



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

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

**“SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTITUBERCULOSIS DE ANÁLOGOS DE PIRROL Y ÁCIDO CINÁMICO”**

**TESIS**

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**Q. KARLA ESTEFANÍA VILLANUEVA ESCOBAR**

**TUTOR: DR. ROBERTO MARTÍNEZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM**

**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2020**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

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

**TEMA DE TESIS**

**“SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTITUBERCULOSIS DE  
ANÁLOGOS DE PIRROL Y ÁCIDO CINÁMICO”**

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

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**Q. KARLA ESTEFANÍA VILLANUEVA ESCOBAR**



## AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 2-11 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la asesoría del Dr. Roberto Martínez, con el apoyo económico de la beca de maestría otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología No. CVU 887971.

Se agradece el financiamiento otorgado a la presente investigación del proyecto PAPIIT IN204619 (DGAPA), A-1 016584 de CONACyT, y al Programa Institucional Nuevas Alternativas de Tratamiento para Enfermedades Infecciosas (NUATEI-IIB-UNAM)

Al personal técnico y académico del Instituto de Química de la UNAM, M.C. Elizabeth Huerta y Q. Ma. Ángeles Peña Gonzales (RMN), QFB. Ma. del Rocío Patiño Maya y Q. Ma. de la Paz Orta Pérez (IR), Dr. Javier Pérez Flores, IQ. Luis Velazco Ibarra y Dra. Ma. Carmen García González (E. Masas), por el apoyo en los experimentos realizados, así como por las facilidades brindadas para el uso de los equipos. A las Dras. Mayra Silva Miranda, E. Segura Salinas y Clara I. Espitia Pinzón del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, por los bioensayos en *Mycobacterium tuberculosis*.

Los resultados de este trabajo fueron presentados en la:

- 15° Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica llevada a cabo en Cuernavaca, Morelos, 2019.
- Simposio interno del Instituto de Química, UNAM, 2019.

## ÍNDICE

1. LISTA DE ABREVIATURAS Y FÓRMULAS.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. ANTECEDENTES.....	7
3.1. Tuberculosis.....	7
3.2. Descubrimiento de nuevos fármacos.....	9
3.3. Características de un buen líder.....	12
3.4. “Metilo mágico”.....	13
3.5. Pirrol.....	14
3.6. Síntesis de pirroles 2,3,4-trisustituídos.....	16
3.7. Olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE).....	20
3.8. Reacción de Heck.....	21
3.9. Síntesis de pirroles de van Leusen.....	22
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
5. HIPÓTESIS.....	25
6. OBJETIVO GENERAL.....	25
7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
8. ESQUEMA RETROSINTÉTICO.....	26
9. RUTA DE SÍNTESIS.....	29
10. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTITUBERCULOSIS.....	31
11. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	32
11.1. Síntesis de los aldehídos 2a y 2b.....	32
11.2. Síntesis de los ésteres 1a-1f.....	33
11.3. Síntesis de 1-[(1-isocianometil)sulfonil]-4-metilbenceno (4) (Me-TosMIC).....	34
11.4. Síntesis del ácido (E)-3-[2-etoxicarbonil-vinil]benzoico (1h).....	35
11.5. Síntesis de (E)-3-[3-(4-formilpiperazin-1-carbonil)fenil]acrilato de etilo (1i).....	36
11.6. Síntesis de (E)-4-[3-(3-hidroxifenil)acriloil]piperazin-1-carboxilato de <i>ter</i> -butilo (1g).....	37
11.7. Síntesis de los pirroles 5a-5i.....	38
11.8. Síntesis de 4-(3-hidroxifenil)-5-metil-1 <i>H</i> -pirrol-3-carboxilato de etilo (5j).....	40
11.9. Caracterización de los pirroles 5a-5j.....	40
11.10. Actividad antituberculosis.....	45
11.10.1. Efecto de la actividad antituberculosis como resultado de la simplificación estructural.....	45
11.10.2. Actividad antituberculosis en la serie de pirroles 3,4,5-trisustituídos 5a-5j.....	46
11.10.3. Efecto en la actividad antituberculosis mediado por el cambio en aromaticidad del sustituyente en C-4 de los pirroles 5a-5c.....	48
11.10.4. Efecto en la actividad antituberculosis mediado por el cambio de sustituyente en C-3 del fenilo.....	49
11.10.5. Efecto en la actividad antituberculosis mediado por el cambio en la posición del sustituyente <i>O</i> -bencilo.....	50
11.10.6. Análisis de milogP para los compuestos 5a-5j.....	51

11.10.7	Actividad antituberculosis de los intermediarios 1a-1i.....	52
12	CONCLUSIONES.....	55
13	SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	56
14	ANEXO DE ESPECTROS .....	69

## 1. LISTA DE ABREVIATURAS Y FÓRMULAS

AcOEt	Acetato de etilo
AgOTf	Trifluorometanosulfonato de plata
[(Cod)IrCl] <sub>2</sub>	Dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio (I)
CH <sub>3</sub> I	Yoduro de metilo
CaH	Hidruro de calcio
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
HOBt	1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol
HR-MS	Espectrometría de masas de alta resolución
°C	Grados centígrados
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
δ	Desplazamiento químico
DCM	Diclorometano
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DMF	Dimetilformaamida
EM	Espectrometría de masas
EM-AR	Espectrometría de masas de alta resolución
HCl	Ácido clorhídrico
IR	Espectrometría de Infrarrojo
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de potasio
KH	Hidruro de potasio
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de potasio
KBr	Bromuro de potasio
KOt-Bu	<i>Ter</i> -butóxido de potasio
CMI	Concentración mínima inhibitoria
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitro
mmol	milimol
m/z	Relación masa carga
µg	Microgramos
NaH	Hidruro de sodio
NaBH <sub>4</sub>	Borohidruro de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de sodio
OTf	Triflato
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
Pd(OAc) <sub>2</sub>	Acetato de paladio

Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0)
pK <sub>a</sub>	-log K <sub>a</sub>
Ph <sub>3</sub> P	Trifenilfosfina
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
t.a.	Temperatura ambiente
TMS	Trimetilsilano
TosMIC	<i>p</i> -toluensulfonilmetil isocianuro
THF	Tetrahidrofurano
Tos	Tosilato
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana

## 2. INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis* (*MTb*) la cual, se transmite generalmente de forma aérea<sup>1</sup> por bacterias provenientes de un individuo infectado, una vez dentro del cuerpo, *MTb* genera una respuesta inmune y una infección respiratoria.<sup>2</sup>

Es conocido que la Tuberculosis es una enfermedad prevenible y curable, por lo que se podría asumir que se tiene control de ésta y por consiguiente se encuentra casi erradicada. Trágicamente es una idea errónea de un problema de salud pública; los reportes más recientes indican que a nivel mundial se encuentra dentro de las 10 principales causas de muerte debido a agentes infecciosos. En 2017, la TB causó 1.3 millones de muertes y se estima que 10 millones de personas desarrollaron esta enfermedad el mismo año, además cerca del 23% de la población mundial presenta TB de forma latente con la posibilidad de desarrollarla en alguna etapa de su vida <sup>3</sup>. En México del año 2010 al 2017 se registraron 184,000 nuevos casos de TB. Derivado de estos reportes la quimioterapia para erradicar la TB representa un desafío a resolver en el área de la investigación, donde una de las herramientas de apoyo para el diseño de fármacos es la Química Medicinal, siendo ésta de valioso aporte gracias a que ha fincado las bases del entendimiento de las estructuras y sitios de enlace para una variedad de moléculas ligadas a diferentes enfermedades. Así este conocimiento ha permitido el desarrollo del diseño de fármacos, el cual se basa en la identificación de un *hit* que idealmente presenta cierto grado de especificidad sobre un objetivo terapéutico.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Bello-López, J.; León-García, G.; Rojas-Bernabé, A.; Fernández-Sánchez, V.; García-Hernández, O.; Mancilla-Rámirez, J.; Ibañez-Cervantes, G. *Can. Respir. J.* **2019**, 2019, 1-9.

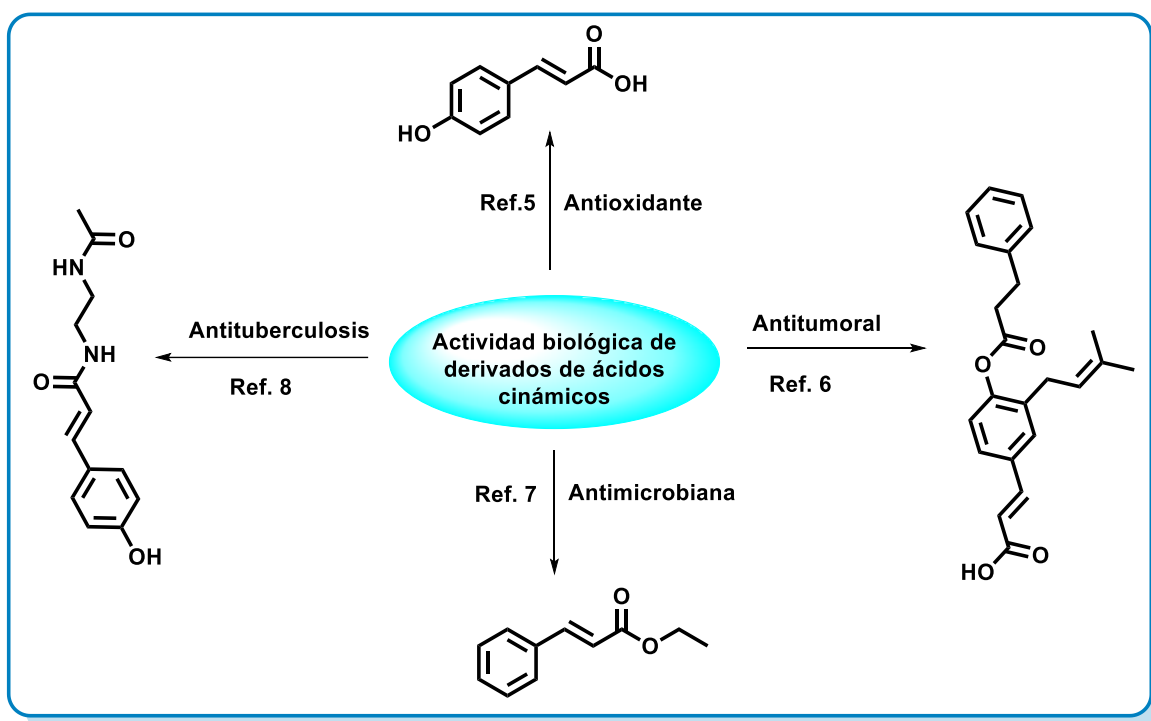
<sup>2</sup> Campaniço, A.; Moreira, R.; Lopes, F. *Eur. J. Med.* **2018**, 150, 525-545.

<sup>3</sup> World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2018*, Ginebra, Suiza, 2018.

<sup>4</sup> Agudelo, G. Diseño de fármacos basado en la estructura. Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Madrid, 2016.



Los derivados del ácido cinámico son moléculas que presentan en su estructura un anillo de benceno y un grupo ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado que puede generar 2 isómeros: *cis* y *trans*, los cuales presentan actividades biológicas como agentes antioxidantes,<sup>5</sup> antitumorales,<sup>6</sup> y antimicrobianos,<sup>7</sup> además existen ya en la literatura reportes de derivados de ácidos cinámicos que presentan actividad antituberculosis<sup>8</sup> (**Esquema 1**).



**Esquema 1.** Ejemplos de derivados de ácidos cinámicos y su actividad biológica

Al igual que los compuestos derivados de ácidos carboxílicos, los derivados de pirrol, que son una importante clase de compuestos heterocíclicos, exhiben una variedad de actividades biológicas como agentes antimicrobianos<sup>9</sup>, antiproliferativos,<sup>10</sup> antivirales<sup>11</sup> y reductores del colesterol<sup>12</sup>. Los compuestos

<sup>5</sup> Natella, F.; Nardini, M.; Di Felice, M.; Scaccini, C. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, 47, 1453–1459.

<sup>6</sup> De, P.; Baltas, M.; Bedos-Belval, F.; *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 1672–1703.

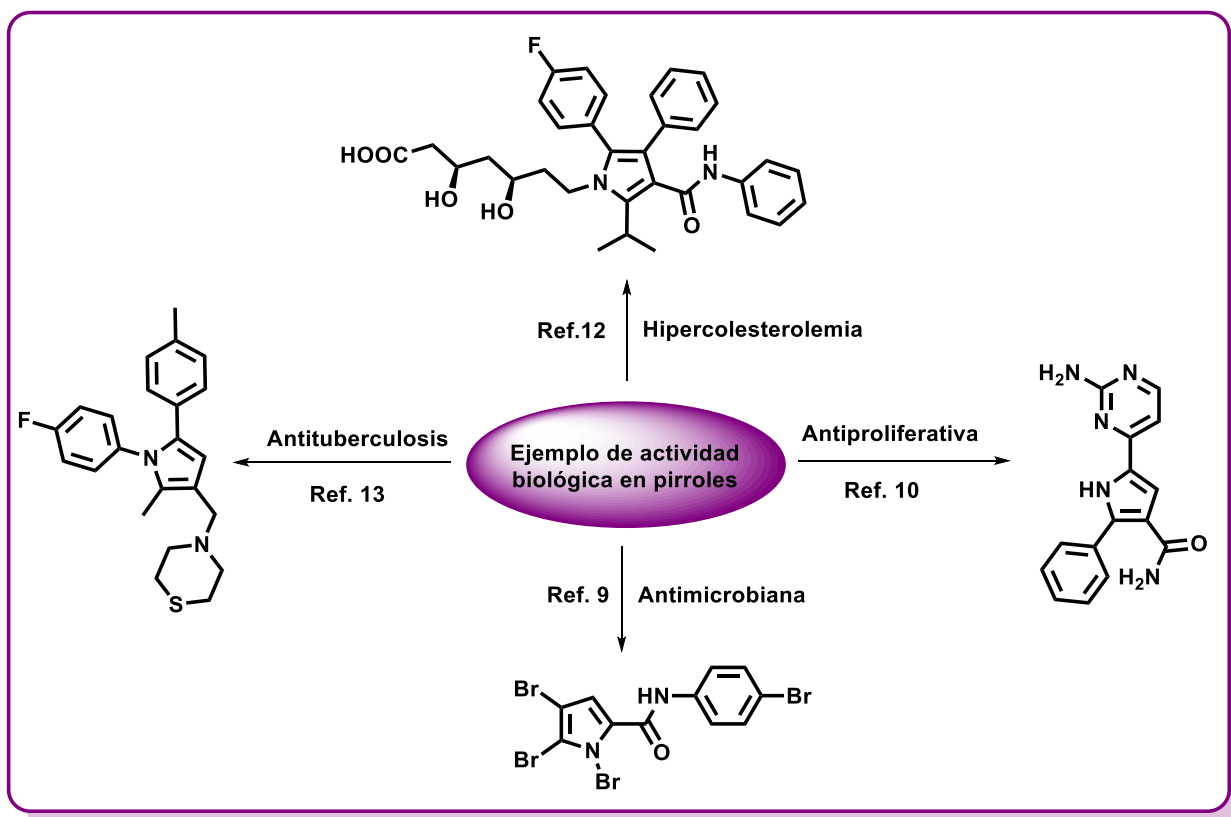
<sup>7</sup> Narasimhan, B.; Belsare, D.; Pharande, D.; Mourya, V.; Dhake, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 827–834.

<sup>8</sup> Patel, K.; Telvekar, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 75, 43–56.

<sup>9</sup> Bailey, D.; Johnson, R. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 10–12.

<sup>10</sup> Menichincheri, M.; Albanese, C.; Alli, C.; Ballinari, D.; Bargiotti, A.; Calderelli, M.; Ciavolella, A.; Cirila, A.; Colombo, M.; Colotta, F. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7296–7315.

pirrólicos también demuestran actividad antituberculosis promisoría<sup>13</sup> algunos ejemplos se muestran en el **Esquema 2**.



**Esquema 2.** Ejemplos de actividad biológica de pirroles

En los años 2010 y 2017 Martínez y colaboradores sintetizaron los compuestos **A**<sup>14</sup> **B** y **C**<sup>15</sup> **Esquema 3**, que son **A** un triciclo de pirrolodihidroisoquinolina, mientras que **B** y **C** son pirroles tetrasustituídos, los cuales demostraron una buena actividad citotóxica contra células tumorales. Estos compuestos presentan en su estructura un anillo de pirrol que como se mencionó anteriormente puede poseer actividad antituberculosis, razón por la que se decidió evaluar su actividad contra *M. tuberculosis* H37Rv obteniendo una CMI (concentración mínima inhibitoria)

<sup>11</sup> Jiang, S.; Lu, H.; Liu, S.; Zhao, Q.; He, Y. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, 48, 4349–4359.

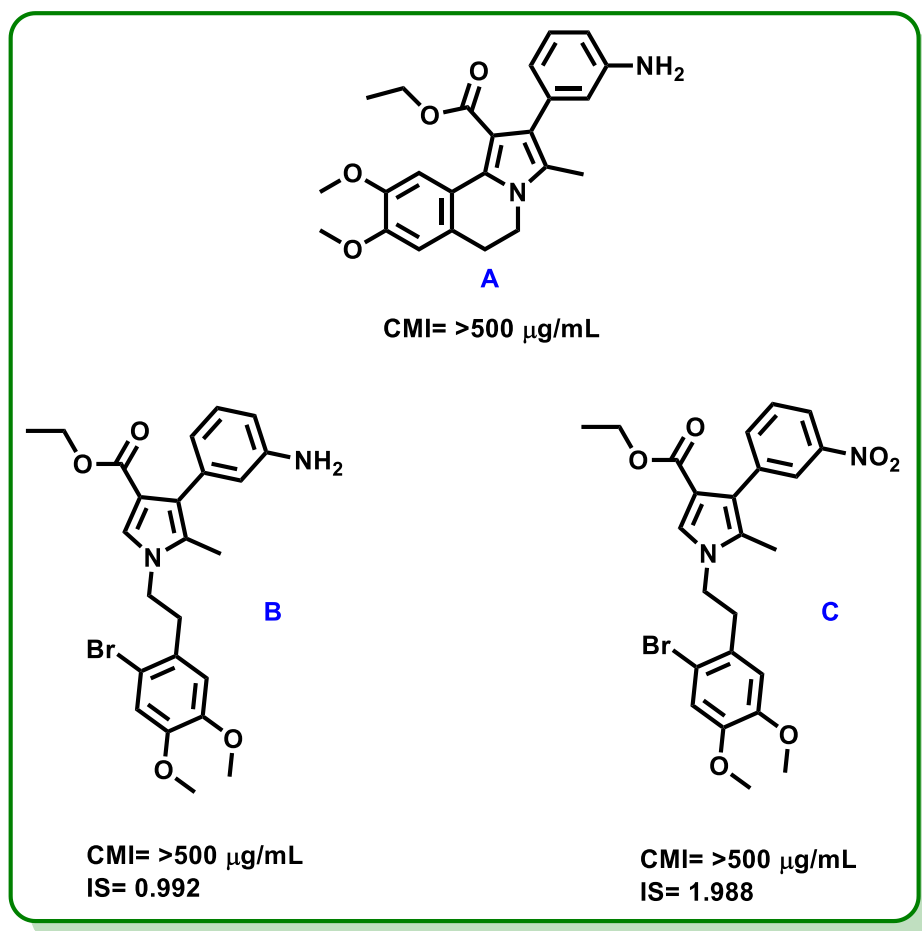
<sup>12</sup> Thompson, R. B. *FASEB J.* **2001**, 15, 1671–1676.

<sup>13</sup> Liu, P.; Yang, Y.; Tang, Y.; Sang, Z.; Chen, L.; Yang, T.; An, Q.; Zhang, T.; Luo, Y. *Bioorg. Chem.* **2018**, 80, 422–432.

<sup>14</sup> Reyes-Gutiérrez, P.; Camacho, J.; Ramírez-Apan, M.; Osornio, Y. M.; Martínez, R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4374–4382.

<sup>15</sup> Chávez-Santos, R.; Reyes-Gutiérrez, P.; Torres-Ochoa, R.; Ramírez-Apan, M.; Martínez, R. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, 65, 973–981.

para cada uno de  $>500 \mu\text{g/mL}$ . Como se observa en el **Esquema 3**, la actividad es casi nula tanto para el compuesto **A** como para los compuestos **B** y **C**. Sin embargo, el índice de selectividad (IS) mejoró ligeramente con un grupo electroattractor (**C**) comparado con el pirrol **B**.



**Esquema 3.** CMI de compuestos **A**, **B** y **C**

### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1. Tuberculosis

La Tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas que más muertes ha causado mundialmente, a pesar del uso extendido de la vacuna y del desarrollo de una gran variedad de antibióticos<sup>16</sup>. La TB es una de las 10 primeras causas de muerte y la primera causa por un único agente infeccioso (por encima del VIH). En 2017 la TB causó un estimado de 1.3 millones de muertes, además de 10 millones de nuevos casos.<sup>3</sup> En México, más de 18 000 nuevos casos y cerca de 2 000 muertes fueron diagnosticadas en 2010.<sup>1</sup>

La TB es causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* que es una bacteria aerobia que tiene características tanto de Gram-positiva como de Gram-negativa y puede ser identificada por la tinción de Ziehl-Neelsen. Está conformada por un único cromosoma circular y su farmacoresistencia se encuentra mediada exclusivamente por mutaciones cromosomales.<sup>17</sup>

Epidemiológicamente *MTb* se caracteriza por una alta tasa de inefectividad y largos periodos de persistencia, en aquellos individuos cuyo sistema inmune está poco desarrollado, genéticamente dañado o comprometido por enfermedades intercurrentes, desnutrición o intervención médica; la bacteria se multiplica más rápidamente y lleva a la enfermedad.<sup>17</sup> La terapia está basada en la combinación de cuatro fármacos, rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida durante un periodo de 2 meses (**Figura 1**), seguido por rifampicina e isoniazida durante 4 meses adicionales.<sup>18</sup> Desafortunadamente, en pacientes que no cumplen el tratamiento, al igual que las inadecuadas estructuras de salud, favorecen la aparición de tuberculosis multirresistente la cual requiere al menos 20 meses de tratamiento con fármacos de segunda línea **Figura 2** (fluoroquinolonas, amikacina,

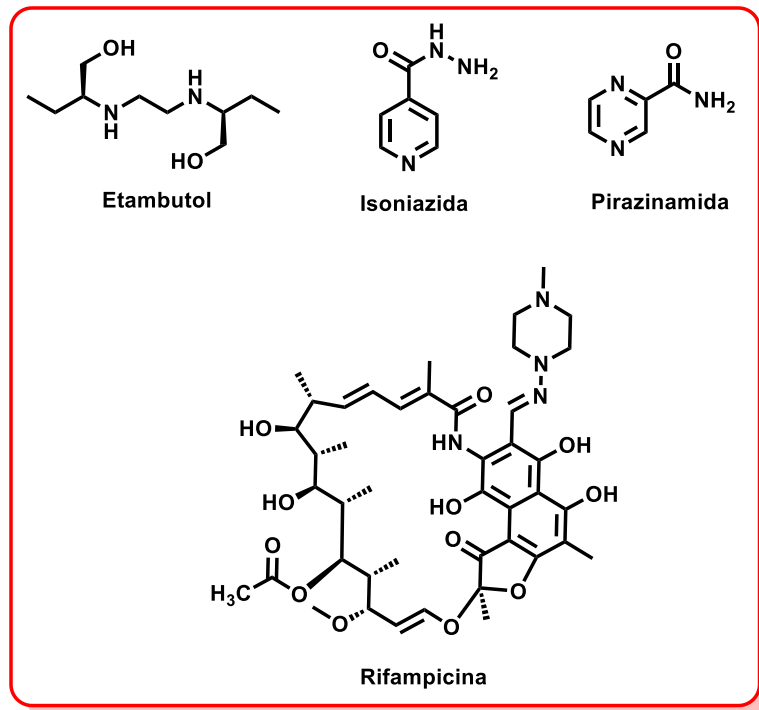
---

<sup>16</sup> Smith, I. *Clin. Microbiol. Rev.* **2003**, 16, 463–496.

