



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas

SÍNTESIS DE NUEVAS CALCOGENAZOLINAS ENANTIOMÉRICAMENTE PURAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Tesis

Que para optar por el grado de
MAESTRO EN CIENCIAS

Presenta:

Q.F.B. Francisco Xavier Domínguez Villa

Tutor: Dr. José Guadalupe López-Cortés.

Instituto de Química UNAM

México D.F. agosto 2015



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE NUEVAS CALCOGENAZOLINAS
ENANTIOMÉRICAMENTE PURAS CON
POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Tesis para obtener el grado de:
MAESTRO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Presenta:

Q.F.B. FRANCISCO XAVIER DOMÍNGUEZ VILLA

Tutor:

Dr. JOSÉ G. LÓPEZ-CORTÉS



México D.F. 2015

SUSTENTANTE: Q.F.B. Francisco Xavier Domínguez Villa.

No. Becario: 295762

TUTOR: DR. José Guadalupe López-Cortés.

H. Jurado :

- ✓ Presidente: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.
- ✓ Vocal: Dr. José Norberto Farfán García
- ✓ Vocal: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo
- ✓ Vocal. Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez.
- ✓ Secretario. Dr. Jesús Armando Luján Montelongo

Agradecimientos

Al Dr. José G. López Cortés por su asesoría y su amistad durante estos dos años.

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

Al M. en C, Alejandro Gutiérrez Hernández por la asesoría técnica y el apoyo.

A los miembros de este H jurado cuyas observaciones fueron de gran ayuda para la mejora de este trabajo.

A los miembros de este jurado cuyas observaciones fueron fundamentales para la mejora de este trabajo

A los técnicos de los laboratorios de IR y Masas del Instituto de Química

A la M en C. Ma Teresa Ramírez Apan por el apoyo con los ensayos de citotoxicidad.

A los proyectos PAPIIT IN205014 y CONACyT 153310 por el apoyo económico

A CONACyT por la beca otorgada



Dedicatorias

A Dios, por todas las bendiciones que he recibido. Jesús, yo confío en ti.

A mi madre, Ma. De Los Ángeles Villa Gabino, por el apoyo incondicional durante todos estos años, ¡Lo volvimos a lograr!

A mi familia, a mis tíos Rosa Hilda Villa y Joaquín Villa, así como a Ángel Villa y su esposa Margarita por el apoyo recibido.

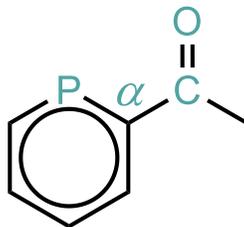
A Pablo Martínez, Circe Hernández, Gustavo Pretelín, Fabiola López y por haberme acompañado en este trayecto de dos años en el Instituto de Química, siempre fueron un gran apoyo.

A Isboset Núñez, Lucero Vargas, Rodrigo Gama, Rogelio Mendoza, Jorge Loyola, Gustavo Luviano y Gabriela Sánchez por los ánimos brindados.

A mis amigos y compañeros del Laboratorio de Química Inorgánica IV. Omar Calixto, Octavio Martínez, Salvador Cortés, Roberto Guerrero, Jesús Torres, Oscar Daniel Flores, Jesús Suárez, Elvia Sánchez, Frank Hochberg, Antonio Ramírez, Alejandro Rivera, Isabel Alvarado, Isabel López, Ricardo Ballinas, Norma Valencia, Fernando Casas.

*“Nothing really inspired me until chemistry came along,
- It was love at first sight”*

(Phill Baran)



El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Química Inorgánica 4 del Instituto de Química de la UNAM bajo la asesoría del Dr. José Guadalupe López-Cortés.

- ✓ Fue presentado en la XI Reunión de la Academia Mexicana de la Química Orgánica que se llevó a cabo en la Universidad Autónoma de Chihuahua en el mes de Marzo de 2015.



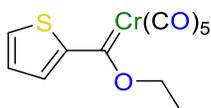
- ✓ También fue presentado en el QUIMIUNAM 2015 que se llevó a cabo en Ciudad Universitaria, México D.F. en el mes de Abril.



- ✓ Además se presentó en el simposio interno del Instituto de Química de la UNAM en el mes de Junio de 2015

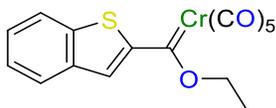


Índice de compuestos



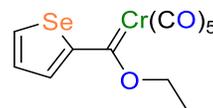
4

[(Etoxi)(tien-2-il)metiliden]
pentacarbonilo de
cromo(0)



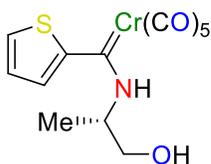
5

[(Etoxi)(benzotien-2-il)metiliden]
pentacarbonilo de cromo(0)



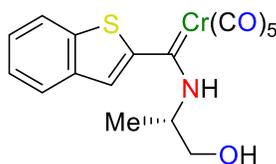
6

[(Etoxi)(selen-2-il)metiliden]
pentacarbonilo de
cromo(0)



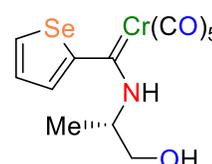
7

[[*(S)*-1-Metil-2-
hidroxietilamino]
(tien-2-il)metiliden]
pentacarbonilo de
cromo(0)



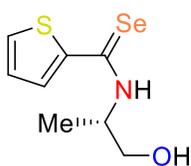
8

[[*(S)*-1-Metil-2-hidroxietilamino]
(benzotien-2-il)metiliden]
pentacarbonilo de cromo(0)



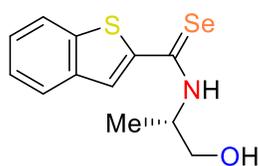
9

[[*(S)*-1-Metil-2-
hidroxietilamino]
(selen-2-il)metiliden]
pentacarbonilo de cromo(0)



7a

N-[[*(S)*-1-Metil-2-hidroxietil]-
2-tiofenocarboselenoamida



8a

N-[[*(S)*-1-Metil-2-hidroxietil]-
2-benzotiofenocarboselenoamida



9a

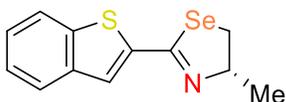
N-[[*(S)*-1-Metil-2-hidroxietil]-
2-selenofenocarboselenoamida





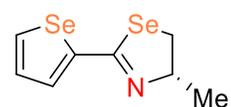
7b

2-(Tien-2-il)-(S)-4-metil-4,5-dihidroselenazol



8b

2-(Benzotien-2-il)-(S)-4-metil-4,5-dihidroselenazol



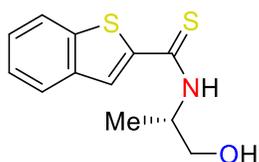
9b

2-(Selen-2-il)-(S)-4-metil-4,5-dihidroselenazol



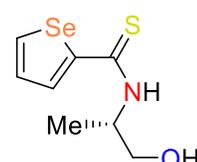
7c

N-((S)-1-Metil-2-hidroxietil)-2-tiofenocarbotioamida



8c

N-((S)-1-Metil-2-hidroxietil)-2-benzotiofenocarbotioamida



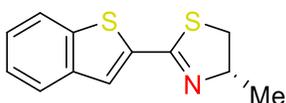
9c

N-((S)-1-Metil-2-hidroxietil)-2-selenofenocarbotioamida



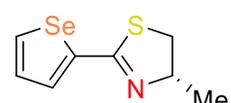
7d

2-(tien-2-il)-(S)-4-metil-4,5-dihidrotiazol



8d

2-(benzotien-2-il)-(S)-4-metil-4,5-dihidrotiazol



9d

2-(selen-2-il)-(S)-4-metil-4,5-dihidrotiazol



Índice

1	INTRODUCCIÓN.....	1
2	ANTECEDENTES.....	2
2.1	Carbenos de Fischer.....	2
2.1.1	Síntesis de los Carbenos de Fischer.....	3
2.1.2	Reactividad de los Carbenos de Fischer.....	3
2.2	Compuestos organocalcogenados (organoazufrados y organoselenados).....	6
2.2.1	Importancia biológica de los compuestos organocalcogenados.....	6
2.2.2	Heterociclos aromáticos calcogenados como base de moléculas con actividad farmacológica.....	9
2.2.3	Compuestos tiocarbonílicos y selenocarbonílicos, selenoamidas y tioamidas.....	12
2.2.4	Calcogenazolinás.....	16
3	OBJETIVOS.....	21
3.1	Objetivo general.....	21
3.2	Objetivos particulares.....	21
4	PARTE EXPERIMENTAL.....	22
4.1	Síntesis de los carbenos de Fischer.....	23
4.2	Síntesis de los aminocarbenos.....	24
4.3	Síntesis de las selenoamidas y tioamidas.....	26
4.3.1	Selenoamidas.....	27
4.3.2	Tioamidas.....	28
4.4	Síntesis de las calcogenazolinás.....	30
4.4.1	Selenazolinás.....	30
4.4.2	Tiazolinás.....	32
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	35
5.1	Síntesis de los carbenos de Fischer.....	36
5.2	Síntesis de los aminocarbenos de Fischer.....	42
5.3	Síntesis de las selenoamidas y tioamidas.....	49
5.4	Síntesis de las calcogenazolinás (selenazolinás y tiazolinás).....	64



5.5	<i>Actividad citotóxica</i>	78
5.5.1	<i>Calcogenamidas (selenoamidas y tiazolinas)</i>	78
5.5.2	<i>Calcogenazolinas</i>	80
6	<i>CONCLUSIONES</i>	84



1 Introducción

Desde su aparición, la química organometálica ha dado grandes aportaciones a los procesos de síntesis, mejorando rendimientos, tiempos de reacción, estereoselectividad, etc. Gracias a ello, la química orgánica se ha enriquecido debido a la aparición de nuevas metodologías basadas en reactivos organometálicos, permitiendo el acceso a compuestos cuya síntesis sería prácticamente imposible.

Ejemplo de esto son los carbenos de Fischer que son compuestos versátiles y muy reactivos. Entre las reacciones que se pueden llevar a cabo utilizando carbenos de Fischer podemos encontrar: termólisis, ciclopropanaciones, metátesis de olefinas, polimerizaciones, entre otras. Es por ello que diversos grupos de investigación han desarrollado metodologías para su síntesis y su transformación, convirtiéndolos en excelentes bloques constructores para moléculas de interés sintético, industrial y biológico.

Por otra parte, en la última década los compuestos organoselenados y organoazufrados han adquirido una gran importancia para la química medicinal, debido a sus aplicaciones farmacéuticas como agentes antivirales, antihipertensivos, antimicrobianos y anticancerígenos.

Dado lo anterior, y con la finalidad de contribuir en la síntesis de nuevos compuestos organoselenados y organoazufrados. En el presente trabajo se describe la síntesis y la caracterización de 2-aril-(S)-4-metilselenazolinas y 2-aril-(S)-4-metiltiazolinas enantioméricamente puras derivadas de tiofeno, benzotiofeno y selenofeno a partir de los correspondientes carbenos de Fischer. Asimismo se incluye un estudio acerca de la citotoxicidad de dichos compuestos.



2 Antecedentes

2.1 Carbenos de Fischer

En química orgánica los carbenos son especies neutras que contienen un átomo de carbono con seis electrones de valencia. Este tipo de intermediarios son especies extremadamente reactivas, por ello la mayoría de los carbenos no pueden ser aislados.

Los carbenos pueden encontrarse en dos estados energéticos: triplete y singulete. En el estado triplete (**Figura 1a**) el átomo de carbono tiene dos electrones sin compartir, cada uno en un orbital sp , mientras que el carbeno en estado singulete (**Figura 1b**) tiene un par de electrones en un orbital sp^2 con un orbital p vacío.¹

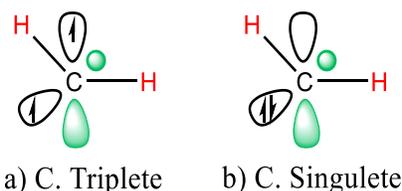


Figura 1.

Ernst O. Fischer y colaboradores² descubrieron que algunos metales de transición como tungsteno y cromo formaban carbenos estables, los cuales fueron nombrados metalocarbenos o Carbenos de Fischer (**Figura 2**).



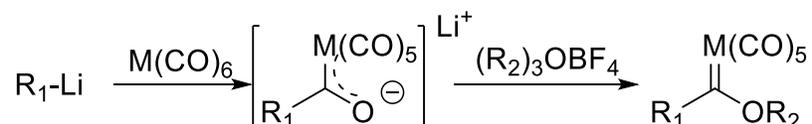
Figura 2.

¹ Clayden, J.; Greevs, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. 2da Ed. Oxford: New York. **2012**, 1003.

² Kalbunde, U.; Fischer, E. O.; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7141. b) Connor, J. A.; Fischer, E.O.; *J. Chem. Soc. A.*; **1969**; 578. c) Fischer, E.O.; Kollmeier, H. J.; *Chem. Ber.* **1971**. *104*, 1339. d) Fischer, E. O.; Leupold, M.; *Chem. Ber.* **1972**. *102*, 599. e) Fischer, E. O.; Heckl, B.; Werner, H. *J. Organomet. Chem.* **1971**. *28*, 369. f) Werner, B.; Fischer, E. O.; Heckl, B.; Kreiter. *J. Organomet. Chem.* **1971**. *28*, 367

2.1.1 Síntesis de los carbenos de Fischer

La síntesis de los carbenos de Fischer se lleva a cabo mediante la reacción de un hexacarbonilo metálico ($M(\text{CO})_6$; $M = \text{Cr}, \text{Mo}, \text{W}$) con una molécula organolitada. Uno de los seis equivalentes de monóxido de carbono sufre un ataque nucleofílico generando una especie aniónica llamada acilmetalato. Posteriormente, estos acilmetalatos son tratados con el reactivo de Meerwein, tetrafluoroborato de trialquiloxonio produciendo el alcoxicarbeno correspondiente.³



Esquema 1

Este procedimiento ofrece una amplia gama de posibilidades estructurales para la síntesis de complejos carbénicos, que se ve limitada solamente por la formación del intermediario organolitado. El tratamiento de los compuestos obtenidos con aminas o tioles genera los aminocarbenos⁴ o tiocarbenos⁵ correspondientes (**Esquema 2**).



Esquema 2

2.1.2 Reactividad de los carbenos de Fischer

Los carbenos de Fischer son compuestos muy versátiles. Además participan en transformaciones con un alto grado de estereo y regioselectividad. Esto se debe a que poseen diversos sitios reactivos en su estructura. La reactividad típica de los carbenos de Fischer es diversa, puesto que el carbono carbénico puede sufrir ataques nucleofílicos, el heteroátomo adyacente al metilideno puede reaccionar con electrófilos y los protones alfa carbénicos son ácidos (**Esquema 3**) Además, los

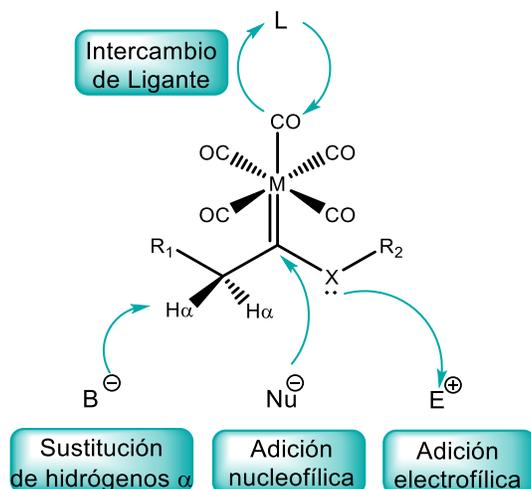
³ Hegedus, L. S.; McGuire, M. A.; Schultze, L. M. *Org. Synth.* **1987**, 65, 140.

⁴ Imwinkelreid, R.; Hegedus, L. S. *Organometallics.* **1988**, 7, 702.

⁵ Fischer, E. O.; Leupold, M.; Cornelius, G.; Müller, J. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 150.



carbonilos coordinados al fragmento metálico pueden ser intercambiados por otro tipo de ligantes.



Esquema 3.

Otra reacción conocida de los carbenos de Fischer es la desmetalación, es decir, la remoción del fragmento metálico para sustituirlo por un heteroátomo o bien un átomo de carbono. Las reacciones de desmetalación generalmente ocurren vía oxidativa, reductiva o por intercambio de ligante (**Esquema 4**) y enriquecen la versatilidad de los carbenos de Fischer como bloques constructores, por lo cual se han desarrollado diversas metodologías para la remoción del fragmento metálico dentro de las cuales podemos encontrar: la desmetalación con nitrato cérico amoniacal (CAN).⁶ yodosobenceno (PhOI).⁷ N-óxido de piridina (PNO),⁷ hipoclorito de sodio (NaOCl)⁸, yodo (I₂),⁸ dimetil dioxirano (DMD),⁹ o sulfóxido de dimetilo (DMSO).¹⁰

⁶ Casey, C. P.; Boggs, R. A. Anderson, R. L. *J. Am Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8947.

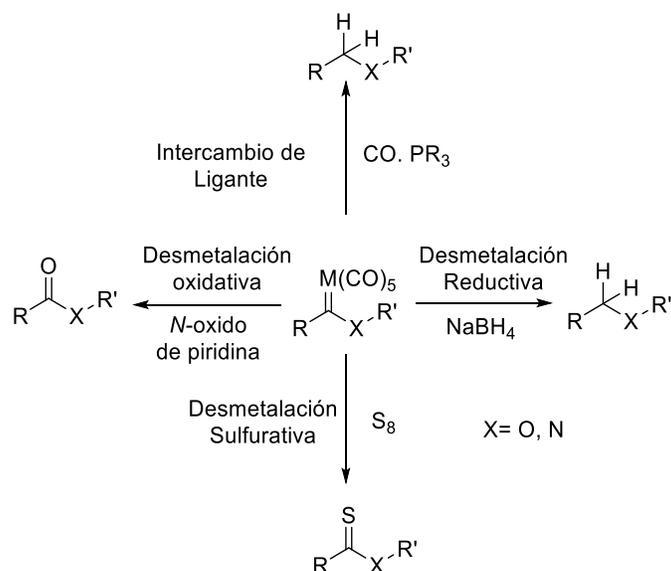
⁷ Lukehart, C. M.; Zeile, J. V.; *J. Organomet. Chem.* **1975**, *97*, 421

⁸ Predicchia, D.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Vandoni, B.; Baldoli, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 827.

⁹ Lluch, A. M.; Jordi, L.; Sánchez-Baeza, F.; Ricart, S.; Camps, F.; Messeguer, A.; Moretó, J. M. *Organometallics.* **1990**, *9*, 1949.

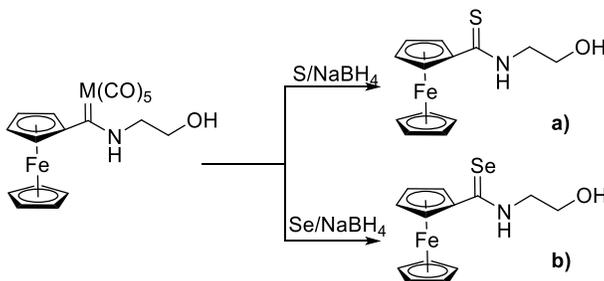
¹⁰ Casey, C. P.; Bruckhardt, T.J.; Bunell, C. A.; Calabrese, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2127.





Esquema 4

Recientemente nuestro grupo de investigación diseñó una nueva metodología para la desmetalación oxidativa de carbenos y aminocarbenos de Fischer en el cual se utiliza una mezcla de selenio o azufre y borohidruro de sodio como agente desmetalante (**Esquema 4**).



Esquema 5

Dicho procedimiento ha permitido la obtención de tioamidas (a)¹¹ y selenoamidas (b)¹² en rendimientos elevados y condiciones suaves de reacción, lo que lo convierte en un método efectivo y conveniente para la obtención de dichos compuestos.

¹¹ Sandoval-Chávez, C.; López-Cortés, J. G.; Gutierrez-Hernández, A. I.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3692.

¹² Gutiérrez-Hernández A. I.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Ramírez-Apan, M. T.; Cázares-Marinero, J. J.; Toscano, R. A. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 4652



2.2 Compuestos organocalcogenados (organoazufrados y organoselenados)

El azufre y el selenio son elementos traza esenciales para el ser humano. Se han utilizado como suplementos alimenticios y es conocido que juegan un rol como antioxidantes. Los aminoácidos esenciales cisteína y metionina son componentes de diversas enzimas. También existen sus análogos selenados en los cuales se reemplaza los átomos de azufre dando origen a los selenoaminoácidos: selenometionina, selenocisteína y selenometilmetionina ¹³(Figura 3).

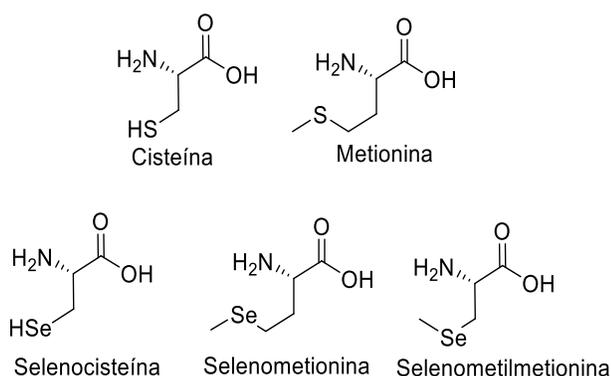


Figura 3

2.2.1 Importancia biológica de los compuestos organocalcogenados

Durante la última década los compuestos organocalcogenados han adquirido una gran importancia para la química farmacéutica y medicinal ya que han demostrado tener diferentes actividades como antioxidantes,¹⁴ antimicrobianos,¹⁵ agentes contra el Alzheimer,¹⁶ citotóxicos,¹⁷ y anticancerosos.¹⁸

Los compuestos azufrados siempre han sido de gran interés debido que muchos de ellos forman parte del metabolismo secundario de los seres vivos, por lo tanto se encuentran como productos naturales y pueden presentar actividad biológica interesante. El ejemplo más sencillo de ellos es el caso de la penicilina, (Figura 4)

¹³ Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. *Arch. Tox.* **2011**, *85*, 1313.

¹⁴ Tsukagoshi, H.; Koketsu, M.; Kato, M.; Kurabayashi, M.; Nishina, A.; Kimura, H. K. *FEBS J.* **2007**, *274*, 6046.

¹⁵ Rando, D. G.; Doriguetto, A. C.; Da Silva, C. H.; Ellena, J.; Sato, D. N.;

¹⁶ Pedersoli-Mantoani, S.; Da Silva, V. B.; Taft, C. A.; Da Silva, C. H.; *Curr. Phys. Chem.* **2014**, *35*, 44.

¹⁷ Kouroulis, K. N.; Hadjikakou, S. K.; Kourkoumelis, N.; Kubicki, M.; Male, L.; Hursthouse, M.; *Dalton Trans.* **2009**, *56*, 10446.

¹⁸ Koketsu, M.; Ishihara, H.; Wu, W.; Murakami, K.; Saiki, I.; *Eur. J. Pharm. Sci.* **1999**, *9*, 157



que desde su descubrimiento se ha convertido en uno de los antibióticos más prescritos alrededor del mundo.¹⁹

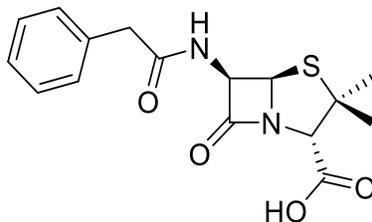


Figura 4

Sin embargo, existen otro tipo de compuestos azufrados con actividad biológica no tan comunes, como lo son alcaloides como los tantazoles, mirabazoles²⁰ y tiangazol.²¹ (**Figura 5**)

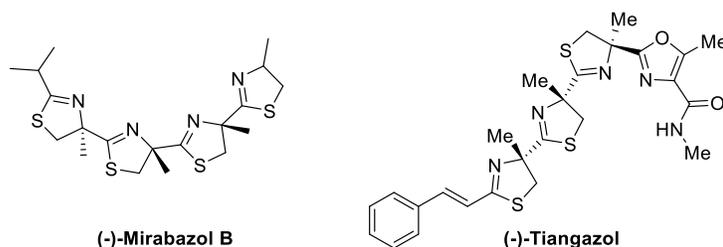


Figura 5

Los anillos azufrados son componentes estructurales de las moléculas de algunos antibióticos como la altiomicina (**Figura 6**) que es un alcaloide aislado de la levadura *Streptomyces althioticus*.²² Basados en la estructura de este producto natural se han diseñado análogos con potencial actividad antimicrobiana.²³

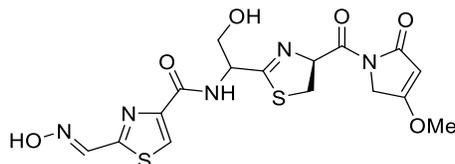


Figura 6. Altiomicina

¹⁹ Wainwright, M. S. *Medical. Hist.* **1986**, *59*, 2185

²⁰ (a) Carmeli, S.; Moore, R. E.; Patterson, G. M.; Corbett, T. H.; Valeriote, F. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8195. (b) Carmeli, S.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2593.

²¹ Jurkiewicz, E.; Jansenm R.; Kunze, B.; Trowitzsch, W. K. *AntiViral. Chem. Chemother.* **1992**, *3*, 1989.

²² Yamaguchi, H.; Nakayama, Y.; Takeda, K.; Tawara, K.; Maeda, K.; Takeuchi, T.; Umezawa, H.; *J. Antibiot.* **1957**, *10*, 195.

²³ Inami, K.; Shiba, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 2185.



Por otra parte, la actividad biológica de los derivados organoselenados despertó el interés de diversos grupos de investigación alrededor del mundo que se han dedicado a la síntesis de nuevos compuestos organoselenados, entre los cuales destaca el ebselen²⁴ (**Figura 7**) dicho compuesto ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

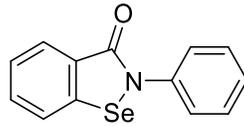


Figura 7. Ebselen

Adicionalmente, el ebselen es un potente inhibidor de diversas enzimas como la óxido nítrico sintasa (NOS),²⁵ lipooxigenasas (LOX), ciclooxigenasas (COX),²⁶ NADPH oxidasa, proteína quinasa C (PKC),²⁷ glutatión S-transferasa (GST),²⁸ citocromo P-450,²⁹ entre otras. El ebselen ya se encuentra en sus últimas etapas de desarrollo farmacéutico y ha demostrado efectividad en el tratamiento contra isquemia y accidente cerebrovascular.³⁰

Así mismo se describen otros compuestos organoselenados con propiedades antioxidantes similares al ebselen, entre los cuales destacan la selenazofurina por su actividad antiviral (**Figura 8**), que también es un citotóxico de mediana potencia contra líneas celulares de leucemia.³¹

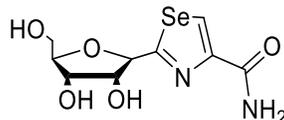


Figura 8. Selenazofurona

El etaselen, (**Figura 9**) inhibidor de la enzima TrxR1 citosólica, la cual se encuentra sobreexpresada en células cancerosas malignas, está relacionada con la

²⁴ Müller, A.; Gabriel, H.; Sies, H.; *Biochem. Pharmacol.* **1985**, *34*, 1185

²⁵ Hattori, R.; Inoue, R.; Sase, K.; Eizawa, H.; Kosuga, K.; Aoyama, T.; Masayasu, H.; Kawaim C.; Sasayama, S.; Yui, Y. *Eur. J. Pharmacol.* **1994**, *261*, 1

²⁶ Schewe, C.; Schewe, T.; Wendel, A. *Biochem. Pharmacol.* **1994**, *48*, 65.

²⁷ Cotgreaave, I. A.; Duddy, S.; Kass, K.; Thompson, D.; Modélus, P. *Biochem. Pharmacol.* **1989**, *38*, 649.

²⁸ Nikawa, T.; Schuch, G.; Wagner, G.; Sies, H. *Biochem. Mol. Biol. Int.* **1994**, *32*, 291.

²⁹ Naggi, M.; Laguna, J.; Cook, L.; Cinti, D.; **1989**, *269*, 264.

³⁰ Parnhaam, M.; Sies, H. *Exp. Opin. Invest. Drugs.* **2009**, *9*, 607.

³¹ Krisi, J.; North, J. A.; McKernan, P. A.; Murry, B. K.; Canonico, P. G.; Huggins, J. W.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1983**, *24*, 353.



agresividad tumoral y con la inhibición de la apoptosis y la resistencia a la quimioterapia.³²

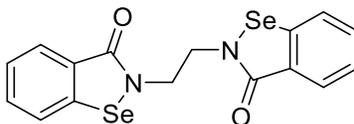


Figura 9. Etaselen

En el 2012, nuestro grupo de investigación publicó la síntesis de una familia de 2-ferrocenocarboselenoamidas con excelentes propiedades citotóxicas, superando en IC₅₀ al tamoxifeno y al *cis*-platino. Dentro de dicha familia destaca la N-hidroxietyl-2-ferrocenocarboselenoamida (**Figura 10**), dicha molécula presentó los porcentajes de inhibición más altos en las líneas celulares cancerosas de SNC, colon y mama en un bioensayo a 50 μ M.¹²

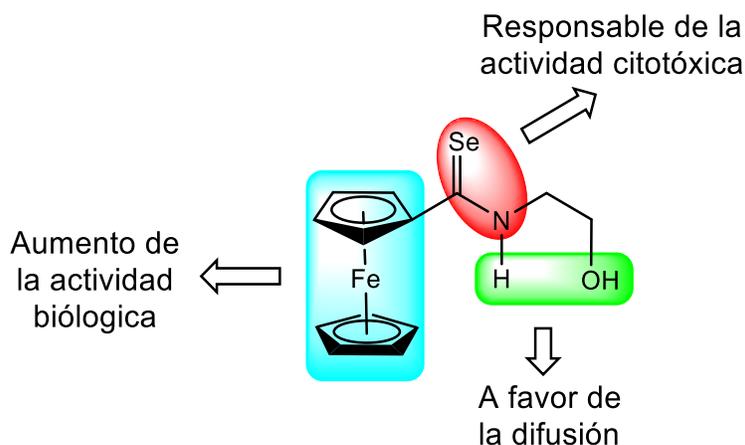


Figura 10¹²

2.2.2 Heterociclos aromáticos calcogenados como base de moléculas con actividad farmacológica.

Como ya se ha mencionado, los compuestos organoazufrados se encuentran en una gran cantidad de moléculas orgánicas. Uno de los bloques más comunes que puede encontrarse en moléculas farmacológicamente activas es el tiofeno.³³

³² (a) Wang, L.; Yang, Z.; Fu, J.; Yin, H.; Xiong, K. Tan, Q.; Jin, H.; Li, J.; Wang, T.; Tang, W.; Yin, J.; Cai, G.; Liu, M.; Kehr, S.; Becker, K.; Zeng, H. *Free Radic. Biol. Med.* **2012**, *20*, 3816. (b) He, J.; Li, D.; Xiong, K.; Ge, Y.; Jin, H.; Zhang, G.; Hong, M.; Tian, Y.; Yin, J.; Zeng, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *52*, 898.

