosa humana U251, con valores muy cercanos entre sí (6.8 ± 0.5 y 7.24 ± 0.5 μM , respectivamente) y nos permitieron establecer a esta molécula como el compuesto más activo hacia la línea celular cancerosa humana de próstata (8.2 ± 0.5 μM).

Parte experimental

*Instrumentos y reactivos utilizados

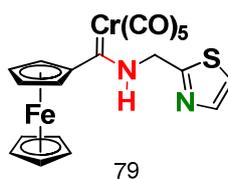
Todos los materiales y equipos utilizados en la síntesis y caracterización de las moléculas preparadas en este capítulo, poseen las mismas características a las descritas previamente en el capítulo II. Todas las pruebas de actividad biológica fueron se llevaron a cabo utilizando las mismas técnicas, materiales y equipos a los descritos en el capítulo anterior, los cuales se basan en los protocolos desarrollados por el Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos.¹⁰⁰

[(Ferrocenil)(N-(piridin-2-il-metil)metiliden] pentacarbonil cromo (0) (78):



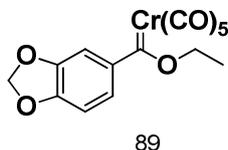
Rendimiento: 80%; p.f. 92°C ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ 10.94 (s, 1H; NH), 8.70 (s, 1H; C₅H₄N), 7.81 (s, 2H; C₅H₄N), 7.43 (s, 1H; C₅H₄N), 5.28 (s, 2H; NCH₂), 4.57 (s, 2H; C₅H₄), 4.45 (s, 2H; C₅H₄), 4.26 (s, 5H; Cp). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ 271.0 (C=Cr), 223.5 (CrCO_{ax}), 218.0 (CrCO_{eq}), 154.0(C, C₅H₄N), 149.1 (CH, C₅H₄N), 137.4 (CH, C₅H₄N), 123.3 (CH, C₅H₄N), 122.3 (CH, C₅H₄N), 98.3 (C, C₅H₄), 70.1 (CH, C₅H₄), 69.7 (CH, C₅H₄), 68.9 (5 CH, Cp), 55.5 (NCH₂). IR (KBr): ν = 3234 (N-H), 2049, 1909 cm⁻¹ (CrCO). MS (FAB⁺) m/z (%): 496 (3) M⁺, 468 (1) [M⁺-CO], 412 (10) [M⁺-3CO], 384 (25) [M⁺-4CO], 356 (100) [M⁺-5CO].

[(Ferrocenil)(N-(tiazol-2-il-metil)metiliden] pentacarbonil cromo (0) (79):



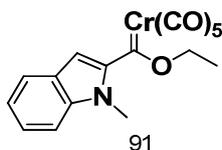
Rendimiento: 83%; p.f. 78°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 10.45 (s, 1 H; NH), 7.94 (s, 1H; C₃H₂NS), 7.52 (s, 1H; C₃H₂NS), 5.57 (s, 2H; NCH₂), 4.65 (s, 2H; C₅H₄), 4.55 (s, 2H; C₅H₄), 4.31 (s, 5H; Cp). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 274.4 (C=Cr), 223.3 (CrCO_{ax}), 217.7 (CrCO_{eq}), 163.3 (C, C₃H₂NS), 142.7 (CH, C₃H₂NS), 120.4 (CH, C₃H₂NS), 97.5 (C, C₅H₄), 70.6 (C, C₅H₄), 69.8 (Cp), 69.0 (C, C₅H₄), 53.0 (NCH₂). IR (KBr): ν = 3257 (N-H), 2049, 1914, 1881 cm⁻¹ (CrCO). MS (FAB⁺) m/z (%): 502 (2) M⁺, 474 (2) [M⁺-CO], 418 (4) [M⁺-2CO], 390 (10) [M⁺-4CO], 362 (50) [M⁺-5CO].

[(etoxi)(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0) (89):



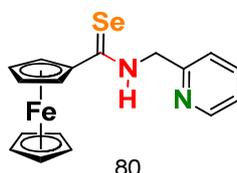
Rendimiento: 60 %; p.f. 68° (d) °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H; C₆H₃), 7.03 (s, 1 H; C₆H₃), 6.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H; C₆H₃), 6.05 (s, 2 H; OCH₂O), 5.12 (d, 2 H; OCH₂), 1.70 ppm (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 340.2 (C=Cr), 223.8 (CrCO_{ax}), 216.7 (CrCO_{eq}), 150.9 (C, C₆H₃), 147.9 (C, C₆H₃), 147.6 (C, C₆H₃), 124.5 (CH, C₆H₃), 107.6 (CH, C₆H₃), 105.2 (CH, C₆H₃), 101.9 (OCH₂O), 76.6 (OCH₂), 15.2 ppm (CH₃). IR (KBr): ν = 2057, 1905 cm⁻¹ (CrCO). MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 370 (8) M⁺, 342 (27) [M⁺-CO], 314 (47) [M⁺-2CO], 286 (38) [M⁺-3CO], 258 (92) [M⁺-4CO], 230 (68) [M⁺-5CO]. EMAR FAB (6 eV): *m/z*: calculado para C₁₅H₁₀CrO₈: 369.9781; observada: 368.9778.

[(etoxi)(N-metilindol-2-il)metiliden]pentacarbonil cromo (0) (91):



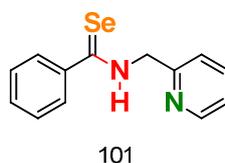
Rendimiento: 94%; p.f. 117 °C (d); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.72 (s, 1H, C₈H₅N), 7.42 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H, C₈H₅N), 7.39 – 7.37 (m, 1H, C₈H₅N), 7.32 – 7.29 (m, 1H, C₈H₅N), 7.14 (t, 1H, C₈H₅N), 5.21 (q, 2H, OCH₂), 1.74 ppm (t, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ 319.9 (CCr), 223.7 (CrCO_{ax}), 217.3 (CrCO_{eq}), 148.9 (C, C₈H₅N), 139.8 (C, C₈H₅N), 128.7 (C, C₈H₅N), 127.7 y 126.6 (CH, C₈H₅N, Isómeros *E* y *Z*), 123.2 y 121.4 (CH, C₈H₅N, Isómeros *E* y *Z*), 122.6 and 119.2 (CH, C₈H₅N, Isómeros *E* y *Z*), 120.8 y 109.1 (CH, C₈H₅N, Isómeros *E* y *Z*), 110.7 y 100.8 (CH, C₈H₅N, Isómeros *E* y *Z*), 76.6 (OCH₃), 34.0 (NCH₃), 15.3 ppm (CH₃). IR (KBr): ν = 2054, 1913 cm⁻¹ (CrCO). MS (FAB⁺) *m/z* (%): 379 (9) M⁺, 351 (26) [M⁺-CO], 323 (19) [M⁺-2CO], 295 (13) [M⁺-3CO], 267 (52) [M⁺-4CO], 239 (31) [M⁺-5CO]. EMAR FAB (6 eV): *m/z*: calculado para C₁₇H₁₃CrNO₆: 379.0148; Observada: 379.0146.

***N*-(piridin-2-il-metil)ferrocenocarbosenoamida (80):**



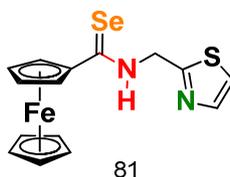
Rendimiento: 92 %; p.f. 137°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 9.69.10 (s, 1 H; NH), 8.62 (d, J = 4.2 Hz, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.75 (td, J = 5.4 Hz, J = 1.2 Hz, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.38-7.28 (m, 2 H, $\text{C}_1\text{H}_5\text{H}_4\text{N}$), 5.01-4.99 (m, 4 H; NCH_2 and C_5H_4), 4.50 (t, 2H, C_5H_4), 4.21 ppm (s, 5H, Cp). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 202.1 (CSe), 154.1 (C, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 148.9 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 137.1, (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.9 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.4 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 86.5 (C, C_5H_4), 71.5, 69.6 (4 CH, C_5H_4), 70.0 (5 CH, Cp), 52.7 ppm (NCH_2). IR (KBr): ν = 3256 (NH), 1520 cm^{-1} (C=Se); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 384 (39) M^+ , 302 (100) [M^+ - H_2Se], 211 (59) [FcCNH^+]. EMAR FAB (6 eV): m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FeN}_2\text{Se}$: 383.9828; observado 383.9823.

***N*-(piridin-2-ilmetil)benzocarbosenoamida (101):**



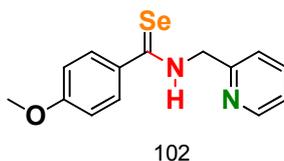
Rendimiento: 83 %; p.f. 80°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 10.10 (s, 1 H; NH), 8.57 (m, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 8.0 -7.20 (m, 9 H; C_6H_5 , $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 5.03 ppm (m, 2 H; NCH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 202.6 (C=Se), 153.4 (C, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 148.8 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 144.2 (C, C_6H_5), 137.1, (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 131.1 (CH, C_6H_5), 128.5 (2 CH, C_6H_5), 126.8 (2 CH, C_6H_5), 122.9 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.1 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 53.8 ppm (NCH_2). IR (KBr): ν = 3246 (NH), 1520 cm^{-1} (C=Se). MS (EI, 70 eV) m/z (%): 276 (20) M^+ , 195 (100) [M^+ - H_2Se], 104 (8) [PhCNH^+]; EMAR FAB (6 eV): m/z : calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Se}$: 277.0244; observado 277.0237.

***N*-(tiazol-2-il-metil)ferrocenocarbosenoamida (81):**



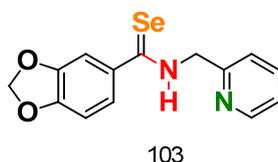
Rendimiento: 75 %; p.f. 144°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 10.23.10 (s, 1 H; NH), 7.79 (d, J = 3.0 Hz, 1 H; $\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$), 7.38 (d, J = 3.0 Hz, 1 H; $\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$), 7.38-7.28 (m, 2 H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 5.33 (d, 2 H; NCH_2), 4.96 (t, 2H, C_5H_4), 4.52 (s, 2H, C_5H_4), 4.19 ppm (s, 5 H, Cp). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 203.9 (CSe), 164.1 (C, $\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$), 142.1 (CH, $\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$), 120.1, (CH, $\text{C}_3\text{H}_2\text{NS}$), 85.9 (C, C_5H_4), 71.9, 69.6 (4 CH, C_5H_4), 71.1 (5 CH, Cp), 49.8 ppm (NCH_2). IR (KBr): ν = 3216 (NH), 1561 cm^{-1} (C=Se); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 390 (38) M^+ , 308 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 211 (45) [FcCNH^+]. EMAR FAB (6 eV): m/z : calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FeN}_2\text{SSe}$: 389.9392; observada 389.9133

***4*-metoxi-*N*-(piridin-2-ilmetil)benzocarbosenoamida (102).**



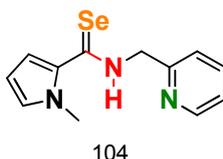
Rendimiento: 97 %; p.f. 84°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 9.96 (s, 1 H; NH), 8.58 (d, J = 4.5 Hz, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2 H; C_6H_4), 7.75 (t, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.25 (m, 1H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$) 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2 H, C_6H_4) 5.05 (d, 2 H; NCH_2), 3.86 ppm (s, 3 H, OCH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 201.1 (C=Se), 162.4 (C, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 153.7 (C, C_6H_4), 148.8 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 137.2, (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 136.5 (C, C_6H_4), 128.9 (2 CH, C_6H_4), 122.9 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.3 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 114.4 (2 CH, C_6H_4), 55.6 (OCH_3), 53.8 ppm (NCH_2). IR (KBr): ν = 3278 (NH), 1600 cm^{-1} (C=Se). MS (EI, 70 eV) m/z (%): 306 (20) M^+ , 225 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 134 (8) [$p\text{-OMePhCNH}^+$]. EMAR FAB (6 eV): m/z : calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OSe}$: 306.0271; observado: 306.0269.

***N*-(piridin-2-ilmetil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboselenoamida (103):**



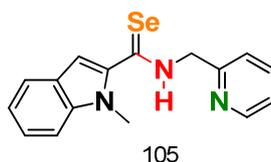
Rendimiento: 92 %; p.f. 199°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 9.95 (s, 1 H; NH), 8.57 (d, J = 4.4 Hz, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.75 (t, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.52 – 7.47 (m, 2 H; C_6H_3), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1 H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.28 (t, 1H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, C_6H_3), 6.03 (s, 2 H; OCH_2O), 5.01 ppm (d, 2 H, NCH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 201.0 (C=Se), 153.6 (C, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 150.5 (C, C_6H_3), 148.9 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 147.9 and 138.2 (2C, OCH_2O), 137.2 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 123.0 y 122.21 (2 CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 121.3 (CH, C_6H_3), 108.4 y 108.0 (2CH, C_6H_3), 101.9 (CH_2 , OCH_2O), 53.8 ppm (NCH_2). IR (KBr): ν = 3308 (NH), 1596 cm^{-1} (C=Se); MS (EI, 70 eV): m/z (%): 320 (28) M^+ , 239 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 147 (5) [ArCNH^+]; EMAR FAB (6 eV): m/z : calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$: 321.0142; observado 321.0137.