<sup>17</sup> Koch, A.; Mizrahi V. *Trends in Microbiol.* **2018**, 26, 555-556.

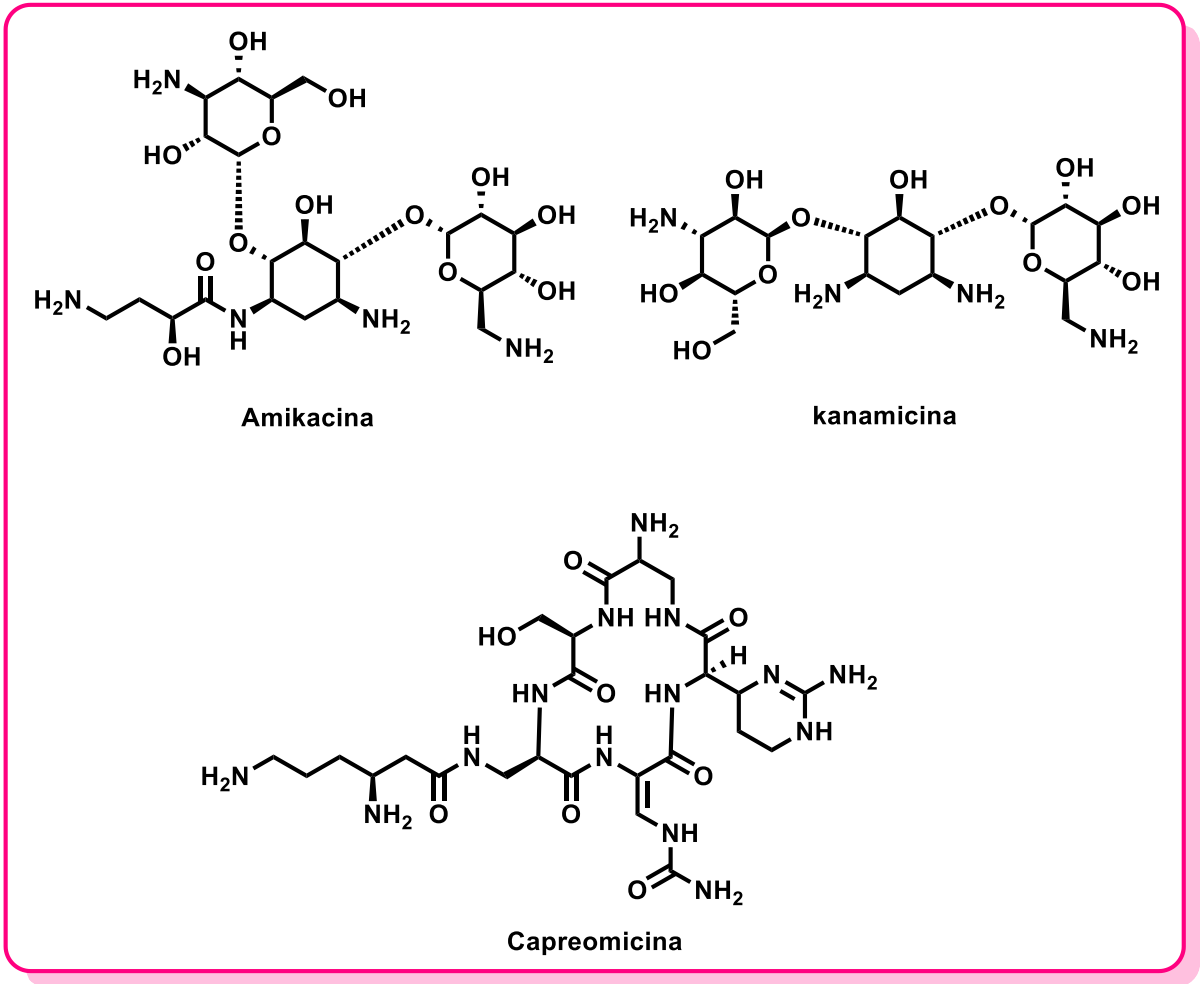
<sup>18</sup> World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2013*, Ginebra, Suiza, 2013.

kanamicina y capreomicina).<sup>19</sup> La TB multirresistente y otros patrones de resistencia (TB-extremadamente resistente y TB-totalmente resistente) representan un impedimento relevante en el control de la enfermedad a nivel mundial y en la eliminación total de la misma.



**Figura 1.** Fármacos de primera línea contra MTB

<sup>19</sup> Lienhardt, C.; Raviglione, M.; Spigelman, M.; Hafner, R.; Jaramillo, E.; Hoelscher, M.; Zumla, A.; Gheuens, J. *J. Infect. Dis.* **2012**, 205, 241–249.



**Figura 2.** Fármacos de segunda línea contra *MTb*.

### 3.2. Descubrimiento de nuevos fármacos

Los nuevos fármacos contra tuberculosis deben poseer algunas características, como un amplio espectro de acción actuando sobre las cepas multirresistentes y extremadamente resistentes, acortar la duración de los tratamientos, reducir la interacción fármaco-fármaco que impide la co-administración de algunos fármacos de TB con ciertos tratamientos anti-VIH o con otras medicaciones de

enfermedades crónicas como la diabetes, presentar una vida media larga y finalmente disminuir los efectos secundarios.<sup>20</sup>

Para llegar a la obtención de un fármaco se requiere de una serie de etapas, desde la identificación de la diana terapéutica u objetivo farmacológico (si es que se conoce) o la optimización de la actividad biológica de un *Hit* hasta el registro del fármaco, etapas que generalmente duran varios años. Un objetivo farmacológico es una biomolécula que participa en la señalización de rutas metabólicas que son específicas en el proceso de una enfermedad.<sup>21</sup> La modulación de las funciones biológicas puede llevarse a cabo mediante la inhibición del objetivo farmacológico debido a la unión de biomoléculas más pequeñas al sitio activo.

El diseño de fármacos está basado en la modificación molecular, que consiste en la manipulación de una estructura química compuesta por elementos farmacofóricos, responsables de la actividad biológica. El diseño debe dar una respuesta positiva en las pruebas clínicas biológicas y que mediante modificaciones estructurales pueda generar un candidato competitivo que llegue a convertirse en un medicamento, lo que finalmente provoca un efecto médico.<sup>22</sup>

El método tradicional hace uso de compuestos activos presentes en la medicina tradicional o compuestos recientemente sintetizados para realizar una serie de ensayos biológicos que determinen la actividad que presentan estas moléculas a partir de las cuales se obtienen los hits.<sup>23</sup> Los *hits* son encontrados por tamizaje de un número vasto de moléculas, mientras que los compuestos cabezas de serie son desarrollados a partir de los *hits* a través de modificaciones químicas<sup>24</sup> con ayuda de los siguientes métodos:

---

<sup>20</sup> Koul A.; Arnoul, E.; Lounis, N.; Guillemont, J.; Andries, K. *Nature*. **2011**, 469, 7331, 483-490.

<sup>21</sup> Mandal, S.; Moudgil, M.; Mandal, S. K. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, 625, 90–100.

<sup>22</sup> Dunlap, N. *Medicinal Chemistry*, Garland Science. Estados Unidos, 2018; p.588.

<sup>23</sup> Peláez, F. *An. Quím.* **2011**, 107, 36–45.

<sup>24</sup> Saldívar-González, F.; Medina-franco, J.M. *Educ. quím.* **2017**, 28, 51-58.

### Método tradicional:

- Pruebas de ensayo y error
- Azar

### Método racional

El diseño de fármacos se puede enfocar a:

- Un blanco terapéutico o enfermedad.
- En tipos específicos de compuestos que tienen una función molecular.

### Modificación estructural

- Variación de sustituyentes
- Cambio en la longitud de cadenas laterales
- Expansión o contracción de anillos aromáticos
- Simplificación estructural
- Bioisosterismo

La importancia del diseño de fármacos es encontrar compuestos que tengan propiedades farmacéuticas atractivas, incluyendo baja toxicidad y solubilidad adecuada. Los compuestos que tienen estas propiedades se les conoce como cabeza de serie o *leads*.<sup>25</sup>

La modulación molecular es una técnica para modificar al compuesto líder, manteniendo las características iniciales de la molécula, es decir los elementos farmacofóricos. Se define como farmacóforo al conjunto de rasgos estéricos y electrónicos necesarios para asegurar la interacción supramolecular con un blanco

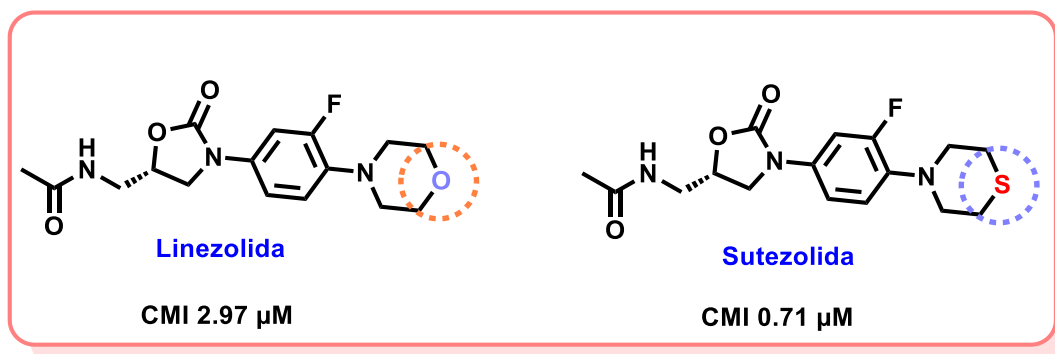
---

<sup>25</sup> Escalona-Arranz, J.C.; Carrasco-Velaz, R.; Padrón-García, J. A. Introducción al diseño racional de fármacos. Ed. Universitaria. Cuba, 2008; p.55.



biológico y desencadenar su respuesta biológica.<sup>26</sup> Una forma de hacer modulación molecular es mediante la simplificación estructural a través de la cual se puede comprobar qué partes de la molécula son responsables de la actividad biológica.

Un ejemplo de modificación estructural aplicado a un compuesto con actividad antituberculosis es el cambio bioisotérico que se realizó al fármaco Linezolid el cual, ha sido evaluado en el tratamiento de tuberculosis multirresistente mostrando buenos resultados sobre este tipo de cepas dando origen al desarrollo de su bioisótero Sutezolid. <sup>27</sup> Como puede observarse en la **Figura 3**, se realiza un cambio bioisotérico sustituyendo un átomo de oxígeno por uno de azufre, mejorando con este cambio la actividad antituberculosis del compuesto.



**Figura 3.** Ejemplo de modificación bioisotérica.

### 3.3. Características de un buen líder

Después de haber identificado una serie de "leads" se selecciona entre ellos el que pueda ser apropiado para un proceso de optimización

<sup>26</sup> Wermuth C.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. *Pure Appl. Chem.* **1998**, 70, 1129-1143.

<sup>27</sup> a) dos Santos, L. J.; Dutra, L. A.; Ferreira de Melo, T. R.; Chin, C. M. *New Antitubercular Drugs Designed by Molecular Modification.* School of Pharmaceutical Science, Sao Paulo, Brazil. 2012; pp.170-186.

b) Branco, F.; Pinto, A.; Boechat, N. *Rev. Virtual Quim.* **2012**, 3, 287-328.

El estudio publicado en 1997 por Lipinski <sup>28</sup>, a pesar de no cumplirse en todos los casos, sigue siendo una guía para la elección de un buen "lead", según este estudio se sugiere que una molécula debe cumplir las 4 reglas siguientes:

- Peso molecular < 500
- Log P < 5
- < 5 grupos donadores de enlaces de H
- < 10 átomos aceptores de enlaces de H

Una vez identificada la cabeza de serie o líder, debe estudiarse la modificación estructural de la serie con el propósito de encontrar compuestos con actividad superior y que presenten propiedades que les permiten convertirse en precursores de un fármaco. Esta modificación de la serie puede llevarse mediante la sustitución bioisostérica, sustituyendo grupos con igual distribución electrónica en la capa de valencia. Una sustitución bioisostérica puede ser definida como la sustitución de un grupo funcional en una molécula bioactiva, por otra funcionalidad de propiedades fisicoquímicas y tamaño similar, este tipo de transformación se realiza con la finalidad de mejorar las propiedades del candidato a fármaco, como son la bioactividad, selectividad y propiedades de transporte o eliminar efectos no deseados como toxicidad o su rápido metabolismo.<sup>29</sup>

### 3.4. "Metilo mágico"

El grupo metilo es una de las funcionalidades más prevalentes en moléculas con actividad biológica. La presencia del denominado metilo mágico puede incrementar la potencia de unión de una molécula con el mínimo cambio de un enlace C-H a uno C-Me, se ha comprobado que puede incrementarse el valor de  $Cl_{50}$  de un candidato a fármaco más de 100 veces.<sup>30</sup>

---

<sup>28</sup> Lipinski, C.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, 23, 3–25.

<sup>29</sup> Ertl, P. J. *Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, 43, 374–380.

<sup>30</sup> Schönherr, H.; Cernak, T. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, 52, 12256–12267.

La presencia de un metilo en una molécula puede impedir estéricamente el metabolismo y prolongar la vida media de una molécula.<sup>31</sup> La metilación en carbono también puede tener efectos favorables en la solubilidad <sup>32</sup> o la selectividad sobre determinados blancos de unión; debido al incremento de la complementariedad de la forma entre el sustrato no enlazado y el sitio activo.<sup>33</sup> Cuando se analiza la posición más adecuada para realizar la metilación, puede tomarse en cuenta la lista de Schönherr y col.<sup>30</sup>, para mejorar la potencia del compuesto. El grupo metilo debe instalarse en alguna de las siguientes posiciones:

- a) *Orto* a un sustituyente con libre rotación o a un anillo aromático.
- b) Sobre anillos sustituidos donde una preferencia axial o ecuatorial de los sustituyentes pueda ser influenciada.
- c) Entre dos enlaces con libre rotación que estén sustituidos por un grupo voluminoso.

### 3.5. Pirrol

La primera vez que se aisló el pirrol ocurrió a finales del siglo XIX. Desde entonces sus propiedades físicas y químicas han sido objeto de una intensa investigación en todos los diversos campos de la química y biología. Existe un gran interés en el pirrol debido a que frecuentemente aparece en la estructura de compuestos complejos biológicamente activos.<sup>34</sup>

El pirrol es el ciclo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en su estructura, es sistema  $\pi$  excesivo lo que le permite llevar a cabo reacciones de sustitución electrofílica aromática ( $S_EAr$ ) así como efectuar reacciones nucleofílicas de forma similar a una enamina. El hidrógeno del enlace N-H en el pirrol tiene carácter ácido, reportando valores de  $pK_a$  que van de 17.5 a 23

---

<sup>31</sup> Alberts, A. W.; Chen, J.; Kuron, G.; Hunt, V.; Huff, J.; Hoffman, C. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1980**, *77*, 3957–3961.

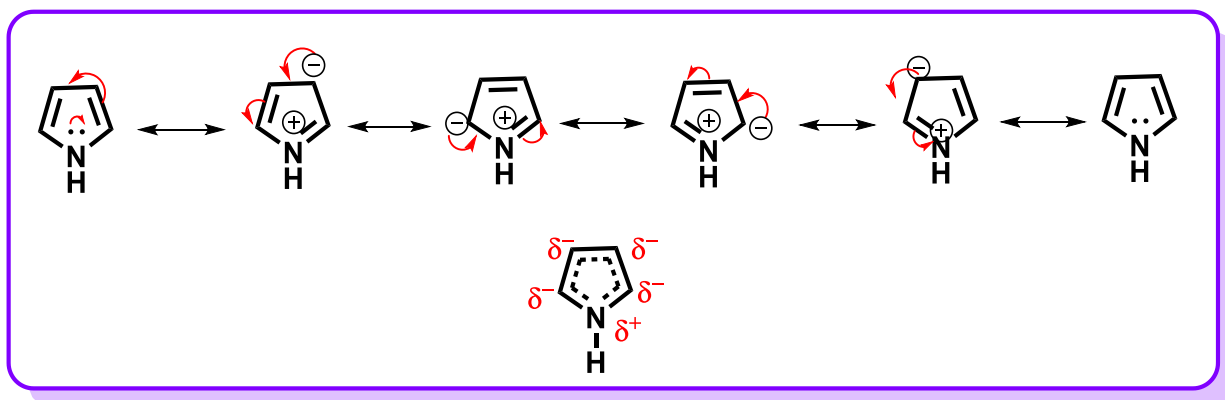
<sup>32</sup> P. M. Ginnings, R. Baum, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 1111–1113.

<sup>33</sup> Schärfer, C.; Schulz-Gasch, T.; Ehrlich, H.C.; Guba, W.; Rarey, M.; Stahl, M. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2016 – 2028.

<sup>34</sup> Katritzky, A.; Rees, C. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Elsevier, 4–7, New York, 2009.

haciendo al pirrol más ácido que las aminas comunes, las cuales presentan un  $pK_a \approx 40$ .

Típicamente, ambos pirroles N-sustituídos y no N-sustituídos, reaccionan en el carbono disponible 2 o 5 en la  $S_EAr$ ,<sup>35</sup> lo que puede explicarse al analizar sus formas canónicas.



**Esquema 4.** Formas canónicas e híbrido de resonancia del pirrol.

Si se sustituye N con grupos protectores voluminosos puede orientarse la  $S_EAr$  al C-3.<sup>36</sup>

Debido a su exceso de electrones, la sustitución nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ) es muy difícil en pirroles y únicamente puede ser llevada a cabo con la presencia de grupos fuertemente electroattractores en el anillo,<sup>37</sup> los grupos electroattractores activan las posiciones *orto/para*.

La sustitución más común es en C-2 debido a la formación de un complejo conocido como el complejo de Meisenheimer, donde la carga negativa puede dispersarse parcialmente sobre C-3 y C-5, al contrario de la sustitución en C-3 en

<sup>35</sup> Baran, P.; Ishihara, Y.; Montero, A. *The Portable Chemist's Consultant*. iBook Organic Chemistry, Ed. Apple Publishing Group, New York, 2013.

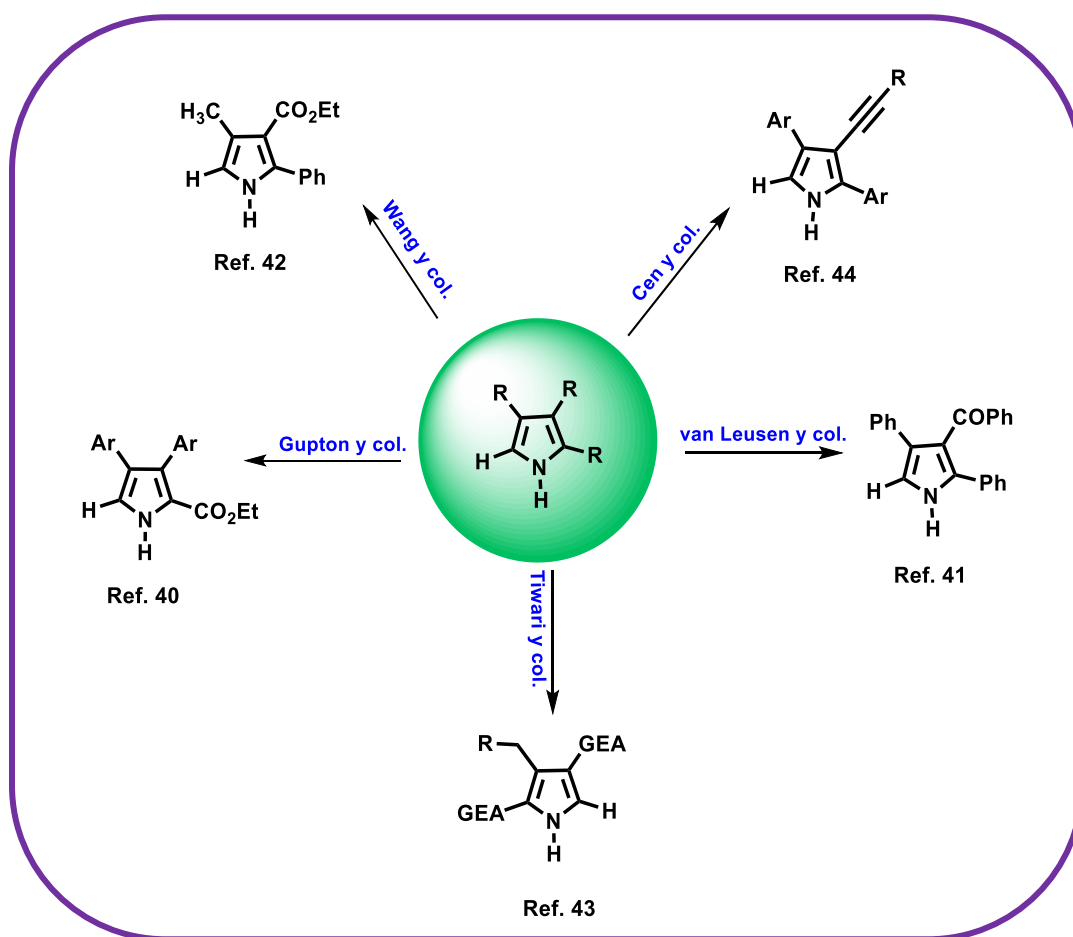
<sup>36</sup> Rieth, R.; Mankad, N.; Calimano, E.; Sadighi, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3981-3983.

<sup>37</sup> Donohoe, T.; Thomas, R.; *Nat. Protoc.* **2007**, 2, 1888-1895.

la que la carga únicamente se puede dispersar en C-2.<sup>38</sup> Además de lo anterior debe tenerse en cuenta que para que suceda la S<sub>N</sub>Ar sobre pirrol éste debe estar sustituido en N ya que debido a su acidez y las condiciones nucleofílicas/básicas en primer lugar se generaría el anión correspondiente.

### 3.6. Síntesis de pirroles 2,3,4-trisustituídos

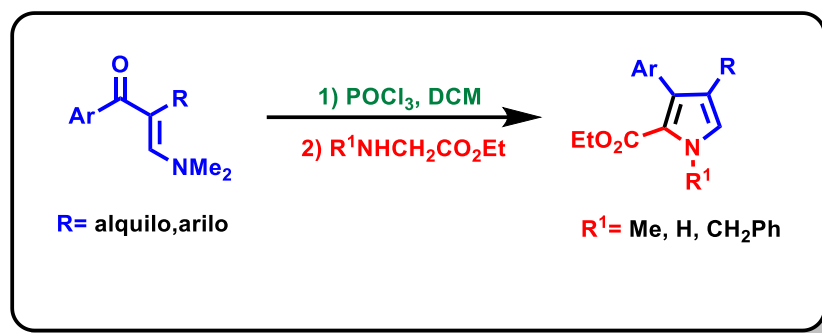
Debido a la relevante actividad biológica de los pirroles (como se mencionó en la introducción) se han reportado diferentes metodologías para acceder a pirroles 2,3,4-trisustituídos como se ejemplifica en el **Esquema 5**.



**Esquema 5.** Ejemplos de pirroles 2,3,4-trisustituídos.

<sup>38</sup> Schumacher, D.; Hall, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6076-6080.

El equipo de investigación de Gupton<sup>39</sup> desarrolló una metodología donde amida viníloga disustituída se condensa con *N*-metilglicinato de etilo en presencia de NaH como base y DMF para obtener el pirrol 2,3,4-trisustituído con un rendimiento de hasta 60%, **Esquema 6**.