³³ FDA Approved drug products, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> (acceso el 18 de abril de **2015**)



El tiofeno, es un heterociclo aromático de 5 miembros con un átomo de azufre de fórmula molecular C_4H_4S . (**Figura 11**)

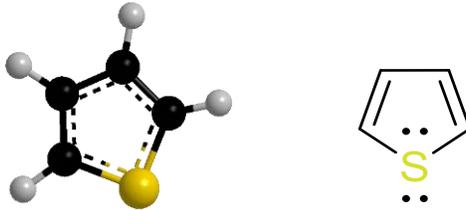


Figura 11

Los heterociclos aromáticos de cinco miembros son bloques constructores de diversos fármacos. Son usados como bioisómeros para estructuras tipo fenilo y pueden resultar en la mejora de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos. Entre ellos, el tiofeno ha demostrado ser un isómero alternativo, mejorando las propiedades de algunas moléculas farmacológicamente activas.³⁴

En la actualidad, se comercializan diversos fármacos con este motivo estructural dentro de los cuales se encuentran diuréticos,³⁵ antihistamínicos,³⁶ antiinflamatorios no esteroideos (AINES),³⁷ antidepresivos³⁸ y antihipertensivos.³⁹ Además, existen moléculas derivadas del tiofeno con anillos fusionados, como la olanzapina, que es un antipsicótico⁴⁰ y el raloxifeno, que es indicado para el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.⁴¹ (**Figura 12**).

³⁴ Dalvie, D. K.; Kalgutkar, A. S.; Khojasteh, S. C.; Obach, R. S.; *Chem. Res. Toxicol.* **2012**, *15*, 269.

³⁵ (a) Rademacher, P. M.; Woods, C. M.; Huang, Q.; Szkarz, G. D.; *Chem. Res. Toxicol.* **2012**, *25*, 895. (b) Lemieux, G.; Beauchemin, M.; Gougoux, A.; Vinay, P.; *Can. Med. Assoc. J.* **1978**, *118*, 1074.

³⁶ Ratra, G. S.; Morgan, W. A.; Mullervy, J.; Powell, C. J.; Wright, M. C. *Toxicology.* **1988**, *130*, 79.

³⁷ (a) Crawford, M. L.; Waller, P. C.; Wood, S. M. *Br. J. Urol.* **1997**, *79*, 578. (b) Hart, D.; Ward, M.; Lifschitz, M. D. *Ann. Intern. Med.* **1987**, *106*, 235.

³⁸ Carter, N. J.; McCormack, P. L.; *CNS Drugs.* **2009**, *23*, 523.

³⁹ Schmidt, B.; Shieffer, B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2261.

⁴⁰ Callaghan, J. T.; Bergstorm, R. F.; Ptak, L. R.; Beasley, C. M.; *Clin. Pharmacokinet.* **1999**, *37*, 177.

⁴¹ Diez-Pérez, A.; *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* **2006**, *50*, 720.



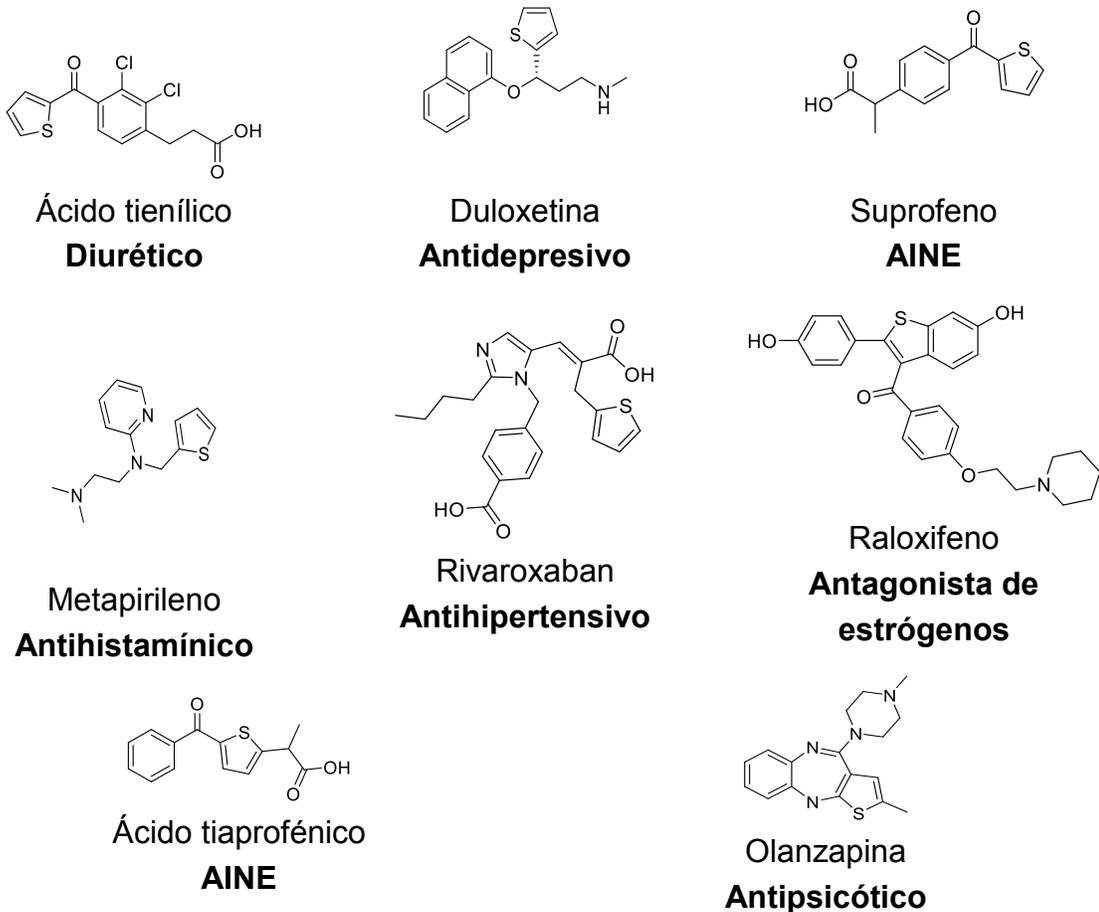


Figura 12.

Por otro lado, el análogo selenado del tiofeno, el selenofeno (C_4H_4Se) (**Figura 13**), ha sido poco explorado en este ámbito lo cual representa un campo de oportunidad para la síntesis de nuevos compuestos biológicamente activos

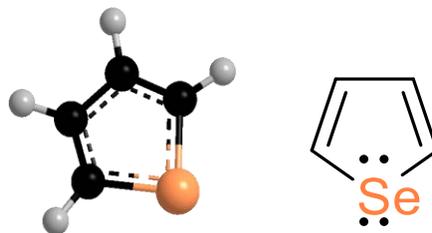


Figura 13.

Un ejemplo de moléculas farmacológicamente activas con un fragmento de selenofeno lo encontramos en el selenosartan (**Figura 14**), un derivado selenado

del milfasartan, el cual exhibe una propiedad antagonista de los receptores de la angiotensina tipo 1 (AT₁).⁴²

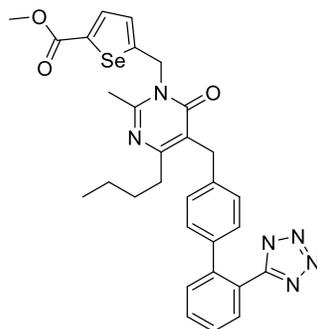


Figura 14. Selenosartan

2.2.3 Compuestos tiocarbonílicos y selenocarbonílicos, selenoamidas y tioamidas

Los análogos azufrados y selenados de las amidas comunes han adquirido gran importancia como bloques constructores para la síntesis de nuevos compuestos⁴³ y moléculas con actividad biológica.⁴⁴ (**Figura 15**)

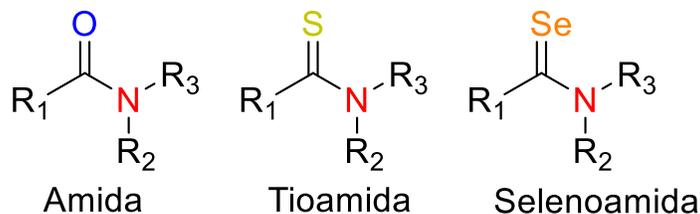


Figura 15

2.2.3.1 Síntesis de tioamidas

Existen varios métodos de síntesis para tioamidas⁴⁵ tales como la tiólisis de ciertos derivados de ácidos carboxílicos, mediante tioacilación de aminas, por la adición de nucleófilos a isotiocyanatos o por la tionación de amidas, sólo por mencionar los más importantes. (**Esquema 6**).

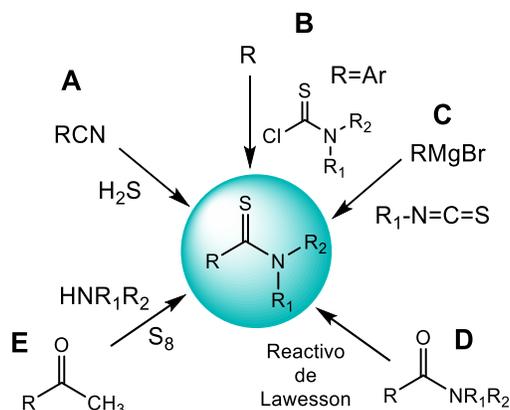
⁴² Grange, R. L.; Ziogas, A. L.; North, J. A.; Angus, C. H.; *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1241

⁴³ Ishihara, H.; Koketsu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8408.

⁴⁴ Murai, T. *Topics in Current Chemistry*. Springer GmbH, **2005**.

⁴⁵ Hurd, R. N.; DeLaMater, G.; *Chem. Rev.* **1961**. *61*, 45.





Esquema 6

- A) **Tiólisis de derivados de ácidos carboxílicos:** Los nitrilos y amidoximas han resultado sustratos útiles para la obtención de tioamidas cuando estos compuestos reaccionan con ácido sulfhídrico.⁴⁶
- B) **Tioacilación de aminas.** Este método es de gran utilidad para la preparación de tioamidas simples. Los tiocarboxilatos, ditiocarboxilatos, ácidos ditiocarboxílicos, tioamidas, tiocetonas y disulfuro de carbono son los sustratos comúnmente utilizados para la reacción de tioacilación de aminas.⁴⁷ La reactividad depende de la nucleofilicidad de la amina entrante y de la habilidad de la amina remplazada para funcionar como grupo saliente.⁴⁸
- C) **Adición de nucleófilos a isotiocyanatos:** Se han informado varias reacciones con nucleófilos para generar las correspondientes tioamidas. Por ejemplo, los reactivos de Grignard se adicionan a isotiocyanatos formando un aducto, el cual seguido de una hidrólisis genera las tioamidas en excelentes rendimientos.⁴⁹
- D) **Uso del reactivo de Lawesson:** La tionación de amidas es el método más útil para la síntesis de tioamidas, en el cual ocurre un reemplazo del átomo de oxígeno de la amida por un átomo de azufre.⁵⁰
- E) **Reacción de Willgerdot-Kindler.** El azufre elemental ha sido utilizado como agente de tionación para la preparación de ciertas tioamidas. Cuando se

⁴⁶ Goerdler, J.; Horstmann, H. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 671.

⁴⁷ Janssen, M. J. *The Chemistry of Carboxylic Acid and Esters*. Interscience: London. **1969**

⁴⁸ Wagner, G.; Leistner, S. *Z. Chem.* **1968**, *8*, 37.

⁴⁹ Ach, D.; Reboul, V.; Metzner, P.; *European J. Org. Chem.* **2002**, *25*, 2573.

⁵⁰ Reid, E. E. *Organic Chemistry of Bivalent Sulfur*. Interscience: New York. **1960**.



calienta un aldehído o una cetona con azufre elemental en presencia de una amina se forma normalmente una tioamida.⁵¹

2.2.3.2 Síntesis de selenoamidas

Se han descrito muy pocos métodos de síntesis para selenoamidas en comparación con sus análogos azufrados, debido a su difícil preparación y a la inestabilidad de sus productos. Sin embargo, se ha demostrado que la estabilidad de las selenoamidas se incrementa dependiendo del número de sustituyentes, siendo así, la amida terciaria la más estable de ellas.⁵² (**Figura 16**).



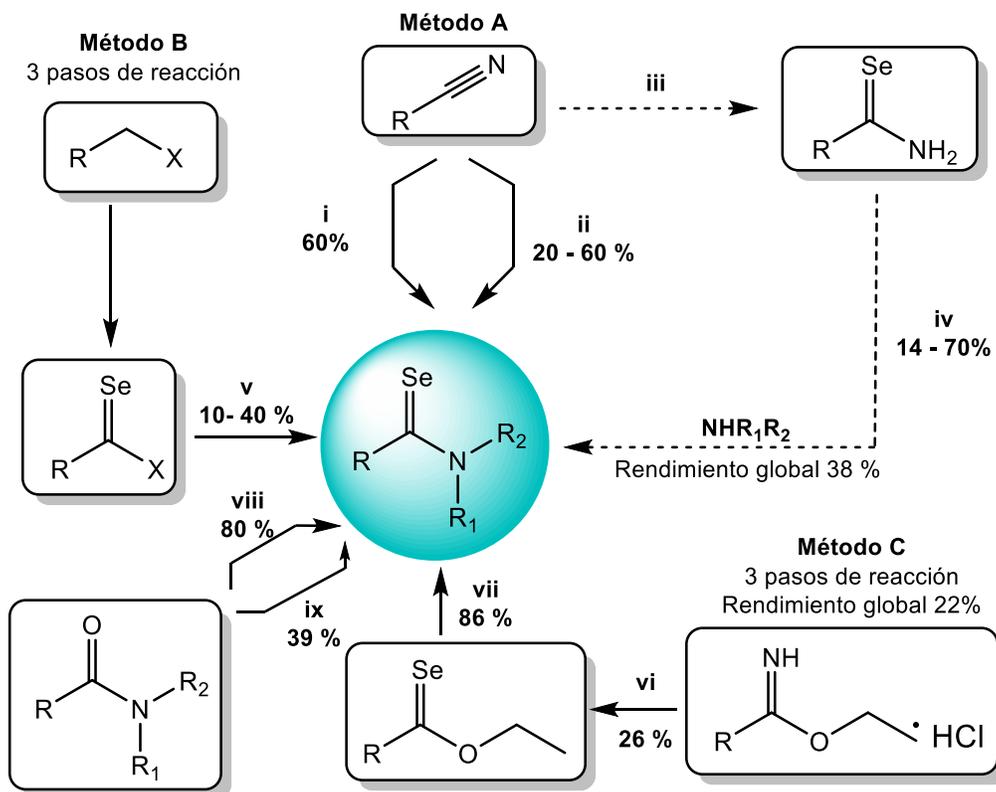
Figura 16

De las metodologías existentes, ninguna representa un método general, debido a la dificultad de su preparación y a la toxicidad que representa el manejo de agentes selenantes, además de los largos tiempos y condiciones drásticas de reacción, lo cual conduce a rendimientos bajos en este tipo de metodologías. En el **Esquema 7** se muestran algunos de los métodos utilizados para la síntesis de selenoamidas.

⁵¹ Durton-Woirtin, F. Merenyl, R.; Viehe, H. G. *Synthesis*. **1985**, 12, 77.

⁵² Koketsu, M.; Ishihara, H. *Cur. Org. Chem.* **2007**, 4, 15.





A: i) Reactivo de Woolins, reflujo de tolueno, 5h 60%.⁵³ ii) Selenobenzoato de potasio, BF_3EtO_2 , THF 0 °C, 5h, 60%.⁵⁴ iii) Se, H_2O , trietilamina, THF, CO 5kg/cm² 100 °C, 5h, 93%.⁵⁵ iv) THF, NHR_2 , 100 °C, 3h, 41%.⁵⁵ B: v) PhCHCl_2 , Se, NaH, HMPA, 120 °C, 3h, 10%.⁵⁶ C: vi) Acetamidato de etilo, H_2Se , trietilamina, piridina, -30 °C, 30 min. 26%.⁵⁷ vii) Mg, EtBr, NH_2R , Reflujo de éter, 1h, 86%.⁵⁷ D: viii) Se, HSiCl_3 , DMAP, tolueno, 115 °C, 1.5 h, 80%.⁵⁸ ix) Selenuro de *bis*(1,5-ciclooctadienilborilo), tolueno, TA, 24h, 39%.⁵⁹

Esquema 7

Además de selenio elemental, las selenoamidas primarias son preparadas de manera general mediante la reacción de un nitrilo con un agente selenante, tal como selenuro de fósforo (P_2S_5), ácido selenhídrico (H_2Se), Selenuro de aluminio (Al_2Se_3),

⁵³ Hua, G.; Li, Y.; Slawin, A.; Woollins, J. D.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5251.

⁵⁴ Ishihara, H.; Yoshimura, K.; Koketsu, M. *Chem. Lett.* **1998**, *21*, 1287.

⁵⁵ Ogawa, A.; Miyake, J.; Kambe, N.; Murai, S.; Sonoda, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1448.

⁵⁶ Ishihara, H.; Yoshimi, M.; Hara, N.; Ando, H.; Kato, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 841.

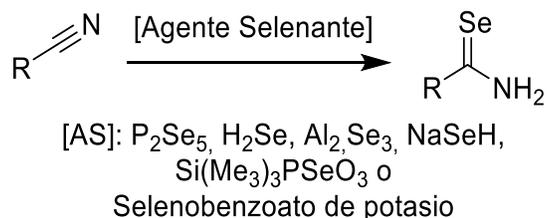
⁵⁷ Cohen, V. I. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2645.

⁵⁸ Shibahara, F.; Sugiura, T.; Murai, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3064.

⁵⁹ Shimada, K.; Jin, N.; Kawaguchi, M.; Dobashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 197.

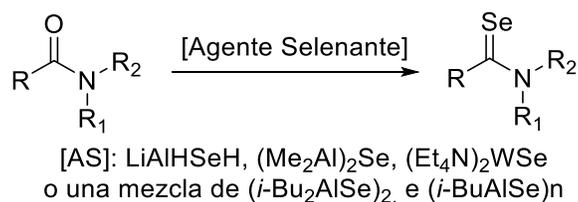


Biselenuro de sodio (NaSeH), *tris*(trimetilsilil)monoselenofosfato (Si(Me₃)₃PSeO₃) o selenobenzoato de potasio⁶⁰ (**Esquema 8**).



Esquema 8

Las selenoamidas secundarias y terciarias pueden ser obtenidas por diversos métodos. El método general es la reacción de amidas con el agente selenante apropiado como LiAlHSeH,⁶¹ una mezcla de (iBuAlSe)₂, (iBuAlSe)_n, (Me₂Al)₂Se⁶² o el Reactivo de Woolins⁶³ o (Et₄N)₂WSe₄⁶⁴ (**Esquema 9**).



Esquema 9

2.2.4 Calcogenazolidinas.

De acuerdo a la nomenclatura Hantzsch-Widman, los 1,3-calcogenazoles son heterociclos aromáticos de cinco miembros con dos heteroátomos de los cuales uno es nitrógeno y el otro es un calcógeno, es decir, un elemento de la familia 6A. Se sabe que su aromaticidad deriva de la deslocalización del par de electrones del segundo heteroátomo que posee dicho compuesto (**Figura 17**).

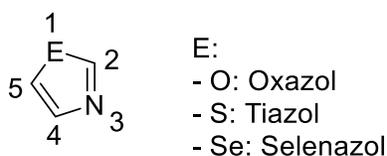


Figura 17

⁶⁰ Geiser, K.; Pfeiffer, W. D.; Künzler, A.; Below, H.; Bulka, E.; Langer, P. *Synthesis*. **2004**, *8*, 875.

⁶¹ Koketsu, M.; Okayama, Y.; Aoki, H.; Ishihara, H. *Heteroatom. Chem.* **2002**, *13*, 195.

⁶² Li, G. M.; Zingaro, R. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1998**, *4*, 647.

⁶³ Woollins, D.; Battacharyya, P. *Tetrahedron, Lett.* **2001**, *42*, 5949.

⁶⁴ Chandrasekaran, S.; Das, S.; Muherjee, C.; Saravanan, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 681.



Los dihidrocalcogenazoles o calcogenazolininas son heterociclos de cinco miembros con dos heteroátomos (uno de ellos nitrógeno) parcialmente insaturados, es decir, presentan únicamente un doble enlace en su estructura y no son aromáticos. (Figura 18)

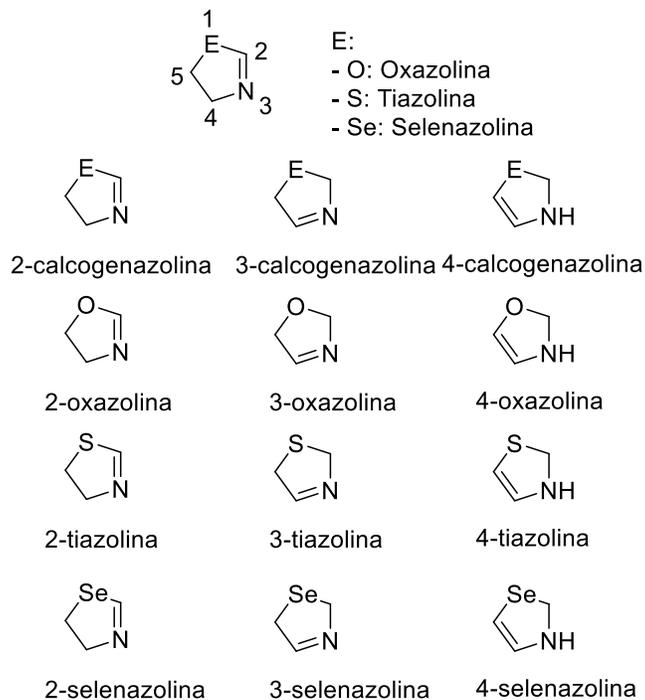


Figura 18.

Cabe mencionar que este trabajo se encuentra enfocado a los derivados azufrados y selenados de dichos heterociclos, de los cuales, las 2-tiazolinas han sido las más estudiadas debido a su importancia como intermediario en síntesis orgánica, en el área biológica y por su uso en catálisis asimétrica.⁶⁵

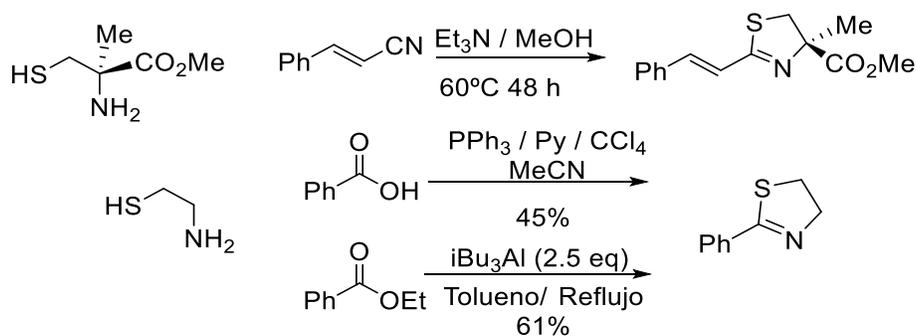
⁶⁵ Gaumont, A. C.; Gulea, M.; Levillain, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1371.



2.2.4.1 Síntesis de Tiazolinas.

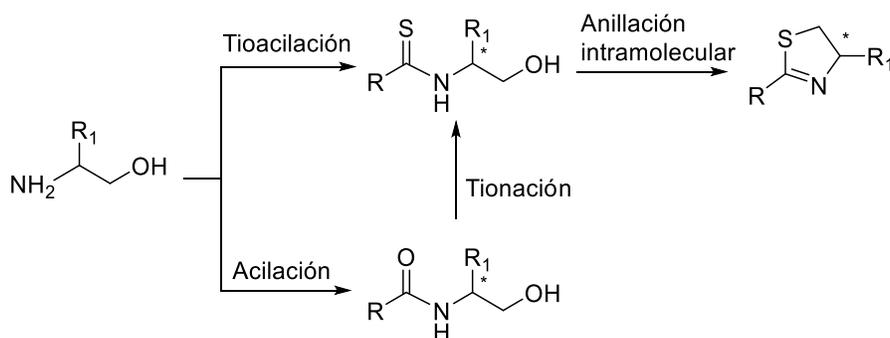
En la literatura se describen pocos métodos para la síntesis de tiazolinas, se resumen en los siguientes grupos:

- a) **A partir de β -aminotiols:** Se resume como la condensación de un derivado de ácido carboxílico o un nitrilo con un β -aminotiol (**Esquema 10**). La principal limitante de este método es la poca diversidad de las materias primas.^{66 67}



Esquema 10

- b) **A partir de β -aminoalcoholes:** El uso de β -aminoalcoholes para la síntesis de 2-tiazolinas es un método más adecuado en comparación con el anterior, ya que se puede emplear aminoalcoholes con mayor diversidad estructural disponibles en el mercado, Esto también ofrece la posibilidad de obtener tiazolinas quirales mediante el empleo de alcoholes enantioméricamente puros. (**Esquema 11**)



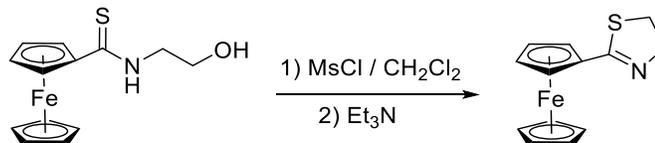
Esquema 11

⁶⁶ Boyce, R. J.; Mulkueen, G.; Pattenden, G. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, 35, 5705.

⁶⁷ Katritzki, A. R.; Cai, C.; Suzuki, K.; Singh, S. K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 811.

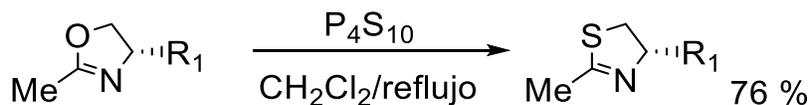


Debido a la diversidad estructural que ofrece este método, fue utilizado por el grupo de investigación para la síntesis de novedosas tiazolinas con un fragmento ferrocénico a partir de las tioamidas previamente sintetizadas vía desmetalación sulfurativa de aminocarbenos de Fischer (**Esquema 12**).⁶⁸



Esquema 12

- c) **Sulfuración de oxazolininas.** La conversión de oxazolininas en tiazolinas es posible mediante el uso de un agente sulfurante como el pentasulfuro de fósforo (P_4S_{10})⁶⁹ y el sulfuro de hidrógeno (H_2S)⁷⁰ (**Esquema 13**).



Esquema 13

2.2.4.2 Síntesis de Selenazolininas.

Existen diversos métodos de síntesis para las 2-selenazolininas, los métodos comprenden desde síntesis enzimáticas⁷¹ hasta el uso de selenoamidas⁷² como bloques constructores de dichos heterociclos. A continuación se describen los algunos métodos a partir de selenoamidas.

Los derivados de 4,5-dihidro-1,3-selenazol-4-onas, son preparados por la reacción de selenoamidas primarias con haluros de α -haloácidos en presencia de piridina.⁷³ (**Esquema 14**).

⁶⁸ Corona-Sánchez, R.; Toscano, R. A.; Ortega-Alfaro, M. C.; Sandoval-Chávez, C.; López-Cortés, J. G. *Dalton Trans.* **2013**, 42, 11992.

⁶⁹ Akiten, R. A.; Armstrong, D. P.; Galt, R. H.; Meshar, S. T. *J. Chem Soc. Perkin Trans.* **1997**, 97, 935.

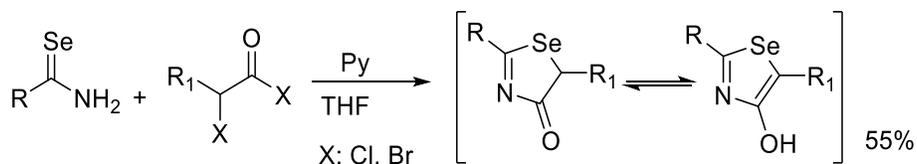
⁷⁰ Wipf, P.; Fritch, P. C. *J. Am. Chem Soc.* **1996**, 118, 12358.

⁷¹ Koehnke, J.; Morawitz, F.; Bent, A. F.; Houssen, W. E.; Shirran, S.; Fuszard, M. A.; *Chem. Bio. Chem.* **2013**, 14, 564.

⁷² Murai, T.; Yamaguchi, K.; Hori, F.; Maruyama, T. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4930.

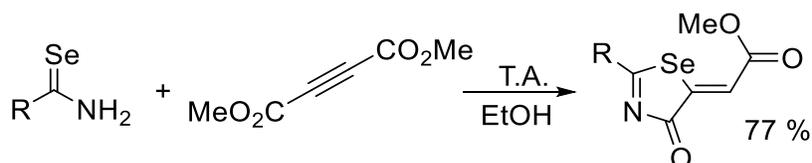
⁷³ Koketsu, M.; Nada, F.; Ishihara, H. *Synthesis.* **2002**, 12, 195.





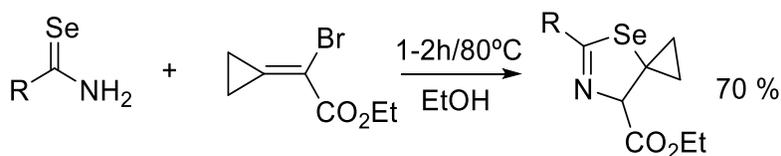
Esquema 14

Por otro lado, si se hace reaccionar una selenoamida primaria con el dicarbometoxiacetileno se genera la selenazolona correspondiente.⁷⁴ (**Esquema 15**).



Esquema 15

También se publicó la síntesis de selenazolininas mediante la reacción de selenoamidas primarias con aceptores de Michael. Un ejemplo de esto es la generación de espiroselenazolininas.⁷⁵ (**Esquema 16**)



Esquema 16

⁷⁴ Koketsu, M.; Sasaki, T.; Hiromune, Ando.; Ishihara, H. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *44*, 231.

⁷⁵ Huang, X.; Chen, W.; Zhou, H. *Synlett.* **2004**, 329.



3 Objetivos

3.1 OBJETIVO GENERAL

Modificar estructuralmente calcogenoamidas enantioméricamente puras con fragmentos de tiofeno, benzotiofeno y selenofeno mediante una reacción de anillación intramolecular para obtener selenazolininas y tiazolininas novedosas. Con esto se busca que las calcogenazolininas obtenidas tengan un efecto sinérgico en la actividad biológica que presentan las calcogenoamidas precursoras.