***1*-metil-*N*-(piridin-2-ilmetil)-1*H*-pirrol-2-carboselenoamida (104).**



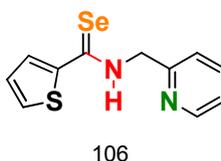
Rendimiento: 96 %; p.f. 103°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 9.63 (s, 1 H; NH), 8.54 (d, J = 4.2, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.73 (t, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.24 (t, 1 H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 6.86 (s, 1 H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}$), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1 H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}$), 6.10 (s, 1 H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}$), 4.96 (d, 2 H, NCH_2), 4.06 ppm (s, 3 H; NCH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 188.7 (C=Se), 154.0 (C, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 148.9 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 137.1, (C, $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}$), 137.1 (1CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.8 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.2 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 110.9 (CH, $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}$), 107.7 (CH, $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}$), 52.6 (NCH_2) 37.4 ppm (CH, NCH_3). IR (KBr): ν = 3294 (NH), 1592 cm^{-1} (C=Se); MS (EI, 70 eV) m/z (%): 279 (30) M^+ , 198 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 107 (8) [ArCNH^+]; EMAR FAB (6 eV): m/z : calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{Se}$: 278.2117; observado: 278.2111.

1-metil-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-indolcarboselenoamida (105).



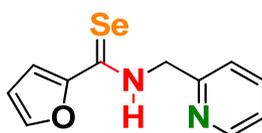
Rendimiento: 92 %; p.f. 91°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 9.97 (s, 1 H; NH), 8.54 (d, J = 4.5 Hz, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.75 – 7.69 (m, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.64 (m, J = 7.8 Hz, 1 H; $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$), 7.34 (s, 2 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$), 7.33 – 7.29 (m, 1 H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.25 (t, 1 H, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.14 (m, 1 H, $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$), 5.00 (d, 2H, NCH_2), 4.06 ppm (s, 3 H; NCH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 190.7 (C=Se), 153.4 (C, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 148.9 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 143.2 (C, $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$), 140.3 (C, $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$), 137.2 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 126.3 (C, $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$), 124.1 (2 CH, $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$), 122.9 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.2 (CH, $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$), 121.9 (CH, $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$), 121.0 (CH, $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}$), 52.91 (NCH_2), 32.4 ppm (CH, NCH_3). IR (KBr): ν = 3466 (NH), 1528 cm^{-1} (C=Se). MS (EI, 70 eV) m/z (%): 329 (17) M^+ , 248 (46) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$]. EMAR FAB (6 eV): m/z : calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{Se}$: 329.0431; observado: 329.2704.

N-(piridin-2-ilmetil)tiofen-2-carboselenoamida (106).



Rendimiento: 93 %; p.f. 103°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 9.98 (s, 1 H; NH), 8.57 (d, J = 4.8 Hz, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.75 (td, J = 7.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.65 (dd, J = 0.9 Hz, J = 3.6 Hz, 1 H; $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 7.59 (dd, J = 0.9 Hz, J = 5.1 Hz, 1 H, $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.29 (m, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.15 (q, 1 H; $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 5.02 ppm (d, 2 H; NCH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 190.3 (C=Se), 153.6 (C, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 149.8 (CH, $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 148.9 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 137.2 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 133.0 (CH, $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 128.2 (CH, $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 124.4 (CH, $\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$), 123.0 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.3 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 53.1 ppm (NCH_2). IR (KBr): ν = 3156 (NH), 1539 cm^{-1} (C=Se). MS (EI, 70 eV) m/z (%): 282 (33) M^+ , 201 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 109 (4) [ArCNH^+]. EMAR FAB (6 eV): m/z : calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{SSe}$: 281.9730; observado: 281.9725.

***N*-(piridin-2-ilmetil)furan-2-carboselenoamida (107).**



107

Rendimiento: 95 %; p.f. 128°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 10.12 (s, 1 H; NH), 8.62 (d, J = 3.2 Hz, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.74 (t, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.62 (s, 1 H; $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 7.54 (d, J = 3.3 Hz, 1 H; $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 7.28 (t, 1 H; $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 6.48 (s, 1 H; $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 5.04 ppm (d, 2 H; NCH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3 , TMS): δ = 190.3 (C=Se), 155.4 (C, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 153.8 (C, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 149.1 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 144.5 (CH, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 137.1 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.9 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 122.3 (CH, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$), 120.1 (CH, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 113.5 (CH, $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$), 52.3 ppm (NCH_2); IR (KBr): ν = 3216 (NH), 1525 cm^{-1} (C=Se). MS (EI, 70 eV) m/z (%): 266 (22) M^+ , 181 (100) [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{Se}$], 93 (7) [ArCNH^+]; EMAR FAB (6 eV): m/z : calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OSe}$: 265.9958; observado: 265.9961.

CONCLUSIONES GENERALES

- Se desarrolló una metodología eficiente para la síntesis de ferrocenilselenoamidas con un fragmento aminoalcohol en su estructura mediante la desmetalación seleniurativa de aminocarbenos de Fischer, utilizando una mezcla de borohidruro de sodio y selenio elemental en etanol a temperatura ambiente.
- Se preparó una nueva familia de ferrocenilselenoamidas y se determinó su actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares cancerosas humanas mediante un *screening primario* 50 μM , identificando la importancia del átomo de selenio y del grupo hidroxilo como aceptor de enlace de hidrógeno en la actividad biológica.
- Se establecieron los parámetros estructurales mínimos necesarios para obtención de selenoamidas citotóxicas, mediante la determinación de la concentración inhibitoria media de la primera familia de ferrocenilselenoamidas desarrollada en este trabajo, identificando como esencial la presencia del átomo de hidrógeno del fragmento selenoamida, la separación por dos átomos de carbono del grupo selenoamida y el grupo aceptor de enlace de hidrógeno.
- Con los estudios de actividad citotóxica se identificó al compuesto **70** como el más activo y se hicieron modificaciones sobre él para establecer la importancia del fragmento ferrocénico en la estructura, abriendo la posibilidad de diversificar esta porción estructural en la búsqueda de moléculas más activas.
- Mediante el análisis cristalográfico y un estudio de RMN ^1H de temperatura variable de la ferrocenilselenoamida líder se demostró la capacidad de los fragmentos seleccionados para efectuar interacciones del tipo enlace de hidrógeno de manera inter- e intra-molecular.
- Se desarrolló una nueva familia de aril y heteroarilselenoamidas con diferentes grupos aceptores en su estructura denotando la robustez y versatilidad del método de desmetalación seleniurativa.
- Se estudió la combinación adecuada de anillos aromáticos y grupos aceptores de hidrógeno para la obtención de moléculas citotóxicas más potentes y selectivas.
- Se identificó a un nuevo líder (compuesto **104**) contra la línea celular cancerosa de próstata, el cual presenta un anillo de *N*-metilpirrol y un fragmento de la 2-picolilamina en su estructura al determinar la concentración inhibitoria media de la serie de aril y heteroarilselenoamidas.
- Se establecieron dos líderes principales (**70** y **104**), los cuales pueden ser susceptibles a futuras modificaciones estructurales que propicien un mejor desempeño en la actividad citotóxica.

ANEXO

Ferrocenylselenoamides: Synthesis, Characterization and Cytotoxic Properties

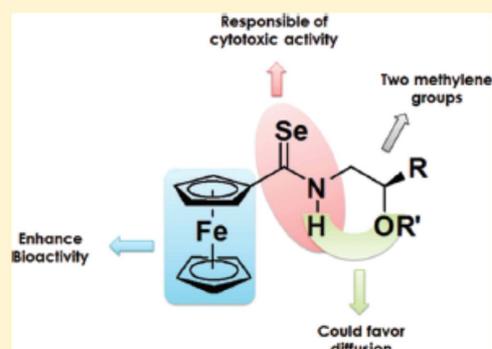
Alejandro I. Gutiérrez-Hernández,[†] José G. López-Cortés,^{*,†} M. Carmen Ortega-Alfaro,[‡] M. Teresa Ramírez-Apan,[†] José de Jesús Cázares-Marinero,[†] and Rubén A. Toscano[†]

[†]Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04360 México D.F., México

[‡]Instituto de Ciencias Nucleares, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04360 México D.F., México

Supporting Information

ABSTRACT: A new series of ferrocenyl selenoamides 7–11 (FcSeNH-(CH₂)_nCH₂(R)OH, *n* = 1, 2, 3, R = H, Me, Ph) were prepared in good yields by selenative demetalation of Fischer aminocarbene complexes. The crystal structures of 7 [FcSeNH(CH₂)₂OH] and 19 [PhSeNH(CH₂)₂OH] reveal their capability to form intermolecular hydrogen bonding in solid state. Results of SRB assays show that these new selenium compounds have a good anticancer potency superior to tamoxifen and cisplatin, with IC₅₀ values ranging from 4.5 to 13.32 μM against human breast cancer cell lines. A preliminary model to explain the structure–cytotoxic activity relation is proposed where different structural parameters such as the alkyl chain length, the presence of bulky groups in the same chain, the effect of hydroxyl group, and also the role of ferrocene moiety are included as being responsible for the cytotoxic response.



INTRODUCTION

Considerable efforts have been devoted to the development of new transition metal-based drugs and have gained great importance in cancer chemotherapy and other diseases.^{1,2} In 1985, the concept “bioorganometallic chemistry” was introduced by Gérard Jaouen to describe any compound with a metal–carbon bond with a biological function whether naturally occurring or synthetic.³ This kind of compounds is generally known as organometallic compounds, and due to the metal–ligand bonds with strong covalent character, are often more stable than inorganic metal coordination complexes.⁴ For instance, the use of ferrocene in bioorganometallic chemistry has been growing rapidly in recent years. Ferrocenyl derivatives usually are not toxic compounds and are robust, lipophilic, and have good redox properties.⁵ Several ferrocenyl compounds display interesting antitumor,⁶ antimalarial,⁷ antifungal,⁸ and DNA-cleaving activities.⁹ To improve the biological response of some organic bioactive compounds, several ferrocene derivatives have been prepared (Figure 1). Following this approach, Edwards synthesized ferrocenyl-antibiotics against penicillin resistant bacteria (I, II).¹⁰ Then, in 1997, a ferrocenyl analogue of chloroquine called ferroquine (III) was produced, resulting in a more active compound not only against chloroquine-sensitive bacteria but also against a chloroquine resistant strain.¹¹ Another successful example is the well-known ferrocenyl tamoxifen analogue, ferrocifen (IV), which exhibits great activity against both hormone-dependent and hormone-independent breast cancer cells.^{1a,b,2a,4b,6a,b,d}

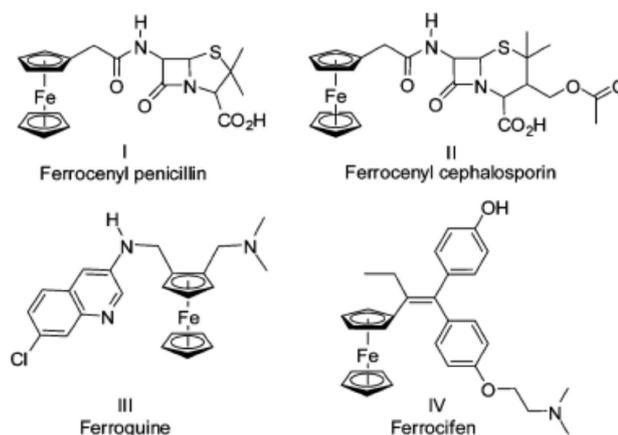


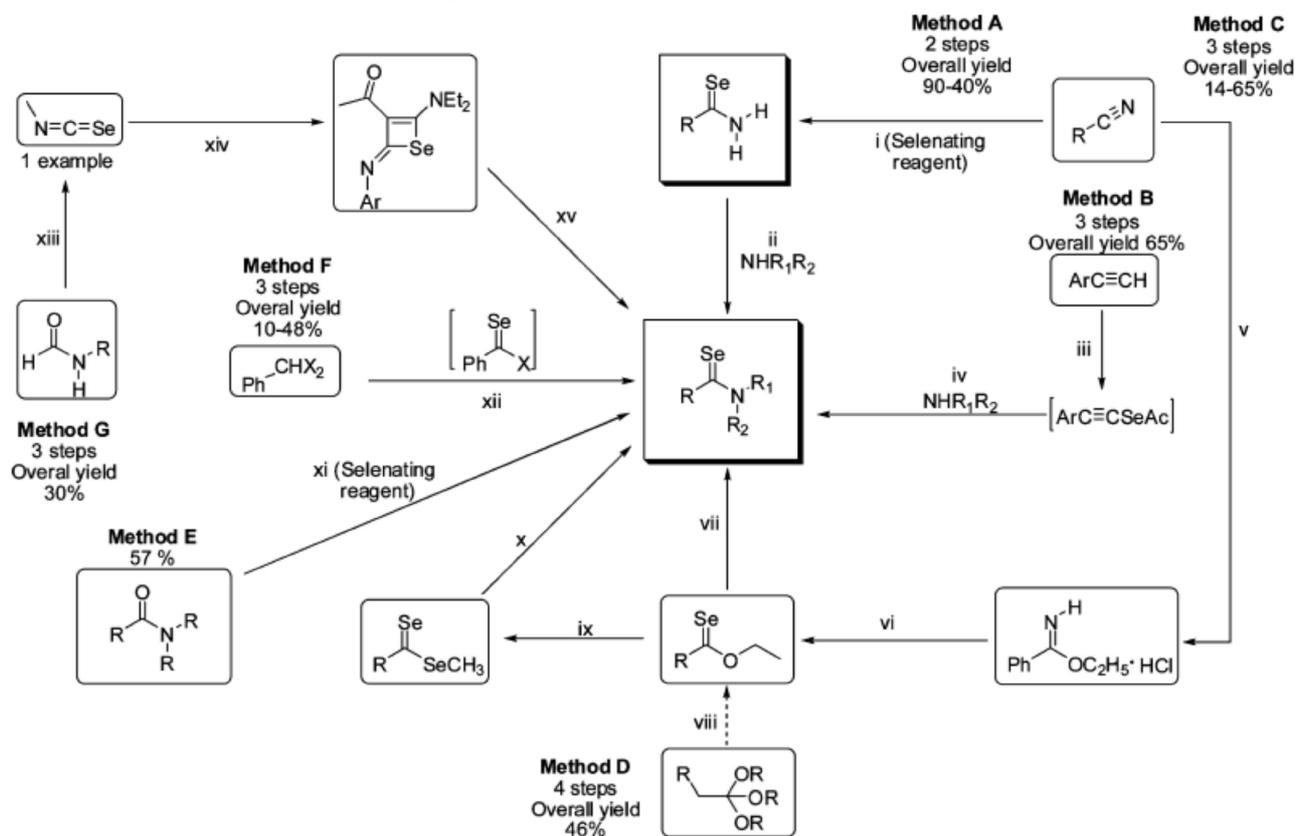
Figure 1. Some representative bioactive ferrocenyl compounds.