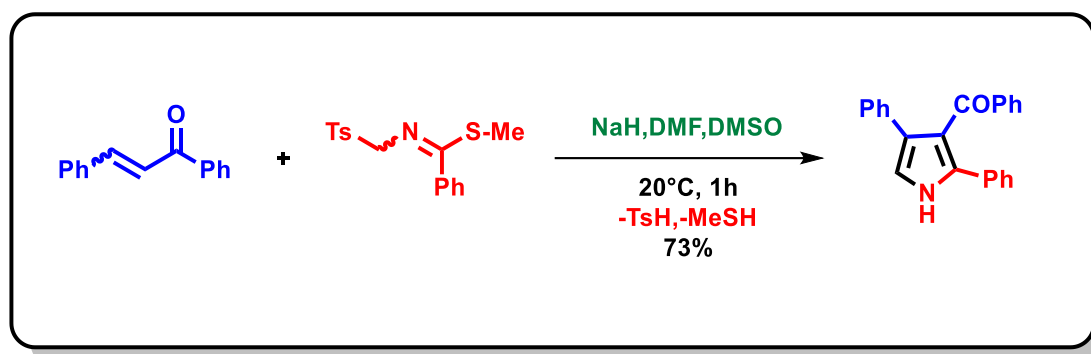
**Esquema 6.** Formación de pirroles 2,3,4-trisustituídos a partir de una amida viníloga.

Anteriormente este grupo de investigación había sintetizado pirroles 2,5-disustituídos a partir de sales de iminio vinílogas monosustituídas y al hacer la reacción con la sal disustituída se percataron que el átomo de carbono en el cloruro de vinilo se encuentra rodeado por dos grupos voluminosos siendo este impedimento estérico una dificultad para la adición nucleofílica del amino éster, razón por la que la adición se realiza por el lado menos impedido, logrando así obtener el pirrol 2,3,4-trisustituído en lugar del 2,3,5-trisustituído.

Esta metodología hace accesible la obtención de pirroles 2,3,4- y 2,3,5-trisustituídos, sin embargo, se encuentra centrada en obtener en la posición C-2 un grupo carboxi y en la posición C-3 al grupo arilo; dejando de lado la dificultad de preparación de la materia prima. El mayor inconveniente con esta metodología son los bajos rendimientos obtenidos para los pirroles trisustituídos.

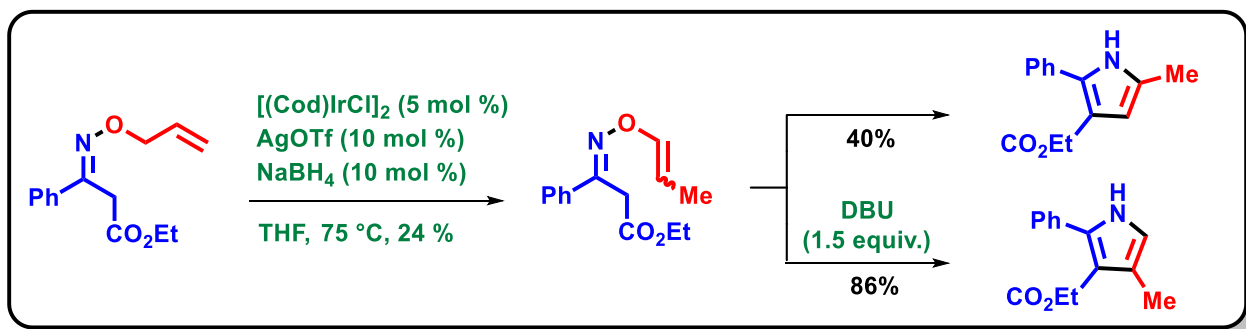
<sup>39</sup> Gupton, J. T.; Krumpke, K. E.; Bumham, B. S.; Dwornik, K. M. *Tetrahedron*. **1998**, 54, 5075–5088.

En el grupo de investigación de van Leusen<sup>40</sup> se desarrolló la síntesis de una serie de pirroles 2,3,4-trisustituídos a partir de metil *N*-(*p*-toluenosulfonilmetil)tiobenzamida con aceptores de Michael, **Esquema 7**. Esta reacción presenta un mecanismo muy similar al que experimenta el reactivo TosMIC en la formación de pirroles 3,4-disustituídos.



**Esquema 7.** Síntesis de pirroles 2,3,4-trisustituídos con las condiciones de van Leusen.

El grupo de Wang<sup>41</sup> realizó una aportación interesante desarrollando el procedimiento para la isomerización de *O*-alil oximas a *O*-vinil oximas, a través de un catalizador de iridio y posteriormente su transformación a pirroles 2,3,4-trisustituídos, **Esquema 8**.



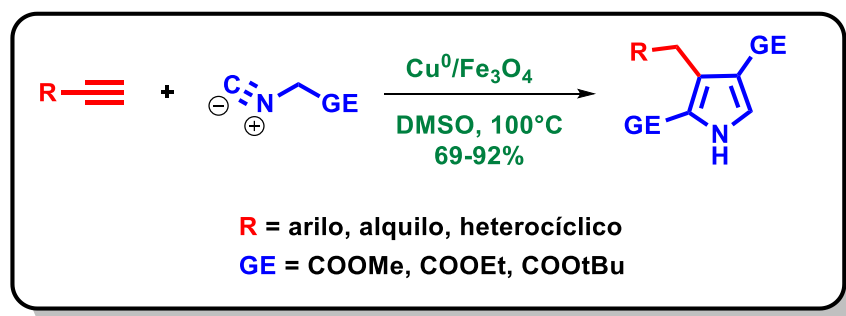
**Esquema 8.** Isomerización y transposición [3,3] de β-éster *O*-alil oximas.

<sup>40</sup> Houwing, H. A.; Van Leusen, A. M. J. *Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 1127-1132.

<sup>41</sup> Wang, H. Y.; Mueller, D. S.; Sachwani, R. M.; Kapadia, R.; Londino, H. N.; Anderson, L. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3203-3221.

La regioselectividad de la formación del pirrol puede controlarse favoreciendo o desfavoreciendo la tautomerización de la oxima mediante efectos del sustituyente y condiciones de la reacción, logrando obtener el pirrol 2,3,4- o 2,3,5-trisustituídos, dependiendo si la enolización favorece la transposición [3,3] o [1,3]. Esta metodología hace uso de 2 o 3 pasos de reacción para la obtención de los pirroles con rendimientos de hasta 86 %. Sin embargo, la sustitución de un grupo metilo en la posición 4 no puede ser evitada y los mejores rendimientos son obtenidos con un grupo arilo sustituido en la posición 2.

Tiwari y colaboradores<sup>42</sup> diseñaron una síntesis one pot altamente regioselectiva, haciendo uso de nanopartículas de  $\text{Cu}^0/\text{Fe}_3\text{O}_4$  (magnetita) como catalizador a partir de alquinos terminales e isocianuros, **Esquema 9**, además el catalizador puede ser removido magnéticamente.



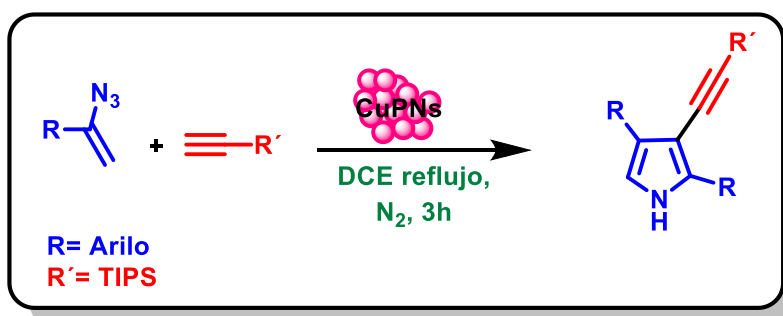
**Esquema 9.** Reacción de isocianuros con alquinos terminales

La reacción se lleva a través de un acoplamiento tándem seguido por una cicloadición [3+2], llevándose a cabo una doble adición del isocianuro al carbono del alquino; la reacción es compatible con varios alquinos terminales no activados como alifáticos, aromáticos y poliaromáticos, obteniendo rendimientos de hasta 92%. Sin embargo, la doble adición del grupo isocianuro lleva a obtener el mismo sustituyente en las posiciones 2 y 4.

<sup>42</sup> Tiwari, D. K.; Phanindrudu, M.; Aravilli, V. K.; Sridhar, B.; Likhar, P. R.; Tiwari, D. K. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 4675–4678.



Recientemente se ha centrado la atención en vinil azidas como materia prima de partida para la construcción de enlaces C-C y C-N, **Esquema 10**, derivado de que son relativamente fáciles de obtener a partir de azidas y alquenos o alquinos. Es así como Cen y colaboradores<sup>43</sup> desarrollaron la metodología para obtener pirroles 2,3,4-trisustituídos a partir de vinil azidas y silil-alquinos en presencia de un sistema catalítico de nanopartículas de cobre, obteniendo rendimientos del 50 al 82% del producto deseado.



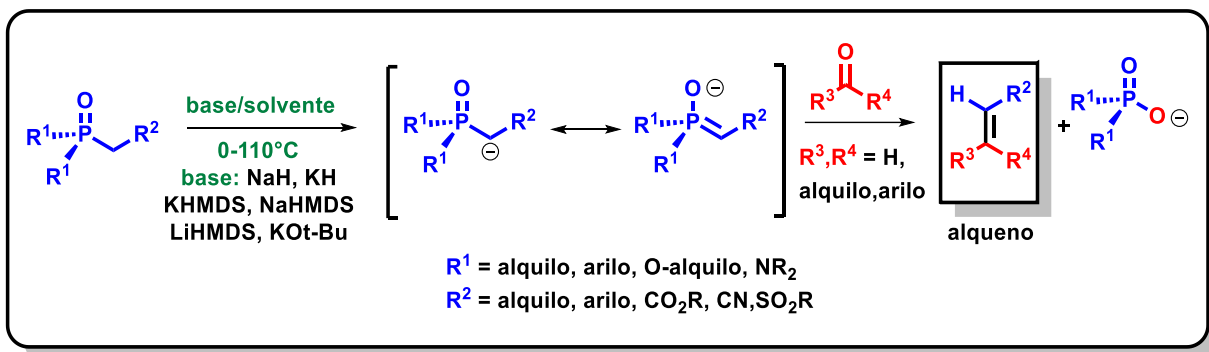
**Esquema 10.** Reacción entre vinil azida y un alquino terminal.

El análisis estructural indicó que dos moléculas de vinil azida participan en la generación del producto y puede obtenerse en rendimientos de hasta 82%. Sin embargo, los sustituyentes 2 y 4 serán siempre iguales.

### 3.7. Olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)

La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, **Esquema 11**, es una variación de la reacción de Wittig. Se trata de una olefinación selectiva a partir de aldehídos y cetonas utilizando carbaniones estabilizados con fosfonato.

<sup>43</sup> Cen, J.; Wu, Y.; Li, J.; Huang, L.; Wu, W.; Zhu, Z.; Yang, S.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2019**, 21, 2090–2094.



**Esquema 11.** Condiciones generales de la reacción de HWE.

Presenta una alta selectividad *E* en alquenos disustituídos, la cual se ve maximizada al incrementar el tamaño de los sustituyentes  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  ( $\text{R}^2$  debe ser capaz de conjugarse con el doble enlace incipiente).

Las ventajas de esta reacción sobre la reacción de Wittig son:

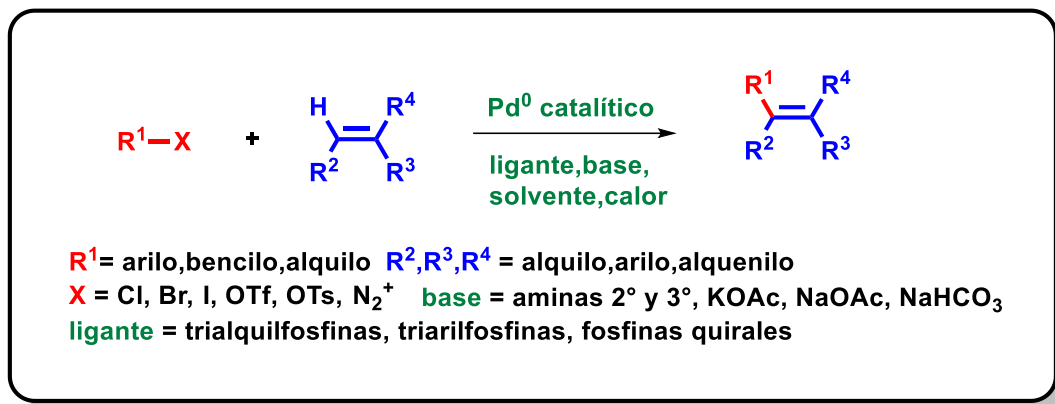
- La preparación de los alquil fosfonatos es más sencilla y económica que la preparación de las sales de fosonio.
- Los carbaniones del fosfonato son más nucleofílicos que los iluros de fósforo.
- Las cetonas estéricamente impedidas que no son reactivas en la reacción de Wittig, reaccionan rápidamente en la reacción de HWE.
- El carbono  $\alpha$  del fosfonato puede ser funcionalizado con una variedad de electrófilos antes de realizar la olefinación.
- El subproducto de los dialquil fosfonatos es soluble en agua.<sup>44</sup>

### 3.8. Reacción de Heck

Desde su descubrimiento la reacción de Heck, **Esquema 12**, se ha convertido en una de las herramientas más ampliamente utilizadas en Química Orgánica, para la formación enlaces de C-C de manera catalítica. Halogenuros de arilo, bencilo

<sup>44</sup> Kürti, L., Czakó, B., Strategic Application of Named Reaction in Organic Synthesis. Ed. Elsevier, California, USA, 2005.

y estirenilo reaccionan con compuestos olefínicos a elevadas temperaturas, en presencia de una amina, la cual actúa como base, y una cantidad catalítica de Pd<sup>0</sup> para formar olefinas sustituidas.



**Esquema 12.** Condiciones generales de la reacción de Heck.

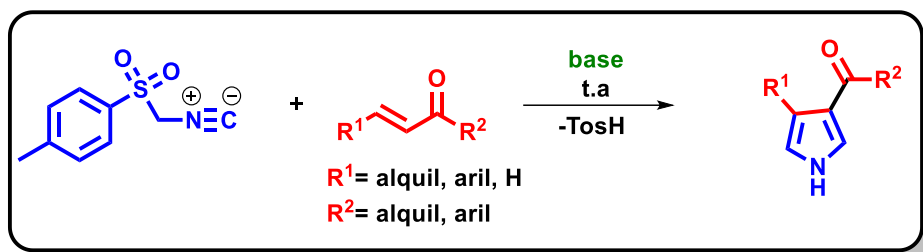
Las condiciones de la reacción toleran un amplio rango de grupos funcionales en el componente olefínico. Sin embargo, los alcoholes alílicos tienden a realizar transposiciones intramoleculares. También la naturaleza del halogenuro juega un papel muy importante en la rapidez de reacción, ya que cambia según el siguiente orden: I > Br > OTf >> Cl. El catalizador de paladio activo es generado *in situ* a partir de un precatalizador (Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) y la reacción usualmente se lleva a cabo en presencia de ligandos de fosfina monodentados o bidentados además de una base. La reacción de Heck es estereoespecífica debido a que la inserción migratoria del complejo de paladio sobre la olefina y la β-eliminación procede mediante estereoquímica *syn*. Además, se trata de una reacción que no es sensible al agua y el disolvente no requiere estar desoxigenado.<sup>38,45</sup>

### 3.9. Síntesis de pirroles de van Leusen

Se trata de la síntesis de pirroles 3,4-disustituídos a través de la reacción entre el reactivo TosMIC y un aceptor de Michael, **Esquema 13**. TosMIC reacciona bajo

<sup>45</sup> Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518–5526.

condiciones básicas con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, ésteres o nitrilos para obtener con la concomitante pérdida de ácido *p*-toluenosulfínico, 3-acilpirroles, pirrol-3-carboxilatos y 3-cianopirroles respectivamente.



**Esquema 13.** Condiciones generales de la reacción de van Leusen.

Los pirroles sintetizados por este método no presentan sustitución en las posiciones 2 y 5, aunque la posición 2 puede ser funcionalizada si se sustituye con antelación al reactivo TosMIC.

Debe notarse que este método sintético no aplica para la síntesis de 3-formilpirroles, debido a que en este caso el anión de TosMIC ataca a la acroleína sobre el carbonilo en lugar del  $\text{C}_\beta$ , formándose la 2-oxazolina en lugar del pirrol.<sup>46</sup>

<sup>46</sup> van Leusen, A.; Siderius, B.; van Leusen, D.; *Tetrahedron Lett.* **1972**, 52, 5337–5340.

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis sigue siendo una enfermedad con incidencia importante a nivel mundial, la aparición de cepas multirresistentes y los largos periodos de tratamiento, hacen evidente la necesidad del descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes antituberculosis, que sean más selectivos y tengan mejores características farmacológicas que los ya existentes.

A fin de encontrar compuestos con mejor actividad contra *Mycobacterium tuberculosis*, se propone la simplificación estructural de los pirroles tetrasustituídos **B** y **C**, con el propósito de descubrir qué parte o partes de la molécula son responsables de la actividad antituberculosis. Se considera que el fragmento que corresponde al pirrol 3,4,5-trisustituído podrá presentar mejor actividad antituberculosis que los compuestos de los cuales se deriva, basando este planteamiento en reportes previos que mencionan la actividad antituberculosis de pirroles<sup>13</sup> y en antecedentes que hablan del aumento de la actividad biológica debido a la presencia del grupo carboxi<sup>53,54</sup> y metilo<sup>30</sup>. Además de esto, la serie de pirroles **5a-5j** resultante de tal simplificación estructural, podrá cumplir con todas las reglas de Lipinski y la sustitución en la posición 4 del pirrol, podrá ayudarnos a conocer la influencia que tienen los sustituyentes electroattractores y electrodonadores presentes en el fenilo en la actividad antituberculosis de estos compuestos.

## 5. HIPÓTESIS

Los reportes previos sobre compuestos pirrólicos y derivados de ácido cinámico con actividad antituberculosis, así como las nuevas características estructurales presentes en los pirroles 3,4,5-trisustituídos **5a-5j** anteriormente mencionadas, sugieren que los compuestos **5a-5j** y **1a-1i**, podrán presentar mejor actividad inhibitoria contra *Mycobacterium tuberculosis* que los compuestos **B** y **C** de los cuales se derivan por simplificación estructural.

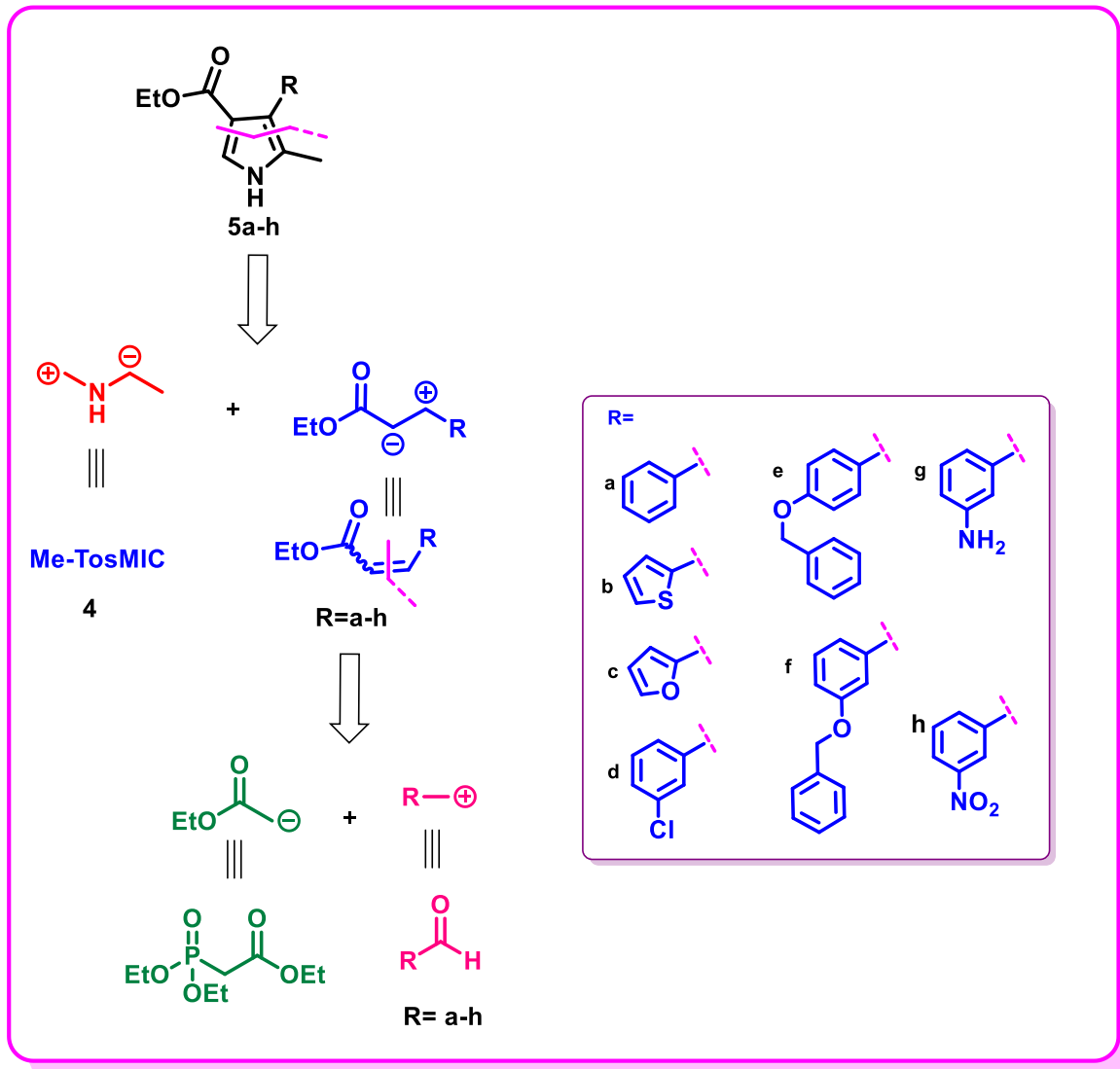
## 6. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar los pirroles 3,4,5-trisustituídos **5a-5j** y evaluar su actividad inhibitoria, así como la de sus intermediarios **1a-1i** contra *Mycobacterium tuberculosis*.