3.2 Objetivos particulares.

- ✓ Sintetizar *bis*-heterociclos enantioméricamente puros con un fragmento de calcogenazolinina (tiazolinina y selenazolinina) mediante una reacción de anillación intramolecular de la tioamida o selenoamida correspondiente obtenidas vía desmetalación calcogenativa de aminocarbenos de Fischer.
- ✓ Realizar la síntesis de aminocarbenos de Fischer a partir de los etoxicarbenos de tiofeno, benzotiofeno y selenofeno mediante una reacción de aminólisis utilizando (S)-(+)-2-amino-1-propanol como amina.
- ✓ Sintetizar diferentes tioamidas y selenoamidas enantioméricamente puras mediante una reacción de desmetalación calcogenativa de los correspondientes aminocarbonos de Fischer.
- ✓ Evaluar la actividad de los compuestos tio y selenocarbonílicos, además de las calcogenazolininas obtenidas en líneas celulares cancerosas humanas de próstata (PC-3), de sistema nervioso central (U251), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1) como probables agentes citotóxicos.

4 Parte Experimental

Los reactivos empleados: *n*-butil-litio (2.5 M), hexacarbonilo de cromo (0), tiofeno, benzotiofeno, selenofeno, borohidruro de sodio, selenio, azufre, (S)-(+)-2-amino-1-propanol, cloruro de mesilo y trietilamina fueron adquiridos en Aldrich Chemical Company y se emplearon sin algún tipo de tratamiento previo.

Los disolventes utilizados: metanol, hexano, diclorometano y acetato de etilo, fueron destilados antes de su uso. Tetrahidrofurano, éter etílico y diclorometano anhidros utilizados en su presentación comercial.

El seguimiento de las reacciones se realizó mediante CCF (Cromatografía en Capa Fina) utilizando placas cromatográficas de sílice de 0.25 mm marca Merck.

La purificación de los productos obtenidos se realizó por medio de cromatografía en columna, empleando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) o alúmina neutra (malla 100-25), utilizando hexano como fase móvil o bien un sistema de elución hexano- acetato de etilo.

Los rendimientos fueron calculados por peso seco utilizando una balanza analítica Ohaus Explorer.

Para la determinación de los puntos de fusión se empleó un aparato MEL-TEMP II marca Electrothermal y no están corregidos.

Los espectros en el infrarrojo se realizaron en un espectrofotómetro Bruker TENSOR 27, utilizando la técnica de pastilla de KBr.

La espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C se realizó en un espectrofotómetro Varian +300, utilizando como disolvente cloroformo y/o acetonitrilo deuterados, los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) relativo al TMS (tetrametilsilano), usado como referencia interna.

La espectrometría de masas se realizó utilizando un espectrómetro JEOL JMS-AccuTOF mediante la técnica de DART (Direct Analysis in Real Time) y un equipo JEOL JMS-SX102A para la técnica de FAB+ (Fast Atom Bombardment).

La rotación óptica se determinó en un Polarímetro Perkin Elmer modelo 343 utilizando soluciones de concentración igual a 1 mg/ml en metanol o cloroformo.

4.1 SÍNTESIS GENERAL DE LOS CARBENOS DE FISCHER

En un matraz de dos bocas bajo atmósfera inerte, se adaptó un tubo de vidrio para añadir sólidos, el cual contenía 1 equivalente de $\text{Cr}(\text{CO})_6$. Dentro del matraz se colocó 1.2 equivalentes del compuesto heterocíclico calcogenado (tiofeno, benzotiofeno o selenofeno), disuelto en 35 ml de THF anhidro. Posteriormente el matraz de reacción se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadieron gota a gota 1.5 equivalentes de n-butil litio en solución 2.5 M; la reacción se dejó en agitación por una hora. Transcurrido este tiempo se adicionó el equivalente de $\text{Cr}(\text{CO})_6$ a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de 2 horas se evaporó el THF a vacío y se adicionaron 1.4 equivalentes de Et_3OBF_4 disueltos en 15 ml agua con hielo para proceder inmediatamente con una extracción con diclorometano añadiendo 5ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y fue evaporada hasta sequedad.

Posteriormente, se procedió a la purificación mediante columna cromatográfica utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil un gradiente de hexano y acetato de etilo.

Los carbenos de Fischer **4**, **5** y **6** fueron caracterizados mediante espectroscopía de IR, espectrometría de masas, RMN de ^1H y RMN de ^{13}C . Es preciso decir que los carbenos **4** y **5** ya se encuentran reportados en la literatura y sus datos espectroscópicos concuerdan con la literatura. Es preciso señalar que la numeración asignada no corresponde a la nomenclatura.

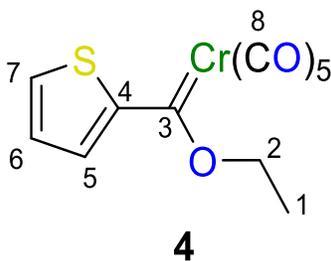


Figura 19

[(Etoxi)(tienil)metiliden]pentacarbonilo de cromo (0). (4)⁷⁶

⁷⁶ Connor, J. A.; Jones, E. M. *J. Chem. Soc.* **1971**, 1974.



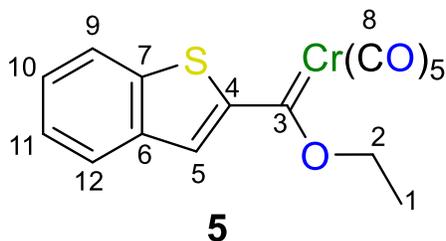


Figura 20

[(Etoxi)(benzotienil)metiliden]pentacarbonilo de cromo (0). (5)⁷⁷

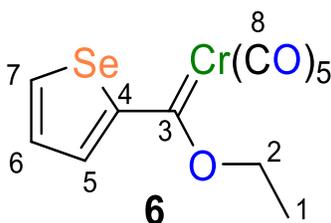


Figura 21

[(Etoxi)(tienil)metiliden]pentacarbonilo de cromo (0) (6) Sólido negro, p.f.: 120 - 122 °C, PM:379.8 g/mol; Rendimiento: 77.4 %; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 2049, 1873 (Cr-CO). **EM-(FAB⁺)** (%) m/z: 380 (15) M⁺; 352 (22) [M⁺- CO]; 324 (20) [M⁺- 2CO]; 268 (17)) [M⁺- 4CO]; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.57 (t, 1H, H5, *J*= 4.5 Hz); 8.46 (d, 1H, H7, *J*= 5.5 Hz); 7.56 (t, 1H, H6, *J*= 4.2 Hz); 5.19 (d, 2H, H2, *J*= 7.1Hz), 1.69 (t, 3H, 1H, *J*= 6 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 315.8 (C3); 223.4 (C8ax); 217.1 (C8ec); 160.7 (C4); 145.1 (C5); 140.8 (C7); 132.0 (C6); 75.9 (C2); 15.2 (C1).

4.2 SÍNTESIS DE LOS AMINOCARBENOS.

En un matraz de bola se colocó un equivalente de carbeno, se disolvió en la cantidad mínima de éter etílico y se adicionaron 1.3 equivalentes de (S)-(+)-2-amino-1-propanol. Se dejó en agitación y la reacción fue monitoreada mediante ccf hasta el consumo total de las materias primas.

Al término de la reacción, el disolvente fue removido y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica fue secada con sulfato de sodio

⁷⁷ Beizuidenhout, D. I.; Van der Watt, E.; Liles, D. C.; Landman, M.; Löt, S. *Organometallics*. **2007**, 692, 774.



anhidro y se evaporó. Una filtración en una columna con hexano en celita fue necesaria para la purificación de los aminocarbenos.

Los aminocarbenos de Fischer **7**, **8** y **9** fueron caracterizados mediante espectroscopía de IR, espectrometría de masas, RMN de ^1H y RMN de ^{13}C .

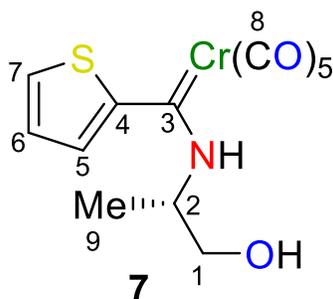


Figura 22

(((S)-1-Metil-2-hidroxi-etil-amino)(tienil)metiliden]pentacarbonilo de cromo (0) (7) Sólido amarillo, p.f.: 110-112°C, PM: 361.3 g/mol; Rendimiento: 99 %; IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3340 (NH); 2053, 1975, 1902 (Cr-CO). **EM-(FAB+)** (%) m/z: 361 (16) M^+ ; 333 (20) $[\text{M}^+-\text{CO}]$; 277 (37) $[\text{M}^+-3\text{CO}]$; 249 (100) $[\text{M}^+-4\text{CO}]$; 221 (40) $[\text{M}^+-5\text{CO}]$. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3), (65:35/*E:Z*) δ (ppm): 9.28 (s, 1H, NH, *E*); 8.93 (s, 1H, NH, *Z*); 7.55-7.37 (m, 1H, H7,*E*); 7.17-6.96 (m, 1H, H5, *Z*), 6.80 (d, 1H, H6); 4.81 (s, 1 H, H2, *Z*); 4.49-4.27 (m, 1H, H2, *E*); 4.13 (s, 1H, H1, *E*), 3.79 (s, 1H, H1, *Z*); 1.84 (s, 1H, OH); 1.60 (s, 3H, H9, *E*), 1.33 (s, 3H, H9, *Z*). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 270.6 (C3, *E*); 223.4 (CO_{ax}, *E*); 217.4 (CO_{ec}, *E*); 149.1 (C4, *E*); 127.2 (C7, *E*) 126.1 (C5, *E*); 121.0 (C6, *E*); 64.7 (C1, *E*); 57.7 (C2, *E*); 17.9 (C9, *E*).

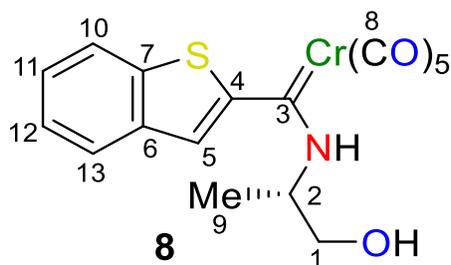


Figura 23

(((S)-1-Metil-2-hidroxi-etil-amino)(benzotienil)metiliden]pentacarbonilo de cromo (0) (8). Aceite anaranjado, PM: 411 g/mol; Rendimiento: 95 %; IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3330 (NH); 2053, 1979, 1867 (Cr-CO). **EM-(FAB+)** (%) m/z: 411 (19) M^+ ; 383 (38) $[\text{M}^+-\text{CO}]$; 355 (12) $[\text{M}^+-2\text{CO}]$; 327 (13) $[\text{M}^+-3\text{CO}]$; 299 (100) $[\text{M}^+-4\text{CO}]$; 271



(46) $[M^+-5CO]$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$), (73:27/*E:Z*) δ (ppm): 9.43 (s, 1H, NH, *E*); 9.15 (s, 1H, NH, *Z*); 7.88-7.69 (m, 2H, H10, H13, *E*); 7.45-7.27 (m, 2H, H11, H12, *E*); 6.86 (s, 1H, H5, *E*); 4.11 (s, 1H, H2, *E*); 3.86-3.48 (m, 1H, H1, , *E*); 1.56 (s, 1H, OH, *E*); 1.37 (d, 1H, H9, *E*), 1.15 (s, 3H, H9, *Z*) **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 277.3 (C3); 223.2 (C8ax, *E*); 222.9 (C8ax, *Z*); 217.2 (C8ec, *Z*); 216.8 (C8ec, *E*); 154.8 (C4, *E*); 148.1 (C5, *E*); 126.1 (C10, *E*); 125.1 (C11, *E*); 139.7 (C6, *E*); 139.1 (C7, *Z*); 139.0 (C7, *E*); 124.6 (C12, *E*); 122.4 (C13); 65.4 (C1, *E*); 57.9 (C2, *E*); 17.8 (C9, *E*); 17.5 (C9, *Z*).

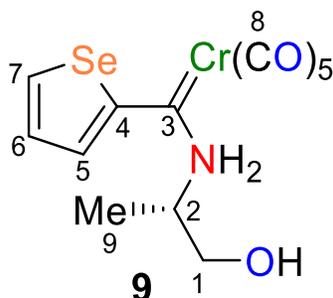


Figura 24

(((S)-1-Metil-2-hidroxi-etil-amino)(selenil)metiliden]pentacarbonilo de cromo (0)
(9) Sólido amarillo, p.f.: 114-116°C. PM: 409 g/mol; Rendimiento: 99 %; **IR** (KBr) ν (cm^{-1}): 3590 (NH), 2049; 1971, 1873 (Cr-CO) **EM-(FAB+)** (%) m/z: 409 (28) M^+ ; 381 (38) $[M^+-CO]$; 325 (35) $[M^+-3CO]$; 297 (68) $[M^+-4CO]$; 269 (29) $[M^+-5CO]$. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$), (88:12/*E:Z*) δ (ppm): 9.22 (s, 1H, NH, *E*); 8.78 (s, 1H, NH, *Z*); 8.05 (s, 1H, H7); 7.25 (s, 1H, H5); 6.87-6.61 (m, 1H, H6); 4.77 (s, 1H, H2, *Z*), 4.14 (s, 1H, H2, *E*); 3.93 (d, 2, H1, *Z*); 3.69 (d, 2H, H1', *E*); 1.86 (s, 1H, OH); 1.74-1.53 (d, 3H, H9, *Z*); 1.29 (d, 3H, H9, *E*); **RMN ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$); δ (ppm): 275.3 (C3); 223.2 (C8ax, *E*); 217.4 (C8ec, *Z*); 217.0 (C8ec, *E*); 153.8 (C4, *E*); 133.5 (C7, *Z*); 130.7 (C7, *E*); 129.6 (C5, *E*); 129.2 (C5, *Z*); 121.6 (C6, *E*); 65.3 (C1, *E*); 59.7 (C2, *Z*); 57.1 (C2, *E*); 17.1 (C9, *E*); 17.05 (C9, *Z*).

4.3 SÍNTESIS DE LAS SELENOAMIDAS Y TIOAMIDAS

En un matraz de bola bajo atmósfera inerte se colocaron 40 ml de etanol, en el cual se suspendieron mediante agitación 10 equivalentes de borohidruro de sodio, la suspensión se llevó a 0 °C y se adicionaron lentamente 10 equivalentes de calcógeno (Se ó S) con liberación de hidrógeno. Una vez que la mezcla dejó de producir hidrógeno se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se continuó la



agitación por 1h. Posteriormente, se adicionó el aminocarbeno correspondiente y la reacción se monitoreó mediante CCF.

Una vez terminada la reacción, se evaporó el disolvente y el residuo se diluyó con agua y se realizó una extracción con diclorometano, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. La purificación de las calcogenoamidas se llevó a cabo mediante una cromatografía en columna con gel de sílice como fase estacionaria y un gradiente de hexano y acetato de etilo como fase móvil.

Las selenoamidas **7a** – **9a** y tioamidas **7c** – **9c** fueron caracterizadas mediante espectroscopía de IR, espectrometría de masas, RMN de ^1H y RMN de ^{13}C .

4.3.1 Selenoamidas

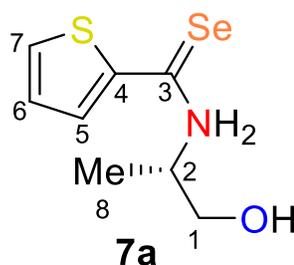


Figura 25

N-((S)-1-Metil-2-hidroxiethyl)-2-tiofeno-carboselenoamida. (7a) Sólido naranja, p.f.: 104 – 106 °C, PM: 248.2 g/mol; Rendimiento: 84 %; IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3380 (O-H); 3252 (N-H); 1542 (C=Se). **EM-(FAB+)** (%) m/z: 249.9 [M^+H]. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.90 (s, 1H, NH); 7.70 (d, 1H, H5, $J=4.5$ Hz); 7.56 (dd, 1H, H7, $J=4, 1.2$ Hz); 7.19 (t, 1H, H6, $J=6$ Hz); 5.10-4.67 (m, 1H, H2); 3.99-3.58 (m, 2H, H1); 3.18 (t, 1H, OH); 1.34 (d, 3H, H8, $J=6.7$ Hz). **RMN ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3); δ (ppm): 190.7 (C3); 149.9 (C4); 138.4 (C5); 128.1 (C7); 124.1 (C6); 65.0 (C1); 55.9 (C2); 15.9 (C8).

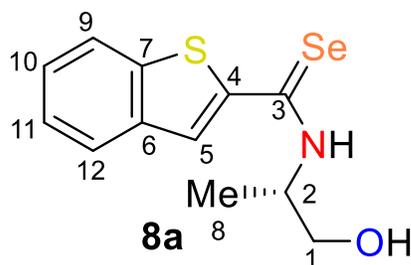


Figura 26

***N*-((*S*)-1-Metil-2-hidroxi-etil)-benzotiofeno-2-carboselenoamida. (8a)** Sólido naranja. p.f.: 118-120°C, PM: 298.3 g/mol; Rendimiento: 78 %; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3350 (O-H); 3275 (N-H); 1526 (C=Se). **EM-(DART)** (%) m/z 299.96 [M+H]⁺; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.46 (s, 1H, NH); 7.79-7.75 (m, 3H, H5, H9, H12); 7.54-7.25 (m, 2H, H10, H11); 5.08 - 4.87 (m, 1H, H2); 4.04-3.81 (m, 2H, H1); 2.38 (s, 1H, OH), 1.46 (d, 3H, H8, *J*= 6.7 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 191.8 (C3); 148.8 (C4); 142.4 (C5); 139.3 (C7); 126.5 (C6); 126.5 (C10); 125.2 (C11); 122.4 (C12); 121.6 (C9); 64.9 (C1); 56.1 (C2); 15.9 (C8).

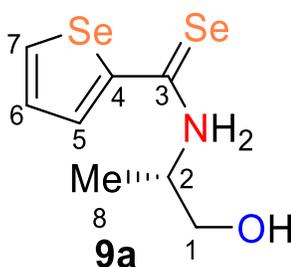


Figura 27

***N*-((*S*)-1-Metil-2-hidroxi-etil)-selenofeno-2-carboselenoamida. (9a)** Sólido naranja. p.f.: 108 - 110 °C (desc), PM: 295.1 g/mol; Rendimiento: 85 %; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3396 (O-H); 3252 (N-H); 1534 (C=Se). **EM-(DART)** (%) m/z: 296 [M+H]⁺; **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.33 (dd, 1H, H5, *J*= 5.7, 1.1 Hz); 8.19 (s, 1H, NH); 7.57 (dd, 1H, H7, *J*= 4, 1.1 Hz) 7.44 (dd, 1H, H6, *J*= 5.7, 4 Hz); 4.9-4.86 (m, 1H, H2); 3.85 (m, 2H, H1, *J*=9); 2.05 (s, 1H, OH); 1.44 (d, 3H, H8, *J*= 6.8 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 192.1 (C3); 157.8 (C4); 141.3 (C5); 130.9 (C7); 123.8 (C6); 65.0 (C1); 56.3 (C1); 56.4 (C2); 16.0 (C8).

4.3.2 Tioamidas

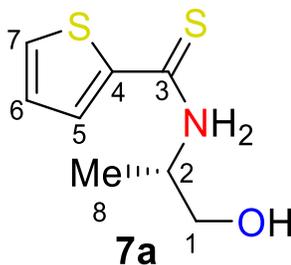


Figura 28

***N*-((*S*)-1-Metil-2-hidroxietilamino)-tiofeno-2-carbotioamida. (7c)** Sólido amarillo, p.f.: 116 - 118°C (desc), PM: 201.2 g/mol; Rendimiento: 86 %; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3353 (O-H); 3253(N-H); 1539 (C=Se) **EM-(DART)** (%) m/z: 202 [M+H]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.42 (s, 1H, NH); 7.62 (dd, 1H, H5, *J*= 5.1, 1.2 Hz); 7.54 (dd, 1H, H7, *J*= 3.8, 1.2 Hz); 7.13 (dd, 1H, H6, *J*= 5.1, 3.8 Hz); 4.86-4.64 (m, 1H, H2); 3.69 (td, 2H, H1, *J*= 5.8, 2.8 Hz); 3.15 (t, 1H, OH, *J*= 5.9 Hz); 1.30 (d, 3H, H8, *J*= 6.8Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 188.1 (C3); 147.9 (C4); 133.6 (C5); 128.5 (C7); 124.3 (C3); 64.3 (C1); 54.3 (C2); 15.6 (C8).

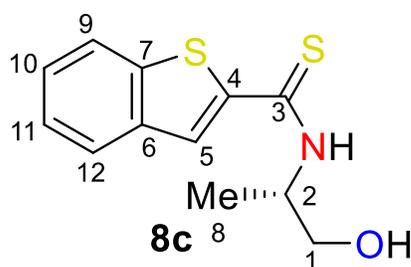


Figura 29

***N*-((*S*)-1-Metil-2-hidroxietilamino)-benzotiofeno-2-carbotioamida. (8c)** Sólido amarillo, p.f.: 142-144 °C, PM: 251.3 g/mol; Rendimiento: 78 %; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3362 (O-H); 3298 (N-H); 1758 (C=S). **EM-(DART)** (%) m/z: 252 [M+H]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 8.70 (s. 1H, NH); 7.95-7.87 (m, 2H, H9, H12); 7.82 (s, 1H, H5); 7.54-7.30 (m, 2H, H10, H11); 4.78 (ddt, 1H, H2, *J*= 6.8, 5.2, 1.5 Hz); 3.83-3.62 (m, 2H, H1,); 3.23 (s, 1H, OH), 1.33 (d, 3H, H8). **RMN ¹³C** (75 MHz, CD₃CN); δ (ppm): 188.6 (C3); 147.3 (C4); 142.7 (C5); 140.1 (C6); 126.8 (C10); 126.1 (C7); 122.6 (C9); 121.6 (C12); 64.1 (C1); 54.4 (C2); 15.5 (C8).

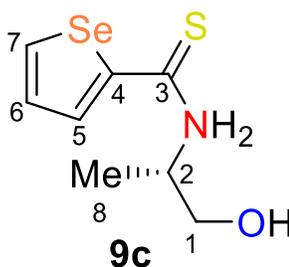


Figura 30



N-((S)-1-metil-2-hidroxi-etil)-selenofeno-2-carbotioamida (9c) Sólido amarillo, p.f.: 121-123°C. PM: 248.2 g/mol; Rendimiento: 87 %; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3356 (O-H); 3259 (N-H); 1540 (C=S). **EM-(DART)** (%) m/z: 248 M⁺ **RMN ¹H** (300 MHz, Acetona-d₆) δ (ppm): 9.22 (s, NH, 1H); 8.99 (s, 1H, NH); 8.33 (d, 1H, H5, J=9Hz); 7.78 (d, 1H, H7, J= 4 Hz); 7.38 (dd, 1H, H6, J= 5.7, 3.9 Hz); 4.98-4.56 (m, 1H, H2); 4.12 (t, 2H, H1, J= 5.8 Hz); 3.74 (t, 1H, OH, J= 5.8 Hz); 1.32 (d, 3H, H8, J= 5.8 Hz). **RMN ¹³C** (75 MHz, Acetona-d₆); δ (ppm): 188.9 (C3); 155.2 (C4); 139.9 (C5); 130.6 (C7, J_{C-Se}= 59.2 Hz); 124.6 (C6); 63.8 (C1); 54.2 (C2); 15.2 (C8).

4.4 Síntesis de las calcogenazolininas.

En un matraz de bola con atmósfera inerte se colocó un equivalente de la amida correspondiente y se disolvió en la mínima cantidad de diclorometano. La mezcla se llevó a 0°C y con agitación se adicionaron 2 equivalentes de cloruro de mesilo. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 10 minutos y posteriormente la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente por 45 min.

Después de los 45 minutos, el matraz se colocó en baño de hielo y se agregaron 6 equivalentes de trietilamina. Una vez consumada la reacción (CCF) se hicieron lavados con agua y se extrajo la fase orgánica con diclorometano y fue secada con sulfato de sodio anhidro y finalmente concentrada.

La purificación de las calcogenazolininas se efectuó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y un gradiente de hexano y acetato de etilo como fase móvil.

Las selenazolininas **7b** – **9b** y tiazolininas **7d** – **9d** fueron caracterizadas mediante espectroscopía de IR, espectrometría de masas, RMN de ¹H y RMN de ¹³C.

4.4.1 Selenazolininas

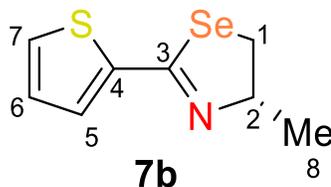


Figura 31



2-(tien-2-il)-(S)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-selenazol (7b) Sólido naranja, p.f.: 119 - 121°C, PM: 230.2 g/mol; Rendimiento: 94 %; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1595 (C=N). **EM-(DART)** m/z (%): 229.9 M⁺ **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.42 (dd, 1H, H5, J = 5.0, 1.2 Hz); 7.32 (dd, 1H, H7, J = 3.7, 1.3 Hz), 7.03 (dd, 1H, H6, J = 5.1, 3.6 Hz), 4.75-4.55 (m, 1H, H2); 3.67 (dd, 1H, H1 α , J = 10.0, 7.3 Hz); 3.21 (dd, 1H, H1 β , J = 10, 7.5 Hz); 1.44 (d, 3H, H8, J = 6.7 Hz). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 156.0 (C3). 139.4 (C4); 131.7 (C5); 129.7 (C7); 127.3 (C4); 74.8 (C2), 37.4 (C1); 20.02 (C8).

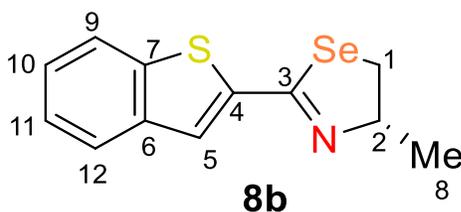


Figura 32

2-(Benzotien-2-il)-(S)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-selenazol. (8b) Sólido naranja, p.f.: 118-120°C, PM: 280.3 g/mol; Rendimiento: 91 %; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1585 (C=N). **EM-(DART)** m/z: 281.96 [M+H]⁺. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.72 (td, 2H, H9, H12); 7.48 (s, 1H, H5); 7.38-7.23 (m, 2H, H10, H11); 4.63 (q, 1H, H2, J = 7 Hz); 3.66 (dd, 1H, H1 α , J = 10.0, 7.3 Hz); 3.20 (dd, 1H, H1 β , J = 10.75 Hz); 1.41 (d, 3H, H8, J = 6.7 Hz). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 156.9 (C3); 140.9 (C4); 139.2 (C5); 139.0 (C6); 129.0 (C7); 126.2 (C9); 124.8 (C10); 124.7 (C11); 122.6 (C12); 76.8 (C2); 37.5 (C1); 19.9 (C8).

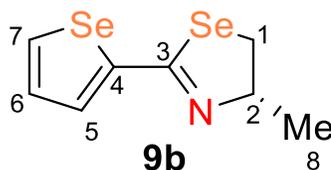


Figura 33

2-(Selen-2-il)-(S)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-selenazol. (9b) Aceite café, PM: 277 g/mol; Rendimiento: 70 %; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1598 (C=N). **EM-(DART)** m/z (%): 278[M+H]⁺. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.11 (dd, 1H, H5, J = 5.6, 1.2 Hz); 7.50 (dd, 1H, H7, J = 3.9, 1.1 Hz); 7.31 (dd, 2H, H6, J = 5.6, 3.9 Hz); 4.74-4.56 (m, 1H, H2); 3.71 (dd, 1H, H1 α , J = 10.0, 7.3 Hz); 3.26 (dd, 1H, H1 β , J = 10.0, 7.4 Hz); 1.45 (d, 3H, H8). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 144.8 (C3); 135.4 (C4); 134.4 (C5); 130.1 (C7); 129.8 (C6); 74.5 (C2); 37.6 (C1); 19.9 (C8).



4.4.2 Tiazolinas

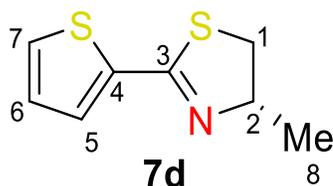


Figura 34

2-(Tien-2-il)-(S)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-tiazol. (7d) Sólido blanco, p.f.: 116 - 118 °C (desc), PM: 183.2 g/mol; Rendimiento: 93 %; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1558. **EM-(DART)** m/z (%): 184 [M+H]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.65-7.32 (m, 2H, H5 y H7); 7.06 (dd, 1H, H6, J = 5.1, 3.7 Hz); 4.70 (ddt, 1H, H2, J = 14.5, 8.0, 6.8 Hz); 3.54 (dd, 1H, H1 α , J = 10.7, 8.0 Hz); 3.06 (dd, 1H, H1 β , J = 10.7, 7.5 Hz); 1.44 (d, 3H, H8, J = 6.7 Hz). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 159.5 (C3); 137.1 (C4); 130.6 (C5); 129.5 (C7); 127.5 (C6); 72.5 (C2); 40.6 (C1); 20.3 (C8).

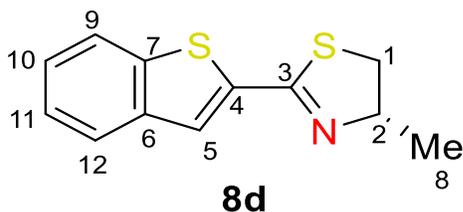


Figura 35

2-(Benzotien-2-il)-(S)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-tiazol. (8d) Sólido blanco, p.f.: 100-101 °C, PM: 233.5 g/mol; Rendimiento: 90 %; IR (KBr) ν (cm⁻¹): 1583 (C=N). **EM-(DART)** m/z (%): 234.01 [M+H]⁺. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.90-7.78 (m, 2H, H9, H12); 7.67 (s, 1H, H5); 7.51-7.33 (m, 2H, H10, H11); 4.79-4.59 (m, 1H, H2); 3.62 (dd, 1H, H1 α , J = 10.7, 8.1 Hz); 3.14 (dd, 1H, H1 β , J = 10.7, 7.5 Hz); 1.50 (d, 3H, H8, J = 6.7 Hz). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 160.3 (C3), 140.9 (C4); 139.1 (C5); 137.8 (C6); 137.0 (C7); 127.8 (C9); 126.2 (C10); 124.7 (C11); 122.6 (C12); 72.7 (C2); 40.7 (C1); 20.2 (C8).