In the same context, during the past decade selenium compounds have attracted considerable attention in organic synthesis¹² as well as in industry.¹³ Nevertheless, one of the most prolific areas of research in selenium chemistry is by the potential biological activities observed in selenoderivatives¹⁴ such as antiviral,¹⁵ antihypertensive,¹⁶ antimicrobial,¹⁷ and especially anticancer properties.¹⁸ Moreover, many reports

Received: February 2, 2012

Published: April 23, 2012

145

Scheme 1. General Procedures for the Preparation of Selenoamides^a

^aMethod A: (i) Woollins' reagent, P_2Se_5 , H_2Se , Al_2Se_3 , $NaSeH$, potassium selenobenzoate; (ii) NHR_1R_2 , EtOH, HCl, 100 °C, 5h; NHR_1R_2 , DMF, HCl, 100 °C, 3 h. Method B: (iii) ether, BuLi, Se, AcCl, 0 °C; (iv) NHR_1R_2 , ether, 20 °C, 3 h. Method C: (v) ROH, HCl, ether, 0 °C; (vi) ethyl acetimidate, pyridine, triethylamine, H_2Se , -30 °C; (vii) Mg, EtBr, NH_2R , ether, 1 h. Method D: (viii) $(Me_2Al)_2Se$, toluene-dioxane, 50 °C, 3h; (ix) $(CH_3)_2AlSeCH_3$, toluene; (x) NHR_1R_2 , THF, 0 °C. Method E: (xi) $(Bu'AlSe)_2$, $Me_2AlSeAlMe_2$, Se, $HSiCl_3$, Et_4WSe_4 , $LiAlHSeH$, Woollins' reagent, bis-(1,5-cyclooctanediylylboryl)selenide. Method F: (xii) NaH, Se, NHR_1R_2 , HMPA, 120 °C. Method G: (xiii) *N*-arylformamide, Et_3N , Se, toluene reflux, 10 h; (xiv) 4-diethylamino-3-butyn-2-one, THF reflux; (xv) NHR_1R_2 , THF reflux.

described the identification of various selenoproteins involved in the modulation of redox balance such as glutathione peroxidase enzyme (GPx), among others.¹⁹ Epidemiologic evidence suggests an inverse relationship between serum selenium levels and cancer risk; Bhattachariyya suggests that 200 μ g per day of selenium supplements could reduce the incidence of prostate cancer by 49%, and previous *in vivo* studies confirmed that selenium compounds inhibit tumor development and growth in a variety of prostate cancer models.²⁰

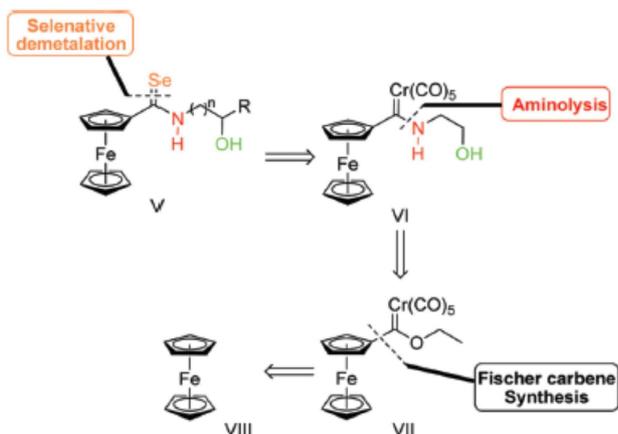
In this context, we report an efficient synthesis for a new class of compounds with potential anticancer properties, linking as key fragments a ferrocene skeleton and a functional group containing selenium, as a strategy designed to have a positive synergic effect on anticancer properties. A synthetic strategy based on the oxidative demetalation using $NaBH_4$ and elemental selenium of Fischer aminocarbene complexes was used to synthesize ferrocenyl selenoamides as bioactive compounds. The cytotoxic activity of a series of selenoamides was determined using IC_{50} values obtained against different human cancer cell lines.

RESULTS AND DISCUSSION

Synthesis. As described above, our goal is to prepare a new family of ferrocenyl selenoamides, which combines two fragments with potential biological properties. Although several methods have been recently reported for the conversion of carbonyl groups to the corresponding selenocarbonyl compounds through treatment with various selenating reagents possessing reactive metal-selenium bonds,²¹ the syntheses of the selenocarbonyl compounds have often been impeded by the difficulty of preparing and treating such selenating reagents. Current interest has thus concentrated on the use of elemental selenium in combination with an appropriate reducing agent as the reagent to introduce the selenium functionalities into organic compounds.²² Despite the efforts in this area, there are no methodologies to prepare ferrocenyl selenoamides and much less if they contain sensitive functional groups (Scheme 1). Thus, a good alternative for accessing ferrocenyl selenoamides could be via an extended methodology based on the oxidative demetalation of Fischer carbene complexes using elemental selenium/ $NaBH_4$.²³

The retrosynthetic analysis of target ferrocenyl selenoamide V is outlined in Scheme 2. Ferrocenyl selenoamide V has functional groups capable of forming hydrogen bond interactions. We envisaged that the selenium carbonyl group

Scheme 2. Retrosynthetic Planning for Obtaining of New Ferrocenyl Selenoamides



might be introduced through selenative removal of the metallic fragment in VI. The fragment containing the functional groups N–H and O–H could be introduced via aminolysis of ethoxyferrocenyl Fischer carbene complex VII, which could be easily prepared from ferrocene. The introduction of functional groups in the side chain of the amine will allow selenoamides to have good solubility properties and the talent to promote specific interactions with biomolecular targets by hydrogen bond interaction.

The ethoxyferrocenyl Fischer carbene complex 1 was prepared through improved methods already described in the literature²⁴ and was used in aminolysis reaction using different amino alcohols leading the complexes 2–6 (Scheme 3). These reactions are nearly quantitative and proceed with a short reaction time (Table 1).

The new Fischer aminocarbene complexes 4–6 exhibit on their infrared spectra bands around 2000 cm^{-1} characteristic of Cr–CO. In all cases, the molecular ion is observed in the mass spectra (FAB⁺). In the ^{13}C NMR spectra, a signal for carbenic carbon around $\delta = 270\text{ ppm}$ is observed, as well as signals around $\delta = 200\text{--}225\text{ ppm}$ for Cr–CO.

With aminocarbenes 2–6 in hand, we then proceed with the selenative removal of the metal fragment. As shown in Scheme 3, a 10-fold excess of the selenating reagent (Se/NaBH₄) in ethanol at room temperature is required to complete these reactions (Scheme 3).

The new ferrocenyl selenoamides 7–11 were obtained as red solids in excellent yields. Table 2 summarizes the ideal conditions for the reaction of selenative demetalation of complexes 2–6 to afford the new ferrocenyl selenoamides 7–11. The ferrocenyl selenoamides were characterized by

Table 1. Yields of Fischer Aminocarbene Complexes 2–6, 12, 14, and 15

entry	compd	time (min)	yield (%) ^a
1	2 ^b	15	91
2	3 ^b	30	90
3	4	60	97
4	5	15	97
5	6 ^c	30	99
6	12 ^b	20	99
7	14	20	99
8	15 ^d	48 h	37

^aYields are for pure isolated materials. ^bAlready described in the ref 23b. ^cThe reaction proceeds with addition of NaH (10 mol). ^dThe reaction proceeds with addition of NaH (10 mol) and stirring of 48 h.

Table 2. Yields of Ferrocenyl Selenoamides 7–11, 13, 16, and 17

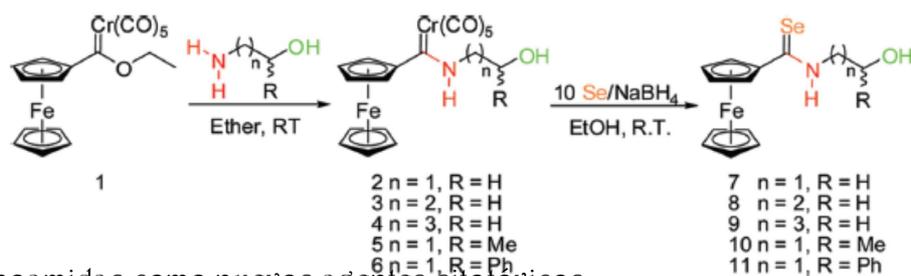
entry	compd	time (min)	yield (%) ^a
1	7	45	98
2	8	60	81
3	9	60	88
4	10	30	92
5	11	30	91
6	13	30	80
7	16	30	97
8	17	30	46

^aYields are for pure isolated materials.

conventional spectroscopic techniques. They exhibit in infrared spectra a characteristic band between $1500\text{ and }1400\text{ cm}^{-1}$ assigned to the fragment N–C=Se. The mass spectrum (EI) of each compound agrees with the molecular formula of the expected selenocarbonyl compound and confirms the loss of the metallic fragment [Cr(CO)₅] in all cases. The ^{13}C NMR spectrum exhibits a signal around $\delta = 203\text{ ppm}$ assigned to C=Se.

The structural arrangement for 7 was fully established by a single-crystal X-ray diffraction analysis (Figure 2). The selenocarbonyl moiety is directly bonded to ferrocene; the sum of bond angles around C11 ($\Sigma = 359.94^\circ$) indicates that this group has a trigonal geometry. The bond distance C=Se [Se(1)–C(11) 1.838 (2)] is quite similar to other reported selenoamides, whereas the bond distance N(1)–C(11) 1.318(3) is relatively longest.²⁵ The structure presents disorder in one of Cp ring generating two orientations in 71:29 ratio. Only the major contributor is shown in Figure 2. Intermolecular hydrogen bonds N–H...O are an important feature in the solid state packing, providing evidence of the

Scheme 3. Selenative Demetalation of Fischer Aminocarbene Complexes



Amiselnosidas como nuevos agentes citotóxicos

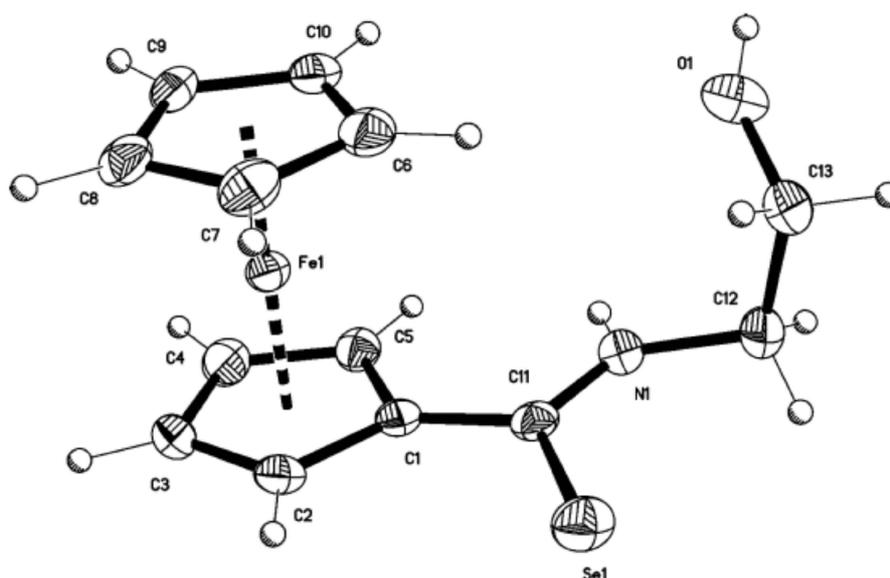


Figure 2. ORTEP representation of ferrocenyl selenoamide 7. Ellipsoids are shown at 30% probability level. Selected bond lengths [Å] and angles [deg]: Se(1)–C(11) 1.838 (2), N(1)–C(11) 1.318 (3), C(1)–C(11) 1.463 (3); N(1)–C(11)–Se(1) 122.38(17), C(1)–C(11)–Se(1) 120.66(16), N(1)–C(12)–C(13) 111.23(19).