## 7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

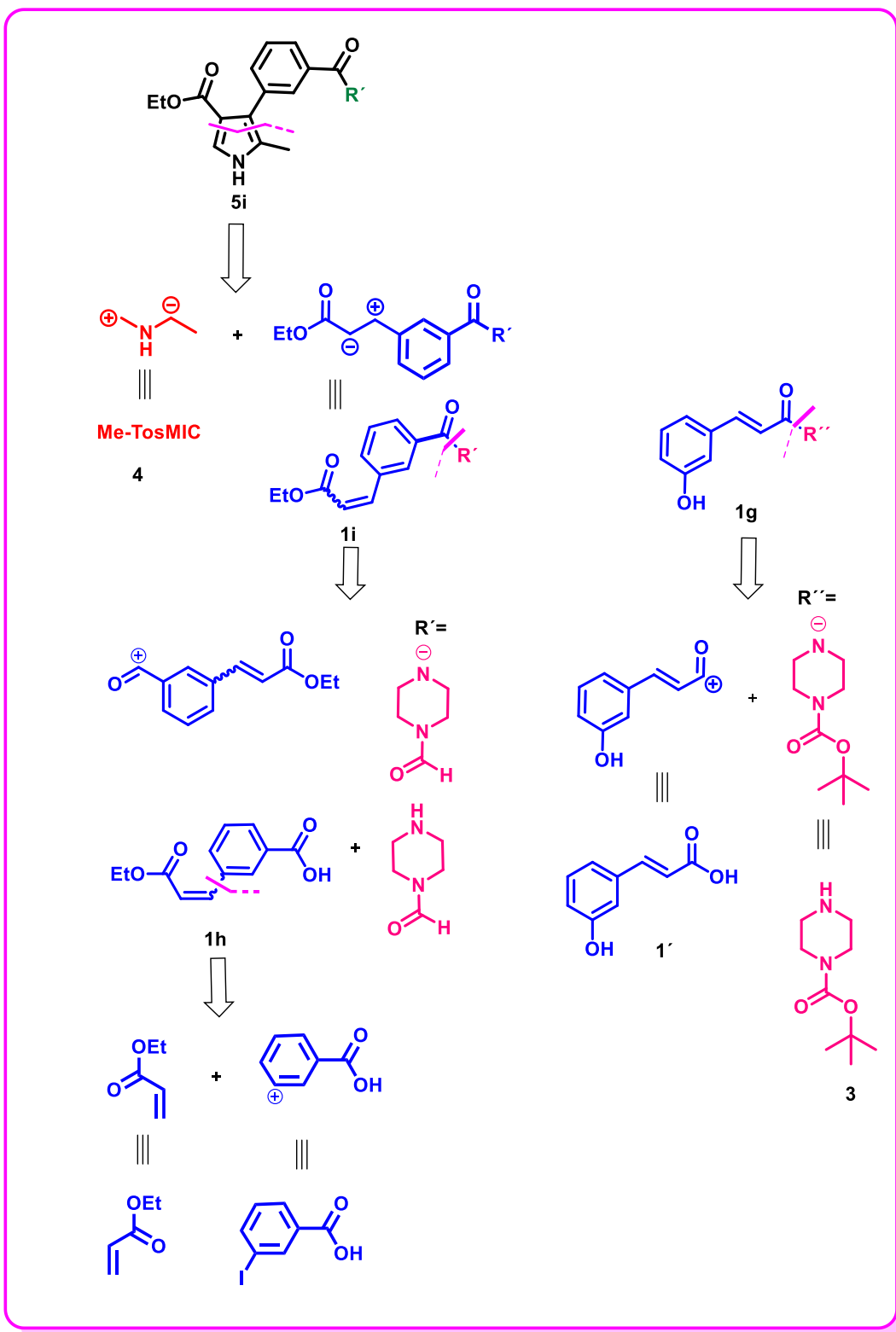
- Sintetizar los pirroles 3,4,5-trisustituídos **5a-5j**.
- Evaluar la actividad antituberculosis de los compuestos **1a-1i** y **5a-5j** sobre la cepa H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis*.
- Evaluar la influencia de los sustituyentes sobre la actividad antituberculosis.

## 8. ESQUEMA RETROSINTÉTICO



**Esquema 14.** Análisis retrosintético de la serie **5a-5h**.

El análisis retrosintético para la síntesis de los pirroles **5a-5i**, se presenta en el **Esquema 14** y el **Esquema 15** proponiendo su obtención a partir de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, los cuales pueden ser preparados a través de los aldehídos correspondientes mediante una reacción de olefinación. Finalmente, teniendo preparados los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados se utilizará la doble ligadura como aceptor de Michael permitiendo así acceder a los correspondientes pirroles.



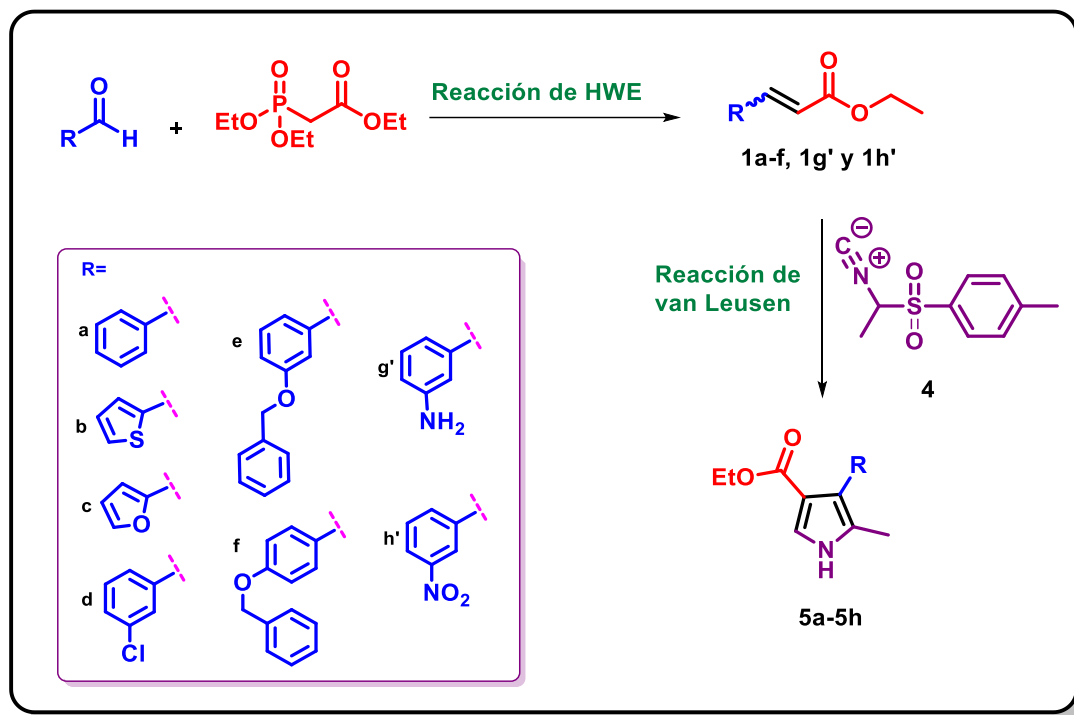
**Esquema 15.** Análisis retrosintético de los compuestos **5i**, **1h** y **1g**.



Para el caso del pirrol **5i**, el análisis retrosintético se planteó a través del éster  $\alpha,\beta$ -insaturado para posteriormente generar el pirrol. El grupo amida unido al éster será generado a través de un ácido carboxílico sustituido en la posición 3 del fenilo y esta materia prima será preparada por una reacción de acoplamiento C-C entre el acrilato de etilo y el ácido 3- yodobenzoico.

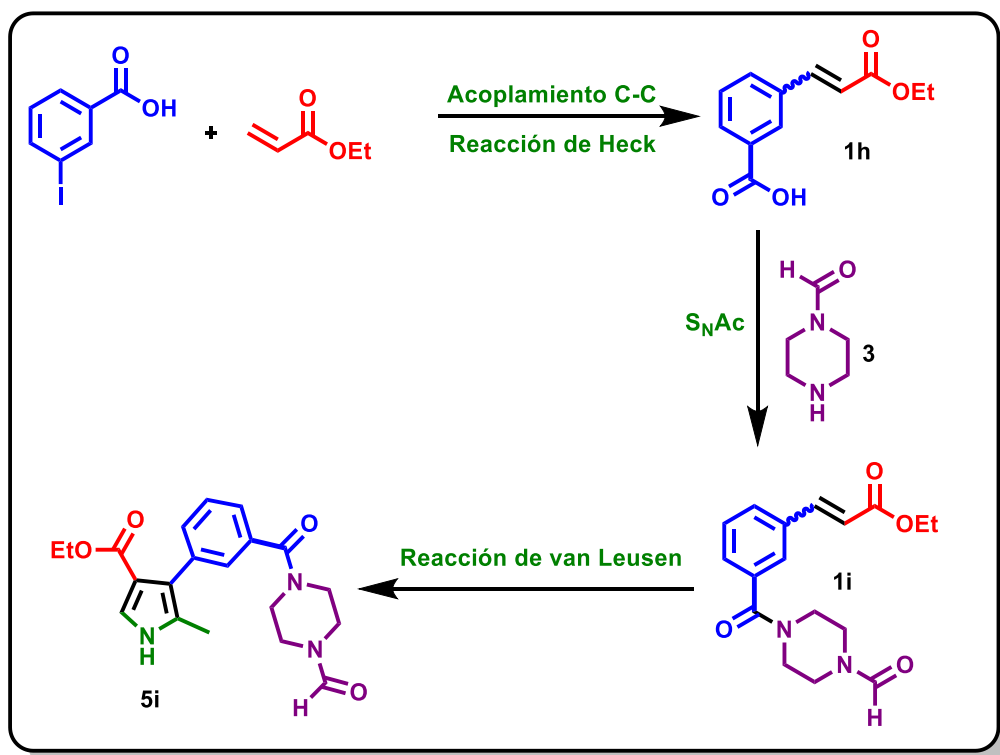
## 9. RUTA DE SÍNTESIS

La síntesis de los pirroles **5a-5i**, se realizó a través de dos rutas sintéticas. En el **Esquema 16** se muestra la ruta propuesta para la obtención de los compuestos **5a-5i**, la cual inicia con la preparación de los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados **1a-f** y **1g'** y **1h'** a través de un acoplamiento C-C partiendo de los aldehídos correspondientes para en la segunda etapa de síntesis formar el anillo de pirrol.



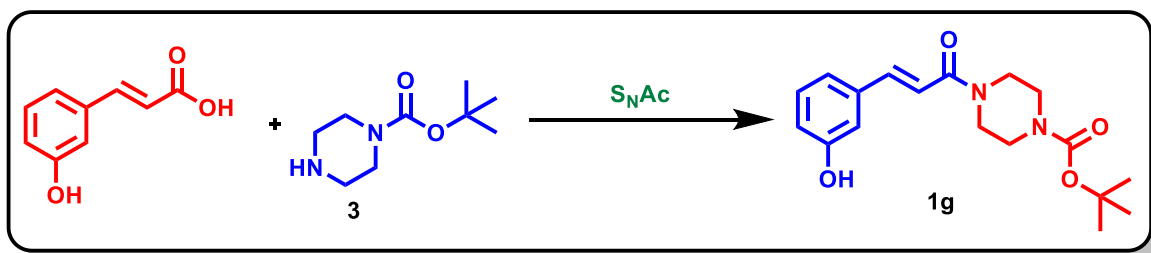
**Esquema 16.** Ruta sintética para obtener los compuestos **5a-5h**

En el **Esquema 17** se plantea la obtención del pirrol **5i** iniciando con un acoplamiento C-C, a partir de ácido 3-yodobenzoico y acrilato de etilo, la siguiente reacción propone la amidación del compuesto **1h** con la formil piperazina y finalmente se lleva a cabo la formación del pirrol.



**Esquema 17.** Ruta sintética para obtener el compuesto **5i**

La síntesis del compuesto **1g**, el cual se presenta en el **Esquema 18** se planteó a través de una sustitución nucleofílica acílica ( $S_NAc$ ) entre el ácido (*E*)-3-(3-hidroxifenil)acrílico y piperazin-1-carboxilato de terbutilo.



**Esquema 18.** Ruta para obtener el compuesto **1g**.

## 10. DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTITUBERCULOSIS

Los ensayos de actividad antituberculosis fueron realizados por la Dra. Mayra Silva Miranda y la Dra. Clara I. Espitia Pinzón, en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Los ensayos se llevaron a cabo en la cepa H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis* empleando el método de Resazurina, REMA (Resazurin Microtiter Assay) en placa.

La CMI se define como la mínima concentración de compuesto para que no ocurra el cambio de coloración de azul a rosa en el ensayo de REMA. La Concentración Inhibitoria media ( $CI_{50}$ ) que representa la citotoxicidad de los compuestos se determinó en células Vero, a través del ensayo colorimétrico MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio).<sup>47</sup> Teniendo los parámetros anteriores se calculó el índice de selectividad (SI) dividiendo el valor de  $CI_{50}$  entre el valor de CMI del compuesto respectivo; si el IS es  $>10$  se considera que el compuesto es selectivo.<sup>48</sup>

---

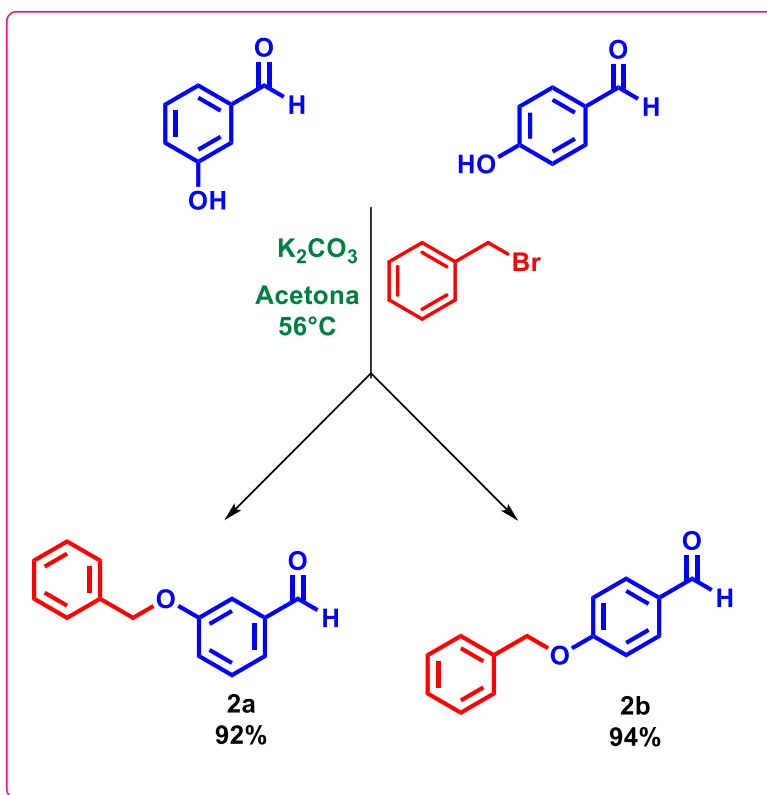
<sup>47</sup> Palomino, J.; Martín, A.; Cmacho, M.; Guerra, H.; Swings, A.; Portaels, F. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, 46, 2720-2722.

<sup>48</sup> Orme, I. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, 45, 1943–1946.

## 11. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 11.1. Síntesis de los aldehídos 2a y 2b

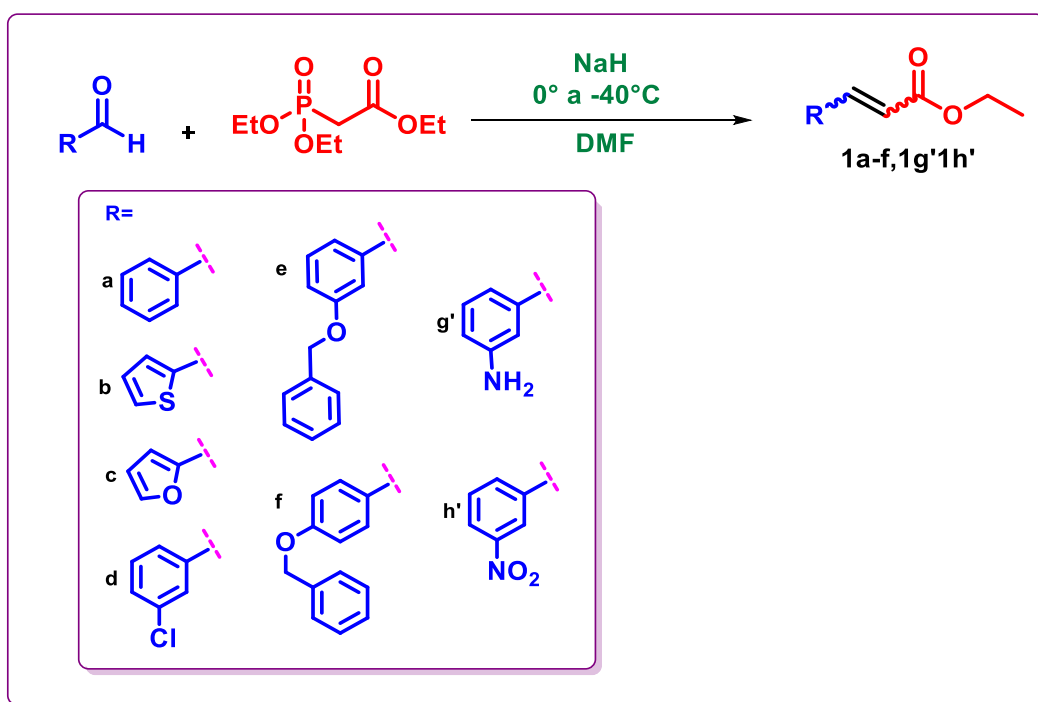
La preparación de las materias primas 3-(benciloxi)benzaldehído (**2a**) y 4-(benciloxi)benzaldehído (**2b**) se realizó mediante una reacción  $S_N2$ , específicamente la síntesis de éteres de Williamson, donde el fenol que presenta un  $pK_a$  de 7.62 puede ser fácilmente desprotonado haciendo uso de una base como el carbonato, formado el ión fenóxido este puede atacar al carbono bencílico y desplazar al bromo. Se partió de los respectivos reactivos 3-hidroxibenzaldehído y 4-hidroxibenzaldehído los cuales, fueron desprotonados con  $K_2CO_3$  como base que se suspendió previamente en acetona y se colocó a temperatura de reflujo durante 15 minutos para posteriormente agregar el aldehído asegurando así, la desprotonación del mismo. Posteriormente se agregó el bromuro de bencilo y la reacción tuvo una duración de 3 horas. Se obtuvieron las materias primas **2a** y **2b** en buenos rendimientos (**Esquema 19**).



**Esquema 19.** Ruta de síntesis para las materias primas **2a-b**.

## 11.2. Síntesis de los ésteres 1a-1f.

Los ésteres **1a-1f**, se prepararon a través de la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons,<sup>49</sup> Se utilizó como base NaH y se mantuvo a 0°C mientras se adicionaba el fosfonato de etilo disuelto en DMF, posteriormente la temperatura se llevó hasta -40°C y se prosiguió a adicionar el respectivo aldehído. Se dejó reaccionar durante 4 horas. Se logra observar que los grupos más aromáticos favorecen los mejores rendimientos, siendo el mejor rendimiento para el grupo fenilo **Tabla 1**.



**Esquema 20.** Ruta de síntesis de los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados **1a-1f, 1g', 1h'**.  
\*Los compuestos 1g' y 1h' fueron donados.<sup>50</sup>

<sup>49</sup> Boudreau, M.; Vederas, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 627-635

<sup>50</sup> Chávez-Santos, R. M.; Reyes-Gutiérrez, P. E.; Torres-Ochoa, R. O.; Ramírez-Apan, M. T.; Martínez, R. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 973-981.

**Tabla 1.** Rendimientos de los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados **1a-f**.

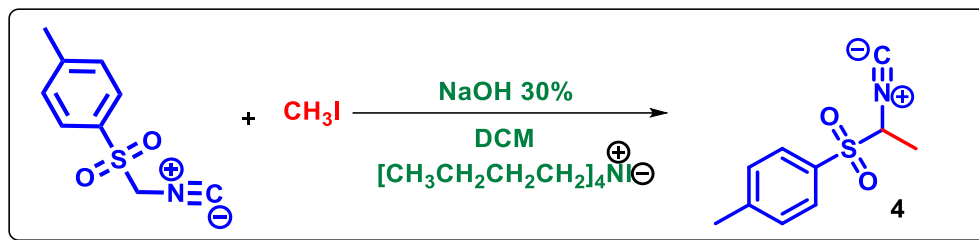
Compuesto	Tiempo de reacción (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
<b>1a</b>	4	-40	91
<b>1b</b>	4	-40	82
<b>1c</b>	4	-40	83
<b>1d</b>	4	-40	86
<b>1e</b>	4	-40	72
<b>1f</b>	4	-40	75

La reacción de HWE es una reacción estereoselectiva esto quiere decir que el producto será mayoritariamente uno de los dos estereoisómeros, para esta reacción se observó por RMN de protón el diastereoisómero *trans* en mayor proporción, es así como los ésteres **1a-f**, fueron obtenidos como mezcla de ambos isómeros en una relación *trans*:*cis* 2:1 de acuerdo al espectro. Para el siguiente paso de reacción no fue necesario separar la mezcla de isómeros debido a que la síntesis de los pirroles **5a-i** no se ve afectada por la estereoquímica del éster  $\alpha,\beta$ -insaturado.

### 11.3. Síntesis de 1-[(1-isocianometil)sulfonil]-4-metilbenceno (**4**) (Me-TosMIC)

Para la formación de los pirroles se sintetizó previamente el reactivo Me-TosMIC partiendo del producto comercial TosMIC, el cual fue sometido a una reacción de alquilación donde se realizaron diferentes ensayos, que implican la variación de la temperatura y los equivalentes del agente alquilante, en donde finalmente se concluyó que las condiciones óptimas son las que se muestran en el ensayo 3 de la **Tabla 2**, en estas condiciones se evitó el producto de dialquilación y se obtuvo el producto deseado en un 72% de rendimiento.

**Tabla 2.** Optimización de las condiciones de reacción para obtener **4**.



Ensayo	Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ )	Equivalentes $\text{CH}_3\text{I}$	Rendimiento (%)
1	3 – 5 $^{\circ}\text{C}$	3	51
2	3 – 5 $^{\circ}\text{C}$	4	65
<b>3</b>	<b>3 – 5<math>^{\circ}\text{C}</math></b>	<b>5</b>	<b>72</b>
4	5 – 10 $^{\circ}\text{C}$	3	48
5	5 – 10 $^{\circ}\text{C}$	4	60
6	5 – 10 $^{\circ}\text{C}$	5	66

Para obtener el mejor rendimiento de **4**, se disolvió en DCM el TosMIC y se adicionó el yoduro de tetrabutilamonio como agente de transferencia de fase, se fijó la temperatura entre 3 y 5  $^{\circ}\text{C}$ , posteriormente se agregó como base NaOH al 30%, seguido por el yoduro de metilo. La reacción tiene una duración de 3 horas.<sup>14</sup>

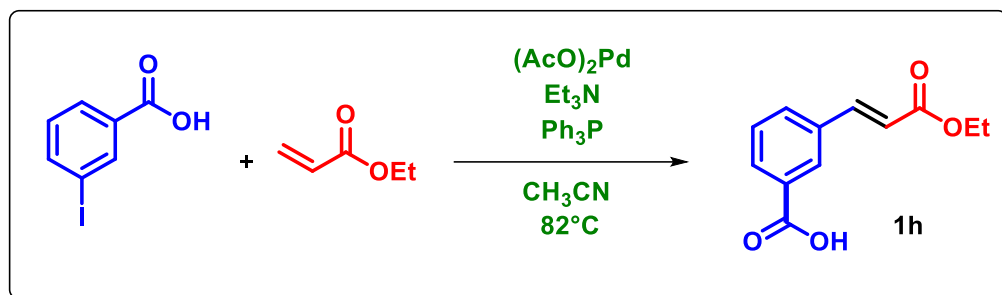
Cuidar la temperatura en esta reacción es imprescindible debido a que el producto **4** se descompone al ser manipulado a temperaturas mayores a los 5  $^{\circ}\text{C}$ , por lo que la purificación debe hacerse de forma inmediata, además de evaporar el disolvente a temperatura ambiente.

#### 11.4. Síntesis del ácido (*E*)-3-[2-etoxicarbonil-vinil]benzoico (**1h**)

La síntesis del compuesto **1h**, se realizó mediante las condiciones de reacción de Heck<sup>14</sup>, (**Esquema 21**) partiendo de acrilato de etilo y ácido 3-yodobenzoico, como catalizador se utilizó acetato de paladio en presencia de trifenilfosfina y trietilamina



como base la temperatura se mantuvo a 82°C durante 5 horas, la reacción se siguió por ccf analítica hexano:acetato de etilo 9:1. Se obtuvo un sólido ligeramente amarillo con un rendimiento del 65 %. Mediante RMN <sup>1</sup>H pudo determinarse que la configuración de la doble ligadura era *E*.