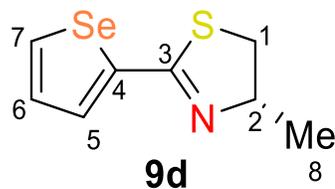


Figura 36

2-(Selen-2-il)-(S)-4-metil-4,5-dihidro-1,3-tiazol. (9d) Aceite café, PM: 230.2 g/mol; Rendimiento: 85 %; **IR** (KBr) ν (cm⁻¹): 1584. **EM-(DART)** m/z (%): 231 [M+H]⁺. **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.11 (dd, 1H, H5, J = 5.6, 1.2 Hz); 7.50 (dd, 1H, H7, J = 3.9, 1.1 Hz); 7.31 (dd, 1H, H6, J =5.6, 3.9 Hz); 4.77-4.56 (m, 1H, H2); 3.71 (dd, 1H, H1 α , J = 10.0, 7.3 Hz); 3.26 (dd, 1H, H1 β , J = 10.0, 7.4 Hz); 1.45 (d, 3H, H8, J = 6.7 Hz). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃); δ (ppm): 161.0 (C3); 142.6 (C4); 135.0 (C5); 133.2 (C7); 129.9 (C6); 72.3 (C2); 40.9 (C1); 20.2 (C8).



4.5 Actividad citotóxica

Los compuestos fueron evaluados *in vitro* frente a las líneas celulares cancerosas humanas de próstata (PC-3), glía de sistema nervioso central (U251), leucemia, (K526), colon (HTC-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU) proporcionadas por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos de América. La citotoxicidad fue determinada utilizando el colorante de unión a proteínas Sulforodamina B (SRB) en un ensayo de microcultivo para medir el crecimiento celular, como está descrito en el protocolo establecido por el NCI.⁷⁸

Las líneas celulares fueron sembradas en un medio de cultivo RPMI-1640 suplementado con suero fetal bovino, una disolución 2mM de L-glutamina, 1000 U/ml de penicilina G, 1000 µg/ml de sulfato de estreptomicina, 25 µg/ml de anfotericina B (Gibco) y 1 % de aminoácidos no esenciales marca Gibco®. Todas las células se incubaron a 37°C por 24h en una atmósfera al 5% de CO₂, subsecuentemente se adicionaron 100 µl de una disolución de los compuestos de prueba en una concentración de 1 a 50 µM, exponiendo los cultivos por 48h al contacto con dichos compuestos.

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

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

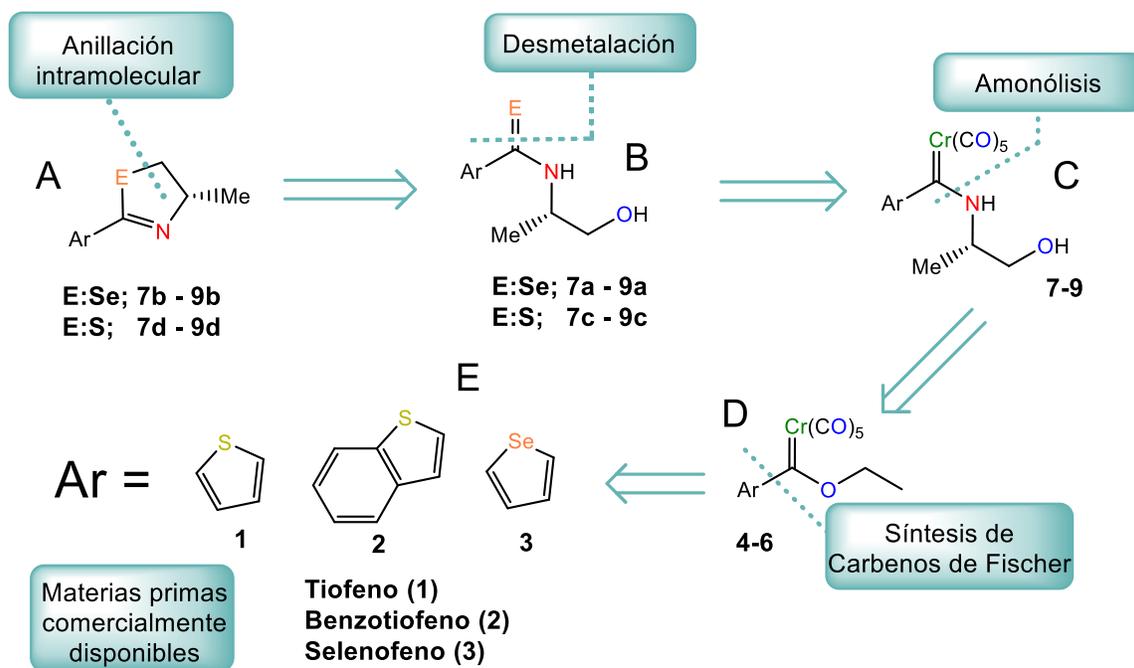
⁷⁸ Monks, A.; Scudeire, P.; Skehan, R.; Shoemaker, K.; Paull, K.; Vistica, C. *J. Nat. Cancer Inst.* **1991**, *38*, 57.



5 Resultados y Discusión

Para lograr la obtención de potenciales *bis* heterociclos bioactivos se diseñó una estrategia retrosintética (**Esquema 17**) que nos permitió la obtención de dichas especies con un fragmento de calcogenazolina. La calcogenazolina (**A**) puede prepararse mediante la anillación intramolecular de la selenoamida o tioamida (**B**) correspondiente. El calcógeno puede ser introducido a las moléculas mediante la reacción de desmetalación calcogenativa del aminocarbeno de Fischer, desarrollada por nuestro grupo de trabajo (**C**). El aminocarbeno puede obtenerse mediante una reacción de aminólisis del etoxicarbeno correspondiente.

El etoxicarbeno (**D**) se obtendrá mediante la síntesis de Carbenos de Fischer partiendo de tiofeno, benzotiofeno y selenofeno, materias primas disponibles comercialmente (**E**).



Esquema 17

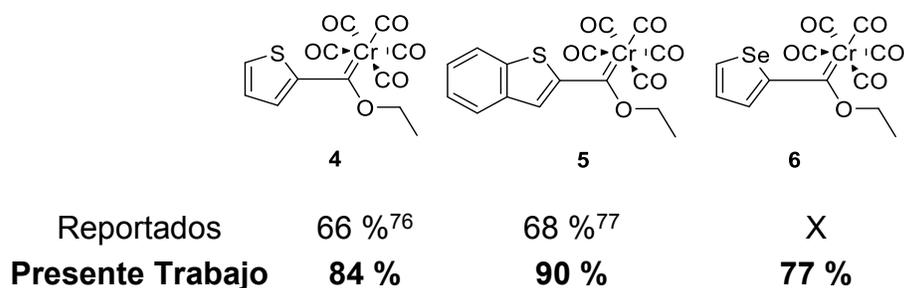
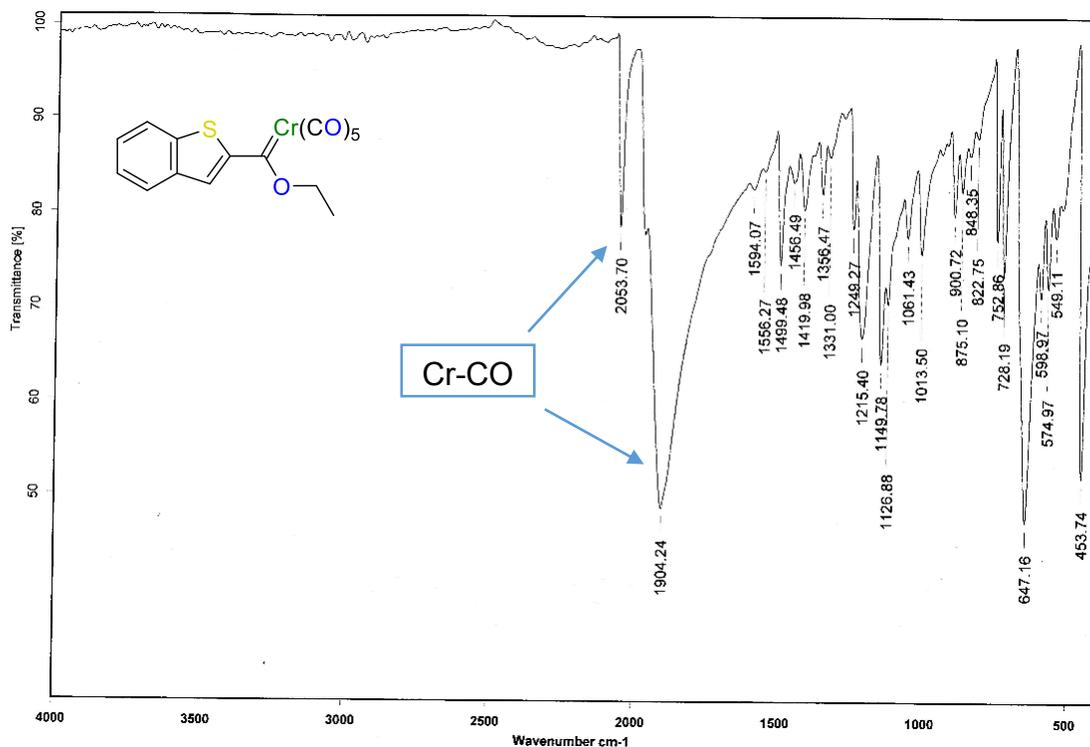


Figura 37

Dichos compuestos fueron completamente caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas de IR, EM, RMN ¹H, y RMN ¹³C.

A manera de ejemplo se muestra la espectroscopía de **5**. El espectro de IR (KBr) para el compuesto **5** (**Espectro 1**) muestra las bandas características de la vibración de los carbonilos metálicos (Cr-CO) en 2053 y 1904.



Espectro 1. IR en KBr para el compuesto **5**.

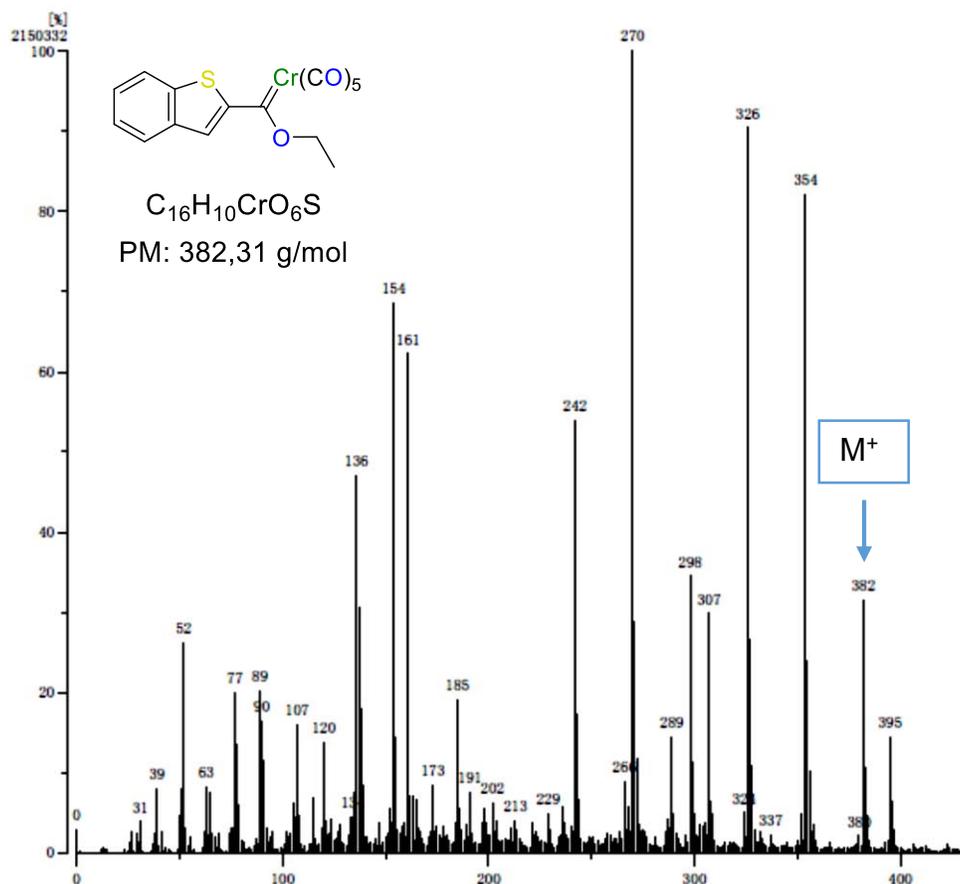
La espectroscopía de IR para los demás carbenos de Fischer se encuentra resumida en la **Tabla 2**.



Tabla 2.

Compuesto	$\nu(\text{Cr-CO})$ (cm^{-1})
4	2054, 1898
5	2053, 1904
6	2053, 1893

La espectrometría de masas (FAB^+) para el compuesto **5** (**Espectro 2**) muestra el pico correspondiente al ión molecular M^+ en 382 m/z con una abundancia relativa de 35 %. También se aprecian pérdidas sucesivas de 28 unidades en 354, 326, 298, 270 y 242 m/z propuestas a la pérdida de moléculas de CO. El pico base se encuentra en 270 y se asigna a $[\text{M}^+ - 4\text{CO}]$.



Espectro 2. EM (IE) para el compuesto 5.

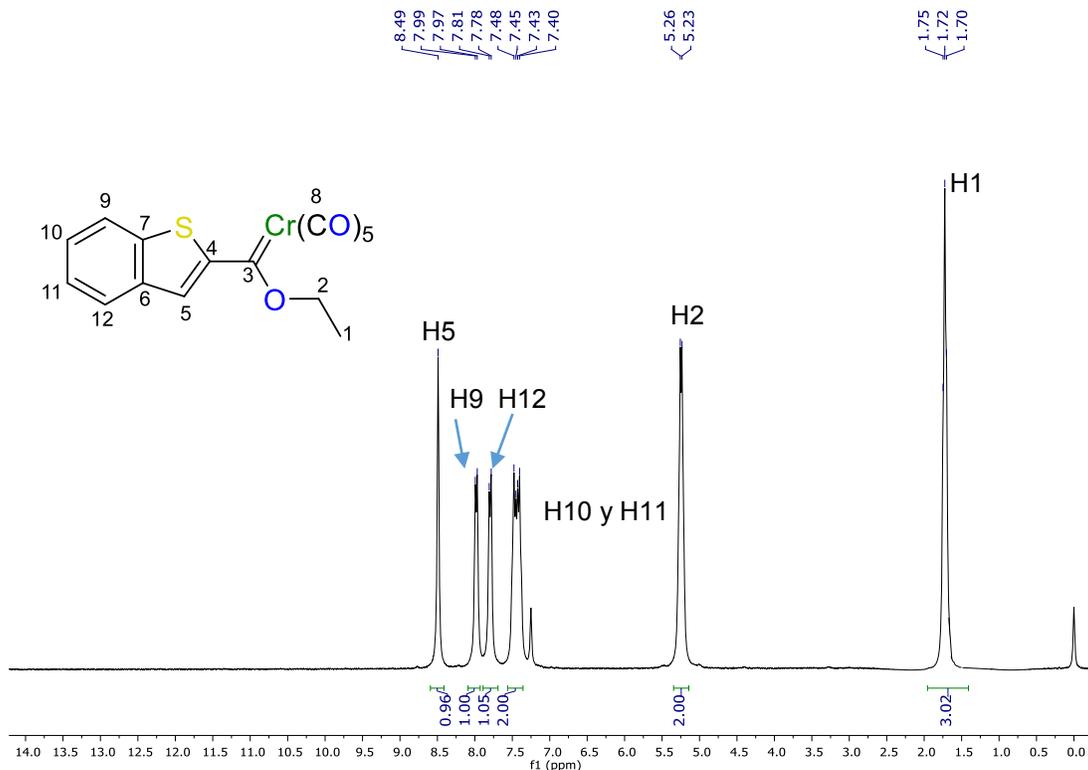
Los demás compuestos carbénicos presentan patrones de fragmentación similares, los cuales se resumen en la **Tabla 3**.



Tabla 3. Resumen de la espectrometría de masas para los carbenos **4-6**

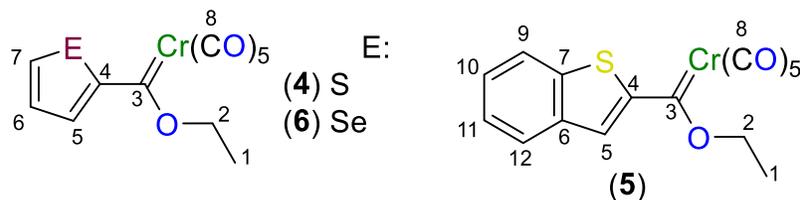
Fragmento	4 (m/z)	5 (m/z)	6 (m/z)
M ⁺	332	382	380
[M ⁺ -CO]	304	354	352
[M ⁺ -2CO]	276	326	324
[M ⁺ -3CO]	248	298	296
[M ⁺ -4CO]	220	270	268
[M ⁺ -5CO]	192	242	240 </td

En el espectro de RMN ¹H de **5** (**Espectro 3**) aparecen los desplazamientos característicos de un sistema aromático. En 8.49 ppm se aprecia una señal simple que integra para un protón y corresponde al protón 5; desplazado hacia campo alto, H9 y H12 generan dos señales dobles en 7.98 y 7.79 ppm respectivamente. Enseguida, de 7.56 a 7.35 ppm aparece una señal múltiple que integra para dos protones y es debida a H10 y H11. En 5.24 ppm se tiene una señal doble con una $J = 7$ Hz que integra para dos protones correspondiente a H2 y finalmente en 1.72 ppm se aprecia una señal triple que integra para 3 protones que es debido a H1.


Espectro 3. RMN ¹H (CDCl₃) para el compuesto **5**.


Los análogos carbénicos sintetizados **4**, **5** y **6** presentan desplazamientos similares. En seguida se muestra la tabla de resumen espectroscópico para dichos compuestos (**Tabla 4**).

Tabla 4. Resumen espectroscópico de RMN ^1H para los carbenos **4-6**

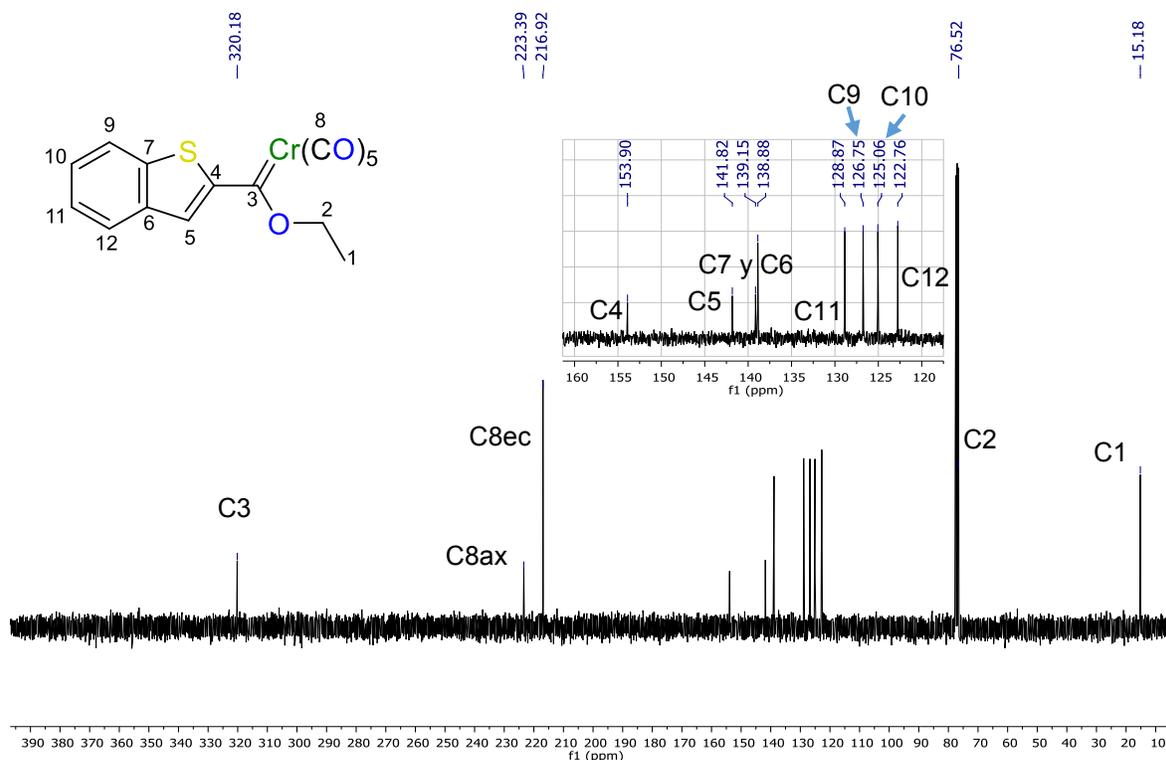


^1H	Compuesto (ppm)		
	4	5	6
1	1.67	1.72	1.69
2	5.18	5.24	5.19
5	8.26	8.49	8.57
6	7.22		7.56
7	7.69		8.46

a) Compuesto **5**: H9: 7.98, H10, H11: 7.56-7.35, H12: 7.79

El espectro de RMN ^{13}C del compuesto **5** (**Espectro 4**) muestra una señal en 320.1 ppm que es característica del carbono carbénico. En 223.3 y 216.9 ppm aparecen las señales de los carbonilos metálicos en posiciones axial y ecuatorial respectivamente. Hacia campo más alto, en 153.9 ppm se tiene la señal del carbono C4 del benzotiofeno, mientras que en 141.8, 139.1, 138.8, 128.8, 126.7 y 125.0 ppm se tienen las señales de C5, C10, C11, C7, C9, C12, pertenecientes al anillo de benzotiofeno. En 76.5 ppm casi traslapada con el disolvente, aparece la señal del carbono base de oxígeno C2 y en 15.1 ppm se aprecia la señal del C1.

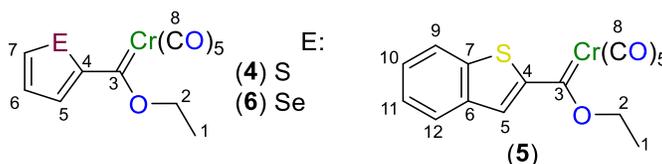




Espectro 4. RMN ^{13}C para el compuesto **5**.

Los desplazamientos en los espectros de RMN ^{13}C de la familia de carbenos **4**, **5** y **6** se resumen en la siguiente tabla. (**Tabla 5**)

Tabla 5. Resumen espectroscópico de RMN ^{13}C para los carbenos **4-6**



^{13}C	Compuesto (ppm)		
	4	5	6
1	15.2	15.2	15.2
2	76.0	76.5	75.9
3	316.3	320.1	315.8
4	155.3	153.9	160.7
5	141.1	141.8	145.1
6	129.0	139.1	132.0
7	135.3	138.8	140.8
8ec	217.0	216.9	217.1
8ax	223.2	223.3	223.4

a) Compuesto **5**: C9: 121.6, C10: 125.0, C11: 128.2, C12: 122.7



5.2 SÍNTESIS DE LOS AMINOCARBENOS DE FISCHER

Una vez preparadas las materias primas **4**, **5** y **6** se procedió a la reacción de aminólisis para la obtención de los aminocarbénos **7**, **8** y **9** (Figura 38). Se utilizó el (S)-(+)-2-amino-1-propanol como amina, obteniéndose excelentes rendimientos (Tabla 6)

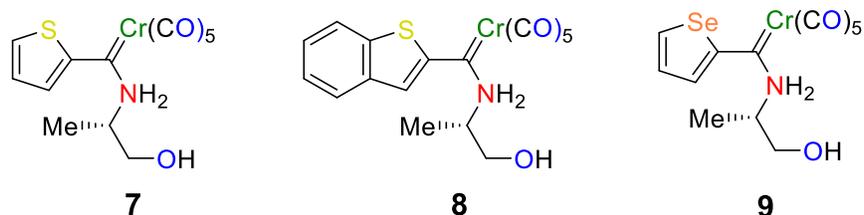
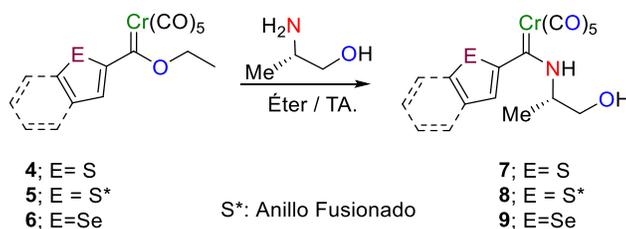


Figura 38

Tabla 6. Síntesis de los aminocarbénos 7-9

Compuesto	Rendimiento (%)	Tiempo de Reacción (min)
7	99	5
8	95	5
9	99	10

El procedimiento consistió en la disolución del complejo carbénico en éter y la posterior adición de la amina (Esquema 19). Las reacciones presentaron rendimientos excelentes (95-99 %) y un tiempo corto.



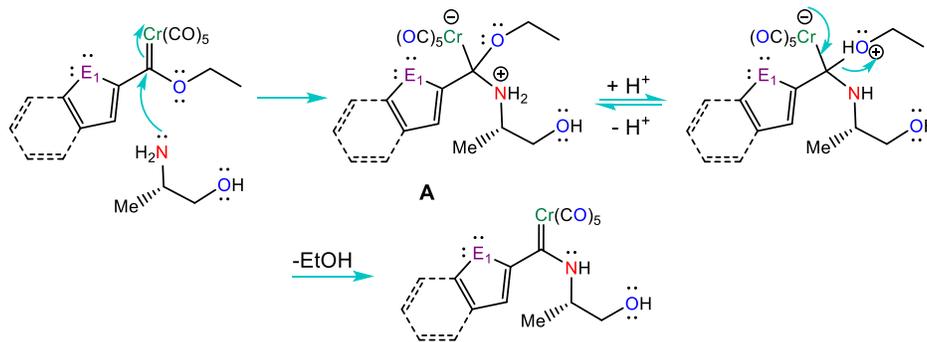
Esquema 19

Basados en lo anterior y en trabajos previos acerca de la cinética de este tipo de reacciones,⁸⁰ es posible plantear una propuesta mecanística para la transformación que comienza por el adición nucleofílica del grupo amino al carbono carbénico para

⁸⁰ Bernasconi, C. F.; Ali, M. *Organometallics*. **2004**, *23*, 6134.

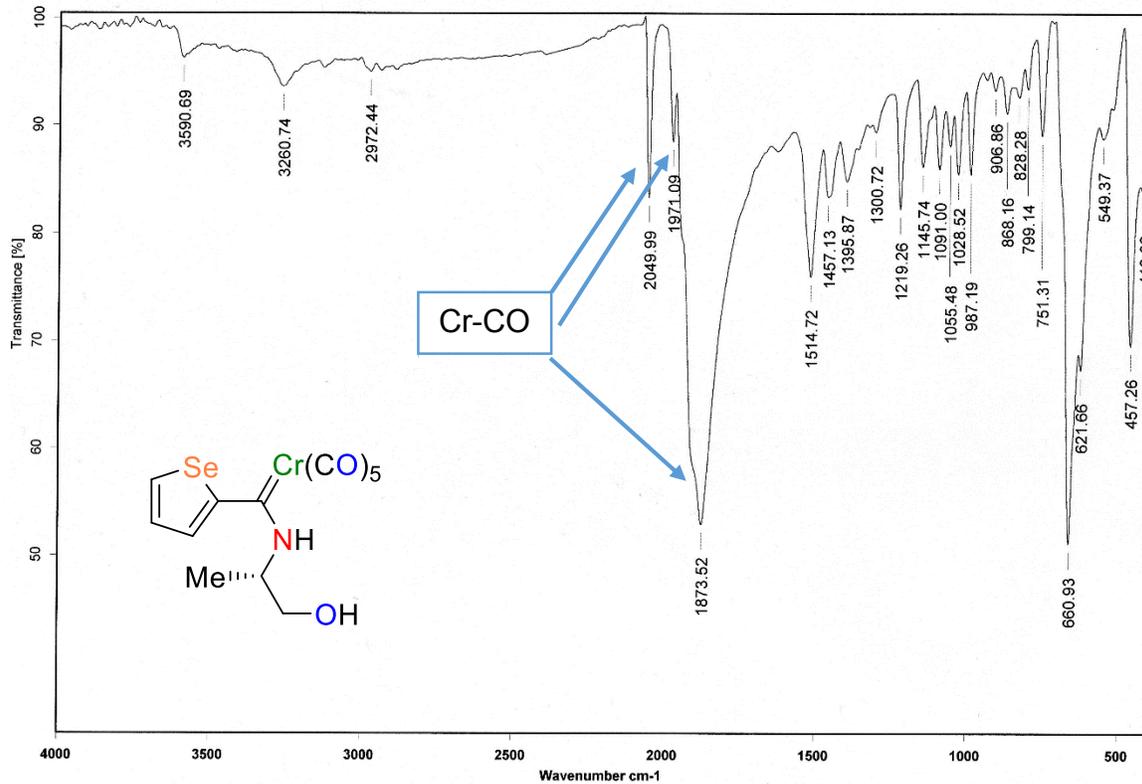


formar el intermediario tetraédrico correspondiente (**A**) y terminar con la eliminación de EtOH para la obtención del aminocarbeno de Fischer. (**Esquema 20**)



Esquema 20

Los aminocarbenos fueron caracterizados mediante las técnicas espectroscópicas IR, EM, RMN ^1H y RMN ^{13}C . A manera de ejemplo se discutirá la espectroscopía para el compuesto **9**. En el espectro de IR (**Espectro 5**), se aprecia en 3590 cm^{-1} la banda característica debida a la vibración del enlace sencillo N-H, mientras que en 2040 , 1971 , 1873 cm^{-1} aparecen las bandas correspondientes a la vibración de los carbonilos metálicos (Cr-CO).