Table 3. Inhibition of the Growth (%) of Human Tumor Cell Lines for 7–11, 7S, and 13 at 50 μ M in EtOH

entry	compd	cell lines					
		U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
1	7	98.27	88.64	62.68	98.51	>100	95.7
2	8	>100	88.51	21.80	98.01	>100	98.04
3	9	92.46	75.47	41.01	96.19	>100	95.37
4	10	88.85	76.24	33.22	97.28	>100	95.38
5	11	68.76	51.46	12.4	47.72	67.75	48.17
6	7S	<0	<0	<0	<0	41.32	<0
7	13	<0	40.85	63.17	<0	81.96	84.49

capability of the hydroxyl groups on the side chain to favor the formation of dimers and may be a significant influence in biological systems.

Cytotoxicity of the Selenoamides 7–11. The cytotoxicities of the selenocarbonyl compounds toward different cancer cell lines, including human glioblastoma (CNS U251), human prostatic adenocarcinoma (PC-3), human chronic myelogenous leukemia (K562), human colorectal adenocarcinoma (HCT-15), human mammary adenocarcinoma (MCF-7), and non-small cell lung cancer (SKLU) were determined by using the protein-binding dye sulforhodamine B (SRB) assay in microculture to determine cell growth.²⁶ The initial cytotoxic screening data listed in Table 3 show excellent activities specifically toward U251, HCT-15, and MCF-7 tumor cell lines.

From those data, we observe good values of cell growth inhibition, 7 being the most active compound. To assess the influence of the chalcogen moiety in the cytotoxic activity shown by the new family of ferrocenyl selenoamides (7–11), we synthesized the sulfur analogue (7S) (Figure 3) of compound 7. The synthesis of compound 7S was achieved using the same protocol already described by us in the literature.^{23b}

Once this analogue 7S had been prepared, it was submitted to the same biological tests. The results of the cytotoxic screening (Figure 4) demonstrate that the presence of the selenium atom is absolutely necessary, given that if this atom is

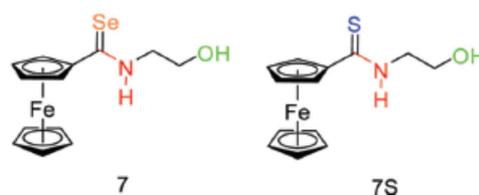


Figure 3. Influence of chalcogen moiety.

replaced by sulfur, the cytotoxic activity disappears, obtaining only a minimum of activity against MCF-7 cancer cell line with 41.32% of inhibition of the cell grown (Table 3 entry 6).

To gain more information about the key fragments responsible for cytotoxicity, we evaluated the role of the hydroxyl group in the inhibition of cell growth. The strategy was to synthesize an analogue of compound 7 without the hydroxyl group in its structure (Scheme 4). The synthesis of compound 13 involves the preparation of the Fischer aminocarbene complex 12 using improved methods already described in the literature (Table 1, entry 6).²⁴ Once complex 12 had been prepared, the selenium derivative 13 was synthesized using the selenative demetalation reaction under the conditions previously described (Table 2, entry 7).

The results of cytotoxic screening of compound 13 (Figure 4) compared with the selenoamide 7 reveal that the hydroxyl

ferrocenyl selenoamidas como nuevos agentes citotóxicos

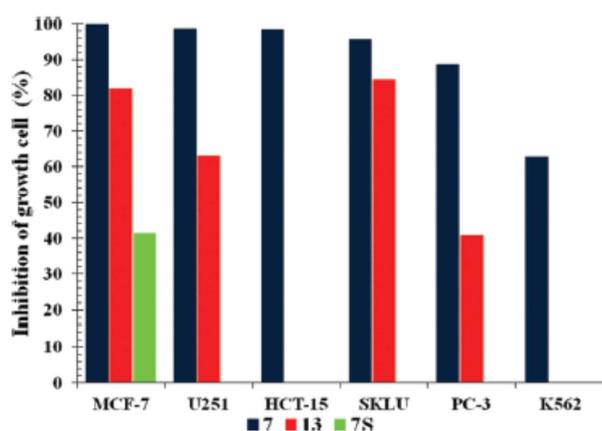


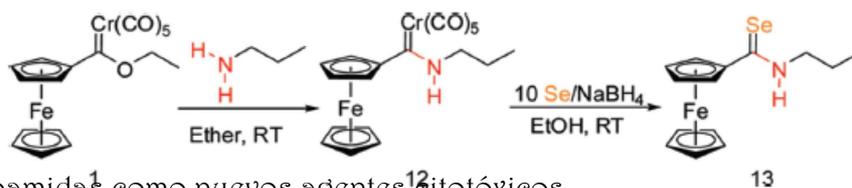
Figure 4. Effect of chalcogen atom and acceptor group on the bioactivity.

group is very important in the cytotoxic activity, so if this group is not included a significant loss of the cytotoxic activity is observed, which means that the hydroxyl group could participate by allowing a specific interaction with its probable biomolecular target.

With the aim of effectively rationalizing the influence of the length of the side chain and the possible steric hindrance produced by an alkyl or aryl group over the side chain, we have included the compounds 8, 9, 10, and 11 (Figure 5). We determined the IC_{50} over MCF-7, U251, and HCT-15 cancer cell lines, where the compounds 7–11 were more active (Table 4). Analyzing these results, we observe that the most active compound is 7, with IC_{50} values around $4.5 \mu\text{M}$ toward MCF-7 and HCT-15 cancer cell lines. A comparison between the compounds 7, 8, and 9, including different lengths in the alkyl side chain, indicates that if the chain length increases, biological activity decreases (Figure 6). On the other hand, the bulky groups on the alkyl chain dramatically decrease the cytotoxic activity (Compounds 10 and 11, Table 4, entry 4 and 5). These results imply that the selenoamide 7 could be considered as the leader compound in this study.

As we suggested above, the molecular design of these bioactive compounds was envisioned, considering that these systems could form a weak hydrogen bond interaction,²⁷ because this interaction could provide an equilibrium between a closed conformation, enhancing their lipophilic properties, and increasing their permeability through the membrane, and an open conformation, where the polar groups could be solvated, and therefore be more water-soluble (Scheme 5).²⁸ Nevertheless, as was described in the X-ray structure analysis of lead 7, the hydrogen bond in solid state is intermolecular rather than intramolecular; however, the cytotoxic screenings and IC_{50} determinations were obtained in solution.

Scheme 4. Synthesis of Ferrocenyl Selenoamide 13



11
12

13

149

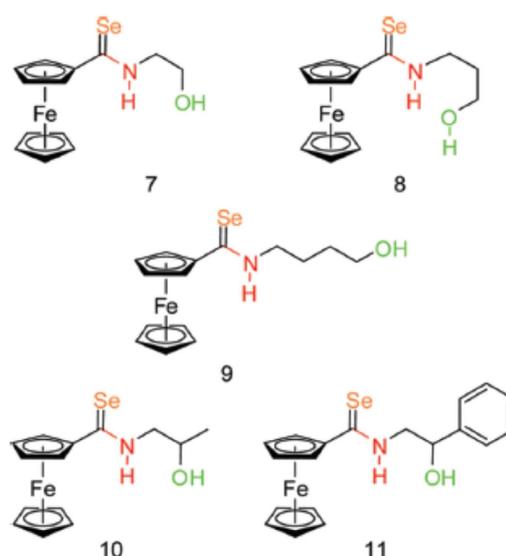


Figure 5. Variations in the structure of ferrocenylselenoamides.

Table 4. IC_{50} (μM) of Human Tumor Cell Lines for 7–11, 16, 17, 19, Tamoxifen, and Cisplatin at 48 h in EtOH

entry	compd	U251	HCT-15	MCF-7
1	7	7.24 ± 0.5	4.48 ± 0.09	4.58 ± 0.4
2	8	7.78 ± 0.4	11.65 ± 1.0	13.62 ± 1.2
3	9	7.52 ± 0.3	10.99 ± 1.0	12.69 ± 0.9
4	10	7.15 ± 0.5	11.26 ± 1.1	9.87 ± 0.6
5	11	38.47 ± 1.6	32.58 ± 3.0	37.28 ± 2.8
6	16	6.80 ± 0.2	9.14 ± 0.44	9.44 ± 0.29
7	17	25.17 ± 0.88	35.62 ± 1.5	40.64 ± 3.5
8	19	15 ± 0.5	16.6 ± 1.4	17.01 ± 0.9
9	tamoxifen	13.63 ± 1.3	13.3 ± 1.1	12.78 ± 1.1
10	cisplatin	9.5 ± 0.7	13.5 ± 0.7	25.8 ± 2.3

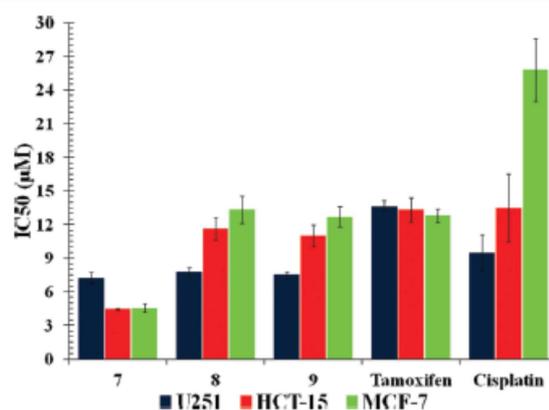
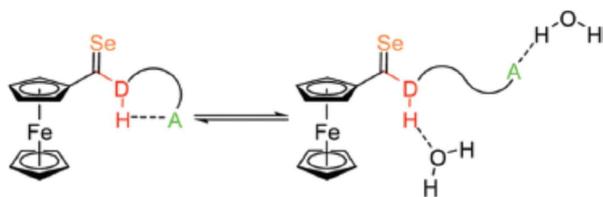


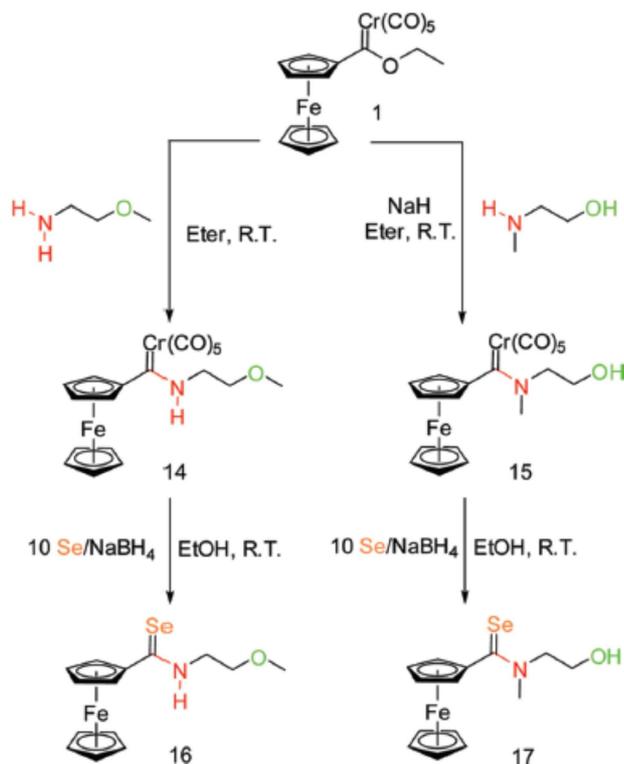
Figure 6. IC_{50} (μM) of compounds 7–9 in selected cancer cell lines.

Scheme 5. Ferrocenyl Selenoamides with Hydrogen Bond Donor (D–H) and Acceptor (A) Functionalities in Proximity Often Occur in a Thermodynamic Equilibrium between Closed (left) and Open (right) Conformations



Nevertheless, the leader compound (7) contains two different groups (NH and OH) that could participate in a hydrogen bond interaction. Taking into account this possibility, we decided to synthesize separately the corresponding methylated derivatives of each functional group (16 and 17) (Scheme 6).

Scheme 6. Synthetic Route for the Synthesis of Ferrocenyl Selenoamides 16 and 17



The selenoamides 16 and 17 (Table 2, entries 7 and 8) were prepared by a selenative demetalation of the corresponding aminocarbene complexes 14 and 15, respectively (Table 1, entries 7 and 8) (Scheme 6). The synthesis of complex 14 occurs without complication, obtaining the expected product as a red solid in almost quantitative yield (99%). Common spectroscopic characterization denotes signals according to those observed for all previously described aminocarbenes. Compound 16 was obtained from 14 after a subsequent selenative demetalation as a red solid in 97% yield. Characterization of 16 shows spectroscopic data similar to those observed in selenoamides described here.

The synthesis of complex 15 was a little tricky due to the nature of the amine used in the aminolysis reaction. The use of secondary amines in this kind of reaction often involves longer reaction times, which causes decomposition of the starting carbene, side-products, or in fact does not even carry on. To favor this transformation, NaH was added to the reaction mixture to afford the complex 15 after 48 h of reaction in 37% yield. Ferrocenyl selenoamide 17 was obtained using the selenative demetalation protocol previously described from 17 in moderate yields (46%) and a short period time of reaction (30 min). Common spectroscopic characterization techniques allowed the structural determination of both compounds 15 and 17, respectively.

