



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS

**SÍNTESIS Y ESTUDIOS ESTRUCTURALES DE ORGANOSELENIDOS
ANÁLOGOS DE ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

(FARMACIA)

PRESENTA

M en C. FEDERICO MARTINEZ RAMOS



TUTOR: **Dr. MANUEL SORIANO GARCÍA**

2010

Esta tesis se realizó en el departamento de Bioquímica del Instituto de Química de la UNAM y en el de Química Inorgánica de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN, bajo la dirección del Dr. Manuel Soriano García.

INDICE	Página
ABREVIATURAS	i
ABSTRACT	iii
RESUMEN	v
INTRODUCCIÓN	1
1. ANTECEDENTES	6
2. OBJETIVOS GENERALES	13
Objetivos específicos	13
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
3.1. Resumen de compuestos sintetizados	14
3.2. Síntesis de derivados del 2,2'-carboxidifenil diselenido (18)	19
3.2.1. Ácido 2-(2'-metilalilselenil)benzoico (19)	21
3.2.2. Ácido 2-(alilselenil)benzoico (20)	22
3.2.3. Ácido 2-(prop-2'-inilselenil)benzoico (21)	22
3.2.4. Ácido 2-(2'-hidroxietilselenil)benzoico (22)	23
3.2.5. Ácido 2-(carboximetilselenil)benzoico (23)	23
3.2.6. Ácido 2-(bencilselenil)benzoico (24)	23
3.2.7. Ácido 2-(fenacilselenil)benzoico (25)	24
3.2.8. Ácido 2-(4'-bromofenacilselenil)benzoico (26)	24
3.3. Síntesis de derivados del ácido 4-selenocianatobenzoico (29)	25
3.3.1. Ácido 4-(prop-2'-inilselenil)benzoico (30)	28
3.3.2. Ácido 4-(2'-metilalilselenil)benzoico (31)	29
3.3.3. Ácido 4-(4'-metilbencilselenil)benzoico (32)	29
3.3.4. Ácido 4-(4'-nitrobencilselenil)benzoico (33)	29
3.4. Síntesis de derivados de N,N'-dimetil-4,4'-diseleno- bisbenzamida (35)	30
3.4.1. 4-(2'-metilalilselenil)-N-metilbenzamida (36)	33
3.4.2. 4-(alilselenil)-N-metilbenzamida (37)	33
3.4.3. 4-(prop-2'-inilselenil)-N-metilbenzamida (38)	33
3.4.4. 4-(4'-nitrobencilselenil)-N-metilbenzamida (39)	33

3.4.5. 4-(benciliselenil)-N-metilbenzamida (40)	34
3.4.6. 4-(4'-metilbenciliselenil)-N-metilbenzamida (41)	34
3.5. Síntesis de un derivado del ácido 3-selenocianatobenzoico (42)	34
3.5.1. Ácido 3-(2'-metilalilselenil)benzoico (43)	35
3.6. Síntesis del 4,4'-dihidroxi-3,3'-dicarboxidifenil diselenido (46)	35
3.7. Síntesis del ácido 4, 4'-diselenobisfenilacético (48)	37
3.8. Síntesis del ácido 4, 4'-diselenobis(2-fenilpropiónico) (51)	37
3.9. Síntesis del dibenzoildiselenido (53)	39
3.10. Modelado Molecular. Albúmina de suero humano-ligante.	40
3.11. Estudio de la estabilidad conformacional y de energía del sistema albúmina de suero humano (ASH)-ácido 2-(2-metilalilselenil)benzoico (19)	43
3.12. Pruebas biológicas: Efecto anti-inflamatorio	47
4. CONCLUSIONES	51
5. SECCIÓN EXPERIMENTAL	53
6. BIBLIOGRAFÍA	68
7. PUBLICACIONES	74
8. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES	75
9. ANEXO DE ESPECTROS	77

ABREVIATURAS

ASH	albúmina del suero humana
AcOEt	acetato de etilo
Ac	acetilo
°C	grados Celsius
CDCl ₃	cloroformo deuterado
COX	enzima ciclo-oxigenasa
COSY	Correlation Spectroscopy (¹ H- ¹ H)
δ	desplazamiento químico
d	señal doble
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO	dimetilsulfóxido
EM	espectro de masas
HETCOR	Heteronuclear Chemical Shift Correlation
EtOH	etanol
g	gramo
h	hora
hex	hexano
Hz	hertz
IE	impacto electrónico
IR	infrarrojo
J	constante de acoplamiento
Ki	constante de unión
Kj	kilo joule
Kda	kilo dalton
m	señal múltiple
MHz	megahertz
min	minuto
mol	mol (es)
m/z	relación masa carga
NAIDs	fármacos anti-inflamatorios no esteroideos

NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
p. f.	punto de fusión
pH	potencial de hidrógeno
Ph	grupo fenilo
ppm	partes por millón
redox	oxido reducción
t	señal triple
RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear de hidrógeno
TMS	tetrametilsilano

ABSTRACT

Selenium is an essential chemical element. However, is toxic at slightly high concentrations required for the health. Selenium is incorporated into proteins as selenocysteine, the 21st amino acid. Selenoproteins are found in bacteria and eukaryotes. The biochemical and physiochemical properties of the selenium make the selenocysteine, a molecule with special characteristics of oxidation-reduction and its uses as an antioxidant. As an oxidation-reduction agent reduces reactive oxygen metabolites using glutathione peroxidases, that is, helps to maintain the membrane integrity by reducing the oxidation damage of lipids, lipoproteins, and DNA. Selenium has relevance in both the structural and enzymatic chemistry. Furthermore, selenium plays an important role in the endocrine processes, such as those implied in the synthesis of thyroid hormone and its metabolism.

Selenium is necessary for the appropriate operation of the immune system, it plays an important role in viral suppression and in the AIDS and it is implied in the delay of the aging process. Its deficiency has been linked to several disorders like cardiac illness, diabetes, and illnesses of the liver, and it is required in the mobility of the sperm and it can reduce the spontaneous abortion risk. Selenium supplementation has recently moved from the realm of correcting nutritional deficiencies to one of pharmacological intervention, especially in the clinical domain of cancer chemoprevention.

During the last few years, a tremendous effort has been directed toward the synthesis of stable organoselenium compounds that could be used as antioxidants, enzyme modulators, antitumor, antimicrobial, antihypertensive agents and antiviral.

The main objective of this work is the synthesis of novel organoselenium compounds starting from elementary selenium using rongalite (Sodium formaldehydesulfoxylate dihydrate) in sodium hydroxide presence for the diselenide (Na_2Se_2), for the later diselenides formation starting from a diazonium solution of the *o*, *p*-aminobenzoic, *p*-aminophenylacetic and *p*-amino-2-phenylpropionic acids. As well as the use of potassium selenocyanate of (KSeCN) with the diazonium solution, for the formation of derivates that with the appropriate reducer agent and a alkyl halide to obtain the selenides.

It is worth to mention that the synthesis of novel organoselenides and organodiselenides compounds has been the result of an extensive theoretical study on the molecular recognition

between the transport protein in blood stream, human serum albumin and these compounds due to the lack of knowledge about their molecular receptor in which these compounds act. They are also carried out biological tests in rats Wistar of six compounds as possible anti-inflammatory with regard to the indometacine.

RESUMEN

El selenio es un elemento químico esencial. Es, sin embargo, tóxico en concentraciones ligeramente altas requeridas para la salud. El selenio es incorporado en las proteínas como selenocisteína, el aminoácido 21. Las selenoproteínas son encontradas en bacterias y eucariontes. Las propiedades bioquímicas y fisicoquímicas del selenio hacen de la selenocisteína, una molécula con características únicas de oxidorreducción y su uso como antioxidante. Su función es la reducción del oxígeno reactivo producido por metabolitos mediante la acción de las glutatión peroxidasas, manteniendo la integridad de la membrana, esto es, reduce el daño oxidativo de los lípidos, lipoproteínas, y ADN. El selenio tiene importancia en la química estructural y enzimática ya que influye en los procesos endocrinos, tales como los implicados en la síntesis de la hormona de tiroides y su metabolismo.

El *Se* es necesario para el funcionamiento apropiado del sistema inmunológico ya que tiene una función de supresión viral en enfermedades como el SIDA y está implicado en el proceso de retraso en el envejecimiento. Su deficiencia ha sido relacionada con varios desórdenes tales como la enfermedad cardíaca, la diabetes, en las enfermedades del hígado, y se requiere en la movilidad del espermatozoide y puede reducir el riesgo de aborto espontáneo. La suplementación de *Se* ha dejado de ser un factor correctivo en las deficiencias nutricionales para convertirse en un agente quimopreventivo en varios tipos de cáncer.

Durante los últimos años, un esfuerzo tremendo ha sido dirigido hacia la síntesis de compuestos de organoselenidos estables que podrían ser usados como antioxidantes, moduladores de enzimas, antitumores, antimicrobianos, agentes antihipertensivos y antivirales.

El objetivo principal del presente trabajo es la síntesis de compuestos organoselenidos novedosos análogos de anti-inflamatorios no esteroideos. La síntesis de estos compuestos se hace a partir de selenio elemental utilizando rongalita (formaldehído sulfoxilato di-hidrato de sodio) en presencia de hidróxido de sodio para obtener el diselenido, Na_2Se_2 . Este compuesto se hace reaccionar con los diazonios de los ácidos *o*, *p*-aminobenzoico, *p*-aminofenilacético y *p*-amino-2-fenilpropionico en solución obteniéndose los correspondientes compuestos *p*-organodiselenidos. Para la preparación de los organoselenidos se utilizó los derivados de diazonio y el selenocianato de potasio en solución, en presencia del adecuado reductor y un haluro de alquilo.

Cabe mencionar que la selección de los compuestos organoselenidos y organodiselenidos novedosos ha sido el resultado de los estudios de reconocimiento molecular teórico entre estos

compuestos y la proteína de transporte (albúmina) en la corriente sanguínea del humano, ya que se desconoce el sitio(s) receptor(es) en donde actúan estos compuestos.

También fueron llevadas a cabo pruebas biológicas en ratas Wistar de seis compuestos como posibles anti-inflamatorios con respecto a la indometacina.

INTRODUCCIÓN

El selenio fue descubierto por Berzelius en 1818 y pertenece a la familia de los calcógenos, grupo VI A de la Tabla Periódica de los elementos donde incluyen al oxígeno, azufre, selenio, telurio y polonio.

Se ha demostrado que el selenio es un elemento traza esencial, sin cuya participación en los procesos biológicos no podríamos sobrevivir. Sin embargo, es un elemento químico tóxico. Los estados de oxidación del selenio y del azufre son iguales permitiendo que estos elementos formen compuestos orgánicos e inorgánicos análogos. Así, existen muchos compuestos en la naturaleza con total analogía a los de azufre, por ejemplo selenocisteína y cisteína; selenometionina y metionina; selenito de sodio Na_2SeO_3 y sulfito de sodio Na_2SO_3 ; y selenato de sodio Na_2SeO_4 con sulfato de sodio Na_2SO_4 . Sin embargo, los enlaces C-Se y Se-Se son menos fuertes que los de C-S y S-S.

Por otro lado, los compuestos orgánicos de selenio con respecto a los de oxígeno tiene diferencias más pronunciadas debido a que este último presenta una alta electronegatividad, baja polarizabilidad, fuertes enlaces con el carbono y carencia de los orbitales “d”. Como se mencionó anteriormente, el azufre y el selenio, tienen propiedades químicas y físicas semejantes tanto en sus formas elementales como en muchos de sus compuestos. Sin embargo, estos elementos no se pueden sustituir mutuamente *in vivo*. Esto puede deberse a su diferente comportamiento redox de sus estados de oxidación más importantes. Así, en el SO_3^{2-} el azufre IV tiende a oxidarse a VI y en el SeO_4^{2-} el selenio VI tiende a reducirse a IV. Este comportamiento químico se observa en los seres vivos, en los que los compuestos del azufre tienden a oxidarse y los del selenio a reducirse.

A pesar que los oxiácidos de ambos elementos tienen estructuras y fuerzas ácidas similares, el sulfuro de hidrógeno H_2S , es un ácido mucho más débil que el seleniuro de hidrógeno H_2Se . La diferencia es muy importante en el comportamiento biológico de los grupos $-\text{SH}$ y $-\text{SeH}$ presentes en los residuos de aminoácidos y en las proteínas. Así los valores del pK reportados para $-\text{SH}$ es 8.25 y del $-\text{SeH}$ es 5.25, a pH fisiológico el grupo $-\text{SH}$ de la cisteína y otros tioles se encuentran esencialmente protonados, mientras el $-\text{SeH}$ de la selenocisteína y otros selenoles se encuentran en forma disociada (Baran, 1995).

Recientes avances en el área de química de organoselenidos han conducido a diferentes aplicaciones relevantes de los compuestos de selenio en la síntesis orgánica moderna (Pattai S., 1987; Black T. G., 1994; Paulmier, 1986; Back T. G., 1999), en la bioquímica (Burk R. F., 1994), en la fotografía (Yamashita y colaboradores 1994), como precursores de materiales químicos de metales en deposición de vapor en semiconductores (Bochmann M., 1996) y en la química de coordinación (Hope y colaboradores, 1993).

En el libro los viajes de Marco Polo (siglo XIII), se describe una enfermedad que afectaba a los animales de carga al pastar en ciertas regiones desérticas de China, como consecuencia de la ingestión de plantas venenosas. Síntomas idénticos se describen en el siglo XIX en reportes de la caballería Norteamericana durante la conquista del Oeste Americano. Hoy se sabe que ciertas plantas de la especie *Astragalus* incorporan selenio en lugar del azufre (Baran, 1995).

A partir de la segunda mitad del siglo XX se reunieron suficientes evidencias para demostrar que el selenio es un micronutriente. Schwarz y Foltz lo identificaron como elemento químico esencial en bacterias, mamíferos y aves (Schwarz y colaboradores, 1957), reconociéndose diversas enfermedades y desórdenes fisiológicos asociados con su deficiencia. Como la enfermedad de Keshan, una cardiomiopatía que afecta principalmente a los niños y que frecuentemente lleva a la muerte. El mal de Kashin y Beck que ocasiona desórdenes en el desarrollo óseo, deformando articulaciones y debilitamiento muscular. Estas han sido controladas mediante el suplemento de selenio (Alfthan y colaboradores, 2000; Levander, 1987; Ulrik, 1995; Wang, 1995). Recientemente se ha investigado que la alimentación con Brócoli (vegetal que contiene selenio) protege a ratas del cáncer de colon (Finley y colaboradores, 2000). También se ha mostrado que el selenio en forma de selenometionina induce una respuesta de reparar el DNA en fibroblastos de humano normal *in vitro* y protege a las células de daño del DNA (Seo y colaboradores, 2002). Otro estudio muestra las propiedades de la selenometionina en la quimoprevención del cáncer donde esta puede activar la proteína supresora del tumor p53 proponiéndose un mecanismo redox. Estas respuestas fueron determinadas en fibroblastos de embrión de ratón (Seo y colaboradores, 2002; Gudkov, 2002).

El selenio es esencial para las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa (GSH-Px) y fosfolípido hidroperóxido glutatión peroxidasa (PLGSH-Px) (Ulrik, 1995), así como para las enzimas del tipo I yodotironina 5'-deiodinasa (ID-I) (Arthur y colaboradores, 1990). La GSH-Px es uno de los constituyentes del sistema de defensa celular antioxidante localizado en la

mitocondria y el citoplasma. La enzima actúa reduciendo hidroperóxidos orgánicos en alcoholes y peróxido de hidrógeno en agua. Debido a la función antioxidante de la GSH-Px, el selenio puede influenciar en el proceso de la inflamación producido por la artritis reumatoide en donde se ha encontrado en concentraciones bajas en el suero o plasma en estos pacientes (Ulrik, 1995). Las células involucradas en procesos inflamatorios crónicos incluyen sinoviocitos, linfocitos, monocitos, macrófagos y leucocitos polimorfonucleares. Se propone que los leucocitos se relacionan con el líquido sinovial y su función es fagocitar y digerir los materiales. Estos estimulan la liberación de proteínasas lisosomales, las cuales digieren el colágeno y activan otros mediadores biológicamente activos. Además, existe la liberación de radicales libres de oxígeno que directamente causan daño celular. Asimismo, se presenta la oxidación del ácido araquidónico el cual produce preinflamación vía ciclooxigenasa y lipo-oxigenasa. Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos NSAIDs (de las siglas en inglés Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs), ejercen su efecto en la inhibición de la producción de prostaglandinas ya que junto con los glucocorticoides son potentes mediadores de la inflamación. Los NSAIDs inactivan a la ciclooxigenasa (Ulrik, 1995), (COX, proteína de membrana). Esta enzima cataliza la primera etapa del metabolismo del ácido araquidónico dirigido hacia la síntesis de prostaglandinas. Se han descrito en la literatura tres diferentes ciclooxigenasas (COX-1, COX-2 y COX3). La COX-1 se encuentra en la mayoría de los tejidos y es responsable de la producción fisiológica de prostaglandinas. La COX-2, la cual es inducida por mitógenos y endotoxinas en células inflamadas y es responsable de la elevada producción de prostaglandinas durante la inflamación (Ravi y colaboradores, 1996). COX-3 (una variante de la COX-1) es expresada en corteza cerebral y corazón en humanos. En caninos se encuentra en corteza cerebral y en menores cantidades en otros tejidos, sin embargo esta ciclooxigenasa es expresada más eficientemente en células de insectos como una proteína unida a la membrana. La comparación de COX-3 canina con COX-1 y COX-2 demostró que esta enzima es inhibida selectivamente por fármacos analgésicos/antipiréticos como el acetaminofen, fenacetina, antipirina y dipirona, y potencialmente inhibida por fármacos anti-inflamatorios (Chandrasekharan y colaboradores, 2002; Warner y colaboradores, 2002).

La COX-1 juega un papel protector en el recubrimiento estomacal y regula plaquetas en sangre. La proteína COX-2 está involucrada en la iniciación del dolor y la inflamación en respuesta a la lesión. Los fármacos como el ácido 4-isobutil- α -metilfenilacético (ibuprofen) y el ácido

acetilsalicílico bloquean tanto COX-1 como COX-2 reduciendo el dolor, sin embargo producen efectos colaterales como las lesiones gástricas (Gorman, July 1998). Los NSAIDs actúan en el sitio activo de la ciclooxigenasa y muchos de ellos inhiben tanto COX-1 como COX-2 con poca especificidad llevando a serios efectos tales como lesiones gástricas y toxicidad renal. Sin embargo han sido identificados inhibidores selectivos de COX-2 que muestran potente actividad anti-inflamatoria *in vitro* (Fitaki y colaboradores, 1994), e *in vivo* con mínimos efectos gástricos, como son el furbiprofen (**1**), indometacina (**2**) y el SR-558 (**3**), figura 1. Se ha propuesto el mecanismo de acción de varios NSAIDs basados en los estudios cristalográficos de las estructuras cristalinas de los complejos de COX-2 y NSAIDs a una resolución molecular de 2.5Å (Ravi y colaboradores, 1996). Estos estudios han permitido visualizar el modo de interacción del fármaco con su sitio receptor y conocer en detalle los aspectos energéticos y estructurales en estos sistemas moleculares.

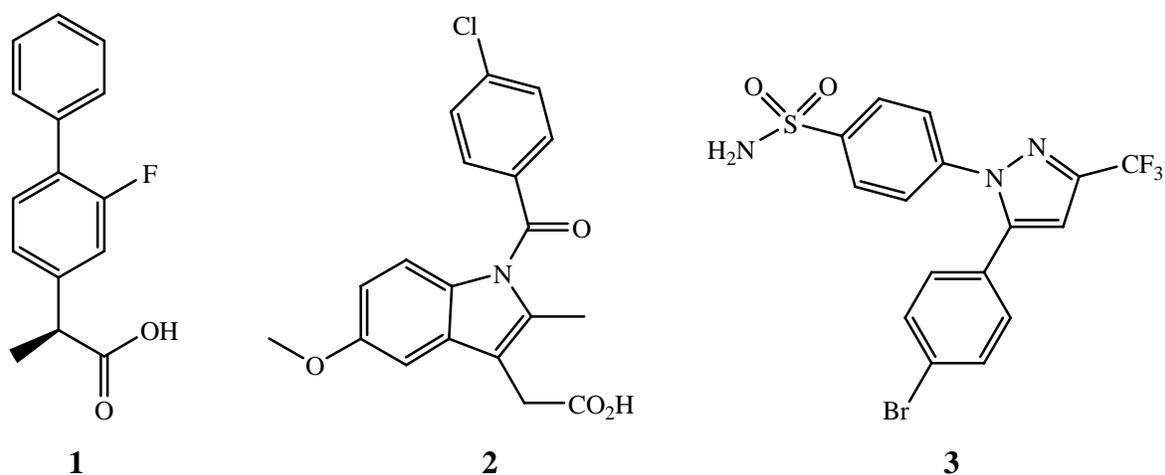
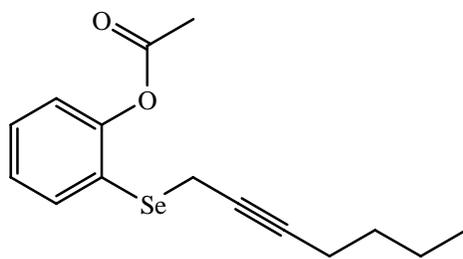


Figura 1

Asimismo, se hizo el estudio de la relación estructura-actividad del compuesto 2-acetoxifenilhept-2-inil sulfuro (**4**), figura 2, el cual inactiva selectivamente a COX-2 por acetilación del residuo serina-516 (Kalgutkar y colaboradores, 1998).



4

Figura 2

Como se puede apreciar, el papel del selenio en la bioquímica y la farmacología presenta especial interés dentro del área de la salud pública, por lo que se decidió trabajar en esta área de investigación.

1. ANTECEDENTES.

La artritis reumatoide frecuentemente tiene un curso caprichoso. Iniciando con desarrollo gradual de poli artritis simétrica de la coyuntura en las manos y pies, aunque otros pacientes desarrollan la artritis en una o más articulaciones grandes, junto con fiebre, fatiga y pérdida de peso (figuras 3 y 4)



Figura 3



Figura 4

Los pacientes son tratados inicialmente con terapia física y fármacos anti-inflamatorios no esteroidales. El uso de los corticoesteroides han declinado debido a su toxicidad a períodos de tiempo prolongado y generalmente los pacientes se hacen insensibles.

De los fármacos NSAIDs tenemos los de la familia del ácido salicílico (5), la salicilamida (6) y el ácido acetilsalicílico 7, usado como analgésico, figura 5.

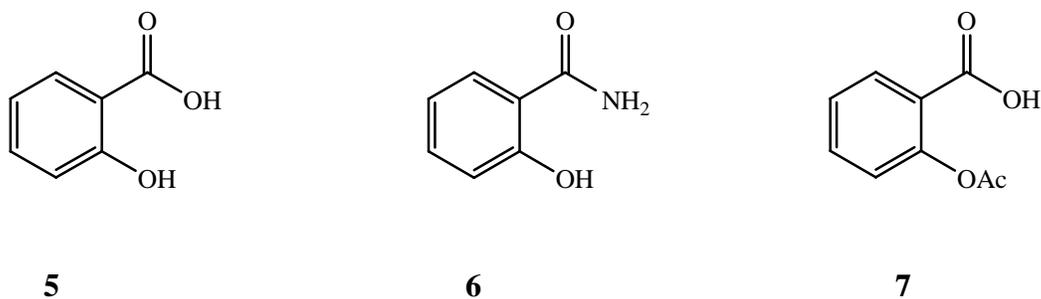


Figura 5

Es importante mencionar que el compuesto (5) no es usado como tal sino más bien como sus derivados (6) y (7). Cabe mencionar que el acetilsalicilato de lisina y el ácido acetilsalicílico-glicerol fosfato sódico, causan menos daños al organismo que el ácido acetilsalicílico (Korolkovas, 1998).

Los derivados del ácido propiónico presentan ventajas sobre los del salicílico ya que producen menos lesiones gástricas, son más tolerados y están aprobados para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa aguda. Otros compuestos tales como el naproxeno (8), ibuprofeno (9), fenoprofeno (10) y ketoprofeno (11) (Gooman y colaboradores, 1991; Doyma, 1989), son utilizados como anti-inflamatorios, figura 6.

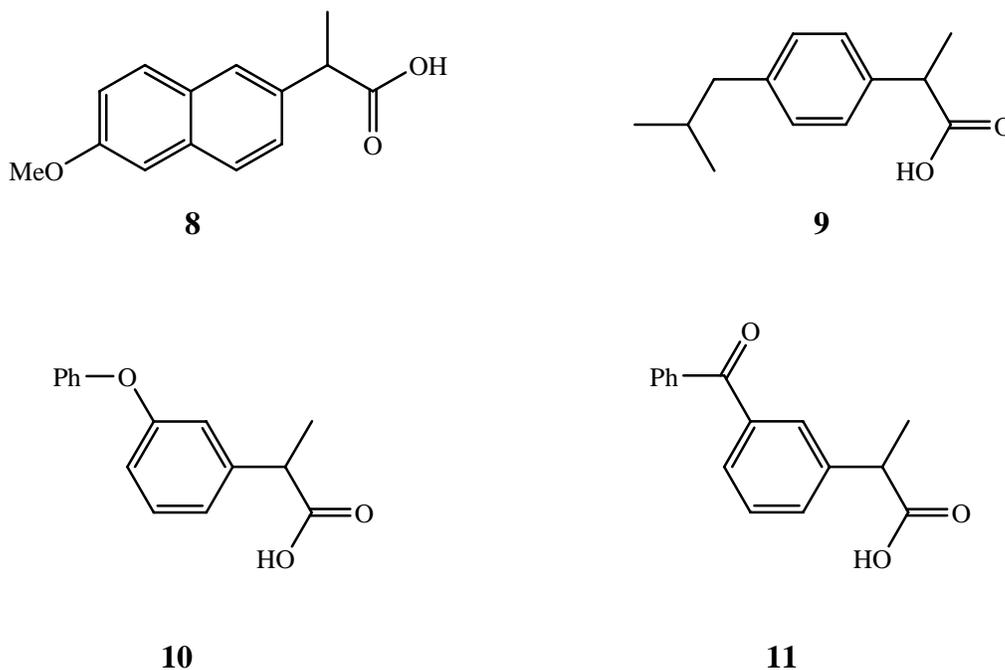


Figura 6

Varios compuestos organoselenidos que tienen enlaces selenio-nitrógeno han sido sintetizados y han mostrado que mimetizan la función bioquímica del sitio activo de la glutatión peroxidasa (reducen hidroperóxidos), dentro de estos compuestos se encuentra el Ebselen, 2-fenil-1,2-benzoisoselenazol-3-(2H)-ona (**12**), un compuesto heterocíclico con propiedades anti-inflamatorias, anti-arterosclerótico y citoprotectivo. (Sies y colaboradores, 1997; Muller y colaboradores, 1984; Wendell y colaboradores, 1984; Parnham y colaboradores, 1984; Engman y colaboradores, 1989). Es interesante mencionar que el Ebselen tiene actividad farmacológica mientras que su análogo de azufre (**13**), no la tiene, figura 7. El compuesto Ebselen ya se puede adquirir comercialmente.

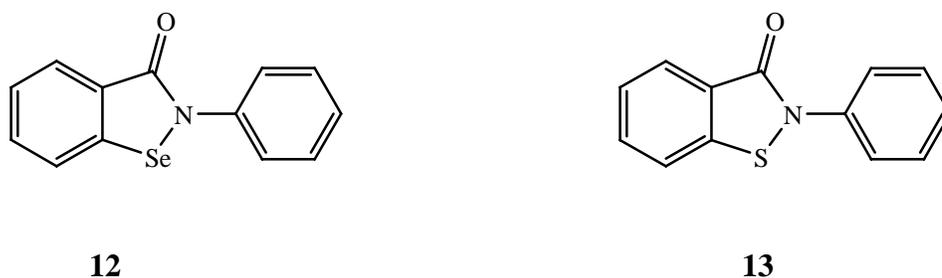


Figura 7

Se han sintetizado otros compuestos análogos al Ebselen (**12**) como la selenenamida cíclica (derivada del alcanfor) (**14**), [2-[(N,N-dimetilamino)metilfenil seleno]benceno] (**15**) y [2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenilseleno]benceno (**16**), figura 8, que mimetizan la función bioquímica del sitio activo de la glutatión peroxidasa (reducen hidroperóxidos) (Back y colaboradores, 1997; Wilson y colaboradores, 1989).

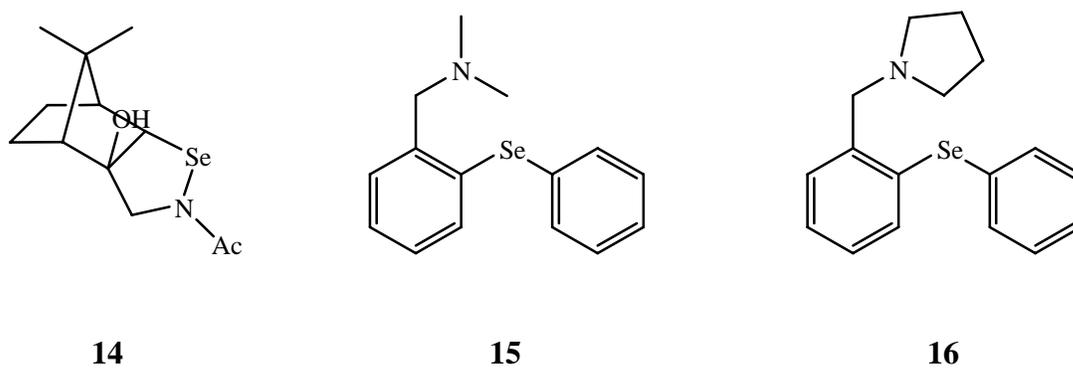


Figura 8

Los avances en el conocimiento de la relación entre la estructura molecular de las macromoléculas biológicas (proteínas y ácidos nucleicos) y la actividad biológica han propiciado cambios fundamentales en los métodos usados en investigación moderna de fármacos. Las técnicas de biología molecular identifican la disfunción del receptor o fallas en la regulación como posibles causas de una enfermedad. Asimismo, las técnicas modernas de aislamiento y de purificación de proteínas permiten obtener estas macromoléculas con alta pureza y en cantidades suficientes para llevar a cabo la determinación de la estructura tridimensional, empleando las técnicas de difracción de rayos X, de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas y de microscopía crío-electrónica. La información de la estructura tridimensional de las macromoléculas biológicas en conjunto con técnicas de modelado molecular es aplicada para identificar los sitios receptores y entender el modo de interacción de receptor-ligante.

El reconocimiento molecular en el sistema proteína-ligante depende de la unión específica del ligante de bajo peso molecular con la proteína “clave” (Lehn, 1988). En los sistemas biológicos, las interacciones macromolécula-ligante reciben especial interés en las transformaciones enzimáticas, en el transporte de sustancias y en la transducción de señales. Estas interacciones son generalmente de carácter no-covalente y las constantes de unión K_i determinadas experimentalmente tiene valores entre 0.1 a 10^{-9} M, lo que corresponde a un valor de energía libre entre 10 a 80 KJ/mol determinadas en medio acuoso (Andrews y colaboradores, 1984).

Las herramientas modernas de computo y paquetes de programas especializados permiten llevar a cabo el estudio de las interacciones complejas que existen en el sistema macromolecular de proteína-ligante produciendo información esencial para el diseño de nuevos fármacos (Bohm y colaboradores, 1996). Por ejemplo en el diseño de anticoagulantes empleándola trombina (Mark y colaboradores, 1995), de un agente antiviral empleando la neuromidasa (von Itzstein y colaboradores, 1993), de un agente anti-cáncer empleando la timidilato sintasa (Varney y colaboradores, 1995), de un agente anti-inflamatorio con la fosfolipasa A-2 (Schevitz y colaboradores, 1995), y en el tratamiento de la diabetes empleando la glicógeno fosforilasa (Watson y colaboradores, 1994).

Cabe mencionar que se han aplicado las técnicas de simulación por computadora en el estudio de la interacción de dos fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, el indoprofeno y el NS398 con las enzimas ciclooxigenasa COX-1 y COX-2 en la que se investigó la flexibilidad conformacional de estos empleando la técnica de templado molecular o Simulated Annealing Molecular

Dynamics, SAMD. El acoplamiento molecular o docking de la ciclooxigenasa y los ligantes, empleando el programa IMF1. La minimización energética se llevó a cabo por métodos de mecánica y dinámica molecular. Las trayectorias del proceso de mecánica y dinámica molecular fueron analizadas por paquetes de cómputo como AMBER 5.0, MOLMOL, P-CURVES 3.0, ANALMD, ANALP1, donde observaron perturbaciones en la estructura molecular de COX-1 y COX-2 debidos a la presencia de estos anti-inflamatorios (Kothekar y colaboradores, 1999; Kothekar y colaboradores, 1999; Sahi y colaboradores, 2000; Kothekar y colaboradores, 2001). Estudios de mecánica y dinámica molecular en el sistema macromolecular de la ciclooxigenasa y péptidos que mimetizan la inhibición selectiva de COX-2 se han llevado a cabo con éxito produciendo un inhibidor selectivo para esta enzima (Kothekar y colaboradores, 2002; Kothekar y colaboradores, 2002).

La albúmina de suero humano (ASH) es la proteína más abundante en la sangre encontrándose en una concentración de 0.63 mM. Consiste de 585 residuos de aminoácidos con un peso molecular de 65 Kda y estructuralmente esta constituida por tres dominios helicoidales obteniéndose la forma de corazón. Su función bioquímica es el mantenimiento de la presión osmótica y el transporte de sustancias como la bilirrubina, aminoácidos, ácidos grasos, fármacos y iones metálicos (Curry y colaboradores, 1998,; Bhattacharya y colaboradores, 2000).

La figura 9 muestra la ASH. La estructura secundaria esta representada por listones de color amarillo. Asimismo, se muestran los dos sitios (I y II) de unión de diferentes ligantes en la proteína.

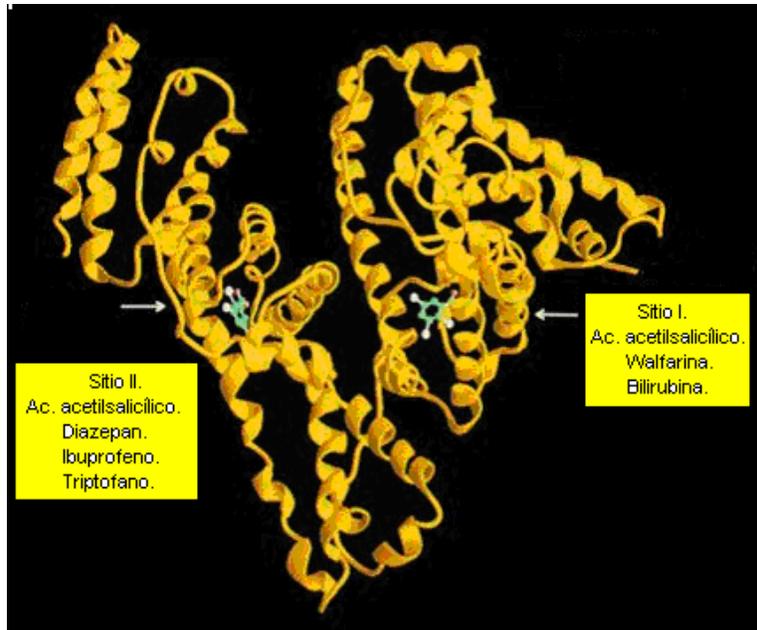


Figura 9. Muestra los sitios I y II de unión de ligantes en la ASH.

La figura 10 muestra la posición del propofol (anestésico, 2,6-diisopropilfenol) en el sitio PR1 que corresponde al sitio II de unión del ácido acetilsalicílico. Asimismo, se presenta una descripción en detalle de las interacciones moleculares que fijan este ligante en el sitio II (Bhattacharya y colaboradores, 2000).

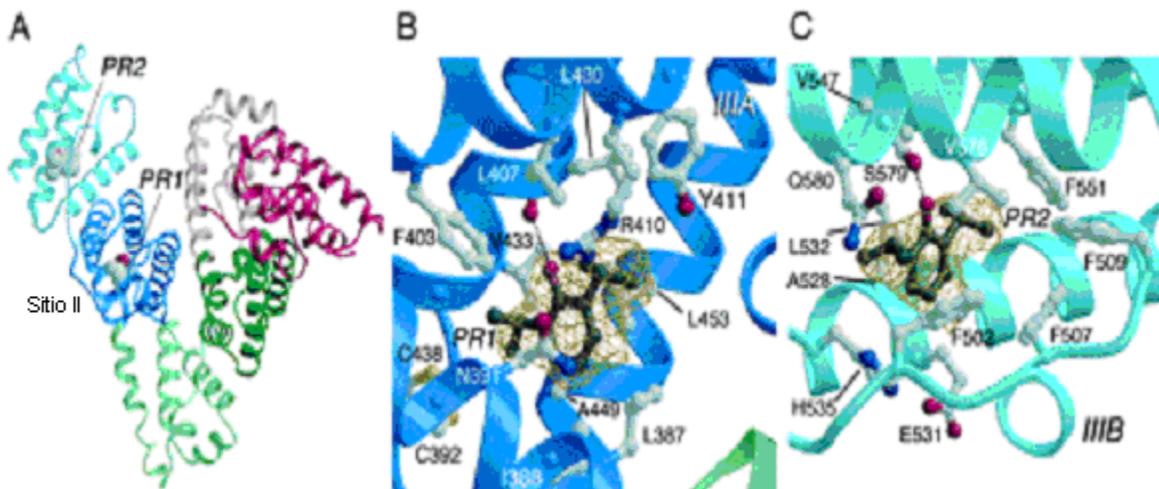


Figura 10. Muestra el sitio II de la ASH con el propofol.

El estudio de los aspectos estructurales y energéticos en el reconocimiento molecular entre la albúmina de suero humano y organoselenidos permitirá tener una visión tridimensional de modo de interacción de ASH con los diferentes compuestos de selenio análogos de anti-inflamatorios no esteroideos.

Para los estudios de reconocimiento molecular se empleó el programa QUANTA (Accelrys). El programa permite analizar y visualizar el sistema proteína-ligante a nivel molecular. Asimismo, nos permite determinar la conformación más estable en términos de la energía mínima del sistema de ASH y organoselenidos.

Para esto se aplican dos clases de procedimientos:

1.- Técnicas de disminución de energía (steepest descent, conjugate gradient and Powell). Aquí la energía del sistema es calculada numéricamente a partir de la primera derivada de la función de energía hasta alcanzar el mínimo de esta función.

2.- Se emplea la segunda derivada de la función de energía y el procedimiento se conocen con el nombre de algoritmos de Newton-Raphson. La segunda derivada de la función de energía identifica la dirección y lugar en donde la función adquiere su valor mínimo.

Los sistemas gráficos facilitan la visualización tridimensional del complejo molecular. Una vez determinados las contribuciones conformacionales y energéticas del sistema proteína-ligante se puede inferir en el mecanismo de reconocimiento molecular (QUANTA Package, Accelrys). Estos estudios permiten dilucidar los sitios de reconocimiento y de transporte de ligantes en la albúmina de suero humano que posteriormente serán apoyados con evidencias experimentales en el laboratorio.

Los modelos teóricos tienen las siguientes características:

- a) Por sí mismos pueden poseer capacidad predictiva para la síntesis de nuevos compuestos con características especiales en su configuración y conformación molecular.
- b) Al coleccionar nuevos datos experimentales en combinación con la simulación de modelos moleculares, estos pueden ser refinados para posteriormente predecir la actividad biológica de los ligantes.

También se utilizó el programa GRASP (Nicholls y colaboradores, 1991) que calcula y visualiza el potencial electrostático en la superficie de la macromolécula, las cavidades y los momentos de dipolo de la proteína.

2. OBJETIVOS

Objetivo general

El objetivo del trabajo es investigar las condiciones de reacción para la síntesis de compuestos organoselenidos y organodiselenidos derivados del ácido benzoico y de la benzamida, así como la evaluación de la propiedad anti-inflamatoria de algunos compuestos seleccionados.

Objetivos específicos

1. Sintetizar los derivados diselenidos de los ácidos: 2-amino, 4-amino, 5-amino-2-hidroxibenzoico, 4-aminofenilacetico, (4-aminofenil)-2-propionico, y el derivado del cloruro de benzoilo.
2. Sintetizar los derivados selenidos de la hidrólisis de diselenidos en *orto* y *para* benzoicos y de los *para* y *meta* selenocianatobenzoicos.
3. Evaluar la actividad anti-inflamatoria empleando la técnica del granuloma inducido por bolitas de algodón, con algunos de los derivados de selenidos sintetizados.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Resumen de compuestos sintetizados

Tabla 1. Lista de compuestos sintetizados.

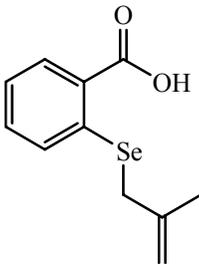
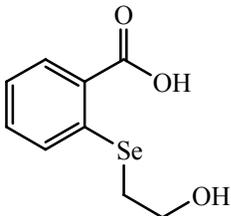
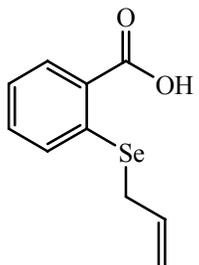
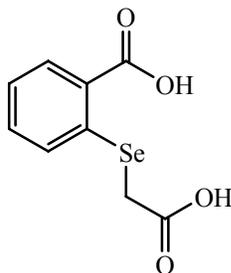
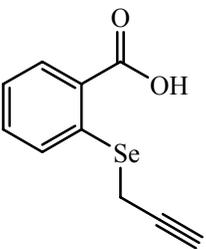
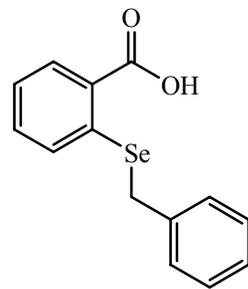
Compuesto	Nombre	Fórmula	Compuesto	Nombre	Fórmula
19	Ácido 2-(2-metilalilsele- nil)benzoico.		22	Ácido 2-(2-hidroxietil selenil)benzoico.	
20	Ácido 2-(alilsele- nil)benzoico.		23	Ácido 2-(carboximetil selenil)benzoico.	
21	Ácido 2-(prop-2- inilsele- nil)benzoico.		24	Ácido 2-(bencilsele- nil)benzoico.	

Tabla 2. Lista de compuestos sintetizados.