Espectro 5. IR en KBr para el compuesto **9**

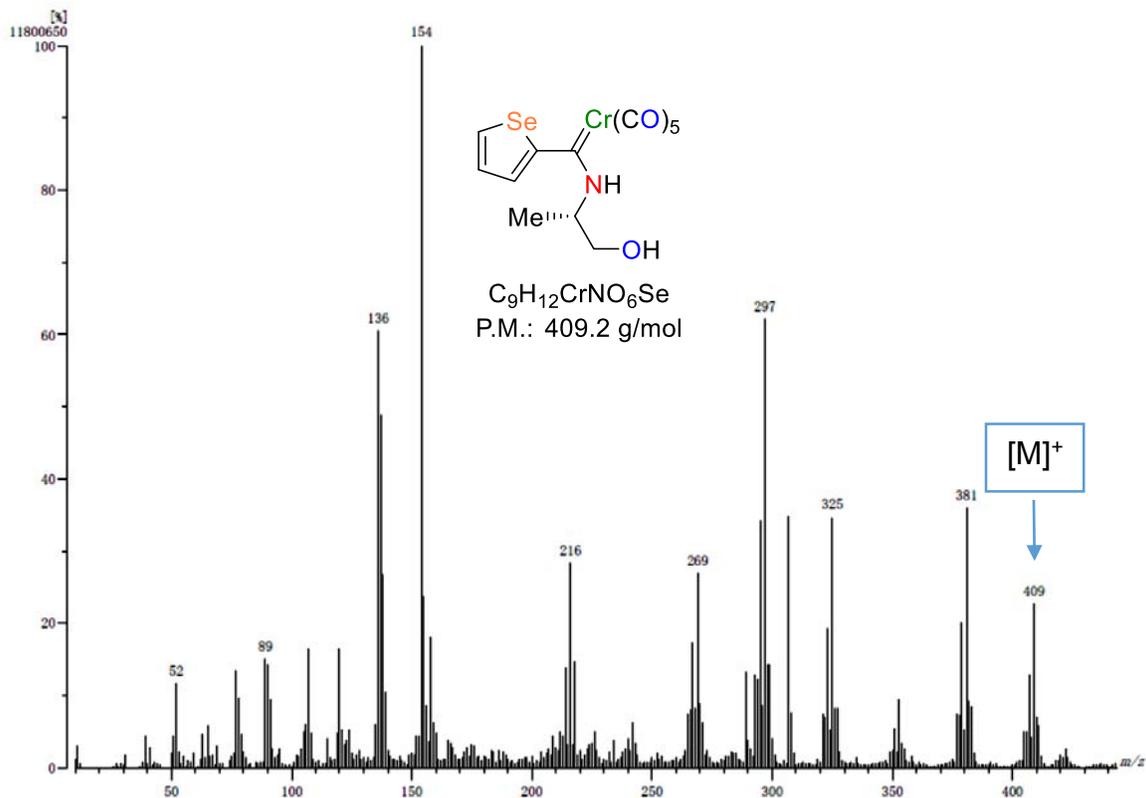


La espectroscopía de IR para los aminocarbenos de Fischer restantes se encuentra resumida en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Bandas de absorción de IR para los aminocarbenos 7-9

Compuesto	$\nu(\text{N-H})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{Cr-CO})$ (cm^{-1})
7	3340	2053, 1975, 1902
8	3330	2053, 1979, 1867
9	3590	2040, 1971, 1873

La espectrometría de masas corroboró la obtención de los aminocarbenos mediante la obtención del ión molecular de cada uno de ellos, en el espectro de masas (FAB+) para el compuesto **9** se encuentra el ión molecular en 409 unidades m/z con una abundancia relativa de 28 %, este pico indica el peso molecular del compuesto esperado. Siguiendo la misma tendencia de los carbenos de Fischer, se generan pérdidas sucesivas de 28 unidades m/z las cuales aparecen en 381, 325, 297 y 269.



Espectro 6. EM (IE) para el compuesto **9**.

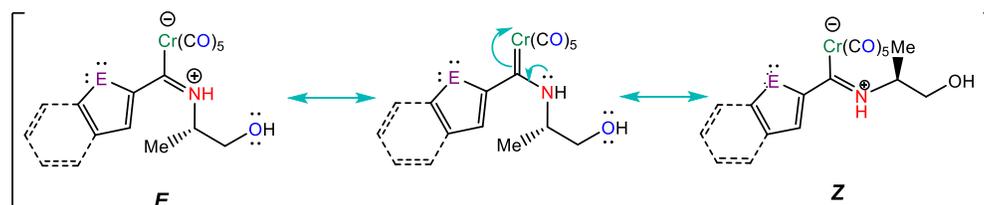
El resumen de la espectrometría de masas para los demás aminocarbenos se muestra a continuación en la **Tabla 8**.



Tabla 8. Espectrometría de masas para los aminocarbenos 7-9

Fragmento	7 (m/z)	8 (m/z)	9 (m/z)
M^+	361	411	409
$[M^+-CO]$	333	383	381
$[M^+-2CO]$	305	355	-
$[M^+-3CO]$	277	327	325
$[M^+-4CO]$	249	299	297
$[M^+-5CO]$	224	271	269

En el espectro de RMN 1H se observa que varias señales se encuentran duplicadas. Esto es debido a que durante la reacción de aminólisis se genera una mezcla inseparable de isómeros, lo cual es común para los aminocarbenos de Fischer. Esto se debe al fenómeno de resonancia que puede existir si el nitrógeno deslocaliza su par de electrones sin compartir hacia el carbono carbenico generando un doble enlace parcial C=N y resultando en la isomería geométrica *E/Z* del producto obtenido (**Esquema 21**).

**Esquema 21**

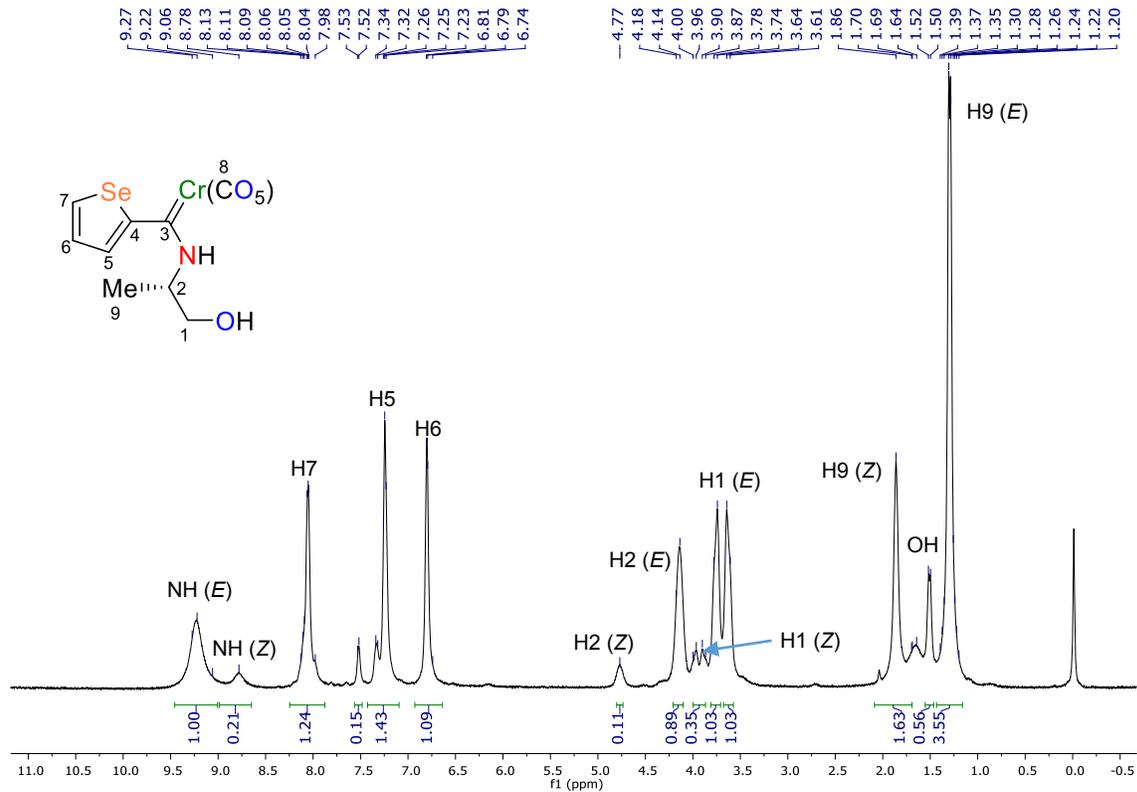
Considerando esto y teniendo en cuenta la asignación de trabajos anteriores⁸¹ en el espectro de RMN 1H (**Espectro 7**) se aprecia hacia campo bajo en 9.22 y 8.78 ppm dos señales sencillas que corresponden al protón de la amina, la primera se asigna al isómero *E* y la segunda al isómero *Z*, dichos isómeros se encuentran en una proporción *E/Z* de 82:18. En la zona de protones aromáticos, en 8.05 ppm hay una señal doble que integra para 1H y corresponde al protón H7. Desplazado hacia campo alto, en 7.25 ppm se tiene una señal doble que integra para un protón y es debida a H5. Hacia campo alto, en 4.77 ppm aparece una señal simple que corresponde al protón H2 del isómero *Z*, mientras que desplazado hacia la derecha, en 4.14 ppm aparece una señal simple que es generada por el protón H2 del isómero *E*. Entre 4 y 3.93 aparecen dos señales dobles de dobles que son

⁸¹ Beizuidenhout, D. I.; Lies, D.; Van Royen, P.; Lots, S. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 774.



generadas por los protones diastereotópicos H1 del isómero *Z*, mientras que los del isómero *E* aparecen con la misma multiplicidad en 3.8 y 3.69 respectivamente.

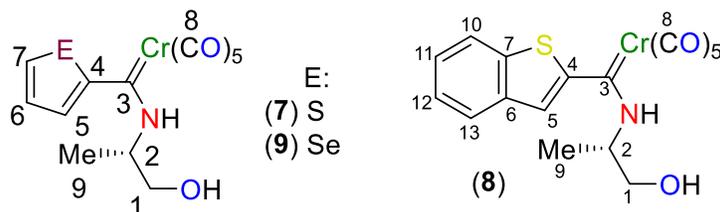
Finalmente el protón del OH se encuentra en 1.86, traslapado entre las señales de los metilos H9 que se encuentran en 1.74 y 1.29 para los isómeros *Z* y *E* respectivamente.



Espectro 7. RMN ¹H (CDCl₃) para el compuesto 9

A continuación se presenta el resumen espectroscópico de RMN ¹H de los aminocarbonos 7 – 9.



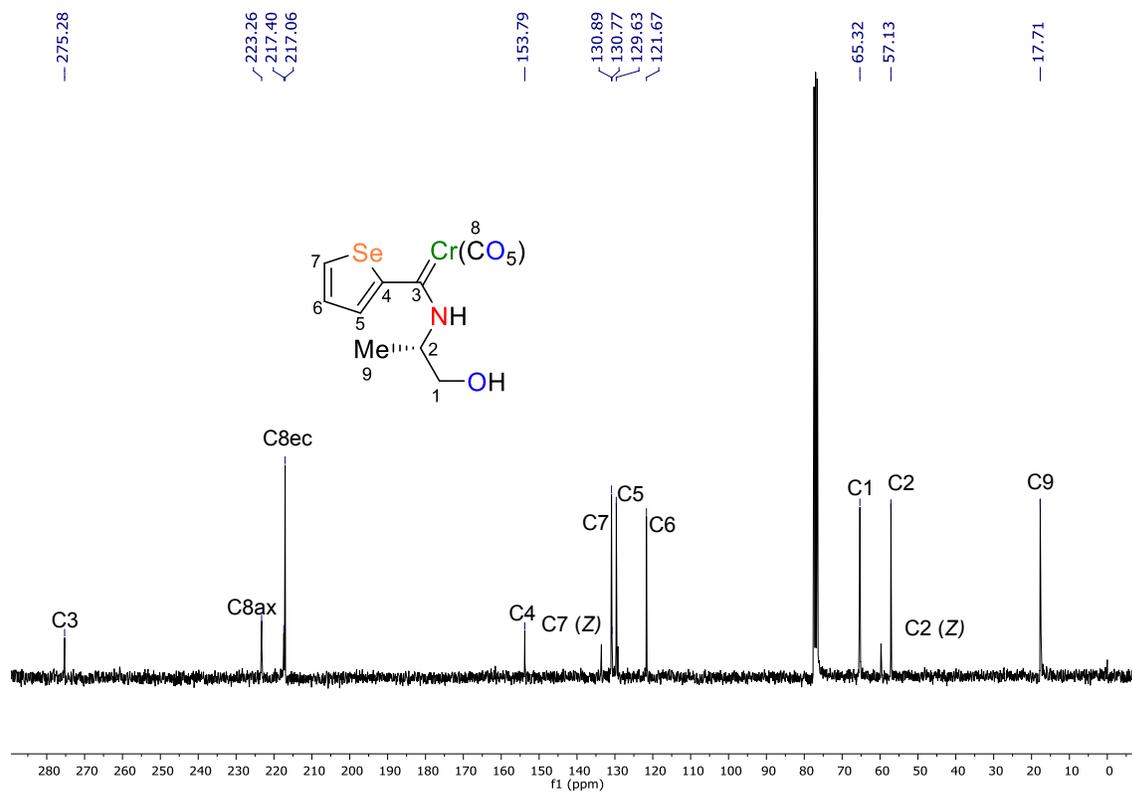
Tabla 9. Resumen espectroscópico de RMN ^1H para los aminocarbenos 7-9


^1H	Compuesto (ppm)				
	7		8	9	
	<i>E</i>	<i>Z</i>	<i>E</i>	<i>E</i>	<i>E</i>
NH	9,28	8.93	9,43	9,22	8,78
OH	1,84	-	1,56	1,86	-
1	4,13	3.79	3,88	3,69	3,93
2	4,49	4.81	4,11	4,14	4.77
5	7.55-7.37	7,17-6.96	6,86	7,25	-
6	6,8	-		6,87	-
7	7,55-7.37	-		8,05	-
9	1,60	1.33	1,37	1,29	1.74

a) Compuesto 8: C10: 7.88-7.69, C11: 7.4, C12: 7.4, C13: 7.88-7.69

Para el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **9** (**Espectro 8**) se asigna la señal en 275.3 ppm al carbono carbénico (C3). Hacia campo más alto aparecen dos señales en 223.2 y 217.0 ppm que corresponden a los carbonos de carbonilo axial y al carbono de los 4 carbonilos ecuatoriales respectivamente. En 153.8 ppm se tiene la señal debida al carbono *ipso* del selenofeno. En 130.7, 129.6 y 121.6 ppm están las señales generadas por los carbonos C5, C7 y C6 del anillo de tiofeno. En campo más alto, en 65.3 ppm se observa la señal producida por el carbono base de oxígeno C1. Desplazado un poco más hacia campo alto, en 57.7 ppm se encuentra la señal correspondiente al C2. Por último en 17.7 ppm aparece la señal debida al metilo C9. También se puede observar la presencia del Isómero Z, sin embargo las señales que se duplican son pocas y poco perceptibles a simple vista, las más claras se encuentran en 133.5 ppm que es debida al C7 y en 59.7 ppm aparece la señal correspondiente al C2 del isómero Z.

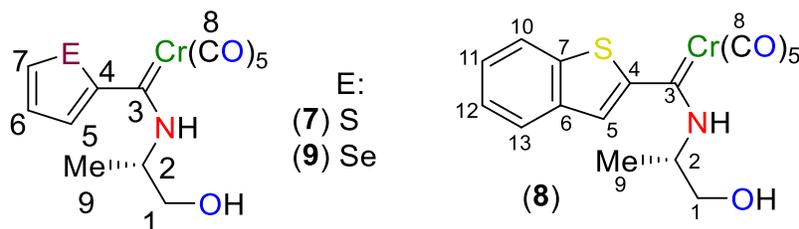




Espectro 8. RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto **9**

Debido a la similitud estructural de los aminocarbenos preparados presentan desplazamientos similares en la RMN ^{13}C por lo que a continuación se muestra la tabla de resumen espectroscópico para los compuestos **7-9**.



Tabla 10. Resumen espectroscópico de RMN ^{13}C para los aminocarbenos 7-9


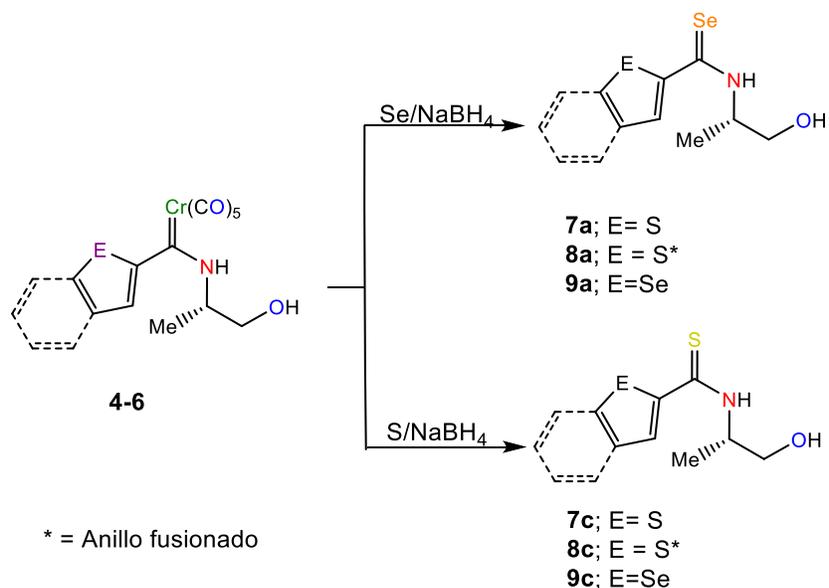
^{13}C	Compuesto (ppm)				
	7	8		9	
		E	Z	E	Z
1	64,7	65,4	-	65,3	-
2	57,7	57,9	-	57,1	-
3	270,6	277,3	-	275,3	-
4	149,2	154,8	-	153,8	-
5	126,1	148,1	-	129,6	129,2
6	121,0	139,7	-	121,6	-
7	127,4	139,0	139,1	130,7	133,5
8ec	217,4	216,8	217,2	217,4	217,0
8ax	223,4	223,2	222,9	223,2	
9	17,9	17,8	17,5	17,1	17,05

a) Compuesto **8** (E): C10: 126.1. C11: 125.1, C12:124.6, C13 122.4

5.3 SÍNTESIS DE LAS SELENOAMIDAS Y TIOAMIDAS

Una vez preparados los aminocarbenos de Fischer, se procedió a la síntesis de las tioamidas y selenoamidas correspondientes para continuar con la estrategia sintética. Para ello, los aminocarbenos se sometieron a una reacción de desmetalación calcogenativa, en la cual fueron adicionados disueltos en etanol a una mezcla desmetalante previamente preparada con hidruro de sodio y el calcógeno elemental (azufre o selenio) suspendidos en etanol en atmósfera inerte (**Esquema 22**).

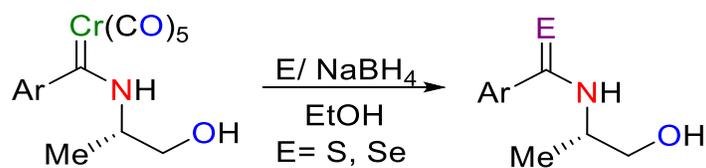




Esquema 22

Las selenoamidas y tioamidas se obtuvieron en buenos rendimientos y tiempos de reacción relativamente cortos (**Tabla 11**). Ninguna de estas calcogenoamidas se encuentra reportada en la literatura.

Tabla 11. Síntesis de las selenoamidas **7a-9a** y tioamidas **7c-9c**.

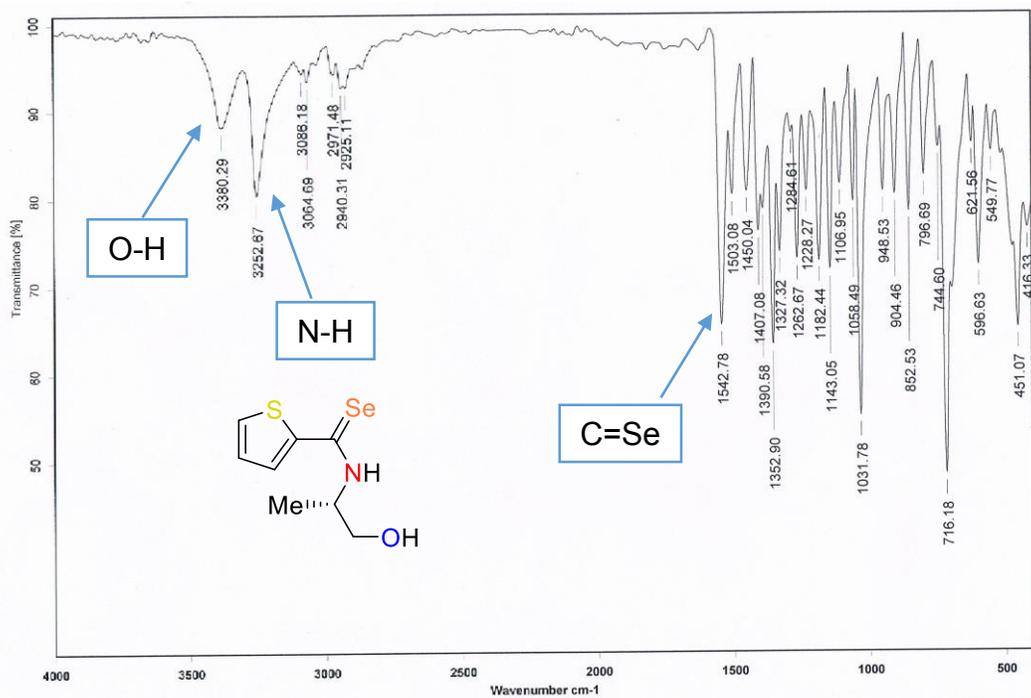


Calcogenoamidas	Ar	E	Rendimiento %	Tiempo Rxn (h)
7a	Tien-2-il	Se	94	1
8a	Benzotien-2-il	Se	91	1
9a	Selen-2-il	Se	86	1
7c	Tien-2-il	S	93	1
8c	Benzotien-2-il	S	90	1
9c	Selen-2-il	S	87	1

Todos los productos fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas convencionales y a manera de ejemplo se muestran las espectroscopías de **7a** y de **9c**.



En el espectro de infrarrojo de **7a** (**Espectro 9**) aparece una banda en 3380 cm^{-1} que es debida a la vibración del enlace O-H perteneciente al hidroxietilo, un poco más hacia frecuencias altas en 3253 cm^{-1} se observa una banda que corresponde al enlace simple N-H del nitrógeno de la selenoamida. En 1542 cm^{-1} aparece la banda típica del doble enlace C=Se del selenocarbonilo.



Espectro 9. IR en KBr para el compuesto **7a**.

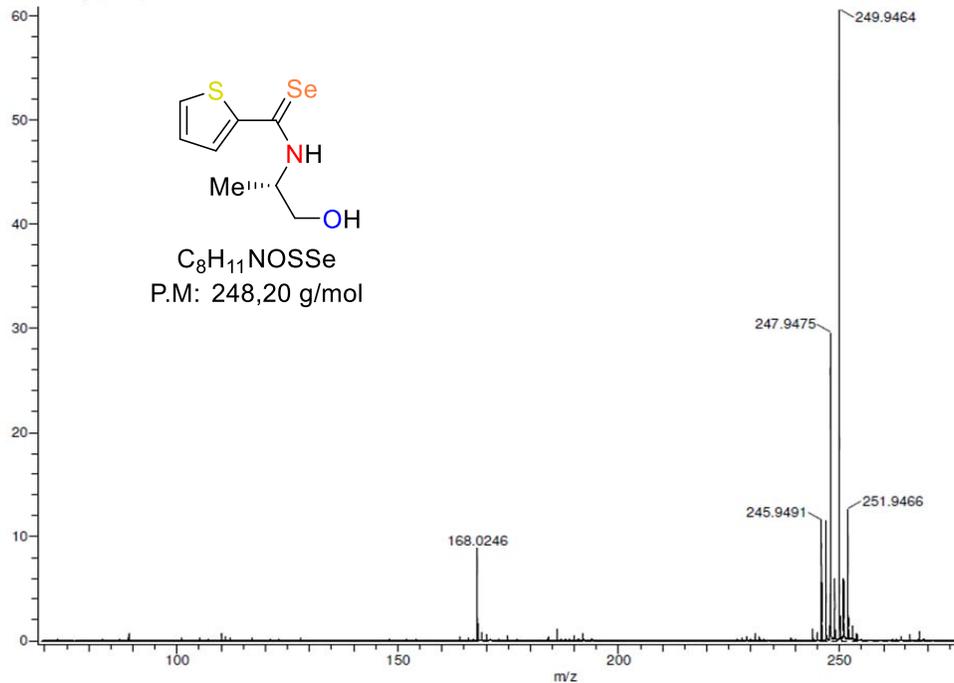
Las demás selenoamidas presentan bandas de IR muy parecidas, por lo tanto en la siguiente tabla se resume la espectroscopía de IR para cada una de ellas.

Tabla 12. Resumen de la espectroscopía de IR para las selenoamidas **7a-9a**.

Compuesto	$\nu(\text{O-H})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{N-H})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{C=Se})$ (cm^{-1})
7a	3380	3252	1542
8a	3350	3275	1526
9a	3390	3252	1534

La espectrometría de masas para este compuesto se llevó a cabo mediante la técnica de DART (Direct Analysis in Real Time), y se aprecia en 249.9 m/z el ión molecular M^+ el cual corresponde al peso molecular del compuesto, así mismo aparecen los picos correspondientes al patrón isotópico del selenio.

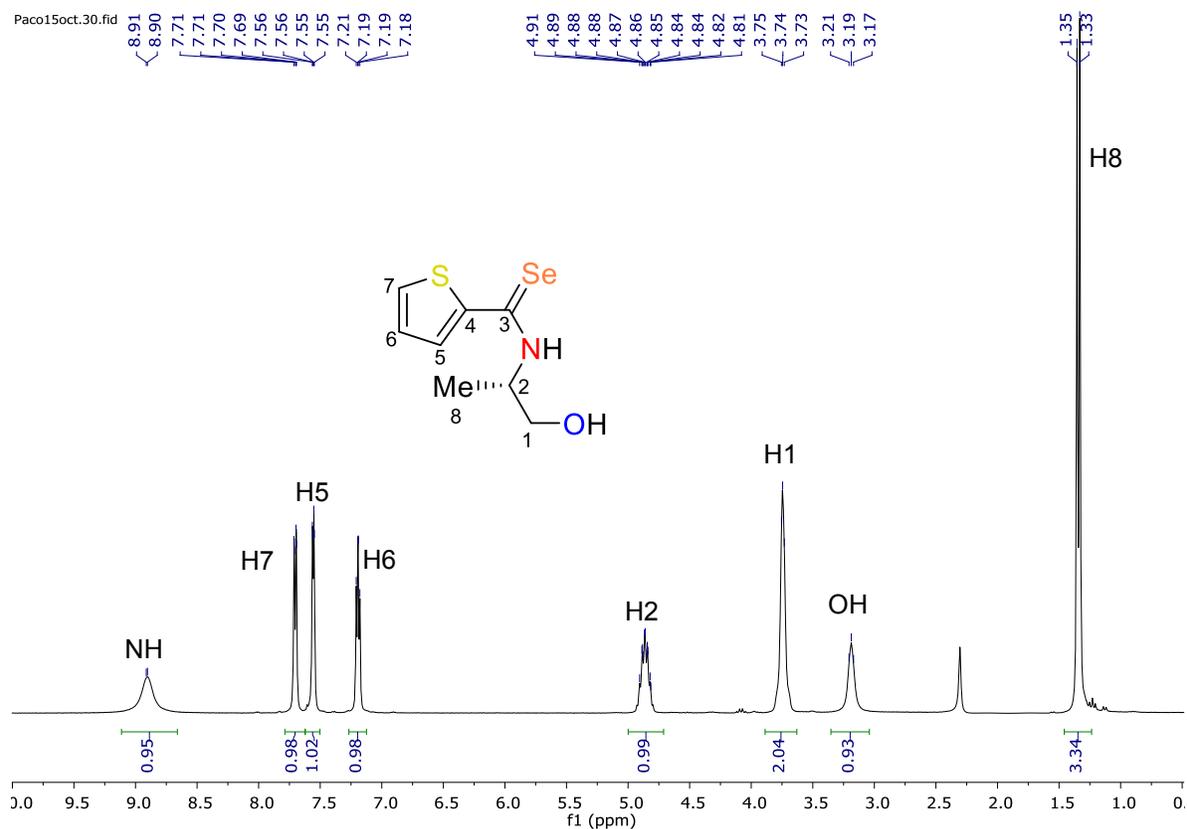




Espectro 10. Espectrometría de masas (DART) para el compuesto **7a**

El espectro de RMN 1H para el compuesto **7a** (**Espectro 10**) muestra una señal simple en 8.90 ppm que integra para un protón y corresponde al protón unido al nitrógeno de la selenoamida, en la zona de aromáticos, en 7.70 ppm se aprecia una señal doble que integra para un protón y es debida al H5. En 7.56 ppm se tiene una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento $J = 4$ Hz y $J = 12$ Hz que integra para un protón y es debida al H7, hacia campo alto en 7.19 ppm, el H6 del anillo de tiofeno genera una señal triple con una $J = 6$ Hz que integra para un protón. Desplazado hacia campo alto, de 5.10 a 4.67 ppm aparece una señal múltiple que integra para un protón debido H2 del metino. De 3.99 a 3.58 ppm se tiene una señal múltiple con integral igual a dos y corresponde a los protones H1. La señal triple debida a los protones del OH aparece en 3.18 ppm. Finalmente en 1.34 se genera una señal doble con integral igual a tres causada por los protones H8 que tiene una $J = 6.7$ Hz.



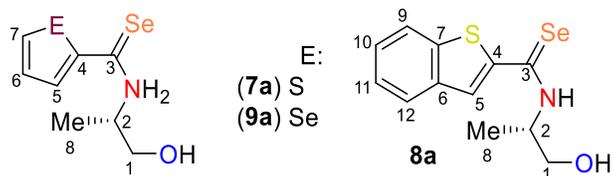


Espectro 11. RMN ^1H (CD_3CN) para el compuesto **7a**.

Las selenoamidas análogas tienen desplazamientos similares, por lo que a continuación se presenta una tabla de resumen espectroscópico de la RMN ^1H para los compuestos **7a**, **8a** y **9a**. (Tabla 13)



Tabla 13. Resumen desplazamientos químicos en RMN ^1H para las selenoamidas **7a-9a**.