To establish the importance of the hydrogen atom on cytotoxic activity, that either belong to hydroxyl group or the selenoamide moiety, the compounds 16 and 17 were the subject of IC_{50} determination against MCF-7, HCT-15, and U251 cancer cell lines and their values were compared with those obtained for lead compound 7 (Table 4, entries 6 and 7). The IC_{50} values obtained for selenoamide 16 are close to those observed in the selenoamide 7 for U251 cancer cell line, whereas the cytotoxic activity of 16 is lower than 7 toward MCF-7 and HCT-15 cancer cell lines. However, the IC_{50} values shown by selenoamide 17 are lower than those of 7 and 16 in every cancer cell line (Figure 7). From these data, we could say

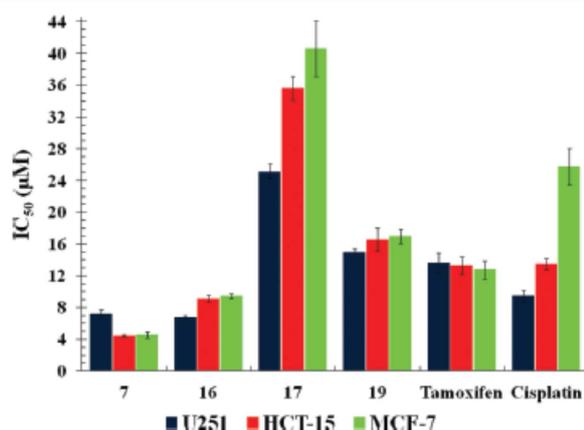
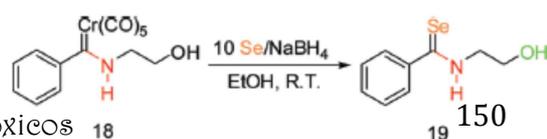


Figure 7. Comparison of the IC_{50} values (μM) of compounds 7, 16, 17, and 19.

that the presence of the hydrogen atom bonded to selenoamide function is an important structural requirement for achieving a good cytotoxic activity; moreover, modifications over the possible donor H-group could change the biological response of these compounds.

Finally, with the aim of understanding the role of ferrocene moiety in cytotoxicity, we carried out the synthesis of benzene analogue (19) of lead compound (7), using the methodology already described (Scheme 7). The Fischer aminocarbene 18 was prepared using the method reported by Wulf.²⁹ A

Scheme 7. Proposed Synthesis for Obtaining 19



selenative demetalation of 18 gives the corresponding selenoamide 19 as a bright-yellow solid in excellent yield (94%). Spectroscopic characterization of compound 19 reveals the characteristic signal pattern already expected.

Additionally, the structural arrangement for 19 was fully established by a single-crystal X-ray diffraction analysis (Figure 8). Similar to the structure of selenoamide 7, compound 19

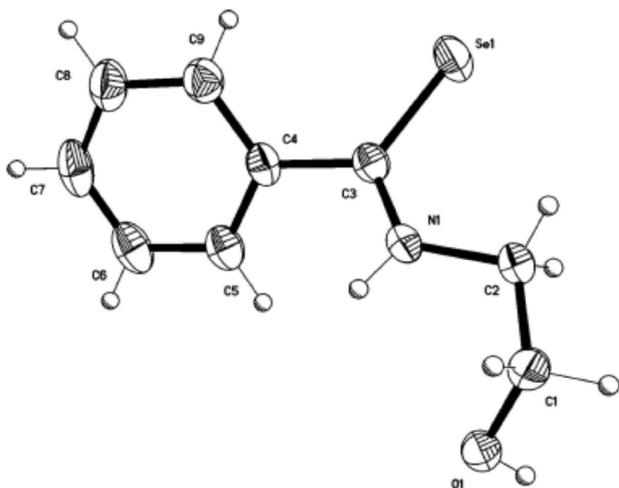


Figure 8. ORTEP representation of ferrocenylselenoamide 19. Ellipsoids are shown at 30% probability level. Selected bond lengths [Å] and angles [deg]: Se(1)–C(3) 1.830 (2), N(1)–C(3) 1.305 (3), C(3)–C(4) 1.490 (3); N(1)–C(3)–Se(1) 122.77(18), C(4)–C(3)–Se(1) 121.46(17), N(1)–C(3)–C(4) 115.82(19).

shows the selenocarbonyl moiety directly bonded to benzene ring; the sum of bond angles around C3 ($\Sigma = 360.05^\circ$) indicates that this group has a trigonal geometry. As in structure 7, the double bond length C=Se [Se(1)–C(3) 1.830(2)] is quite similar to that of other aryl selenoamides. This compound also shows intermolecular hydrogen bonds forming dimers through the N–H⋯O interaction, with a N–H bond distance slightly longer than 7 (7, N–H 0.76(2); 19, N–H 0.87(2)).²⁵

The structural features related to solid packing of 7 and 19 are quite similar, showing small differences related to the coplanarity of the selenoamide group in both compounds. Bearing this in mind and in order to compare the effect of aryl group bonded to selenoamide functionality, we proceeded to determine the IC_{50} values of 19 against the family of cancer cell lines. The results obtained were compared to those obtained for 7 and are shown in Figure 7. In general, the results indicate that 7 is more active than 19, indicating that the ferrocenyl group increases the cytotoxic activity, being even more active than the reference drugs (tamoxifen and cisplatin). Importantly, the most relevant results were obtained against HCT-15 and MCF-7.

All the data collected during the course of this study allowed us to establish the mean structure requirements for selenoamide compounds to exert quite cytotoxic activity toward different cancer cell lines (Figure 9). These requirements include the selenoamide function as mean feature, a ferrocenyl moiety, and two methylene groups in the alkyl chain, no bulky substituent along this chain, and one functional group capable of interacting through a hydrogen bond

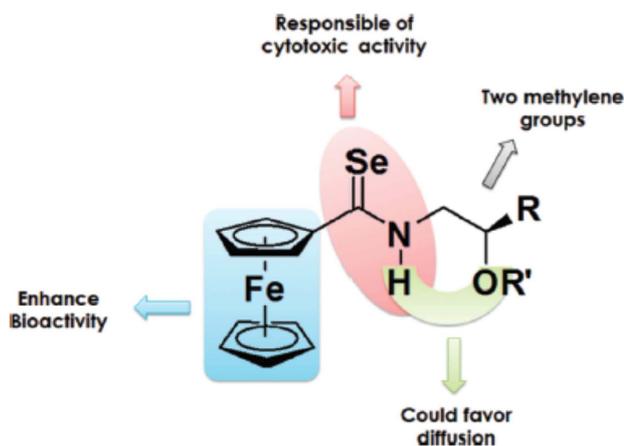


Figure 9. Principal structural features for explaining the cytotoxic activity.

CONCLUSION

A new route to easily access a diversity of new cytotoxic potential ferrocenyl selenoamides in good yields, using Fischer amino ferrocenyl carbene complexes as key substrates has been developed.

The cytotoxic properties toward different cancer cell lines of interest were evidenced by cytotoxic screenings and the determination of IC_{50} values. The results show that selenoamide 7 is the most active compound in the series (4.5 μM), including tamoxifen and cisplatin as reference drugs. The cytotoxic activities obtained and in particular those related to the breast cancer cell line (4.5–13.32 μM) indicate that these compounds are good prospects for further studies related to the mechanisms of action. The recognition of primary structural aspects related to the biological response led us to propose a model for the explanation of these results.

EXPERIMENTAL SECTION

Materials and Instruments. THF and diethyl ether were distilled from sodium/benzophenone under a nitrogen atmosphere. All reagents and solvents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. All compounds were characterized by IR spectra, recorded on a Bruker Tensor 27 spectrophotometer, by KBr or film techniques, and all data are expressed in wave numbers (cm^{-1}). Melting points were obtained on a Melt-Temp II apparatus and are uncorrected. NMR spectra were measured with a JEOL Edipse +300, using CDCl_3 and CD_3CN as solvents. Chemical shifts are in ppm (δ), relative to TMS. The MS-EI were obtained JEOL JMS-AX505 HA using 70 eV as ionization energy and for MS-FAB a JEOL JMS-SX102A using nitrobenzyl alcohol and polyethyleneglycol as matrix. All tested compounds synthesized are more than 95% pure, analyzed using HPLC HP 1100 with diode array detector.

Synthesis of Fischer Ethoxyferrocenylcarbene Chromium 0 (1). The preparation of this Fischer-type carbene complex was carried out using the methodology previously described elsewhere.²⁴

Synthesis of Fischer Hydroxyl Alkylamino Ferrocenyl Carbene Complexes (2–6), 12, 14, and 15. To a solution of 1 (23 mmol, 1 g) in 20 mL of anhydrous diethyl ether under nitrogen atmosphere was added the corresponding hydroxyl alkylamine (49 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 20–60 min and then diluted with 20 mL of water. The organic phase was separated and dried with anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was evaporated in vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography using alumina and hexane– CH_2Cl_2 mixture as eluent.

[(Ferrocenyl)(4-hydroxybutylamino)methylidene]pentacarbonyl Chromium (0) (4). Yield 97%. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz,

ferrocenylselenoamidas como novos agentes citotóxicos

CDCl₃, TMS): δ = 9.55 (s, 1 H, NH), 4.49 (d, 4 H, C₅H₄), 4.18 (s, 5 H, Cp), 4.07 (s, 2 H, OCH₂), 3.79 (s, 2 H, NCH₂), 2.20 (s, 1 H, OH), 1.87 ppm (m, 4H, 2 CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 267.0 (CCr), 224.0 (CrCO_{ax}), 218.3 (CrCO_{eq}), 91.0 (C, C₅H₄), 70.6, 68.9 (4 CH, C₅H₄), 69.3 (5 CH, Cp), 62.2 (OCH₂), 52.8 (NCH₂), 29.6, 26.8 ppm (2 CH₂). IR (film): ν = 3318 (NH), 2050, 1908 cm⁻¹ (CO). MS (FAB⁺) *m/z* (%): 477 (5) [M⁺], 449 (2.5) [M⁺-CO], 421 (16) [M⁺-2CO], 393 (5) [M⁺-3CO], 365 (32.5) [M⁺-4CO], 337 (100) [M⁺-5CO]. HRMS (FAB⁺) *m/z*: calcd for C₂₀H₁₉CrFeNO₆, 476.9967 [M⁺]; found, 476.9958.

[(Ferrocenyl)(2-hydroxypropylamino)methylidene]pentacarbonyl Chromium (0) (5). Yield 97%; mp 84–86 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 9.99 (s, 1 H, NH), 4.47 (d, 5 H, C₅H₄ + OCH), 4.24 (s, 7 H, Cp + NCH₂), 3.81 (s, 1 H, OH), 1.43 ppm (d, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 271.0 (CCr), 223.7 (CrCO_{ax}), 218.0 (CrCO_{eq}), 99.1 (C, C₅H₄), 70.1, 68.6 (4 CH, C₅H₄), 69.6 (5 CH, Cp), 67.1 (OCH), 58.9 (NCH₂), 21.5 ppm (CH₃). IR (KBr): ν = 3264 (NH), 2051, 1982, 1883 cm⁻¹ (CO). MS (FAB⁺) *m/z* (%): 463 (23) [M⁺], 435 (19) [M⁺-CO], 407 (30) [M⁺-2CO], 379 (36) [M⁺-3CO], 351 (79) [M⁺-4CO], 323 (100) [M⁺-5CO]. HRMS (FAB⁺) *m/z*: calcd for C₁₉H₁₇CrFeNO₆, 462.9810 [M⁺]; found, 462.9810.

[(Ferrocenyl)(2-hydroxy-2-phenylethylamino)methylidene]pentacarbonyl Chromium (0) (6). In the case of this complex, was necessary the use of NaH (9.2 mmol) to complete the reaction. Yield 99%; mp 105–108 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 9.96 (s, 1 H, NH), 7.49 (s, 5 H, CH_{Arom}), 5.15 (s, 1 H, OCH), 4.44 (s, 4 H, C₅H₄), 4.21 (s, 7 H, Cp + NCH₂), 2.43 ppm (s, 1 H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 271.9 (CCr), 223.5 (CrCO_{ax}), 217.9 (CrCO_{eq}), 140.2 (C_{Arom}), 129.2, 125.9 (CH, C₅H₄), 98.8 (C, C₅H₄), 73.2 (OCH), 71.8, 68.6 (4 CH, C₅H₄), 70.0 (5CH, Cp), 58.9 ppm (NCH₂). IR (KBr): ν = 3247 (NH), 2049, 1972, 1893 cm⁻¹ (CO). MS (FAB⁺) *m/z* (%): 525 (4) [M⁺], 497 (4) [M⁺-CO], 469 (4) [M⁺-2CO], 441 (13) [M⁺-3CO], 413 (39) [M⁺-4CO], 385 (100) [M⁺-5CO]. HRMS (FAB⁺) *m/z*: calcd for C₂₄H₁₉CrFeNO₆, 524.9967 [M⁺]; found, 524.9661.

[(Ferrocenyl)(2-methoxyethylamino)methylidene]pentacarbonyl Chromium (0) (14). Yield 99%; mp 80–84 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 9.96 (s, 1 H, NH), 4.43 (s, 4 H, C₅H₄), 4.21 (s, 7 H, Cp + OCH₂), 3.81 (s, 2 H, NCH₂), 3.53 ppm (s, 3 H, OCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 271.8 (CCr), 223.5 (CrCO_{ax}), 217.9 (CrCO_{eq}), 99.9 (C, C₅H₄), 70.8, 68.5 (4 CH, C₅H₄), 70.0 (OCH₂), 69.5 (5CH, Cp), 59.3 (OCH₃), 52.1 ppm (NCH₂). IR (KBr): ν = 3292 (NH), 2051, 1982, 1894 cm⁻¹ (CO). MS (FAB⁺) *m/z* (%): 463 (4) [M⁺], 435 (5) [M⁺-CO], 407 (9) [M⁺-2CO], 379 (13) [M⁺-3CO], 351 (48) [M⁺-4CO], 323 (100) [M⁺-5CO]. HRMS (FAB⁺) *m/z*: calcd for C₁₉H₁₇CrFeNO₆, 462.9810 [M⁺]; found, 462.9815.