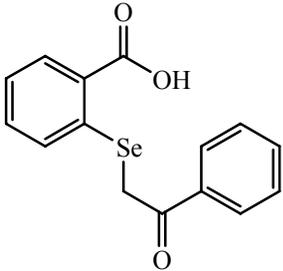
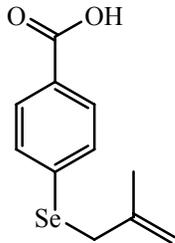
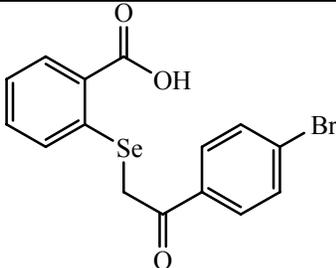
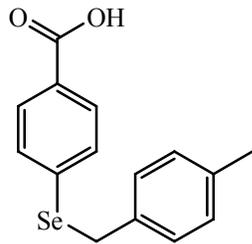
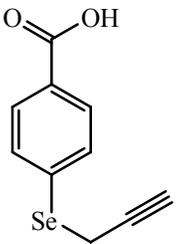
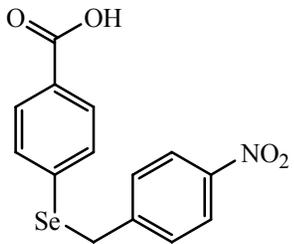
Compuesto	Nombre	Fórmula	Compuesto	Nombre	Fórmula
25	Ácido 2-(fenacil selenil)benzoico.		31	Ácido 4-(2-metil alilselenil)benzoico.	
26	Ácido 2-(4'-bromo fenacilselenil)benzoico.		32	Ácido 4-(4'-metil bencil selenil)benzoico.	
30	Ácido 4-(prop-2-inilselenil)benzoico.		33	Ácido 4-(4' nitrobencil selenil)benzoico.	

Tabla 3. Lista de compuestos sintetizados.

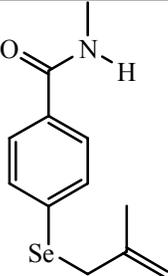
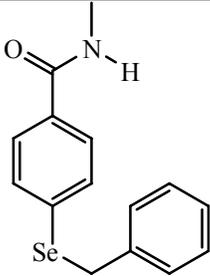
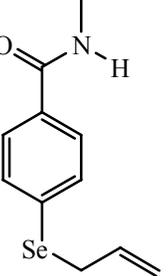
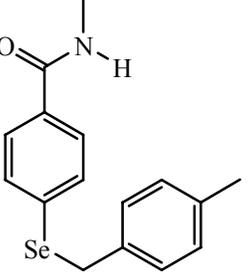
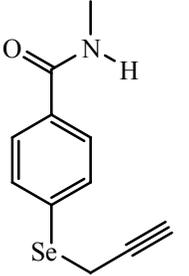
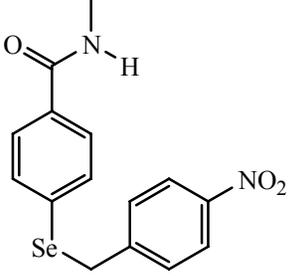
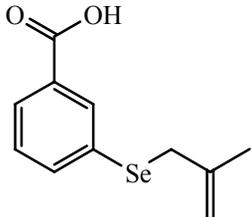
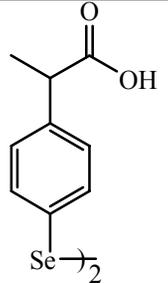
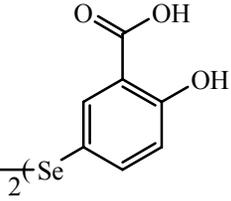
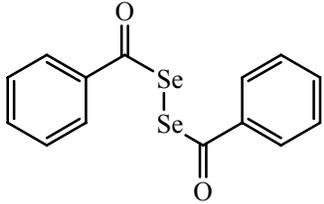
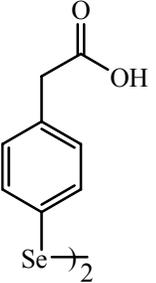
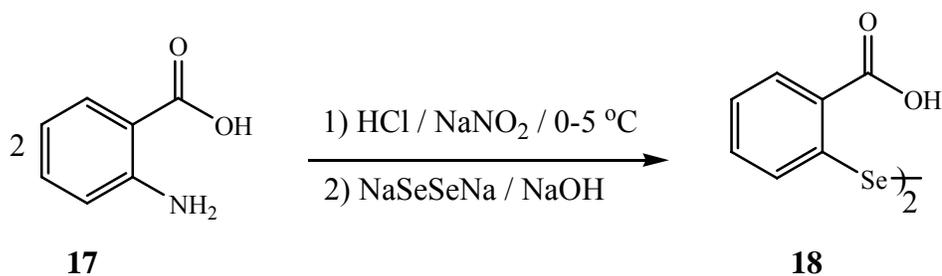
Compuesto	Nombre	Fórmula	Compuesto	Nombre	Fórmula
36	4-(2'-metilalilselenil)- N-metilbenzamida.		39	4-(bencilselenil)-N-metilbenzamida.	
37	4-(alilselenil)- N-metilbenzamida.		40	4-(4'-metilbencilselenil)-N-metilbenzamida.	
38	4-(prop-2-inilselenil)-N-metilbenzamida.		41	4-(4-nitrobencilselenil)-N-metilbenzamida.	

Tabla 4. Lista de compuestos sintetizados.

Compuesto	Nombre	Fórmula	Compuesto	Nombre	Fórmula
43	Ácido 3-(2-metilalilse nil)benzoico.		51	Ácido 4,4'-diselenobis -(2-fenilpropiónico).	
46	4,4'-dihidroxi-3,3'-dicar boxidifenil diselenido.		53	Dibenzoildiselenido.	
48	Ácido 4,4'-diseleno- bisfenilacético.				

3.2 Síntesis de derivados del 2,2'-carboxidifenil diselenido (18)

La síntesis del 2,2'-carboxidifenil diselenido (**18**), se llevó a cabo utilizando como materia prima el ácido 2-aminobenzoico (ácido antranílico), el cual se hizo reaccionar en medio ácido con nitrito de sodio, reacción de diazoación tipo Sandmeyer. A la disolución anterior se le agregó di-seleniuro de sodio en solución. Esta solución fue preparada con selenio y borohidruro de sodio según el procedimiento descrito en la literatura por Klayman y colaboradores, 1973. Se obtuvo un precipitado abundante de selenio rojo por lo que se precedió a preparar por otra metodología otra solución de di-seleniuro usando como reductor ronalita (formaldehído sulfoxilato de sodio dihidratado) en hidróxido de sodio (Ruwet y colaboradores, 1966). La reacción se muestra en el esquema 1.

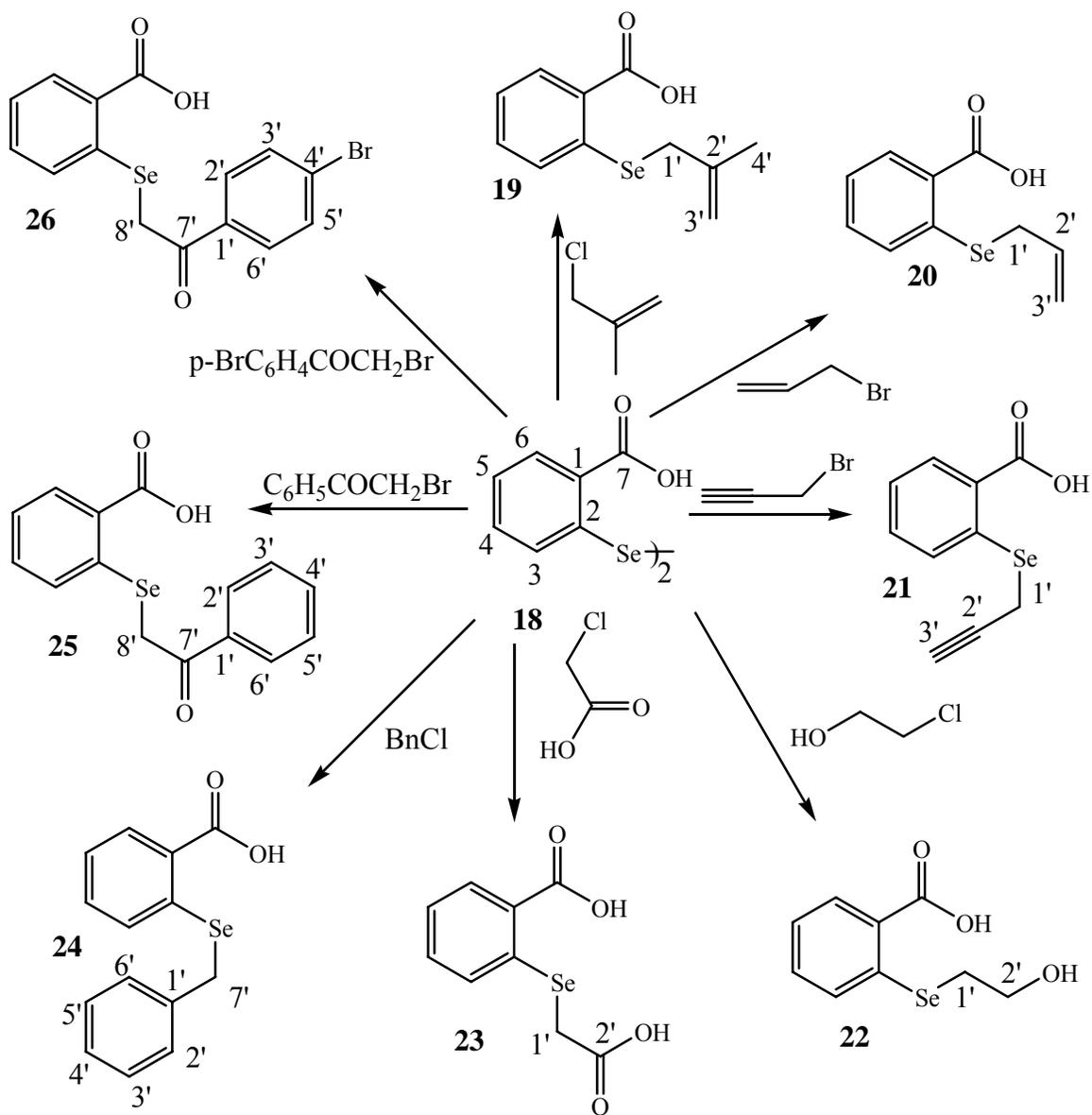


Esquema 1

El producto deseado **18** se obtuvo como un sólido café con un rendimiento del 88 % y punto de fusión de 290-292 °C (lit 292-293 °C).

El organodiselenido se hizo reaccionar con diferentes reductores y posteriormente se adicionó el halogenuro de alquilo. El proceso requirió que el 2,2'-carboxidifenil diselenido (**18**) reaccionará en medio básico utilizando NaOH, Na₂CO₃ y ditionito de sodio para la reducción. Se ajustó el pH entre 9 y 10, y se agregó el 3-cloro-2-metilpropeno dejando reaccionar una hora. Después se le agregó HCl diluido hasta pH ácido para precipitar el producto y se filtró. Se hizo cromatografía por columna para purificar el producto que no fue satisfactoria. Se hicieron otros ensayos como hacer reaccionar el organodiselenido en presencia del ácido hipofosforoso, como agente reductor (Wolfgang y colaboradores, 1966; Demaitre y colaboradores, 1979), ya sea en medio acuoso o etanólico y a reflujo. Después se enfrió la solución y se ajustó el pH entre 9 y 10 con NaOH diluido y por último se adicionó el haluro. Se dejó reaccionar por varias horas. Se le agregó HCl diluido y se filtró. También los resultados no fueron satisfactorios.

Los mejores resultados se obtuvieron utilizando el borohidruro de sodio como agente reductor, para llevar a cabo la hidrólisis del diselenido, esquema 2.



Esquema 2

En la tabla 5 se muestran las señales de resonancia magnética nuclear de hidrógeno de los derivados del 2-alkilselenilbenzóico.

Tabla 5. RMN ^1H . Desplazamiento químico (ppm) de los derivados del ácido 2-alquilselenilbenzoico.

Nº	H-3	H-4	H-5	H-6	H-1'	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	H-7'	H-8'
19	7.5	7.4	7.2	8.15	3.6		5	1.9				
20	7.46	7.44	7.2	8.16	3.6	6	5.2					
21	8.03	8	7.8	8.5	4.06		3.4					
22	7.5	7.4	7.2	8.04	3.08	3.9						
23	7.6	7.5	7.3	7.97	3.59							
24	7.6	7.5	7.25	8	7.3		7.42	7.3	7.42	7.3	4.15	
25	7.67	7.4	7.17	7.96		7.92	7.38	7.48	7.38	7.92		4.17
26	7.73	7.49	7.31	8.01		7.95	7.68		7.68	7.95		4.44

En general los espectros de RMN ^1H obtenidos de los derivados del ácido 2-alquilselenil benzoico mostraron el característico patrón de acoplamiento de un sistema benceno *orto*-sustituido con un grupo electro-atrayente y un sustituyente electro-donador débil. De tal forma que los hidrógenos de la posición 6 se desplazaron a campo bajo, en forma de una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento promedio de $J_{orto} = 8 \text{ Hz}$ y $J_{meta} = 1.5 \text{ Hz}$, en el intervalo δ 7.96 – 8.16. Mientras que el hidrógeno 3 se mostró como un doble de dobles con una J_{orto} de 8 Hz y J_{meta} de 1.5 Hz, en el intervalo δ 7.46 – 8.03. Los hidrógenos 4 y 5 dieron tripletes escindidos (triple de dobles) con constantes de acoplamiento promedio de $J_{orto} = 8 \text{ Hz}$ y $J_{meta} = 1.5 \text{ Hz}$, en el intervalo δ 7.4 – 8.0 y 7.17 – 7.31 respectivamente. En IR se observó la banda ancha centrada en 3000 cm^{-1} característica del $-\text{OH}$ y a $1665\text{-}1675 \text{ cm}^{-1}$ la señal del carbonilo del ácido carboxílico. Casi en todos los compuestos sintetizados se practicó experimentos de correlación ^1H - ^1H (COSY) donde los hidrógenos cercanos corresponden a los asignados, así como la de carbono-hidrógeno (HETCOR). A continuación se detallan datos físicos adicionales relacionados con los compuestos *orto* alquilselenil derivados del ácido benzoico.

3.2.1. Síntesis del ácido 2-(2'-metilalilselenil)benzoico (19).

El producto se obtuvo en un rendimiento del 78 % en forma de un sólido verde-amarillo con un punto de fusión de $133\text{-}135 \text{ }^\circ\text{C}$. Su espectro de RMN de ^1H , en DMSO-d_6 , el hidrógeno

H-3'a (5.1 ppm) se observa una señal doble producida por el acoplamiento *gem* con H-3b' adyacente (4.958 ppm). El metileno H-1' (3.597 ppm) y el metilo H-4' (1.932 ppm) aparecen como señales simples. En EM el ión molecular se observó en m/z 256. Este compuesto se cristalizó en cloroformo y se resolvió su estructura cristalina y tridimensional, Figura 5. El cristal es triclinico con parámetros de la celda unitaria: $a = 5.8450(10)$, $b = 8.1490(10)$, $c = 11.4620(10)$ Å, $\alpha = 97.050(10)$, $\beta = 90.140(10)$, $\gamma = 90.120(10)^\circ$, grupo espacial $P\bar{1}$, $Z = 2$ y $R = 0.047$. El anillo aromático y el grupo isobutenilo unido al Se1, son planos dentro del error experimental y el ángulo diedro entre ellos es $72.3(2)^\circ$. Los pares de electrones no-apareados del Se favorecen una configuración mas estable con el resto de la molécula. El ángulo diedro entre los planos del grupo carbonilo en C1 y el grupo isobutenilo es $75.8(3)^\circ$. Existe un puente de hidrógeno intramolecular entre moléculas relacionados por simetría entre los grupo carbonilo $(-x+2,-y+1,-z+1)$, la distancia entre $O1 \cdots O2$ es $2.669(6)$ Å. El empaqueo cristalino se mantiene a través de fuerzas de van der Waals.

3.2.2. Síntesis del ácido 2-(alilselenil)benzoico (**20**).

El selenido **20** se aisló en forma de un sólido de color naranja, en un rendimiento del 54 % con un punto de fusión de 136-138 °C. El compuesto mostró en su espectro de RMN 1H el H-2' una señal múltiple (6 ppm) debido al acoplamiento con H-1' a tres enlaces de distancia y al acoplamiento trans con H-3'a y cis con H-3'b. H-3'b (5.14 ppm) se acopla con H-2' con una $J = 11$ Hz y con H-3'a con una $J = 1.2$ Hz como una señal doble de dobles. H-3'a (5.25 ppm) se acopla con H-2' a una $J = 12$ Hz y con H-3'b como una señal doble de dobles. Los protones metilénicos H-1' (3.6 ppm, multiplete). En DEPT aparece la señal del C-3' (118.3 ppm) y C-1' (28.2 ppm) correspondiendo a señales metilénicas. El metino C-2' (133.19 ppm) de lado contrario. En EM el ión molecular se observó a m/z 242 con un 22 % de abundancia relativa.

3.2.3. Síntesis del ácido 2-(prop-2-inilselenil)benzoico (**21**).

Esta síntesis se hizo con el diselenido (**18**) disuelto en etanol absoluto obteniéndose 67 % un sólido amarillo con un punto de fusión de 183-185 °C. El metileno (H-1', señal doble) que aparece a 4 ppm se acopla con el metino (H-3', 3.4 ppm, como doble de dobles) con una $J = 2.5$ Hz. Este compuesto se cristalizó de cloroformo y éter isopropílico y para poder observar su estructura cristalina tridimensional. El cristal es triclinico con parámetros de la celda unitaria: $a =$

4.345(1), $b = 7.827(2)$, $c = 13.831(4)$ Å, $\alpha = 88.93(1)$, $\beta = 85.32(1)$, $\gamma = 75.14(1)^\circ$, grupo espacial $P \bar{1}$, $Z = 2$ y $R = 0.042$. El anillo aromático y el grupo prop-2-inil unido al Se1, son planos y el ángulo diedro entre ellos es $99.9(2)^\circ$. Los pares de electrones no-apareados del selenio favorecen una configuración estable a la molécula. El ángulo diedro entre los planos del grupo carbonilo en C1 y el grupo prop-2-inil es $75.8(3)^\circ$. Existe un puente de hidrógeno intramolecular entre moléculas relacionados por simetría entre los grupo carbonilo ($-x+2, -y+1, -z+1$), la distancia entre $O1 \cdots O2$ es $2.669(6)$ Å. El empaqueo de las moléculas en el cristal es a través de interacciones de van der Waals.

3.2.4. Síntesis del ácido 2-(2'-hidroxietilselenil)benzoico (**22**).

El rendimiento de (**22**) fue del 33 % y se aisló en forma de un sólido color naranja con un punto de fusión de 116-118 °C. Es importante mencionar que este compuesto se trató de cristalizar en diferentes solventes sin tener éxito ya que se descompone paulatinamente.

En la resonancia magnética nuclear se observó una señal ancha (6.2 ppm) debida al -OH, el metileno H-2' aparece como un triplete (3.9 ppm) acoplado con el metileno H-1' que también es un triplete (3.08 ppm) con una constante $J =$ de 6.9 Hz. En DEPT aparecen las señales debidas a los metilenos. En EM el ión molecular corresponde a m/z 246.

3.2.5. Síntesis del ácido 2-(carboximetilselenil)benzoico (**23**).

En la síntesis de este compuesto el rendimiento fue de 95 % y se aisló en forma de un sólido café y punto de fusión de 232-234 °C. El metileno (H-1', 3.6 ppm) es una señal simple. En RMN ^{13}C aparece la señal debida al carbono del carboxilo alquílico (C-2', 172 ppm) y a 168 ppm la del aromático. En DEPT aparece la señal del metileno (C-1', 26 ppm). Se le determinó RMN de selenio 77 cuya señal aparece en 360.7 ppm como un pequeño triplete, tomando como referencia al difenildeselenido (463.5 ppm) en cloroformo deuterado. En EM está el ión molecular en m/z 260.

3.2.6. Síntesis del ácido 2-(bencilselenil)benzoico (**24**).

Este compuesto se encontró reportado en una patente, sin embargo no hay reporte alguno de su estructura cristalina. Este selenido fue un sólido amarillo con un rendimiento del 82 % con un punto de fusión de 202-204 °C. Se cristalizó de $CHCl_3$. El cristal es monoclinico con

parámetros de la celda unitaria: $a = 8.1055(7)$, $b = 5.8403(11)$, $c = 26.0302(17)$ Å, $\beta = 94.560(5)^\circ$, grupo espacial $P 2_1/c$, $Z = 4$ y $R = 0.048$. Ambos grupos fenilos son planos dentro del error experimental y el ángulo diedro entre ellos es $74.9(2)^\circ$. Los pares de electrones no apareados del Se favorecen una configuración mas estable con el resto de la molécula. El ángulo de torsión C2-Se1-C8-C9 es $-168.2(4)^\circ$. El ángulo diedro entre los planos del grupo carbonilo en C1 y la parte C2-Se1-C8-C9 es $8.8(2)^\circ$. Existe un puente de hidrógeno intermolecular entre moléculas relacionadas por simetría entre los grupo carbonilo $(-x, -y+1, -z)$, con la distancia entre O1...O2 es $2.668(6)$ Å. El empacado en el cristal se mantiene a través de fuerzas de van der Waals. La resonancia magnética nuclear de este compuesto fue en dimetil sulfoxido d_6 donde la señal del metileno H-7' se observó como una señal sencilla a 4.15 ppm de desplazamiento químico.

3.2.7. Síntesis del ácido 2-(fenacilselenil)benzoico (**25**).

El producto se cristalizó de acetona-hexano (1+1) y se determinó la estructura cristalina por difracción de rayos X, el rendimiento fue del 57 % como un sólido amarillo y con punto de fusión de 176-178 °C. El cristal es monoclinico con parámetros de la celda unitaria: $a = 5.080(1)$, $b = 10.709(1)$, $c = 24.102(3)$ Å, $\beta = 91.272(3)^\circ$, grupo espacial $P2_1/n$, $Z = 4$ y $R = 0.038$.

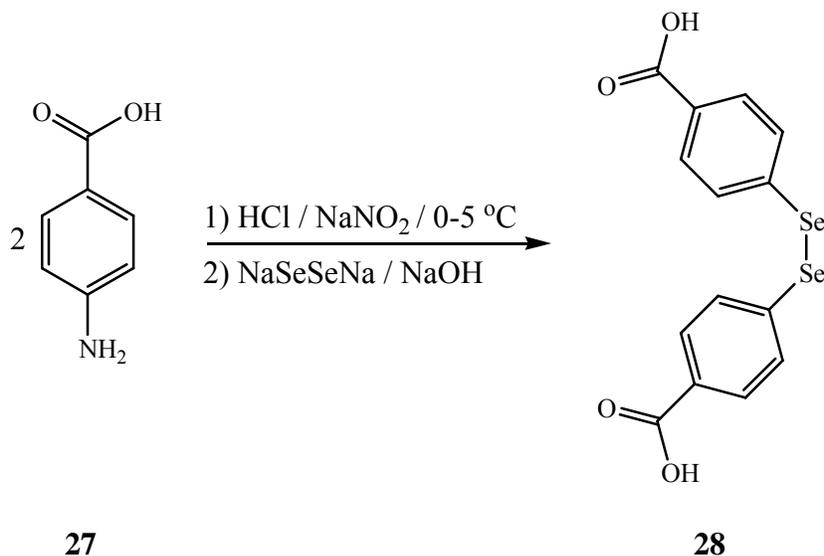
Para el análisis de resonancia se utilizó cloroformo y dimetil sulfóxido d_6 . El metileno (H-8', 4.2 ppm) es una señal sencilla. En DEPT se observó el metileno (C-8', 30 ppm). En EM el ión molecular está a m/z 320.

3.2.8. Síntesis del ácido 2-(4'-bromofenacilselenil)benzoico (**26**).

El producto fue un sólido amarillo con un punto de fusión de 200 °C, temperatura en que comienza a descomponerse. Al utilizar la cromatografía en columna para su purificación existió descomposición por lo que se procedió a limitar el uso de 2,4'-dibromoacetofenona al 80 % de lo requerido. En la RMN 1H el metileno es una señal sencilla que se observa a 4.4 ppm en experimento DEPT, en EM el ión molecular se observó en m/z 399.

3.3. Síntesis de derivados del ácido 4-selenocianatobenzoico.

El objetivo siguiente fue la síntesis del diselenido en posición *para* a partir del ácido 4-aminobenzoico siguiendo el procedimiento para el regio-isomero en *orto* (**18**), (Ruwet y colaboradores, 1966), esquema 3.



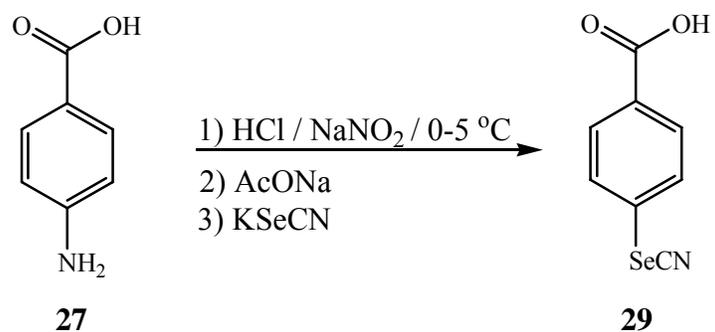
Esquema 3

El diselenido *para* (pf = 296- 298 °C) se disolvió en agua a pH entre 9 y 10 (NaOH 1 N) bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó el NaBH₄ y posteriormente el halogenuro de alquilo. También se ensayó en etanol absoluto con y sin NaOH sólido. Se procedió a la purificación usando ya sea silica gel, alumina, flurisol y con las tres condiciones hubo posible producto.

Se hicieron otros ensayos como hacer reaccionar el diselenido **28** (Esquema 3) en presencia del ácido hipofosforoso, como agente reductor (Wolfgang y colaboradores, 1966; Demaitre y colaboradores, 1979), ya sea en medio acuoso o etanólico y a reflujo. En frío se ajustó el pH entre 9 y 10 con NaOH diluido y por último se adicionó el haluro. No hubo reacción ya que al ajustar el pH se oxidó al diselenido.

En base a este resultado se pensó en cambiar la materia prima (diselenido) procediendo a preparar el derivado del selenocianato de potasio (KSeCN). Al ácido *p*-aminobenzoico en medio ácido clorhídrico (0-5 °C) se le agregó nitrito de sodio y después se ajustó el pH a 5 con acetato de sodio. Esta solución se adicionó a otra de selenocianato de potasio (Barry y colaboradores, 1975; Sekido y colaboradores, 1964), se dejó reaccionar por 12 horas. El precipitado formado se filtró y

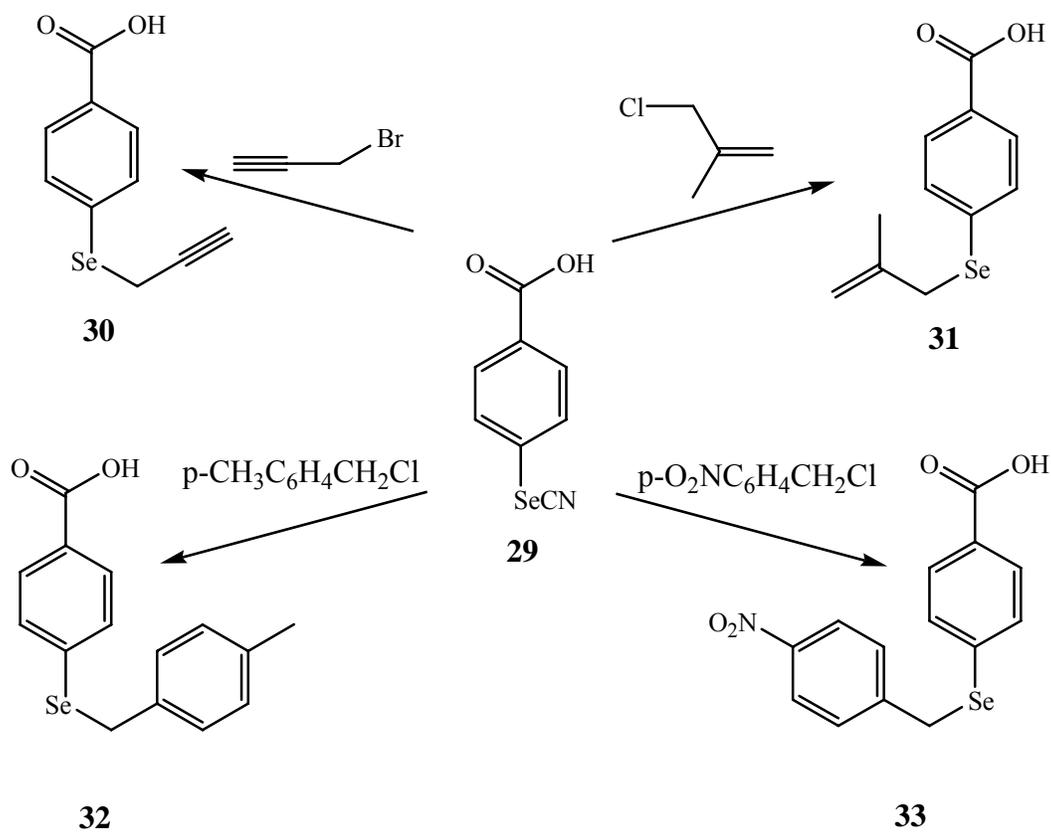
se lavó con agua. El rendimiento de 29 fue del 61 % como un sólido color naranja. Este compuesto se utilizó directamente en la siguiente síntesis, esquema 4.



Esquema 4

Síntesis de selenidos a partir del ácido p-selenocianatobenzoico (**29**).

Este producto **29** se usó directamente sin purificación. Se hizo reaccionar con borohidruro de sodio y posteriormente se adicionó el hlogenuro de alquilo correspondiente, bajo atmósfera de nitrógeno, esquema 5.



Esquema 5

En la tabla 6 se muestran las señales de resonancia magnética nuclear de hidrógeno, donde las señales debidas a H-2, H-6 (doblete) se acopla con H-3, H-5 (doblete) a una $J = 8.5$ Hz de los derivados del ácido p-selenocianatobenzoico. En IR se encuentra la banda ancha centrada en 3000 del –OH y 1681-1683 cm^{-1} la señal que corresponde al carbonilo del ácido.

Tabla 6. RMN ^1H . Desplazamiento químico (ppm) de los derivados del ácido **29**.

Compuesto	H-3',H-5'	H-2, H-6	H-3, H-5	H-2', H-6'	H-7'	H-1'	H-3'	-CH ₃	H-4'
30		7.8	7.6			3.8	3.1		
31		8	7.5			3.6	4.8		1.9
32	7.05	7.8	7.5	7.2	4.3			2.2	
33	8.1	7.8	7.52	7.54	4.4				

A continuación se muestran las señales de resonancia magnética nuclear de selenio 77 tomando como referencia la señal del difenildiselenido con este isótopo en cloroformo deuterado, el cual tiene un desplazamiento químico de 463.5 ppm, tabla 7.

Tabla 7. Resonancia magnética nuclear de ^{77}Se .

Compuesto	ppm
Ácido 4-(prop-2-inilselenil)benzoico (30)	372
Ácido 4-(2-metilalilselenil)benzoico (31)	----
Ácido 4-(4'-metilbencilselenil)benzoico (32)	365
Ácido 4-(4'-nitrobencilselenil)benzoico (33)	387

3.3.1. Síntesis del ácido 4-(prop-2-inilselenil)benzoico (**30**).

El compuesto resultante fue un sólido amarillo con un rendimiento del 23 % y punto de fusión de 129-131 °C. El metileno H-1' (doblete) se acopla con H-3' (tripleto) con una $J = 2.7$ Hz. En DEPT el carbono C-1' (11.1 ppm) corresponde al metileno y a 74 ppm al metino (C-3'). Hubo correlación carbono-hidrógeno (HETCOR). En RMN ^{77}Se existe un pequeño tripleto a 372

ppm con respecto al difenildiselenido (463.5 ppm). En Espectrometría de Masas el ión molecular se observó en m/z 240 (61 % de abundancia relativa).

3.3.2. Síntesis del ácido 4-(2-metilalilselenil)benzoico (**31**).

Este compuesto resultó con olor desagradable con rendimiento de 83 %, como un sólido amarillo con punto de fusión de 101-103 °C. El protón metilénico Ha-3' (4.85 ppm) es una señal múltiple debido al acoplamiento con Hb-3' y el metilo H-4'. Hb-3' (4.81 ppm) es una señal múltiple debido al acoplamiento con Ha-3' y el metilo H-4'. El metileno H-1' (3.63 ppm) es una señal doble que está adyacente a los protones *gem* H-3'. El metilo H-4' aparece como una señal doble de dobles acoplada tanto con Hb-3' con $J = 0.9$ Hz y con Ha-3' cuya constante $J = 0.9$ Hz. En DEPT señal debida a C-3' (114 ppm) y C-1' (35.1 ppm) indican los metilenos. El metilo C-4' (21.4 ppm) aparece de lado contrario. En EM el ión molecular se observó a m/z 256 lo cual concuerda con el peso molecular.

3.3.3. Síntesis del ácido 4-(4'-metilbencilselenil)benzoico (**32**).

Este compuesto fue un sólido amarillo con un rendimiento del 65 % y que a 190 °C de temperatura comenzó a descomponerse. En RMN ^1H , H-2', H-6' (doblete) se acopla con H-3', H-5' (señal doble) a una $J = 7.9$ Hz. El metileno y el metilo son singuletes. En DEPT la señal C-7' (29.7 ppm) corresponde al metileno y el metilo C-8' (20.5 ppm). En el experimento HETCOR corresponden los hidrógenos con los carbonos. En RMN ^{77}Se se observó la señal del selenio 77 a 365 ppm. En espectrometría de masas (EM), el ión molecular se observó en m/z 306 que corresponde al peso molecular.

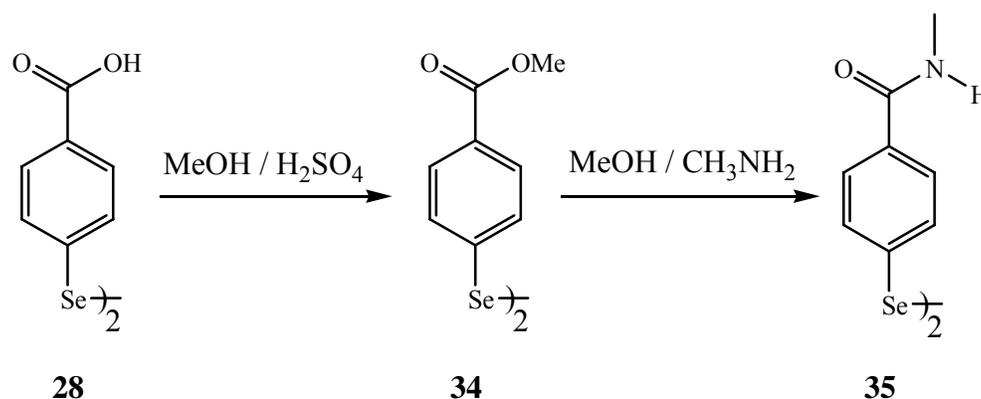
3.3.4. Síntesis del ácido 4-(4'-nitrobencilselenil)benzoico (**33**).

Este producto fue un sólido amarillo el cual comenzó a fundir a 210 °C con descomposición, su rendimiento fue del 38 %. Las señales de H-3', H-5' se acoplan con una $J = 8.7$ Hz con H-2', H-6' y H-2, H-6 a una constante de acoplamiento de 8.3 Hz con H-3, H-5. En el experimento DEPT está la señal de C-7' que corresponde a un metileno. En RMN ^{77}Se existe un pequeño triplete a 387 ppm con respecto a la referencia de difenildiselenido (463.5 ppm). En EM el ión molecular se observó en m/z 337 (45 %) que está de acuerdo al peso molecular. En IR existe un pico a 1515 cm^{-1} que corresponde al grupo $-\text{NO}_2$.

Para la purificación de estos compuestos por cromatografía fue difícil ya que había descomposición. Por ejemplo el ácido 4-(prop-2-inilselenil)benzoico se purificó por placa preparativa, pero con la descomposición hubo bajos rendimientos. Con los otros tres (**31**, **32** y **33**) se usó varias veces carbón activado para su purificación. Cabe mencionar que también se sintetizó los ácidos 4-(alilselenil)benzoico y 4-(fenacilselenil)benzoico pero no fue posible purificarlos. Por este motivo se diseñó la síntesis de otra materia prima para la producción de mayor número de derivados.

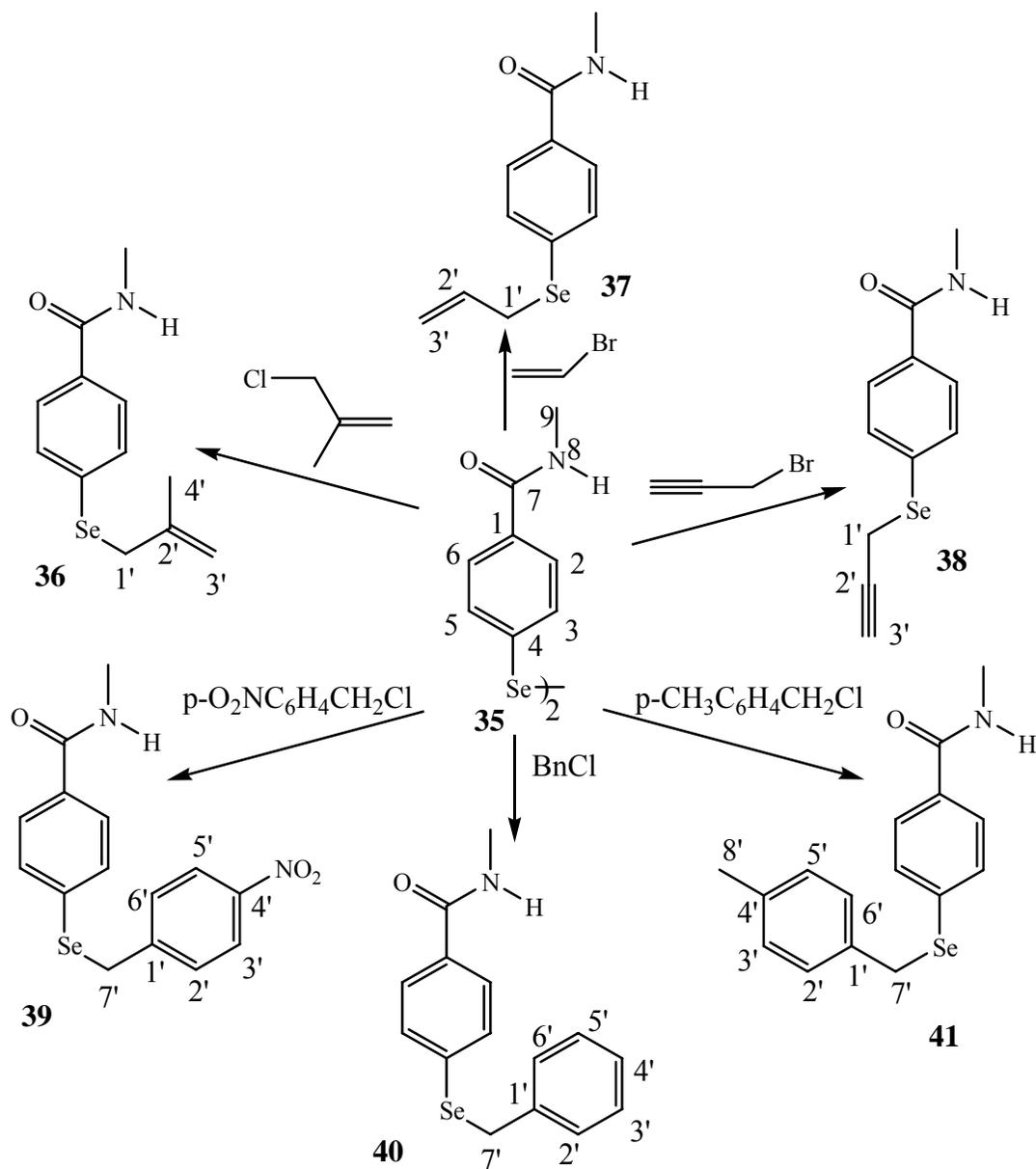
3.4. Síntesis de derivados de N,N'-dimetil-4,4'-diseleno-bisbenzamida (**35**).

Se procedió a sintetizar un análogo diselenido, la N,N'-dimetil-4,4'-diseleno-bisbenzamida a partir de 4,4'-carboxidifenil diselenido (**28**) (Esquema 6).



Esquema 6

Se sintetizó el éster metílico (**34**) del di-ácido carboxílico y después se hizo reaccionar con metilamina, la cual produjo la N,N'-dimetil-4,4'-diseleno-bisbenzamida (**35**), con un punto de fusión de 196-198 °C. Con este diselenido se diseñó la siguiente síntesis (esquema 7).



Esquema 7

En la tabla 8 se muestran las señales debidas a la resonancia magnética nuclear de hidrógeno de estos compuestos donde como característica común se observó el desplazamiento químico del hidrógeno N-H, 8.4 ppm, cuarteto, acoplado con H-9 (CH₃, 2.7 ppm, doblete) a una

$J = 4.5$ Hz. H-2 y H-6 presenta un doblete debido al acoplamiento con H-3 y H-5 (doblete) a una $J = 8.5$ Hz. Las señales en el espectro de infrarrojo están de 3301-3332 (N-H) y 1625-1637 cm^{-1} del carbonilo del grupo amida. Se realizaron los experimentos COSY donde se confirmó la correlación de los hidrógenos adyacentes y cercanos, así como HETCOR donde los carbonos corresponden con los hidrógenos.

Tabla 8. RMN ^1H . Desplazamiento químico (ppm) de derivados del diselenido **35**.

Nº	H-8 N-H	H2,H6	H3,H5	H-9 CH ₃	H2',H6'	H3',H5'	H-1' CH ₂	H-2'	H-3'	H-4'	H-7' CH ₂	H-8' CH ₃
36	8.4	7.7	7.5	2.7			3.7		4.7	1.8		
37	8.4	7.7	7.5	2.7			3.7	5.9	5			
38	8.4	7.7	7.5	2.8			3.8		3.1			
39	8.4	7.7	7.5	2.7	7.5	8.1					4.4	
40	8.4	7.7	7.5	2.7	7.2	7.3				7.17	4.3	
41	8.4	7.7	7.5	2.8	7.2	7					4.2	2.2

En la tabla 9 se muestran las señales de RMN de ^{77}Se , en función del difenildiselenido (^{77}Se), con un desplazamiento químico de 463.5 ppm.

Tabla 9. Resonancia magnética nuclear de Selenio 77.

Compuesto	ppm
4-(2-metilalilselenil)-N-metilbenzamida (36)	307
4-(alilselenil)-N-metilbenzamida (37)	319
4-(prop-2-inilselenil)-N-metilbenzamida (38)	365
4-(4-nitrobencilselenil)-N-metilbenzamida (39)	384
4-(bencilselenil)-N-metilbenzamida (40)	363
4-(4-metilbencilselenil)-N-metilbenzamida (41)	361

3.4.1. 4-(2-metilalilselenil)-N-metilbenzamida (**36**).