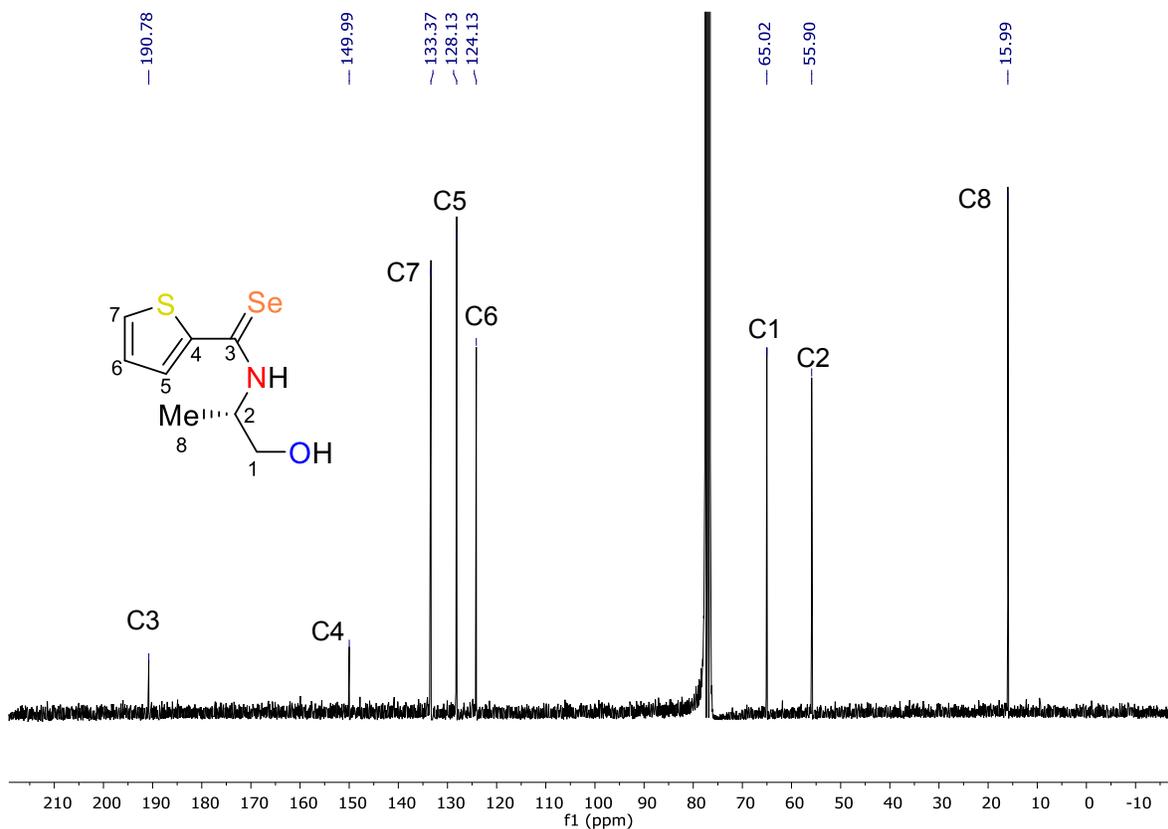


^1H	Compuesto (ppm)		
	7a	8a	9a
NH	8.90	8.46	8.19
OH	3.18	2.38	2.05
1	3.99-3.58	4.04-3.81	3.96-3.75
2	5.10-4.67	5.08-4.87	4.90-4.86
5	7.70	7.73	8.33
6	7.19		7.44
7	7.56		7.57

a) Compuesto **8a**: H9, H12: 7.73, H10, H11: 7.54-7.25,

En el espectro de carbono (**Espectro 12**) se puede observar en 190.7 ppm el carbono del selenocarbonilo C3. Hacia campo más alto, en la zona de carbonos aromáticos el carbono *ipso* del tiofeno C4 genera una señal en 149.9 ppm. En 138.4 ppm se aprecia una señal que es debida al C5, en 128.1 ppm se observa la señal que produce el carbono C7 y en 124.1 ppm la señal del C6. En 65.0 ppm aparece el carbono base de oxígeno C1. En 55.9 ppm se tiene el carbono C2 y finalmente en 15.9 ppm se observa el desplazamiento correspondiente a C8.

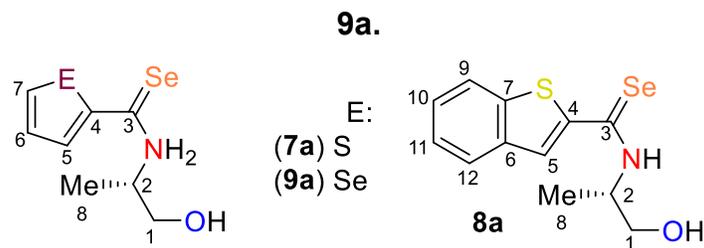




Espectro 12. RMN ^{13}C para el compuesto **7a**.

Las selenoamidas análogas tienen desplazamientos similares, por lo que a continuación se presenta un resumen de la RMN ^{13}C para los compuestos **7a**, **8a** y **9a**. (Tabla 14)



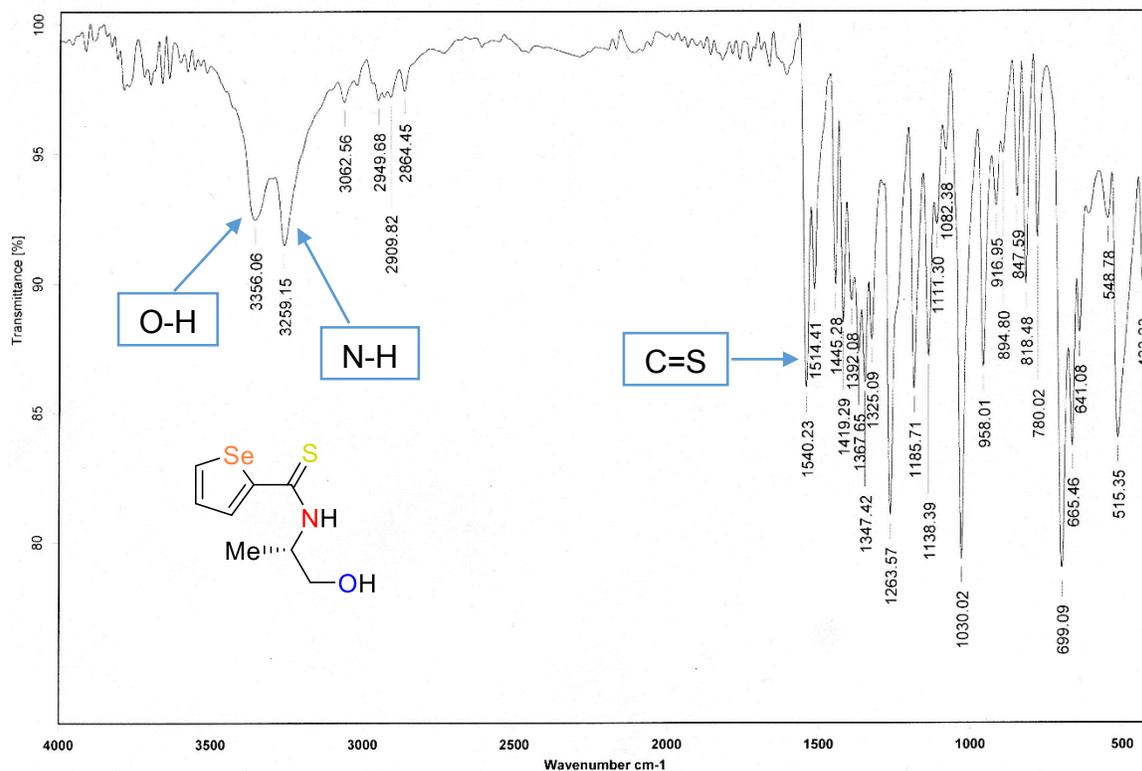
Tabla 14. Resumen de desplazamientos de RMN ^{13}C para las selenoamidas **7a-9a**.

^{13}C	Compuesto (ppm)		
	7a	8a	9a
1	65.0	64.9	65.0
2	55.9	56.1	56.3
3	190.7	191.8	192.1
4	149.9	148.8	157.8
5	138.4	142.4	141.3
6	124.1	126.5	123.8
7	128.1	139.3	130.9
8	15.9	15.9	16.0

a) Compuesto **8a**: C9: 121.6, C10: 126.5, C11: 125.2, C12: 122.4

Las tioamidas sintetizadas, presentan características espectroscópicas similares en la espectroscopía en relación con sus análogos selenados. A manera de ejemplo se muestra la espectroscopía del compuesto **9c**.





Espectro 13. IR en KBr para el compuesto **9c**.

En el espectro de infrarrojo de **9c** (**Espectro 13**) se observa una banda en 3356 cm^{-1} que es debida a la vibración del enlace sencillo O-H, en 3259 cm^{-1} se aprecia la banda correspondiente al enlace N-H y la vibración del enlace doble C=S aparece en 1540 cm^{-1} .

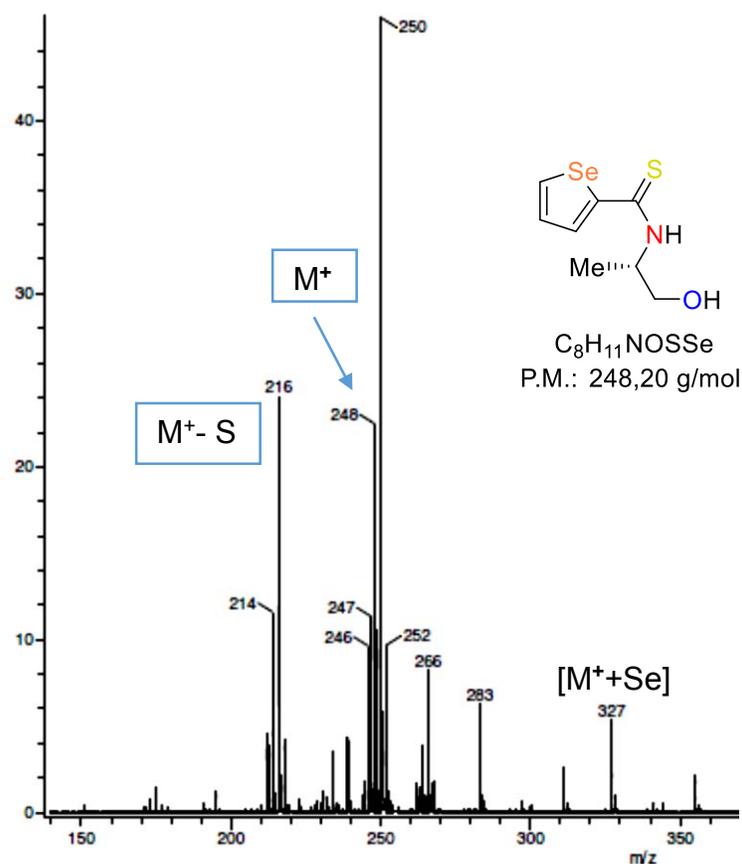
Las demás tioamidas presentan bandas de IR a ν muy parecidas, por lo tanto en la siguiente tabla se resume la espectroscopía de IR para cada una de ellas.

Tabla 15. Resumen de la espectroscopía de IR para las tioamidas **7c-9c**.

Compuesto	$\nu(\text{O-H})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{N-H})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{C=S})$ (cm^{-1})
7c	3353	3253	1539
8c	3362	3298	1758
9c	3356	3259	1540

En el espectro de masas (DART) para el compuesto **9c** (**Espectro 14**) podemos ver el ión molecular M^+ en 248 unidades m/z , así como el patrón isotópico característico del selenio. En 216 m/z aparece un pico que representa la pérdida del átomo de azufre de la tioamida [$M^+ - S$].



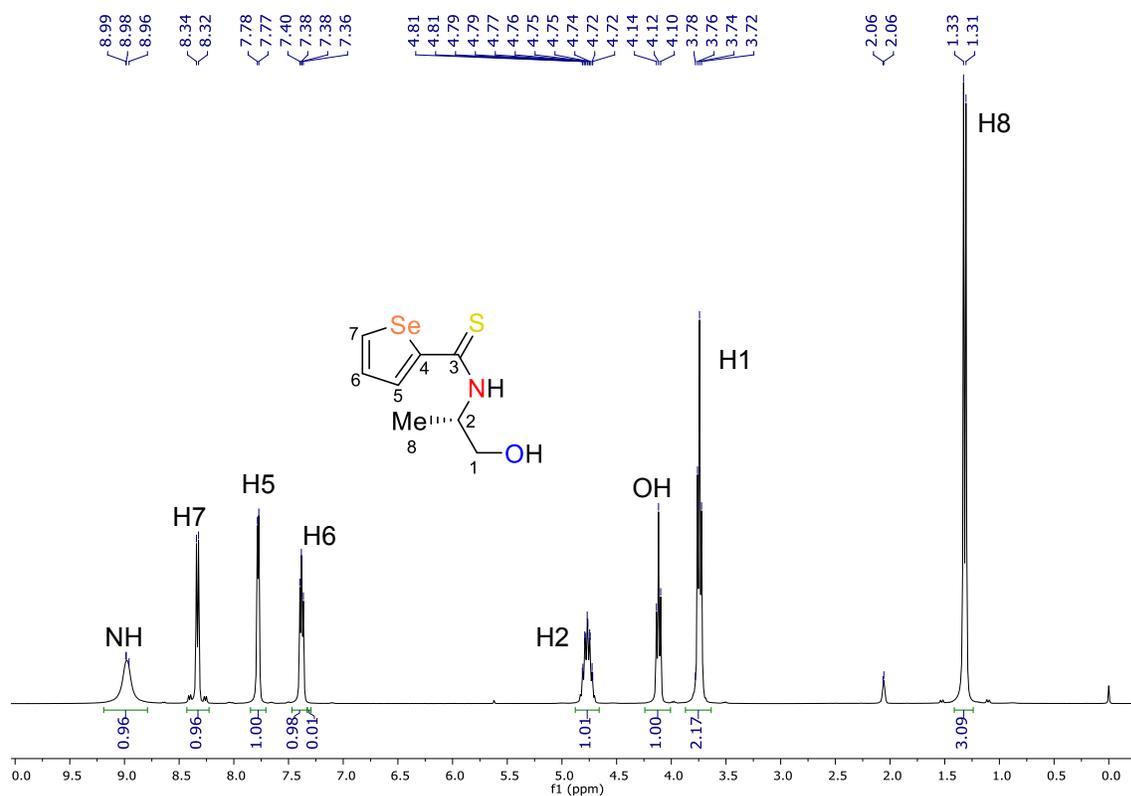


Espectro 14. Espectrometría de masas (DART) para el compuesto **9c**.

En el espectro de RMN 1H para el compuesto **9c** (**Espectro 15**) se puede observar en 8.99 ppm una señal simple que es debida al protón del nitrógeno de la amida. E 8.33 ppm aparece una señal doble que integra para un protón y es debida al protón H5 con una J de 5.8 Hz. En 7.78 ppm se genera una señal doble debida a H7 con una integración igual a dos y una $J= 4$ Hz. En 7.38 ppm aparece una señal doble de dobles que integra para un protón, corresponde al H6 y presenta constantes de acoplamiento $J= 5.7$ Hz y $J = 3.9$ Hz .

Hacia campo alto, de 4.98-4.65 ppm se puede observar una señal múltiple que integra para un protón, el cual corresponde al H2. Hacia campo alts, en 4.12 ppm se observa una señal triple que integra para un protón y es debido al protón del grupo hidroxilo. Finalmente en 1.31 ppm aparece un doblete que integra para 3H y es debido a los hidrógenos H8.

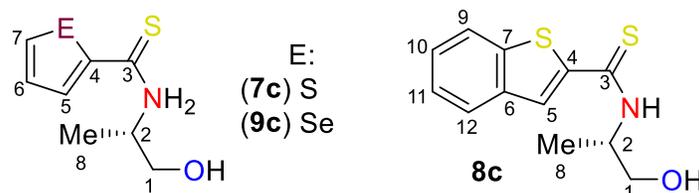




Espectro 15. RMN ¹H (acetona-d₆) para el compuesto **9c**.

Los desplazamientos para la familia de tioamidas sintetizadas **7c**, **8c** y **9c** se presentan a continuación a manera de resumen en la siguiente tabla. (**Tabla 16**)



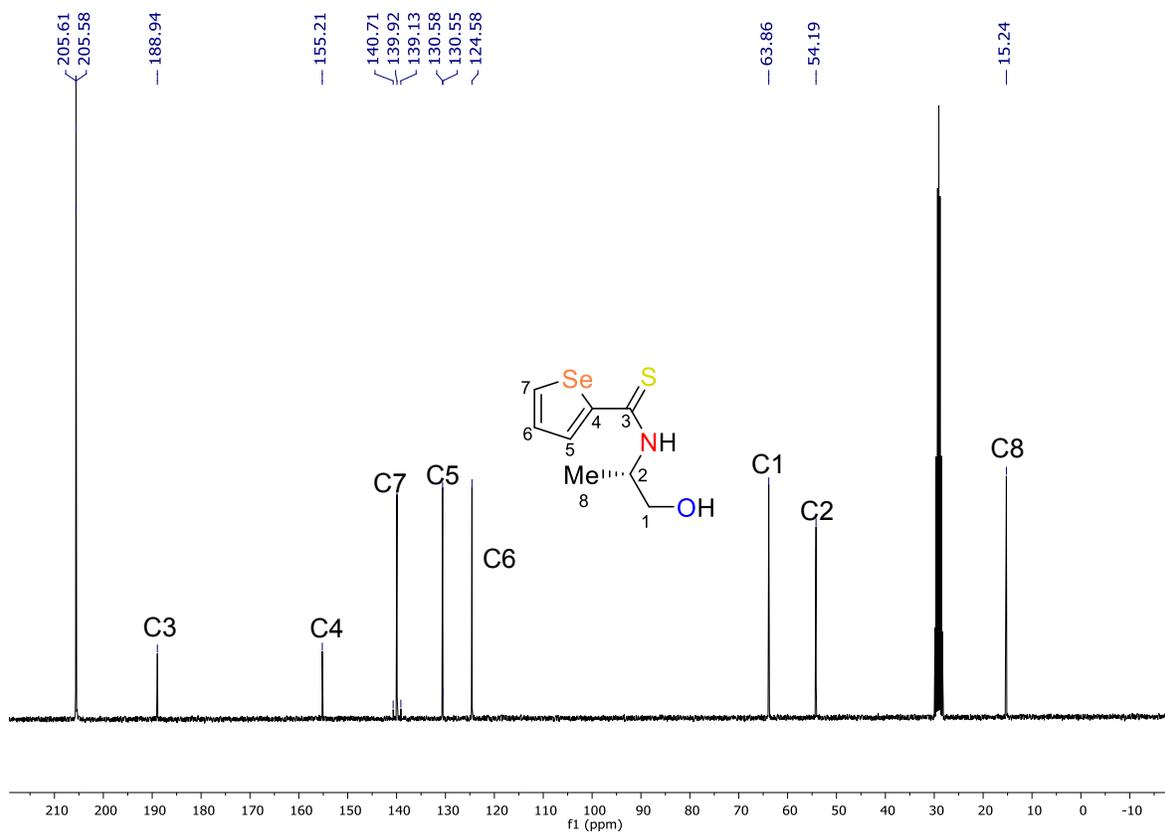
Tabla 16. Resumen espectroscópico de RMN ^1H para las tioamidas **7c-9c**.

^1H	Compuesto (ppm)		
	7c	8c	9c
NH	8.42	8.70	9.22
OH	3.15	3.23	3.74
1	3.69	3.83-3.62	4.12
2	4.86-4.64	4.78	4.98-4.56
5	7.62	7.82	8.33
6	7.13		7.38
7	7.54		7.78
8	1.30	1.33	1.32

a) Compuesto **8c**: H9, H12: 7.95-7.87, H10, H11: 7.54-7.30

En el espectro de RMN ^{13}C para **9c** (**Espectro 16**) aparece una señal en 188.9 ppm asignada al carbono del tiocarbonilo C3, hacia campo más alto en la zona de aromáticos, en 155.2 ppm aparece la señal debida al carbono *ipso* del selenofeno C4. Los carbonos C5, C7 y C6 aparecen en 139.9, 130.6 y 124.6 ppm, respectivamente. Alrededor de la señal de C7, en 140.7 y 139.13 ppm aparecen dos pequeños satélites resultado del acoplamiento $^{13}\text{C}-^{77}\text{Se}$ que posee una constante $J_{\text{C-Se}} = 59.2$ Hz. Hacia campo alto, en 63.8 ppm se tiene la señal debida al carbono base de oxígeno. Un poco más desplazada a la derecha en 54.2 ppm aparece la señal debida a C2 y finalmente la señal generada por C8 aparece en 15.2 ppm.

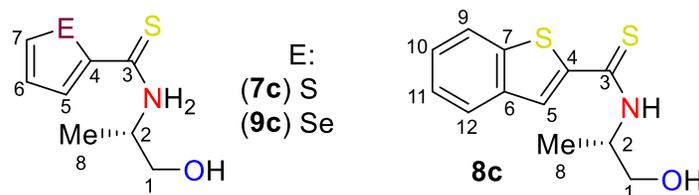




Espectro 16. RMN ¹³C (acetona-d₆) para el compuesto **9c**.

Es preciso señalar que los análogos tiocarbonílicos presentan desplazamientos similares, por lo cual a continuación se presentan las tablas de resumen espectroscópico de RMN ¹³C para los compuestos tionados **7c**, **8c** y **9c**. (Tabla 17)

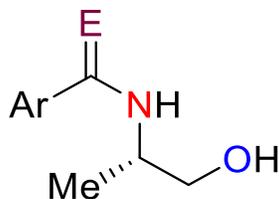


Tabla 17. Resumen espectroscópico de RMN ^1H para las tioamidas **7c-9c**.


^{13}C	Compuesto (ppm)		
	7c	8c	9c
1	64.3	64.1	63.8
2	54.5	54.4	54.2
3	188.1	188.6	188.9
4	147.9	147.3	155.2
5	133.6	142.7	139.9
6	124.3	140.1	124.6
7	128.5	126.8	130.6
8	15.6	15.5	15.2

a) Compuesto **8c**: C9: 122.7, C10: 126.1, C11: 125.2, C12: 121.5

Adicionalmente se determinó la rotación específica de las calcogenoamidas obtenidas utilizando la técnica de rotación óptica. En todos los casos los compuestos son levógiros. Los resultados de rotación óptica se muestran en la **Tabla 18**.

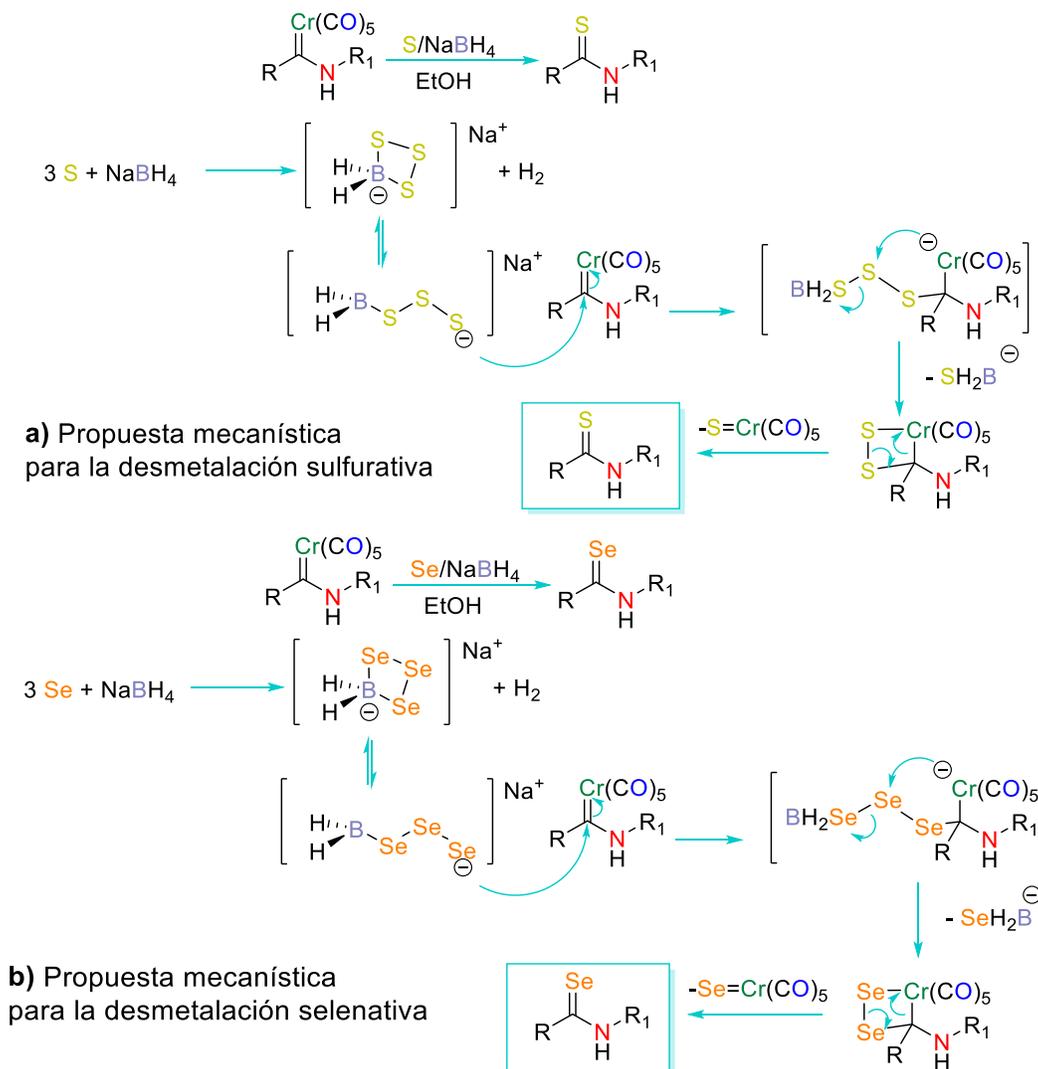
Tabla 18. Rotación específica para las calcogenoamidas.


Calcogenamida	Ar	E	$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$
7a	Tien-2-il	Se	-57
8a	Benzotien-2-il	Se	-51
9a	Selen-2-il	Se	-55
7c	Tien-2-il	S	-43
8c	Benzotien-2-il	S	-32
9c	Selen-2-il	S	-50



Con los resultados obtenidos es posible proponer un mecanismo de reacción para la desmetalación calcogenativa (**Esquema 23**).

Es conocido que los calcógenos selenio y azufre reaccionan con borohidruro de manera exotérmica y con el desprendimiento de hidrógeno molecular para formar las especies NaBH_2S_3 ⁸² (**Esquema 23a**) y NaBH_2Se_3 ⁸² (**Esquema 23b**) dichas especies de selenio y azufre son nucleofílicas y podrían reaccionar con el carbono carbénico para generar un intermediario tetraédrico. Posteriormente, el cromo cargado puede atacar al átomo de selenio β para formar un cicloaducto de cuatro miembros, que mediante una apertura electrocíclica produce finalmente el compuesto selenocarbonílico.



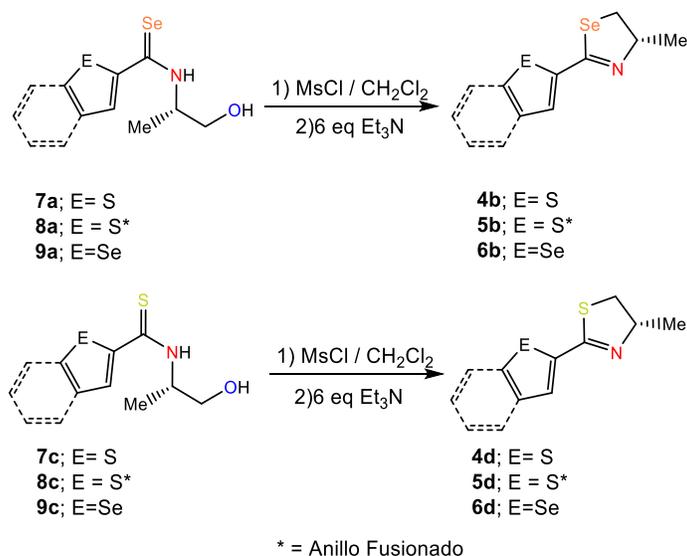
Esquema 23

⁸² Lalancette, J. M.; Freche, A.; *Synthesis*. **1972**, *10*, 526.



5.4 SÍNTESIS DE LAS CALCOGENAZOLINAS (SELENAZOLINAS Y TIAZOLINAS)

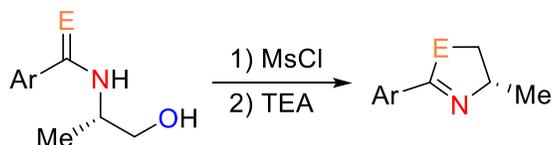
Una vez preparadas las amidas, se procedió a la reacción de ciclación para continuar con la ruta sintética planteada. La calcogenamidas fueron tratadas con cloruro de mesilo para la posterior anillación, utilizando como, base trietilamina (**Esquema 24**).



Esquema 24

La metodología, además de llevarse a cabo en condiciones suaves y tiempos cortos de reacción, permite una gran diversidad estructural. Debido a ello se obtuvieron 6 calcogenazolininas nuevas en excelentes rendimientos. (**Tabla 19**).

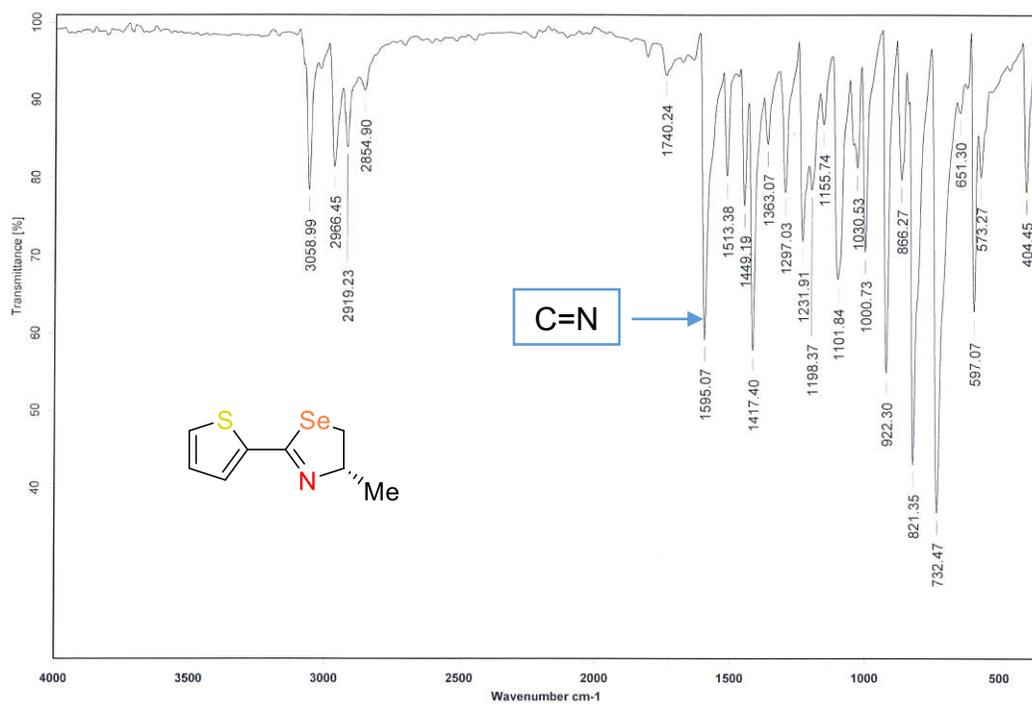
Tabla 19. Síntesis de las selenazolininas **7b-9b** y tiazolininas **7d-9d**.