[(Ferrocenyl)((N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamino)methylidene)pentacarbonyl Chromium (0) (15). Yield 37%; mp 76–74 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 4.53 (s, 4 H, C₅H₄), 4.25 (s, 7 H, Cp + OCH₂), 3.73 (s, 2 H, NCH₂), 3.34 (s, 3 H, NCH₃), 2.01 ppm (s, 1 H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 268.7 (CCr), 221.5 (CrCO_{ax}), 216.9 (CrCO_{eq}), 97.7 (C, C₅H₄), 70.5, 67.8 (4 CH, C₅H₄), 69.9 (OCH₂), 69.5 (5CH, Cp), 55.3 (NCH₃), 52.1 ppm (NCH₂). IR (KBr): ν = 2055, 1991, 1905 cm⁻¹ (CO). MS (FAB⁺) *m/z* (%): 463 (3) [M⁺], 435 (6) [M⁺-CO], 407 (7) [M⁺-2CO], 379 (16) [M⁺-3CO], 351 (52) [M⁺-4CO], 323 (100) [M⁺-5CO]. HRMS (FAB⁺) *m/z*: calcd for C₁₉H₁₇CrFeNO₆, 462.9810 [M⁺]; found, 462.9815.

Synthesis of Selenoamides (7–11), 13, 16, 17, and 19. Preparation of Selenating Agent. To a solution of 0.01 mol of NaBH₄ in 10 mL of ethanol was added 0.01 mol of powdered selenium, and the mixture was vigorously stirred at room temperature for 30 min under nitrogen atmosphere.

The selenating agent was then added to a solution of 1 (0.001 mol) in 5 mL of ethanol under nitrogen atmosphere; the reaction was monitored by TLC on silica gel. After the reaction was completed, the solvent was evaporated under vacuum, the residual mixture was dissolved in dichloroamides, comoenzimas, agentes citotoxicos, and

and then dried with anhydrous Na₂SO₄. After the evaporation of the solvent, the resultant mixture was purified by silica gel column using hexane as eluent.

N-(2-Hydroxyethyl)ferroceneselenoamide (7). Yield 98%; mp 140–143 °C (d). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.24 (s, 1 H, NH), 4.91 (t, 2 H, C₅H₄), 4.50 (t, 2 H, C₅H₄), 4.21 (s, 5 H, Cp), 4.00 (m, 4 H, 2 CH₂), 2.04 ppm (s, 1 H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 203.0 (CSe), 86.8 (C, C₅H₄), 71.7, 69.6 (4 CH, C₅H₄), 71.2 (5 CH, Cp), 60.7 (OCH₂), 50.7 ppm (NCH₂). IR (KBr): ν = 3282 (NH), 1540 cm⁻¹ (C=Se). MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 337 (100) [M⁺], 319 (7) [M⁺-H₂O], 256 (49) [M⁺-H₂Se], 212 (66) [FcCNH⁺], 121 (34) [CpFe⁺]. HRMS (FAB⁺) *m/z*: calcd for C₁₃H₁₃FeNOSe, 336.9668 [M⁺]; found, 336.9665. Elemental Analysis Calcd (%) for C₁₃H₁₃FeNOSe: C 46.46, H 4.50, N 4.17. Found: C 45.89, H 4.51, N 4.16.

N-(3-Hydroxypropyl)ferroceneselenoamide (8). Yield 81%; mp 104–106 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.85 (s, 1 H, NH), 4.90 (t, 2 H, C₅H₄), 4.48 (t, 2 H, C₅H₄), 4.20 (s, 5 H, Cp), 3.99 (q, 2 H, OCH₂), 3.88 (t, 2 H, NCH₂), 2.80 (s, 1 H, OH), 1.97 ppm (q, 2 H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 203.0 (CSe), 86.8 (C, C₅H₄), 71.6, 69.5 (4 CH, C₅H₄), 71.1 (5 CH, Cp), 61.6 (OCH₂), 48.1 (NCH₂), 30.4 ppm (CH₂). IR (KBr): ν = 3227 (NH), 1541 cm⁻¹ (C=Se). MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 351 (100) [M⁺], 333 (3) [M⁺-H₂O], 270 (45) [M⁺-H₂Se], 212 (73) [FcCNH⁺], 121 (23) [CpFe⁺]. HRMS (FAB⁺) *m/z*: calcd for C₁₄H₁₇FeNOSe, 350.9825 [M⁺]; found, 350.9825.

N-(4-Hydroxybutyl)ferroceneselenoamide (9). Yield 88%; mp 80–82 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.97 (s, 1 H, NH), 4.98 (t, 2 H, C₅H₄), 4.46 (t, 2 H, C₅H₄), 4.19 (s, 5 H, Cp), 3.79 (m, 4 H, 2 CH₂), 3.09 (s, 1 H, OH), 1.90 (q, 2 H, CH₂), 1.72 ppm (q, 2 H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 202.0 (CSe), 86.0 (C, C₅H₄), 71.6, 69.7 (4 CH, C₅H₄), 71.1 (5 CH, Cp), 62.0 (OCH₂), 49.2 (NCH₂), 29.7, 24.8 ppm (2 CH₂). IR (KBr): ν = 3239 (NH), 1534 cm⁻¹ (C=Se). MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 365 (63) [M⁺], 347 (1) [M⁺-H₂O], 283 (5) [M⁺-H₂Se], 212 (100) [FcCNH⁺], 121 (17) [CpFe⁺]. HRMS (FAB⁺) *m/z*: calcd for C₁₅H₁₉FeNOSe, 364.9981 [M⁺]; found, 364.9977.

N-(2-Hydroxypropyl)ferroceneselenoamide (10). Yield 92%; mp 151–152 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.26 (s, 1 H, NH), 4.91 (t, 2 H, C₅H₄), 4.50 (t, 2 H, C₅H₄), 4.21 (s, 7 H, Cp + NCH₂), 3.58 (m, 1 H, OCH), 2.07 (s, 1 H, OH), 1.34 ppm (d, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 203.9 (CSe), 86.3 (C, C₅H₄), 71.7, 69.5 (4 CH, C₅H₄), 71.1 (5 CH, Cp), 66.5 (OCH), 55.3 (NCH₂), 21.7 ppm (CH₃). IR (KBr): ν = 3296 (NH), 1445 cm⁻¹ (C=Se). MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 351 (95) [M⁺], 333 (4) [M⁺-H₂O], 269 (48) [M⁺-H₂Se], 212 (100) [FcCNH⁺], 121 (55) [CpFe⁺]. HRMS (FAB⁺) *m/z*: calcd for C₁₄H₁₇FeNOSe, 350.9825 [M⁺]; found, 350.9830.

N-(2-Phenyl-2-hydroxyethyl)ferroceneselenoamide (11). Yield 91%; mp 143–144 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.21 (s, 1 H, NH), 7.42 (m, 5 H, CH_{Arom}), 5.19 (m, 1 H, CH), 4.87 (t, 2 H, C₅H₄), 4.48 (t, 2 H, C₅H₄), 4.17 (s, 5 H, Cp), 3.80 (m, 2 H, NCH₂), 2.81 ppm (s, 1 H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 203.9 (CSe), 141.2 (C_{Arom}), 128.9, 128.4, 125.8, (5 CH_{Arom}), 86.2 (C, C₅H₄), 72.3 (OCH), 71.8, 69.5 (4 CH, C₅H₄), 71.2 (5 CH, Cp), 55.3 ppm (NCH₂). IR (KBr): ν = 3285 (NH), 1400 cm⁻¹ (C=Se). MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 413 (43) [M⁺], 396 (3) [M⁺-H₂O], 331 (53) [M⁺-H₂Se], 212 (100) [FcCNH⁺], 121 (34) [CpFe⁺], 103 (34) [PhCH=CH⁺], 77 (74) [Ph⁺]. HRMS (FAB⁺) *m/z*: calcd for C₁₉H₁₉FeNOSe, 412.9981 [M⁺]; found, 412.9981.

N-Propylferroceneselenoamide (13). Yield 80%; mp 68–70 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 7.82 (s, 1 H, NH), 4.90 (s, 2 H, C₅H₄), 4.48 (s, 2 H, C₅H₄), 4.19 (s, 5 H, Cp), 3.80 (q, 2 H, NCH₂), 1.81 (dt, 2 H, CH₂), 1.06 ppm (t, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 203.0 (CSe), 86.1 (C, C₅H₄), 71.6, 69.3 (4 CH, C₅H₄), 71.1 (5 CH, Cp), 50.7 (NCH₂), 21.7 (CH₂), 11.6 ppm (CH₃). IR (KBr): ν = 3204 (NH), 1438 cm⁻¹ (C=Se). MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 335 (64) [M⁺], 254 (17) [M⁺-H₂Se], 211 (100) [FcCNH⁺], 121 (32) [CpFe⁺]. HRMS (FAB⁺) *m/z*: calcd for C₁₄H₁₇FeNOSe, 334.9876 [M⁺]; found, 334.9875.

N-(2-Methoxyethyl)ferrocenoselenoamide (**16**). Yield 97%; mp 100–101 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 8.18 (s, 1 H, NH), 4.90 (s, 2 H, C₅H₄), 4.48 (s, 2 H, C₅H₄), 4.15 (s, 5 H, Cp), 4.05 (q, 2 H, OCH₂), 3.70 (t, 2 H, NCH₂), 3.44 ppm (s, 3 H, OCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 203.2 (CSe), 86.3 (C, C₅H₄), 71.6, 69.5 (4 CH, C₅H₄), 71.1 (5 CH, Cp), 69.9 (OCH₂), 59.1 (OCH₃), 48.2 ppm (NCH₂). IR (KBr): ν = 3293 (NH), 1533 cm⁻¹ (C=Se). MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 351 (98) [M⁺], 270 (27) [M⁺-H₂Se], 212 (68) [FcCNH⁺], 121 (24) [CpFe⁺]. HRMS (FAB⁺) *m/z*: calcd for C₁₄H₁₇FeNOSe, 350.9825 [M⁺]; found, 350.9830. Elemental Analysis Calcd (%) for C₁₄H₁₇FeNOSe: C 48.03, H 4.89, N 4.00. Found: C 48.02, H 4.90, N 4.92.

N-(2-Hydroxyethyl)-*N*-methylferrocenoselenoamide (**17**). Yield 46%; mp 80 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 4.95 (t, 2 H, C₅H₄), 4.46 (t, 2 H, C₅H₄), 4.19 (s, 5 H, Cp), 3.79 (m, 4 H, 2 CH₂), 3.65 (m, 3 H, NCH₃), 3.09 ppm (s, 1 H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, TMS): δ = 202.0 (CSe), 86.0 (C, C₅H₄), 71.6, 69.7 (4 CH, C₅H₄), 71.3 (5 CH, Cp), 67.0 (OCH₂), 56.7 (NCH₃), 49.2 ppm (NCH₂). IR (KBr): ν = 1534 cm⁻¹ (C=Se). MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 351 (43) [M⁺], 333 (3) [M⁺-H₂O], 270 (12) [M⁺-H₂Se], 212 (100) [FcCNH⁺], 121 (14) [CpFe⁺]. HRMS (FAB⁺) *m/z*: calcd for C₁₄H₁₇FeNOSe, 350.9825 [M⁺]; found, 350.9821. Elemental Analysis Calcd (%) for C₁₄H₁₇FeNOSe: C 48.03, H 4.89, N 4.00. Found: C 48.13, H 4.92, N 4.27.

N-(2-Hydroxyethyl)benzoselenoamide (**19**). Yield 94%; mp 78–81 °C. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN, TMS): δ = 9.27 (s, 1 H, NH), 4.98 (t, 2 H, C₅H₄), 7.73 (m, 2 H, C₆H₅), 7.41 (m, 1 H, C₆H₅), 7.38 (m, 2 H, C₆H₅), 3.88 (m, 4 H, OCH₂, NCH₂), 3.13 ppm (m, 1 H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN, TMS): δ = 204.6 (CSe), 144.5 (C, C₆H₅), 131.4, 128.8, 127.6 (5 CH, C₆H₅), 59.3 (OCH₂), 53.0 ppm (NCH₂). IR (KBr): ν = 3173 (NH), 1550 cm⁻¹ (C=Se). MS (EI, 70 eV) *m/z* (%): 229 (63) [M⁺], 211 (7.03) [M⁺-H₂O], 147 (60) [M⁺-H₂Se], 104 (100) [FcCNH⁺]. HRMS (FAB⁺) *m/z*: calcd for C₉H₁₂NOSe, 229.0084 [M⁺]; found, 229.0083.

Determination of Purity. The purity of the final products (≥95%) were determined using 60:40 and 40:60 (hexane:ammonium acetate) as the mobile phase with a flow rate of 0.2 mL/min on a Zorbax Bonus RP column (3.5 μm, 2.1 mm × 100 mm, Agilent).