En el espectro de RMN ^1H del compuesto (**36**), los hidrógenos *gem* H-3' (CH_2) presentan dos multipletes. H-1' (CH_2 , 4.7 ppm, m), H-4' (CH_3 , 1.8 ppm, m). En RMN ^{77}Se el desplazamiento químico del selenio fue de 307 ppm. En DEPT la señal de C-3' (113.7 ppm) y C-1' (34 ppm) confirma que son metilenos y los metilos C-9 (26.1 ppm) y C-4' (21 ppm). En RMN ^{77}Se se presenta un pequeño triplete centrado en 307. En Espectrometría de Masas está el ión molecular en m/z 269 (94 %). El producto fue un sólido blanco con punto de fusión de 80-82 °C y un rendimiento del 78 %.

3.4.2. 4-(alilselenil)-N-metilbenzamida (**37**).

Este compuesto presentó en RMN ^1H la señal H-2' es un multiplete a 5.9 ppm, H-3' hay dos señales dobles una a 5.1 y la otra a 4.9 ppm. En DEPT la señal de C-3' (117.3 ppm) y de C-1' (28.8 ppm) corresponden a metilenos, el metino (C-2', 132.4 ppm) y el metilo (C-9, 26.1 ppm). En RMN ^{77}Se el desplazamiento químico es de 319 ppm. En EM el ión molecular se observó en m/z 255 (100 %) que corresponde con el peso molecular. El producto fue un sólido blanco con un punto de fusión de 84-86 °C, con un rendimiento del 62 %.

3.4.3. 4-(prop-2-inilselenil)-N-metilbenzamida (**38**).

El compuesto fue un sólido con punto de fusión de 110-112 °C con un rendimiento del 64 %. En IR se observó una señal a 3278 (C-H, acetilénico) cm^{-1} . En EM el ión molecular se observó en m/z 253 (66 %) que está de acuerdo al peso molecular para **38**. En RMN ^1H el metileno (H-1', doblete) se acopla con el metino (H-3', triplete) a una $J = 2.7$ Hz. En DEPT se observó la señal de C-1' (10.9 ppm) que corresponde a un metileno, al metino C-3' (74 ppm) y al metilo C-9. El desplazamiento químico del selenio 77 es 365 ppm con respecto a la referencia difenildiselenido (463.5 ppm).

3.4.4. 4-(4-nitrobencilselenil)-N-metilbenzamida (**39**).

El selenido **39** es un sólido amarillo con punto de fusión de 186-188 °C con un rendimiento del 21 %. En RMN ^{77}Se se observó una señal triple con un desplazamiento químico de 384 ppm. En RMN ^1H la señal de H-8 (N-H, 8.4 ppm) se acopla con el metilo (H-9, 2.7 ppm) con una $J = 4.5$ Hz. H-3' y H-5' (8.1 ppm) se observaron como una señal doble por el acoplamiento con H-2' y H-6' a una $J = 8.7$ Hz. Para H-2 y H-6 (doblete, 7.7 ppm) se observó un

acoplamiento de 8.3 Hz con H-3 y H-5. H-7' (CH₂) se observó a 4.4 ppm como una señal simple. En el experimento DEPT la señal de C-7' (28.9 ppm) que corresponde al metileno y el metilo C-9 (26.1 ppm). En espectroscopia infrarrojo está una señal a 1515 cm⁻¹ del grupo (-NO₂). En EM se observó el ión molecular en *m/z* 350, que está de acuerdo al peso molecular.

3.4.5. 4-(bencilselenil)-N-metilbenzamida (**40**).

Las señales de RMN ¹H de H-7' es una señal simple a 4.3 ppm. En DEPT está la señal de C-7' (30 ppm) que corresponde a un metileno y al metilo C-9 (26.2 ppm). La señal de selenio ⁷⁷ se observó como un triplete centrado en 363 ppm. En espectrometría de Masas se observó el ión molecular en *m/z* 305 que corresponde al peso molecular esperado. La metilbenzamida 40 se obtuvo como un sólido blanco con un rendimiento del 74 % y un punto de fusión de 154-156 °C.

3.4.6. 4-(4-metilbencilselenil)-N-metilbenzamida (**41**).

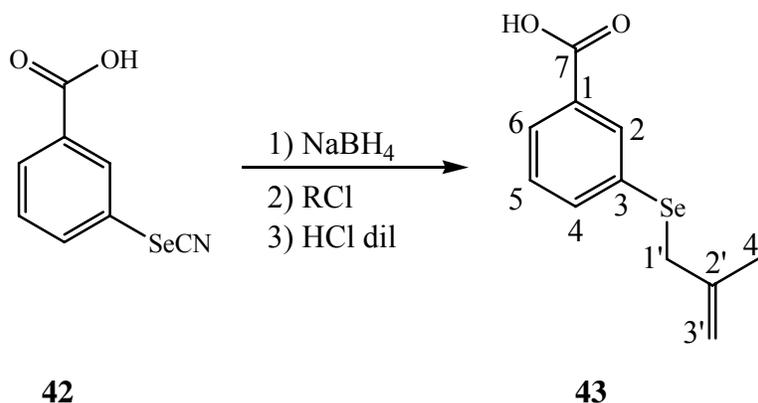
Este producto es un sólido blanco con un punto de fusión de 180-182 °C y un rendimiento del 77 %. En Espectrometría de Masas el ión molecular se observó en *m/z* 319 (11 %), que está de acuerdo al peso molecular. La señal de RMN ⁷⁷Se se observó a 361 ppm con respecto al difenildiselenido (463.5 ppm). H-3' y H-5' (7.3 ppm, doblete) tiene una *J* = 7.7 Hz resultado del acoplamiento con H-2' y H-6' (7.2 ppm, doblete), H-7' (4.3 ppm, singulete). En DEPT la señal de C-7' (29.8 ppm) que corresponde a un metileno y C-9 (26.1 ppm) y C-8' (20.5 ppm) son los dos metilos.

3.5. Síntesis de un derivado del ácido 3-selenocianatobenzoico (**42**).

La síntesis de este compuesto fue similar que al análogo en posición *para* (**29**). Usando como materia prima el ácido *meta*-aminobenzoico (Barry y colaboradores, 1975; Sekido y colaboradores, 1964), con la diferencia que el producto se tuvo que extraer y el sólido obtenido se usó directamente ya que también resultó con un olor muy desagradable.

3.5.1. Ácido 3-(2-metilalilselenil)benzoico (**43**).

El ácido *m*-selenocianatobenzoico (**42**) se hizo reaccionar con borohidruro de sodio y finalmente se adicionó el 3-cloro-2-metilpropeno, esquema 8.



Esquema 8

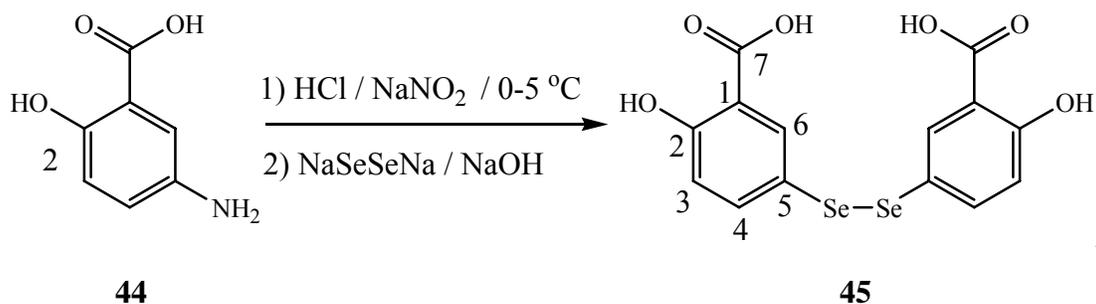
Es importante mencionar que al adicionar HCl diluido para liberar el compuesto **43** se produjeron compuestos tóxicos que pueden ser el ácido selenhídrico, el cianhídrico y/o un cianógeno, por lo cual se deben tomar precauciones.

Aún después de este problema, el producto **43** resultó ser tóxico y se descompone rápidamente al ambiente. Para llevar a cabo la resonancia magnética nuclear fue problemático ya que paulatinamente perdía solubilidad en cloroformo (señal de descomposición). Su olor y su toxicidad hacen difícil su caracterización espectroscópica. Sin embargo las señales de los dos metilenos y el metilo se aprecian perfectamente. En resonancia magnética nuclear de hidrógeno se observan algunas señales: A 9.3 ppm se observó una señal correspondiente a H-7, el protón del carboxilo. El metileno (4.7 ppm) señal de H-3' y a 3.5 ppm el otro metileno H-1'. El metilo H-4' tiene un desplazamiento químico a 1.8 ppm. El rendimiento fue de 88 % como un sólido amarillo.

3.6. Síntesis del 4,4'-dihidroxi-3,3'-dicarboxidifenil diselenido (**45**).

Se sintetizaron otros diselenidos como **45**, usando como materia prima el ácido 2-hidroxi-5-aminobenzoico (**44**) donde se procedió a la formación de la sal de diazonio en ácido clorhídrico, nitrito de sodio y posteriormente se adicionó a una solución de diseleniuro de sodio

formado con rongalita (formaldehído sulfoxilato de sodio di-hidratado) en medio básico, como se indica en el esquema 9, (Ruwet y colaboradores, 1966).

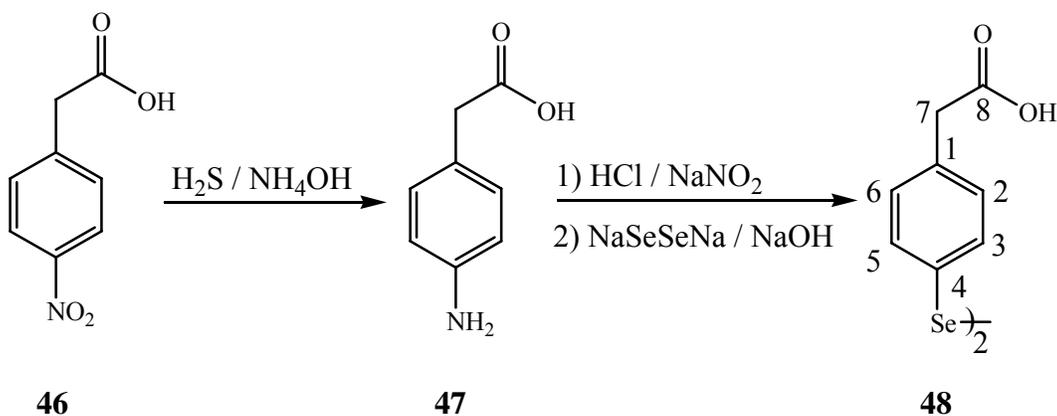


Esquema 9

El compuesto **45** fue un sólido café con un punto de fusión de 242-244 °C y se obtuvo con un rendimiento del 22 %. En la RMN ^1H en dimetil sulfóxido deuterado se observó en 7.9 ppm de desplazamiento químico la señal de H-6 (singulete). H-4 con 7.68 ppm es una señal doble debida al acoplamiento con H-3 (6.9 ppm) a una constante de 8.8 Hz. H-3 es una señal doble acoplada con H-4. No se observó la señal del oxidrilo. En correlación $^1\text{H}-^1\text{H}$ (COSY) el hidrógeno H-6 se relaciona con sí mismo empero H-4 se relaciona con sí mismo y con H-3. En HETCOR hay una buena correlación de los hidrógenos H-6, H-4 y H-3 con sus respectivos carbonos. En espectroscopia infrarroja se observó una banda ancha centrada en 3102 debida al -OH fenólico y al -OH del carboxilo, a 1664 otra que corresponde al carbonilo y a 1200 cm^{-1} la señal de vibración longitudinal de C-O fenólico. En espectrometría de masas, el ión molecular se observó en m/z 434 que está de acuerdo al peso molecular.

3.7. Síntesis del ácido 4, 4'-diselenobisfenilacético (**48**).

Para la preparación de este diselenido se adquirió comercialmente el ácido p-nitrofenilacético (**46**). A este compuesto se le agregó hidróxido de amonio y se le burbujeo sulfuro de hidrógeno hasta llegar a la saturación, con esto se formó *in situ* bisulfuro de amonio el cual actúa como agente reductor (Ross, 1923), para formar el ácido p-aminofenilacético (**47**), esquema 10.



Esquema 10

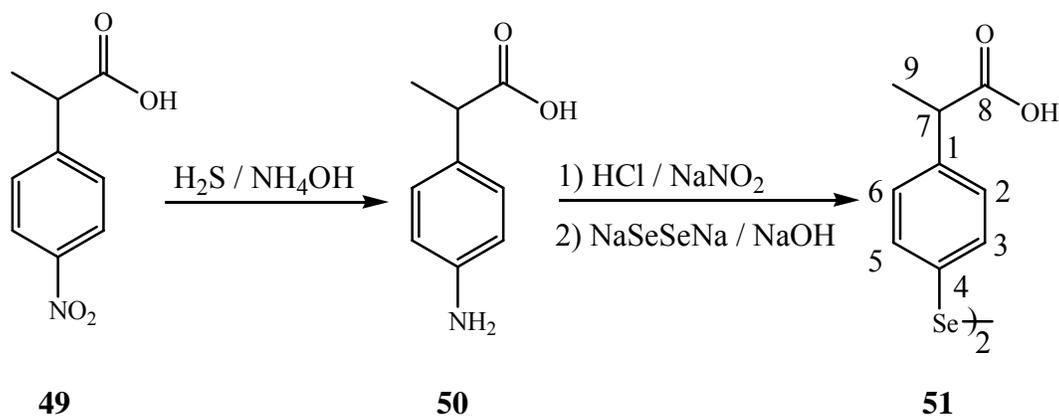
El p-aminofenilacético (**47**) fue un sólido blanco, punto de fusión 200-202 °C, con un rendimiento del 77 %. Este compuesto **47** se usó como materia prima para la síntesis del diselenido (**48**) cuyo rendimiento fue de 54 % como un sólido café y punto de fusión de 239-241 °C.

En RMN ^1H en dimetil sulfóxido deuterado, se observó a 7.4 ppm un acoplamiento del hidrógeno H-3 y H-5 a los protones H-2 y H-6 con una $J = 8.1$ Hz (7.2 ppm) como señales dobles, el metileno (H-7) es una señal simple a 3.6 ppm. En DEPT se observó la señal de C-7 (40 ppm) que corresponde a un metileno. En el experimento COSY corresponden los protones H-2, H-6 con H-3, H-5 adyacentes y los hidrógenos del metileno son una sola señal. En HETCOR la correlación hidrógeno-carbono concuerdan. En EM el ión molecular se observó en m/z 430 que es el peso molecular. En IR está la banda ancha centrada en 3024 (-OH) y a 1700 cm^{-1} en pico que corresponde al carbonilo de grupo carboxilo.

3.8. Síntesis del ácido 4, 4'-diselenobis(2-fenilpropiónico) (**51**).

Para esta síntesis se usó como materia prima el ácido 2-(4-nitrofenil)propiónico (**49**) que se adquirió comercialmente y se trató como al diselenido **48** (Ross, 1923) para producir el ácido

2-(4-aminofenil)propiónico (**50**), y por último con este compuesto se sintetizó el diselenido (**51**), esquema 11.

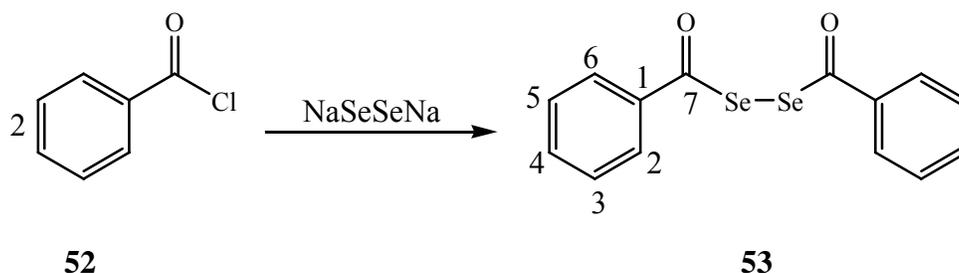


Esquema 11

Es importante mencionar que **49** no fue resuelto, se usó la mezcla recémica. El rendimiento del diselenido **51** fue de 39 % como un sólido café y punto de fusión de 122-124 °C. En RMN ^1H , a 9.1 ppm se observa la señal del hidrógeno del carboxilo. En RMN ^1H a 7.4 ppm de desplazamiento químico están las señales de los protones H-3, H-5 que están adyacentes a H-2, H-6 (7.2 ppm) con una constante de acoplamiento de 8.4 Hz como señales dobles. Los protones H-7 (3.6 ppm) son un cuarteto producido por el acoplamiento con el metilo (H-9, doblete, 1.4 ppm) con una $J = 7.2$ Hz. En DEPT se observa el metino (C-7, 44 ppm) y el metilo (C-9, 17.8 ppm). Como en el anterior diselenido los experimentos COSY y HETCOR corresponden las señales. En espectrometría de masas el ión molecular se observó en m/z 458 que concuerda con el peso molecular. En espectroscopia de infrarrojo se observó la banda ancha centrada en 2982 (-OH) y a 1703 cm^{-1} el pico que corresponde al carbonilo del grupo carboxilo.

3.9. Síntesis del dibenzoildiselenido (**53**).

Aquí se siguió la metodología de Klayman y Griffin (Klayman y colaboradores, 1973), para la preparación del diselenido con borohidruro de sodio en medio acuoso bajo atmósfera de nitrógeno, tomando como materia prima el cloruro de benzoilo (**52**), esquema 12.



Esquema 12

Se produjo un sólido amarillo con un rendimiento del 73 % con un punto fusión de 132-134 °C. En RMN ^1H se observó las señales de H-2, H-6 por estar *orto* al carbonilo tienen su desplazamiento químico a 8 partes por millón. H-4, *para* al carbonilo, aparece su desplazamiento a 7.6 ppm y los protones meta H-3, H-5 tienen su desplazamiento en 7.5 ppm.

El compuesto se cristalizó de cloroformo y se resolvió la estructura. El cristal es monoclinico con parámetros de la celda unitaria: $a = 12.795(2)$, $b = 12.126(2)$, $c = 9.0179(13)$ Å, $\beta = 107.074(6)^\circ$, grupo espacial $P2_1/c$, $Z = 4$ y $R = 0.041$. Ambos grupos fenilos son planos dentro del error experimental. Las longitudes de enlace para C4-C7 y C8-C9 no muestran influencia significativa de conjugación debido a los grupos carbonilo y los anillos aromáticos. El ángulo diedro entre los anillos aromáticos es $87.3(2)^\circ$. El ángulo de torsión, C7-Se1-Se2-C8 es $85.8(3)^\circ$. El ángulo diedro entre el plano C4-C7(O2)-Se1 y C9-C8(O1)-Se2 es $85.6(2)^\circ$, esto mantiene al par de electrones no-apareados del Se en una configuración más estable con el resto de la molécula. Existen dos contactos intramoleculares entre C5...Se1, $3.123(9)$ Å y C10...Se2, $3.128(7)$ Å. El empaquetado en el cristal se mantiene a través de fuerzas de van der Waals.

3.10 MODELADO MOLECULAR. Albúmina de suero humano-Ligantes

Se hicieron los estudios de reconocimiento molecular entre la proteína de transporte albúmina del suero humano (ASH) y los organoselénidos sintetizados. La estructura cristalina y tridimensional del complejo ASH-Miristato se obtuvo del Banco de Datos de Brookhaven (Clave de registro, 1bj5).

Las coordenadas del miristato fueron eliminadas del archivo principal y se analizaron las cavidades I y II de la albúmina de suero humano (ASH) que representan los sitios de transporte de varios fármacos en donde se incluye al ácido acetilsalicílico. Se procedió a colocar las moléculas del ácido acetilsalicílico dentro de las cavidades I y II para determinar con detalle los requerimientos estructurales y energéticos del sistema ácido acetilsalicílico-ASH.

Se optimizaron la geometría y energía de la proteína conteniendo dos moléculas del ácido acetilsalicílico en el vacío empleando el procedimiento del gradiente conjugado parte del módulo del programa de Quanta hasta que la desviación en distancia fuera menor de 0.001\AA . Después se procedió al acoplamiento molecular empleando el programa "O" mediante la superposición de los diferentes organoselenidos sobre la molécula del ácido acetilsalicílico como plantilla, en los dos sitios de reconocimiento I y II de ASH. Las interacciones moleculares (puentes de hidrógeno, interacciones iónicas e hidrofóbicas) entre los ligantes y la proteína fueron optimizadas manualmente y posteriormente optimizadas empleando el programa Quanta.

Para la visualización de las cavidades y de los potenciales electrostáticos sobre la superficie de ASH se empleó el programa GRASP. La figura 11 muestra el acoplamiento 2-(2'-metilalilselenil)benzoico (**19**) en las cavidades I y II de ASH.

Como se puede apreciar las moléculas del ácido se encuentran colocadas en una posición preferente en las cavidades o sitios de transporte.

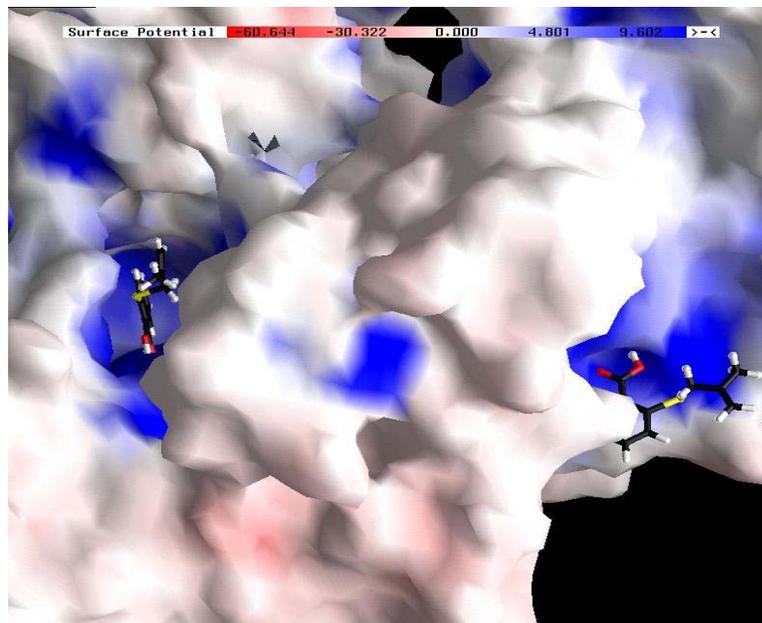


Figura 11. Acoplamiento del 2-(2'-metilalilselenil)benzoico (**19**) en las cavidades I y II de ASH.

Se determinaron las distancias de interacción entre el ligante y ASH expresadas en Å, como se muestra en la Figura 12 y 13.

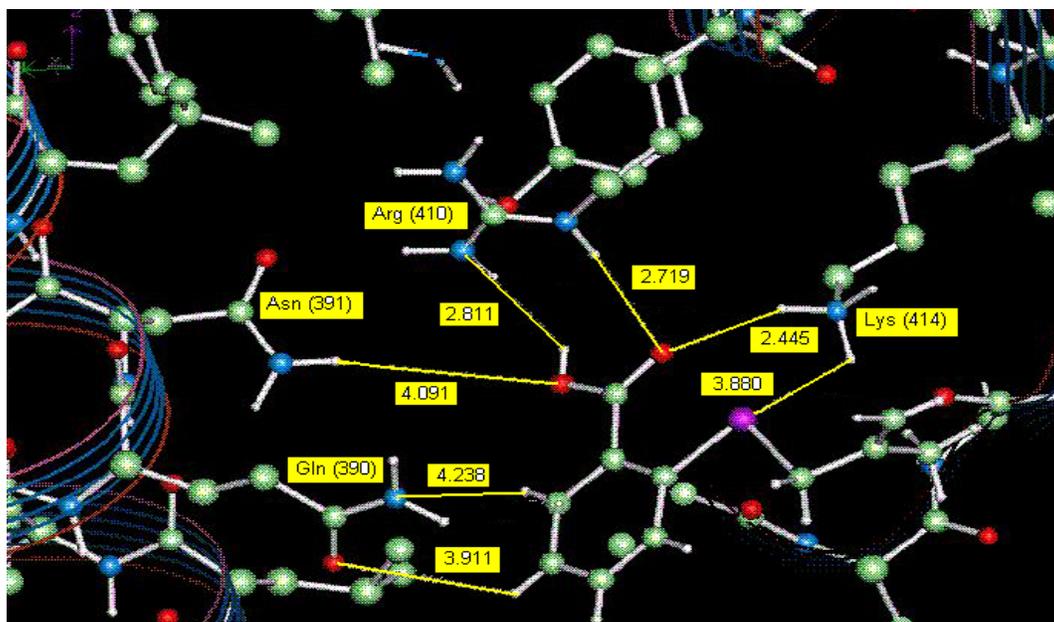


Figura 12. Sitio I y las distancias de interacción del 2-(2'-metilalilselenil)benzoico (**19**) con los residuos de aminoácidos de asparagina, arginina, lisina y glutamina.

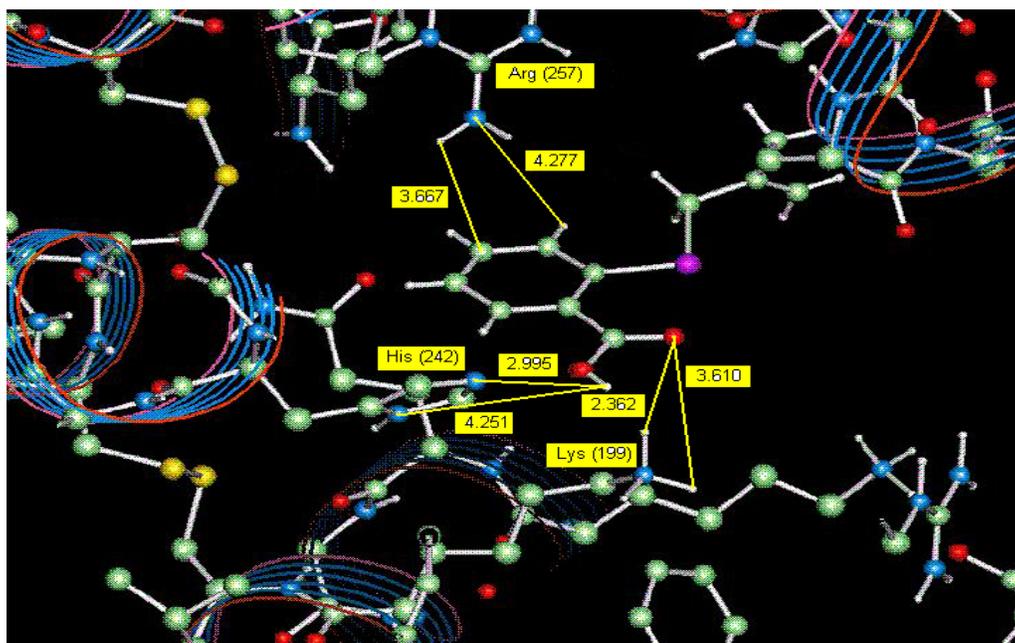


Figura 13. Sitio II y las distancias de interacción de **19** con arginina, histidina y lisina.

3.11. Estudio de la estabilidad conformacional y de energía del sistema albúmina de suero humano (ASH)-ácido 2-(2'-metilalilselenil)benzoico (**19**).

El estudio se inició calculando la energía de la proteína en el vacío. Para el cálculo de la energía total del sistema se utilizó el programa CHARMM y el valor es -36517.3477 Kcal/mol. Las contribuciones individuales son:

Energía de enlace	237.8951 Kcal/mol
Energía de Lennard-Jones	- 4185.8735 Kcal/mol
Energía electrostática	-32569.3691 Kcal/mol
Otras contribuciones	0.0000

Posteriormente se colocaron las dos moléculas del ácido 2-(2'-metilalilselenil)benzoico (**19**) en los sitios I y II de ASH y se optimizó la energía del sistema:

La energía total calculada con el programa CHARMM es -40303.5039 Kcal/mol.

Las contribuciones individuales son:

Energía de enlace	253.5039 Kcal/mol
Energía de Lennard-Jones	- 4505.4702 Kcal/mol
Energía electrostática	- 36052.0312 Kcal/mol
Otras contribuciones	0.0039 Kcal/mol

Como se puede observar la contribución principal a la estabilización del sistema ASH-ligante es la energía electrostática y está de acuerdo con los requerimientos de espacio y de carga del sitio receptor. En los sitios receptores I y II de la ASH tienen espacios que pueden ser ocupados por moléculas de análogos del ácido acetilsalicílico. Así mismo se requiere que las moléculas de los análogos contengan cargas negativas para la estabilización de las cadenas laterales de los residuos de aminoácidos de lisina y arginina de la proteína.

La tabla 10 muestra los valores de energía para los sistemas ASH-organoselenidos en los diferentes análogos en posición *orto*. Cabe mencionar que el complejo ASH-ácido 2-(2'-metilalilselenil)benzoico (**19**) es el arreglo macromolecular de menor energía. Los valores están dados en Kilocalorías.

Tabla 10.

Compuesto	20	21	22	23
Energía total(Kcal/mol)	- 39841.0000	- 39784.4727	- 39301.8633	- 40070.2227
Energía de enlace	257.5129	190.7389	260.2920	296.3355
Energía Lennard-Jones	- 4589.7798	- 4605.7437	- 4603.6289	- 3429.5605
Energía electrostática	- 35510.7305	- 35369.4688	- 34958.5273	- 36936.9961
Otras contribuciones	0.0000	0.0000	0.0000	- 0.0039

Compuesto	24	25	26
Energía total (Kcal/mol)	- 38733.6484	- 39810.6875	- 39724.0352
Energía de enlace	304.0775	251.0227	274.5334
Energía de Lennard-Jones	- 3391.4172	- 4587.1279	- 4581.8965
Energía electrostática	- 35646.3086	- 35474.5820	-35416.6719
Otras contribuciones	0.0000	0.0000	0.0000

En la tabla 11 se muestran los valores correspondientes a los regioisómeros en posición *para* derivados del ácido 4-selenocianatobenzoico (**29**).

Tabla 11.

Compuesto	30	31	32	33
Energía total(Kcal/mol)	- 39592.0391	-39913.5898	- 39677.4023	- 40051.8438
Energía de enlace	248.0299	251.8499	257.9332	246.0353
Energía Lennard-Jones	- 4568.2241	-4083.8196	- 4613.2480	- 4567.9600
Energía electrostática	- 35271.8477	-36081.6211	- 35322.0898	- 35729.9180
Otras contribuciones	0.0000	0.0039	0.0039	- 0.0039

A continuación se presentan las contribuciones de energía para el sistema ASH-ácido 3-(2'-metilalilselenil)benzoico (**43**) único compuesto sintetizado en posición *meta*.

Energía total	- 39513.1797 Kcal/mol
Energía de enlace	175.0890 Kcal/mol
Energía de Lennard-Jones	- 4613.1450 Kcal/mol
Energía electrostática	- 35075.1250 Kcal/mol
Otras contribuciones	0.0000

En la tabla 12 muestra los valores de energía para los sistemas ASH y los derivados de la N,N'-dimetil-4,4'-diseleno-bisbenzamida. (**35**) en donde se cambió el grupo carboxilo por la amida.

Tabla 12.

Compuesto	36	37	38
Energía total (Kcal/mol)	- 35146.2344	- 35079.3047	- 35160.4336
Energía de enlace	155.8849	265.3034	253.8585
Energía de Lennard-Jones	- 4002.3699	- 4023.9131	- 4051.8313
Energía electrostática	- 31299.7480	- 31320.6934	-31362.4590
Otras contribuciones	- 0.0039	- 0.0020	- 0.0020

Compuesto	39	40	41
Energía total (Kcal/mol)	- 31425.2617	- 34889.7266	- 33308.4102
Energía de enlace	802.3271	152.9810	241.2916
Energía de Lennard-Jones	- 3315.4395	- 3996.0007	- 3940.3276
Energía electrostática	- 28912.1484	- 31046.7070	-29609.3750
Otras contribuciones	- 0.0020	0.0000	0.0000

El estudio teórico del sistema ASH-organoselenidos indica:

(i) El grupo carboxilo de los organoselenidos es indispensable para la estabilización complementaria con los residuos de lisina y arginina presentes en los dos sitios I y II de la ASH.

(ii) Los complejos ASH y los ácidos 2-(2'-metilalilselenil)benzoico (**19**), 4-(4'-nitrobencilselenil)benzoico (**33**) y el 3-(2'-metilalilselenil)benzoico (**43**) presentan valores de energía mínimos al compararlos con los derivados amídicos y pueden ser considerados como excelentes candidatos para ser transportados por la ASH y llegar a su sitio o sitios para llevar a cabo su acción biológica.

(iii) La contribución principal en la estabilización del sistema ASH-ligante es la energía electrostática y esta de acuerdo con los requerimientos de espacio y de carga del sitio receptor.

3.12 PRUEBAS BIOLÓGICAS: Efecto anti-inflamatorio

El método usado para el ensayo de efecto anti-inflamatorio de los compuestos de selenio fue bioensayos del granuloma. Fueron usadas ratas hembras adultas Wistar, alojadas y mantenidas en jaulas a temperatura ambiente (22-24 °C) y a una humedad relativa de 50 a 55 %, con ciclos día/noche de 12 X 12 horas. Alimentadas con dietas estándar y agua *ad libitum*. El cuidado y manejo de los animales fue de acuerdo a los procedimientos internacionalmente aceptados por nuestro comité institucional que sigue la recomendación indicada en las Especificaciones en las Técnicas Mexicanas para Producción, Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, 1999).

Los compuestos evaluados farmacológicamente fueron los siguientes:

- Ácido 2-(2'-metilalilselenil)benzoico (19).
- Ácido 2-(prop-2-inilselenil)benzoico (21).
- Ácido 2-(carboximetilselenil)benzoico (23).
- 4-(2-metilalilselenil)-N-metilbenzamida (36).
- 4-(prop-2-inilselenil)-N-metilbenzamida (38).
- 4-(bencilselenil)-N-metilbenzamida (40).

La inflamación fue inducida por la implantación subcutánea de bolitas de algodón de 50 mg (Lee S.J, 1998; Meléndez C.M.E, 2002). Las ratas fueron distribuidas en nueve grupos, dos grupos de control a los cuales se les administró solo el vehículo (al primer grupo, solución de bicarbonato de sodio al 5%, el segundo una pasta de aceite de cacahuate/DMSO), el tercer grupo fue tratado con indometacina (5 mg/kg de peso corporal) y los otros seis grupos se les administró (10 mg/kg de peso corporal) de cada uno de los compuestos de selenio sintetizados (19, 21, 23, 36, 38 y 40). El tratamiento duró 7 días, al final de este período, se retiraron las bolitas de algodón con el granuloma. Los cuales fueron pesados para obtener por diferencia la ganancia de peso, que corresponde al granuloma formado por el proceso antiinflamatorio. Posteriormente las bolitas fueron secadas a 60 °C hasta peso constante, entonces el peso final fue obtenido por diferencia.

La inhibición de formación de tejido granuloso alrededor de las bolitas tratadas con los diferentes compuestos indica la acción anti-inflamatoria local (Lee S.J, 1998; Meléndez C.M.E, 2002; Moura A.C.A, 2005).

De los resultados obtenidos se encontró evidencia de una disminución en el proceso inflamatorio en los grupos tratados con indometacina y tres de los compuestos con selenio **19**, **21** y **23**, con respecto al grupo de control (bicarbonato de sodio), este decremento fue solo estadísticamente significativo para el compuesto **21** ácido 2-(prop-2-inilselenil)benzoico ($p < 0.05$, tabla 13).

Este método para determinar la actividad anti-inflamatoria de los compuestos por el bioensayo del granuloma, se ha usado por otros autores para evaluar especies vegetales o nuevos fármacos (Lee S.J, 1998; Meléndez C.M.E 2002; Moura A.C.A, 2005), fue demostrado que este bioensayo es práctico, barato y fácil en comparación con otros métodos usados en los estudios de actividad anti-inflamatoria (Godoy A.J, 1998; Marchesan M, 1998). Además, el bioensayo del granuloma permite reproducir los resultados.

En este estudio los resultados obtenidos para peso húmedo, seco y final muestra un decremento en el peso de la pellet en los grupos tratados con indometacina y, **21** fue el que mostró mayor efecto anti-inflamatorio. Similar conducta ha sido reportada por otros autores con diferentes compuestos que han mostrado un efecto anti-inflamatorio (Lee S.J, 1998; Meléndez C.M.E, 2002), que sugiere que el compuesto **21**, inhibe la acción inflamatoria inducida en estas series experimentales y que **19** y **23** producen un moderado efecto anti-inflamatorio.

TOXICIDAD AGUDA.

Para determinar la Dosis letal 50% se formaron cuatro grupos de ratones para cada compuesto. La letalidad fue determinada por el método de Red Miuech, registrando la muerte de los animales tratados 7 días a partir de la administración. La cual se realizó *per os* a tres diferentes concentraciones de cada compuesto (150, 300 y 600 mg/Kg de peso corporal) incluyendo un grupo control al cual solo se le administró el vehículo, tabla 14.

A partir de los resultados obtenidos se determinó una dosis letal (LD_{50}) de 600 mg/kg para los compuestos **21** y **36**, cabe mencionar que durante el tratamiento se indujeron efecto tóxico como la ataxia y problemas respiratorios. En los otros compuestos la dosis letal fue superior un 600 mg/kg, tabla 14, y debido a los resultados obtenidos en comparación con los datos reportados en

toxicidad de los agentes, es posible considerar que estos compuestos como ligeramente tóxicos según la clasificación de referencia (Ecobichon D.J, 1992).

Tabla 13. Efecto anti-inflamatorio de compuestos derivados de selenio

Compuesto	Peso húmedo (g)	Peso seco (g)	Peso final (mg)
Indometacina (5 mg/kg b.w.)	0.307 ± 0.014 * (8)	0.072 ± 0.002 * (8)	21.8 ± 2.30 * (8)
Vehículo Control (bicarbonato)	0.473 ± 0.042 (8)	0.100 ± 0.005 (8)	49.5 ± 4.88 (8)
19	0.406 ± 0.027 (7)	0.084 ± 0.003 (7)	32.8 ± 2.25 * (7)
21	0.353 ± 0.016 * (8)	0.081 ± 0.001 * (8)	30.9 ± 2.13 * (8)
23	0.378 ± 0.022 (8)	0.085 ± 0.003 (8)	33.8 ± 3.79 * (8)
Vehículo Control (PO/DMSO)	0.356 ± 0.042 (8)	0.086 ± 0.004 (8)	34.2 ± 0.60 (8)
36	0.369 ± 0.009 (8)	0.087 ± 0.002 (8)	33.2 ± 2.00 (8)
38	0.447 ± 0.030 (7)	0.096 ± 0.005 (7)	41.3 ± 5.67 (7)
40	0.414 ± 0.037 (8)	0.089 ± 0.006 (8)	35.7 ± 4.51 (8)

Promedio ± SD. (Número de animales) en cada grupo experimental.

* p < 0.05 respecto al grupo de control.

PO = Aceite de cacahuete

DMSO= Dimetil sulfóxido

PO / DMSO (990 µL / 10 µL)

Tabla 14. Determinación de LD₅₀ de los compuestos derivados de selenio.

	Dosis (mg/kg)	Animales vivos	Animales muertos	LD₅₀ (mg/kg)
Vehículo Control (bicarbonato)	-	6	0	-
19	150	6	0	> 600
	300	6	0	
	600	6	0	
21	150	6	0	600
	300	6	0	
	600	3	3	
23	150	6	0	> 600
	300	6	0	
	600	6	0	
Vehículo Control (PO/DMSO)	-	6	0	-
36	150	6	0	600
	300	6	0	
	600	3	3	
38	150	6	0	> 600
	300	6	0	
	600	6	0	
40	150	6	0	> 600
	300	6	0	
	600	6	0	

PO = Aceite de cacahuete

DMSO= Dimetil sulfóxido

PO/DMSO (990 µL / 10 µL)

4. CONCLUSIONES

1.- La síntesis del ácido 2-(2'-metilalilselenil)benzoico (**19**) fue la más limpia con respecto a su purificación y formación de subproductos. El compuesto es muy estable comparándolo con su regioisómero *para*, ácido 4-(2'-metilalilselenil)benzoico (**31**) el cual tiene un olor desagradable y menor estabilidad. Sin embargo el *meta*, ácido 3-(2'-metilalilselenil)benzoico (**43**) resultó ser mucho más tóxico e inestable que el anterior, ya que durante su extracción genera un olor demasiado penetrante.

2.- Se sintetizaron otros compuestos que tuvieron como material de partida el dímero en *orto*, 2,2'-carboxidifenil diselenido (**18**). Estos son: 2-(2-metilalilselenil)benzoico (**19**), 2-(alilselenil)benzoico (**20**), 2-(prop-2'-inilselenil)benzoico (**21**), 2-(2'-hidroxietilselenil)benzoico (**22**), 2-(carboximetilselenil)benzoico (**23**), 2-(bencilselenil) benzoico (**24**), 2-(fenacilselenil)benzoico (**25**) y 2-(4'-bromofenacilselenil)benzoico (**26**).

3.- A partir del derivado del selenocianato de potasio en posición *para* (**29**) se sintetizaron los siguientes ácidos: 4-(prop-2'-inilselenil)benzoico (**30**), 4-(2'-metilalilselenil)benzoico (**31**), 4-(4'-metilbencilselenil)benzoico (**32**), Ácido 4-(4'-nitrobencilselenil)benzoico (**33**).

4.- Debido a lo complejo de la purificación de los compuestos con grupos sustituyentes en posición *para* fue difícil, se procedió a sintetizar el diselenido N,N'-dimetil-4,4'-diseleno-bisbenzamida (**35**), que fue la materia prima para la síntesis de los siguiente compuestos: 4-(2'-metilalilselenil)-N-metilbenzamida (**36**), 4-(alilselenil)-N-metilbenzamida (**37**), 4-(prop-2'-inilselenil)-N-metilbenzamida (**38**), 4-(bencilselenil)-N-metilbenzamida (**39**), 4-(4'-metilbencilselenil)-N-metilbenzamida (**40**) y 4-(4'-nitrobencilselenil)-N-metilbenzamida (**41**).

5.- Se realizó el estudio de RMN ^{77}Se de nueve compuestos tomando como referencia la señal debida al difenildiselenido (^{77}Se) la cual se observa a 463.5 ppm. Del compuesto **30** (372 ppm), de **32** (363 ppm), de **33** (387 ppm), **36** (307 ppm), **37** (319 ppm), **38** (365 ppm), **39** (363 ppm), **40** (361 ppm) y **41** (383 ppm). Estas señales están a campo alto (de 387 a 307 ppm) con respecto a la referencia.