Calcogenazolininas	Ar	E	Rendimiento %	T. Reacción (min)
7b	Tien-2-il	Se	94	15
8b	Benzotien-2-il	Se	91	15
9b	Selen-2-il	Se	86	15
7d	Tien-2-il	S	93	15
8d	Benzotien-2-il	S	90	15
9d	Selen-2-il	S	87	15



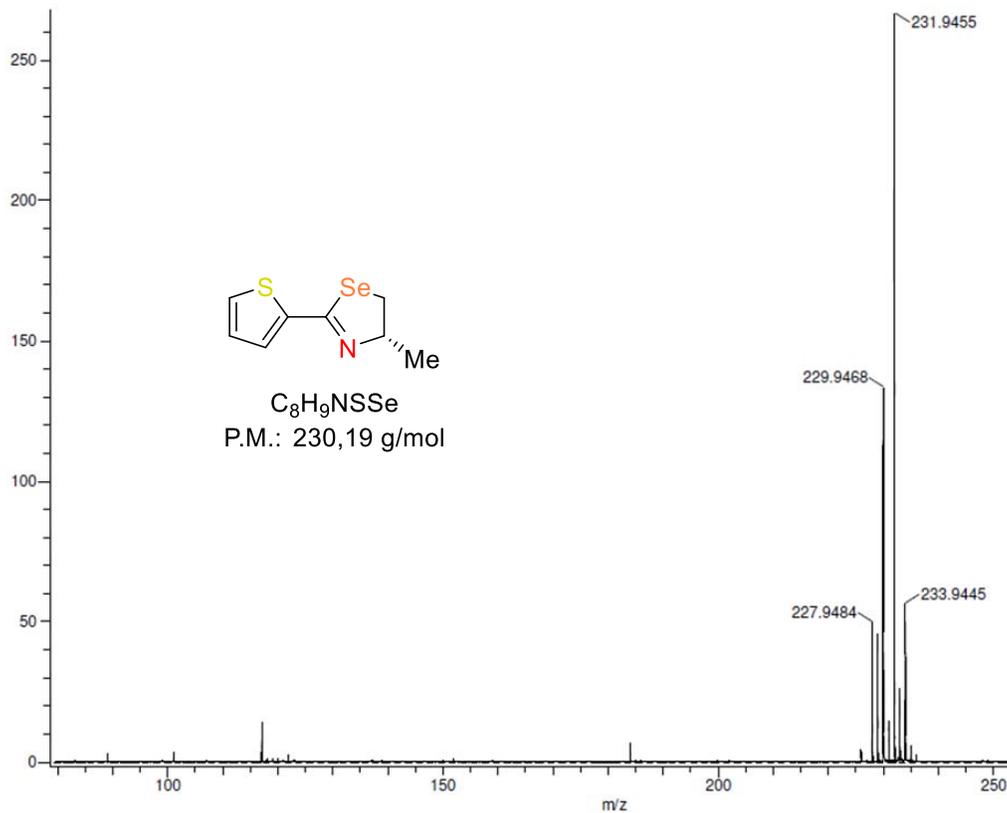
Las calcogenazolininas obtenidas fueron caracterizadas mediante las técnicas convencionales en química orgánica (IR, EM, RMN ^1H , RMN ^{13}C) y rotación óptica. A manera de ejemplo se discutirá la espectroscopía para los compuestos **7b** y **7d**.



Espectro 17. IR en KBr para el compuesto **7b**

El espectro de infrarrojo para la selenazolinina **7b** (**Espectro 17**) muestra la banda característica de un doble enlace carbono nitrógeno C=N.

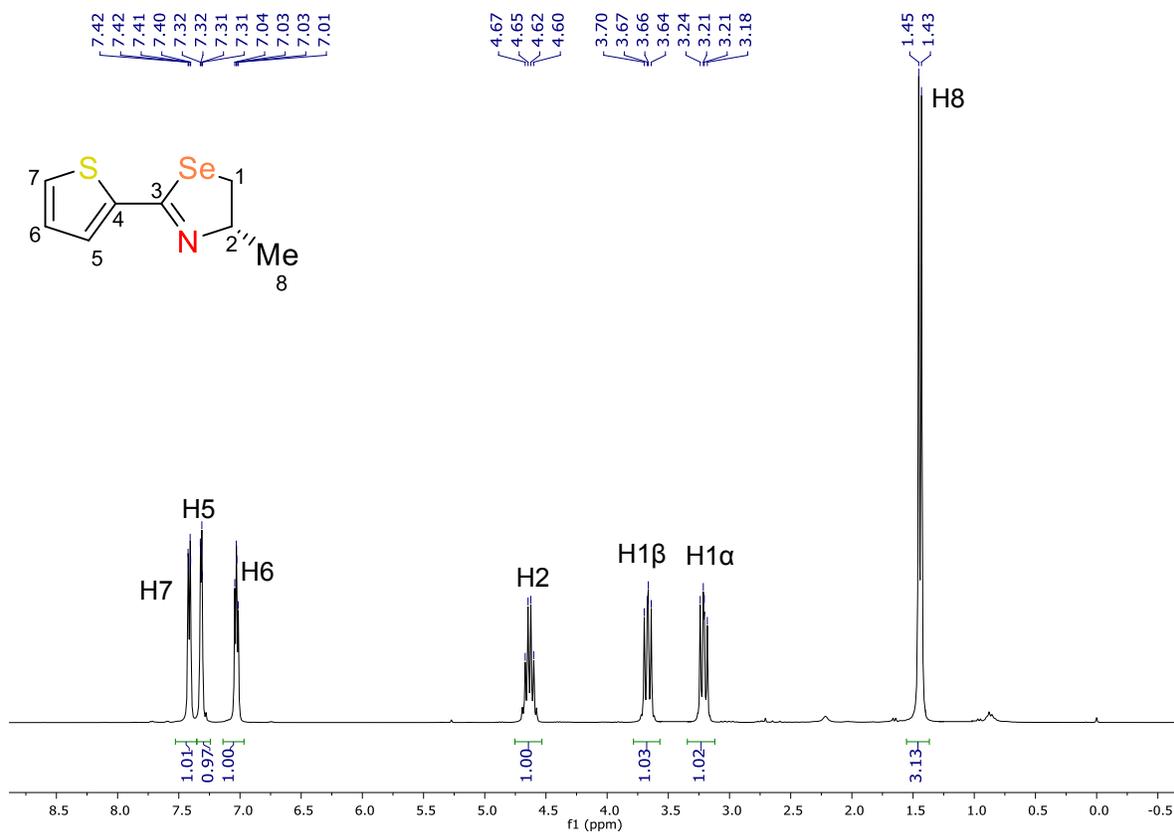




Espectro 18. Espectrometría de masas (DART) para el compuesto **7b**.

La espectrometría de masas realizada mediante la técnica de DART para la selenazolina **7b** (**Espectro 18**) muestra un pico en 231.9 m/z que corresponde al peso molecular del compuesto más un protón $[M^+ + H]$. Así mismo aparece la distribución isotópica de selenio en el compuesto obtenido. En 229.9 m/z aparece un pico correspondiente al peso molecular del compuesto con un átomo de ^{78}Se . En menor proporción se observa la presencia de ^{82}Se y ^{77}Se en la muestra generando picos en 233.9 y 227.9 m/z respectivamente.



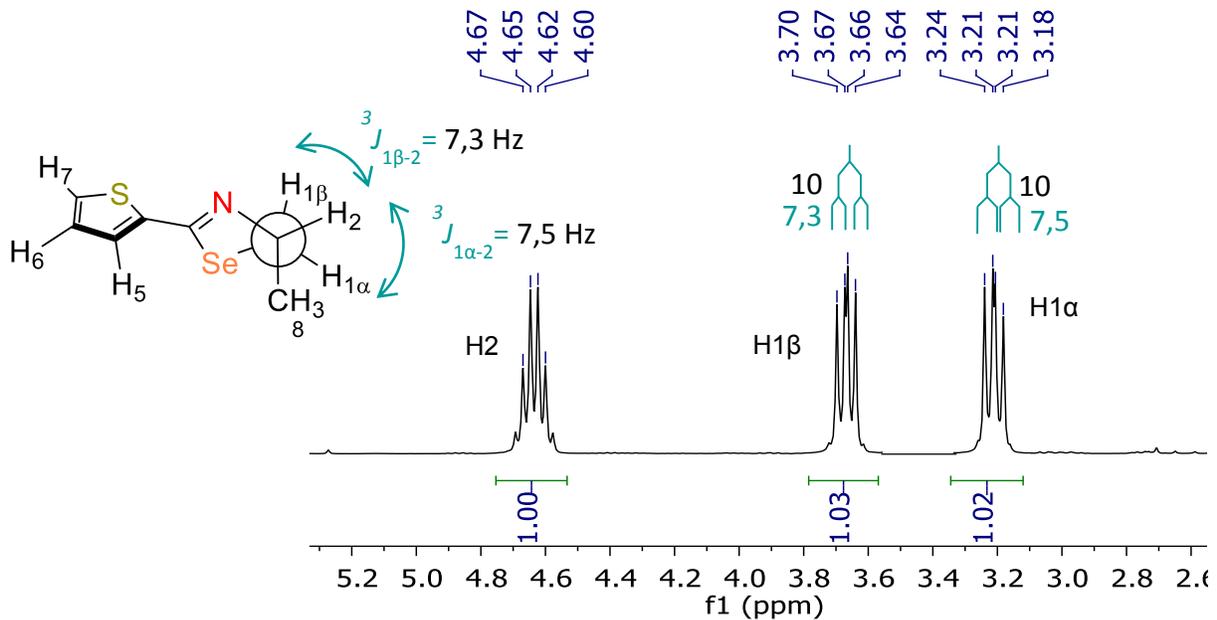


Espectro 19. RMN ^1H para el compuesto **7b**.

El espectro de RMN ^1H para la selenazolinona **7b** (**Espectro 19**) muestra en la zona de protones aromáticos una señal doble de dobles en 7.42 ppm que integra para un protón y corresponde a H7. En esta misma zona pero en 7.32 ppm aparece una señal doble de dobles que integra para un protón y es debida al protón H5. Desplazada un poco a la derecha, en 7.03 ppm se observa una señal doble con integral igual a uno y es debida a H6.

Se tiene un sistema diasterotópico que muestra una señal múltiple de 4.75 a 4.55 ppm que es generada por el protón H2 del metino. Los protones diasterotópicos H1α y H1β aparecen en 3.21 y 3.67 ppm respectivamente y fueron asignados mediante el cálculo de los acoplamientos a 3 enlaces de distancia $^3J_{\text{H1}\alpha\text{-H2}} = 7.5 \text{ Hz}$ y $^3J_{\text{H1}\beta\text{-H2}} = 7.3 \text{ Hz}$. Se infiere que H1α se encuentra *anti* con respecto a H2 debido a que dichos protones poseen una constante de acoplamiento más grande (7.5 Hz) mientras que H1β se encuentra en posición *syn* con respecto a H2 ya que su constante de acoplamiento es menor (7.3 Hz). La similitud en las constantes de acoplamiento sugiere que los ángulos entre los protones H1 y H2 son muy parecidos. (**Figura 39**)

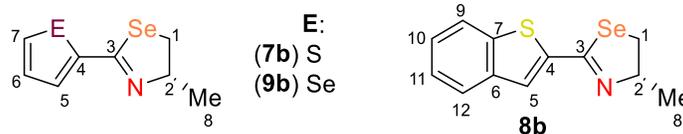



Figura 39

Finalmente, en campo alto la señal doble debida a los protones del grupo metilo H8 aparece en 1.44 ppm e integra para tres protones.

La espectroscopía de RMN ^1H para **7b**, **8b** y **9b** se resume a continuación (**Tabla 20**).

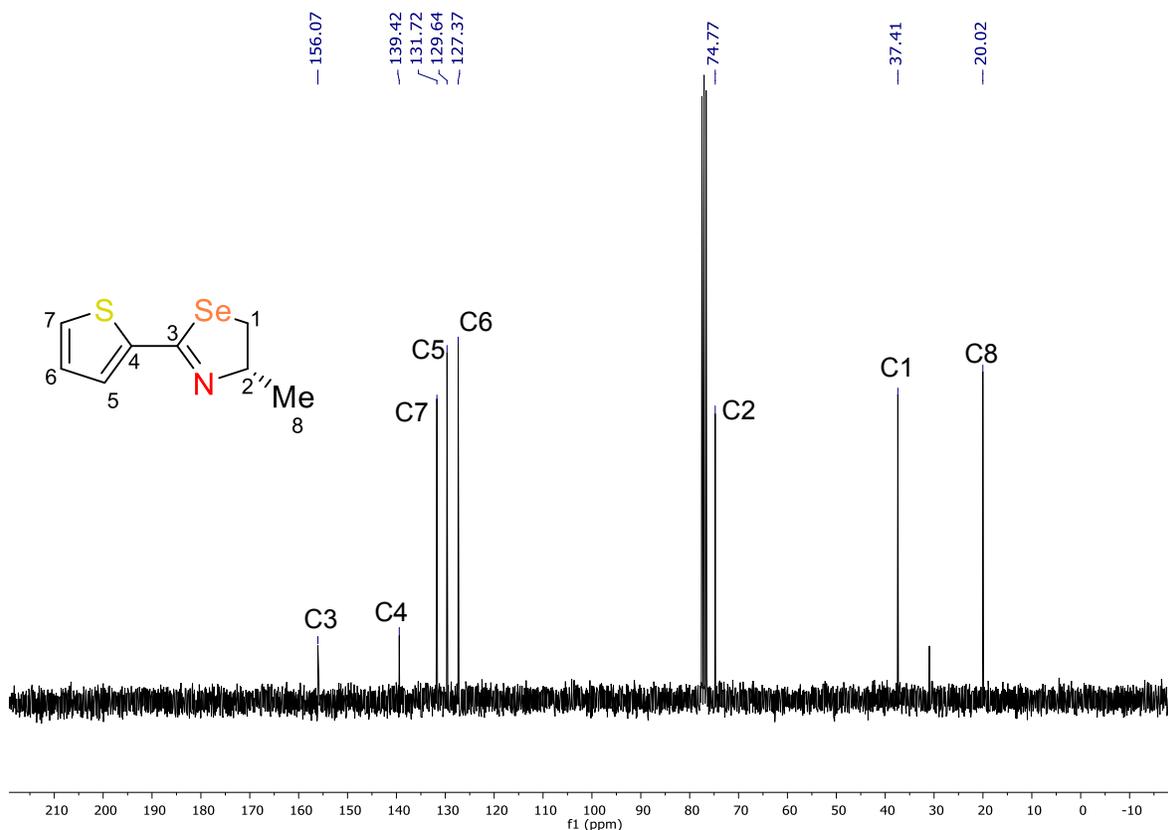
Tabla 20. Resumen de desplazamientos químicos en RMN ^1H para las selenazolininas **7b-9b**



^1H	Compuesto (ppm)		
	7b	8b	9b
1 α	3.67	3.66	3.71
1 β	3.21	3.20	3.26
2	4.75-4.55	4.63	4.74-4.56
5	7.42	7.48	8.11
6	7.03		7.31
7	7.32		7.50
8	1.44	1.41	1.45

a) Compuesto **8b**: H9, H12: 7.72, H10, H11: 7.38-7.23





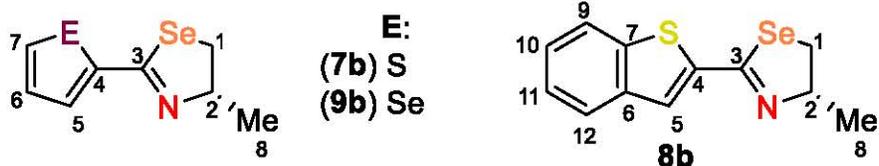
Espectro 20. RMN ^{13}C para el compuesto **7b**.

En el espectro de RMN ^{13}C para la selenazolina **7b** (**Espectro 20**) se observa una señal en 156.0 ppm que corresponde al carbono C3. En la zona de aromáticos aparecen los desplazamientos de los carbonos que constituyen el anillo de tiofeno, en 139.4 ppm se aprecia la señal debida al carbono *ipso*, mientras que en 131.7, 129.7 y 127.3 ppm aparecen las señales de los carbonos C7, C5 y C6 respectivamente.

En 74.8 ppm aparece el carbono C2 base de nitrógeno. Desplazado en 37.4 ppm aparece el carbono base de azufre y para finalizar, en 20.2 ppm se observa la señal debida al carbono del metilo C8.

La familia de selenazolininas sintetizadas presenta desplazamientos similares, por lo que a continuación se resumen sus datos espectroscópicos de RMN ^{13}C . (**Tabla 21**).



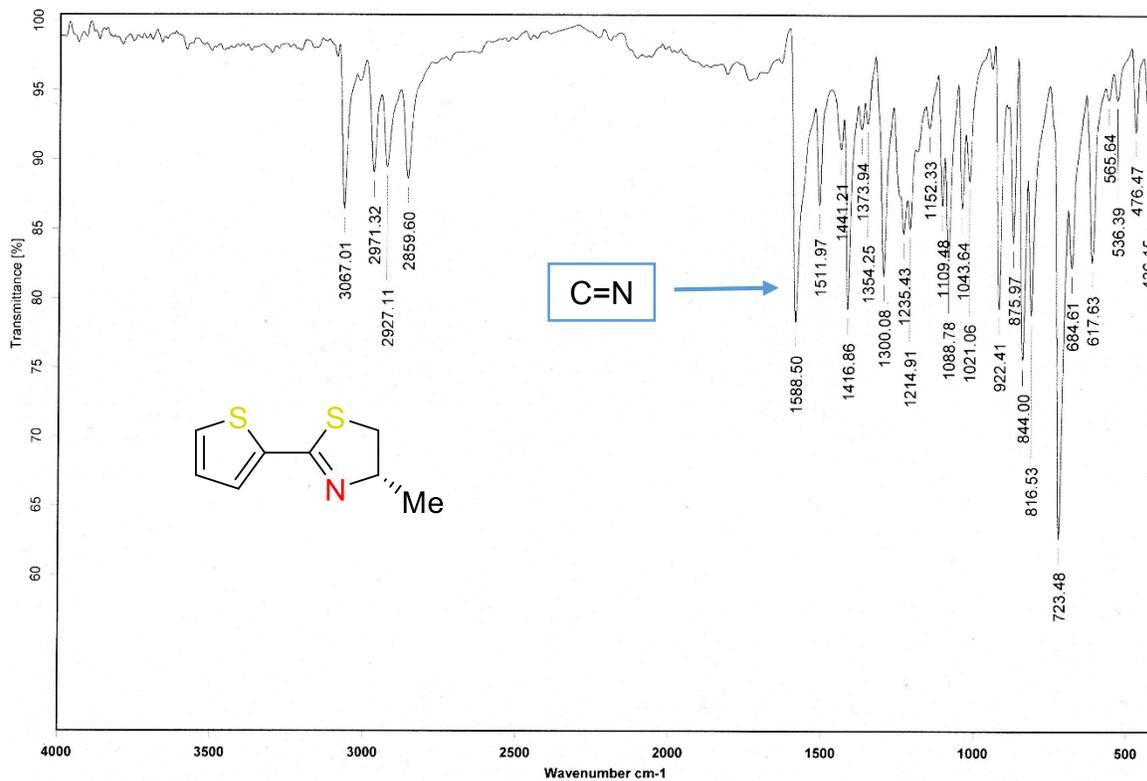
Tabla 21. Resumen espectroscópico de RMN ^{13}C para las selenazolininas **7b- 9b**.

^{13}C	Compuesto (ppm)		
	7b	8b	9b
1	37.4	37.5	37.6
2	74.8	76.8	74.5
3	156.0	156.9	144.8
4	139.4	140.9	135.4
5	131.7	139.2	134.9
6	127.3	139.0	129.8
7	129.7	129.0	130.1
8	20.0	19.9	19.9

a) Compuesto **8b**: C9: 126.2, C10: 124.8, C11: 124.7, C12: 122.6

En lo que respecta a las tiazolininas, podemos observar que no hay muchos cambios significativos en su espectroscopía con respecto a las selenazolininas. A manera de ejemplo se discutirá la espectroscopía de la tiazolinina **7d**.

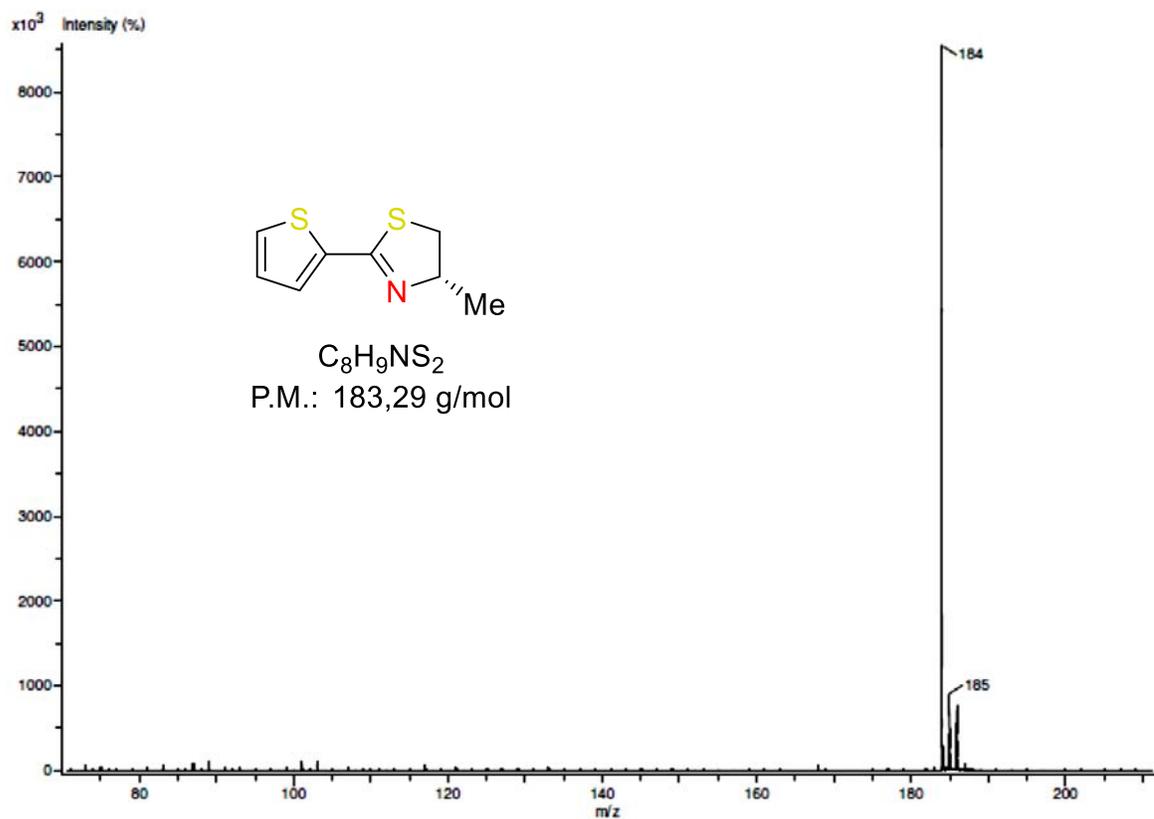




Espectro 21. IR en KBr para el compuesto **7d**.

En el espectro de IR (**Espectro 21**) aparece la banda característica del enlace doble carbono nitrógeno C=N en 1588 cm^{-1}

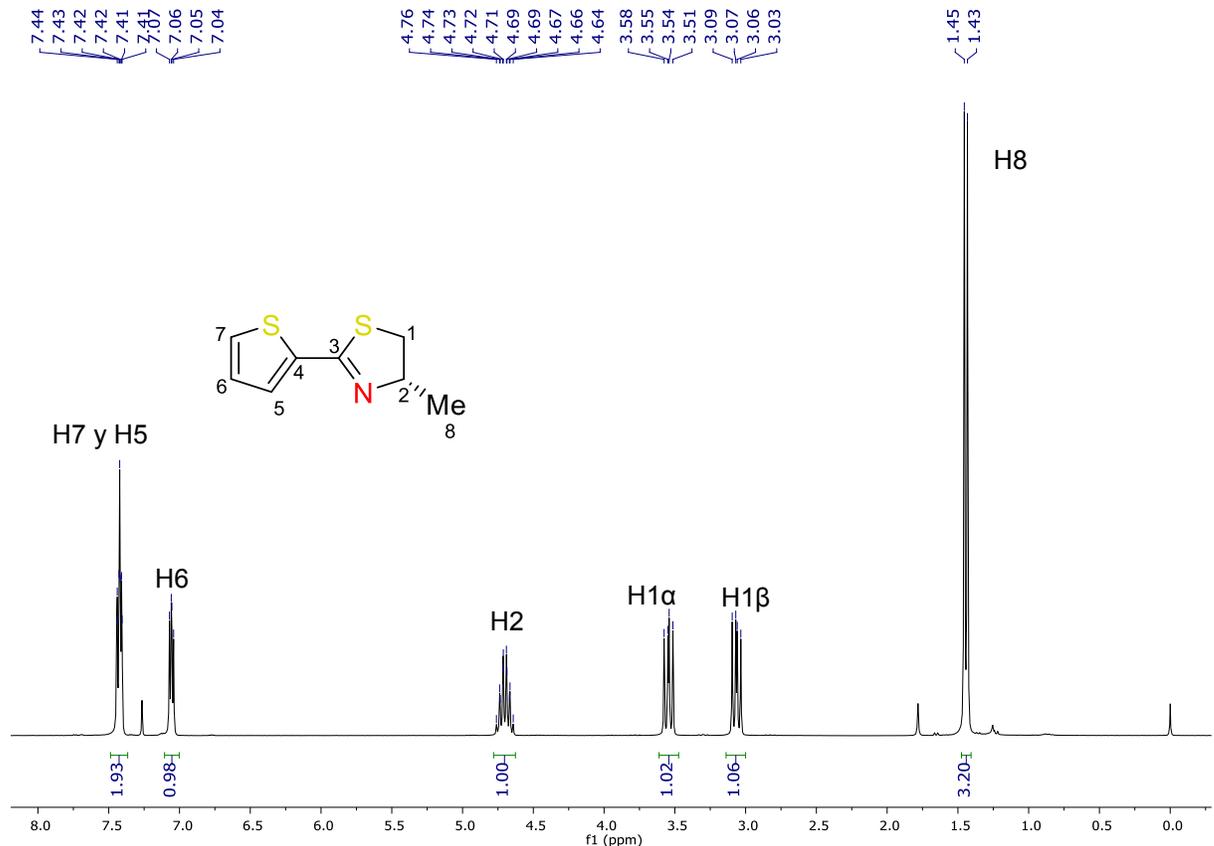




Espectro 22. Espectrometría de masas (DART) para el compuesto **7c**.

Al analizar el espectro (**Espectro 22**) de masas obtenido mediante la técnica de DART se observa un pico en 184 m/z que corresponde peso molecular del compuesto y se asigna al ión molecular más un protón $[M+H]^+$.





Espectro 23. RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto **7d**.

En el espectro de RMN ^1H para la tiazolina **7d** (**Espectro 23**) aparece una señal múltiple de 7.65 a 7.32 ppm que integra para dos protones, corresponde a los hidrógenos H5 y H7. En esta misma zona, en 7.06 ppm se aprecia una señal doble de dobles que integra para un protón y corresponde a H6, dicha señal posee constantes de acoplamiento $J = 5.1$ Hz y $J = 3.7$ Hz.

Desplazado a campo alto, en 4.70 ppm aparece una señal doble de doble de triples con integral igual a uno, dicha señal es debida al protón del metino H2. Hacia campo alto, en 3.54 y 3.06 ppm aparecen dos señales dobles de dobles que integran para un protón cada una, y corresponden a los protones diastereotópicos H1 α y H1 β , fueron asignados mediante el cálculo de las constantes de acoplamiento a 3 enlaces de distancia $^3J_{1\alpha-2} = 8$ Hz y $^3J_{1\beta-2} = 7.5$ Hz (**Figura 40**).



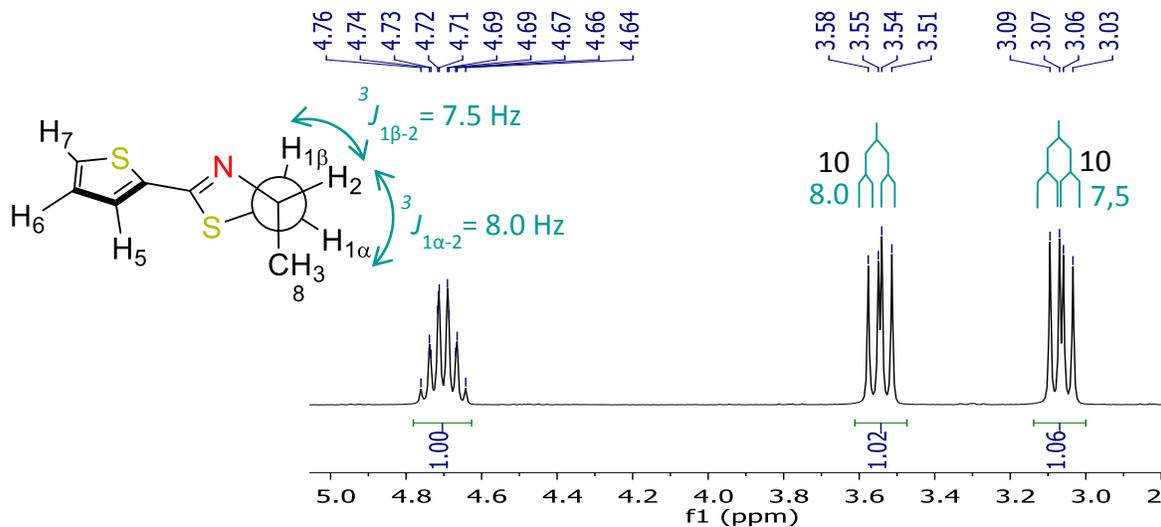
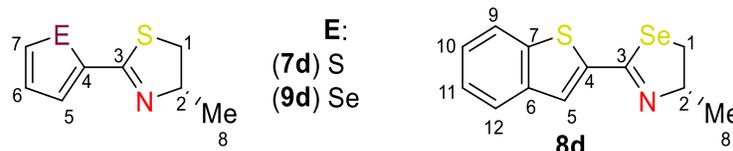


Figura 40

Por último hacia campo alto, en 1.45 ppm se tiene una señal doble que integra para 3 protones y es generada por los protones H8.

Las tiazolinas sintetizadas presentan desplazamientos similares, en la siguiente tabla se resumen los datos espectroscópicos de RMN ^1H para las tiazolinas sintetizadas **7d-9d**.