X-ray Crystallography. Suitable X-ray quality crystals of **7** and **19** were grown by slow evaporation of *n*-hexane/benzene mixture at -5 °C and chloroform at room temperature, respectively. The crystals of each compound were mounted on a glass fiber at room temperature and then placed on a Bruker Smart Apex CCD diffractometer, equipped with Mo KR radiation; decay was negligible in both cases. Details of crystallographic data collected on compounds **7** and **19** are provided in Table 5. Systematic absences and intensity statistics were used in space group determination. The structure was solved using direct methods.³⁰ Anisotropic structure refinements were achieved using full matrix, least-squares technique on all non-hydrogen atoms. All hydrogen atoms were placed in idealized positions, based on hybridization, with isotropic thermal parameters fixed at 1.2 times the value of the attached atom. Structure solutions and refinements were performed using SHELXTL V6.10.³¹ CCDC-8494413 (**7**) and CCDC-8494414 (**19**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.ac.uk/data_request/cif.

Cytotoxicity Assay. The compounds were screened in vitro against three human cancer cell lines: U251 (human glioblastoma), HCT-15 (human colorectal adenocarcinoma), and SKLU-1 (human lung adenocarcinoma) cell lines were supplied by National Cancer Institute (USA). The human tumor cytotoxicity was determined using the protein-binding dye sulforhodamine B (SRB) in microculture assay to measure cell growth, as described in the protocols established by the NCI. The cell lines were cultured in RPMI-1640 medium supplemented with 10% fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine, 10000 units/mL penicillin G sodium, 10000 μg/mL streptomycin sulfate, and 25 μg/mL amphotericin B (Gibco) and 1% nonessential amino acids (Gibco). They were maintained at 37 °C in humidified

Table 5. Crystal Data and Structure Refinement for **7** and **19**

	7	19
empirical formula	C ₁₃ H ₁₅ FeNOSe	C ₉ H ₁₁ NOSe
formula wt (g mol ⁻¹)	336.07	228.15
crystal size (mm ³)	0.28 × 0.18 × 0.09	0.46 × 0.31 × 0.10
color	red	orange
crystal system	monoclinic	monoclinic
space group	C2/c	P2 ₁ /n
<i>a</i> (Å)	17.983(2)	9.598(3)
<i>b</i> (Å)	7.410(2)	8.166(2)
<i>c</i> (Å)	19.235(2)	12.750(4)
α (deg)	90	90
β (deg)	93.649(2)	103.190(4)
γ (deg)	90	90
<i>V</i> (Å ³)	2558.0(5)	973.1(5)
<i>Z</i>	8	4
<i>D</i> _{calc} (g cm ⁻³)	1.745	1.557
no. of collected reflections	10155	5126
no. of independent reflections (<i>R</i> _{int})	2337, <i>R</i> _{int} = 0.0268	1775, <i>R</i> _{int} = 0.0236
absorption correction method	semiempirical from equivalents	semiempirical from equivalents
maximum and minimum transmission	0.7048 and 0.4250	0.6888 and 0.2190
data/parameters	2337/206	1775/115
final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> = 0.0254, <i>wR2</i> = 0.0603	<i>R</i> = 0.0283, <i>wR2</i> = 0.0696
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> = 0.0315, <i>wR2</i> = 0.0629	<i>R</i> = 0.0367, <i>wR2</i> = 0.0736
goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.059	1.036

atmosphere with 5% CO₂. The viability of the cells used in the experiments exceeds 95% as determined with trypan blue.

The cells were removed from the tissue culture flask and diluted with fresh media. Of this cell suspension, 100 μL containing 5000 or 10000 cells per well, were pipetted into 96-well microtiter plates (Costar) and the material was incubated at 37 °C for 24 h in a 5% CO₂ atmosphere. Subsequently, 100 μL of a solution of the test compounds obtained by diluting the stocks were added to each well. The cultures were exposed for 48 h to the drug at concentrations ranging from 1.0 to 50 μM.

After the incubation period, cells were fixed to the plastic substratum by the addition of 50 μL of cold 50% aqueous trichloroacetic acid. The plates were incubated at 4 °C for 1 h. Washed with tap H₂O, and air-dried. The trichloroacetic-acid-fixed cells were stained by the addition of 0.4% SRB. Free SRB solution was removed by washing with 1% aqueous acetic acid. The plates were air-dried, and the bound dye was solubilized by the addition of 10 mM unbuffered tris based (100 μL). The plates were placed on a shacked for 5 min, and the absorption was determined at 515 nM using an ELISA plates reader (Bio-Tex Instruments).

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

¹H NMR spectrum for compounds **4–6**, **8–11**, **13–15**, and **19**. Crystallographic information files for compounds **7** and **19** (CIF). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*Phone: +52-55-56224513. Fax: +52-55-56162203. E-mail: jglcvdw@unam.mx.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

Amiselenoamidas como nuevos agentes citotóxicos

ACKNOWLEDGMENTS

We appreciate the technical assistance of Rocío Patiño, Ma. Isabel Chávez, Antonio Nieto-Camacho, Luis Velasco, and Javier Pérez. We also thank the DGAPA-PAPIIT IN-201411 and CONACYT 153310 projects and CONACYT for the Ph.D. grant extended to A.I.G.-H.

REFERENCES

- (1) (a) Jaouen, G.; Metzler-Nolte, N. *Medicinal Organometallic Chemistry*. In *Topics in Organometallic Chemistry* 32; Springer: Berlin, 2010; (b) Alesio, E. *Bioinorganic Medicinal Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, 2011.
- (2) (a) Fish, R. H.; Jaouen, G. *Bioorganometallic Chemistry: Structural Diversity of Organometallic Complexes with Bioligands and Molecular Recognition Studies of Several Supramolecular Hosts with Biomolecules, Alkali-Metal Ions, and Organometallic Pharmaceuticals*. *Organometallics* **2003**, *22*, 2166–2177. (b) Schatzschneider, U.; Metzler-Nolte, N. *New Principles in Medicinal Organometallic Chemistry*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1504–1507. (c) Patra, M.; Gasser, G.; Pinto, A.; Merz, K.; Ott, I.; Bandow, J. E.; Metzler-Nolte, N. *Synthesis and Biological Evaluation of Chromium Bioorganometallics Based on the Antibiotic Platensimycin Lead Structure*. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 1930–1938. (d) Bergamo, A.; Sava, G. *Ruthenium Anticancer Compounds: Myths and Realities of the Emerging Metal-Based Drugs*. *Dalton Trans.* **2011**, 7817–7823. (e) Smith, G. S.; Therrien, B. *Targeted and Multifunctional Arene Ruthenium Chemotherapeutics*. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 10793–10800.
- (3) (a) Top, S.; Jaouen, G.; Vessières, A.; Abjean, J.-P.; Davoust, D.; Rodger, C. A.; Sayer, B. G.; McGlinchey, M. J. *Chromium Tricarbonyl Complexes of Estradiol Derivatives: Differentiation of α - and β -Diastereomers Using One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy at 500 MHz*. *Organometallics* **1985**, *4*, 2143–2150.
- (4) (a) Abeysinghe, P. M.; Harding, M. M. *Antitumor Bis-(cyclopentadienyl) Metal Complexes: Titanocene and Molybdocene Dichloride and Derivatives*. *Dalton Trans.* **2007**, 3474–3482. (b) Nguyen, A.; Vessières, A.; Hillard, E. A.; Top, S.; Pigeon, P.; Jaouen, G. *Ferrocifens and Ferrocifenols as New Potential Weapons Against Breast Cancer*. *Chimia* **2007**, *61*, 716–724.
- (5) (a) van Staveren, D. R.; Metzler-Nolte, N. *Bioorganometallic Chemistry of Ferrocene*. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5931–5985. (b) Metzler-Nolte, N. *Medicinal Applications of Metal–Peptide Bioconjugates*. *Chimia* **2007**, *61*, 736. (c) Fouda, M. F. R.; Abdelzaher, M. M.; Abdelsamaia, R. A.; Labib, A. A. *On the Medicinal Chemistry of Ferrocene*. *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 613–625. (d) Wu, C.; Xu, B.; Zhao, J.; Jiang, Q.; Wei, F.; Jiang, H.; Wang, X.; Yan, H. *Ferrocene-Substituted Dithio-*o*-Carborane Isomers: Influence on the Native Conformation of Myoglobin Protein*. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 8914–8922. (e) Martić, S.; Labib, M.; Shipman, P. O.; Kraatz, H.-B. *Ferrocene–peptide Conjugates: From Synthesis to Sensory Applications*. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 7264–7290. (f) Omelas, C. *Application of Ferrocene and its Derivatives in Cancer Research*. *New J. Chem.* **2011**, *35*, 1973–1985. (g) Gasser, G.; Ott, I.; Metzler-Nolte, N. *Organometallic Anticancer Compounds*. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3–25.
- (6) (a) Buriez, O.; Heldt, J. M.; Labbé, E.; Vessières, A.; Jaouen, G.; Amatore, C. *Reactivity and Antiproliferative Activity of Ferrocenyl–Tamoxifen Adducts with Cyclodextrins Against Hormone-Independent Breast-Cancer Cell Lines*. *Chem.—Eur. J.* **2008**, *14*, 8195–8203. (b) Hamels, D.; Dansette, P. M.; Hillard, E. A.; Top, S.; Vessières, A.; Herson, P.; Jaouen, G.; Mansuy, D. *Ferrocenyl Quinone Methides as Strong Antiproliferative Agents: Formation by Metabolic and Chemical Oxidation of Ferrocenyl Phenols*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9124–9126. (c) Mooney, A.; Corry, A. J.; Ruairc, N.; Mahgoub, T.; O'Sullivan, D.; O'Donovan, N.; Crown, J.; Varughese, S.; Draper, S. M.; Rai, D. K.; Kenny, P. T. M. *Synthesis, Characterisation and Biological Evaluation of *N*-(ferrocenyl)naphthoyl Amino Acid Esters as Anticancer Agents*. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 8228–8239. (d) Hillard, E. A.; Jaouen, G. *Bioorganometallics: Future Trends in Drug Discovery, Analytical Chemistry, and Catalysis*. *Organometallics* **2011**, *30*, 20–27. (g) Schobert, R.; Seibt, S.; Mahal, K.; Ahmad, A.; Biersack, B.; Effenberger-Neidnicht, K.; Padhye, S.; Sarkar, F. H.; Mueller, T. *Cancer Selective Metallocenedicarboxylates of the Fungal Cytotoxin Illudin M*. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6177–6182.
- (7) (a) Wu, X.; Tiekink, E. R. T.; Kostetski, I.; Kocherginski, N.; Tan, A. L. C.; Khoo, S. B.; Wilairat, P.; Go, M.-L. *Antiplasmodial Activity of Ferrocene Chalcones: Investigations into the Role of Ferrocene*. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, *27*, 175–187. (b) Biot, C.; Pradines, B.; Sergeant, M.-H.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Chibale, K. *Design, Synthesis, and Antimalarial Activity of Structural Chimeras of Thiosemicarbazone and Ferroquine Analogues*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6434–6438. (c) Dive, D.; Biot, C. *Ferrocene Conjugates of Chloroquine and other Antimalarials: the Development of Ferroquine, a New Antimalarial*. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 383–391. (d) Payen, O.; Top, S.; Vessières, A.; Brulé, E.; Lauzier, A.; Plamont, M.-A.; McGlinchey, M. J.; Müller-Bunz, H.; Jaouen, G. J. *Synthesis and Biological Activity of Ferrocenyl Derivatives of the Non-steroidal Antiandrogens Flutamide and Bicalutamide*. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1049–1056.
- (8) (a) Cohan, Z. H. *Antibacterial and Antifungal Ferrocene Incorporated Dithiothione and Dithioketone Compounds*. *Appl. Organomet. Chem.* **2006**, *20*, 112–116. (b) Patra, M.; Gasser, G.; Wenzel, M.; Merz, K.; Bandow, J. E.; Metzler-Nolte, N. *Synthesis and Biological Evaluation of Ferrocene-Containing Bioorganometallics Inspired by the Antibiotic Platensimycin Lead Structure*. *Organometallics* **2010**, *29*, 4312–4219. (c) Zaheer, M.; Shah, A.; Akhter, Z.; Qureshi, R.; Mirza, B.; Tauseef, M.; Bolte, M. *Synthesis, Characterization, Electrochemistry and Evaluation of Biological Activities of Some Ferrocenyl Schiff Bases*. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, *25*, 61–69. (d) Patra, M.; Gasser, G.; Wenzel, M.; Merz, K.; Bandow, J. E.; Metzler-Nolte, N. *Synthesis of Optically Active Ferrocene-Containing Platensimycin Derivatives with a C6-C7 Substitution Pattern*. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 3295–3302.
- (9) (a) Maity, B.; Roy, M.; Chakravarty, A. R. *Ferrocene-Conjugated Copper(II) Dipyridophenazine Complex as a Multifunctional Model Nuclease Showing DNA Cleavage in Red Light*. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 1395–1399. (b) Gellet, A. M.; Huber, P. W.; Higgins, P. J. *Synthesis of the Unnatural Amino Acid *N*^ε-*N*^ε-(ferrocene-1-acetyl)-L-lysine: A Novel Organometallic Nuclease*. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2959–2962. (c) Maity, B.; Chakravarthy, V. S. K.; Roy, M.; Karande, A. A.; Chakravarty, A. R. *DNA Photocleavage and Cytotoxic Properties of Ferrocene Conjugates*. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 1379–1386.
- (10) (a) Edwards, E. I.; Epton, R.; Marr, G. *The Synthesis and Reactions of Homonuclear Ferrocene Acid Anhydrides and Their Use in the Preparation of Ferrocenylpenicillins and Cephalosporins*. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *168*, 259–272.
- (11) (a) Biot, C.; Glorian, G.; Maciejewski, L. A.; Brocard, J. S. *Synthesis and Antimalarial Activity in Vitro and in Vivo of a New Ferrocene-Chloroquine Analogue*. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3715–3718. (b) Bellot, F.; Coslédan, F.; Vendier, L.; Brocard, J.; Meunier, B.; Robert, A. *Trioxaferoquines as New Hybrid Antimalarial Drugs*. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4103–4109.
- (12) (a) Liotta, D.; Monahan, R. *Selenium in Organic Synthesis*. *Science* **1986**, *231*, 356–361. (b) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry in Stereoselective Reactions*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3740–3749. (c) Hua, G.; Woollins, J. D. *Formation and Reactivity of Phosphorus Selenium Rings*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1368–1377. (d) Rhoden, C. R. B.; Zeni, G. *New Development of Synthesis and Reactivity of Seleno- and Tellurophenes*. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1301–1313. (e) Levason, W.; Reid, G.; Zhang, W. *The Chemistry of the p-Block Elements with Thioether, Selenoether and Telluroether Ligands*. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 8491–8506.
- (13) (a) Krief, A.; Hevesi, L.; *Organoselenium Chemistry*; Springer: Berlin, 1988; (b) Krief, A. *Comprehensive Organometallic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford, 1991; p 85; (c) Swapna, K.; Narayana-Murthy, S.; Durga-Nageswar, Y. V. *Magnetically Susceptible and*

nitrosilenoamidas como nuevos agentes citotóxicos

Reusable Copper Ferrite Nanoparticles for Cross-Coupling of Aryl Halides with Diphenyl Diselenide. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1940–1946.