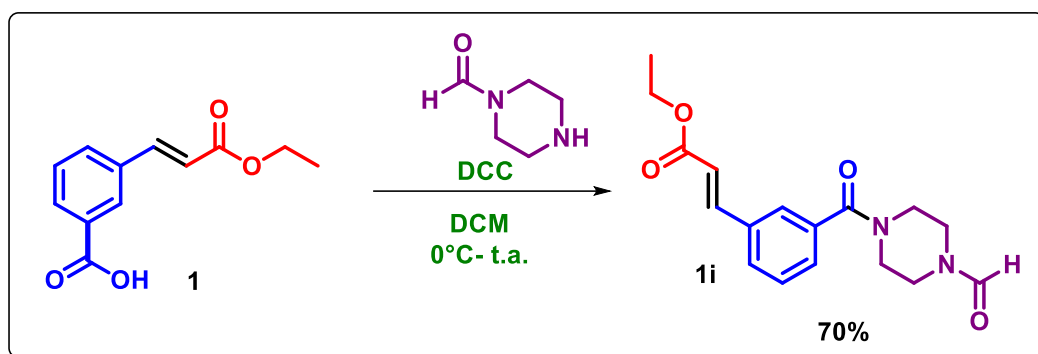
**Esquema 21.** Condiciones sintéticas del compuesto **1h**.

La regioselectividad de la reacción de Heck se encuentra gobernada por efectos estéricos ya que el acoplamiento ocurre sobre el carbono olefínico menos impedido estéricamente o con menos sustituyentes, siendo entonces una adición sobre el carbono terminal, generándose el alqueno disustituido y obteniéndose únicamente el compuesto trans.

### 11.5. Síntesis de (*E*)-3-[3-(4-formilpiperazin-1-carbonil)fenil]acrilato de etilo (**1i**)

La ruta que se siguió para obtener el compuesto **1i** fue a través de una  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ac}$  para formar el enlace amida. En primera instancia se consideró en usar como agente acoplante CDI, sin embargo con este reactivo no se logró obtener el producto, por lo cual se decidió cambiar de agente acoplante y usar DCC en DCM. El producto se obtuvo utilizando el compuesto **1h** como material de partida<sup>43</sup>, la reacción se mantuvo a una temperatura de 0°C hasta agregar la formilpiperazina y posteriormente se retiró el baño de hielo y se mantuvo a temperatura ambiente por 5 horas. Posteriormente se purificó el crudo mediante cromatografía en columna, accediendo al compuesto **1i** con un rendimiento del 70% **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Condiciones de reacción para obtener **1i**.



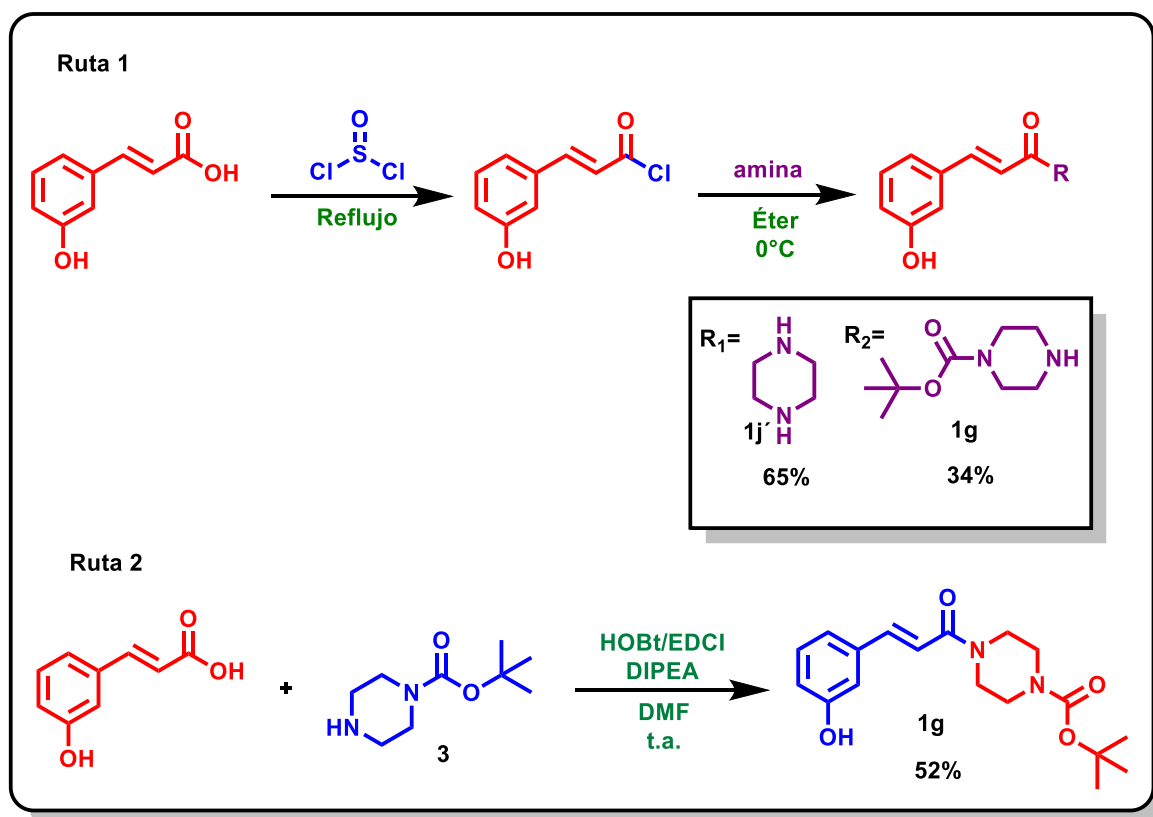
Experimento	Reactivo	Disolvente	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
1	CDI	DCM	4	t.a.	0
2	DCC	DCM	5	0 - t.a.	70

### 11.6. Síntesis de (*E*)-4-[3-(3-hidroxifenil)acriloil]piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**1g**)

La síntesis del compuesto **1g** se planteó en primera instancia como una modificación para mejorar la solubilidad del compuesto (*E*)-3-(3-hidroxifenil)-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (**1j'**) **Esquema 22** el cual, fue preparado con la finalidad de insertar el núcleo de piperazina en los pirroles finales y probar su actividad contra *Mycobacterium tuberculosis*. Al observar la casi nula solubilidad de este compuesto se optó por agregar el carboxilato de *ter*-butilo. Ambos compuestos fueron obtenidos mediante la **Ruta 1**<sup>51</sup> del **Esquema 22** a partir del ácido (*E*)-3-(3-hidroxifenil)acrilico, pasando por el cloruro de acilo y finalmente mediante una reacción S<sub>N</sub>Ac se desplazó el cloruro con la respectiva amina obteniendo rendimientos del 68% para **1j'** y 34% para el caso de **1g**.

<sup>51</sup> Khatkar, A.; Nanda, A.; Kumar, P.; Narasimhan, B. *Arab. J. Chem.* **2017**, *10*, S2870–S2880.

Debido a que el rendimiento obtenido mediante esta ruta fue bajo para **1g**, se replanteó la síntesis buscando también obtener el producto mediante una reacción *one pot* en lugar de tener que realizar dos etapas de reacción y así evitar el uso de cloruro de tionilo. De esta manera fue como se encontró en la literatura la metodología que se presenta en la **Ruta 2**,<sup>52</sup> en donde, a través de una S<sub>N</sub>Ac mediante el uso de los reactivos HOBt y EDCI, se accedió en un sólo paso de reacción al compuesto **1g** con un rendimiento de 52%.



**Esquema 22.** Rutas sintéticas para la obtención del compuesto **1g**.

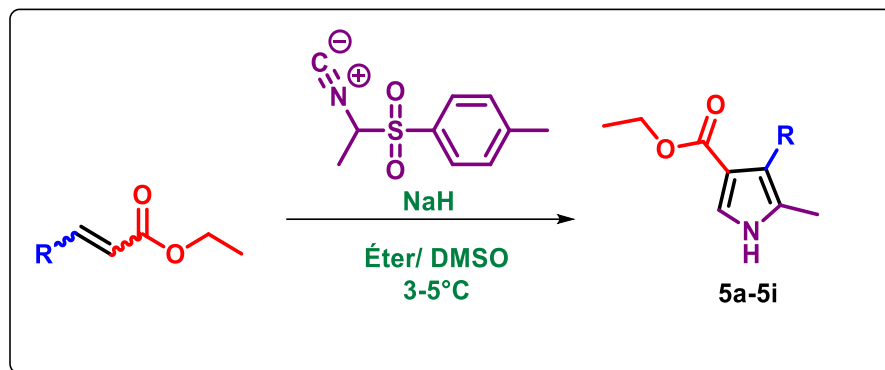
### 11.7. Síntesis de los pirroles 5a-5i

Los pirroles 3,4,5-trisustituídos fueron sintetizados mediante las condiciones de van Leusen.<sup>15</sup> Como se observa en la **Tabla 4**, mediante los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados **1a-1f**, **1i**, y las materia primas (*E*)-3-(3-aminofenil)acrilato de etilo **1g'**

<sup>52</sup> Jo, H.; Choi, M.; Sim, J.; Li, S.; Lee, Y. H.; Kim, Y.; Seo, S. Y.; Zhou, Y.; Lee, K.; Kim, W. J.; Hong, J. T.; Lee H.; Jung, J. K. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3374–3377.

y (*E*)-3-(3-nitrofenil)acrilato de etilo **1h'** en presencia de Me-TosMIC y NaH se obtuvieron los respectivos pirroles **5a-5i** en buenos rendimientos.

**Tabla 4.** Síntesis de pirroles **5a-5i**.



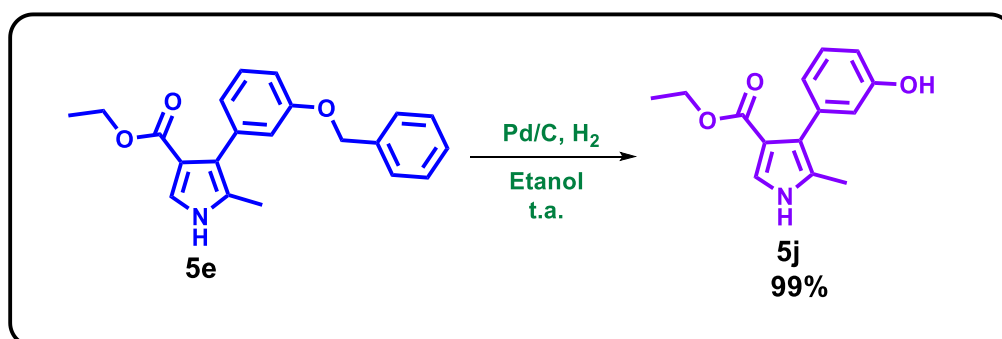
R	Rendimiento (%)	R	Rendimiento (%)	R	Rendimiento (%)
	99		90		87
	99				80
	99		92		88
	71				

El hacer uso de la síntesis de van Leusen facilitó la formación de pirroles los 3,4,5-trisustituídos evitando la sustitución en la posición 2 del pirrol, además de esto, se logró la obtención de los pirroles 3,4,5-trisustituídos en un solo paso y sin llevar a

cabo la dimetilación de las posiciones 2 y 5, gracias a que se llevó a cabo la metilación con antelación del reactivo TosMIC.

### 11.8. Síntesis de 4-(3-hidroxifenil)-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (5j)

El pirrol **5j** fue sintetizado a partir de la hidrogenación del compuesto **5e**, **Esquema 23**, para lo cual se optó por realizar una hidrogenación catalítica heterogénea utilizando Pd/C al 30% como catalizador. Se disolvió **5e** en etanol absoluto, se suspendió el catalizador y se trató con hidrógeno a 460 psi durante 90 minutos, obteniéndose el producto en buen rendimiento después del trabajo de la reacción.



**Esquema 23.** Condiciones de síntesis del compuesto **5j**.

### 11.9. Caracterización de los pirroles 5a-5j

Los pirroles **5a-5j** fueron caracterizados mediante el análisis de sus espectros de IR, RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y Espectrometría de masas. El espectro de infrarrojo de **5a**, **Figura 4**, nos muestra una señal angosta en 3259 cm<sup>-1</sup>, la cual se trata de la vibración característica N-H, de 2985-2856 cm<sup>-1</sup> podemos observar las vibraciones simétricas y asimétricas del grupo CH<sub>3</sub>, la banda de 3028 cm<sup>-1</sup> nos indica la presencia de un grupo aromático atribuido al sustituyente fenilo y en el área de 1900 cm<sup>-1</sup> a 1700 cm<sup>-1</sup> se ve confirmado con la aparición de los sobretonos aromáticos típicos de una monosustitución. Posteriormente se observa en 1665 cm<sup>-1</sup> una señal intensa y afilada la cual corresponde al grupo carbonilo del éster etílico, las bandas de 1493 cm<sup>-1</sup> a 1407 cm<sup>-1</sup> corresponden a la vibración asimétrica del grupo etilo unido al oxígeno del éster.

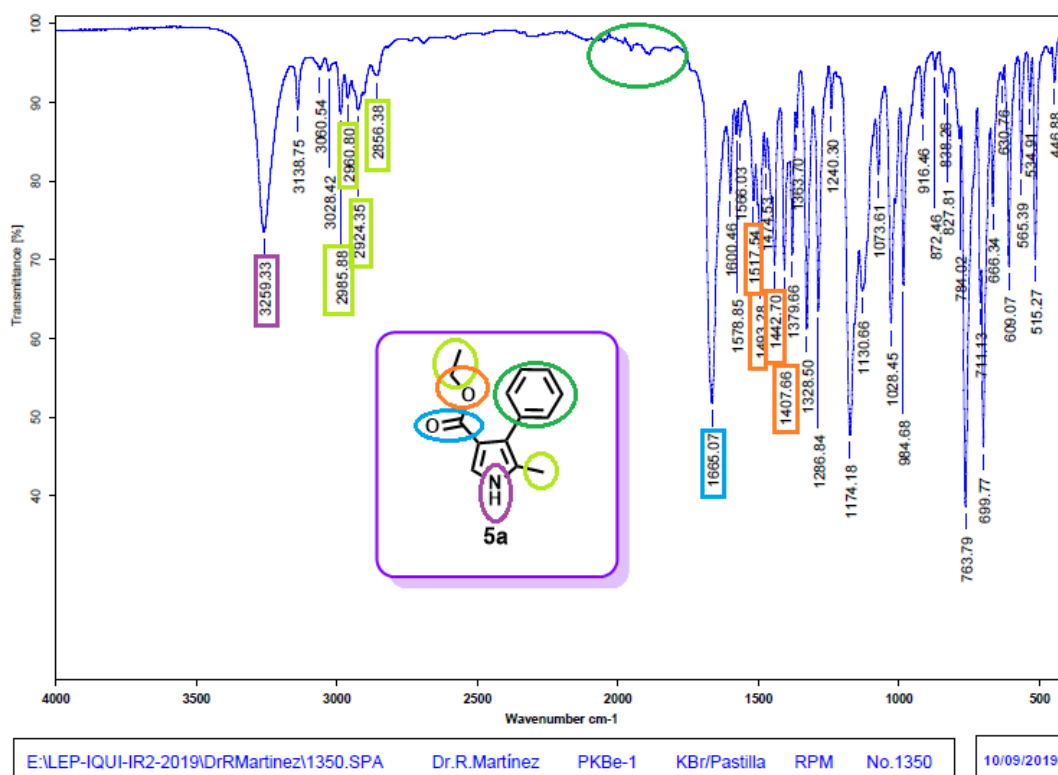
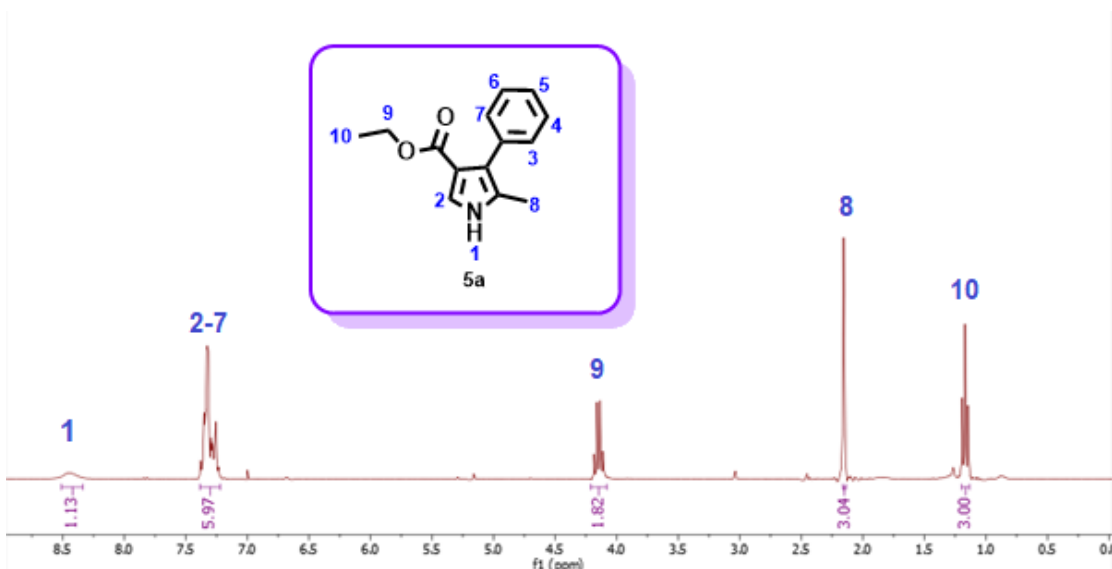


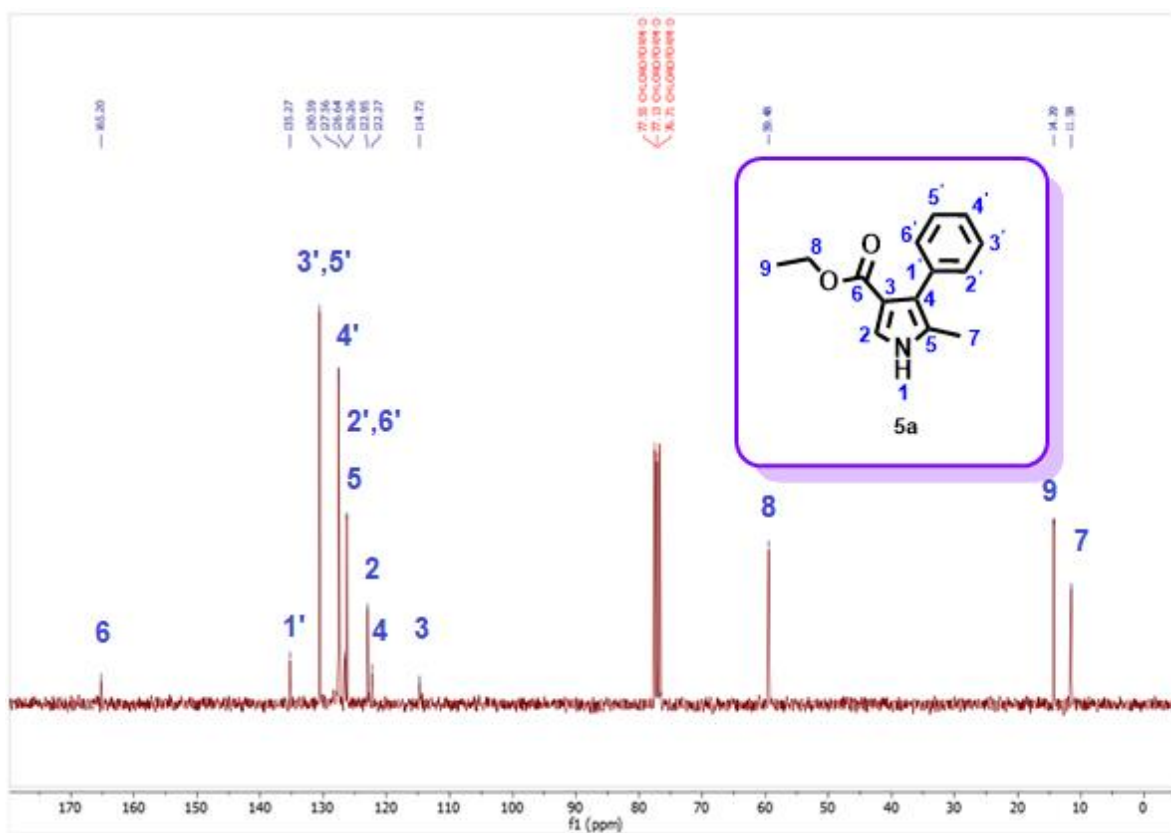
Figura 4. Espectro de IR de **5a**.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **5a**, **Figura 5**, podemos observar en 1.2 ppm un triplete que integra para 3 protones, señal que corresponde al metilo terminal del éster etílico, posteriormente observamos una señal simple en 2.2 ppm que integra para 3 protones la cual por desplazamiento corresponde al grupo metilo unido directamente al pirrol; en 4.2 ppm se observa un cuarteto que integra para 2 protones el cual corresponde al metileno unido al oxígeno; posteriormente en 7.4 ppm se observa una señal múltiple que integra para 5 protones característico de benceno monosustituído, por lo que esta señal se asigna al sustituyente fenilo unido al pirrol, finalmente, la señal de 8.4 ppm que integra para un protón, que por su desplazamiento y forma de señal simple ancha se asigna al hidrógeno que se encuentra unido al N del pirrol.



**Figura 5.** RMN <sup>1</sup>H de **5a** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

Para el caso de la RMN de <sup>13</sup>C, **Figura 6**, la asignación de los carbonos comienza con la señal a 11.3 ppm para el metilo unido directamente al pirrol, el carbono de 14.3 ppm fue asignado al carbono del metilo terminal del éster etílico. En 60.4 ppm aparece el carbono del metileno unido al oxígeno del éster, la señal de 114.7 ppm corresponde al C-4 del pirrol y su desplazamiento está mediado por su inmediación al carbonilo del éster, la señal de 122.2 ppm corresponde al C-3 del pirrol, debido a que este carbono se encuentra vecino al grupo fenilo. Las señales de 122.9 ppm y 126.2 ppm corresponde a los carbonos 5 y 2 del pirrol, respectivamente. Para el caso del sustituyente fenilo al encontrarse monosustituído únicamente observamos 3 señales ya que 2 de ellas son equivalentes; así tenemos para la posición *orto* 126.6 ppm, 127.6 ppm para la *meta* y finalmente la *para* se encuentra en 130.6 ppm, la señal de 135.3 ppm corresponde al carbono ipso del grupo fenilo el cual se encuentra unido directamente al pirrol. Por último, la señal en 165.2 ppm corresponde al carbono del grupo carbonilo.



**Figura 6.** RMN  $^{13}\text{C}$  de **5a** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

En el espectro de masas de la **Figura 7** podemos observar un  $[\text{M}+1]$  de 230 correspondiendo con el peso molecular esperado para el compuesto **5a** más una unidad de masa y un  $[\text{M}+2]$  de 231, en la **Figura 8** se observa que el análisis de masas exactas, el cual arroja un valor de 230.11, coincidiendo con la masa esperada para el compuesto **5a** más una unidad.



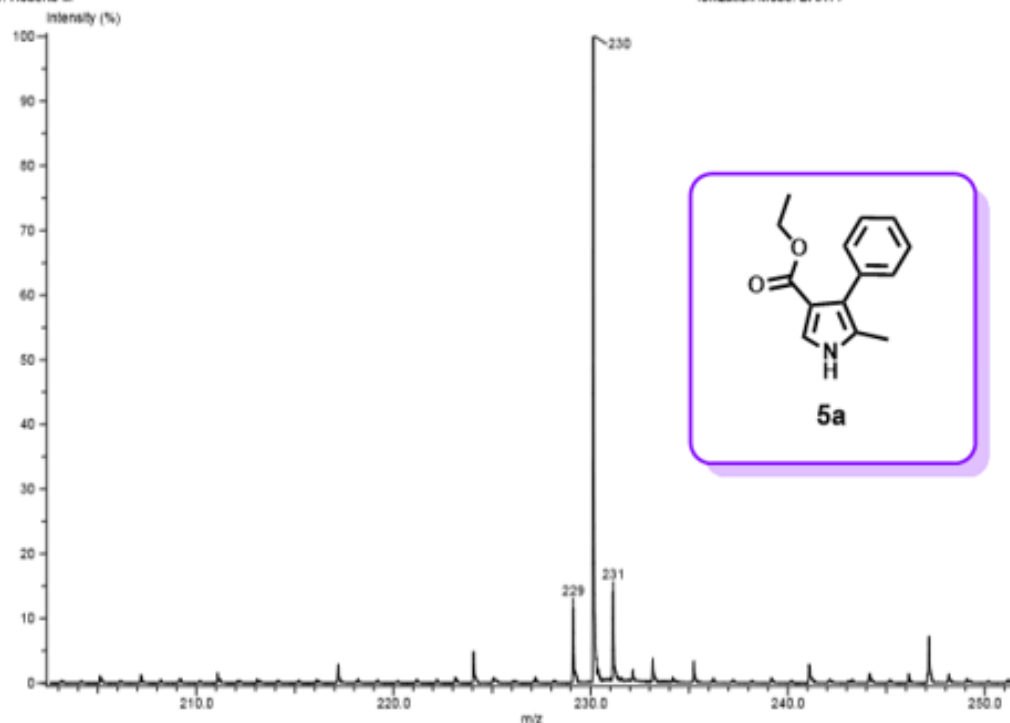


Figura 7. Espectro de masas de 5a por la técnica DART.