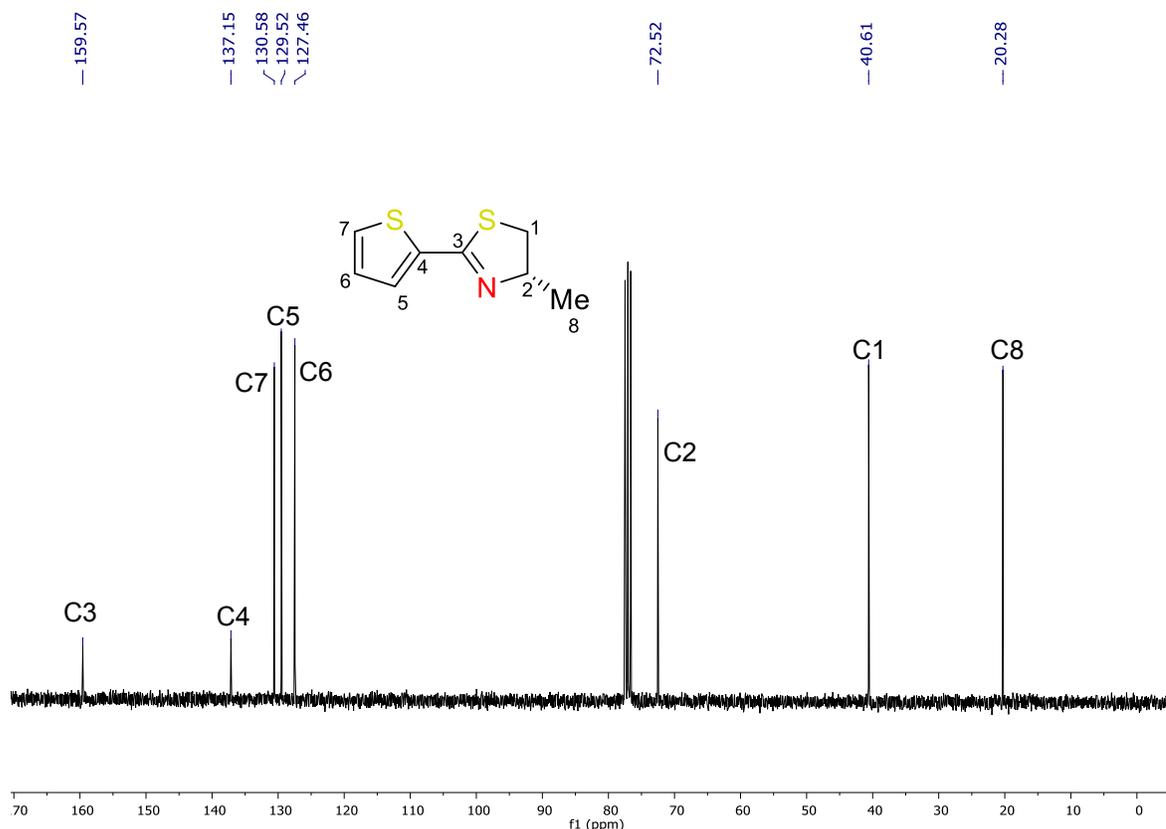
Tabla 22. Resumen espectroscópico de RMN ^1H para las tiazolinas **7d- 9d**.



^1H	Compuesto (ppm)		
	7b	8b	9b
1 α	3.54	3.62	3.71
1 β	3.06	3.14	3.26
2	4.70	4.79-4.59	4.77-4.56
5	7.65-7.32	7.67	8.11
6	7.06		7.31
7	7.65-7.32		7.50
8	1.44	1.50	1.45

a) Compuesto **8d**: H9, H12: 7.90-7.78 H10, H11: 7.51-7.33





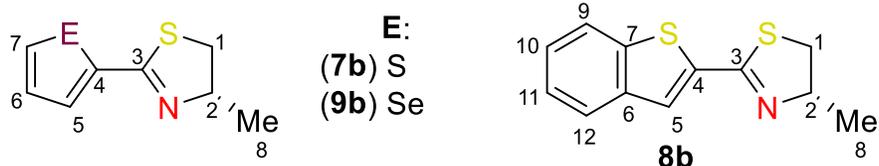
Espectro 24. RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto **7d**.

En el espectro de RMN ^{13}C para el compuesto **7d** (**Espectro 24**) la señal debida al carbono de la imina C3 aparece en campo bajo, en 159 ppm. En la zona de carbonos aromáticos aparecen las señales del anillo de tiofeno, comenzando por el carbono ipso C4 que tiene un desplazamiento en 137 ppm, hacia la derecha en 130 ppm se tiene la señal debida a C7. En 129 ppm se puede observar la señal generada por C5 y en 127 ppm aparece el desplazamiento correspondiente a C6.

Hacia campo alto, en 72 ppm se hace presente la señal del C2 base de nitrógeno. En 40 ppm se encuentra la señal generada por el carbono base de selenio C1 y por último, en 20 ppm se tiene la señal del carbono del metilo C8.

Dada la similitud estructural de las tiazolinas, a continuación se presenta la tabla de resumen espectroscópico para la RMN ^{13}C para los compuestos **7d** – **9d**. (**Tabla 23**)

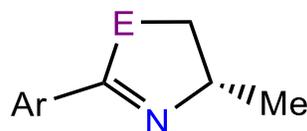


Tabla 23. Resumen espectroscópico de RMN ^{13}C para las tiazolinas **7d- 9d**.


^{13}C	Compuesto (ppm)		
	7b	8b	9b
1	40.6	40.7	40.9
2	72.5	72.7	72.3
3	159.5	160.3	161.0
4	137.1	140.9	142.6
5	130.6	139.1	135.0
6	127.5	137.8	129.9
7	129.5	137.0	133.2
8	20.3	20.2	20.2

a) Compuesto **8d**: C9: 127.8, C10: 126.2, C11: 124.7, C12: 122.6

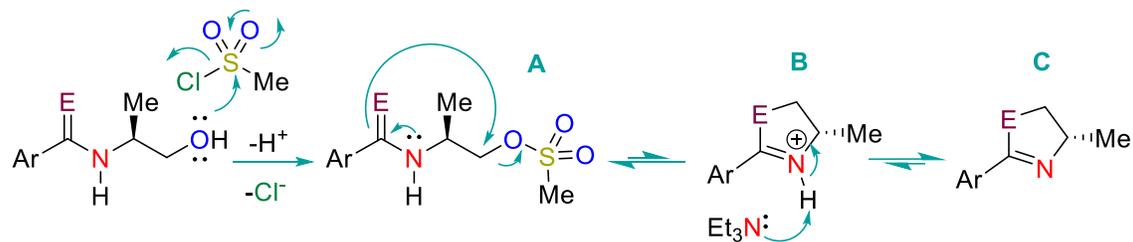
Para completar la caracterización de los compuestos se determinó la rotación específica de las calcogenazolininas. Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla. (**Tabla 24**)

Tabla 24. Rotación específica para las calcogenazolininas.


Calcogenazolininas	Ar	E	$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$
7b	Tiofeno	Se	-64
8b	Benzotiofeno	Se	-51
9b	Selenofeno	Se	-54
7d	Tiofeno	S	-64
8d	Benzotiofeno	S	-50
9d	Selenofeno	S	-58



Los resultados de rotación específica sugieren que el centro estereogénico quedó intacto, por lo tanto, que dicho átomo de carbono no es afectado durante el proceso de reacción. El mecanismo de anillación intramolecular para formación de las calcogenazolininas obtenidas es el siguiente. (**Esquema 25**).



Esquema 25

La propuesta comienza con el ataque nucleofílico del oxígeno de la calcogenamida hacia el azufre del cloruro de mesilo y la posterior pérdida de ácido clorhídrico vía un proceso de adición-eliminación para obtener el mesilato correspondiente (**A**). Enseguida, el nitrógeno de la calcogenoamida deslocaliza su par electrónico sin compartir hacia el carbono carbonílico generando ataque nucleofílico al carbono unido al mesilato provocando así el cierre del anillo (**B**). El equilibrio está poco favorecido en medio ácido, por lo que al agregar un exceso de trietilamina, se promueve la formación del heterociclo en su forma no ionizada (**C**). Todo el proceso se lleva a cabo sin afectar el centro estereogénico de la molécula de partida; se conserva la configuración absoluta del sustrato (*S*)-(+)-2-aminopropanol formando anillos de 2-aryl-(*S*)-(5)-metil-1,3-calcogenazol-2-ina.



5.5 ACTIVIDAD CITOTÓXICA

5.5.1 Calcogeonamidas (selenoamidas y tiazolinas)

Como ya se había mencionado, López-Cortés y colaboradores publicaron la preparación de selenoamidas ferrocénicas las cuales tuvieron un desempeño citotóxico sobresaliente.¹² Sin embargo, resulta interesante la modificación del núcleo organometálico por algún otro fragmento orgánico o heterocíclico.

Por otra parte, el tiofeno es un bloque presente en muchos fármacos aprobados por el FDA y puede mejorar las propiedades farmacológicas de algunas moléculas bioactivas.³⁴

Aunado a lo anterior y motivados por los excelentes resultados obtenidos con los compuestos ferrocénicos, se procedió a la modificación estructural de la selenoamida ferrocénica y se decidió cambiar dicho metaloceno por fragmentos de tiofeno, benzotiofeno y selenofeno intentando potencializar la actividad biológica de las selenoamidas. Adicionalmente, se añadió un metilo a la cadena hidrocarbonada enlazada al nitrógeno de la selenoamida.

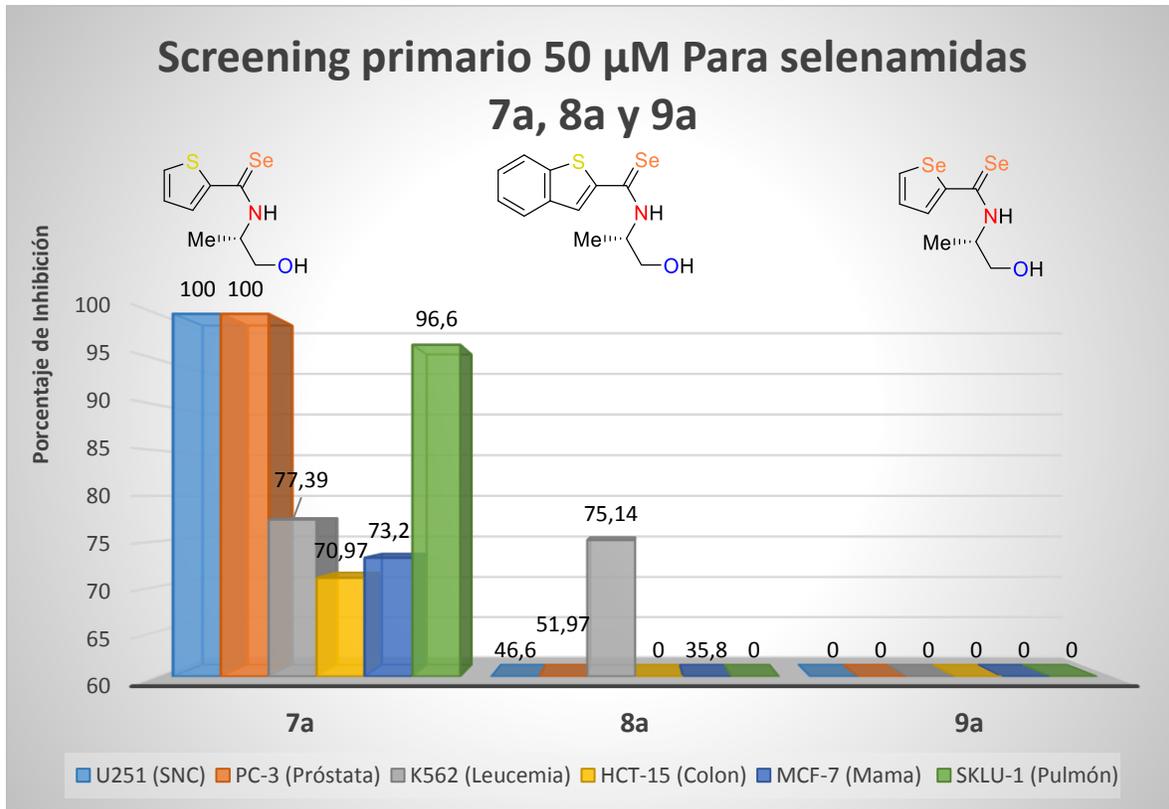
Informes en la literatura describen que el mecanismo de citotoxicidad por el cual varios compuestos organoselenados actúan es mediante la captura de especies reactivas de oxígeno⁸³ o bien podrían ser miméticos de la enzima glutatión peroxidasa,⁸⁴ la cual es una reguladora Red-Ox en el organismo, su actividad consiste en la reducción de radicales peróxido dentro de las células.

En este contexto, las selenoamidas obtenidas fueron evaluadas ante líneas celulares cancerosas de glioblastoma humano (SNC) U251, adenocarcinoma prostático PC-3, leucemia mieloide crónica K562, adenocarcinoma rectal HCT-15, adenocarcinoma mamario MCF-7 y contra células de cáncer de pulmón SKLU-1. Los porcentajes de inhibición se presentan en la **Gráfica 1**.

⁸³ Johanson, H.; Svartström, O.; Phadnis, P.; Engman, L.; Ott, M. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1783.

⁸⁴ Battin, E. E.; Brumaghim, J. L. *Cell Biochem. Biophys.* **2009**, *55*, 1.





Grafica 1. Porcentaje de inhibición de las selenoamidas en las distintas líneas celulares.

La **Gráfica 1** muestra que la selenoamida derivada de tiofeno es mucho más activa que sus análogas derivadas de benzotiofeno y selenofeno. Alcanza porcentajes de inhibición del 100% en las líneas celulares cancerosas de SNC y de próstata, adicionalmente tiene una actividad inhibitoria muy alta para cáncer de pulmón (96 %) además de presentar inhibición contra líneas celulares cancerosas. de leucemia, colon y mama.

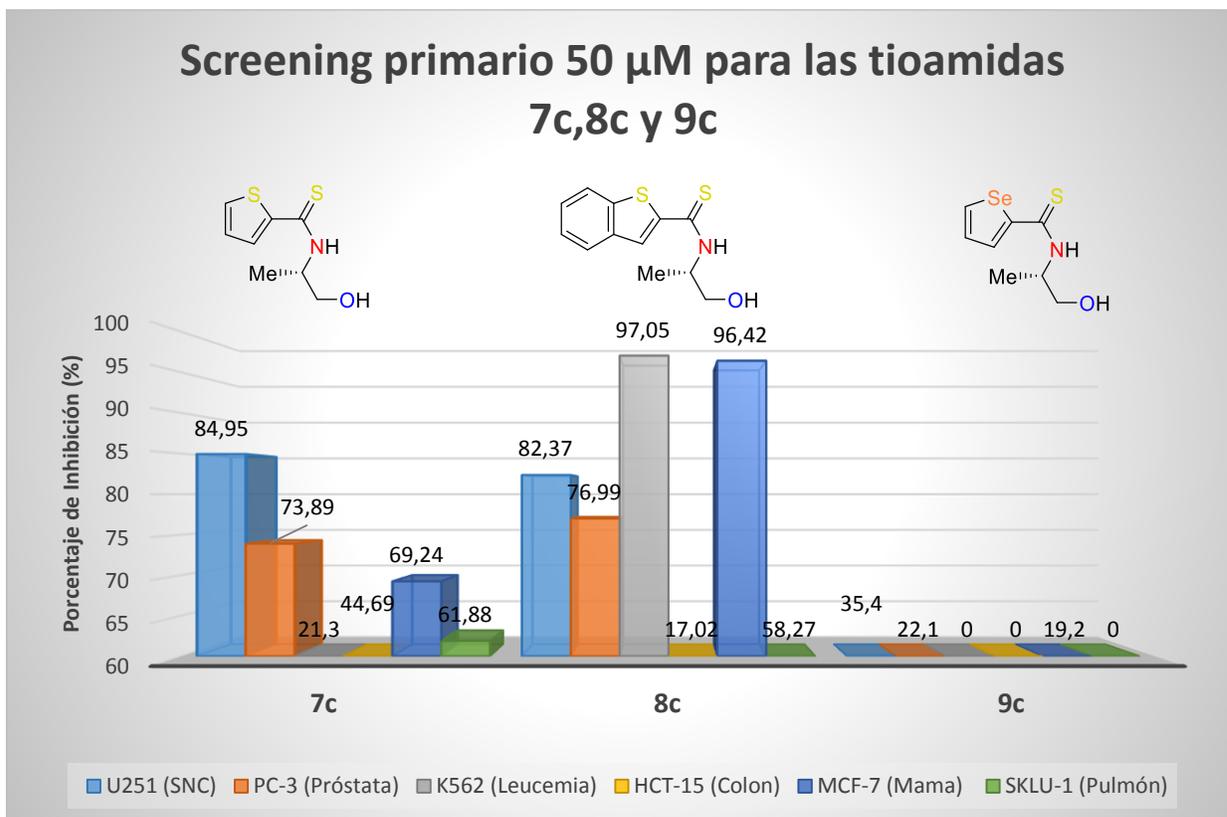
Así mismo se evaluó la actividad de las tioamidas sintetizadas para comprobar si el calcógeno que constituye al grupo carbonilo presenta algún impacto sobre la actividad biológica de estos compuestos

En la **Gráfica 2** podemos apreciar que la tioamida derivada de tiofeno es menos activa como su análogo selenado, lo cual nos indica que en este caso el selenio es importante para tener una actividad citotóxica elevada.

Para la tioamida derivada de benzotiofeno se observan porcentajes de inhibición altos para las líneas celulares de leucemia y mama (97.05 y 96.42) además de una buena actividad contra líneas celulares cancerosas de SNC y próstata.



Es posible que las tioamidas tengan un mecanismo de citotoxicidad diferente a las selenoamidas. Por lo que la efectividad del compuesto **8c** contra las líneas celulares de cáncer de mama podría explicarse por su similitud estructural con el Raloxifeno®. Dicho fármaco es comercializado en el mundo para tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y ha demostrado también tener efectividad en el tratamiento de cánceres estrógeno – dependientes.⁸⁵



Gráfica 2. Porcentaje de inhibición de las tioamidas en las distintas líneas celulares.

5.5.2 CALCOGENAZOLINAS

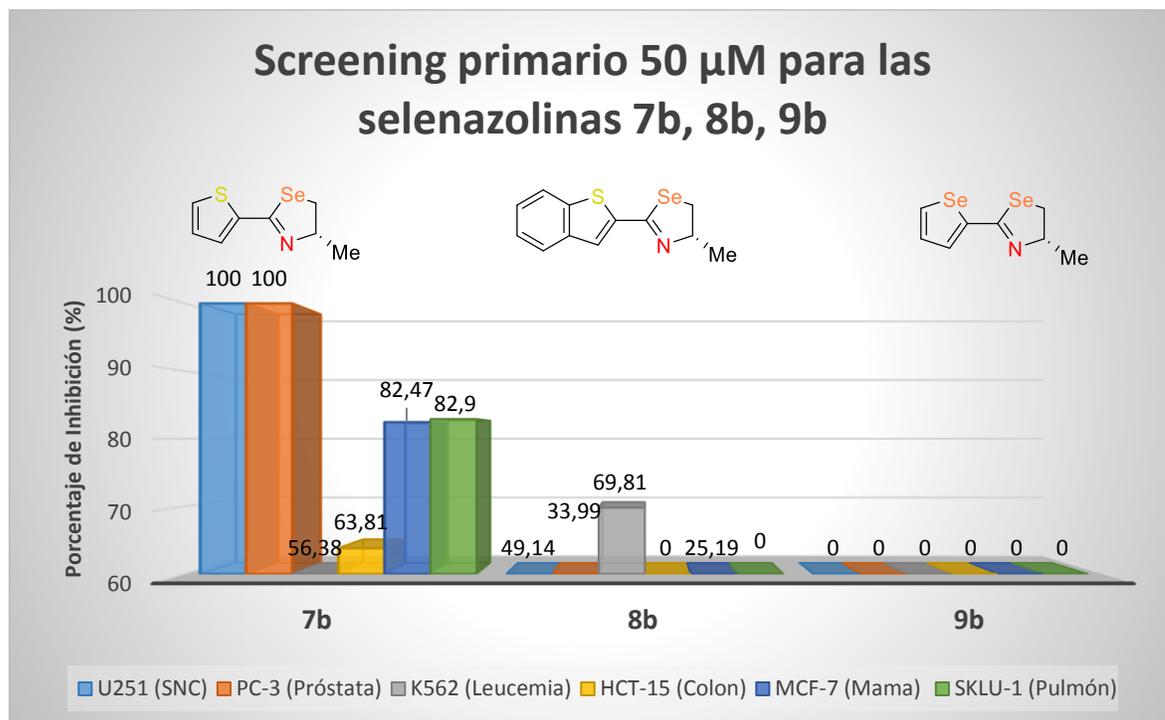
Inspirados en los resultados de citotoxicidad de las selenoamidas sintetizadas, aunado a los escasos reportes en la literatura de la actividad biológica de estos compuestos,⁸⁶ procedimos a evaluar la citotoxicidad de los heterociclos organoselenados.

⁸⁵ Jordan, C. V. *J. Nat. Canc. Inst.* **1998**, *13*, 967.

⁸⁶ Musik, I.; Hordyjewska, A.; Boguszevska-Czubara, A.; Pasternak, K. *Pharmacol. Reports.* **2009**, *61*, 885.



La **Gráfica 3** muestra que la citotoxicidad de la 2-tienil-4-(S)-(-)-metilselenazolina **7b** es la más elevada, lo cual podría atribuirse al tiofeno ya que vuelve a alcanzar porcentajes de inhibición del 100 % para las líneas celulares cancerosas de SNC y próstata al igual que la selenoamida precursora **7a**, adicionalmente presenta porcentajes de inhibición cercanos al 80 % en líneas celulares cancerosas de mama y de pulmón.



Gráfica 3. Porcentaje de inhibición de las selenazolinias en las distintas líneas celulares.

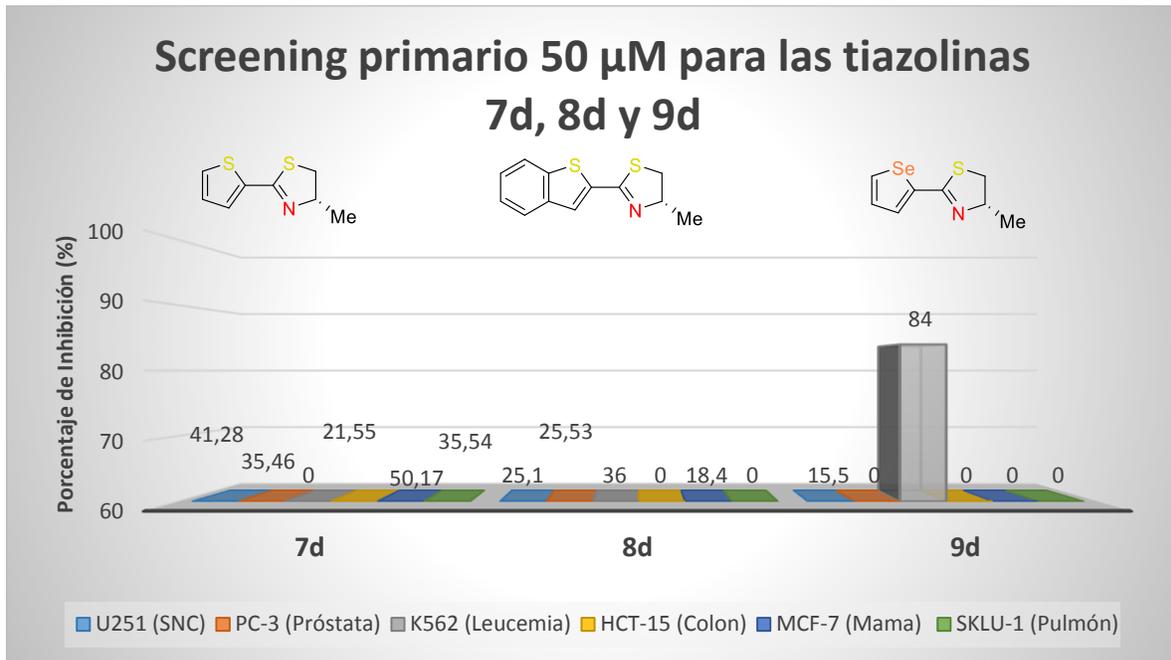
Existen reportes de la actividad biológica de las tiazolinias que han mostrado actividad antibacteriana y antioxidante,⁸⁷ incluso ligantes de tiazolina presentan citotóxica.⁸⁸ Sin embargo las tiazolinias sintetizadas mostraron poca actividad citotóxica.

⁸⁷ Padmavathi, V.; Maesh, K.; Reddy, G. D.; Padmaja, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3178

⁸⁸ Bolos, C. A.; Papazisis, K. T.; Kortsaris, A. H.; Voyatzis, S.; Zambouli, D.; Kyraquidis, D. A. *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *88*, 25.



Al comparar las tiazolinas en la **Gráfica 4** podemos ver que tienen una actividad muy poco significativa a diferencia de la tiazolina 9c derivada de selenofeno que posee un porcentaje de inhibición del 84 % selectivamente en la línea celular cancerosa de leucemia. Es importante resaltar que hasta el momento los derivados de selenofeno sintetizados en este trabajo no habían presentado actividad citotóxica.



Gráfica 4. Porcentaje de inhibición de las tiazolinas en las distintas líneas celulares.

La tiazolina **9d** es el isómero de posición de la selenazolina **7b**. Por lo cual podemos intuir que al cambiar el calcógeno de lugar la actividad biológica se conserva pero se gana selectividad ya que la tiazolina **9d** presentó actividad citotóxica solamente contra la línea celular de leucemia.



Esquema 26



Finalmente, es preciso mencionar que en trabajos anteriores de nuestro grupo de investigación ya se habían sintetizado selenazolininas derivadas de tiofeno sin carbonos quirales, a la cual nos referiremos como Selenazolina no quiral **7x** (Figura 41).⁸⁹

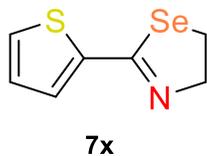
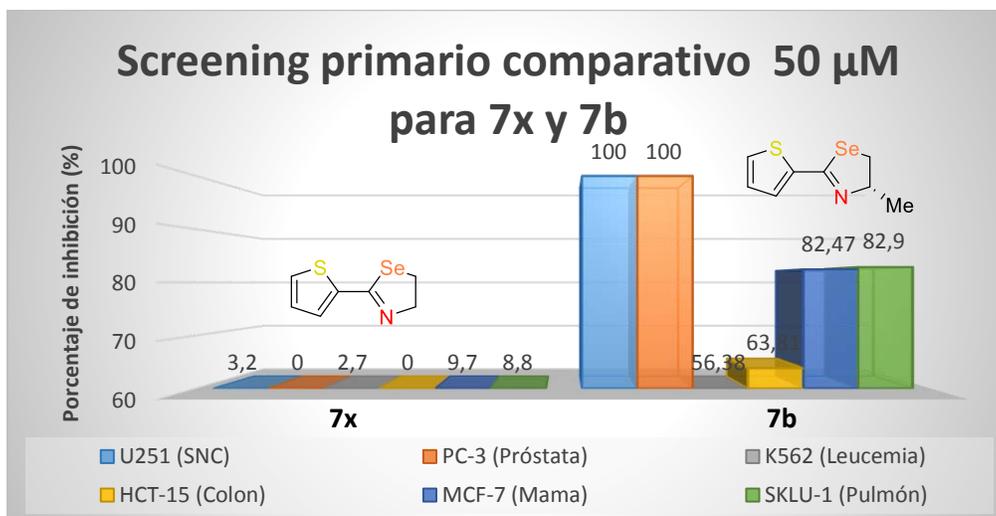


Figura 41.

La citotoxicidad de esta selenazolina (**7x**) fue determinada, sin embargo, dichos compuestos carecen de este tipo de actividad biológica (Gráfica 5). Al colocar un sustituyente metilo en posición 5 del anillo de la selenazolina **7b** con configuración absoluta (S) podemos apreciar que la actividad se eleva de manera drástica. Logrando así un incremento categórico de las propiedades citotóxicas de la estructura antes sintetizada.



Gráfica 5

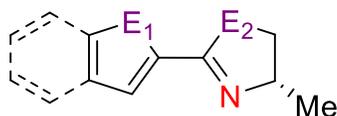
Se observa que la presencia del grupo metilo en posición 5 del anillo de selenazolina es determinante para que dicho compuesto sea citotóxico. Lo cual nos motiva a seguir trabajando para definir qué tipo de sustituyentes podrían incrementar la actividad citotóxica de alguna otra clase de selenazolininas con distintos fragmentos *bis*-heterocíclicos.

⁸⁹ Martínez-Pérez, O. *Síntesis de nuevos bis-heterociclos con un fragmento de tia- o selenazolininas con probable actividad biológica*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química UNAM. México D. F. 2013.



6 Conclusiones

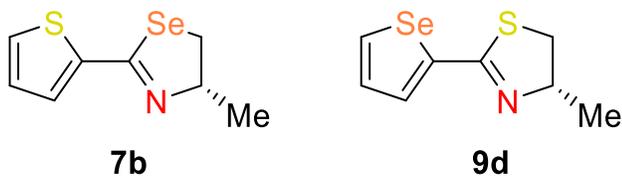
- ✓ Se logró la modificación estructural de calcogenoamidas con fragmentos de tiofeno, benzotiofeno y selenofeno resultando en la obtención de calcogenazolinias novedosas. La selenazolina **7b** y tiazolina **9d** presentaron actividades citotóxicas sobresalientes.
- ✓ Se realizó por primera vez la síntesis de *bis*-heterociclos enantioméricamente puros con fragmentos de calcogenazolina (tiazolina y selenazolina) bajo condiciones suaves y tiempos cortos de reacción en excelentes rendimientos



E₁	E₂
S	S
S, Anillo fusionado	Se
Se	

- ✓ Se realizó una síntesis en condiciones suaves y tiempos cortos de 3 tioamidas y 3 selenoamidas enantioméricamente puras derivadas de tiofeno, benzotiofeno y selenofeno en buenos rendimientos. Dichos compuestos no están reportados en la literatura.
- ✓ Se evaluó actividad de los compuestos tio y selenocarbonílicos, además de las calcogenazolinias obtenidas en líneas celulares cancerosas humanas de próstata, de sistema nervioso central (U251), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7) y pulmón (SKLU-1) como probables agentes citotóxicos.

- ✓ Los compuestos selenados resultaron los más activos, obteniendo porcentajes de inhibición de 100% contra líneas celulares cancerosas de próstata y SNC.
- ✓ La selectividad de la tiazolina **9c** se logró como resultado de la isomerización de la selenazolina **7a**.



- ✓ El sustituyente metilo en posición 5 le da actividad citotóxica a la selenazolina **7b** en comparación con su análogo no quiral **7x**.