6.- También se sintetizaron los siguientes diselenidos: 4,4'-dihidroxi-3,3'-dicarboxidifenil diselenido (**45**), ácido 4, 4'-diselenobisfenilacético.(**48**), ácido 4, 4'-diselenobis(2-fenilpropiónico) (**51**), dibenzoildiselenido (**53**).

7.- Se caracterizaron todos los organoselenidos empleando técnicas espectroscópicas tales como IR, RMN, EM, en algunos casos que se obtuvieron monocristales y se determinó la estructura tridimensional por difracción de rayos X (compuestos: **19**, **21**, **24**, **25** y **53**).

8.- El estudio teórico del mecanismo de transporte en el sistema macromolecular: albúmina de suero humano-ácido 2-(2'-metilalilselenil)benzoico (**19**) muestra la estabilización a través de interacciones hidrofóbicas, hidrofílicas y puentes de hidrógeno Así mismo se visualiza el modo de interacción intermolecular entre el ligante y la proteína.

Además se concluye que es indispensable el grupo carboxilo para que exista una buena unión entre la proteína y el ligante, ya que todos los valores de estos seis compuestos son menores al correspondiente de la albúmina sin ligante.

La contribución principal a la estabilización del sistema ASH-ligando es la energía electrostática y esta de acuerdo con los requerimientos de espacio y de carga del sitio receptor. En los sitios receptores I y II de la ASH tienen espacios que pueden ser ocupados por moléculas de análogos del ácido acetilsalicílico. Asimismo se requiere que las moléculas de los análogos contengan cargas negativas para su estabilización con los grupos cargados positivamente (lisina y arginina e histidina) de la proteína.

9.- Se determinó la actividad anti-inflamatoria de los compuestos **19**, **21**, **23**, **36**, **38** y **40** en ratas Wistar por el método de bioensayo del granuloma en el que resultó con mayor actividad el ácido orto propargilselenilbenzoico (**21**) con una LD₅₀ de 600 mg/Kg.

5. SECCION EXPERIMENTAL

GENERALIDADES

La purificación de productos se llevó a cabo en cromatografía en columna empacadas de gel de sílice 70-230 de Merck.

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Electrothermal y no fueron corregidos.

Los espectros de **IR** se realizaron en un equipo Nicolet FT-55X o Perkin Elmer 283-B en soporte de KBr o en disolución en CHCl_3 .

La EM fue obtenida en un espectrómetro de masas JEOL modelo JMS-AX505HA, empleando como técnicas de ionización el impacto electrónico a 70 eV.

Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y ^{77}Se se realizaron en equipos Bruker Avance de 300 MHz y Unity Varian de 300 MHz; empleando TMS como referencia interna y difenildiselenido disuelto en cloroformo deuterado como referencia externa. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. La multiplicidad de las señales en RMN ^1H se indican con las siguientes abreviaturas: s = simple, d = doble, t = triple, m = múltiple.

Los análisis de difracción de rayos X se realizaron con un difractómetro automático Nicolet P3F, empleando radiación monocromática de cobre y cristal de grafito.

1.- Síntesis del diácido 2,2'-carboxidifenil diselenido (**18**).

En un matraz de 50 ml se agregaron 3 gramos del ácido o-aminobenzoico (21.24 mmol), 15 ml de agua destilada y 4.4 ml de HCl concentrado, con agitación. Se bajó la temperatura en un baño de hielo entre 0 a 5 °C. Se agregó una solución de 1.455 gramos (21.1 mmol) de NaNO₂ en 5 ml de agua. Después de 30 minutos se agregó a una solución de: 1 gramo de NaOH (25 mmol) en un matraz de 100 ml se agregó 20 ml de agua más 1.86 gramos (12.06 mmol) de rongalita (formaldehído sulfoxilato de sodio di-hidratado) y 1.905 gramos (24.1 mmol) de selenio, con agitación. Después se adicionó 1.46 gramos (36.5 mmol) de NaOH en 10 ml de agua. Después que terminó la adición de la primera solución a la segunda, se dejó (tapada) agitando por 30 minutos. Se agregó 0.5 gramos de carbón activado, se agitó y se filtró. El rendimiento fue de 3.89 gramos (88.82%) de un sólido café con punto de fusión 290- 292 °C.

2.- Síntesis del ácido 2-(2'-metilalilselenil)benzoico, (**19**).

En un matraz de 100 mililitros con 2.5 gramos (6.25 mmol) del diselenido (**18**) en 40 ml de agua, se ajustó con NaOH 1 N a pH de 9 a 10 y se agregó 10 ml de etanol. Bajo nitrógeno se agregó 1.25 gramos de NaBH₄. Cuando cesó la efervescencia, se agregó 1.5 ml (15 mmol) de 3-cloro-2-metilpropeno. Después de 12 horas de reacción se agregaron 30 ml de agua y HCl diluido donde precipitó un sólido verde claro. Se filtró y se secó, el rendimiento fue de 2.3 gramos (78.43 %). P.F = 133- 135 °C.

RMN ¹H (CHCl₃ + DMSO): δ (ppm) 8.15 (1H) H-6, 7.5 (1H) H-3, 7.4 (1H) H-4, 7.25 (1H) H-5, 5.1 (1H, d) H-3'a, 4.95 (1H, d) H-3'b, 3.6 (2H, -CH₂, s) H-1', 1.93 (3H, -CH₃, s) H-4'.

RMN ¹³C (CHCl₃ + DMSO): δ (ppm) 172 (C-7, -COOH), 140.8 (C-2'), 139.8 (C-1), 133.3 (C-4), 132.6 (C-6), 128.3 (C-3), 127.3 (C-2), 124.6 (C-5), 114.5 (C-3'), 33.2 (C-1'), 22.3 (C-4').

EM (70 eV): 256 (M⁺, 29), 201 (100), 156 (9), 145 (6), 117 (5), 117 (6), 55 (33).

IR (KBr): (√, cm⁻¹) 3078.5, 2969.3, 1671.8, 1461, 1374.4, 989.6.

3.- Síntesis del ácido 2-(2'-alilselenil)benzoico (**20**).

En un matraz de 25 mililitros se adicionaron 250 miligramos (0.625 mmol) del diselenido (**18**) en 4 ml de agua y 1 ml de etanol, con agitación. Bajo una atmósfera de nitrógeno se adicionó 125 mg (3.3 mmol) de NaBH₄ sólido. Después de 30 minutos se adicionó 0.21 ml (2.29 mmol) de

bromuro de alilo. Se dejó reaccionar 12 horas. En un vaso de precipitados, se adicionó HCl diluido y 20 ml de agua. Se filtró al vacío y se lavó (cinco veces con agua). Se disolvió en CHCl_3 y se agregó 50 mg de carbón activado y se filtro. Se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente. El rendimiento fue de 153 miligramos (53.79 %) como un sólido color naranja, P.F = 136-138 °C.

RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) 8.15 (1H) H-6, 7.46 (1H) H-3, 7.45 (1H) H-4, 7.25 (1H) H-5, 6 (1H, m) H-2', 5.3 (1H, m) Ha-3', 5.15 (1H, m) Hb-3', 3.6 (2H, $-\text{CH}_2$, m) H-1'.

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ (ppm) 172.1 (C-7, $-\text{COOH}$), 139.1 (C-1), 133.3 (C-4), 133.188 (C-2'), 132.698 (C-6), 128.137 (C-3), 127.3 (C-2), 124.724 (C-5), 118.34 (C-3'), 28.2 (C-1').

EM (70 eV): 242 (M^+ , 22), 201 (100), 156 (7), 145 (6.8), 117 (3.7), 77 (3.7), 41 (11.8).

IR (KBr): (ν , cm^{-1}) 3050, 3003, 2879.6, 1672.8, 1463.2, 1312, 918.8.

4.- Síntesis del ácido 2-(prop-2'-inilselenil)benzoico (**21**).

En un matraz de 25 mililitros se adicionaron 250 miligramos (0.625 mmol) del diselenido (**18**) en 40 ml de etanol, con agitación, bajo una atmósfera de nitrógeno se adicionó 125 mg (3.3 mmol) de NaBH_4 sólido (en partes). Después de 30 minutos se adicionó 0.25 ml (2.3 mmol) de bromuro de propargilo. Se dejó reaccionar 12 horas. En un vaso de precipitados se le adicionó 200 ml de agua y HCl diluido. Se filtró al vacío y se lavó (cinco veces con agua). Se disolvió en CHCl_3 y se agregó 50 mg de carbón activado y se filtro. Se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente. El rendimiento fue de 200 miligramos (67 %), como un sólido amarillo, P. F. = 183-185 °C.

RMN ^1H (DMSO): δ (ppm) 13.4 (1H, COOH) H-7, 8.5 (1H) H-6, 8.1 (1H) H-3, 8 (1H) H-4, 7.8 (1H) H-5, 4.1 (2H, d, CH_2) H-1', 3.4 (1H, dd) H-3'.

RMN ^{13}C (CDCl_3): (ppm) 168.3 (C-7, $-\text{COOH}$), 137.5 (C-1), 132.8 (C-4), 131.5 (C-6), 128.4 (C-2), 127.8 (C-3), 124.9 (C-5), 81.2 (C-2'), 72.9 (C-3'), 9.3 (C-1').

EM (70 eV). (ν , cm^{-1}) 240(M^+ , 20), 210(100), 184(9.4), 156 (13), 105 (8), 77 (11).

5.- Síntesis del ácido 2-(2'-hidroxietilselenil)benzoico (**22**).

En un matraz de 25 mililitros se adicionó 250 miligramos (0.625 mmol) del 2,2'-carboxidifenil diselenido (**18**) en 4 ml de agua y con agitación, se ajustó a pH entre 9 y 10 con NaOH 1 N. Bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 80 mg (2.1 mmol) de NaBH_4 sólido.

Después de 30 minutos se adicionó 0.15 ml (1.64 mmol) de 2-cloroetanol. Después de 12 horas de reacción, se adicionó HCl diluido y 10 ml de agua. Se filtró y la solución se extrajo con CHCl₃, se agregó 50 mg de carbón activado y se filtró. A la solución se agregó Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El rendimiento fue de 100 miligramos (32.65 %) como un sólido color naranja. P.F = 116-118 °C.

RMN ¹H (DMSO): δ (ppm) 8.04 (1H) H-6, 7.5 (1H) H-3, 7.4 (1H) H-4, 7.2 (1H) H-5, 6.2 (1H) OH, 3.9 (2H, t, -CH₂) H-2', 3.08 (2H, t, -CH₂) H-1'.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ (ppm) 168.5 (C-7, -COOH), 136.2 (C-2), 132.2 (C-4), 131.8 (C-6), 129.2 (C-2), 127.4 (C-3), 124.3 (C-5), 60.6 (C-2'), 27.4 (C-1').

EM (70 eV): 246 (M⁺, 83), 228 (64.6), 184 (100), 156 (33), 105 (42), 77 (22), 45 (18).

IR (KBr): (ν, cm⁻¹) 3287, 3060, 2924, 1675, 1462, 1412, 1053.

6.- Síntesis del ácido 2-(carboximetilselenil)benzoico (**23**).

En un matraz de 25 mililitros se adicionaron 300 miligramos (0.75 mmol) del diselenido (**18**) en 10 ml de agua y con agitación, se ajustó a pH entre 9 y 10 con NaOH 1 N y se agregó 210 mg de Na₂CO₃ sólido y bajo una atmósfera de nitrógeno se adicionó 180 mg (2.1 mmol) de NaBH₄ sólido. Después de 30 minutos se adicionó 170 mg (1.8 mmol) de ácido cloroacético. Después de 12 horas de reacción, se agregó HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo, se agregó 50 mg de carbón activado y se filtró. A la solución se agregó Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente. El rendimiento fue de 370 miligramos (95 %) como un sólido café, con punto de fusión de 232-234 °C.

RMN ¹H (DMSO): δ (ppm) 8 (1H) H-6, 7.6 (1H) H-3, 7.5 (1H) H-4, 7.3 (1H) H-5, 3.6 (2H, CH₂, s) H-1'.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ (ppm) 172 (C-2', COOH), 168 (C-7, -COOH), 136.9 (C-1), 132.8 (C-4), 131.3 (C-6), 128.4 (C-2), 128.1 (C-3), 124.9 (C-5), 25.8 (C-1').

EM (70 eV): 260 (M⁺, 37), 242 (12), 214 (2), 201 (100), 184 (7), 156 (7), 105 (9), 77 (6).

IR (KBr): (ν, cm⁻¹) 3065, 2925, 1671, 1461.

7.- Síntesis del ácido 2-(bencilselenil)benzoico (**24**).

En un matraz de 100 mililitros se adicionaron 250 miligramos (0.625 mmol) del diselenido **18** en 40 ml de etanol absoluto y con agitación. Se agregó 190 mg (4.75 mmol) de

NaOH sólido. Bajo nitrógeno se adicionó 130 miligramos (3.44 mmol) de NaBH₄ sólido. Después de 30 minutos se adicionó 0.23 ml (2 mmol) de cloruro de bencilo. Se dejó reaccionar por 12 horas. En un vaso de precipitados, se adicionó HCl diluido y 180 ml de agua. Se filtró al vacío lavando cinco veces con agua). Se disolvió en CHCl₃ y se agregó 50 mg de carbón activado y se filtró. Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El rendimiento fue de 300 miligramos (82.46 %) como un sólido amarillo (figura 30). P.F = 202-204 °C

RMN ¹H (DMSO): δ (ppm) 8 (1) H-6, 7.6 (1H) H-3, 7.5 (1H) H-4, 7.4 (1H) H-5, 7.3 (2H) H-3' H-5', 7.3 (1H) H-4', 7.25 (2H) H-2' H-6', 4.2 (2H, -CH₂, s) H-7'a H-7'b.

RMN ¹³C (DMSO): δ (ppm) 167.9 (C-7, -COOH), 138.5 (C-1'), 137.449 (C-1), 132.789 (C-4'), 131.373 (C-6), 129.2 (C-3', C-5'), 128.465 (C-4'), 128.212 (C-2), 128.059 (C-3), 126.751 (C-5), 124.776 (C-2', C-6'), 28.743 (C-7').

EM (70 eV): 292 (M⁺, 23), 201 (11), 156 (1.5), 91 (100), 65 (8.5).

IR (KBr): (ν, cm⁻¹) 3057, 2929, 1669, 1415, 889.

8.- Síntesis del ácido 2-(fenacilselenil)benzoico (**25**).

Se agregó en un matraz de 100 mililitros 250 miligramos (0.625 mmol) del diselenido **18** en 25 ml de etanol absoluto y con agitación. Se adicionó bajo nitrógeno 153 miligramos (4.05 mmol) de NaBH₄ sólido. Después de 30 minutos se adicionó 9 ml de acetona (para eliminar el exceso de NaBH₄), se dejó reaccionar 15 minutos y se agregó 224 miligramos (1.125 mmol) de bromoacetofenona. Después de 12 horas de reacción a temperatura ambiente, en un vaso de precipitados, se adicionó HCl diluido y 180 ml de agua. Se filtró al vacío lavando (cinco veces con agua). Se disolvió en CHCl₃ y se agregó 50 mg de carbón activado y se filtró. Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El rendimiento fue de 230 miligramos (57.50 %) como un sólido amarillo, P.F = 176-178 °C.

RMN ¹H (CDCl₃ + DMSO): δ (ppm) 7.96 (1H) H-6, 7.92 (2) H-2' H-6', 7.67 (1H) H-3, 7.48 (1H) H-4', 7.4 (1H) H-4, 7.38 (2H) H-3' H-5', 7.17 (1H) H-5, 4.17 (2H, -CH₂, s) H-8'.

RMN ¹³C (CDCl₃ + DMSO): δ (ppm) 195.3 (C-7', C=O), 168.3 (C-7, -COOH), 136.8 (C-1'), 135.1 (C-1), 132.9 (C-4'), 132.4 (C-4), 131.4 (C-6), 128.2 (C-2, C-2', C-3', C-5', C-6'), 127.4 (C-3), 124.6 (C-5), 29.3 (C-8').

9.- Síntesis del Ácido 2-(4'-bromofenacilselenil)benzoico (**26**).

Para la síntesis de este compuesto se hizo lo mismo que para el ácido 2-(fenacilselenil)benzoico (**25**). La diferencia fue que aquí se usó ácido acético en lugar de usar HCl diluido.

RMN ¹H (DMSO): δ 8 (ppm) (1H) H-6, 7.52 (2H) H-2' H-6', 7.7 (1H) H-3, 7.68 (1H) H-3' H-5', 7.49 (1H) H-4, 7.3 (1H) H-5, 4.4 (2H, CH₂, s) H-8'.

RMN ¹³C (DMSO): δ (ppm) 197 (C-7', C=O), 168.3 (C-7, -COOH), 136.4 (C-1'), 135.1 (C-1), 133.4 (C-4), 131.6 (C-3), 131.4 (C-6), 130.5 (C-2', C-6'), 129.4 (C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 126.4 (C-5), 125.2 (C-2), 29.3 (C-8').

EM (70 eV): 398 (M⁺, 14), 381 (11), 300 (32), 184 (26), 183 (100), 156 (14), 155 (22), 104 (5), 76 (12).

IR (KBr): (ν, cm⁻¹) 3002, 1917, 1699, 1665, 1466, 1426.

10.- Síntesis del 4,4'-carboxidifenil diselenido (**28**).

En un matraz de 50 ml se agregaron 5 gramos del ácido p-aminobenzoico (36.5 mmol), 50 ml de agua destilada y 7.3 ml de HCl concentrado, con agitación. En un baño de hielo entre 0 a 5 °C se agregó una solución de 3.02 gramos (43.8 mmol) de NaNO₂ en 15 ml de agua. Después de 30 minutos se agregó 1 gramo (16.7 mmol) de urea sólida (Para eliminar el exceso de NaNO₂). Después se agregó a una solución de:

1.62 gramos de NaOH (40.5 mmol) en un matraz de 250 ml se agregó 20 ml de agua más 3.1 gramos (20.1 mmol) de rongalita (formaldehído sulfoxilato de sodio di-hidratado), después se adicionó 3.2 gramos (40.5 mmol) de selenio, con agitación. Y finalmente se adicionó 2.23 gramos (55.8 mmol) de NaOH en 20 ml de agua.

Cuando se terminó la adición de la primera solución a la segunda, se dejó agitando por 30 minutos. Se agregó 0.7 gramos de carbón activado, se agitó y se filtró. El rendimiento fue de 4 gramos (91 %) de un sólido café (figura 23). P.F = 296-298 °C.

11.- Síntesis del ácido 4-selenocianatobenzoico (**29**).

Se mezclaron 1 gramo (7.3 mmol) del ácido 4-aminobenzoico en 10 mililitros de agua destilada más 1.5 ml de HCl concentrado en un matraz de 50 ml, con agitación. Se enfría con un

baño de hielo entre 0 - 5 °C. Se adicionó 480 miligramos de NaNO₂ en 6 ml de agua. Se incremento el pH de esta solución a 5 con acetato de sodio al 30 %. Esta solución se agregó a una disolución de 12 ml de agua y 1.055 gramos (7.3 mmol) de KSeCN a 50 °C en un baño de agua. Se dejó reaccionar por 12 horas más a temperatura ambiente. Se formó un precipitado amarillo, se filtró al vacío y se lavo cinco veces con agua. El rendimiento fue de 1 gramo (60.61 %) como un sólido de color naranja. Este procedimiento se hizo en una campana y con equipo de protección. Producto oloroso y tóxico por lo que este compuesto se uso directamente.

12.- Ácido 4-(prop-2'-inilselenil)benzoico (**30**)

A 226 mg (1 mmol) de **29** en 7 ml de etanol más 7 ml de agua se agregó 150 mg de NaBH₄ sólido en partes. 30 minutos después se agregó 0.17 ml de bromuro de propargilo, todo a temperatura ambiente. 12 horas después se adicionó 100 ml de agua, ácido acético y se filtró. Se disolvió en cloroformo, carbón activado y se filtró. El producto se pasó a través de placa preparativa de silica gel. El rendimiento fue de 50 mg (23%) de un sólido amarillo con punto de fusión 129-131 °C.

RMN ¹H (DMSO): δ (ppm) 12.9 (1H, COOH) H-7, 7.8 (2H, d) H-2 H-6, 7.6 (2H, d) H-3 H-5, 3.8 (2H, d) H-1', 3.1 (1H, t) H-3.

RMN ¹³C (DMSO): δ (ppm) 1668(C-7, COOH), 136.6 (C-4), 130.1 (C-3, C-5), 129.9 (C-1), 129.6 (C-2, C-6), 80.8 (C-2'), 74 (C-3'), 11.1 (C-1').

EM (70 eV): (ν, cm⁻¹) 223 (M⁺, 61), 195 (100), 184 (12), 156 (14), 119 (6), 115 (50), 77 (13), 39 (17).

13.- Síntesis del 4-(2'-metilalilselenil)benzoico (**31**).

En un matraz de 100 mililitros se agregó 460 miligramos (2 mmol) del ácido 4-selenocianatobenzoico (**29**) en 25 ml de etanol y 5 ml de agua, con agitación. Bajo nitrógeno y a temperatura ambiente se agregó en porciones 150 miligramos (3.97 mmol) de NaBH₄ sólido. Después de 30 minutos se adicionó 0.3 ml (3 mmol) de 3-cloro-2-metilpropeno. Se dejó agitando por 12 horas. Se agregó, en un vaso de precipitados, 150 ml de agua y HCl diluido. Se filtró al vacío lavando (cinco veces con agua) y se secó. El rendimiento fue de 430 miligramos (82.85 %) como un sólido amarillo con punto de fusión de 101-103 °C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) 8 (2H, d) H-2 H-6, 7.6 (2H, d) H-3 H-5, 4.92 (2H, (-CH₂, m) H-3', 3.8 (2H, -CH₂, d) H-1', 1.95 (1H, -CH₃, dd) H-4'.

RMN ¹³C (CDCl₃): δ (ppm) 171.8 (C-7, -COOH), 141 (C-2'), 139.6 (C-4), 131.4 (C-2, C-6), 130.4 (C-3, C-5), 127 (C-1), 114.2 (C-3'), 35.1 (C-1'), 21.4 (C-4').

EM (70 eV): 256 (M⁺, 74.5), 201 (8), 184 (12.4), 156 (6.8), 131 (15), 117 (3), 77 (6.2), 55 (100), 39 (11), 29 (15.5).

IR (KBr): (ν, cm⁻¹) 3030, 2977, 1939, 1682.9, 1423, 1371, 903.

14.- Síntesis del ácido 4-(4'-metilbencilseleñil)benzoico (**32**).

En un matraz de 50 ml se agregó 227 mg (1mmol) del compuesto **29** en 20 ml de etanol y 4 ml de agua, con agitación, se adicionó en pequeñas porciones 116 mg de NaBH₄ (3 mmol). 30 minutos después se adicionó 0.16 ml (1.3 mmol) de cloruro de p-metilbencilo. 12 horas después se agregó 100 ml de agua y ácido acético. Se filtró y lavó con agua. El precipitado se disolvió en metanol, carbón activado y se filtró. Se evaporó el disolvente y secó al vacío. El rendimiento fue de 200 mg (65.06 %) de un sólido amarillo con un punto de fusión de 190 °C, con descomposición.

RMN ¹H (DMSO): δ (ppm) 7.8 (2H) H-2 H-6, 7.5 (2H)H-3 H-5, 7.2 (2H) H-2', H-6', 7 (2H) H-3', H-5', 4.3 (2H, CH₂, s) H-7', 2.2 (3H, CH₃, s)H-8'.

RMN ¹³C (DMSO): δ (ppm) 167 (C-7, -COOH), 137.7 (C-4), 136 (C-4'), 135.7 (C-1'), 134.8 (C-1), 130.2 (C-3, C-5), 129.7 (C-2, C-6), 128.9 (C-2', C-6'), 128.7 (C-3', C-5'), 20.7 (C-7'), 20.5 (C-8', CH₃).

EM (eV): 306 (M⁺, 5), 201 (2), 184 (0.6), 156 (0.9), 105 (100), 77 (6), 51 (1).

IR (KBr): (ν, cm⁻¹) 3020, 1975, 1681, 1420.

15.- Síntesis ácido 4-(4'-nitrobencilseleñil)benzoico (**33**).

La síntesis fue igual a la del anterior compuesto (**32**). Fue un sólido amarillo con un punto de fusión de 210 °C (descomposición). Con un 38 % de rendimiento.

RMN ¹H (DMSO): δ (ppm) 13 (1H, COOH), 8.1 (2H) H-3' H-5', 7.8 (2H) H-2 H-6, 7.54 (2H) H-2' H-6', 7.52 (2H) H-3 H-5, 4.4 (2H, CH₂, s) H-7'.

RMN ¹³C (DMSO): δ (ppm) 166.8 (C-7', COOH), 146.8 (C-4'), 146.2 (C-1'), 136.2 (C-4), 135.7 (C-1), 130.8 (C-3, C-5), 129.8 (C-2, C-6), 129.7 (C-2', C-6'), 123.3 (C-3', C-5'), 29 (C-7', CH₂).

EM (eV): 337 (M^+ , 45), 320 (14), 210 (6), 184 (4), 156 (4), 136 (100), 120 (21), 106 (30), 90 (23).

IR (KBr): (ν , cm^{-1}) 3010, 2983, 1682, 1515, 1345.

16.- Síntesis de N,N'-dimetil-4,4'-diseleno-bisbenzamida (**35**).

En un matraz de 250 ml se adicionó 5 gramos de 4,4'-carboxidifenil diselenido (**28**), 150 ml de metanol y 1.25 ml de H_2SO_4 concentrado y se reflujo por 6 horas. Después se evaporó el disolvente, se agregó agua y NaHCO_3 a pH neutro y se extrajo con acetato de etilo (4.96 g). El ester metílico se hizo reacciona con 5.9 ml (69 mmol) de metilamina en 100 ml de metanol, después se agregó 1.5 g de KOH sólido. Se dejó reaccionar con agitación por 12 horas a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente al vacío, se agregó agua y se filtró. Se disolvió en metanol, carbón activado y se filtró. Se evaporó a sequedad. Fue un sólido (4 g) con punto de fusión de 196-198 °C.

17.- Esta técnica es básicamente la misma para la síntesis de 4-(2'-metilalilselenil)-N-metilbenzamida (**36**), 4-(alilselenil)-N-metilbenzamida (**37**), 4-(prop-2'-inilselenil)-N-metilbenzamida (**38**), 4-(4'-nitrobencilselenil)-N-metilbenzamida (**39**), 4-(bencilselenil)-N-metilbenzamida y 4-(4'-metilbencilselenil)-N-metilbenzamida (**41**).

En un matraz de 50 ml se adicionó 213 mg (0.5 mmol) de N,N'-dimetil-4,4'-diseleno-bisbenzamida (**35**) en 10 ml de etanol, 10 ml de agua y se agregó bajo atmósfera de nitrógeno 114 mg (3 mmol) de NaBH_4 en partes. Después de 30 minutos se agregó 1 mmol de haluro de alquilo. Se dejó reaccionar por tres horas a temperatura ambiente. Se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo, carbón activado y se filtró. Se evaporó el disolvente a sequedad y se pasó por cromatografía en columna con sílica gel usando hexano/acetato de etilo (7 / 3).

4-(2'-metilalilselenil)-N-metilbenzamida (**36**).

Se obtuvo un sólido blanco con punto de fusión de 80-82 °C con un rendimiento del 79 %. RMN ^1H (DMSO): δ (ppm) 8.4 (1H, N-H, q) H-8, 7.7 (2H, d) H-2 H-6, 7.5 (2H, d) H-3 H-5, 4.7 (2H, CH_2 , m) H-3', 3.7 (2H, CH_2 , m) H-1', 2.7 (3H, d) H-9, 1.8 (3H, m) H-4'.

RMN ^{13}C (DMSO): δ (ppm) 166 (C-7, C=O), 141.2 (C-2'), 134.4 (C-1), 132.6 (C-4), 131 (C-3, C-5), 127.5 (C-2, C-6), 113.7 (C-3), 34 (C-1'), 26.1 (C-9), 21 (C-4').

EM (eV): 269 (M^+ , 94), 239 (20), 214 (6), 184 (60), 156 (20), 77 (4), 58 (11), 55 (100).

IR (KBr): (ν , cm^{-1}) 3319, 3080, 2965, 1629, 1545, 906.

4-(alilselenil)-N-metilbenzamida (**37**).

Este compuesto fue un sólido blanco con punto de fusión de 84-86 °C y un rendimiento del 62 %.

RMN ^1H (DMSO): δ (ppm) 8.4 (1H, N-H, m) H-8, 7.7 (2H) H-2 H-6, 7.5 (2H) H-3 H-5, 5.9 (1H, m) H-2', 5.1 (1H, m) H-3'b, 4.95 (1H, m) H-3'a, 3.7 (2H, CH_2 , m) H-1', 2.7 (3H, d) H-9.

RMN ^{13}C (DMSO): δ (ppm) 166 (C-7, C=O), 134.2 (C-1), 134.1 (C-4), 132.4 (C-2'), 130.6 (C-3, C-5), 127.5 (C-2, C-6), 117.3 (C-3'), 28.8 (C-1'), 26.1 (C-9).

EM (eV): 255 (M^+ , 100), 225 (43), 198 (10), 184 (81), 156 (26), 134 (13), 105 (3), 77 (5), 58 (30), 41 (4).

IR (KBr): (ν , cm^{-1}) 3301, 3083, 3050, 2954, 1629, 1555, 1486, 908.

4-(prop-2'-inilselenil)-N-metilbenzamida (**38**).

El producto fue un sólido blanco con punto de fusión de 110-112 °C, con un rendimiento del 64 %.

RMN ^1H (DMSO): δ (ppm) 8.4 (1H, N-H, m) H-8, 7.7 (2H) H-2 H-6, 7.6 (2H) H-3 H-5, 3.8 (2H, d) H-1', 3.1 (1H, t) H-3', 2.8 (3H, d) H-9.

RMN ^{13}C (DMSO): δ (ppm) 166.1 (C-7, C=O), 133.9 (C-1), 132.8 (C-4), 130.3 (C-3, C-5), 127.6 (C-2, C-6), 81 (C-2'), 74 (C-3'), 26.2 (C-9), 10.9 (C-1').

EM (eV): 253 (M^+ , 66), 223 (69), 195 (57), 184 (100), 156 (40), 115 (44), 105 (4), 77 (5), 58 (21), 39 (9).

IR (KBr): (ν , cm^{-1}) 3332, 3278, 3045, 1637, 1548, 1485, 654.

4-(4'-nitrobencilselenil)-N-metilbenzamida (**39**).

El rendimiento fue de 21 % como un sólido amarillo con un punto de fusión de 186-188 °C.

RMN ^1H (DMSO): δ (ppm) 8.4 (1H, N-H, m) H-8, 8.1 (2H, d) H-3' H-5', 7.7 (2H, d) H-2 H-6, 7.5 (4H) H-2', H-6' H-3 H-5, 4.4 (2H, CH_2 , s) H-7', 2.7 (3H, d) H-9.

RMN ^{13}C (DMSO): δ (ppm) 165.9 (C-7, C=O), 147.2 (C-4'), 146.2 (C-1'), 133.4 (C-1), 132.9 (C-4), 131.2 (C-3, C-5), 129.9 (C-2', C-6'), 127.7 (C-2, C-6), 123.4 (C-3', C-5'), 28.9 (C-7'), 26.1 (C-9).

EM (eV): 350 (M^+ , 100), 320 (11), 293 (8), 214 (7), 184 (61), 156 (19), 136 (94), 120 (43), 106 (43), 90 (34), 58 (7).

IR (KBr): (ν , cm^{-1}) 3318, 3079, 2942, 1625, 1546, 1485, 1348.

4-(bencilselenil)-N-metilbenzamida (**40**).

El rendimiento fue de 74 % como un sólido blanco con un punto de fusión de 154-156 °C.

RMN ^1H (DMSO): δ (ppm) 8.4 (1H, N-H, m) H-8, 7.7 (2H) H-2 H-6, 7.5 (2H) H-3 H-5, 7.3 (2H) H-3', H-5', 7.2 (2H) H-2', H-6', 7.17 (1H) H-4', 4.3 (2H, CH_2 , s) H-7', 2.7 (3H, d) H-9.

RMN ^{13}C (DMSO): δ (ppm) 166 (C-7, C=O), 138.2 (C-1'), 134.7 (C-1), 132.5 (C-4), 130.6 (C-3, C-5), 128.9 (C-3', C-5'), 128.4 (C-2', C-6'), 127.7 (C-2, C-6), 126.7 (C-4'), 30 (C-7'), 26.2 (C-9).

EM (eV): 305 (M^+ , 38), 275 (2), 247 (0.6), 214 (3), 184 (11), 156 (6), 105 (1), 91 (100), 77 (2), 65 (14), 58 (2).

IR (KBr): (ν , cm^{-1}) 3325, 3030, 2935, 1628, 1540, 1486.

4-(4'-metilbencilselenil)-N-metilbenzamida (**41**).

El rendimiento fue de 77 % como un sólido blanco con un punto de fusión de 180-182 °C.

RMN ^1H (DMSO): δ (ppm) 8.4 (1H, N-H, m) H-8, 7.7 (2H, d) H-2 H-6, 7.5 (2H, d) H-3 H-5, 7.2 (2H) H-2', H-6', 7 (2H, d) H-3', H-5', 4.2 (2H, CH_2 s) H-7', 2.8 (3H, d) H-9, 2.2 (3H) H-8'.

RMN ^{13}C (DMSO): δ (ppm) 166 (C-7, C=O), 135.9 (C-4'), 135 (C-1'), 134.9 (C-1), 132.4 (C-4), 130.4 (C-3, C-5), 128.8 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3', C-5'), 126.7 (C-2, C-6), 29.8 (C-7'), 26.1 (C-9), 20.5 (C-8').

EM (eV): 319 (M^+ , 11), 289 (1), 214 (3), 184 (5), 156 (3), 105 (100), 77 (7), 58 (1).

IR (KBr): (ν , cm^{-1}) 3328, 3027, 2928, 1907, 1627, 1543, 1485.

18.- Síntesis del ácido 3-selenocianatobenzoico (**42**).

Se mezclaron 1 gramo (7.3 mmol) del ácido 3-aminobenzoico en 10 mililitros de agua destilada más 1.5 ml de HCl concentrado en un matraz de 50 ml, con agitación. Se enfrió con

baño de hielo entre 0 - 5 °C y se adicionó 470 miligramos de NaNO₂ en 6 ml de agua. Después se incremento el pH de la solución a 5 con acetato de sodio al 30 %. Esta solución se agregó a una disolución de 12 ml de agua y 1 gramo (6.94 mmol) de KSeCN a temperatura ambiente. Se dejó reaccionar por 12 horas. Se extrajo con acetato de etilo (tres veces), se filtró, se secó y se evaporó el disolvente. El rendimiento fue de 0.7 gramos (45.46 %) de un sólido color naranja. Nota: Es importante mencionar que toda esta metodología se debe de realizar con sistemas de eliminación de gases eficientes y con utensilios de protección ya que los subproductos y productos de las reacciones son tóxicos y de mal olor. Este producto se utilizó directamente.

19.- Síntesis del ácido 3-(2'-metilalilselenil)benzoico (**43**).

En un matraz de 50 mililitros con 250 miligramos (1.1 mmol) del ácido 3-selenocianatobenzoico (**42**) en 7 ml de agua y con agitación, se ajustó con NaOH 1 N a pH entre 9 y 10. Bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó 155 miligramos (4.1 mmol) de NaBH₄. Después de 30 minutos se agregó 0.3 ml (3 mmol) de 3-cloro-2-metilpropeno. Se dejó reaccionando por 12 horas a temperatura ambiente. Se agregó 10 ml de agua, HCl diluido y se extrajo con CHCl₃, se secó y evaporó el disolvente. El rendimiento fue de 250 miligramos (88.65 %) de un sólido amarillo. Producto muy oloroso y tóxico. Nota: Este compuesto se descompone rápidamente con la atmósfera.

RMN ¹H (CHCl₃ + DMSO): δ (ppm) 9.3 (1H) H-7 (-COOH), 8-7 (4H) H-2 H-4 H-5 H-6, 4.71 (2H, -CH₂, s) H-3', 3.56 (2H, -CH₂, s) H-1', 1.85 (3H, -CH₃, s) H-4'.

RMN ¹³C (CHCH₃ + DMSO): δ (ppm) 138-114 (C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6), 112.5 (C-3'), 34.5 (C-1'), 20 (C-4').

20.- Síntesis del 4,4'-dihidroxi-3,3'-dicarboxidifenil diselenido (**45**).

En un matraz de 100 ml, 46 ml de agua destilada y 4 ml de HCl concentrado se agregó 0.95 gramos (6.21 mmol) de ácido 5-amino-2-hidroxibenzoico, con agitación. En un baño de hielo entre 0 a 5 °C, se agregó gota a gota una solución de 386 miligramos (5.59 mmol) de NaNO₂ en 3 ml de agua. Después de 30 minutos se agregó gota a gota a una solución preparada como sigue: En un matraz de 250 ml se adicionaron 274 miligramos de NaOH (6.85 mmol), 10 ml de agua, 540 miligramos (6.84 mmol) de selenio y 528 miligramos (3.42 mmol) de rongalita

(formaldehído sulfoxilato de sodio di-hidratado), con agitación. Y después de la disolución se adicionó 1.806 gramos (45.15 mmol) de NaOH en 7 ml de agua.

Se dejó reaccionar con agitación por 30 minutos. Se agregó 0.2 gramos de carbón activado, se agitó y se filtró. El rendimiento fue de 0.3 gramos (22.37 %) de un sólido café P.F = 242-244 °C.

RMN ¹H (Acetona d-6): δ (ppm) 8.05 (2H, s) H-6 H-6', 7.7 (2H, d) H-4 H-4', 6.9 (2H, d) H-3 H-3', 5.7 (2H, -OH).

RMN ¹³C (Acetona d-6): δ (ppm) 172.1 (C-7, C-7', -COOH), 162.9 (C-2, C-2'), 141.9 (C-4, C-4'), 136.2 (C-6, C-6'), 120.8 (C-5, C-5'), 119.7 (C-1, C-1'), 114.4 (C-3, C-3').

EM (eV): 434 (M⁺, 28), 354 (100), 336 (80.7), 318 (26.1), 262 (25.4), 238 (28), 199 (31), 143 (12.4), 119 (5.6), 63 (8.7).

IR (KBr): (ν, cm⁻¹) 3433, 3102, 2922, 1664, 1200.

21.- Síntesis del 4, 4'-diselenobisfenilacético.(48).

Se agregó 50 ml de NH₄OH 6 N y 5 gramos (27.62) mmol) de ácido p-nitrofenilacético en un matraz de 100 ml de dos bocas, se enfrió en un baño de hielo y se saturó con ácido sulfhídrico (H₂S). La solución guinda se calentó con un baño de agua hasta que la solución cambió a un color amarillo tenue. Se filtró al vacío para eliminar el azufre formado y se agregó 2 ml de ácido acético concentrado. Después de una hora se filtró, produciendo 2.9 gramos de un sólido blanco. Hay una segunda colecta de 0.3 gramos. Total 3.2 gramos (76.74 %) del ácido p-aminofenilacético (47).

En un matraz de 50 ml, 10 ml de agua destilada y 1.5 ml de HCl concentrado se agregó 1 gramo (6.62 mmol) del ácido 47 y se mantuvo agitación. Se introdujo en un baño de hielo entre 0 a 5 °C y se agregó a una solución de 548 miligramos (7.94 mmol) de NaNO₂ en 5 ml de agua. Después de una hora se agregó 200 miligramos de urea (para eliminar el exceso de ácido nitroso). Pasados 15 minutos se agregó a una solución preparada como sigue: 320 miligramos de NaOH (8 mmol) en un matraz de 250 ml, se agregó 10 ml de agua más 573 miligramos (7.25 mmol) de selenio y 555 miligramos (3.6 mmol) de rongalita (formaldehído sulfoxilato de sodio di-hidratado), con agitación a temperatura ambiente. Y después de la disolución se adicionó 438 miligramos (10.95 mmol) de NaOH en 5 ml de agua. Terminada la adición de la primera solución a la segunda, se dejó agitando por 30 minutos. Se agregó 0.2 gramos de carbón activado, se agitó, se filtró y se secó al vacío. El rendimiento fue de 0.77 gramos (54.33 %) de un sólido café P.F = 239-241 °C.

RMN ^1H (DMSO): δ (ppm) 7.4 (4H, d) H-3 H-3' H-5 H-5'), 7.2 (4H, d) H-2 H-2' H-6 H-6', 3.6 (4H, s) H-7 H-7'(-CH₂).

RMN ^{13}C (DMSO): δ (ppm) 172.5 (C-8, C-8', -COOH), 134.7 (C-1, C-1'), 132.6 (C-3, C-3', C-5, C-5'), 130.8 (C-2, C-2', C-6, C-6'), 128.4 (C-4, C-4'), 40 (C-7, C-7', -CH₂).

EM (70 eV): 430 (M⁺, 2.5), 350 (77), 305 (14.4), 270 (14.8), 225 (100), 180 (31), 165 (8), 89 (11), 63 (4.3).

IR (KBr): (ν , cm⁻¹) 3074, 3025, 2959, 1914, 1700, 1489.

22.- Síntesis del ácido 4, 4'-diselenobis(2-fenilpropiónico) (**51**).

Se siguió la misma técnica del diselenido anterior (**48**). El rendimiento fue del 66.20 % del ácido 2-(4-aminofenil)propiónico **50** como un sólido amarillo. Y después de la reacción de la sal de diazonio con la solución del diselenido, produjo un rendimiento del 39.47 % del compuesto **51** como un sólido café con P.F = 122-124 °C.

RMN ^1H (CHCl₃ + DMSO): δ (ppm) 9.1 (2H, -COOH) H-8 H-8', 7.4 (4H, d) H-3 H-3' H-5 H-5', 7.2 (4H, d) H-2 H-2' H-6 H-6', 3.6 (2H, q) H-7 H-7', 1.4 (6H, -CH₃, d) H-9 H-9'.

RMN ^{13}C (CHCl₃ + DMSO): δ (ppm) 175.5 (C-8, C-8', -COOH), 139.9 (C-4, C-4'), 132.4 (C-3, C-3', C-5, C-5'), 130.9 (C-1, C-1'), 128 (C-2, C-2', C-6, C-6'), 44.4 (C-7, C-7', -CH), 17.8 (C-9, C-9', -CH₃).

EM (70 eV): 458 (M⁺, 10.6), 378 (100), 333 (48), 253 (69), 207 (19.3), 183 (25), 104 (27).

IR (KBr): (ν , cm⁻¹) 3100, 2982, 1903, 1703, 1488.

23.- Síntesis del dibenzoildiselenido (**53**).