Data: u 3194

Sample Name: Dr. Roberto M/Rosa Ma Ch

Description:

Ionization Mode: ESI+

History: Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Acquired: 8/14/2019 1:48:44 PM

Operator: AccuTOF

Mass Calibration data: Cal\_Peg\_600

Created: 10/22/2019 3:22:23 PM

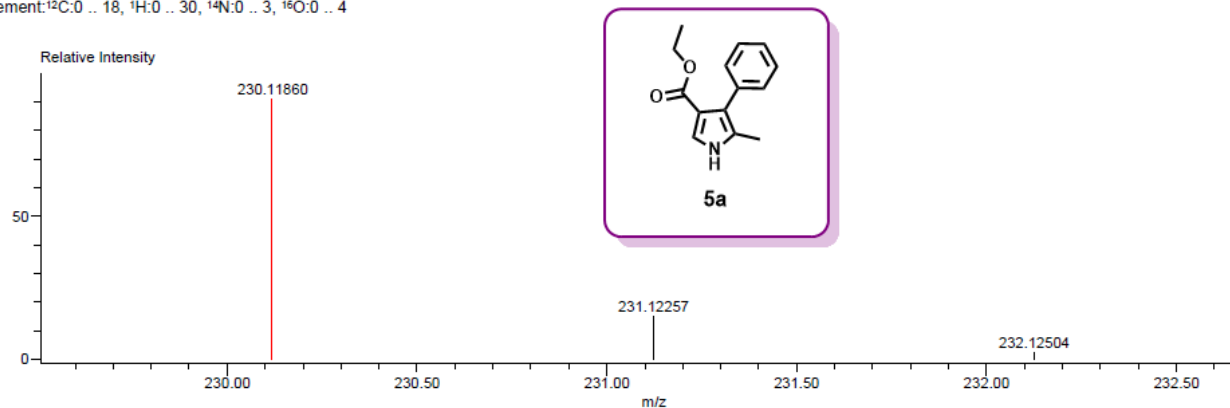
Created by: AccuTOF

Charge number: 1

Tolerance: 3.00(mmu)

Unsaturation Number: 0.0 .. 100.0 (Fraction: Both)

Element: <sup>12</sup>C: 0 .. 18, <sup>1</sup>H: 0 .. 30, <sup>14</sup>N: 0 .. 3, <sup>16</sup>O: 0 .. 4



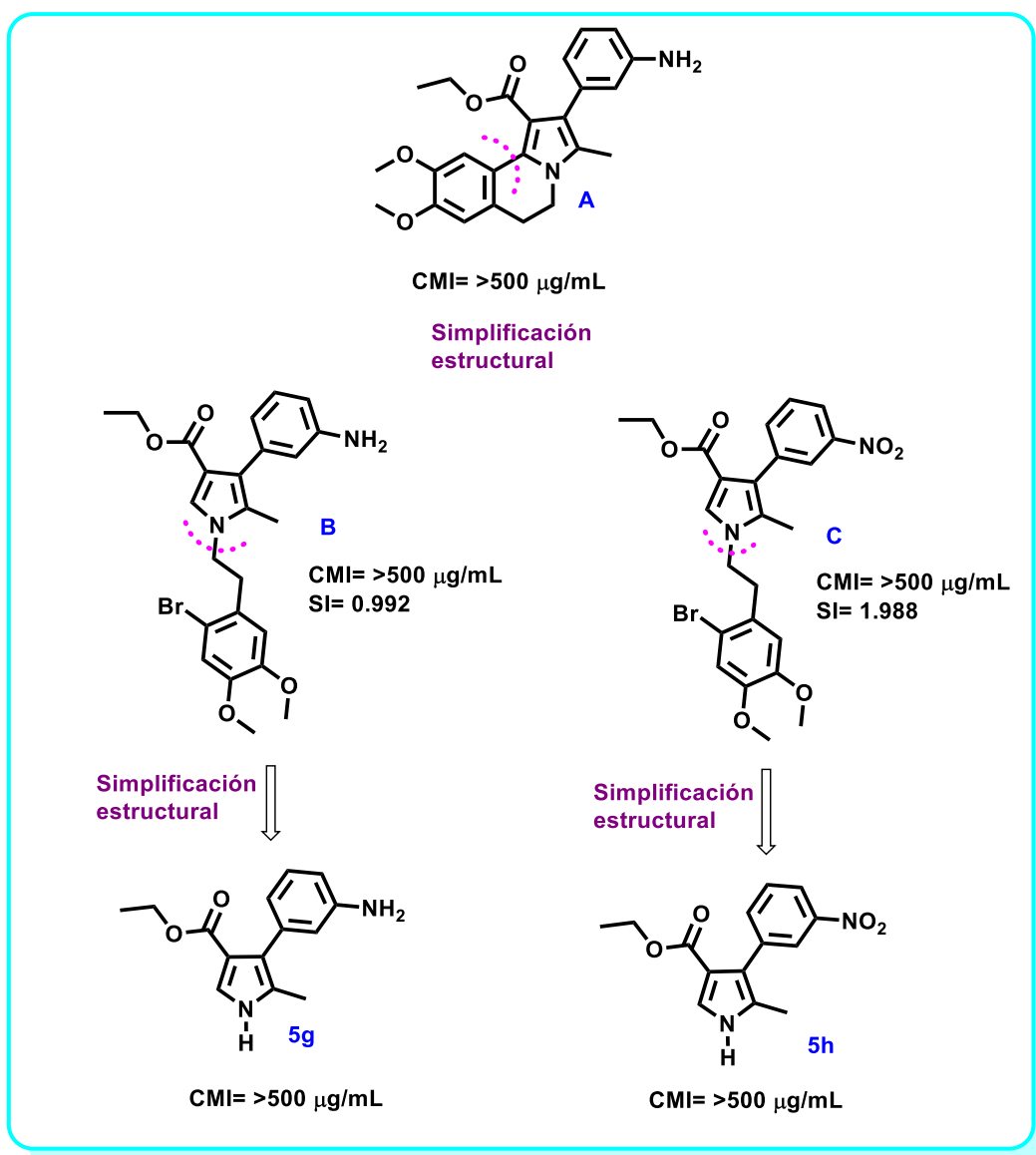
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
230.11860	136565.63	230.11810	0.50	2.15	<sup>12</sup> C <sub>14</sub> <sup>1</sup> H <sub>16</sub> <sup>14</sup> N <sub>1</sub> <sup>16</sup> O <sub>2</sub>	7.5

Figura 8. Espectro de masas de alta resolución de 5a.

## 11.10. Actividad antituberculosis

### 11.10.1. Efecto de la actividad antituberculosis como resultado de la simplificación estructural.

Se puede observar que derivado de la simplificación estructural del compuesto **A** y los pirroles tetrasustituídos **B** y **C**, **Esquema 24**, se obtuvieron los pirroles **5g** y **5h**,



**Esquema 24.** Simplificación estructural de **A** hasta llegar a **5g** y **5h**.

Sin embargo, ambos conservan el valor de CMI >500 µg/mL, por lo que su actividad no se ve afectada por la modificación estructural de los compuestos de partida, a pesar de diferenciarse ambos pirroles por la presencia de un grupo electrodonador y uno electroattractor.

### 11.10.2. Actividad antituberculosis en la serie de pirroles 3,4,5-trisustituídos 5a-5j.

Haciendo un análisis de los grupos funcionales sustituidos en los pirroles **5a-5j** podemos observar que la variación de los sustituyentes en el pirrol se da únicamente en la posición 4, manteniendo entonces fijos el grupo metilo en la posición 5 y el grupo carboxilo en la posición 3. Estos sustituyentes provienen del compuesto líder y de acuerdo con los reportes en la literatura representan al farmacóforo y se presume que pueden aumentar la actividad antituberculosis como se mencionó en los antecedentes, cabe resaltar que estos pirroles cumplen con algunos de los puntos en la lista de Schönherr<sup>30</sup> ya que el grupo metilo se encuentra sustituido sobre un anillo y también *orto* a un sustituyente voluminoso con libre rotación. Para el caso del sustituyente carboxilo existen también diferentes estudios los cuales comprueban que la presencia de este grupo afecta positivamente la actividad antituberculosis y la solubilidad que pueda tener la molécula a la cual se encuentra unido.<sup>53,54</sup> Los pirroles de esta serie cumplen con todas las reglas de Lipinski,<sup>28</sup> ya que todos presentan pesos moleculares menores a 500 uma, tienen un coeficiente de reparto octanol-agua (ver página 51) inferior a 5, ninguno presenta más de 5 grupos con capacidad de formar enlaces de hidrógeno, ni más de 10 grupos aceptores de enlaces de hidrógeno.

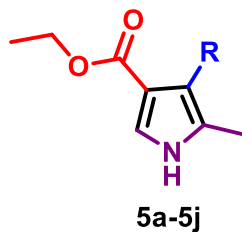
La actividad que presentan los pirroles **5a-5j** sobre la cepa H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis* pueden observarse en la **Tabla 5**, siendo **5e** el compuesto con mayor actividad antituberculosis e índice de selectividad más alto.

---

<sup>53</sup> Palos, I.; Luna-Herrera, J.; Lara-Ramírez, E.; Loera-Piedra, A.; Fernández-Ramírez, E.; Aguilera-Arreola, M. G.; Paz-González, A. D.; Monge, A.; Wan, B.; Frazblau, S.; Rivera, G. *Molecules*. **2018**, *23*, 1453- 1466.

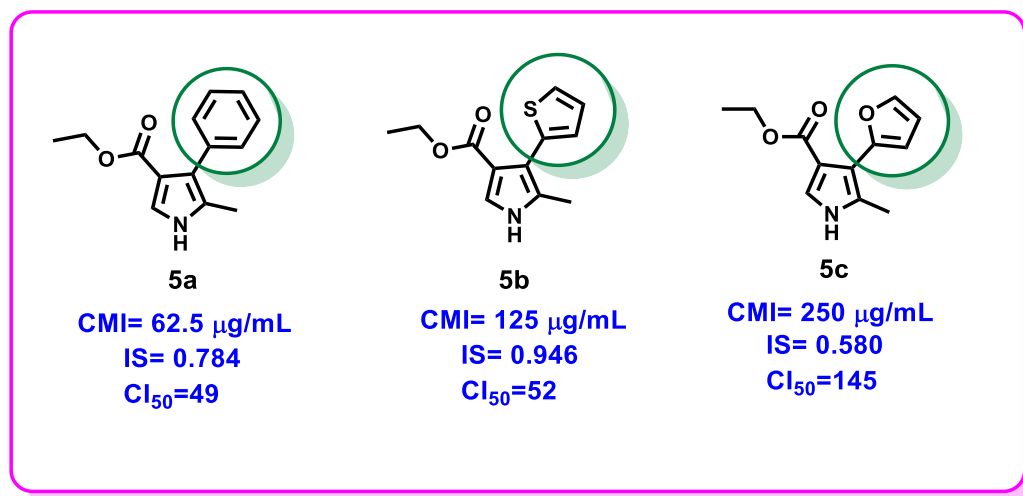
<sup>54</sup> Ragno, R.; Marshall, G. R.; Di-Santo, R.; Costi, R.; Massa S.; Rompei R.; Artico, M. *Bioorganic Med. Chem.* **2000**, *8*, 1423–1432.

**Tabla 5.** Actividad contra cepa H37Rv de *M.tuberculosis* de **5a-5j** y milogP.



Compuesto	R	CMI ( $\mu\text{g/mL}$ )	Cl <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	IS	miLogP
<b>5a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	62.5	49	0.784	2.93
<b>5b</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	125	52	0.416	2.72
<b>5c</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O-	250	145	0.580	2.08
<b>5d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-	500	290	0.230	3.59
<b>5e</b>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O-	31.25	192	6.144	4.56
<b>5f</b>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O-	>500	106	0.212	4.58
<b>5g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> N-	>500	659	1.318	1.99
<b>5h</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -	>500	233	0.467	2.87
<b>5i</b>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -	500	293	0.586	1.15
<b>5j</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O-	250	47	0.1908	2.43
<b>Rifampicina</b>	-----	0.06	>200	>16.666	4.01

### 11.10.3. Efecto en la actividad antituberculosis mediado por el cambio en aromaticidad del sustituyente en C-4 de los pirroles 5a-5c

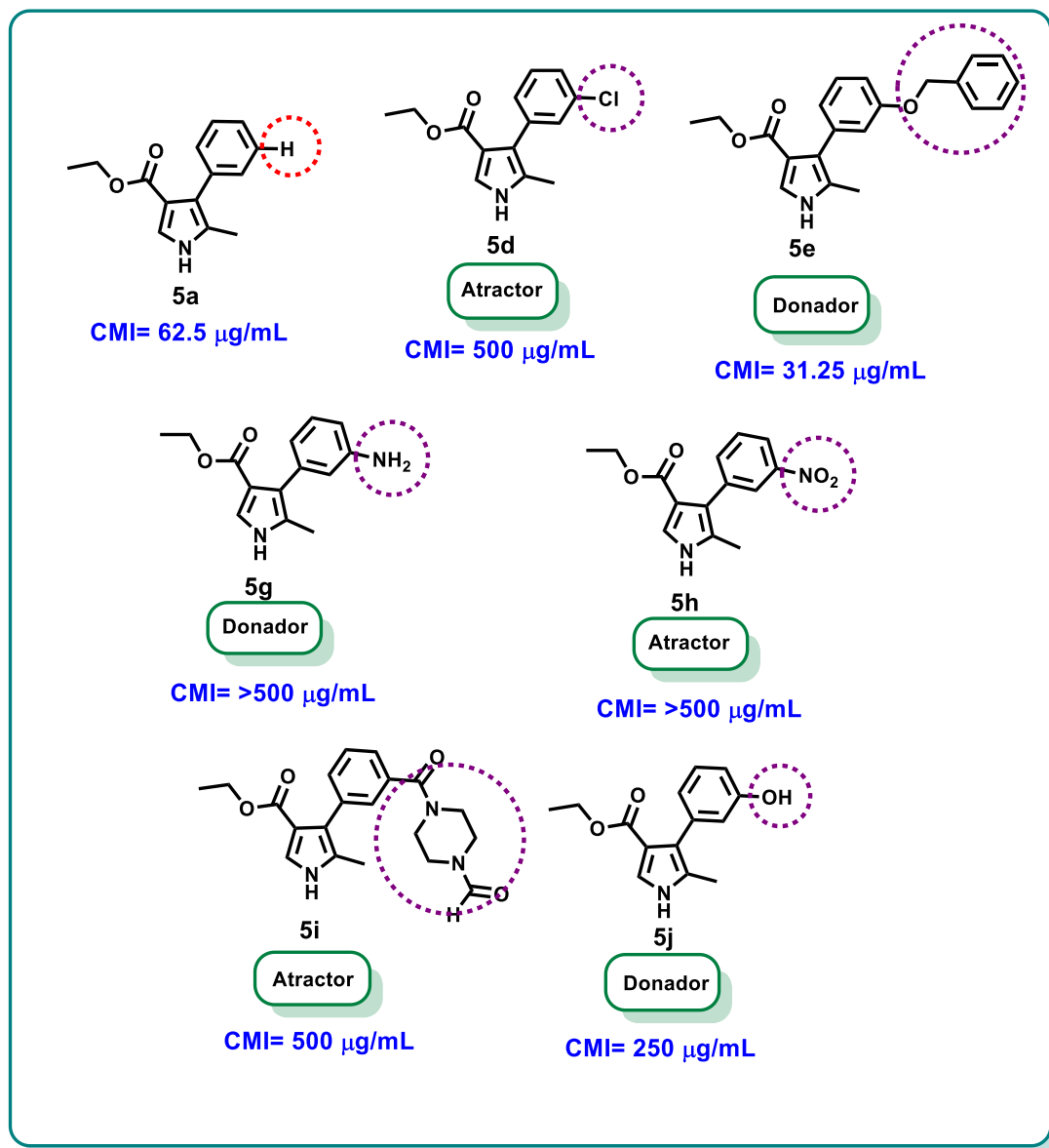


**Esquema 25.** CMI de los pirroles **5a-5c**.

Dentro de la serie de pirroles podemos observar un patrón definido al comparar los compuestos **5a-5c** en el **Esquema 25**, ya que la actividad antituberculosis de los compuestos **5a-5c** disminuye al igual que lo hace la aromaticidad del sustituyente en C-4, el índice de selectividad (IS) no presenta el mismo comportamiento mediado por la aromaticidad del sustituyente. Respecto a la toxicidad de las moléculas en este grupo, todos los compuestos tienen valores de Cl<sub>50</sub> menores que el fármaco Rifampicina, el cual se utiliza como punto de referencia, sin embargo, puede considerarse que todos presentan perfiles similares de toxicidad.

El compuesto **5a** se encuentra sustituido en la posición 4 por un grupo fenilo (el más aromático) y presenta una CMI de 62.5 µg/mL, una Cl<sub>50</sub> de 49 µg/mL siendo este el valor más bajo para este grupo y un índice de selectividad de 0.784, **5b** sustituido en C-4 por tiofen-2-il tiene una CMI de 125 µg/mL, una Cl<sub>50</sub> de 52 µg/mL y un índice de selectividad de 0.416 valor que resulta ser el más bajo del grupo. Finalmente, **5c** tiene el sustituyente menos aromático de los 3 presentados, furan-2-il, además se trata del compuesto menos activo con una CMI de 250 µg/mL, y un Cl<sub>50</sub> de 145 µg/mL lo que lo convierte en el menos tóxico del grupo.

#### 11.10.4. Efecto en la actividad antituberculosis mediado por el cambio de sustituyente en C-3 del fenilo.



**Esquema 26.** Pirroles con diferente sustituyente en la posición 3 del fenilo.

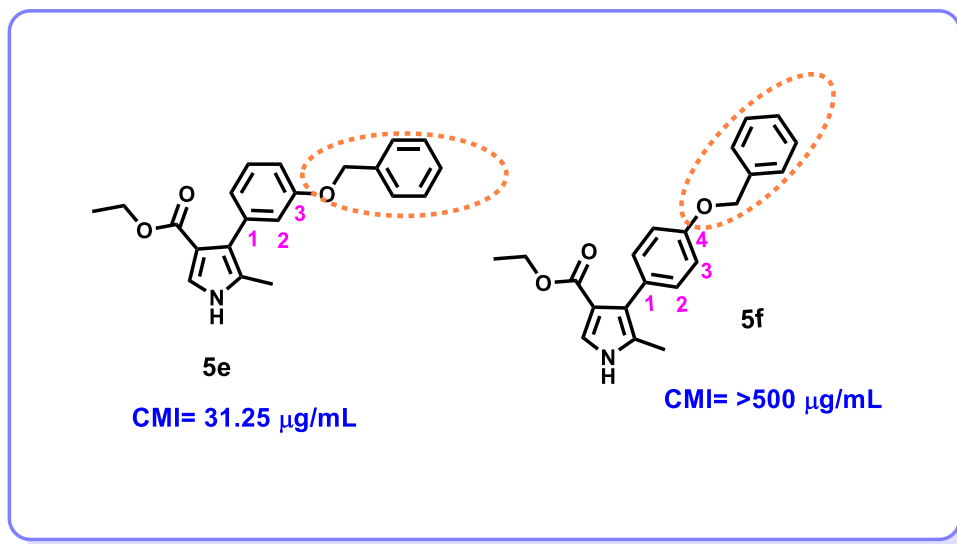
Se analizaron diferentes grupos electrodonadores y electroattractores unidos a la posición 3 del sustituyente fenilo como se observa en el **Esquema 26**. Estos pirroles (**5d-5j**) fueron comparados con el compuesto **5a** el cual no presenta sustitución sobre el fenilo.

Analizando los valores de CMI resalta el compuesto **5e** con una CMI de 31.25 µg/mL siendo este compuesto el que presenta mejor actividad antituberculosis para la serie completa **5a-5j**, además de presentar una  $CI_{50}$  de 192 µg/mL la cual se encuentra cercana a la Rifampicina, su índice de selectividad es de 6.144, siendo el más alto en la serie completa. El compuesto **5e** se encuentra sustituido en la posición 4 del pirrol por el grupo 3-(benziloxi)fenilo, el cual es un grupo electrodonador. Comparándolo con los otros compuestos sustituidos en C-3 del fenilo, la única variación que presenta **5e** es la presencia del grupo O-bencilo por lo que podemos inferir que este grupo es el que confiere la actividad a la molécula. Cuando este sustituyente se cambia por un grupo -OH disminuye la actividad del compuesto, sin embargo, no es tan baja como en el caso del sustituyente amino, lo cual nos permite inferir que los grupos donadores de enlaces de hidrógeno no favorecen la inhibición de la bacteria.

Al analizar los datos obtenidos por la variación del sustituyente sobre C-3 del fenilo, se observa que el compuesto no sustituido **5a** tiene una mejor actividad antituberculosis comparado con los compuestos sustituidos **5d**, **5g**, **5h** y **5i**, los cuales presentan todos valores de CMI de 500 µg/mL a pesar de estar sustituidos por grupos donadores o atractores de electrones, ninguno tiene actividad relevante contra *MTb*. por lo que se concluye la necesidad de la sustitución en C-3 del fenilo por un grupo O-bencilo.

#### **11.10.5. Efecto en la actividad antituberculosis mediado por el cambio en la posición del sustituyente O-bencilo.**

Para poder mapear mejor la influencia del sustituyente O-bencilo sobre la actividad antituberculosis, se realizó el cambio en la posición de la sustitución, se sintetizó **5f**, para hacer una comparación entre los pirroles **5e** y **5f** donde se resalta que la diferencia entre ambos compuestos es la presencia del grupo O-bencilo sobre el anillo de benceno en la posición 3 para **5e** y en la 4 para **5f**, **Esquema 27**.



**Esquema 27.** Posición de sustitución de o-bencilo en **5e** y **5f**.

Los valores de CMI demuestran que cambiando el sustituyente O-bencilo de la posición 3 a la 4, la actividad disminuye drásticamente de una CMI de 31.25 µg/mL a >500 µg/mL, con lo que se comprueba la importancia de la sustitución en la posición *meta* del fenilo.