(14) (a) Mughesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125–2179. (b) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, T. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255–6285. (c) Jamier, V.; Ba, L. A.; Jacob, C. Selenium- and Tellurium-Containing Multifunctional Redox Agents as Biochemical Redox Modulators with Selective Cytotoxicity. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 10920–10928. (d) Mobli, M.; Morgenstern, D.; King, G. F.; Alewood, P. F.; Muthenthaler, M. Site-Specific pK_a Determination of Selenocysteine Residues in Selenosopressin by Using ⁷⁷Se NMR Spectroscopy. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1–5.

(15) (a) Goldstein, B. M.; Takusagawa, F.; Berman, H. M.; Srivastava, P. C.; Robins, R. K. Structural Studies of a New Antitumor Antiviral Agent: Selenazofurin and Its α Anomer. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1394–1400.

(16) Grange, R. L.; Ziogas, J.; Angus, J. A.; Schiesser, C. H. Selenofosartan Analogues: Novel Selenium-Containing Antihypertensive Compounds. *Tetrahedron. Lett.* **2007**, *48*, 6301–6303.

(17) (a) Mehta, S.; Andrews, J. S.; Johnston, B. D.; Svensson, B.; Pinto, B. M. Synthesis and Enzyme Inhibitory Activity of Novel Glycosidase Inhibitors Containing Sulfur and Selenium. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9783–9790. (b) Garud, D. R.; Koketsu, M. Synthesis of 3-Selena-1-dethiacephems and Selenazepines via Iodocyclization. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3319–3322. (c) Wiles, J. A.; Phadke, A. S.; Bradbury, B. J.; Pucci, M. J.; Thanassi, J. A.; Deshpande, M. Selenophene-Containing Inhibitors of Type IIA Bacterial Topoisomerases. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3418–3425.

(18) (a) Koketsu, M.; Ishihara, H. Synthesis of 1,3-Selenazine and 1,3-Selenazole and Their Biological Activities. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 175–185. (b) Tsukagoshi, H.; Koketsu, M.; Kato, M.; Kurabayashi, M.; Nishina, A.; Kimura, H. Superoxide Radical-Scavenging Effects From Polymorphonuclear Leukocytes and Toxicity in Human Cell Lines of Newly Synthesized Organic Selenium Compounds. *FEBS J.* **2007**, *274*, 6046–6054. (c) Lee, Y. K.; Park, S. Y.; Kim, Y.-M.; Kim, D. C.; Lee, W. S.; Surh, Y.-J.; Park, O. J. Suppression of mTOR via Akt-dependent and -Independent Mechanisms in Selenium-Treated Colon Cancer Cells: Involvement of AMPK α . *Carcinogenesis* **2010**, *31*, 1092–1099. (d) Doering, M.; Ba, L. A.; Lilienthal, N.; Nicco, C.; Scherer, C.; Abbas, M.; Zada, A. A. P.; Coriat, R.; Burkhholz, T.; Wessjohann, L.; Diederich, M.; Batteux, F.; Herling, M.; Jacob, C. Synthesis and Selective Anticancer Activity of Organochalcogen Based Redox Catalysts. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6954–6963. (e) Amouri, H. J.; Moussa, J.; Renfrew, A. K.; Dyson, P. J.; Rager, M. N.; Chamoreau, L.-M. Discovery, Structure, and Anticancer Activity of an Iridium Complex of Diselenobenzoquinone. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7530–7533. (f) Ninomiya, M.; Garud, D. R.; Koketsu, M. Biologically Significant Selenium-Containing Heterocycles. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2968–2990.

(19) (a) Takahashi, H.; Nishina, A.; Kimura, H.; Motoki, K.; Koketsu, M.; Ishihara, H. Tertiary Selenoamide Compounds are Useful Superoxide Radical Scavengers in Vitro. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2004**, *23*, 207–211. (b) Baliga, M. S.; Wang, H.; Zhuo, P.; Schwartz, J. L.; Diamond, A. M. Selenium and GPx-1 Overexpression Protect Mammalian Cells Against UV-Induced DNA Damage. *Biol. Trace Elem. Res.* **2007**, *115*, 227–242. (c) Bhabak, K. P.; Mughesh, G. Functional Mimics of Glutathione Peroxidase: Bioinspired Synthetic Antioxidants. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1408–19. (d) Huang, X.; Liu, X.; Luo, Q.; Liu, J.; Shen, J. Artificial Selenoenzymes: Designed and Redesignated. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1171–1184. (e) Satheshkumar, K.; Mughesh, G. Synthesis and Antioxidant Activity of Peptide-Based Ebselen Analogues. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 4849–4857. (f) Selvakumar, K.; Shah, P.; Singh, H. B.; Butcher, R. J. Synthesis, Structure, and Glutathione Peroxidase-Like Activity of Amino Acid Containing Ebselen Analogues and Diaryl Diselenides. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 12741–12749.

Onuma, Y.; Hojo, H.; Singh, B. G.; Priyadarsini, K. I.; Iwaoka, M. Antioxidative Glutathione Peroxidase Activity of Selenogluthione. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2125–2128.

(20) (a) Peters, U.; Takata, Y. Selenium and the Prevention of Prostate and Colorectal Cancer. *Mol. Nutr. Food. Res.* **2008**, *S2*, 1261–1272. (b) Bhattacharyya, R. S.; Husbeck, B.; Feldman, D.; Knox, S. J. Selenite Treatment Inhibits LAPC-4 Tumor Growth and Prostate-Specific Antigen Secretion in a Xenograft Model of Human Prostate Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2008**, *72*, 935–940.

(21) Selected references: (a) 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. Efficient Synthesis of Selenocarbonyl Compounds by Treating Carbonyl Compounds with Bis(1,5-cyclooctanediyloboryl) Selenide. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 197–206. (b) Ming-Li, G.; Zingaro, R. A.; Segi, M.; Reibenspies, J. H.; Nakajima, T. Synthesis and Structure of Telluroamides and Selenoamides. The First Crystallographic Study of Telluroamides. *Organometallics* **1997**, *16*, 756–762. (c) Ming, G.; Zingaro, R. A. Reaction of Diisobutylaluminum Hydride with Selenium and Tellurium: New Reagents for the Synthesis of Seleno- and Telluro-Amides. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1998**, *1*, 647–650. (d) Ishihara, H.; Koketsu, M.; Fukata, Y.; Nada, F. Reaction of Lithium Aluminum Hydride with Elemental Selenium: Its Application as a Selenating Reagent into Organic Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8408–8409. (e) Koketsu, M.; Okayama, Y.; Aoki, H.; Ishihara, H. Facile Synthesis of *N,N*-dialkylselenoamides from amides. *Heteroatom. Chem.* **2002**, *13*, 195–198. (f) Saravanan, V.; Mukherjee, C.; Das, S.; Chandrasekaran, S. Facile Conversion of Amides and Lactams to Selenoamides and Selenolactams Using Tetraethylammonium Tetraselenotungstate. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 681–683. (g) Shibahara, F.; Sugiura, R.; Murai, T. Direct Thionation and Selenation of Amides Using Elemental Sulfur and Selenium and Hydrochlorosilanes in the Presence of Amines. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3064–3067.

(22) Selected references (a) Ishihara, H.; Yoshimi, M.; Hara, N.; Ando, H.; Kato, S. A Facile Preparation of *O*-Alkyl Selenocarboxylates and Selenoamides via Se-Alkynyl Selenocarboxylates. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 835–841. (b) Takikawa, Y.; Yamaguchi, M.; Sasaki, T.; Ohnishi, K.; Shimada, K. Convenient Syntheses of *N,N*-Dialkylselenoamides and *N,N,N',N'*-Tetraalkylselenoamides by Treating Terminal *gem*-Dihaloalkanes, Chloroform, or Sodium Trichloroacetate with a Base, Elemental Selenium, and Amines. *Chem. Lett.* **1994**, 2105–2108. (c) Shimada, K.; Yamaguchi, M.; Sasaki, T.; Ohnishi, K.; Takikawa, Y. A Willgerodt–Kindler Type Selenation of Dihalomethane Derivatives, Chloroform, and Sodium Trichloroacetate by Treating with a Base, Elemental Selenium, and an Amine. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2235–2242. (d) Murai, T.; Ezaka, T.; Kanda, T.; Kato, S. Highly Efficient One-Pot Synthesis of α,α -Disubstituted Selenoamides and their First Reduction to Amines. *Chem. Commun.* **1996**, 1809–1810. (e) Murai, T.; Ezaka, T.; Niwa, N.; Kanda, T.; Kato, S. An Efficient Synthetic Method of Aliphatic Selenoamides via Selenoketene Intermediates. *Synlett* **1996**, 865–866. (f) Murai, T.; Fujishima, A.; Iwamoto, C.; Kato, S. Highly Efficient Peterson Olefination Leading to Unsaturated Selenoamides and Their Characterization. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7979–7982.

(23) (a) Zheng, Z.; Chen, J.; Yu, Z.; Han, X. Oxidative Demetalation of Fischer Alkoxy Carbene Complexes with Stoichiometric Pyridine *N*-Oxide and NaBH₄-Promoted Demetalation of Fischer Iminocarbene Complexes with Sulfur and Selenium. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3679–3692. (b) Sandoval-Chávez, C.; López-Cortés, J. G.; Gutiérrez-Hernández, A. I.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, A.; Alvarez-Toledano, C. An Expedient Approach to Ferrocenyl Thioamides via Fischer Carbenes. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3692–3700.

(24) (a) López-Cortés, J. G.; Contreras de la Cruz, L. F.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Alvarez-Toledano, C.; Rudler, H. Improved Approaches and Structures of New Ferrocenyl Carbene Complexes of Chromium, Tungsten, and Molybdenum. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 2229–2237. (b) López-Cortés, J. G.; Samano-Galindo, A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, A.; Rudler, H.; Parlier, A.; Alvarez-Toledano, C. Synthesis and X-ray Structure of an Unexpected

Bidentate Allene–Aminocarbene Complex of Tungsten. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3664–3668.

(25) (a) Murai, T.; Mizutani, T.; Kanda, T.; Kato, S. Reactions of Diselenoic Acid Esters with Amines and X-ray Crystal Structure Analyses of Aromatic Selenoamides. *Heteroatom. Chem.* **1995**, *6*, 241–246. (b) Li, Y.; Hua, G. X.; Slawin, A. M. Z.; Woollins, J. D. The X-Ray Crystal Structures of Primary Aryl Substituted Selenoamides. *Molecules* **2009**, *14*, 884–892 and references cited therein.

(26) Monks, A.; Scudeiro, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757–766.

(27) Jeffrey, G. A. *An Introduction to Hydrogen Bonding*; Oxford University Press: Oxford, 1997.

(28) (a) Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48–76. (b) Ju, J.; Park, M.; Suk, J.; Lah, M. S.; Jeong, K.-S. An Anion Receptor with NH and OH Groups for Hydrogen Bonds. *Chem. Commun.* **2008**, 3546–3548. (c) Kuhn, B.; Mohr, P. Stahl, Intramolecular Hydrogen Bonding in Medicinal Chemistry. *M. J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2601–2611.

(29) Powers, T. S.; Wulff, W. D.; Quinn, J.; Shi, Y.; Jiang, W.; Hsung, R.; Parisi, M.; Rahm, A.; Jiang, X. W.; Yap, G. P. A.; Rheingold, A. L. The Preparation of Imidazolidinone and Oxazolidinone Chelated Carbene Complexes. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617–618*, 182–208.

(30) Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Canalli, M. SIRPOW.92—A Program for Automatic Solution of Crystal Structures by Direct Methods Optimized for Power Data. *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, *27*, 435–436.

(31) Sheldrick, G. M. A Short History of SHELX. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112–122.