Una solución de 1.5 gramos (40 mmol) de NaBH₄ en 12 ml de agua se adicionó poco a poco a una suspensión de 1.5 gramos (19 mmol) de selenio en 12 ml de agua en un matraz de 50 ml a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación. Después que terminó la reacción vigorosa se adicionó otro equivalente de selenio (1.5 g, 19 mmol). La mezcla fue agitada por 15 minutos más y se calentó en un baño de agua (50 °C) hasta que se completó la disolución del selenio. Después se adicionó 5.3 g (38 mmol) de cloruro de benzoílo y se dejó agitando por 20 horas a temperatura ambiente. Se produjo un sólido amarillo, se filtró y se lavó (cinco veces) con agua. El sólido fue disuelto en CH₂Cl₂, se agregó 0.4 g de carbón activado, se filtró y se

evaporó el disolvente. Se cristalizó en CHCl_3 y el rendimiento fue de 5.1 g (73 %), p.f = 132-134 °C.

RMN ^1H (CDCl_3): δ 8 (ppm) (4 H) H-2 H-2' H-6 H-6', 7.65 (2H) H-4 H-4', 7.5 (4H) H-3 H-3' H-5 H-5'.

RMN ^{13}C (CHCl_3): δ (ppm) 187.2 (C-7, C-7', -CO), 136.7 (C-1, C-1'), 134.3 (C-4, C-4'), 129.1 (C-2, C-2', C-6, C-6'), 128.1 (C-3, C-3', C-5, C-5').

6. BIBLIOGRAFÍA

Ahmad Roshan., Saá José M. and Cava Michael P. 1977. Regioselective O-Demethylation in the Aporphine Alkaloid Series. *J. Org. Chem.*, 42, No 7, 1228-1230.

Andrews P. R., Craik D. I and Martin J. L. 1984. Functional Group Contributions to Drug-Receptor Interactions. *J. Med. Chem.*, 27, 1648-1657.

Alfthan Georg., Xu Guang-Lu., Tan Wu-Hong., Aro Antti., Wu Jing., Yang Yu-Xun., Liang Wen-Sheng., Xue Wen-Lan and Kong Ling-Hong. 2000. Selenium Supplementation of Children in a Selenium-Deficient Area in China. *Biological Trace Element Research.*, 73, 113-125.

Arthur, J. R., Nichol, F., and Beckett, G. J. 1990. Hepatic Iodothyronine 5'-deiodinase. The role of Selenium. *Biochemical Journal.*, 272, 537.

Back Thomas G and Dyck Brian P. 1997. A Novel Camphor-Derived Selenenamide That Acts as a Glutathione Peroxidase Mimetic. *Journal American Chemical Society.*, 119, 2079-2083.

Baran. E. J. 1995. *Química Bioinorgánica*, Mc Graw Hill., 218-221.

Barrick Doug. 1995. Depletion and replacement of Protein Metal Ligands. *Current Opinion in Biotechnology.*, 6, 411-418.

Bhattacharya Ananyo A., Curry Stephen and Franks Nicholas P. 2000. Binding of the General Anesthetics Propofol and Halothane to Human Serum Albumin. *Journal of Biological Chemistry.*, 275 no. 49, 38731-38738.

Black T. G. 1994. Selenium: Organoselenium Chemistry, Encyclopedia of Inorganic Chemistry, Ed. R. B. King, John Wiley & Sons, Chichester, England, vol. 8, p. 3690.

Bochman M. 1996. Chem. Vap. Deposition, 2, 85.

Bohm Hans-Joachim and Klebe Gerhard. 1996. What Can We Learn from Molecular Recognition in Protein-Ligand Complexes for the Design of New Drugs. *Angew. Chem, Int. Ed. Engl.*, 35, 2588-2614.

Chandrasekharan N. V., Dai Hu., Turepu Roos K. Lamar., Evanson Nathan K., Tomsik Joshua., Elton Terry S and Simmons Daniel L. 2002. COX-3, a Cyclooxygenase-1 Variant Inhibited by Acetaminophen and other Analgesic/Antipyretic Drugs: Cloning, Structure, and Expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, USA, 99 no.21, 13926-13931.

Curry Stephen., Mandelkow Hendrick., Brick Peter and Franks Nick. September 1998. Crystal Structure of Human Serum Albumin Complexed with Fatty Acid Reveals an Asymmetric Distribution of Binding Sites. *Nature Structural Biology.*, 5 no. 9, 827-835.

Dumaitre Bernard., Fouquet André., Perrin Claude., Cornu Pierre-Jean., Boucherle André., (Chimie), Plotka Cyrille, Domage Gisele., Streichemberger Gilles (Pharmacologie). 1979. Synthèse de quelque derives des acides amino-4 phénylacétique et (amino-4 phényl)-2 propionique possédant des activités analgéniques et anti-inflammatoires. *Eur. Journal Med. Chem.-Chimica Thedrapeutica*, 14, No 3 pp. 207-214.

Ediciones Doyma (1989). *El Manual Merk* (octava edición).

Ecobichon D.J. The basic of toxicity testing. CRC Press, London, 1992, p.50.

Ed. T. G. Back, Oxford, 1999. Organoselenium Chemistry- A Practical Approach.

Ed. R. F. Burk, Springer-Verlag, New York, 1994. Selenium in Biology and Human Health.

Engman L and Hallberg A. 1989. Expedient Synthesis of Ebselen and related compounds. *Journal Organic Chemistry.*, 54, 2964.

Finley W. John., Davis Cindy D. and Feng Yi. 2000. Selenium from High Selenium Broccoli Protects Rats from Colon Cancer. *Journal Nutrition.*, 130, 2384-2389.

Futaki S., Takahashi M., Yokoyama I., Arai S., Higuchi and Otomo S. 1994. NS-398, a New Anti-Inflammatory Agents, Selectively Inhibits Prostaglandin G/H Synthase/Cyclooxygenase (COX-2) Activity in vitro. *Prostaglandins.*, 47, 55-59.

Godoy A.J., De las Heras B., Vivas J.M., Villar A.M. Phytother Res 12: S111(1998).

Gohlke Holger and Klebe Gerhard. 2002. Approaches to the Description and Prediction of the Binding Affinity of Small-Molecule Ligands to Macromolecular Receptors. *Angew. Chem,Int. Ed.*, 41, 2644-2676.

Gorman Christine. 1998. Aspirin without Ulcers: A new category of drugs could soon relieve pin and Inflammation without Ravaging your stomach. *Medicine Time.*, 39-40.

Goodman y Gilman (1991). *Las bases Farmacológicas de la terapéutica* (octava edición). Editorial Médica Panamericana.

Gudkov Andrei V. November. 2002. Converting p53 from a Killer into a Healer. *Nature Medicine.*, 8, 1196-1198.

Hope E. G and Levason W. 1993. Coord. Chem. Rev. 122, 109.

Kalgutkar Amit S., Kozak Kevin R., Crews Brenda C., Hochgesang Jr G. Phillip and Marnett Lawrence J. 1998. Covalent Modification of Cyclooxygenase-2 (COX-2) by 2-Acetoxyphenyl Alkyl Sulfides, a New Class of Selective COX-2 Inactivators. *Journal of Medicinal Chemistry.*, 41, 4800-4818.

Katzung B. 2001. *Farmacología básica y clínica.*, Manual Moderno.

Klayman Daniel L. and Griffin T. Scott. 1973. Reaction of Selenium with Sodium Borohydride in Protic Solvents. A Facile Method for the Introduction of Selenium into Organic Molecules. *Journal of the American Chemical Society.*, 95:1, 197.

Korolkovas (1988). *Essential of Medical Chemistry* (second edition), Interscience.

Kothekar V., Sahi Shakti and Srinivasan M. 1999. Computer Simulation of the Interaction of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Indoprofen and NS398 with Cyclooxygenase. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, ISSN 0739-1102., 16, no. 4, 901-915.

Kothekar V. Sahi S. Srinivasan M. 1999. Computer simulation of the interaction of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Indoprofen and NS398 with cyclooxygenase *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics.*, 16 (4): 901, (Feb 1999).

Kotrekar V, Sahi S, Srinivasan M, Mohan A, Mishra J. 2001. Recognition of Cyclooxygenase-2 (COX-2) Active Site by NSAIDs: A Computer Modeling Study. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics.*, 38 (1-2): 56-63.

Kothekar V, Sahi S. 2002. Design of Peptides and Peptidomimetics as COX-2 Selective Inhibitors. *Journal of Molecular Structure-Theochem.*, 577: 107-120.

Kotrekar V, Sahi S. 2002. Computational Study of Structure Based Ligand Design. *National Academy Science Letter-India.*, 25: 88-98.

Kurumbail Ravi G., Stevens Anna M., Gierse James K., McDonald Joseph J., Stegeman Roderick A., Pak Jina Y., Gildehaus Daniel, Miyashiro Julie M., Penning Thomas D., Seibert Karen., Asakson Peter C. and Stallings William C. 1996. Structural Basis for Selective Inhibition of Cyclooxygenas-2 by Anti-Inflammatory Agents. *Nature.*, Vol 384.,19/26, 644-648.

Lee S.J., Son K.H., Chang H.W., Kang S.S., Kim H. *Phytother Res* 12:445-(1998)

Lehn J.M. Angew. 1988. *Chem. Int. Ed. Engl.*, 27. 89- .

Levander. O.A. 1987. *Annu. Rev. Nutr.*, 7, 227.

Marchesan M., Paper D.H., Hose S., Franz G. *Phytother Res* 12:33(1998).

Mark H, Pfeiffer T, Hornberger W, Bohm H. J, Hoffken H.W. 1995. *Journal Enzyme Inhib.*, 9, 73.

Meléndez C.M.E., Buendía R.M., Ramos Z.D., Cardona C.P., Villarreal M.M.E. Proc. West. Pharmacol. Soc. 45: 129-130 (2002)

Molecular Simulations, Inc. 1997. QUANTA-96. 16 New England, Executive Park, Burlington, MA, 01803-5297. USA.

Moura A.C.A., Silva E.L.F., Fraga M.C.A., Warderley A.G. Afiatpour P., Maia M.B.S. Phytomed 12:138-142 (2005).

Muller Armin., Cadenas Enrique, Graf Peter and Sies Helmut. 1984. A Novel Biologically Active Seleno-Organic Compound-I. Glutathione Peroxidase-like Activity *in vitro* and Antioxidant Capacity of PZ-51 (Ebselen). *Biochemical Pharmacology*, 33, 3235.

Nicholls A, Honig B. 1991. A rapid finite Difference Algorithm, utilizing successive over-relaxation to solve the Poisson-Boltzmann Equation. *Journal Comput. Chem.*, 12, 434.

Parnham Michael J and Kindt Sabine. 1984. A Novel Biologically Active Seleno-Organic Compound-III. Effects of PZ-51(Ebselen) on Glutathione Peroxidase and Secretory Cactivities of Mouse Macrophages. *Biochemical Pharmacology*, 33, 3247.

Pattai S., and Rappopord Z. 1986 vol 1; 1987 vol 2. The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds. Wiley, Chichester.

Paulmier. 1986. Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis, Pergamon Press, Oxford.

QUANTA Molecular Modeling Package <http://www.accelrys.com/quanta/overview.html>

Ross Roberson G. 1923. *Organic Syntheses.*, 3, 11.

Ruwet A. et Renson M. (Liège). 1966. Mise au d'une synthese du chlorure d'ortho méthylsélénobenzoyle. étude de son comportement vis-a-vis des dérivés organocadmiques. *Bull. Soc. Chim. Belges*, 75, pp157-168, 2 fig.

Sahi S, Srinivasan M, Kotrekar V. 2000. 530 ps Molecular Dynamics Simulation of Indoprofen and NS398 with COX-1 and COX-2. Study of Perturbative changes in the Complexes. *Journal of Molecular Structure-Theochem.*, 498, 133.

Schevitz R. W, Bach N. J, Carlson D. G, Chirgadze N. Y, Wery J. P. 1995. *Nature Struct, Biol.*, 2, 458.

Schwarz K and Foltz C.M. 1957. Selenium as an Integral Part of Factor 3 against Dietary Necrotic Liver degeneration. *Journal of the American Chemical Society.*, 79, 3292.

Secretaria de Agricultura, Ganaderia, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. Oficial Mexican Standard NOM-062-ZOO-1999

Seo Young R., Sweeney Christopher and Smith Martin L. 2002. Selenomethionine Induction of DNA repair Response in Human Fibroblasts. *Oncogene* 21, 3663.

Seo Young R., Kelley Mark R., Smith Martin L. 2002. Selenomethionine regulation of p53 by a ref1-Dependent redox Mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 99, 14548.

Sharpless K. Barry . and Young Michael W. 1975. Olefin Synthesis. Rate Enhancement of the Elimination of Alkyl Aryl Selenoxides by Electron-Withdrawing Sudstituents. *Journal Organic Chemistry.*, 40, 947.

Sekido Eiichi., Fernando Quintus and Freiser Henry. 1964. An Investigation of the Dissociation Phenomena of Quinoline-8-selenol in Water and Aqueous Dioxane. *Analytical Chemistry.*, 36.

Sies H and Masumoto H. 1997. *Adv. Pharmacol.*, 38, 229.

Ulrik Tarp. March 1995. Selenium in Rheumatoid Arthritis. *Analyst.*, 120, 877.

Varney M. D, Palmer C. L, Deal J.G, Webber S, Welsh K. M, Barlett C. A, Morse C. A, Smith W.W, Janson C. A. 1995. *Journal of Medicinal Chemistry.*, 38, 1892.

von Itzstein M, Wu W.Y, Kok G.B, Pegg M.S, Cameron J. M, Penn C.R. 1993. *Nature.*, 363, 418.

Yamashita S., Morio Y., and Sasaki H. 1994. Jpn. Kokai Tokyo Koho JP, 05 45, 772(9345, 772) (C1. GO3C1/09) (Chem.Abs). 120, 231749.

Wang Wan-Chun and Nanto Veikko., Makela Anna-Lisa., Makela Pekka. 1995. Effect of Nationwide Selenium Supplementation in Finland on Selenium Status in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis. A Ten-year Follow-up Study. *Analyst.*, 120, 955.

Warner Timothy D and Mitchell Jane A. 2002. Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum. *Proceedings of the National Academy of Sciences.*, USA, 99, 13371-13373.

Watson K. A, Mitchell E. P, Johnson L. N, Son J. C, Bichard C. J. F, Orchard M. G, Papageorgiou A. 1994. *Biochemistry*, 33, 5745.

Wendel Albrecht., Fausel Martina., Safayhi Hasan., Tiegs Gisa and Otter Rainer. 1984. A Novel Biologically Active Seleno-organic Compound-II. Activity of PZ- 51 in Relation to Glutathione Peroxidase. *Biochemical Pharmacology*, 33, 3241.

Wilson Stephen R., Zucker Paul A., Huang Ruey-Ruey C and Spector Abraham. 1989. Development of Synthetic Compounds with Glutathione Peroxidase Activity. *Journal of the American Chemical Society.*, 111, 5936.

Wolfgang H. and Gunther H. 1966. Hypophosphorous Acid, a Novel Reagent for the Reduction of Diselenides and the Selenol-Catalysed Reduction of Disulfides. *Journal Organic Chemistry.*, 31, 1202.

7. PUBLICACIONES

- 1.- “Crystal structure of Dibenzoyl diselenide” Federico Martínez-Ramos, Manuel Soriano-García and Gerardo Aguirre-Hernández. *Analytical Sciences* (2002), 18, 965-966.
- 2.- Crystal structure of 2-Se-(2-methyl-2-propenyl)-1-benzoic acid. Federico Martínez-Ramos and Manuel Soriano-García. *Analytical Chemistry* (2003), 19, 1227-1228.
- 3.- Crystal structure of 2-Selenobenzyl-1-benzoic acid. Federico Martínez-Ramos and Manuel Soriano-García. *Analytical Chemistry* (2003), 19, 1349-1350.
- 4.- Crystal structure of Se-(phenacyl)-2-selenobenzoic acid. Federico Martínez-Ramos and Manuel Soriano-García. *Analytical Chemistry*, manuscrito en preparación.
- 5.- Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of unsymmetrical selenides. Federico Martínez-Ramos, Hector Salgado-Zamora, María Elena Campos-Aldrete, Estela Melendez-Camargo, Yazmin Márquez-Flores, Manuel Soriano-García. *European Journal of Medicinal Chemistry* (2008), 43, 1432-1437.

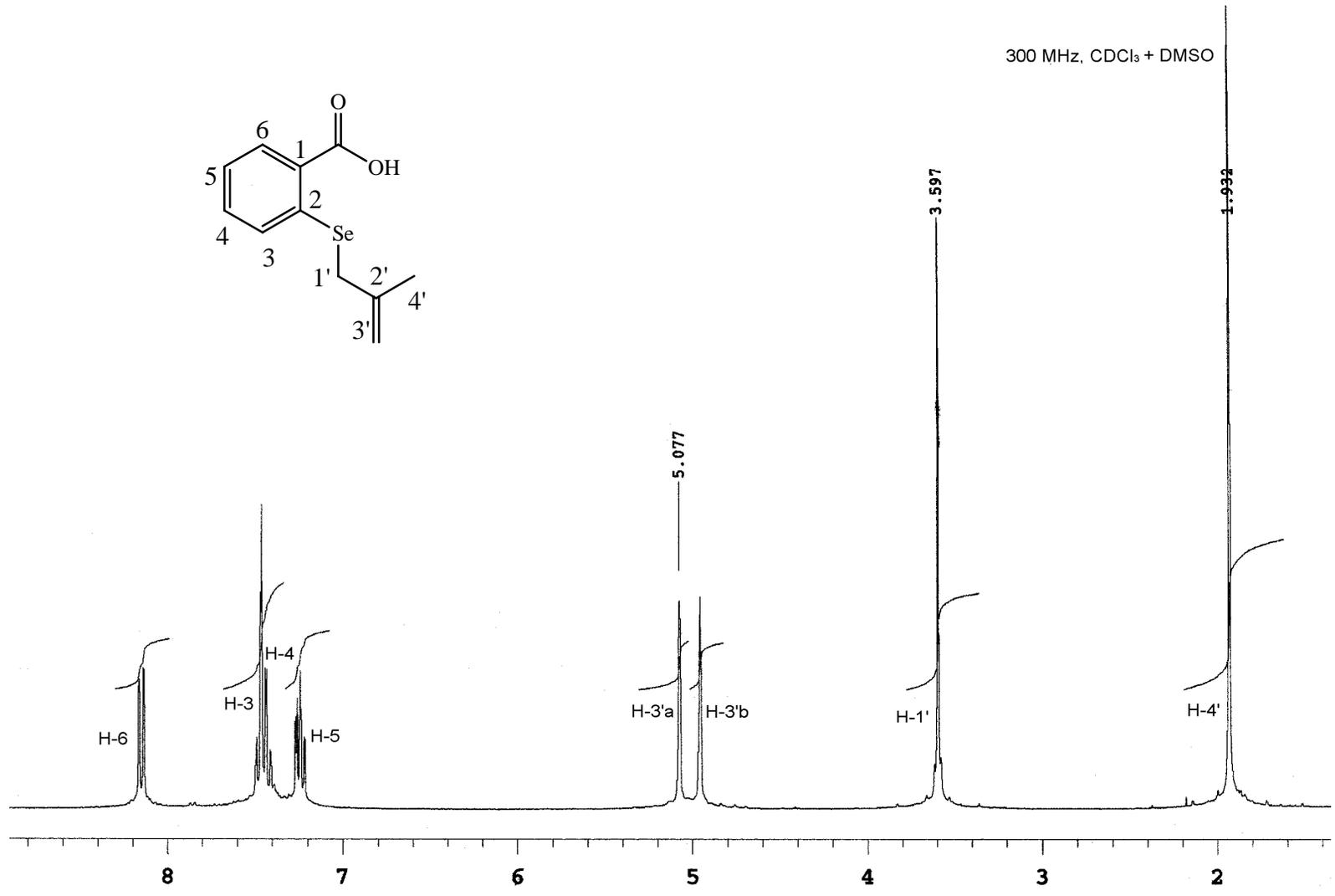
8. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. 3er Congreso Nacional de Cristalografía. “Síntesis y Caracterización Espectroscópica de Compuestos Análogos de Anti-inflamatorios No-esteroidales que Contienen Selenio”. Federico Martínez Ramos y Manuel Soriano García. Hermosillo, Sonora, México. 12-16 de Noviembre del 2001.
2. Congreso Anual de la American Crystallographic Association. Synthesis and Structures of Selenium-based Compounds Analogs of Non-Steroidal Anti-inflammatory drugs: Dibenzoyl Diselenide. Federico Martinez-Ramos and Manuel Soriano-García. Section of Cool Structures. 25-30 de julio de 2002. San Antonio, Texas, USA.
3. Estudios de Reconocimiento Molecular ente la Albúmina de Suero Humano y Organoselenidos con Posible Actividad Anti-inflamatoria. Manuel Soriano García y Federico Martínez Ramos. Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. XXXV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas 2002, Asociación Farmacéutica Mexicana , A.C. Los Cabos Baja California del 3 al 7 de noviembre de 2002.
4. Congreso Anual de la American Crystallographic Association. Synthesis and Structures of Selenium-based Compounds as Therapeutic and Chemopreventive Agents: 2-Selenobenzyl-1-benzoic acid and 2-Se-(2-methyl-2-propenyl)-1-benzoic acid. Federico Martinez-Ramos¹ and Manuel Soriano-García. 26-31 de julio de 2003. Northern Kentucky Convention Center. Cincinnati, Ohio, USA.
5. XIV Congreso Nacional y III Congreso Internacional de Ingeniería Bioquímica: Desarrollo de organoselenidos y organodiselenidos novedosos como posibles agentes terapéuticos. Federico Martinez-Ramos y Manuel Soriano-García. Veracruz, México. 31 de Marzo, 1 y 2 de Abril del 2004.

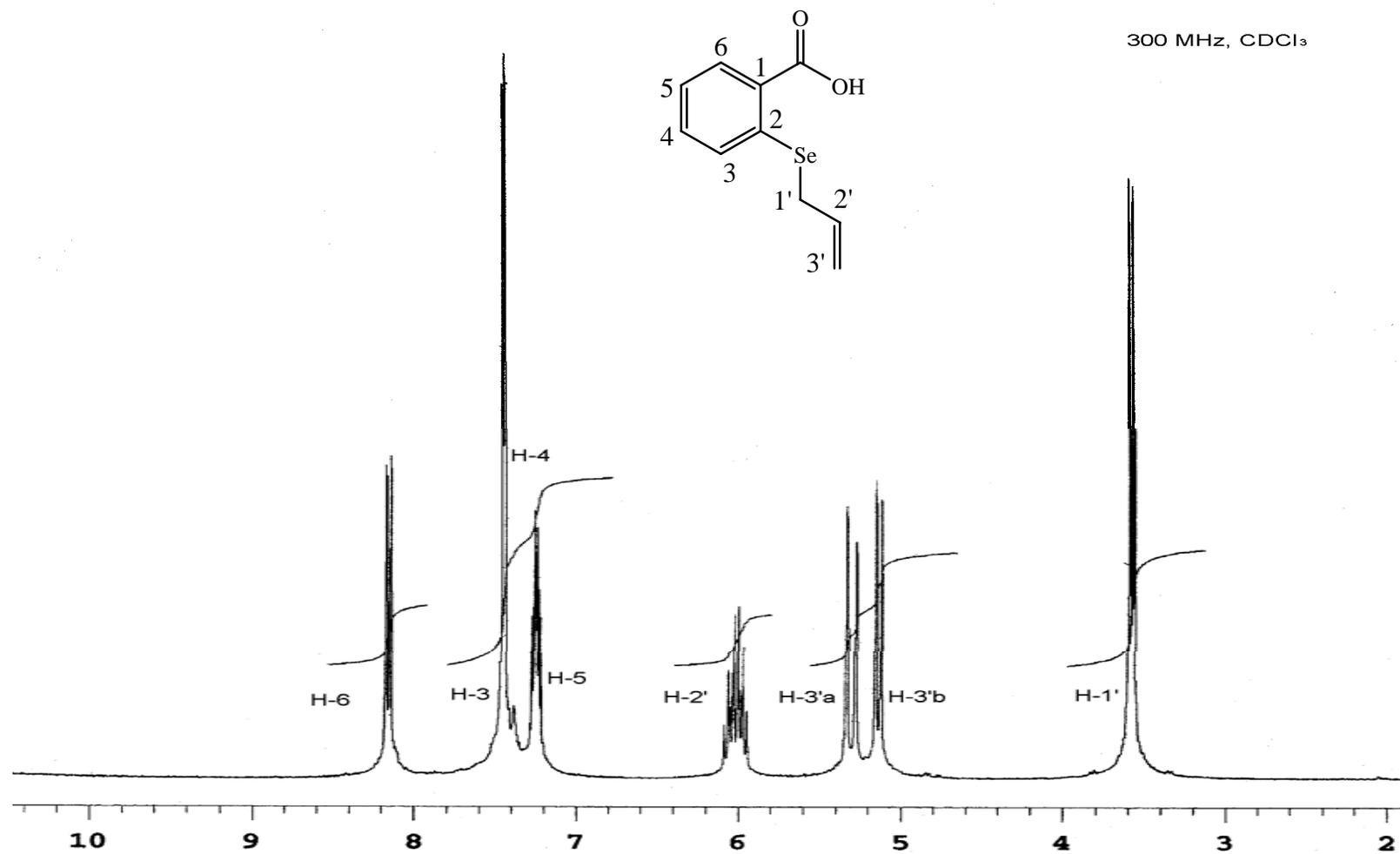
6. The Third National Crystal Chemical Conference. Russian Academy of Science. The Crystal Chemical Section of the Scientific Council on Chemical Structure and Reactivity. Institute of Problems of Chemical Physics. Synthesis and Structure of Selenium-based Compounds Analogs of Cancer Chemopreventive Drugs: 2-Se-(2-methyl-2-propenyl)-1-benzoic acid. Manuel Soriano-García and Federico Martinez-Ramos. 19-23 de Mayo de 2004. Chernogolovka, Rusia.

7. Se presentó el trabajo “Síntesis and Structure of Organoselenium Compounds: 2-prop-2-ynyl-benzoic acid and Se-(phenacyl-2-selenobenzoic acid)” en el Annual Meeting 2004 and General Assenbly of the Crystallographic Society of Japan llevado a cabo en el Convention Center at Osaka University of Japan, 16, 17 de Noviembre del 2004.