#### 11.10.6 Análisis de milogP para los compuestos 5a-5j

En la última columna de la **Tabla 5** se enlistan los valores de miLogP de los pirroles **5a-5j**. miLogP es el coeficiente de partición Octanol-agua logP calculado a través del sitio web molinspiration, su método de predicción miLogP2.2-Noviembre 2005 está basado en contribuciones de grupo. log P es usado en el diseño racional de fármacos como una medida de la hidrofobicidad de una molécula, efectos de hidrofobicidad en absorción de fármacos, bioviabilidad, interacciones hidrofóbicas fármaco receptor, metabolismo de moléculas, así como toxicidad.<sup>55</sup> Analizando los resultados de milogP para la serie de pirroles, se puede resaltar que la actividad antituberculosis aumenta conforme aumenta el valor de milogP a excepción de **5d** y **5f**, los cuales presentan sustitución de un cloro en la posición

<sup>55</sup> molinspiration. (21 de Octubre de 2019). Obtenido de <https://www.molinspiration.com/services/logp.html>



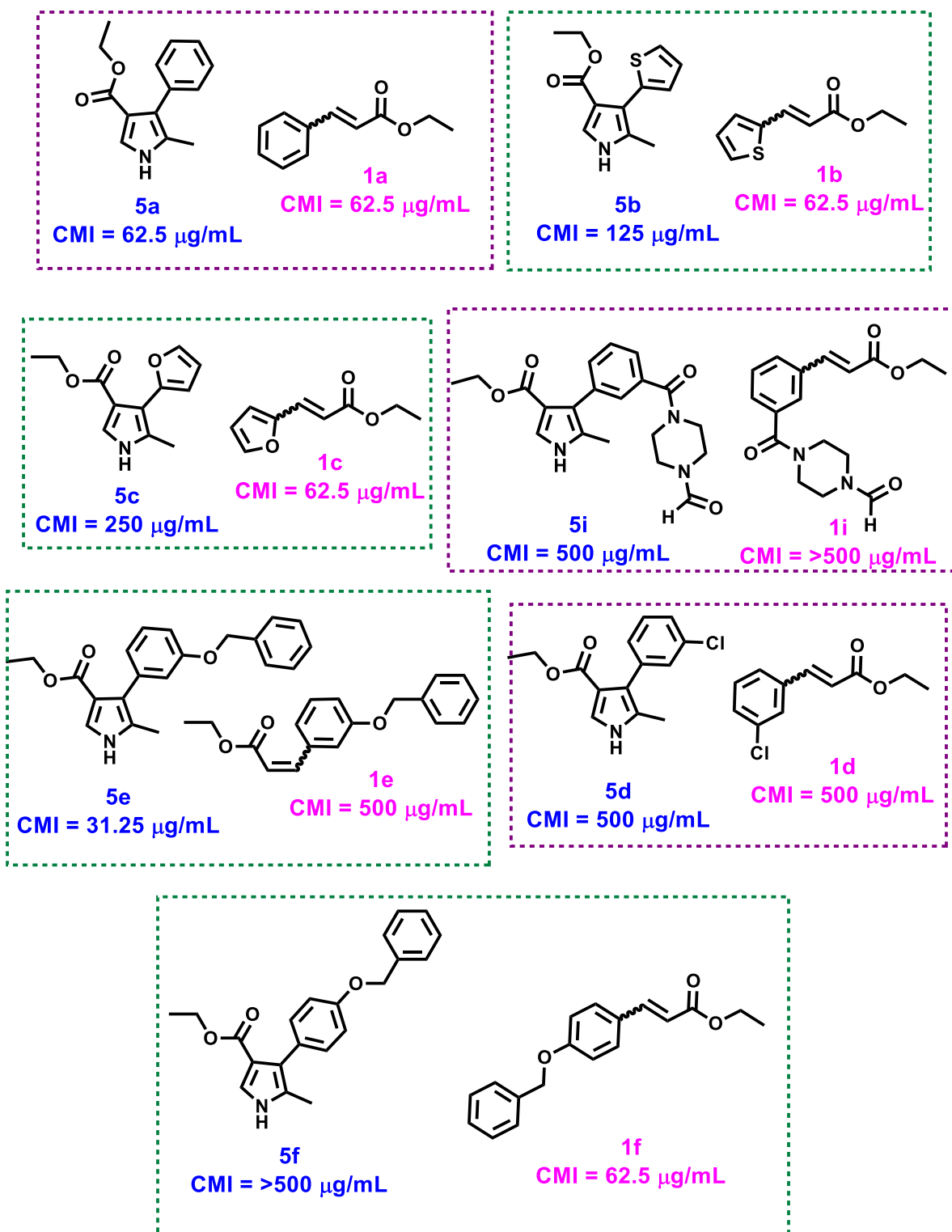
*meta* del fenilo y *O*-bencilo en la posición *para* del fenilo, respectivamente. De la excepción de **5f** puede deducirse que a pesar de que una molécula tenga valores de hidrofobicidad altos (4.58), lo que le permitirá una mejor difusión a través de *MTb*, el cambio del sustituyente *O*-bencilo de la posición 3 a la 4, es más importante para mantener la actividad antituberculosis.

### 11.10.7 Actividad antituberculosis de los intermediarios 1a-1i

**Tabla 6.** Actividad contra cepa H37Rv de *M.tuberculosis* de **1a-1i** y milogP.

Compuesto	R	CMI ( $\mu\text{g/mL}$ )	Cl <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	IS	miLogP
<b>1a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	62.5	13.25	0.212	2.90
<b>1b</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S-	62.5	22.75	0.364	2.62
<b>1c</b>	C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> O-	62.5	24.31	0.389	1.98
<b>1d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-	500	100	0.2	3.56
<b>1e</b>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O-	500	-----	----	4.55
<b>1f</b>	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O-	62.5	23.5	0.376	4.55
<b>1g</b>	-----	250	109	0.436	2.44
<b>1h</b>	-----	500	-----	----	2.79
<b>1i</b>	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -	>500	-----	----	1.12
<b>Rifampicina</b>	-----	0.06	>200	>16.666	4.01

La decisión de probar los intermediarios **1a-1i**, los cuales son ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, se derivó de la existencia de reportes sobre la actividad biológica y hasta antituberculosis de este tipo de compuestos.<sup>9,10,11,12</sup> Los resultados de las pruebas contra *MTb* se resumen en la **Tabla 6**. El efecto del núcleo de pirrol en la actividad atituberculosis puede observarse al comparar el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado con su respectivo pirrol 3,4,5-trisustituído, **Esquema 28**.



**Esquema 28.** Comparación de actividad antituberculosis entre pirroles y ésteres.

Se puede observar que entre **1a** y **5a** el valor de CMI es el mismo, el índice de selectividad es menor para **1a**, la hidrofobicidad es muy parecida en ambos

compuestos. **1b** en cambio presenta un valor de CMI menor que el pirrol **5b** a pesar de presentar un SI menor, al igual que la hidrofobicidad. **1c** igualmente presenta una menor actividad que el pirrol **5c**, y puede resaltarse que los ésteres **1a**, **1b** y **1c** presentan el mismo valor de CMI contra *MTb*. **1d** en cambio mantiene su valor de CMI en ambos compuestos tanto el pirrol como el éster, se considera que ninguno de los dos compuestos presenta actividad contra *MTb*.

**5e** es el pirrol que presenta la mejor actividad contra *MTb* sin embargo, el éster **1e** no presenta actividad, lo que hace evidente la necesidad del anillo de pirrol para mantener la actividad antituberculosis. Comparando **1f** y **5f** también se observa una diferencia muy notoria ya que **5f** no presenta actividad; en cambio **1f** tiene una CMI de 62.5 µg/mL, la misma que presentan **1a**, **1b** y **1c**, finalmente para el caso de **1i** y su respectivo pirrol **5i**, podemos notar que ninguno presenta actividad contra *MTb*, lo cual puede estar relacionado con su baja hidrofobicidad y solubilidad. El compuesto **1h** no presenta actividad contra *MTb* y finalmente para el caso de **1g** la actividad es muy baja con una CMI de 250 µg/mL.

De manera general para la serie **1a-1i**, la aromaticidad del sustituyente unido al acrilato de etilo, así como la presencia del sustituyente 3-benciloxi en el fenilo favorecen el aumento de la actividad antituberculosis, los grupos electroattractores unidos al fenilo disminuyen la actividad antituberculosis de manera notoria así como los grupos que pueden formar enlaces de hidrógeno.

Se propone que el mecanismo de inhibición entre los pirroles **5a-5f** y **5i** y sus intermediarios los ésteres **1a-1f** y **1i** deben seguir rutas distintas, ya que no presentan un mismo patrón en valores de actividad.

## 12 CONCLUSIONES

Se sintetizaron los pirroles **5a-5j** en 2, 3 o 4 pasos de reacción respectivamente, mediante una síntesis convergente, obteniendo rendimientos globales de 33 - 64%.

Respecto a la evaluación de la actividad antituberculosis sobre la cepa H37Rv de *M. tuberculosis* de los compuestos **5a-5c**, nos permiten concluir que la actividad se ve favorecida por la aromaticidad del sustituyente en posición 4 del pirrol. El mismo comportamiento se presentó con los ésteres **1a,1b,1c** y **1f**.

Se logró obtener el compuesto **5e** como un hit, ya que se trata de una molécula moderadamente activa contra *MTb* presentando una CMI de 31.25 µg/mL y se demostró la necesidad del sustituyente 3-(benziloxi)fenilo para mantener este valor de actividad antituberculosis. Este compuesto puede ser susceptible de modificaciones para llegar a obtener un buen líder.

## 13 SECCIÓN EXPERIMENTAL

### Consideraciones generales

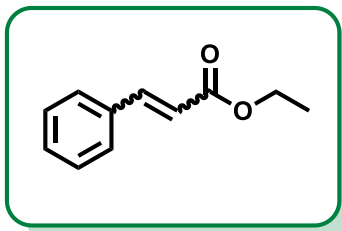
Los puntos de fusión fueron determinados en capilares abiertos empleando un aparato Mel-Temp II y son informados en °C. Los espectros de infrarrojo (IR) fueron obtenidos en un espectrómetro FTIR Tensor 27 Bruker con el método de pastilla de KBr. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN  $^1\text{H}$ ) fueron adquiridos en un espectrómetro Eclipse 300 MHz JEOL utilizando cloroformo ( $\text{CDCl}_3$ ) y dimetilsulfóxido hexadeuterado ( $\text{DMSO-}d_6$ ) como disolventes, y los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) se adquirieron a 75 MHz en el mismo equipo, usando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna ( $\delta = 0$  ppm). Los desplazamientos químicos se indican en partes por millón (ppm). Los acoplamientos protón-protón se abrevian de la manera siguiente: s, señal simple; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; m, múltiple. Las constantes de acoplamiento (J) se describen en Hertz (Hz). Los espectros de masas fueron obtenidos en los espectrómetros JEOL JMS-T100LC, JEOL JMS AX-505 HA y JEOL SX 102 A, haciendo uso de las técnicas de: análisis directo en tiempo real (DART), bombardeo por átomos rápidos (FAB+) e impacto electrónico (EI). Todas las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina (CCF), usando cromatofolios con indicador fluorescente a 254 nm y para su visualización se utilizó una lámpara de luz ultravioleta (SPECTROLINE MODEL ENF-260C) o fueron reveladas con disolución etanólica de *p*-anisaldehído o vainillina. La purificación de las mezclas de reacción se realizó por cromatografía en columna de gel de sílice de 60 (0.040-0.060 mm, malla 230-400 ASTM) marca Macherey-Nagel GmbH & Co, y como fase móvil mezclas de hexano: acetato de etilo 8:2, con aumento gradual de la polaridad. Todos los disolventes fueron tratados para eliminar las trazas de humedad y destilados bajo atmósfera inerte. El éter etílico se secó usando sodio metálico y benzofenona como indicador. Los disolventes dicloro metano (DCM), acetonitrilo (MeCN) y dimetilsulfóxido (DMSO) se trataron con  $\text{CaH}_2$ . La DMF con sulfato de magnesio.

## Procedimiento experimental

### Procedimiento general para la obtención de los ésteres (**1a-f**)

A un matraz de fondo redondo de dos bocas, provisto de un agitador magnético, se agregó NaH (5.33 mmol) y 20 mL de DMF seco, la disolución se enfrió a 0°C, en atmósfera inerte y agitación, durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió lentamente, trietilfosfoacetato de etilo (5.69 mmol) y se agitó 45 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar -40°C (baño de acetona) e inmediatamente se adicionó, lentamente, el respectivo benzaldehído en disolución (1 g en 10 mL de DMF). La mezcla de reacción se dejó por 4 horas y a continuación se le agregaron, lentamente, 30 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3 X 30 mL). La fase orgánica se trató sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. Se purificó el compuesto mediante cromatografía en columna de sílica gel (hexano-AcOEt, 8:2).

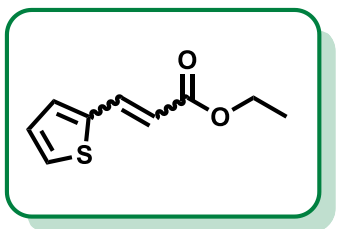
### Cinamato de etilo (**1a**)



7.70 (d, 1 H).<sup>14</sup>

9.4 mmol (1 g) de benzaldehído, 7.53 mmol de trietilfosfoacetato (1.74 g) dieron 1.49 g de **1a** (91 % de rendimiento, mezcla E/Z), aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.35 (t, 3 H), 4.27 (c, 2 H), 6.45 (d, 1 H), 7.40-7.38 (m, 3 H), 7.55-7.52 (m, 2 H),

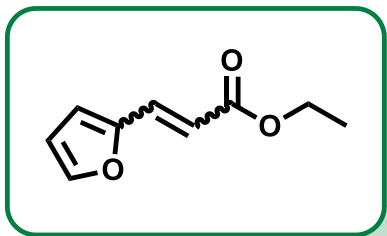
### 3-(Tiofen-2-il)acrilato de etilo (**1b**)



1H).<sup>14</sup>

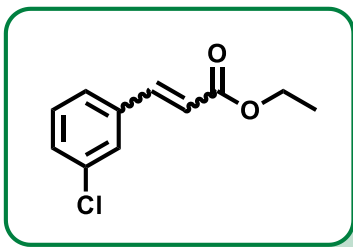
8.91 mmol (1 g) de tiofen-2-carbaldehído, 7.13 mmol de trietilfosfoacetato (1.59 g) dieron 1.32 g de **1b** (82 % de rendimiento, mezcla E/Z), aceite café. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.33 (t, 3H), 4.25 (c, 2H), 6.24 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.79 (d,

### 3-(Furan-2-il)acrilato de etilo (**1c**)



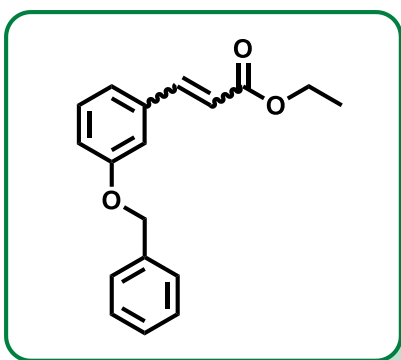
10.4 mmol (1 g) de furan-2-carbaldehído, 8.32 mmol de trietilfosfoacetato (1.86 g) dieron 1.43 g de **1c** (83 % de rendimiento, mezcla E/Z), aceite naranja. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.32 (t, 3 H), 4.25 (c, 2 H), 6.32 (d, 1 H), 6.48-6.46 (m, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.48 (s, 1 H).<sup>15</sup>

### 3-(3-Clorofenil)acrilato de etilo (**1d**)



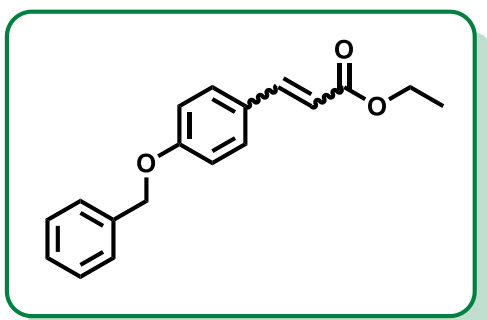
7.11 mmol (1 g) de 3-clorobenzaldehído, 5.69 mmol de trietilfosfoacetato (1.27 g) dieron 1.28 g de **1d** (86 % de rendimiento, mezcla E/Z), aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.34 (t, 3 H), 4.27 (c, 2 H), 6.43 (d, 1 H), 7.4-7.37 (m, 2 H), 7.54-7.51 (m, 2 H), 7.69 (d, 1 H).<sup>14</sup>

### 3-(3-(Benciloxi)fenil)acrilato de etilo (**1e**)



4.7 mmol (1 g) de 3-(benciloxi)benzaldehído (**2a**), 3.76 mmol de trietilfosfoacetato (0.84 g) dieron 0.957 g de **1e** (72 % de rendimiento, mezcla E/Z), aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.33 (t, 3H), 4.26 (c, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.40 (d, 1H), 6.99 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.45-7.36 (2m, 2H), 7.64 (d, 1H).<sup>15</sup>

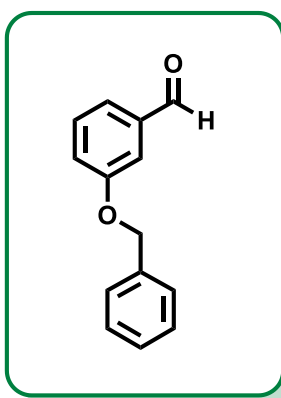
### 3-(4-(Benciloxi)fenil)acrilato de etilo (**1f**)



7.50-7.35 (m, 7H), 7.64 (d, 1H).<sup>56</sup>

4.7 mmol (1 g) del 4-(benciloxi)benzaldehído (**2b**), 3.76 mmol de trietilfosfoacetato (0.84 g) dieron 0.997 g de **1f** (75 % de rendimiento, mezcla E/Z), aceite amarillo. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.34 (t, 3H), 4.26 (c, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.99 (d, 1H),

### 3-(Benciloxi)benzaldehído (**2a**)



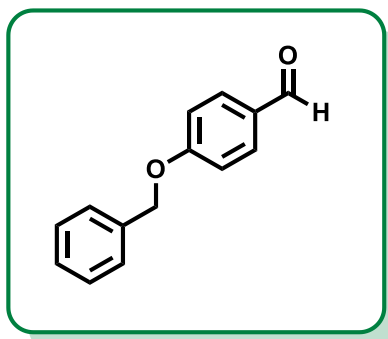
A un matraz redondo de dos bocas se agregó 1 g (7.25 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 10 mL de acetona. La disolución se calentó a reflujo y después se le agregó, gota a gota, 1.140 g (8.18 mmol) de 3-hidroxibenzaldehído (disueltos en 10 mL de acetona). La mezcla de reacción se dejó reaccionar por 15 minutos y posteriormente se agregó, lentamente, 2.087 g (12.28 mmol) de bromuro de bencilo y se mantuvo la reacción bajo calentamiento a temperatura de reflujo por 3 horas más; al término de este tiempo se adicionó lentamente, 30 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3 x 40 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: AcOEt, 8:2), lo que permitió obtener 1.63 g de **2a** como aceite café pálido (94% de rendimiento). **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.13 (s, 2H), 7.23–7.32 (m, 1H), 7.34–7.49 (m, 8H), 9.98 (s, 1H).<sup>57</sup>

<sup>56</sup> Zhou, C. *et al.* *PLoS One.* **2017**, 12, 1–12.

<sup>57</sup> Krauss, J.; Stadler, M.; Bracher, F. *Arch. Pharm. (Weinheim).* **2017**, 350, 1–20.



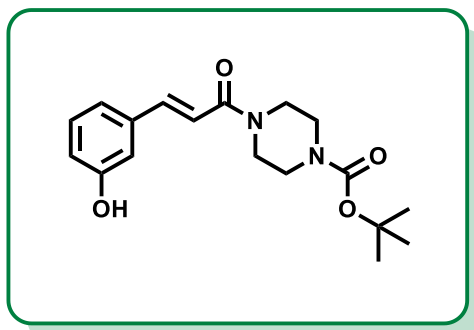
#### 4-(Benciloxi)benzaldehído (**2b**)



A un matraz de fondo redondo de dos bocas se agregó 1 g (7.25 mmol) de  $K_2CO_3$  y 10 mL de acetona. La disolución se calentó a temperatura de reflujo y después se agregó, gota a gota, 1.142 g de 4-hidroxibenzaldehído (8.18 mmol disueltos en 10 mL de acetona). La mezcla de reacción se dejó reaccionar por 15 minutos y posteriormente se le agregó, lentamente, 2.09 g (12.28 mmol) de bromuro de bencilo y se mantuvo la reacción bajo calentamiento a temperatura de reflujo por 3 horas más: al término de este tiempo se adicionó, lentamente, 30 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3 x 40 mL). La fase orgánica se trató sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: AcOEt, 8:2), lo que permitió obtener 1.59 g de **2b** como aceite café amarillo (92% de rendimiento).

**RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 5.16 (s, 2H), 7.09 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.35–7.47 (m, 5H), 7.85 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 9.89 (s, 1H).<sup>56</sup>

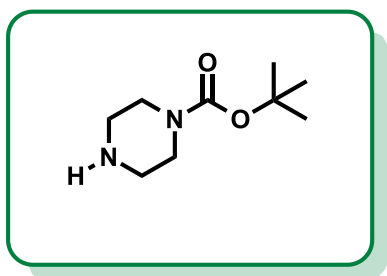
#### (*E*)-4-(3-(3-Hidroxifenil)acriloil)piperazin-1-carboxilato de terbutilo (**1g**)



A un matraz de fondo redondo de dos bocas, provisto de un agitador magnético, se agregó el ácido (*E*)-3-(3-hidroxifenil)acrílico 0.085 g (0.521 mmol), HOBt 0.070 g (0.521 mmol) y EDCI 0.1 g (0.521 mmol) y 5 mL de DMF seca. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, a temperatura ambiente y en atmósfera inerte. Enseguida, se agregó, gota a gota, el piperazin-1-carboxilato de tertbutilo (**3**) 0.088g (0.521 mmol) disueltos en 2 mL de DMF seca. Después de 15 minutos de reacción se agregó, lentamente, DIPEA y se dejó agitando durante 16 horas. Finalmente, se agregaron 4 mL de HCl 1N y se extrajo con AcOEt (3 x

15 mL). La fase orgánica se trató sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: AcOEt, 1:1) obteniendo 0.090 g como un sólido amarillo de p. f. 143-145 °C (52% de rendimiento). **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.59 (s, 9H), 3.90 – 3.26 (m, 8H), 7.72 – 6.81 (m, 6H), 9.15 (s, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 28.46, 42.31, 45.92, 80.79, 115.36, 116.38, 117.63, 119.28, 130.03, 136.09, 144.27, 154.76, 157.31, 166.53. **EM** (DART) m/z (%) 333 (60) [M+1], 334 (15) [M+2]. **EM-AR** (ESI<sup>+</sup>): Calculado para [C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+ H]<sup>+</sup>: 333.18161. Experimental: 333.18143. **IR** (KBr) cm<sup>-1</sup> 3283, 2953, 2921, 2852, 1705, 1521, 1498, 1455, 1378, 1260, 1210, 1154.

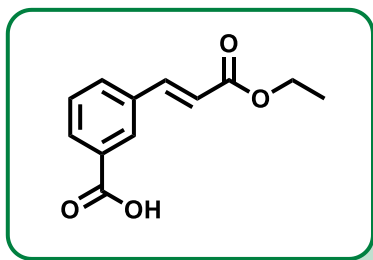
### Piperazin-1-carboxilato de *ter*-butilo (**3**)



A un matraz redondo de dos bocas se agregó 0.5 g (5.80 mmol) de piperazina, 0.252 g (1.16 mmol) de NaOH y 3 mL de una mezcla de 1,4-dioxano-agua (1:1). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. Posteriormente, se le agregó diterbutildicarbonato, gota a gota, disuelto en 1,4-dioxano (1.16 mmol en 1.5 mL de dioxano) y se dejó agitando 15 horas más. Por último, se le agregaron 10 mL de una disolución al 15 % de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano (3 X 15 mL). La fase orgánica se evaporó el disolvente a presión reducida y se obtuvo **3**, sólido blanco de p. f. 68-71 (0.9182 g, 85% de rendimiento).<sup>58</sup>

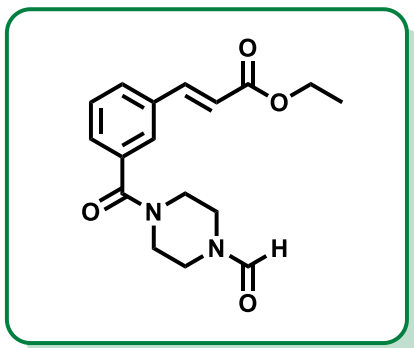
<sup>58</sup> Tanaka, M.; Hirata, Y.; Sawaguchi, T.; Kurosawa, S. *Arkivoc.* **2018**, 2, 330–343.