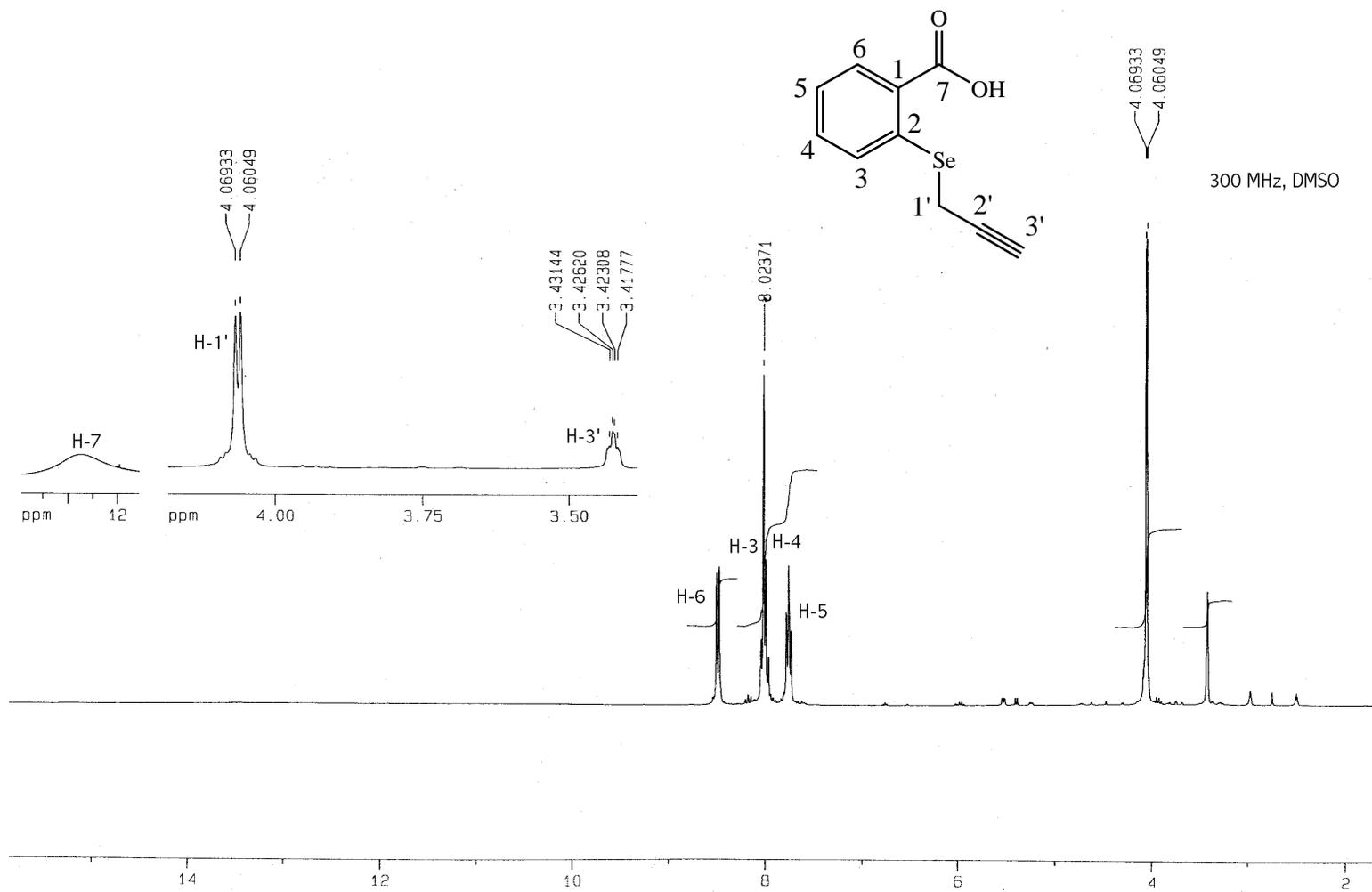
9. ANEXO DE ESPECTROS



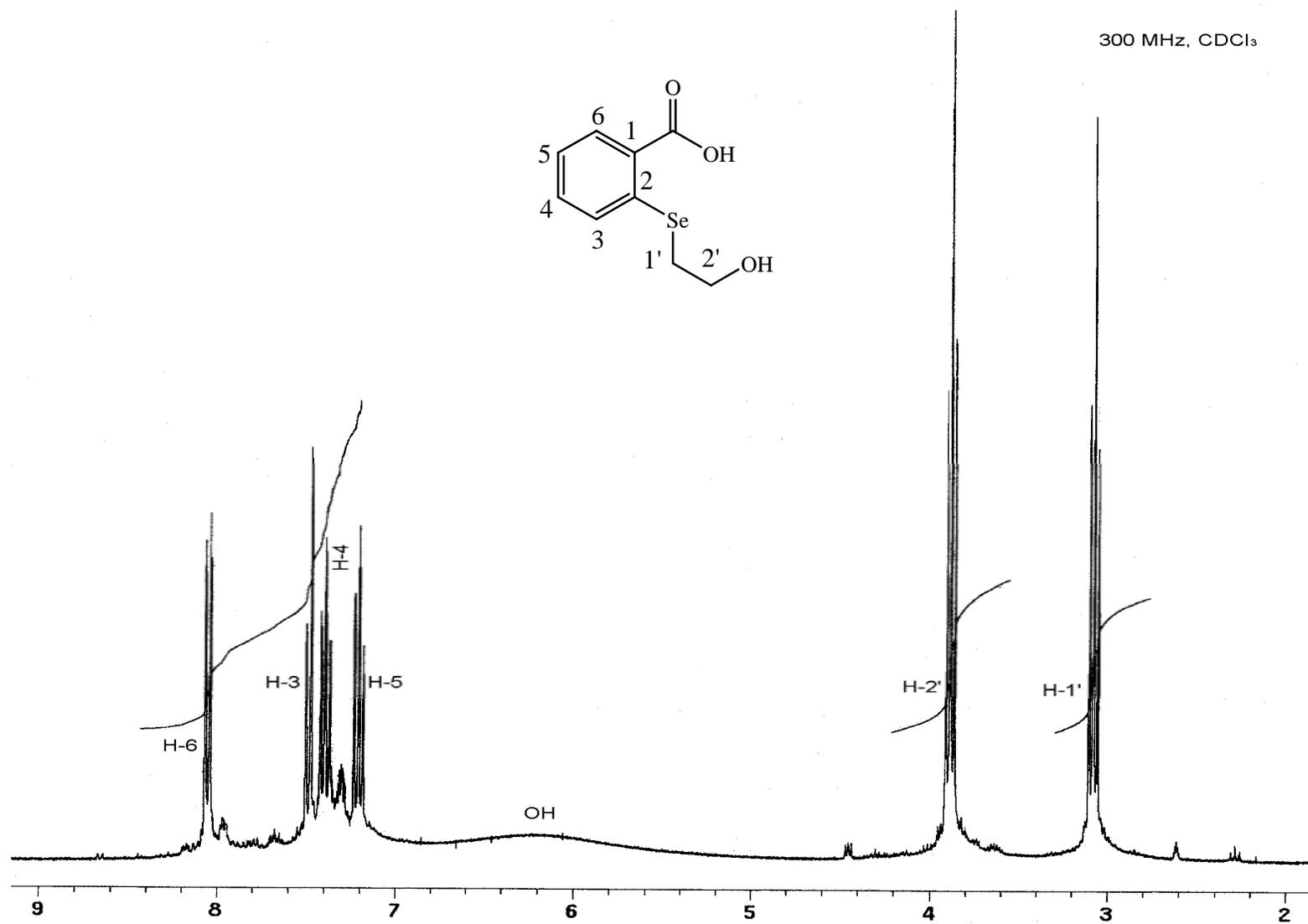
Espectro 1. RMN ¹ H del compuesto 19



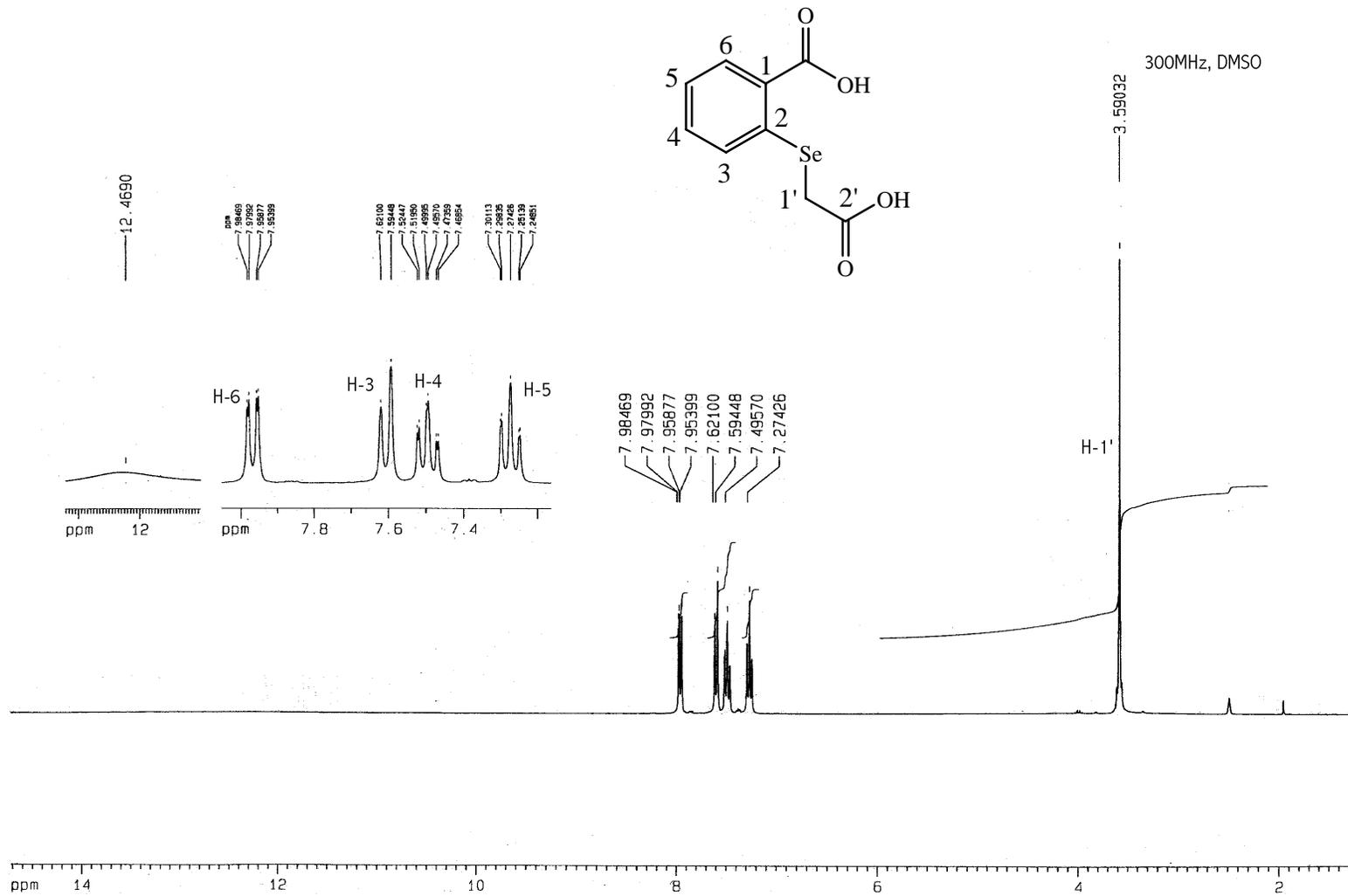
Espectro 2. RMN ¹H del compuesto 20



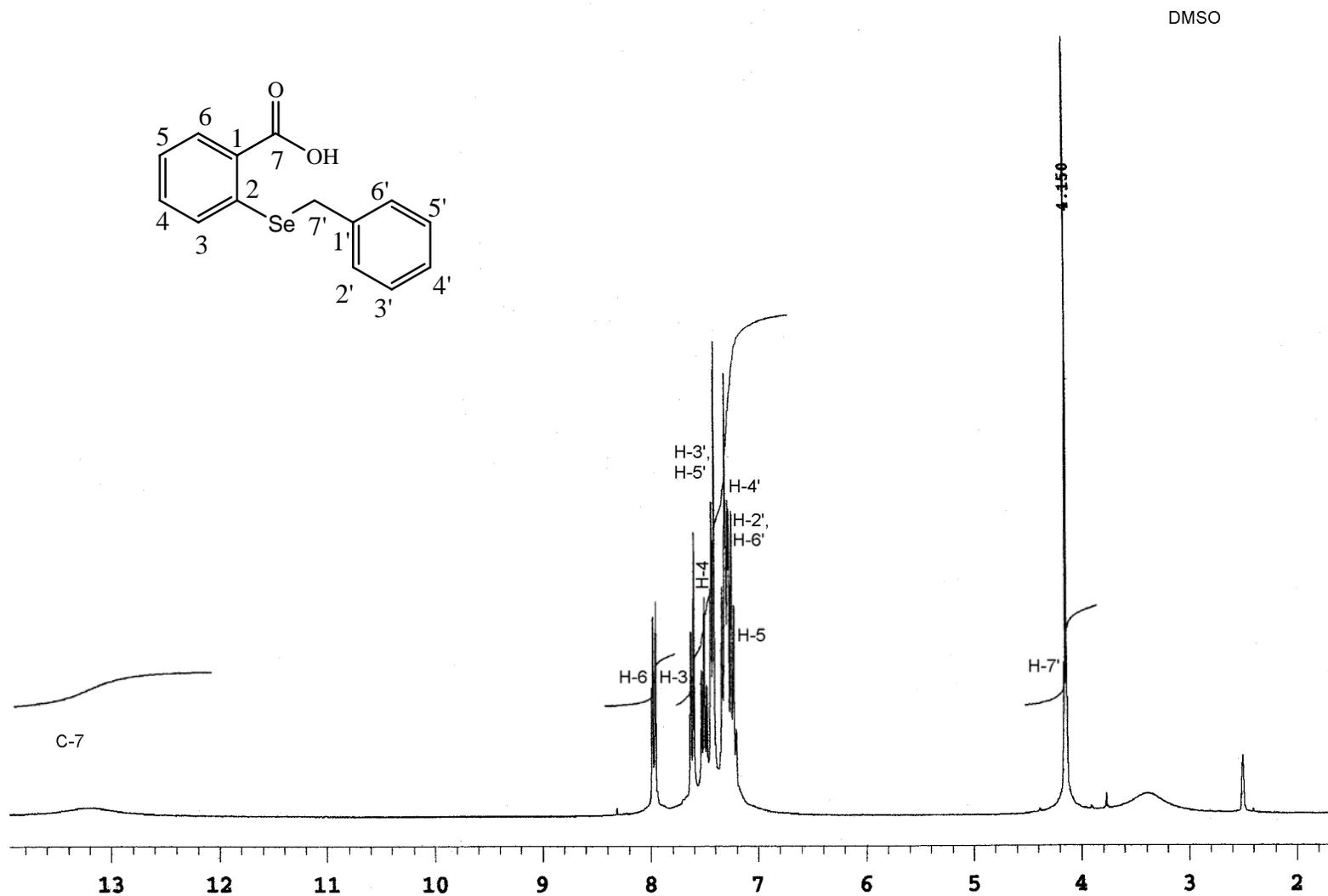
Espectro 3. RMN ¹H del compuesto 21



Espectro 4. RMN ¹ H del compuesto 22

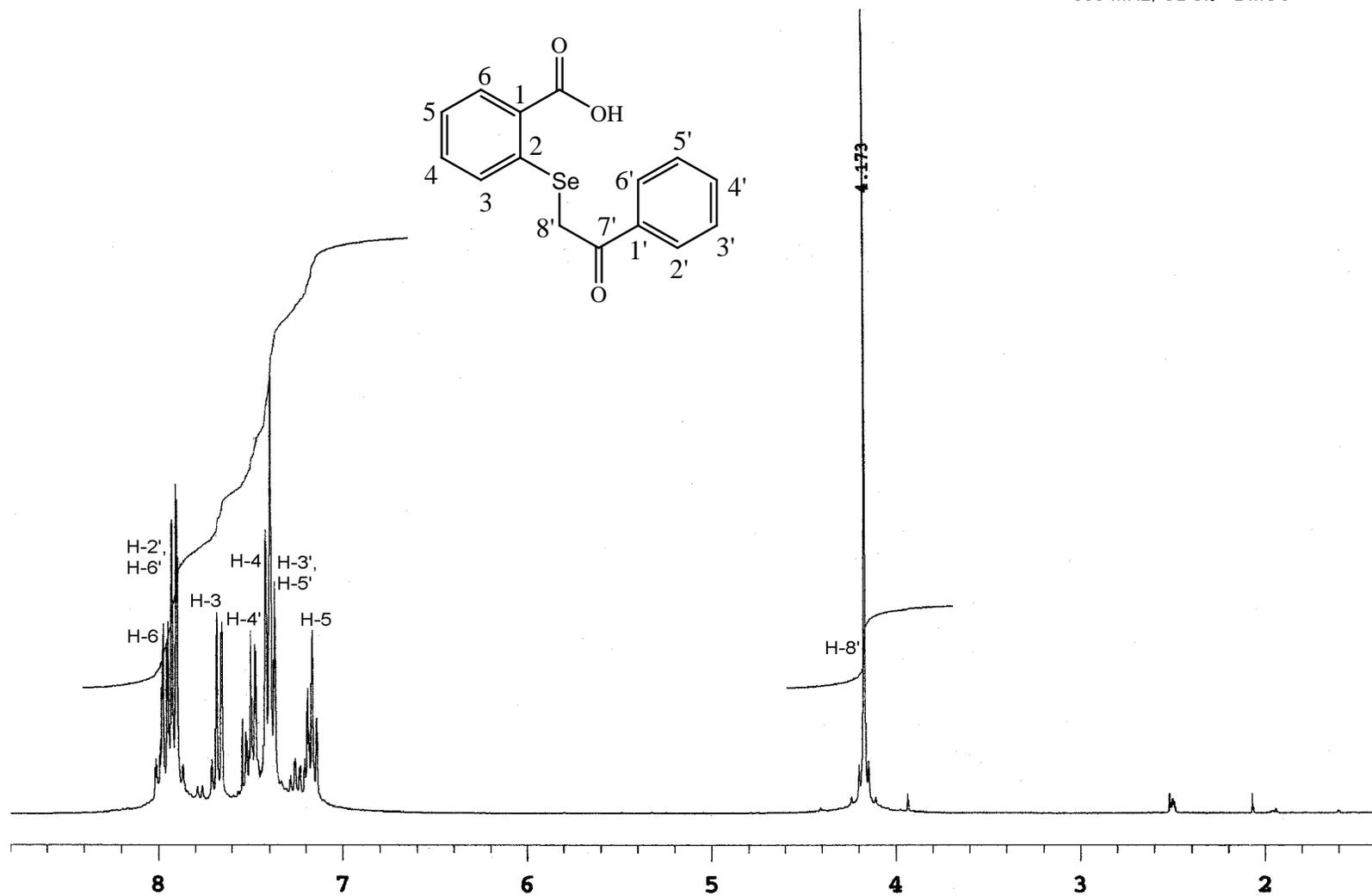


Espectro 5. RMN ¹H del compuesto 23

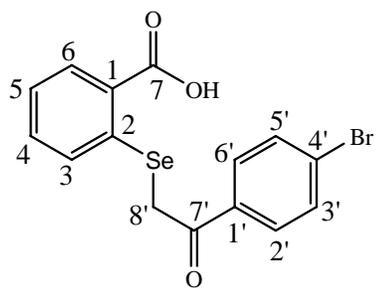


Espectro 6. RMN ¹ H del compuesto 24

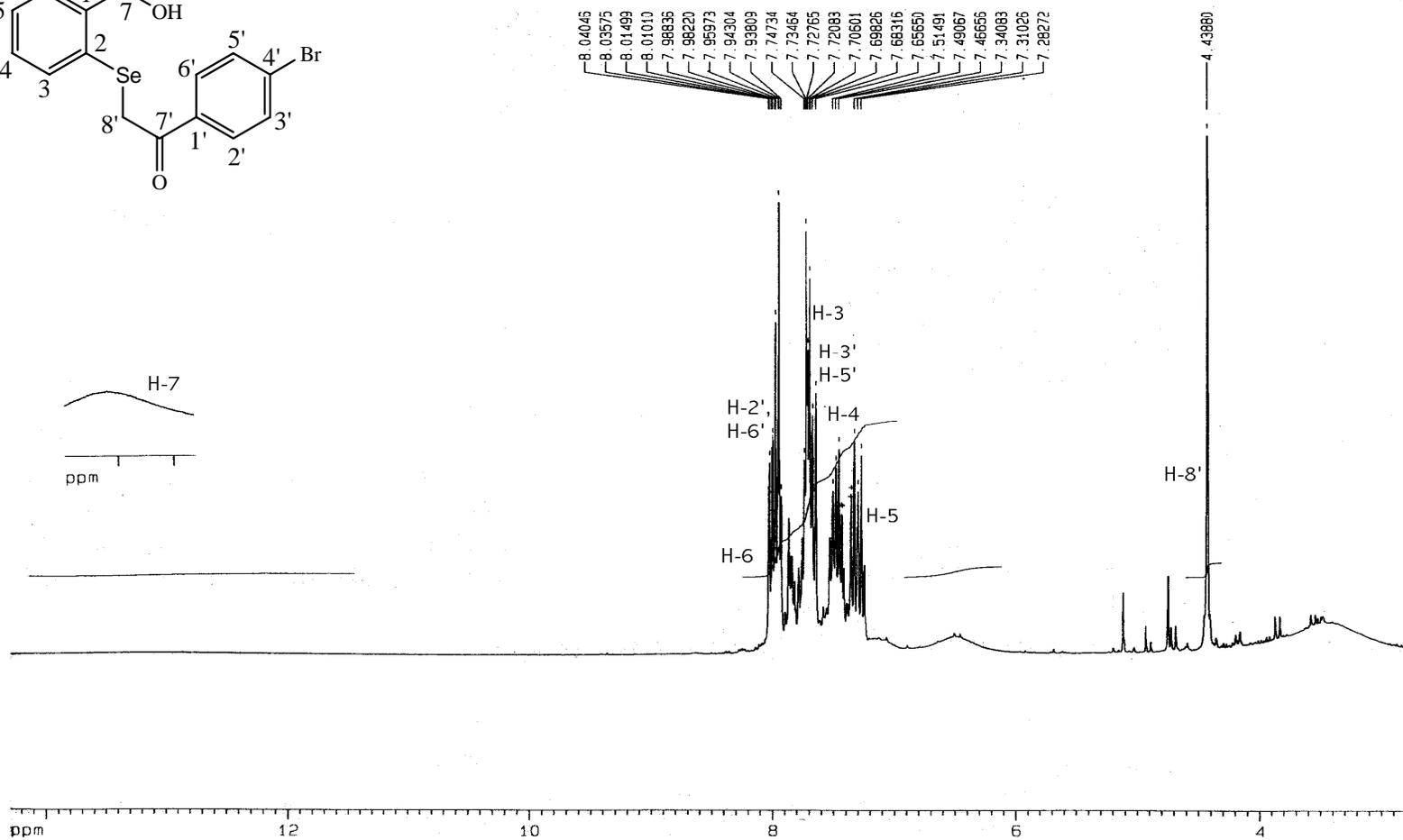
300 MHz, CDCl₃+ DMSO



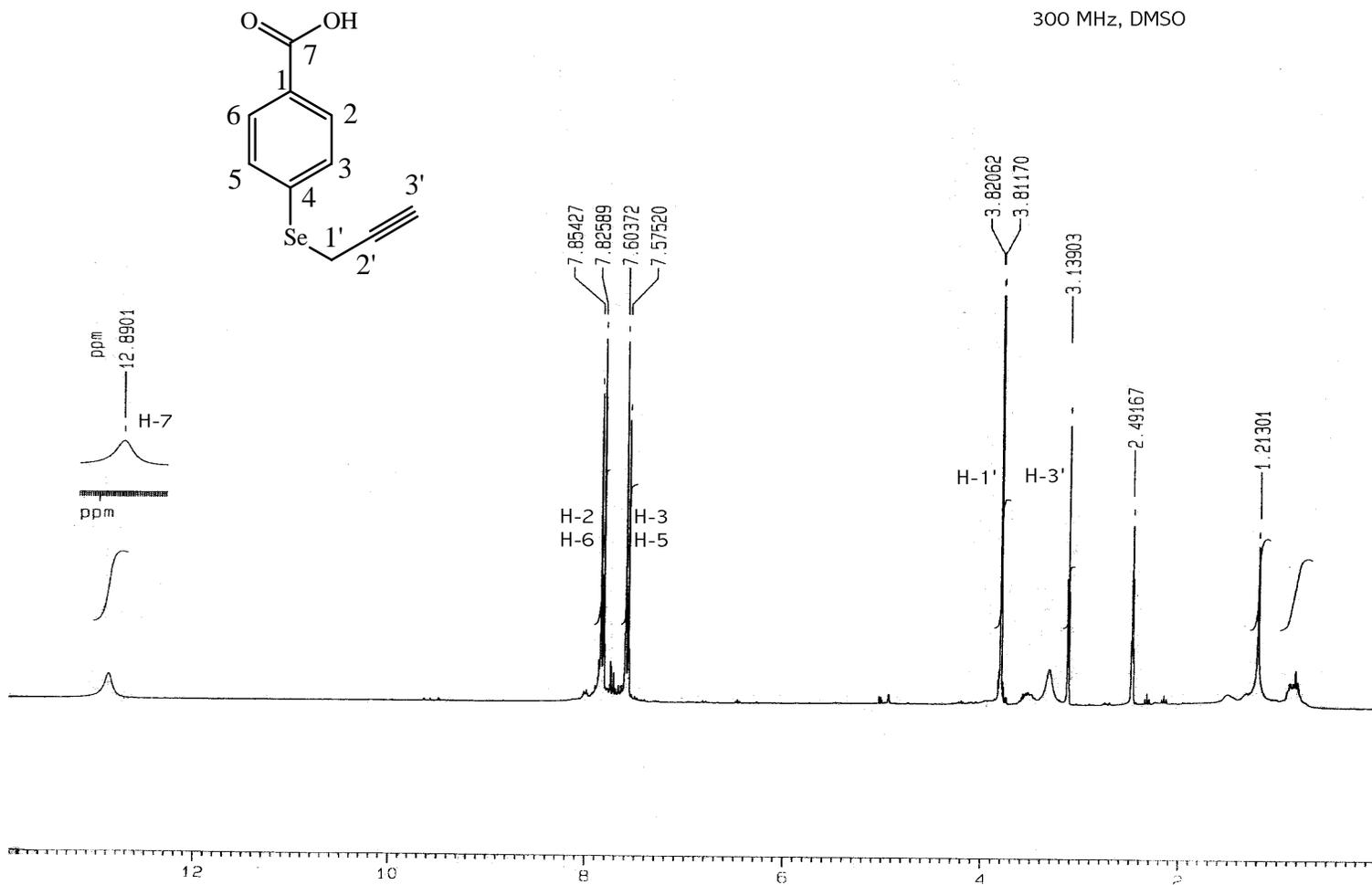
Espectro 7. RMN ¹ H del compuesto 25



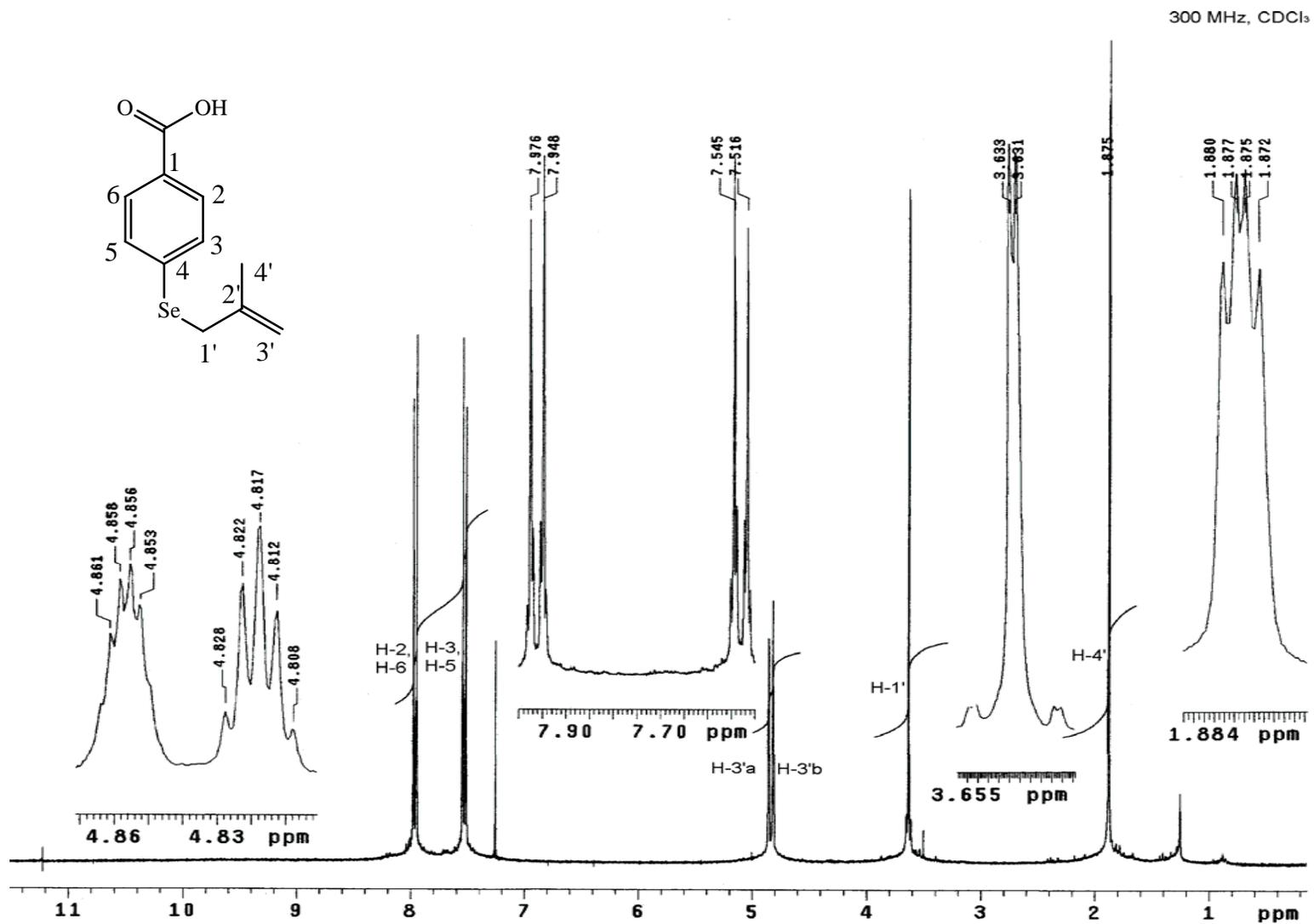
300 MHz, DMSO



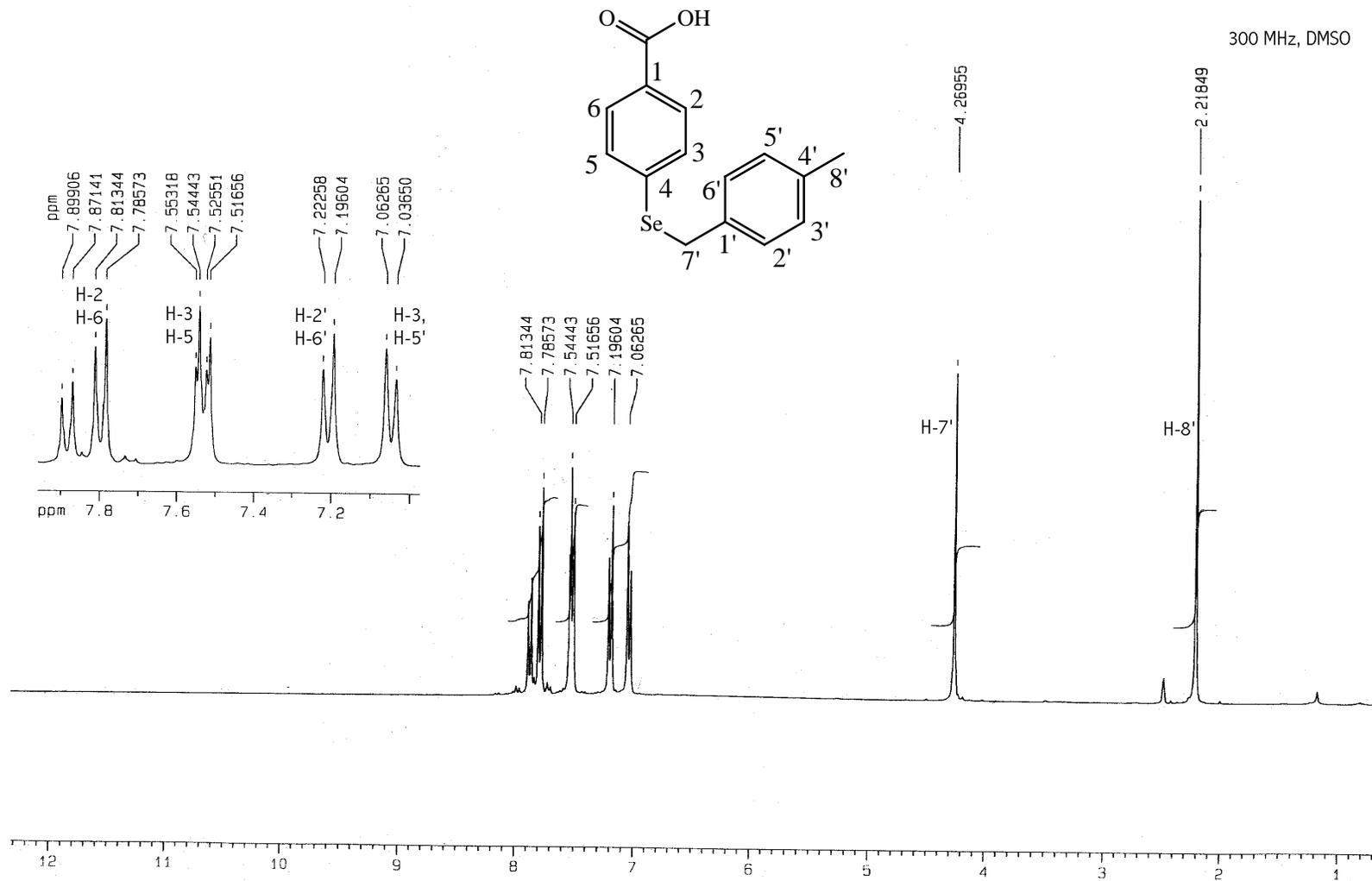
Espectro 8. RMN ¹ H del compuesto **26**



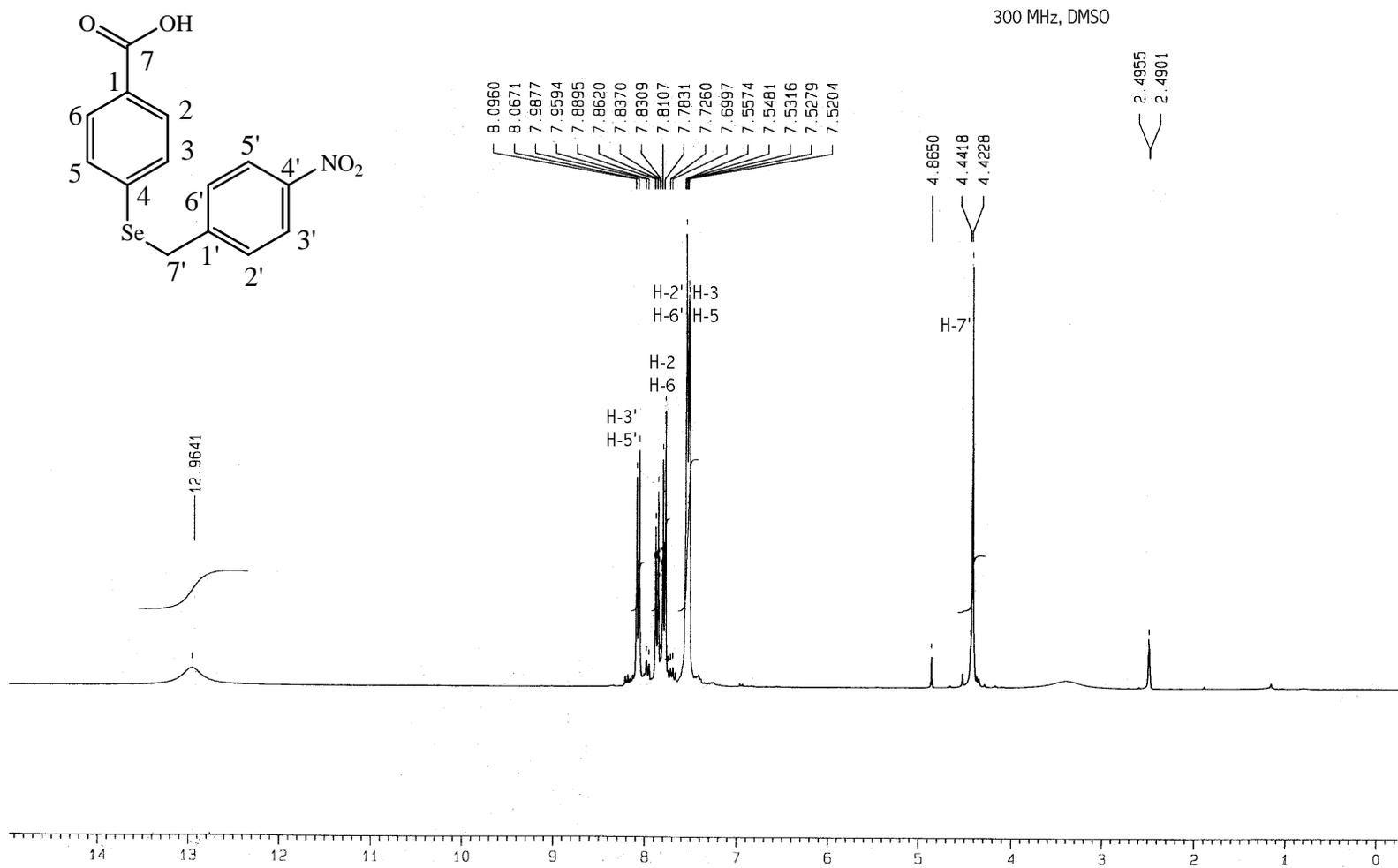
Espectro 9. RMN ¹ H del compuesto 30



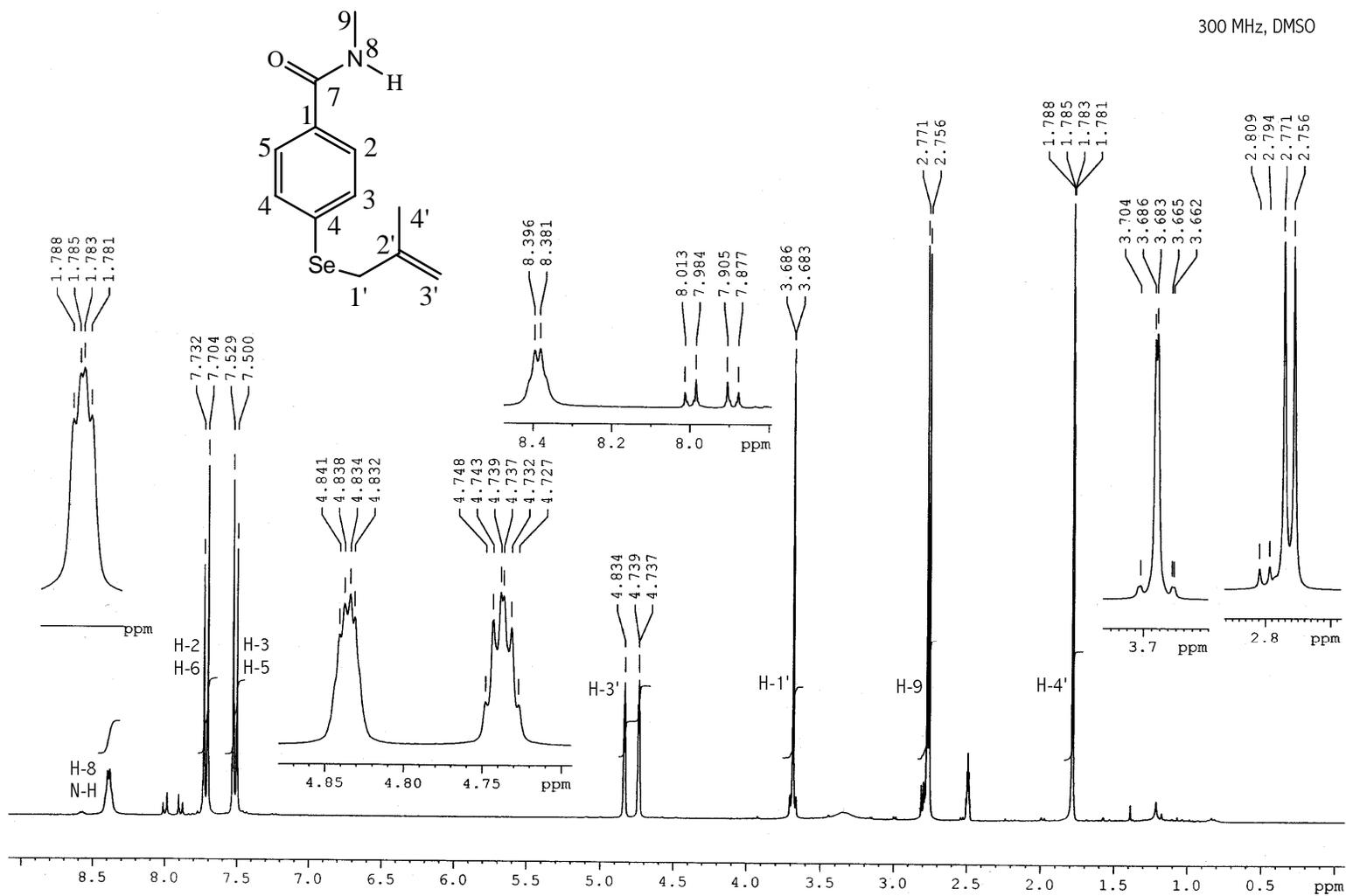
Espectro 10. RMN ¹ H del compuesto 31



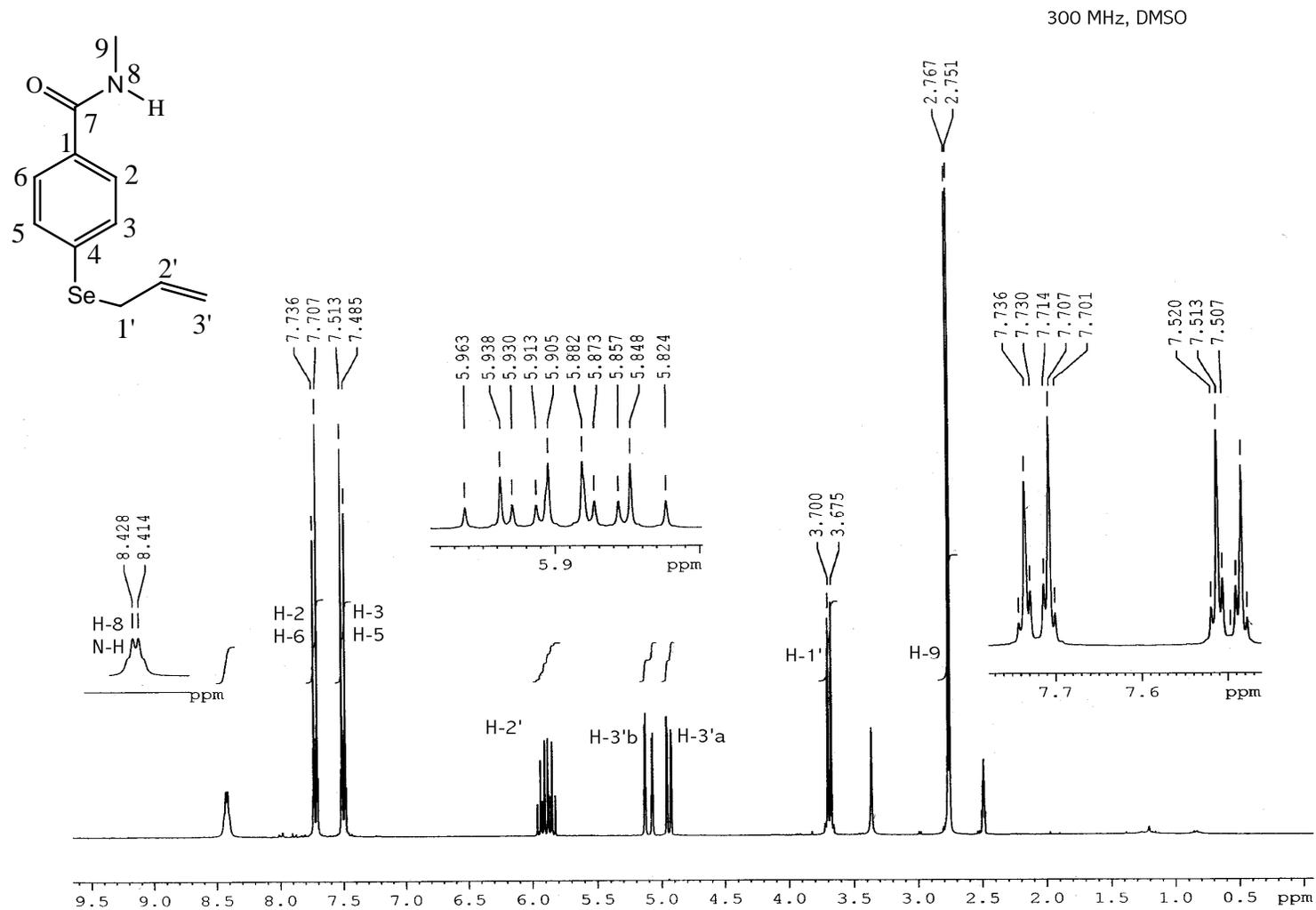
Espectro 11. RMN ¹H del compuesto 32



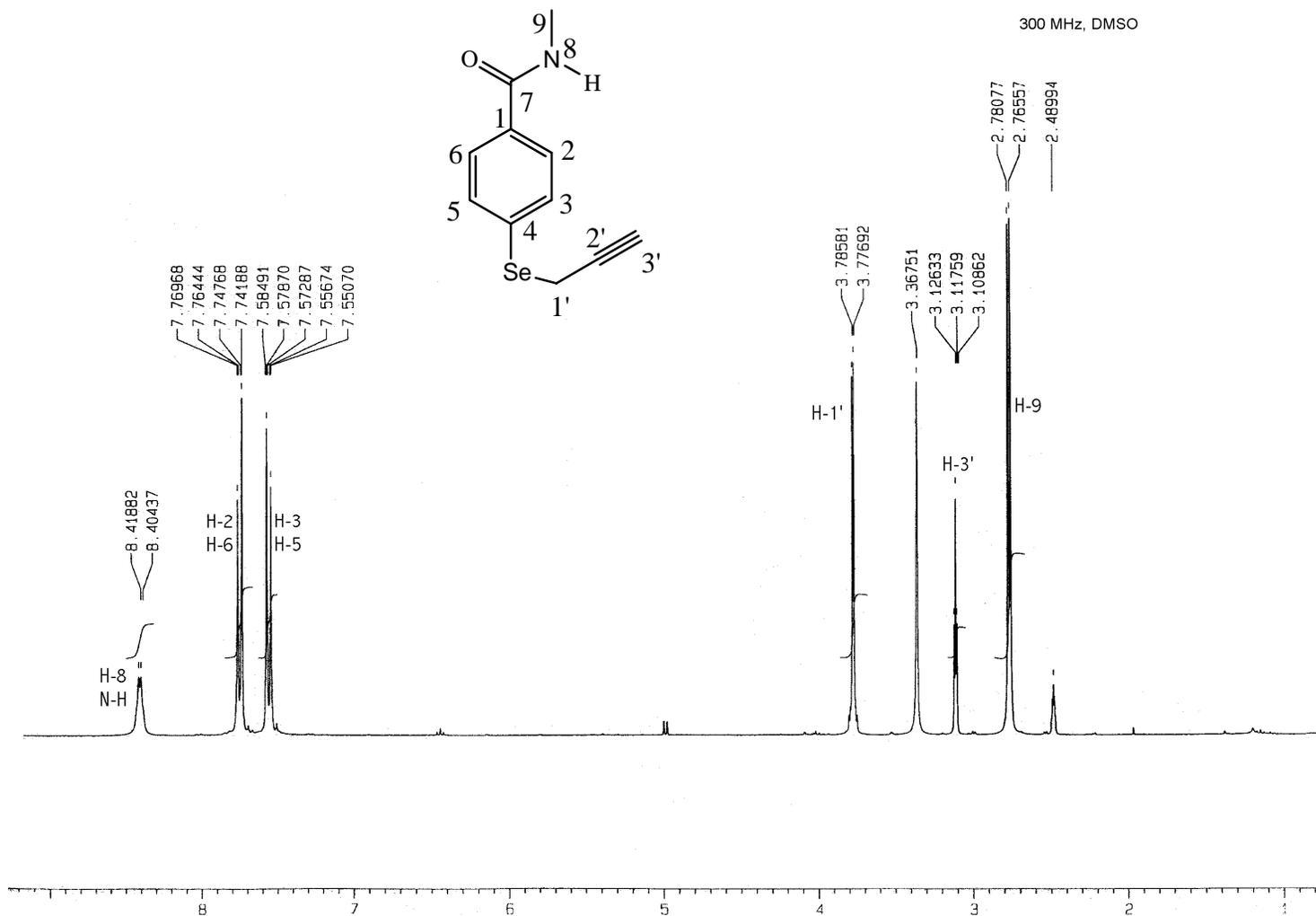
Espectro 12. RMN ¹H del compuesto 33



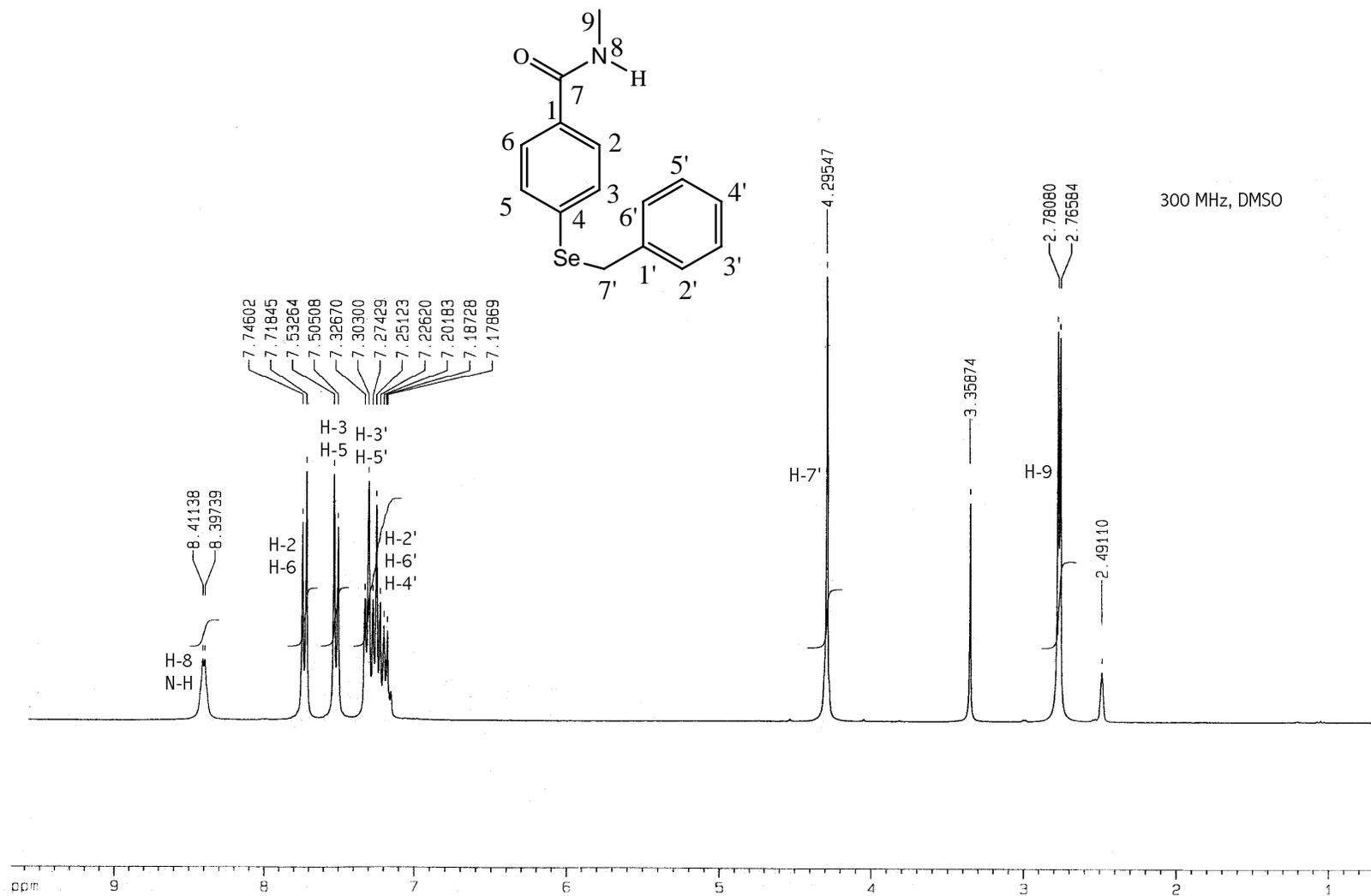
Espectro 13. RMN ¹H del compuesto 36



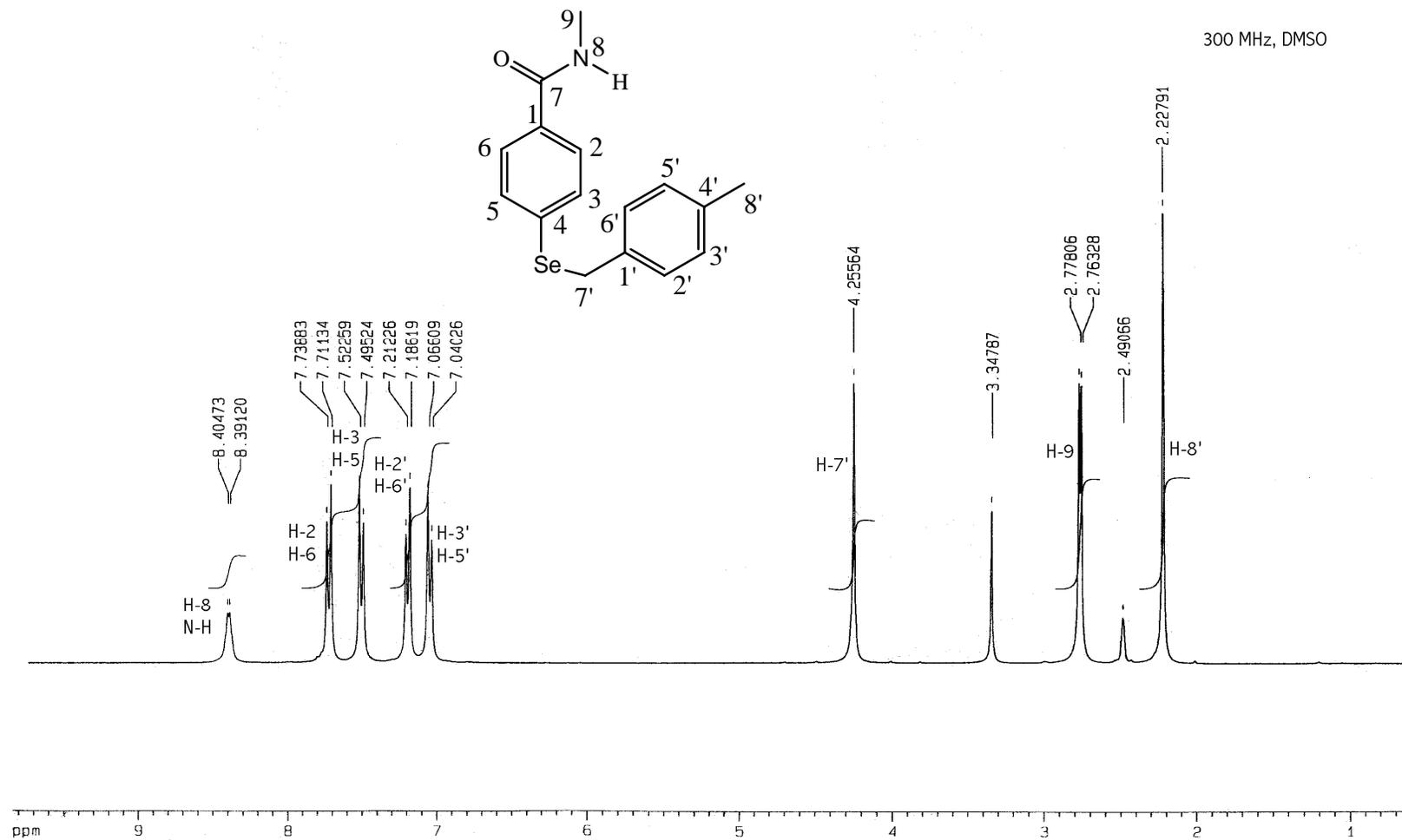
Espectro 14. RMN ¹H del compuesto **37**



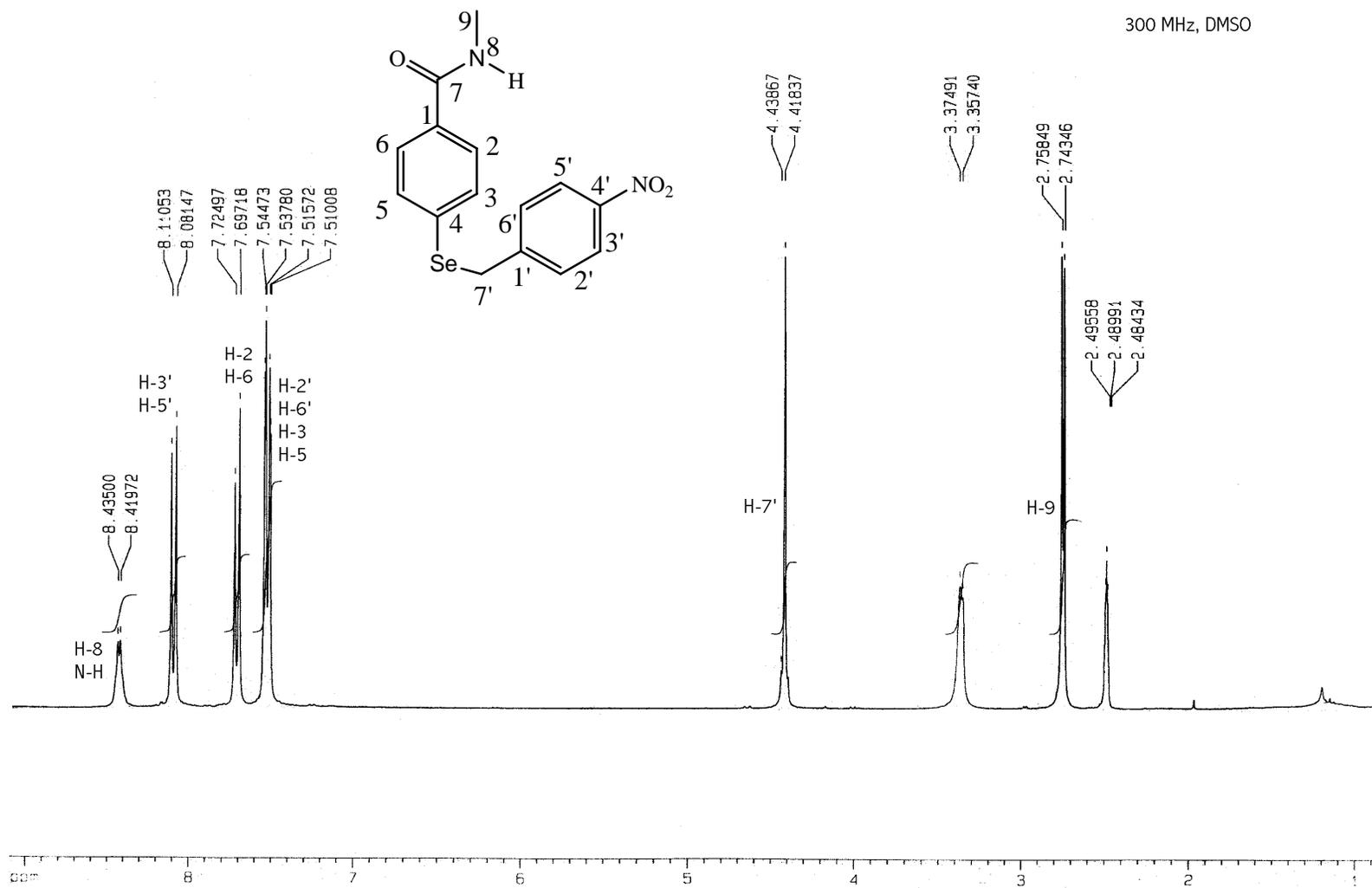
Espectro 15. RMN¹ H del compuesto 38



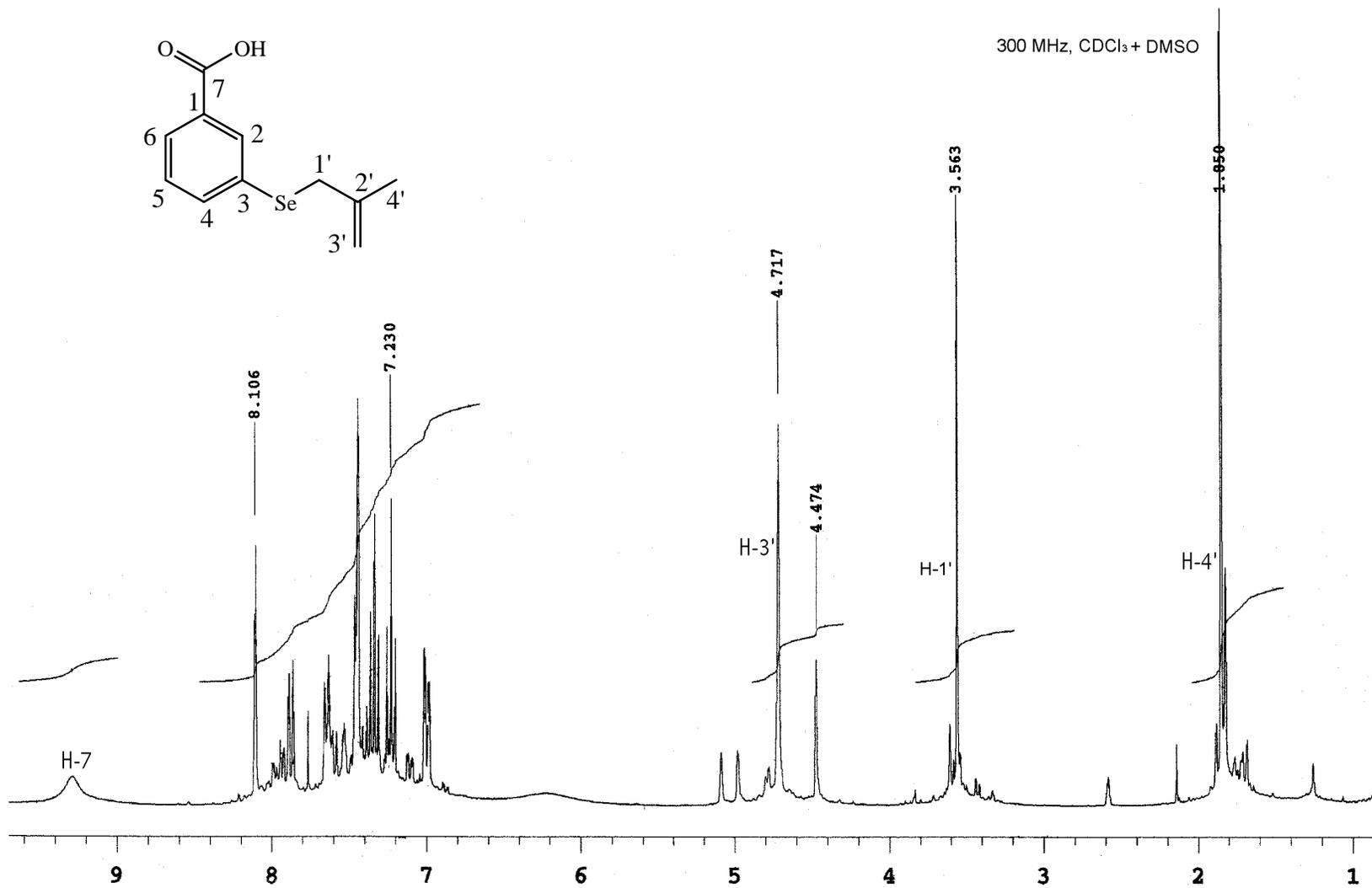
Espectro 16. RMN ¹H del compuesto **39**



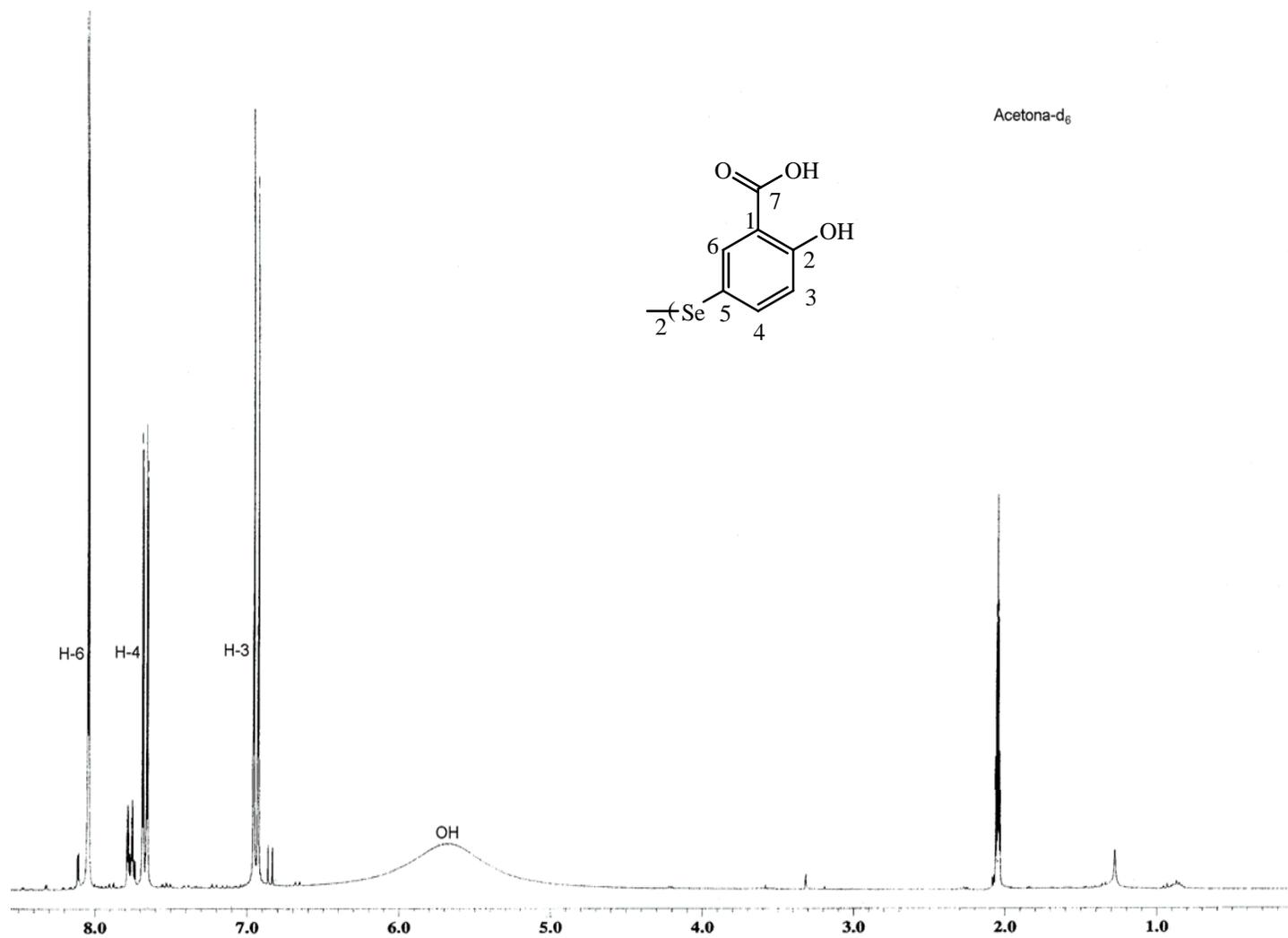
Espectro 17. RMN ^1H del compuesto **40**



Espectro 18. RMN¹ H del compuesto 41

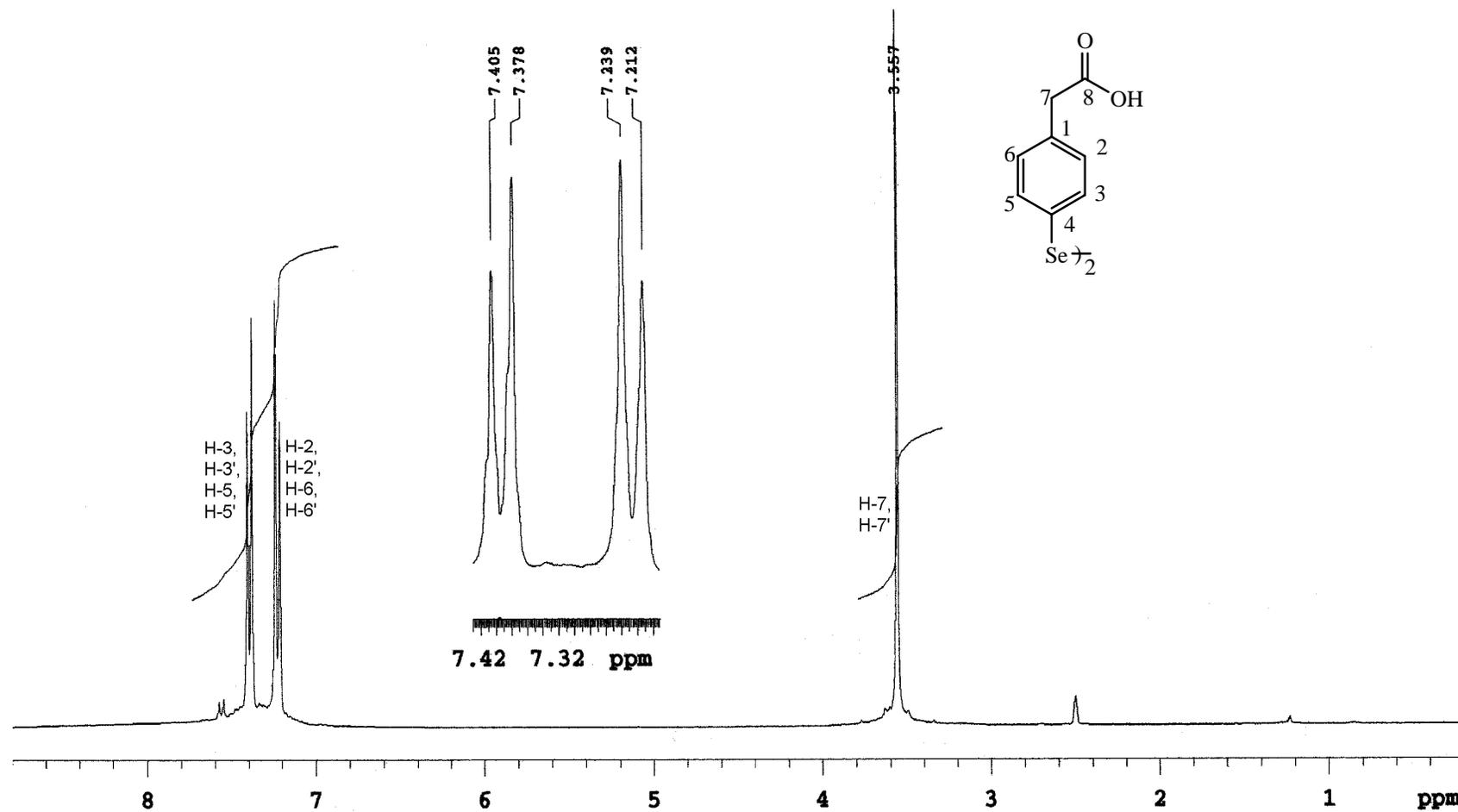


Espectro 19. RMN ¹H del compuesto 43



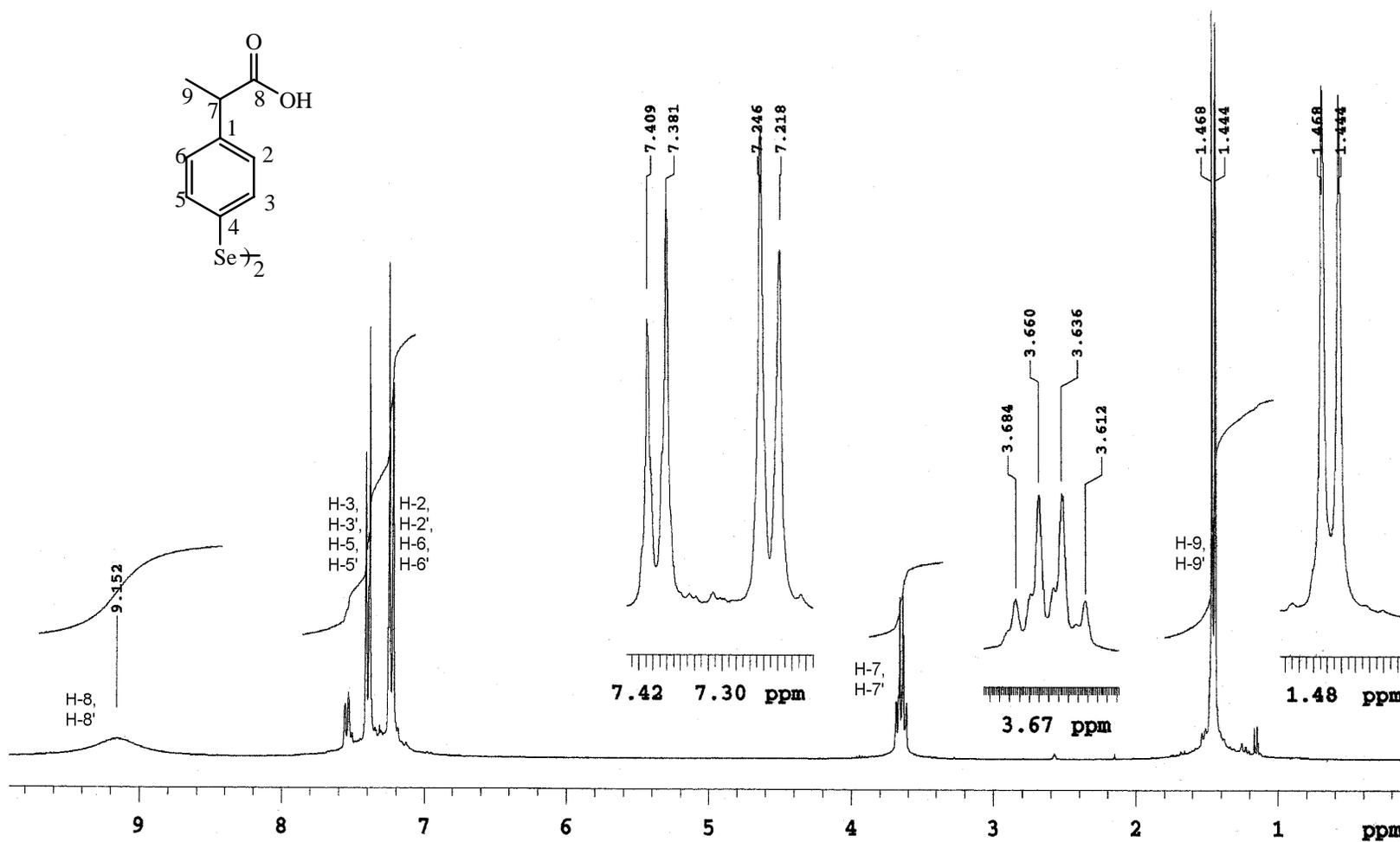
Espectro 20. RMN ¹ H del compuesto **45**

300 MHz, DMSO

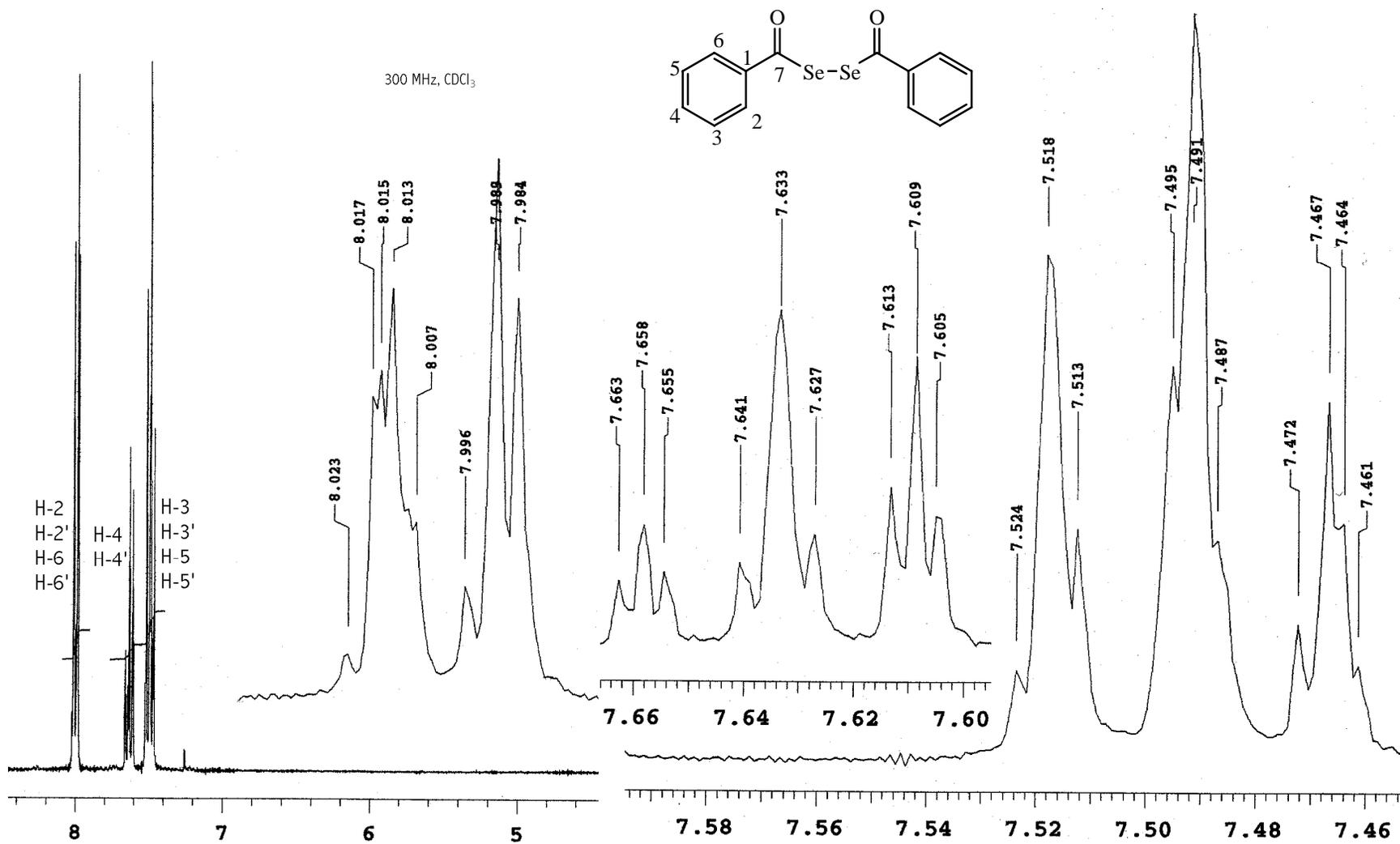


Espectro 21. RMN ^1H del compuesto 48

300 MHz, CDCl₃ + DMSO



Espectro 22. RMN ¹H del compuesto 51



Espectro 23. RMN ¹H del compuesto 53

Crystal Structure of Dibenzoyl Diselenide

Federico MARTÍNEZ RAMOS,* Manuel SORIANO-GARCÍA,**† and Gerardo Aguirre HERNÁNDEZ***

*Departamento de Química Inorgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, I. P. N. Prolongación Carpió y Plan de Ayala 11340, México D. F., México

**Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, UNAM, Circuito Exterior, C. U., Coyoacán, México D. F. 04510, México

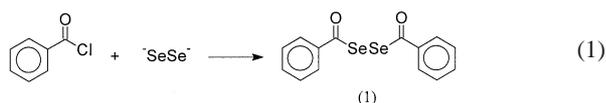
***Centro de Graduados e Investigación del Instituto Tecnológico de Tijuana, Blvd. Industrial S/N, Tijuana, Baja California, México

C₁₄H₁₀O₂Se₂ is monoclinic, *P*₂₁/*c*. The unit-cell dimensions at 293 K are *a* = 12.795(2), *b* = 12.126(2), *c* = 9.0179(13) Å, β = 107.074(6)°, *V* = 1337.5(3) Å³, and *Z* = 4. The *R* value is 0.048 for 2319 observed reflections. The dihedral angle between the plane C4-C7(O2)-Se1 and C9-C8(O1)-Se2 is 85.6(2)°, keeping the Se atom unshared electron pairs in a more stable configuration with the rest of the molecule. The packing in the crystal is entirely due to van der Waals forces.

(Received November 22, 2001; Accepted July 12, 2002)

Selenium is well recognized as an important “dietary” antioxidant.¹ It is recognized as being an essential component of the active sites of a number of enzymes, including the glutathione peroxidase selenoenzyme family, which scavenge hydroperoxides to prevent cellular damage.² Dietary selenium deficiency has been linked to diseases as diverse as cancer, heart disease, arthritis and AIDS.² Thus, the pharmacology, biology and biochemistry of selenium metabolism have become subjects of considerable interest, which are spurring efforts to develop synthetic selenium-containing compounds as possible therapeutic agents.² We are currently working on the synthesis of a new series of agents containing selenium, such as dibenzoyl diselenide, and analyzed the crystal structure.

The title compound was prepared according to the method of Klayman and Griffin.³ Sodium borohydride (1.5 g (40 mmol) in 12 ml of water) was added with magnetic stirring to 1.5 g (19 mmol) of gray selenium suspended in 12 ml of water at room temperature and under a nitrogen atmosphere to prevent oxidation of the oxygen-sensitive selenide ion. After the initial vigorous reaction had finished (15 min), one additional equivalent of selenium (1.5 g, 19 mmol) was added. The mixture was stirred for 15 min and warmed briefly on water bath (50°C) to complete dissolution of the selenium. Then, benzoyl chloride (5.3 g, 38 mmol) was added to brownish-red aqueous solution of the selenide. The mixture was stirred for 20 h at room temperature. The collected yellow solid was washed with water. After the product was dissolved into CH₂Cl₂ charcoal was added to eliminate small impurities and then filtered off. The CH₂Cl₂ was removed in a vacuum. Recrystallization of the residue from CHCl₃ yielded 5.1 g (73%) of dibenzoyl diselenide. (m.p. 132 - 134°C); IR (1689 cm⁻¹, CO); NMR (7.2 - 8.1 ppm, *o,m,p*-hydrogens).



X-ray data for the crystals of the title compound were collected by graphite-monochromatized Mo K_α radiation at 293 K. No absorption correction was applied. The structure was

Table 1 Crystal and experimental data

Formula: C ₁₄ H ₁₀ O ₂ Se ₂
Formula weight = 368.14
Crystal system: monoclinic
Space group: <i>P</i> ₂ ₁ / <i>c</i> <i>Z</i> = 4
<i>a</i> = 12.795(2) Å
<i>b</i> = 12.126(2) Å
<i>c</i> = 9.0179(13) Å
β = 107.074(6)°
<i>V</i> = 1337.5 (3) Å ³
<i>D</i> _x = 1.828 g/cm ³
<i>D</i> _m = 1.830 g/cm ³ (measured by flotation)
μ(Mo K _α) = 0.552 mm ⁻¹
<i>T</i> = 293 K
Colorless
<i>F</i> (0 0 0) = 712
0.30 × 0.25 × 0.20 mm
Radiation: Mo K _α
2θ/θ scans with 2θ _{max} = 50°
<i>R</i> = 0.048 (on <i>F</i> ²)
<i>R</i> _w = 0.118 (on <i>F</i> ²)
(Δρ) _{max} = 0.094
(Δρ) _{max} = 0.523 eÅ ⁻³
(Δρ) _{min} = -0.421 eÅ ⁻³
<i>R</i> _{int} = 0.041
No. of reflections measured = 3064
No. of reflections used = 2319
No. of parameters = 164
Goodness-of-fit = 0.990
Measurement: Siemens P4 diffractometer
Program system: SHELXL-Plus ⁵
Structure determination: direct methods (SHELXS-97) ⁵
Refinement: full matrix least-squares (SHELXL-97) ⁵

† To whom correspondence should be addressed.

Table 2 Final atomic coordinates and equivalent isotropic temperature factors (\AA^2)

Atom	x	y	z	U_{eq}
Se1	0.62594(6)	0.81535(6)	0.19862(11)	0.0600(3)
Se2	0.71730(6)	0.90747(7)	0.05334(9)	0.0570(3)
O1	0.8417(4)	0.9569(5)	0.3534(6)	0.0649(15)
O2	0.5462(4)	1.0294(4)	0.1888(6)	0.0590(14)
C1	0.2802(7)	0.8503(8)	0.4219(10)	0.070(2)
C2	0.3080(6)	0.9591(7)	0.4125(9)	0.064(2)
C3	0.3888(6)	0.9851(6)	0.3474(8)	0.0514(19)
C4	0.4421(5)	0.9030(5)	0.2894(7)	0.0393(16)
C5	0.4130(6)	0.7949(6)	0.2991(9)	0.054(2)
C6	0.3320(6)	0.7682(7)	0.3658(9)	0.066(2)
C7	0.5301(5)	0.9371(6)	0.2217(8)	0.0454(18)
C8	0.8327(5)	0.9764(6)	0.2213(9)	0.0460(18)
C9	0.9050(5)	1.0514(6)	0.1674(8)	0.0398(17)
C10	0.8784(5)	1.0930(6)	0.0187(9)	0.0527(19)
C11	0.9472(6)	1.1646(6)	-0.0254(10)	0.061(2)
C12	1.0438(6)	1.1938(6)	0.0792(11)	0.064(2)
C13	1.0719(6)	1.1528(7)	0.2269(10)	0.064(2)
C14	1.0037(5)	1.0817(6)	0.2713(8)	0.0524(19)

$$U_{eq} = (1/3)\sum_i \sum_j U_{ij}(a_i^* a_j^*)(a_i a_j).$$

Table 3 Bond distances (\AA) and angles ($^\circ$)

Se1 - C7	1.969(7)	Se1 - Se2	2.2869(11)
Se2 - C8	1.965(7)	O1 - C8	1.187(8)
O2 - C7	1.192(7)	C1 - C6	1.373(11)
C1 - C2	1.375(12)	C2 - C3	1.368(10)
C3 - C4	1.392(9)	C4 - C5	1.373(9)
C4 - C7	1.488(9)	C5 - C6	1.381(10)
C8 - C9	1.478(9)	C9 - C10	1.379(9)
C9 - C14	1.382(9)	C10 - C11	1.376(10)
C11 - C12	1.363(10)	C12 - C13	1.368(11)
C13 - C14	1.367(10)		
C7 - Se1 - Se2	97.7(2)	C8 - Se2 - Se1	99.3(2)
C6 - C1 - C2	120.7(8)	C3 - C2 - C1	119.3(8)
C2 - C3 - C4	120.8(7)	C5 - C4 - C3	119.2(7)
C5 - C4 - C7	122.9(6)	C3 - C4 - C7	117.9(6)
C4 - C5 - C6	120.3(7)	C1 - C6 - C5	119.7(7)
O2 - C7 - C4	124.7(6)	O2 - C7 - Se1	121.3(5)
C4 - C7 - Se1	113.9(5)	O1 - C8 - C9	124.6(7)
O1 - C8 - Se2	121.2(6)	C9 - C8 - Se2	114.2(5)
C10 - C9 - C14	118.6(7)	C10 - C9 - C8	123.0(6)
C14 - C9 - C8	118.4(6)	C9 - C10 - C11	121.0(7)
C12 - C11 - C10	119.4(8)	C11 - C12 - C13	120.3(8)
C14 - C13 - C12	120.5(7)	C13 - C14 - C9	120.2(7)

solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares with anisotropic temperature factors for the non-hydrogen atoms. The hydrogen atoms bonded to the carbon atoms were assigned based on the expected bonding geometry. The hydrogen atoms were refined isotropically in the final least-

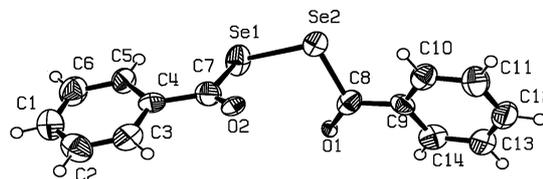


Fig. 1 Molecular structure of the dibenzoyl diselenide compound with atom labeling. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

squares cycles. The software used to prepare material for publication was PARST97.⁴ Table 1 summarizes the crystal and experimental data. The molecular structure is shown in Fig. 1. The final atomic parameters for hydrogen atoms, the anisotropic thermal parameters for non-hydrogen atoms, and the observed and calculated structure factors may be obtained from the second author.

Both phenyl rings are planar within the experimental error. The bond lengths of C4-C7 and C8-C9 do not show any significant influence of conjugation between the *keto* groups and the phenyl rings. The dihedral angle between the phenyl rings is $87.3(2)^\circ$. The torsion angle, C7-Se1-Se2-C8, is $85.8(3)^\circ$. The dihedral angle between the plane C4-C7(O2)-Se1 and C9-C8(O1)-Se2 is $85.6(2)^\circ$, keeping the Se atom unshared electron pairs in a more stable configuration with the rest of the molecule. There are two intramolecular contacts between C5...Se1, 3.123(9) \AA and C10...Se2, 3.128(7) \AA . The packing in the crystal is entirely due to van der Waals forces.

Acknowledgements

Contribution No. 1773 of the Instituto de Química, UNAM. M. Soriano-García thanks to Sigma-Aldrich Química, S. A. de C. V. and Mallinckrodt Baker, S. A. de C. V. for providing some chemicals.

References

1. G. F. Combs, Jr., *Medizinische Klinik.*, **1999**, 94, 18.
2. S. W. May and S. H. Pollock, *Drugs*, **1998**, 56, 959.
3. D. L. Klayman and T. S. Griffin, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 197.
4. M. Nardelli, *J. Appl. Cryst.*, **1995**, 28, 659.
5. G. M. Sheldrick, SHELX-97, University of Göttingen, Germany, **1997**.

Crystal Structure of 2-Se-(2-methyl-2-propenyl)-1-benzoic Acid

Federico Martínez RAMOS* and Manuel SORIANO-GARCÍA**†

*Departamento de Química Inorgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas,
I. P. N. Prolongación Carpió y Plan de Ayala 11340, México D. F., México

**Departamento de Bioestructura, Instituto de Química, UNAM, Circuito Exterior,
C. U., Coyoacán, México D. F. 04510, México

$C_{11}H_{12}O_2Se$ is triclinic, $P\bar{1}$. Unit-cell dimensions at 293 K are $a = 5.8450(10)$, $b = 8.1490(10)$, $c = 11.4620(10)$ Å, $\alpha = 97.050(10)$, $\beta = 90.140(10)$, $\gamma = 90.120(10)^\circ$, $V = 541.81(12)$ Å³, $D_x = 1.564$ g/cm³, and $Z = 2$. The R value is 0.047 for 1388 observed reflections. The dihedral angle between the phenyl ring and the isobutenyl group is $72.3(2)^\circ$. There is an intermolecular hydrogen bond between two symmetry-related carbonyl groups with an $O1 \cdots O2$ distance of $2.669(6)$ Å. The molecules in the crystal are packed at normal van der Waals distances.

(Received September 9, 2002; Accepted February 3, 2003)

Selenium is well recognized as an important "dietary" antioxidant.¹ It is recognized as being an essential component of the active sites of a number of enzymes, including the glutathione peroxidase selenoenzyme family, which scavenges hydroperoxides to prevent cellular damage.² Dietary selenium deficiency has been linked to diseases as diverse as cancer, heart disease, arthritis and AIDS.² Thus, the pharmacology, biology and biochemistry of selenium metabolism have become of considerable interest, which are spurring efforts to develop synthetic selenium-containing compounds as possible therapeutic agents.² We are currently working on the synthesis of a new series of agents containing selenium, such as 2-Se-(2-methyl-2-propenyl)-1-benzoic acid (Fig. 1). In this paper, we present the crystal structure of (1).

The title compound was prepared by a method described in the literature.³ A detailed description of the experimental

synthesis will be reported elsewhere. The obtained material was recrystallized from chloroform:isopropyl ether (1:1) to give a colorless crystal (m.p. 133 – 135°C); IR (1672 cm⁻¹, CO); NMR (1.93 ppm, C11-CH₃; 3.6 ppm, 8-CH₂; 5 ppm, 10-CH₂; 7.2 – 8.2

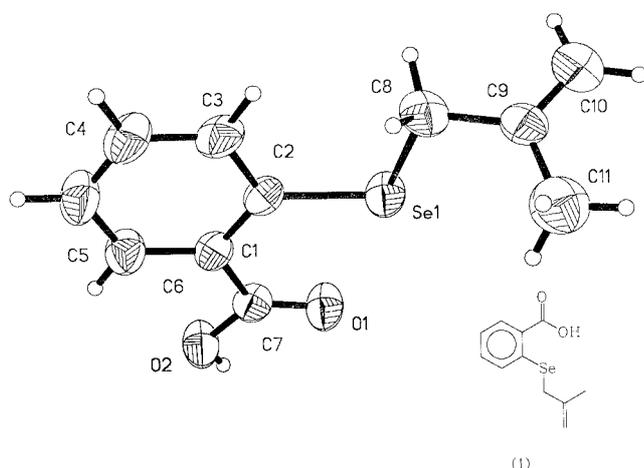


Fig. 1 Molecular structure of the title compound with atom labeling. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

† To whom correspondence should be addressed.

Table 1 Crystal and experimental data

Formula: $C_{11}H_{12}O_2Se$
Formula weight = 255.17
Crystal system: triclinic
Space group: $P\bar{1}$ $Z = 2$
$a = 5.8450(10)$ Å
$b = 8.1490(10)$ Å
$c = 11.4620(10)$ Å
$\alpha = 97.050(10)^\circ$
$\beta = 90.140(10)^\circ$
$\gamma = 90.120(10)^\circ$
$V = 541.81(12)$ Å ³
$D_x = 1.564$ g/cm ³
$D_m = 1.566$ g/cm ³ (measured by flotation)
$\mu(\text{Mo } K\alpha) = 3.436$ mm ⁻¹
$T = 293$ K
Colorless
$F(000) = 256$
$0.32 \times 0.20 \times 0.16$ mm
Radiation: Mo $K\alpha$
$2\theta/\theta$ scans with $2\theta_{\text{max}} = 50^\circ$
$R = 0.0468$ (on F^2)
$R_w = 0.088$ (on F^2)
$(\Delta\sigma)_{\text{max}} = 0.086$
$(\Delta\rho)_{\text{max}} = 0.318$ eÅ ⁻³
$(\Delta\rho)_{\text{min}} = -0.348$ eÅ ⁻³
No. of reflections measured = 1893
No. of reflections used = 1388
No. of parameters = 131
Goodness-of-fit = 1.026
Measurement: Siemens P4/PC diffractometer
Program system: SHELXL-Plus
Structure determination: direct methods (SHELXS-97)
Refinement: full matrix least-squares (SHELXL-97)

Table 2 Final atomic coordinates and equivalent isotropic temperature factors (\AA^2)

Atom	x	y	z	U_{eq}
Se1	0.39723(13)	0.51390(8)	0.73186(6)	0.0474(2)
O1	0.7754(8)	0.4992(5)	0.5884(4)	0.0539(11)
O2	0.9727(8)	0.2804(5)	0.5088(4)	0.0581(13)
C1	0.6630(10)	0.2311(6)	0.6293(5)	0.0396(13)
C2	0.4716(10)	0.2846(6)	0.6980(5)	0.0405(13)
C3	0.3341(11)	0.1638(7)	0.7397(6)	0.0521(16)
C4	0.3902(13)	-0.0004(8)	0.7191(6)	0.0574(17)
C5	0.5801(13)	-0.0537(7)	0.6551(6)	0.0605(18)
C6	0.7146(11)	0.0627(7)	0.6103(6)	0.0523(16)
C7	0.8046(10)	0.3497(7)	0.5747(5)	0.0416(13)
C8	0.1552(11)	0.5040(7)	0.8505(5)	0.0521(16)
C9	0.1231(10)	0.6747(8)	0.9114(6)	0.0496(15)
C10	-0.0523(13)	0.7642(10)	0.8879(7)	0.074(2)
C11	0.2978(14)	0.7361(10)	1.0012(7)	0.079(2)

$$U_{\text{eq}} = (1/3)\sum_i \sum_j U_{ij}(a_i^* a_j^*)(a_i a_j)$$

ppm, H-aromatic; 11 ppm, -COOH).

The X-ray data for crystals of the title compound were collected by graphite-monochromatized Mo K_{α} radiation at 293 K. An analytical face-indexed absorption correction was applied. The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares with anisotropic temperature factors for the non-hydrogen atoms. The hydrogen atoms bonded to the carbon atoms were assigned based on the expected bonding geometry. The hydrogen atom bonded to the hydroxyl group was found in a difference map and its coordinates refined in the final least-squares cycles. The final atomic parameters for hydrogen atoms, and observed and calculated structure factors may be obtained from the second author. The software used to prepare material for publication was PARST97.⁴ Table 1 summarizes the crystal and experimental data. The molecular structure is shown in Fig. 1.

The phenyl ring and the isobutenyl group at Se1 are planar within the experimental error, and the dihedral angle between them is $72.3(2)^{\circ}$. This conformation keeps the Se atom's unshared electron pairs in a more stable configuration with the rest of the molecules. The dihedral angle between the planes of

Table 3 Selected bond distances (\AA) and angles ($^{\circ}$)

Se1 - C2	1.912(5)	Se1 - C8	1.973(5)
O1 - C7	1.221(6)	O2 - C7	1.325(7)
C1 - C7	1.469(7)	C8 - C9	1.490(8)
C9 - C10	1.306(9)	C9 - C11	1.489(10)
C2 - Se1 - C8	100.6(2)	C6 - C1 - C7	119.7(5)
C2 - C1 - C7	120.8(5)	C3 - C2 - Se1	120.6(4)
C1 - C2 - Se1	121.6(4)	C5 - C6 - C1	121.7(6)
O1 - C7 - O2	121.9(5)	O1 - C7 - C1	124.2(5)
O2 - C7 - C1	113.9(5)	C9 - C8 - Se1	107.5(4)
C10 - C9 - C8	121.2(7)	C10 - C9 - C11	122.0(7)
C8 - C9 - C11	116.8(6)		

the carboxyl group at C1 and the isobutenyl moiety is $75.8(3)^{\circ}$. There is an intermolecular hydrogen bond between two symmetry-related carbonyl groups ($-x + 2, -y + 1, -z + 1$) with an O1...O2 distance of $2.669(6)\text{\AA}$. There is one intermolecular contact between C6...O2, $3.481(7)\text{\AA}$ ($-x + 2, -y, -z + 1$). Apart from the intermolecular hydrogen bond, a C...O contact, the packing in the crystal is entirely due to van der Waals forces. The final atomic coordinates and equivalent isotropic temperature factors are given in Table 2. Selected bond distances and angles are listed in Table 3.

Acknowledgements

Contribution No. 1767 of the Instituto de Química, UNAM.

References

1. G. F. Combs, Jr., *Medizinische Klinik.*, **1999**, *94*, 18.
2. S. W. May and S. H. Pollock, *Drugs*, **1998**, *56*, 959.
3. A. Ruwet and M. Renson, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **1966**, *75*, 157.
4. M. Nardelli, *J. Appl. Cryst.*, **1995**, *28*, 659.

Crystal Structure of 2-Selenobenzyl-1-benzoic Acid

Federico Martínez RAMOS* and Manuel SORIANO-GARCÍA**†

*Departamento de Química Inorgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas,
I. P. N. Prolongación Carpióy Plan de Ayala 11340, México D. F., México

**Departamento de Bioestructura, Instituto de Química, UNAM, Circuito Exterior, C.U., Coyoacán,
México D. F. 04510, México

$C_{14}H_{12}O_2Se$ is monoclinic, $P2_1/c$. Unit-cell dimensions at 293 K are $a = 8.1055(7)$, $b = 5.8403(11)$, $c = 26.0302(17)$ Å, $\beta = 94.560(5)^\circ$, $V = 1228.3(3)$ Å³, $D_x = 1.575$ g/cm³, and $Z = 4$. The R value is 0.048 for 2144 observed reflections. The dihedral angle between the phenyl rings is $74.9(2)^\circ$. There is an intermolecular hydrogen bond between two symmetry related carboxyl groups with an O1...O2 distance of $2.668(6)$ Å. The molecules in the crystal are packed at normal van der Waals distances.

(Received September 9, 2002; Accepted February 3, 2003)

Selenium is well recognized as an important "dietary" antioxidant.¹ It is recognized as being an essential component of the active sites of a number of enzymes, including the glutathione peroxidase selenoenzyme family, which scavenges hydroperoxides to prevent cellular damage.² Selenium deficiency has been linked to a number of disorders, such as heart disease, cancer, diseases of the liver and AIDS. It is also important to mention that selenium supplementation has recently moved from the realm of correcting nutritional deficiencies to one of pharmacological intervention, especially

in the clinical domain of cancer chemoprevention.

During the last few years, a tremendous effort has been directed toward the synthesis of stable organoselenium compounds that can be used as antioxidants, enzyme inhibitors, antitumor, antimicrobials, antihypertensive agents, antivirals and cytokine inducers. We are currently working on the synthesis of a new series of agents containing selenium, such as 2-selenobenzyl-1-benzoic acid (Fig. 1). In this paper, we present the crystal structure of (1).

The title compound was prepared by a method described in the literature.³ A detailed experimental synthesis description will be reported elsewhere. The obtained material was recrystallized from acetone:hexane to give a colorless crystal. (m.p. 202–204°C); IR (1669 cm⁻¹, CO); NMR (4.18 ppm, -CH₂; 7.2–8.1 ppm, H-aromatic).

The X-ray data for the crystals of the title compound were collected by graphite-monochromatized Mo K α radiation at 293 K. An analytical face-indexed absorption correction was applied. The structure was solved by direct methods and refined by full-matrix least-squares with anisotropic temperature factors for the non-hydrogen atoms. The hydrogen atoms bonded to the carbon atoms were assigned based on the expected bonding geometry. The hydrogen atom bonded to the hydroxyl group was found in a difference map, and its coordinates were refined in the final least-squares cycles. The final atomic parameters for hydrogen atoms and the observed and calculated structure factors may be obtained from the second author. The software used to prepare material for publication was PARST97.⁴ Table 1 summarizes the crystal and experimental data. The molecular structure is shown in Fig. 1.

Both phenyl rings are planar within the experimental error. The dihedral angle between the phenyl rings is $74.9(2)^\circ$. This conformation keeps the Se atom unshared electron pairs in a more stable configuration with the other molecules. The torsion angle C2-Se1-C8-C9 is $-168.2(4)^\circ$. The dihedral angle between planes of the carboxyl group at C1 and the C2-Se1-C8-C9 moiety is only $8.8(2)^\circ$. There is an intermolecular hydrogen bond between two symmetry related carboxyl groups ($-x,$

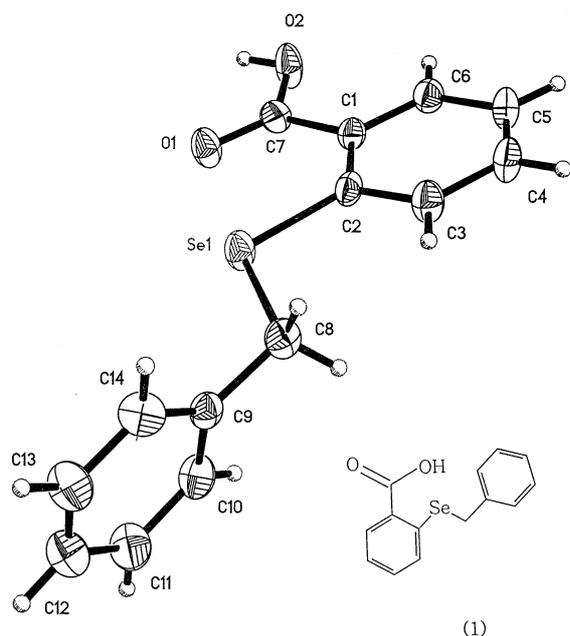


Fig. 1 Molecular structure of the title compound with atom labeling. Thermal ellipsoids are drawn at the 50% probability level.

† To whom correspondence should be addressed.

Table 1 Crystal and experimental data

Formula: C ₁₄ H ₁₂ O ₂ Se
Formula weight = 291.20
Crystal system: monoclinic
Space group: P2 ₁ /c Z = 4
a = 8.1055(7) Å
b = 5.8403(11) Å
c = 26.0302(17) Å
β = 94.560(5)°
V = 1228.3(3) Å ³
D _x = 1.575 g/cm ³
D _m = 1.576 g/cm ³ (measured by flotation)
μ(Mo Kα) = 3.043 mm ⁻¹
T = 293 K
Colorless
F(0 0 0) = 584
0.40 × 0.28 × 0.16 mm
Radiation: Mo Kα
2θ/θ scans with 2θ _{max} = 50°
R = 0.048 (on F ²)
R _w = 0.084 (on F ²)
(Δ/σ) _{max} = 0.084
(Δρ) _{max} = 0.388 e Å ⁻³
(Δρ) _{min} = -0.351 e Å ⁻³
No. of reflections measured = 2305
No. of reflections used = 2144
No. of parameters = 157
Goodness-of-fit = 1.013
Measurement: Siemens P4/PC diffractometer
Program system: SHELXL-Plus
Structure determination: direct methods (SHELXS-97)
Refinement: full matrix least-squares (SHELXL-97)

-y - 1, -z) with an O1...O2 distance of 2.668(6) Å. There is one intermolecular contact between C6...O2, 3.440(8) Å. Apart from the intermolecular hydrogen bond, a C...O contact, the packing in the crystal is entirely due to van der Waals forces. The final atomic coordinates and equivalent isotropic temperature factors are given in Table 2. Selected bond distances and angles are listed in Table 3.

Acknowledgements

Contribution No. 1770 of the Instituto de Química, UNAM.

Table 2 Final atomic coordinates and equivalent isotropic temperature factors (Å²)

Atom	x	y	z	U _{eq}
Se1	0.05118(8)	0.09995(13)	0.10291(3)	0.0504(2)
O1	0.0263(5)	-0.2771(8)	0.03937(17)	0.0566(12)
O2	0.2226(5)	-0.4698(9)	0.0030(2)	0.0640(15)
C1	0.3065(6)	-0.1607(10)	0.0567(2)	0.0404(14)
C2	0.2727(6)	0.0291(11)	0.0873(2)	0.0411(15)
C3	0.4041(7)	0.1638(12)	0.1066(2)	0.0539(18)
C4	0.5652(7)	0.1116(14)	0.0969(3)	0.0586(17)
C5	0.5990(6)	-0.0742(14)	0.0682(2)	0.0572(18)
C6	0.4703(7)	-0.2141(12)	0.0473(2)	0.0498(16)
C7	0.1726(7)	-0.3075(11)	0.0327(2)	0.0442(14)
C8	0.0945(7)	0.3408(11)	0.1545(2)	0.0511(17)
C9	-0.0621(6)	0.3847(13)	0.1797(2)	0.0436(13)
C10	-0.1077(8)	0.2346(12)	0.2175(2)	0.0555(17)
C11	-0.2487(8)	0.2784(15)	0.2435(3)	0.071(2)
C12	-0.3443(9)	0.4650(14)	0.2307(3)	0.069(2)
C13	-0.3044(8)	0.6064(15)	0.1922(3)	0.0655(18)
C14	-0.1639(8)	0.5694(13)	0.1675(3)	0.0596(18)

$$U_{eq} = (1/3)\sum_i\sum_j U_{ij}(a_i^*a_j^*)(a_i \cdot a_j).$$

Table 3 Selected bond distances (Å) and angles (°)

Se1 - C2	1.917(5)	Se1 - C8	1.957(6)
O1 - C7	1.225(6)	O2 - C7	1.309(7)
C1 - C7	1.482(8)		
C2 - Se1 - C8	100.4(2)	C6 - C1 - C7	118.0(5)
C2 - C1 - C7	121.7(5)	C3 - C2 - Se1	120.4(5)
C1 - C2 - Se1	121.2(4)	O1 - C7 - O2	122.5(6)
O1 - C7 - C1	122.8(6)	O2 - C7 - C1	114.7(5)
C9 - C8 - Se1	108.2(4)	C14 - C9 - C10	117.9(6)
C14 - C9 - C8	123.1(6)	C10 - C9 - C8	119.0(6)

References

1. G. F. Combs, Jr., *Medizinische Klinik.*, **1999**, 94, 18.
2. S. W. May and S. H. Pollock, *Drugs*, **1998**, 56, 959.
3. A. Ruwet and M. Renson, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **1966**, 75, 157.
4. M. Nardelli, *J. Appl. Cryst.*, **1995**, 28, 659.

Original article

Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of unsymmetrical selenides

Federico Martínez-Ramos^{a,*}, Hector Salgado-Zamora^b, Maria Elena Campos-Aldrete^b, Estela Melendez-Camargo^c, Yazmín Márquez-Flores^c, Manuel Soriano-García^d

^a Departamento de Química Inorgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, I.P.N. Prolongación de Carpio y Plan de Ayala S/N, 11340 México D.F., Mexico

^b Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, I.P.N. Prolongación de Carpio y Plan de Ayala S/N, 11340 México D.F., Mexico

^c Departamento de Farmacia, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, I.P.N. Prolongación de Carpio y Plan de Ayala S/N, 11340 México D.F., Mexico

^d Departamento de Bioestructura, Instituto de Química, UNAM, Circuito Exterior, C.U., Coyoacán, 04510 México D.F., Mexico

Received 11 January 2007; received in revised form 18 September 2007; accepted 27 September 2007

Available online 10 October 2007

Abstract

The alkylation reaction of 2,2'-diseleno and 4,4'-diseleno-bis(benzoic acid) derivatives in the presence of sodium borohydride and alkyl halides allowed the synthesis of various new *o*- and *p*-alkylselenenylated benzoic acid derivatives in good yields. The anti-inflammatory activity of selected selenide derivatives on granuloma induced by subcutaneous implantation of cotton pellets in Wistar rats was examined. Selenium derivatives **2a**, **2c** and **2e** showed anti-inflammatory activity although to a lesser extent as compared to indomethacin, however they were found less toxic than the latter.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Anti-inflammatory activity; Alkylselenenyl benzoic acid derivatives; Granuloma bioassay

1. Introduction

Organoselenium compounds have been extensively applied in organic synthesis [1,2] in particular selenol esters have been used in liquid crystals [3] and other selenium derivatives have been investigated in a wide range of pharmacological responses, thus they have been evaluated as anti-inflammatory [4], anti-atherosclerotic, anti-cancer, anti-microbial and anti-viral agents as well as immuno-stimulants, cytokine inducers and nitric oxide synthase inhibitors. In this area, a great deal of attention has been focused in the design of molecules involved in the study of the important enzyme glutathione peroxidase (GSH-PX) [5–9].

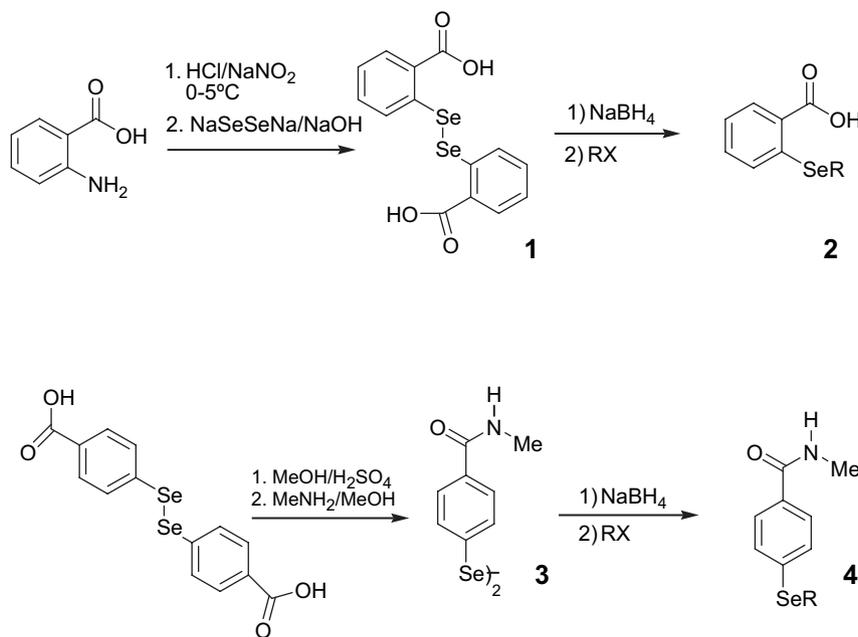
On the other hand, the search for non-steroidal anti-inflammatory drugs has continued and many efforts are being made in order to find alternative drugs with an increased performance. We were particularly interested in exploring a possible anti-inflammatory activity of 2-alkylselenenyl benzoic acid derivatives and *p*-alkylselenobenzamides. Accordingly and taking into account that selenides may be prepared in the presence of other functional groups [10–12], slightly modified literature protocols were applied to synthesize the target selenides. Then the anti-inflammatory activity on selected synthesized compounds was evaluated.

2. Chemistry

Compound **1** (2,2'-carboxydiphenyl diselenide) was conveniently prepared in 88% yield from anthranilic acid diazonium salt and sodium diselenide (NaSeSeNa). Diselenide **1** was also

* Corresponding author. Fax: +52 57296300x46211.

E-mail address: f_martin57@hotmail.com (F. Martínez-Ramos).



Scheme 1.

obtained using one equivalent of selenium and sodium formaldehydidesulfoxylate dihydrate (rongalite, half equivalent) in H₂O and in the presence of sodium hydroxide [13]. Treatment of **1** with sodium borohydride under controlled pH (9–10) [10,14,15] followed by the addition of 3-chloro-2-methylpropene led to alkyl selenide **2a** in 78% yield. Similar treatment of **1** with other alkyl derivatives led to alkylaryl selenides **2b–h** (Scheme 1), in the yields shown in Table 1.

Similarly, treatment of diselenide **3** with sodium borohydride and alkyl halides afforded the corresponding *p*-alkylselenenylbenzamide derivatives **4**. Precursor 4,4'-diseleno-bisbenzamide **3** was readily available in 71% overall yield from diselenide 4,4'-diseleno-bis(benzoic acid) which was esterified under Fischer conditions followed by an amidation process with methyl amine (yields shown in Table 2).

All selenides were properly identified by means of spectroscopic methods and in some cases the X-ray analysis on some of them was obtained to further support the compounds structure.

3. Pharmacology

A molecular docking analysis (autodock, v. 3) aimed to examine the interactions between the synthesized selenium

derivatives and the cyclooxygenase enzyme (COX-2 protein data bank) suggested compounds **2a**, **2c** (Fig. 1), **2e**, **4a**, **4c** and **4f** as the most suitable candidates to be evaluated in the anti-inflammatory assay.

Table 3 summarizes the anti-inflammatory response displayed by the tested compounds on the cotton pellet granuloma bioassay.

4. Results and discussion

To determine the anti-inflammatory effect of the selenium derivatives, the cotton pellet granuloma bioassay on Wistar rats was selected. Inhibition of the granulation tissue formation around the pellet on treated animals with different compounds indicates local anti-inflammatory action [16–18]. It has been demonstrated that this bioassay is practical, cheap and easy in comparison to other methods used in the studies of anti-inflammatory activity [19,20]. In addition, the granuloma bioassay allows good reproducibility of results. In this anti-inflammatory study, only in the treated groups with indomethacin and alkylselenium compounds **2a**, **2c** and **2e**, a decrease in the inflammatory process with respect to the control group (sodium bicarbonate) was observed and this decrement was statistically significant only for compound **2c** ($p < 0.05$). The anti-inflammatory response was observed in both dry and wet weight (Table 3). Similarly, a final weight decrease in the treated groups with **2a**, **2c** and **2e** indicated that an anti-inflammatory response was indeed developed by these compounds, i.e. the observed decrement was statistically significant ($p < 0.05$), (Table 3, Fig. 2). Compounds **4a**, **4f** and **4c** did not have anti-inflammatory effect.

Results of a toxicological evaluation indicated that indomethacin induced ulcerative lesions on the animal gastrointestinal tract and the lethal dose 50 was 33 mg/kg (Table 4). Same

Table 1
Synthesis of 2-alkylselenenyl benzoic acid derivatives **2** from diselenide **1**

Entry	R–X	Product	Yield (%)
1	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ Cl	2a	78
2	H ₂ C=CHCH ₂ Br	2b	54
3	HC≡CCH ₂ Br	2c	67
4	HOCH ₂ CH ₂ Cl	2d	33
5	ClCH ₂ CO ₂ H	2e	95
6	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	2f	82
7	C ₆ H ₅ COCH ₂ Br	2g	57
8	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄ COCH ₂ Br	2h	51

Table 2
Synthesis of selenides **4** from diselenide **3**

Entry	R–X	Product	Yield (%)
1	H ₂ C=C(CH ₃)CH ₂ Cl	4a	79
2	H ₂ C=CHCH ₂ Br	4b	62
3	HC≡CCH ₂ Br	4c	64
4	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	4d	77
5	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ Cl	4e	21
6	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	4f	74

evaluation performed on the two treated groups **2** and **4** showed that LD₅₀ for both types of compounds was higher than 600 mg/kg body weight, with the exception of compounds **2c** and **4a**, which at the same dose, induced toxic effects like ataxia and respiratory problems (Table 4). Animal death was also registered on treatment with these products. The safety ratio for indomethacin is 3.3 (toxicity/activity), i.e. the lethal dose of this drug makes it highly toxic according to a toxicity classification [21]. Therefore, it may be concluded that compounds **2** showed a fair anti-inflammatory activity, and they may be considered slightly toxic. Moreover they showed to be less toxic than Indomethacin because their safety ratio is 60 or even higher, compared to the latter.

5. Experimental

Anthranilic acid and alkyl derivatives were purchased from Aldrich Chemical Co. (USA). Dimethyl sulfoxide (DMSO) and indomethacin were obtained from Sigma Co. (USA), sodium bicarbonate, J.T. Baker (México), peanut oil (PO), R.A. (México).

Melting points were determined in an electrothermal melting point apparatus and are uncorrected. ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were obtained from a Bruker Advance and Unity Varian apparatus at 300 and 75 MHz, respectively. IR spectra were determined in a Nicolet FT-55X and Perkin Elmer 283-B apparatus as KBr discs or CHCl₃ dissolution. MS were determined in a JMS-AX505HA JEOL mass spectrometer. Crystal

Table 3
Anti-inflammatory effect of selected selenium compounds

	Wet weight (g)	Dry weight (g)	Final weight (mg)
Indomethacin (5 mg/kg b.w.)	0.307 ± 0.014* (8)	0.072 ± 0.002* (8)	21.8 ± 2.30* (8)
Control vehicle (bicarbonate)	0.473 ± 0.042 (8)	0.100 ± 0.005 (8)	49.5 ± 4.88 (8)
2a	0.406 ± 0.027 (7)	0.084 ± 0.003 (7)	32.8 ± 2.25* (7)
2c	0.353 ± 0.016* (8)	0.081 ± 0.001* (8)	30.9 ± 2.13* (8)
2e	0.378 ± 0.022 (8)	0.085 ± 0.003 (8)	33.8 ± 3.79* (8)
Control vehicle (PO/DMSO)	0.356 ± 0.042 (8)	0.086 ± 0.004 (8)	34.2 ± 0.60 (8)
4a	0.369 ± 0.009 (8)	0.087 ± 0.002 (8)	33.2 ± 2.00 (8)
4c	0.447 ± 0.030 (7)	0.096 ± 0.005 (7)	41.3 ± 5.67 (7)
4f	0.414 ± 0.037 (8)	0.089 ± 0.006 (8)	35.7 ± 4.51 (8)

Mean ± SEM are shown. Figures in parenthesis indicate number of animals.

**p* < 0.05 respect to control group.

PO = peanut oil. DMSO = dimethyl sulfoxide. PO/DMSO (990 μL/10 μL).

structure was determined in a Nicolet P3F automat diffractometer. All reactions were carried out under a nitrogen atmosphere.

5.1. Chemistry

5.1.1. General procedure for the synthesis of selenides **2** from 2,2'-diseleno-bis(benzoic acid) **1**

To a mixture of diselenide **1** (2 mmol) in H₂O (10 ml), NaOH 1 N was added until a pH 9–10 was reached. Then NaBH₄ (10.58 mmol) was added in portions. After 15–30 min, the corresponding alkyl halide was added (4.8 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 12 h. Addition of hydrochloric acid formed a solid precipitate, which was collected by filtration. The solid was taken in a solution of aqueous NaHCO₃, charcoal was added and the suspension stirred for 15 min and filtered. The acid was precipitated by addition of hydrochloric acid.

5.1.1.1. 2-(Isobutenylselenenyl)benzoic acid (**2a**). Obtained in 78% yield, mp 133–135 °C. ¹H NMR (CHCl₃ + DMSO,

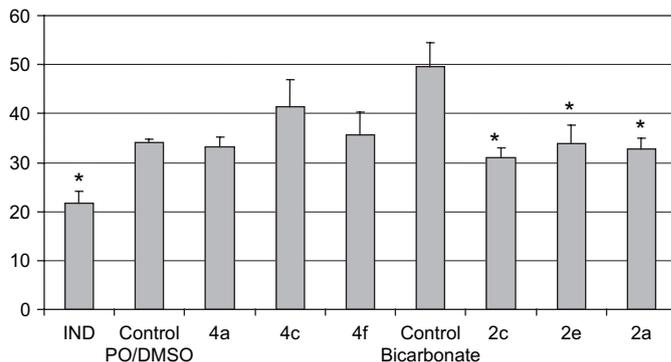


Fig. 2. Anti-inflammatory effect of selenium compounds. The final weight of granuloma decreased in the treated groups with indomethacin and with selenium compounds **2a**, **2c** and **2e** at a dose of 10 mg/kg in comparison with control group (bicarbonate solution 5%). Mean ± SEM are depicted by the heights of the bars and brackets. Statistical analyses were performed within groups. **p* < 0.05.

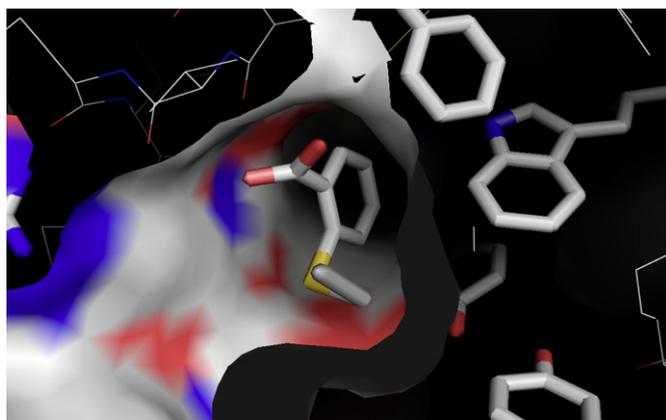


Fig. 1. A close view obtained from a docking analysis, showing interactions of selenium derivative **2c** with various amino acids at the COX-2 binding pocket. Estimated free energy: −7.81 kcal/mol. Estimated inhibition constant, *K*_i: 2.84e−05. Temp = 298.15 K.

Table 4
LD₅₀ determination of tested selenium compounds

	Dose (mg/kg b.w.)	Number of animals	Alive animals	Dead animals	LD ₅₀ (mg/kg b.w.)
Control vehicle (bicarbonate)	—	6	6	0	—
Indomethacin	33	6	3	3	33
2a	600	6	0	0	>600
2c	600	6	3	3	600
2e	600	6	0	0	>600
Control vehicle (PO/DMSO)	—	6	6	0	—
4a	600	6	3	3	600
4c	600	6	0	0	>600
4f	600	6	0	0	>600

ppm): δ 8.2–7.2 (m, Ar, 4H), 5 (m, 2H), H-3', 3.6 (m, CH₂, 2H) H-1', 1.9 (m, CH₃, 3H) H-4'. ¹³C NMR (CHCl₃ + DMSO, ppm): δ 172 (C-7, -COOH), 140.8 (C-2'), 139.8 (C-1), 133.3 (C-4), 132.6 (C-6), 128.3 (C-3), 127.3 (C-2), 124.6 (C-5), 114.5 (C-3'), 33.2 (C-1'), 22.3 (C-4'). Mass spectrum, *m/z* (relative intensity): 256 (M⁺, 29), 201 (100), 156 (9), 145 (6), 117 (5), 117 (6), 55 (33). *Crystal data* [22]: C₁₁H₁₂O₂Se, Fw = 255.16, triclinic, space group P $\bar{1}$, *a* = 5.8450(10), *b* = 8.1490(10), *c* = 11.4620(10) Å, α = 97.050(10), β = 90.140(10), γ = 90.120(10)°, *Z* = 2, *R* = 0.047.

5.1.1.2. 2-(Allylselenenyl)benzoic acid (2b). Obtained in 54% yield, mp 136–138 °C: ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8.2–7.2 (m, Ar, 4H), 6 (m, 1H) H-2', 5.2 (m, 2H) H-3', 3.6 (m, CH₂, 2H) H-1'. ¹³C NMR (CDCl₃, ppm): 172.1 (C-7, -COOH), 139.1 (C-1), 133.3 (C-4), 133.188 (C-2'), 132.698 (C-6), 128.137 (C-3), 127.3 (C-2), 124.724 (C-5), 118.34 (C-3'), 28.2 (C-1'). Mass spectrum, *m/z* (relative intensity): 242 (M⁺, 22), 201 (100), 156 (7), 145 (6.8), 117 (3.7), 77 (3.7), 41 (11.8).

5.1.1.3. 2-(Propargylselenenyl)benzoic acid (2c). Obtained in 57% yield, mp 183–185 °C. ¹H NMR (DMSO, ppm): δ 13.4 (s, COOH, 1H) H-7, 8.5–7.8 (m, Ar, 4H), 4.1 (d, *J* = 2.6 Hz, CH₂, 2H) H-1', 3.4 (dd, *J* = 2.5, *J* = 1.6 Hz, CH, 1H) H-3'. ¹³C NMR (DMSO, ppm): 168.3 (C-7, -COOH), 137.5 (C-1), 132.8 (C-4), 131.5 (C-6), 128.4 (C-2), 127.8 (C-3), 124.9 (C-5), 81.2 (C-2'), 72.9 (C-3'), 9.3 (C-1'). ⁷⁷Se NMR: δ 372. Mass spectrum, *m/z* (relative intensity): 240 (M⁺, 20), 210 (100), 184(9.4), 156 (13), 105 (8), 77 (11). *Crystal data*: C₁₀H₈O₂Se, Fw = 239.12, triclinic, space group P $\bar{1}$, *a* = 4.345(1), *b* = 7.827(2), *c* = 13.831(4) Å, α = 88.93(1), β = 85.32(1), γ = 75.14(1)°, *Z* = 2, *R* = 0.042.

5.1.1.4. 2-(2'-Hydroxyethylselenenyl)benzoic acid (2d). Obtained in 34% yield, mp 116–118 °C. ¹H NMR (CDCl₃, ppm): δ 8–7.2 (m, Ar, 4H), 6.2 (s, OH, 1H), 3.9 (t, *J* = 6.9 Hz, CH₂, 2H) H-2', 3.08 (t, *J* = 6.9 Hz, CH₂, 2H) H-1'. ¹³C NMR (CDCl₃, ppm): δ 168.5 (C-7, COOH), 136.2 (C-2), 132.2 (C-4), 131.8 (C-6), 129.2 (C-2), 127.4 (C-3), 124.3 (C-5), 60.6 (C-2'), 27.4 (C-1'). Mass spectrum, *m/z*

(relative intensity): 246 (M⁺, 83), 228 (64.6), 184 (100), 156 (33), 105 (42), 77 (22), 45 (18).

5.1.1.5. 2-(Carboxymethylselenenyl)benzoic acid (2e). Obtained in 95% yield, mp 232–234 °C. ¹H NMR (DMSO, ppm): δ 8–7.3 (m, Ar, 4H), 3.6 (s, CH₂, 2H) H-1'. ¹³C NMR (DMSO, ppm): δ 172 (C-2', COOH), 168 (C-7, -COOH), 136.9 (C-1), 132.8 (C-4), 131.3 (C-6), 128.4 (C-2), 128.1 (C-3), 124.9 (C-5), 25.8 (C-1'). Mass spectrum, *m/z* (relative intensity): 260 (M⁺, 37), 242 (12), 214 (2), 201 (100), 184 (7), 156 (7), 105 (9), 77 (6).

5.1.1.6. 2-(Benzylselenenyl)benzoic acid (2f). Obtained in 85% yield, mp 202–204 °C. ¹H NMR (DMSO, ppm): δ 13.2 (s, COOH, 1H), 8–7 (m, Ar, 9H), 4.2 (s, CH₂, 2H) H-7'. ¹³C NMR (DMSO, ppm): δ 167.9 (C-7, -COOH), 138.5 (C-1'), 137.449 (C-1), 132.789 (C-4'), 131.373 (C-6), 129.2 (C-3', C-5'), 128.465 (C-4'), 128.212 (C-2), 128.059 (C-3), 126.751 (C-5), 124.776 (C-2', C-6'), 28.743 (C-7'). Mass spectrum, *m/z* (relative intensity): 292 (M⁺, 23), 201 (11), 156 (1.5), 91 (100), 65 (8.5). *Crystal data* [23]: C₁₄H₁₂O₂Se, Fw = 291.20, monoclinic, space group P2₁/c, *a* = 8.1055(7), *b* = 5.8403(11), *c* = 26.0203(17) Å, β = 94.560(5)°, *V* = 1228.3(3) Å³, *Z* = 4, *D_x* = 1.575 g/cm³, μ (Mo K α) = 3.043 mm⁻¹, *T* = 293 K, *R* = 0.048, *R_w* = 0.084, 2144 reflections, GOF = 1.013.

5.1.1.7. 2-(Phenacylselenenyl)benzoic acid (2g). Obtained in 57% yield, mp 176–178 °C. ¹H NMR (CDCl₃ + DMSO, ppm): δ 8–7 (m, Ar, 9H), 4.17 (s, CH₂, 2H) H-8'. ¹³C NMR (CDCl₃ + DMSO, ppm): δ 195.3 (C-7', C=O), 168.3 (C-7, -COOH), 136.8 (C-1'), 135.1 (C-1), 132.9 (C-4'), 132.4 (C-4), 131.4 (C-6), 128.2 (C-2, C-2', C-3', C-5', C-6'), 127.4 (C-3), 124.6 (C-5), 29.3 (C-8'). *Crystal data*: C₁₅H₁₂O₃Se, Fw = 319.21, monoclinic, space group: P2₁/n, *a* = 5.080(1), *b* = 10.709(1), *c* = 24.102(3) Å, *Z* = 4, *D_x* = 1.617 g/cm³, μ (Mo K α) = 2.865 mm⁻¹, *T* = 293 K, *R* = 0.038, *R_w* = 0.052, 2375 reflections, GOF = 0.926.

5.1.1.8. 2-(4'-Bromophenacylselenenyl)benzoic acid (2h). Obtained in 51% yield, mp 200 °C (decomposition). ¹H NMR (DMSO, ppm): δ 8–7 (m, Ar, 8H), 4.4 (s, CH₂, 2H) H-8'. ¹³C NMR (DMSO, ppm): δ 197 (C-7', C=O), 168.3 (C-7, -COOH), 136.4 (C-1'), 135.1 (C-1), 133.4 (C-4), 131.6 (C-3), 131.4 (C-6), 130.5 (C-2', C-6'), 129.4 (C-3', C-5'), 128.2 (C-4'), 126.4 (C-5), 125.2 (C-2), 29.3 (C-8'). Mass spectrum, *m/z* (relative intensity): 398 (M⁺, 14), 381 (11), 300 (32), 184 (26), 183 (100), 156 (14), 155 (22), 104 (5), 76 (12).

5.1.2. General procedure for the synthesis of alkylaryl selenides 4 from 4,4'-diselenide-bisbenzamide 3

To a mixture of diselenide 3 (213 mg, 0.5 mmol) with 10 ml of ethanol and 10 ml of water, followed by the addition of NaBH₄ (114 mg, 3 mmol), in portions. After 15–30 min the corresponding alkyl halide (1 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3 h. Addition to water and extraction (ethyl acetate), charcoal and filtered. The purification was by

chromatographic column using silica gel and hexane/ethyl acetate (7/3).

5.1.2.1. 4-(Isobutenylselenenyl)-N-methylbenzamide (4a). Obtained in 79% yield, mp 80–82 °C. ¹H NMR (DMSO, ppm): δ 8.4 (q, *J* = 4.5 Hz, N–H, 1H) H-8, 7.7 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H) H-2 H-6, 7.5 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H) H-3 H-5, 4.7 (m, CH₂, 2H) H-3', 3.7 (m, CH₂, 2H) H-1', 2.7 (d, *J* = 4.5 Hz, CH₃, 3H) H-9, 1.8 (m, CH₃, 3H) H-4'. ¹³C NMR (DMSO, ppm): δ 166 (C-7, C=O), 141.2 (C-2'), 134.4 (C-1), 132.6 (C-4), 131 (C-3, C-5), 127.5 (C-2, C-6), 113.7 (C-3), 34 (C-1'), 26.1 (C-9), 21 (C-4'). ⁷⁷Se NMR: δ 307. Mass spectrum, *m/z* (relative intensity): 269 (M⁺, 94), 239 (20), 184 (60), 156 (20), 77 (4), 55 (100).

5.1.2.2. 4-(Allylselenenyl)-N-methylbenzamide (4b). Obtained in 62% yield, mp 84–86 °C. ¹H NMR (DMSO, ppm): δ 8.4 (q, *J* = 4.2 Hz, N–H, 1H) H-8, 7.7 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H) H-2 H-6, 7.5 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H) H-3 H-5, 5.9 (m, 1H) H-2', 5(m, 2H) H-3', 3.7 (m, CH₂, 2H) H-1', 2.7 (d, *J* = 4.8 Hz, CH₃, 3H) H-9. ¹³C NMR (DMSO, ppm): δ 166 (C-7, C=O), 134.2 (C-1), 134.1 (C-4), 132.4 (C-2'), 130.6 (C-3, C-5), 127.5 (C-2, C-6), 117.3 (C-3'), 28.8 (C-1'), 26.1 (C-9). ⁷⁷Se NMR: δ 319. Mass spectrum, *m/z* (relative intensity): 255 (M⁺, 100), 225 (43), 198 (10), 184 (81), 156 (26), 134 (13), 105 (3), 77 (5), 58 (30), 41 (4).

5.1.2.3. 4-(Propargylselenenyl)-N-methylbenzamide (4c). Obtained in 64% yield, mp 110–112 °C. ¹H NMR (DMSO, ppm): δ 8.4 (q, *J* = 4.4 Hz, N–H, 1H) H-8, 7.7 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H) H-2 H-6, 7.6 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H) H-3 H-5, 3.8 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H) H-1', 3.1 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H) H-3', 2.8 (d, *J* = 4.6 Hz, CH₃, 3H) H-9. ¹³C NMR (DMSO, ppm): δ 166.1 (C-7, C=O), 133.9 (C-1), 132.8 (C-4), 130.3 (C-3, C-5), 127.6 (C-2, C-6), 81 (C-2'), 74 (C-3'), 26.2 (C-9), 10.9 (C-1'). ⁷⁷Se NMR: δ 365. Mass spectrum, *m/z* (relative intensity): 253 (M⁺, 66), 223 (69), 195 (57), 184 (100), 156 (40), 115 (44), 77 (5), 58 (21).

5.1.2.4. 4-(4'-Methylbenzylselenenyl)-N-methylbenzamide (4d). Obtained in 77% yield, mp 180–182 °C. ¹H NMR (DMSO, ppm): δ 8.4 (q, *J* = 4 Hz, N–H, 1H) H-8, 7.7–7 (m, Ar, 8H), 4.2 (s, CH₂, 2H) H-7', 2.8 (d, *J* = 4.4 Hz, CH₃, 3H) H-9, 2.2 (s, CH₃, 3H) H-8'. ¹³C NMR (DMSO, ppm): δ 166 (C-7, C=O), 135.9 (C-4'), 135 (C-1'), 134.9 (C-1), 132.4 (C-4), 130.4 (C-3, C-5), 128.8 (C-2', C-6'), 128.6 (C-3', C-5'), 126.7 (C-2, C-6), 29.8 (C-7'), 26.1 (C-9), 20.5 (C-8'). ⁷⁷Se NMR: δ 361. Mass spectrum, *m/z* (relative intensity): 319 (M⁺, 11), 289 (1), 214 (3), 184 (5), 156 (3), 105 (100), 77 (7), 58 (1).

5.1.2.5. 4-(4'-Nitrobenzylselenenyl)-N-methylbenzamide (4e). Obtained in 21% yield, mp 186–188 °C. ¹H NMR (DMSO, ppm): δ 8.4 (q, *J* = 4.6 Hz, N–H, 1H) H-8, 8.1–7.5 (m, Ar, 8H), 4.4 (s, CH₂, 2H) H-7', 2.7 (d, *J* = 4.5 Hz, CH₃, 3H) H-9. ¹³C NMR (DMSO, ppm): δ 165.9 (C-7, C=O), 147.2 (C-4'), 146.2 (C-1'), 133.4 (C-1), 132.9 (C-4), 131.2 (C-3, C-5),

129.9 (C-2', C-6'), 127.7 (C-2, C-6), 123.4 (C-3', C-5'), 28.9 (C-7'), 26.1 (C-9). ⁷⁷Se NMR: δ 384. Mass spectrum, *m/z* (relative intensity): 350 (M⁺, 100), 320 (11), 293 (8), 214 (7), 184 (61), 156 (19), 136 (94), 120 (43), 106 (43), 58 (7).

5.1.2.6. 4-(Benzylselenenyl)-N-methylbenzamide (4f). Obtained in 74% yield, mp 154–156 °C. ¹H NMR (DMSO, ppm): δ 8.4 (q, *J* = 4.2 Hz, N–H, 1H) H-8, 7.7–7.1 (m, Ar, 9H), 4.3 (s, CH₂, 2H) H-7', 2.7 (d, *J* = 4.5 Hz, CH₃, 3H) H-9. ¹³C NMR (DMSO, ppm): δ 166 (C-7, C=O), 138.2 (C-1'), 134.7 (C-1), 132.5 (C-4), 130.6 (C-3, C-5), 128.9 (C-3', C-5'), 128.4 (C-2', C-6'), 127.7 (C-2, C-6), 126.7 (C-4'), 30 (C-7'), 26.2 (C-9). ⁷⁷Se NMR: δ 363. Mass spectrum, *m/z* (relative intensity): 305 (M⁺, 38), 275 (2), 214 (3), 184 (11), 156 (6), 105 (1), 91 (100), 77 (2), 65 (14), 58 (2).

5.2. Pharmacology

5.2.1. Animals

Adult female Wistar rats were used. They were housed and maintained in the animal house at room temperature (22–24 °C) and 50–55% relative humidity, with day/night cycles of 12 × 12 h. They were fed with standard rodent diet and water ad libitum. Care and handling of the animals were in agreement with internationally accepted procedures and approved by our own institutional committee following the recommendation indicated in the Mexican Technical Specifications for the Production, Care, and Use of Laboratory Animals (Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, 1999) [24].

5.2.2. Anti-inflammatory activity

Inflammation was induced by subcutaneous implantation of 50 mg cotton pellets into the rats. The latter were randomly distributed in nine groups. A control group was administered a sodium bicarbonate solution 5% and another control group with a mixture of peanut oil/DMSO. Another group was treated with indomethacin (5 mg/kg body weight). The other six underwent treatment with the synthesized alkylaryl selenium compounds (10 mg/kg body weight), per os. Treatment lasted 7 days and at the end of this period, the granuloma were removed and weighted to calculate the difference in weight gain. The cotton pellets were dried at 60 °C until constant weight, then the final weight was estimated by subtraction.

5.2.3. Acute toxicity

Four groups of mice were formed for each compound. Lethality was assessed using death within 7 days as an index of toxicity following per os administration of the three different concentrations of each compound (from 150, 300 and 600 mg/kg body weight) and vehicle.

5.2.4. Statistical analysis

The data obtained from the different tests were submitted to an ANOVA statistical analysis in order to compare the results

in all groups with post hoc comparison by Bonferroni. A difference was considered significant when $p < 0.05$.

Acknowledgements

The authors wish to thank Zavala Segovia Maria De Las Nieves (Instituto de Química, UNAM, México) for the NMR determinations. This work was partially supported by the Secretaría de Investigación y Posgrado, IPN.

References

- [1] L. Derrick, J. Clive, *Tetrahedron* 34 (1978) 1049–1132.
- [2] S. Patai, Z. Rappoport, *The Organic Chemistry of Selenium and Tellurium Compounds*, Vol. 2, John Wiley and Sons, Chichester, 1987, (Chapter 2).
- [3] G. Heppke, J. Martence, K.S. Praefcke, *Angew. Chem. Int. Ed.* 16 (1977) 318–320.
- [4] V. Galet, J.L. Bernier, J.P. Hénichart, D. Lesieur, C. Abadie, L. Rochette, A. Lindenbaum, J. Chalas, R. Faverie, B. Pfeiffer, P. Renard, *J. Med. Chem.* 37 (1994) 2903–2911.
- [5] A. Müller, E. Cadenas, P. Graf, H. Sies, *Biochem. Pharmacol.* 33 (1984) 3235–3239.
- [6] A. Wendel, M. Fausel, H. Safayhi, G. Tiegs, R. Otter, *Biochem. Pharmacol.* 33 (1984) 3241–3245.
- [7] M.J. Parnham, S. Kindt, *Biochem. Pharmacol.* 33 (1984) 3247–3250.
- [8] J. Szabo Kalman, Frisell Hakan, Lars Engman, Piatek Malgorzata, Barbara Oleksyn, Jan Sliwinski, *J. Mol. Struct.* 448 (1998) 21–28.
- [9] Mugesh Govindasamy, Wolf-Walther du Mont, S. Helmut, *Chem. Rev.* 101 (2001) 2125–2179.
- [10] D. Klayman, T. Griffin, *J. Amer. Chem. Soc.* 95 (1973) 197–199.
- [11] A. Krief, M. Derock, *Tetrahedron Lett.* 43 (2002) 3083–3086.
- [12] M. Osajda, J. Mlochowski, *Tetrahedron* 58 (2002) 7531–7537.
- [13] A. Ruwet, M. Renson, *Bull. Soc. Chim. Belges* 75 (1966) 157–168.
- [14] R. Ahmad, J.-M. Saá, M.P. Cava, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1228–1230.
- [15] K.B. Sharpless, M.W. Young, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 947–949.
- [16] S.J. Lee, K.H. Son, H.W. Chang, S.S. Kang, H. Kim, *Phytother. Res.* 12 (1998) 445–447.
- [17] A.C.A. Moura, E.L.F. Silva, M.C.A. Fraga, A.G. Warderley, P. Afiatpour, M.B.S. Maia, *Phytomed.* 12 (2005) 138–142.
- [18] E. Meléndez-Camargo, R.M. Buendía, Z.D. Ramos, C.P. Cardona, M.M.E. Villarreal, *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 45 (2002) 129–130.
- [19] A.J. Godoy, B. De las Heras, J.M. Vivas, A.M. Villar, *Phytother. Res.* 12 (1998) S111–S113.
- [20] M. Marchesan, D.H. Paper, S. Hose, G. Franz, *Phytother. Res.* 12 (1998) 33–34.
- [21] D.J. Ecobichon, *The Basic of Toxicity Testing*, CRC Press, London, 1992, p. 50.
- [22] F. Martínez-Ramos, M. Soriano-García, *Analyt. Sci.* 19 (2003) 1227–1228.
- [23] F. Martínez-Ramos, M. Soriano-García, *Analyt. Sci.* 19 (2003) 1349–1350.
- [24] Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, Oficial Mexican Standard NOM-062-ZOO-1999.