### Ácido (*E*)-3-(2-etoxicarbonil-vinil)benzoico (**1h**)



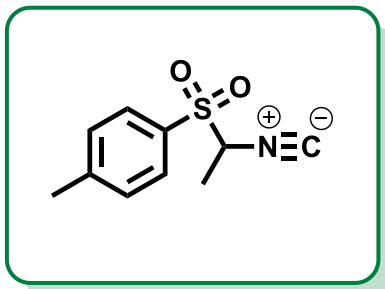
A un matraz de fondo redondo de dos bocas se agregó 1 g (4 mmol) de ácido 3-yodobenzoico, 0.448 g (4.48 mmol) de acrilato de etilo, 0.013 g (0.06 mmol) de acetato de paladio (II), 0.062 g (0.24 mmol) de trifenilfosfina, 0.48 g (4.8 mmol) de trietilamina y 15 mL de MeCN seco. La mezcla de reacción se calentó a reflujo y agitó durante 5 horas bajo atmósfera inerte, después de lo cual se dejó el tiempo suficiente hasta alcanzar la temperatura ambiente; se filtró y se lavó con MeOH. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: AcOEt, 9:1) lo que permitió obtener un sólido blanco (0.507g ,65% de rendimiento) de **p. f.** 162-163 °C.<sup>14</sup>

### (*E*)-3-(3-(4-Formilpiperazin-1-carbonil)fenil)acrilato de etilo (**1i**)



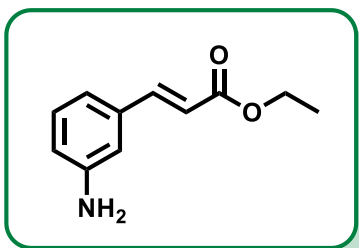
A un matraz de fondo redondo, de dos bocas, se agregó 1 g (3.16 mmol) del ácido (**1h**), 1.125 g (5.45 mmol) de DCC y 8 mL de DCM. La mezcla se enfrió a 0°C y agitó durante 30 minutos, bajo atmósfera de nitrógeno. Después, se agregó, lentamente, 1 g (9.09 mmol) de 1-formilpiperazina disuelta en 4 mL de DCM. Enseguida, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó durante 5 horas, en agitación. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM: acetona, 9:1) para obtener **1i** (0.91 g, 70% de rendimiento) como un sólido ligeramente amarillo de **p. f.** 132-135 °C.<sup>15</sup>

#### 1-[(1-Isocianoetil) sulfonil]-4-metilbenceno (Me-TosMIC) (**4**)



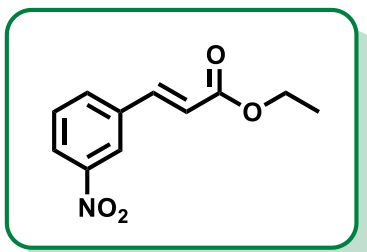
A un matraz de fondo redondo redondo, de dos bocas, se le agregó 1 g (5.12 mmol), de 1-((isocianometil)sulfonil)-4-metilbenceno, 0.2 g (1.02 mmol) de yoduro de tributilamonio, y 2 mL de DCM seco. La mezcla se enfrió a 0°C y agitó durante 15 minutos bajo atmósfera inerte hasta que se homogeneizó. Después, se le agregó 2 mL de NaOH al 30% y 0.2 mL de yoduro de metilo, gota a gota, cada 30 minutos hasta completar 3 horas. Pasado este tiempo se le agregaron 15 mL de agua destilada y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La fase orgánica se trató sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: AcOEt, 8.5:1.5) para obtener **4** (0.77g, 72% de rendimiento) como un sólido cristalino ligeramente amarillo de **p. f.** 47°C.<sup>15</sup>

#### (*E*)-3-(3-Aminofenil)acrilato de etilo (**1g'**)



Compuesto proporcionado por Chávez, R.<sup>50</sup>

#### (*E*)-3-(3-Nitrofenil)acrilato de etilo (**1h'**)

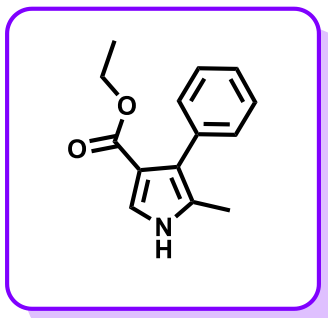


Compuesto proporcionado por Chávez, R.<sup>50</sup>

### Procedimiento general para la obtención de pirroles 5a-h

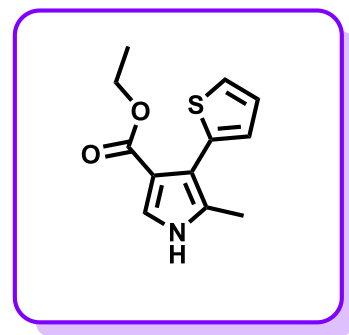
A un matraz de dos bocas provisto de un agitador magnético, se agregó 0.149 g (6.22 mmol) de NaH y 8 mL de éter seco. La mezcla se mantuvo a una temperatura entre 2 a 5 °C y agitación constante. Después, se agregó, gota a gota, 0.5 g (2.83 mmol) del respectivo acrilato de etilo **1a-1e** y **1i** y 0.769 g (3.67 mmol) de Me-TosMIC (**4**) disuelto en una mezcla de éter etílico: DMSO 6:3. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina (hexano: AcOEt, 8:2). Cuando ya no se observó materia prima la reacción se detuvo y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 mL). La fase orgánica se trató sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: AcOEt, 8:2).

#### 5-Metil-4-fenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**5a**)



0.5 g (2.83 mmol) de acrilato de etilo (**1a**) y 0.772 g (3.68 mmol) de Me-TosMIC dieron 0.640 g de **5a** (ca 100 % de rendimiento), sólido cristalino naranja de p. f. 135-137°C. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.16 (t, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.13 (c, 2H), 7.39 – 7.22 (m, 6H), 8.44 (s, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 11.58, 14.29, 59.48, 114.72, 122.27, 122.95, 126.26, 126.64, 127.56, 130.59, 165.20. **EM** (DART) m/z (%) 230 (100) [M+1], 231 (15) [M+2], **HR-MS** (ESI<sup>+</sup>): Calculada para [C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>+ H]<sup>+</sup>: 230.11860. Experimental: 230.11810. **IR** (KBr) cm<sup>-1</sup> 3259, 2985, 2960, 2924, 2856, 1665, 1517, 1493, 1442, 1407.

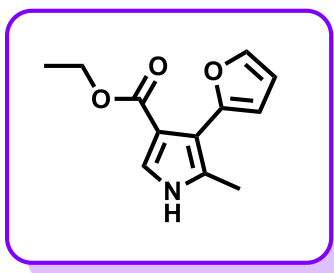
#### 5-Metil-4-(tiofen-2-il)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**5b**)



0.5 g (2.74 mmol) de acrilato de etilo **1b** y 0.747 g (3.53 mmol) de Me-TosMIC dieron 0.644 g de **5b** (ca 100 % de rendimiento), sólido cristalino rosa de p. f. 106-109°C. **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.21 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.17 (c, 2H), 7.04 (dd, J = 7.5, 5.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d,

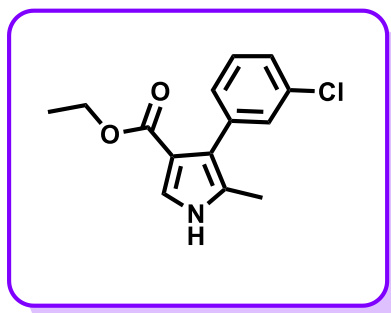
J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 11.90, 14.32, 59.60, 114.43, 115.50, 123.06, 124.85, 126.50, 127.40, 128.45, 136.08, 164.8. **EM** (DART) m/z (%) 236 (100) [M+1], 237 (15) [M+2] **HR-MS** (ESI<sup>+</sup>): Calculada para [C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S+ H]<sup>+</sup>: 236.3017. Experimental: 236.3016, **IR** (KBr) cm<sup>-1</sup> 3249, 3139, 2982, 2924, 2867, 1669, 1575, 1542, 1505, 1465, 1408, 1328.

#### 4-(Furan-2-il)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**5c**)



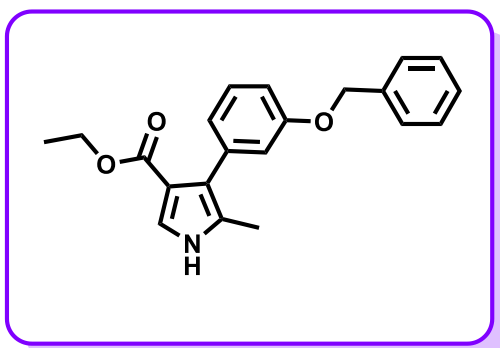
0.5 g (3.01 mmol) de acrilato de etilo **1b** y 0.818 g (3.9 mmol) de Me-TosMIC dieron 0.606 g de **5c** (92 % de rendimiento), sólido cristalino amarillo de p. f. 83-84°C. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.27 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.22 (c, 2H), 6.45 (dd, 1H, J = 3.3, 1.9 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 7.45 (d, 1H, J = 1.9 Hz), 8.30 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 12.2, 14.3, 59.7, 108.3, 110.7, 111.6, 114.2, 123.5, 128.9, 140.9, 149.0, 165.0. **EM (EI)** m/z (%): 219 (M<sup>+</sup>, 100), 174 (74), 171 (55), 162 (25). **EMAR (FAB<sup>+</sup>)**: Calculada para [C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 219.0895. Experimental: 219.0900. **IR** (KBr) cm<sup>-1</sup> 3281, 1685.

#### 4-(3-Clorofenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**5d**)



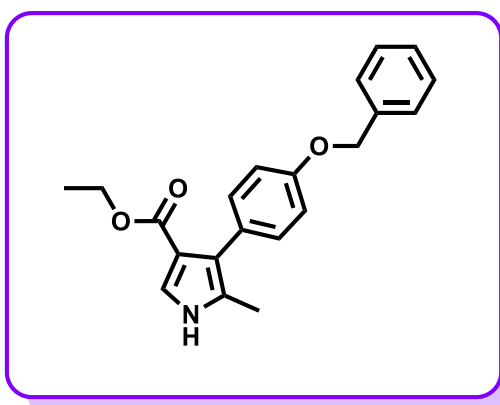
0.5 g (2.38 mmol) de acrilato de etilo **1d** y 0.647 g (3.09 mmol) de Me-TosMIC dieron 0.445 g de **5d** (71 % de rendimiento), sólido cristalino naranja de p. f. 106-109°C. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.17 (t, 3H), 2.13 (s, 3H), 4.14 (c, 2H), 7.17-7.35 (m, 5i), 8.72 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 11.6, 14.3, 59.8, 114.6, 120.9, 123.5, 126.4, 127.2, 128.8, 128.9, 130.7, 133.3, 137.3, 165.3. **EM** (DART) m/z (%) 264 (100) [M+1], 265 (15) [M+2]. **HR-MS** (ESI<sup>+</sup>): Calculada para [C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ClNO<sub>2</sub>+ H]<sup>+</sup>: 264.0791. Experimental: 264.0789. **IR** (KBr) cm<sup>-1</sup> 3307, 1686.

#### 4-(3-(Benziloxi)fenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**5e**)



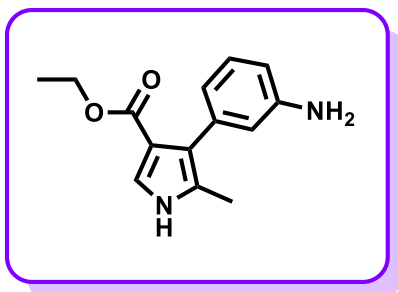
0.5 g (1.77 mmol) de acrilato de etilo **1e** y 0.482 g (2.30 mmol) de Me-TosMIC dieron 0.533 g de **5e** (90 % de rendimiento), sólido cristalino naranja de p. f. 92-96°C. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.46 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.68 (s, 3H), 4.57 (c, 2H, J = 7.1 Hz), 5.63 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.32-7.57 (m, 3H), 7.77-8.02 (m, 6H), 8.53 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 10.4, 13.8, 60.1, 70.0, 110.3, 112.9, 116.5, 121.5, 123.1, 125.3, 125.7, 127.6, 128.0, 128.7, 128.8, 137.4, 138.1, 147.9, 148.1, 158.4, 167.2. **EM** (DART) m/z (%) 337 (100) [M+1], 338 (15) [M+2], Calculada para [C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 336.1599. Experimental: 336.1595. **IR** (KBr) cm<sup>-1</sup> 3290, 1687, 1031.

#### 4-(4-(Benziloxi)fenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**5f**)



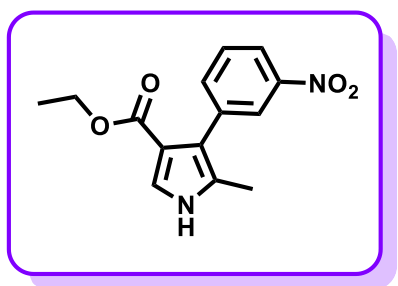
0.5 g (1.77 mmol) de acrilato de etilo **1f** y 0.428 g (2.30 mmol) de Me-TosMIC dieron 0.544 g de **5f** (92 % de rendimiento), sólido cristalino naranja de p. f. 152-154°C. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.18 (t, 3H), 2.16 (d, 3H), 4.15 (c, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 – 7.33 (m, 5i). **RMN <sup>13</sup>C** (ppm) (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.60, 14.38, 22.80, 59.43, 70.12, 76.72, 77.14, 77.56, 114.03, 114.75, 121.89, 122.79, 126.46, 127.66, 127.82, 127.99, 128.67, 131.65, 137.42, 157.50, 165.13. **EM** (DART) m/z (%) 337 (100) [M+1], 338 (15) [M+2]. **EM-AR** (ESI<sup>+</sup>): Calculada para [C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>: 336.1599. Experimental: 336.1595. **IR** (KBr) cm<sup>-1</sup> 3276, 1673, 1031.

#### 4-(3-Carbamoilfenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**5g**).



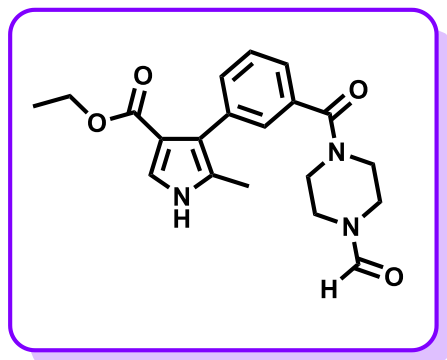
0.5 g (2.82 mmol) de 3-(3-aminofenil)acrilato de etilo y 0.768 g (3.67 mmol) de Me-TosMIC dieron 0.598 g de **5g** (87 % de rendimiento), sólido cristalino blanco de p. f. 116-119°C. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm) 1.03 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.06 (s, 3H), 3.96 (c, 2H, J = 7.2 Hz), 7.33–7.34 (m, 1H), 7.687.71 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (brs, 1H), 11.33 (sa, 2H, –NH); **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm) 11.6, 14.6, 59.2, 113.5, 121.0, 123.9, 125.5, 127.4, 127.9, 130.0, 133.6, 133.8, 136.0, 164.7, 169.1. **EM** (EI) m/z (%): 272 (M<sup>+</sup>, 98), 210 (47), 78 (100). **EM-AR** (FAB+): Calculada para [C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>] 272.1161. Experimental: 272.1155. **IR** (KBr) cm<sup>-1</sup> 3422, 3190, 1671, 1622.

#### 5-Metil-4-(3-nitrofenil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**5h**)



0.5 g (2.26 mmol) de (E)-3-(3-nitrofenil)acrilato de etilo y 0.768 g (3.67 mmol) de Me-TosMIC dieron 0.49 g de **5h** (80 % de rendimiento), sólido cristalino amarillo de p. f. 168-170°C. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) 1.01 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.09 (s, 3H), 3.95 (c, 2H, J = 7.1 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 3 Hz), 7.49 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.61 (dt, 1H, J = 7.6 Hz, J = 1.4 Hz), 7.99 (ddd, 1H, J = 8.1 Hz, J = 2.5 Hz, J = 1.2 Hz), 8.04 (t, 1H, J = 2 Hz), 10.50 (sa, 1H, –NH).<sup>14</sup>

#### 4-(3-(4-Formilpiperazina-1-carbonil)fenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**5i**)

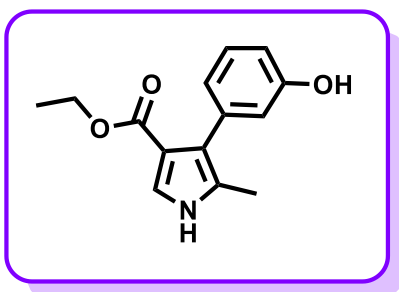


0.5 g (1.58 mmol) del acrilato de etilo **1i** y 0.43 g (2.05 mmol) de Me-TosMIC dieron 0.513 g de **5i** (88 % de rendimiento), sólido cristalino amarillo de p. f. 126-128°C. **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) 1.21 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 2.15 (s, 3H), 3.34–3.71 (m, 8H), 4.12 (c, 2H, J = 7.1 Hz), 7.27–7.46 (m, 5i), 8.09 (s, 1H), 8.45 (s, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (75



MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.7, 14.6, 46.1, 47.4, 49.5, 50.0, 59.6, 121.6, 123.2, 125.4, 126.2, 127.1, 128.4, 129.7, 132.1, 134.3, 135.3, 161.2, 164.7, 171.5. **EM** (EI) m/z (rel. int. %): 369 (M<sup>+</sup>, 8), 203 (100), 43 (63). **EM-AR** (FAB<sup>+</sup>): Calculada para [C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>: 370.1767. Experimental: 370.1767. **IR** (KBr) cm<sup>-1</sup> 3231, 3126, 1685, 1666, 1631.

#### 4-(3-Hidroxifenil)-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (**5j**)



Se obtuvo a partir del compuesto **5e** 0.1 g (0.298 mmol) se disolvieron en 10 mL de etanol absoluto. Posteriormente se suspendió 0.1 eq de Pd/C al 30%. Se hidrogenó a 460 psi durante 90 minutos. Se filtró a vacío sobre celita y evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido de coloración café (0.072 g, rendimiento cuantitativo). **RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 1.28 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 4.23 (c, 2H), 6.44 – 7.29 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).<sup>14</sup>

## **14 ANEXO DE ESPECTROS**

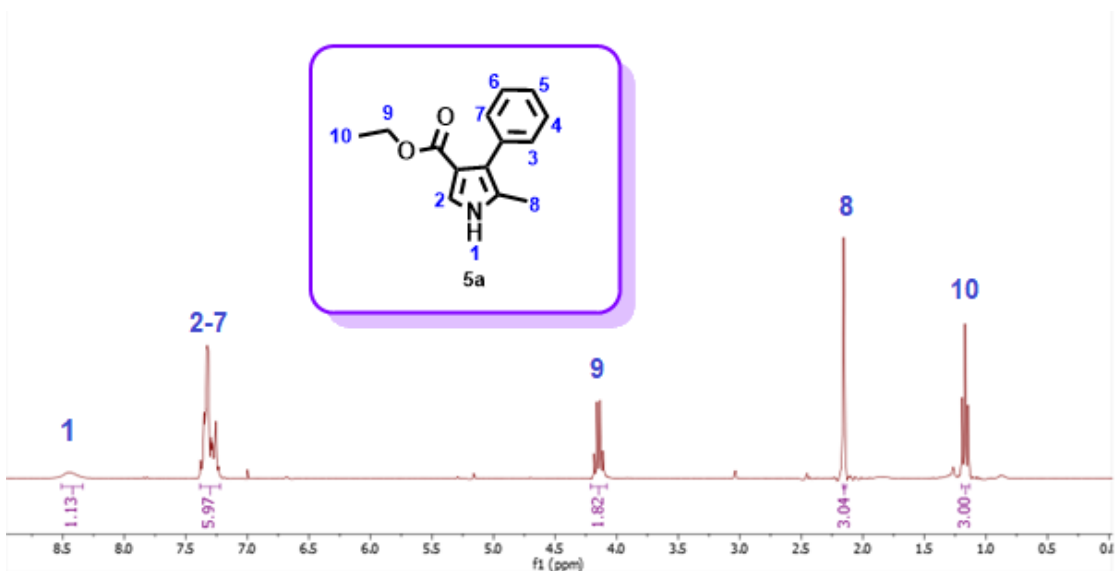


Figura 1. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 5a (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

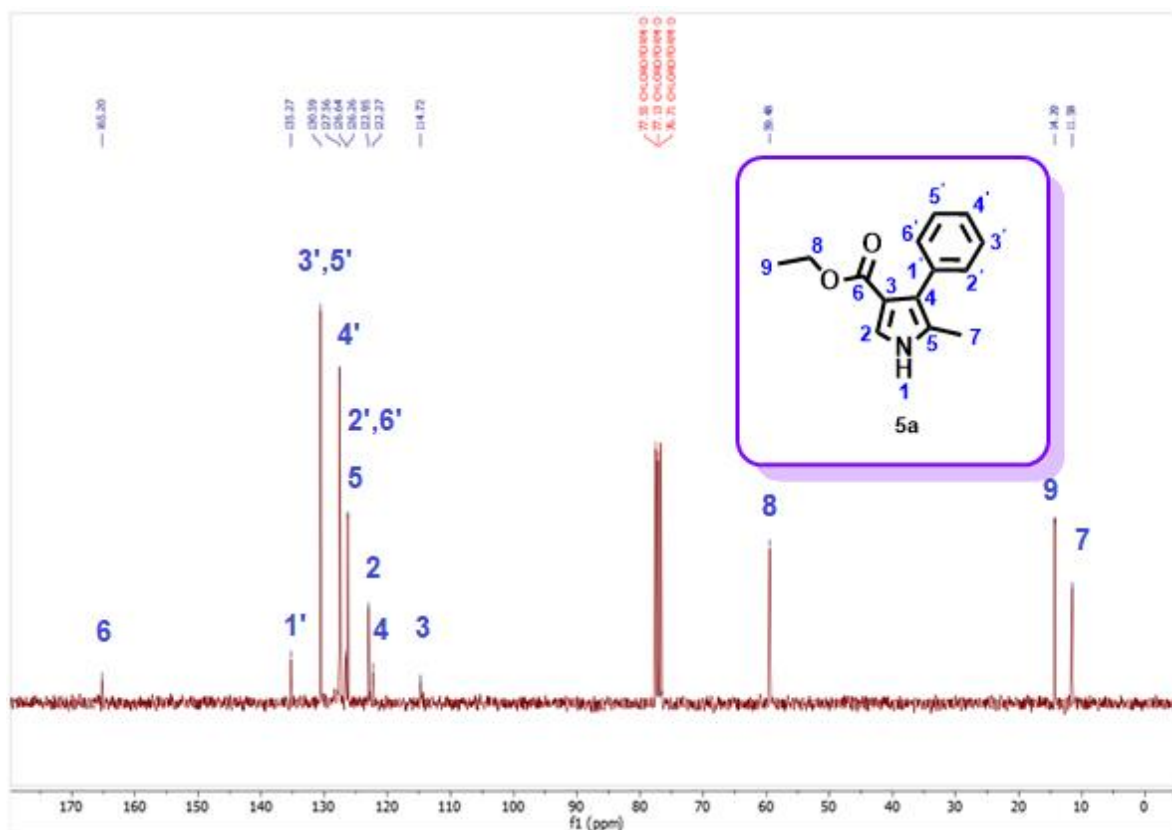


Figura 2. Espectro de RMN <sup>13</sup>C de 5a (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

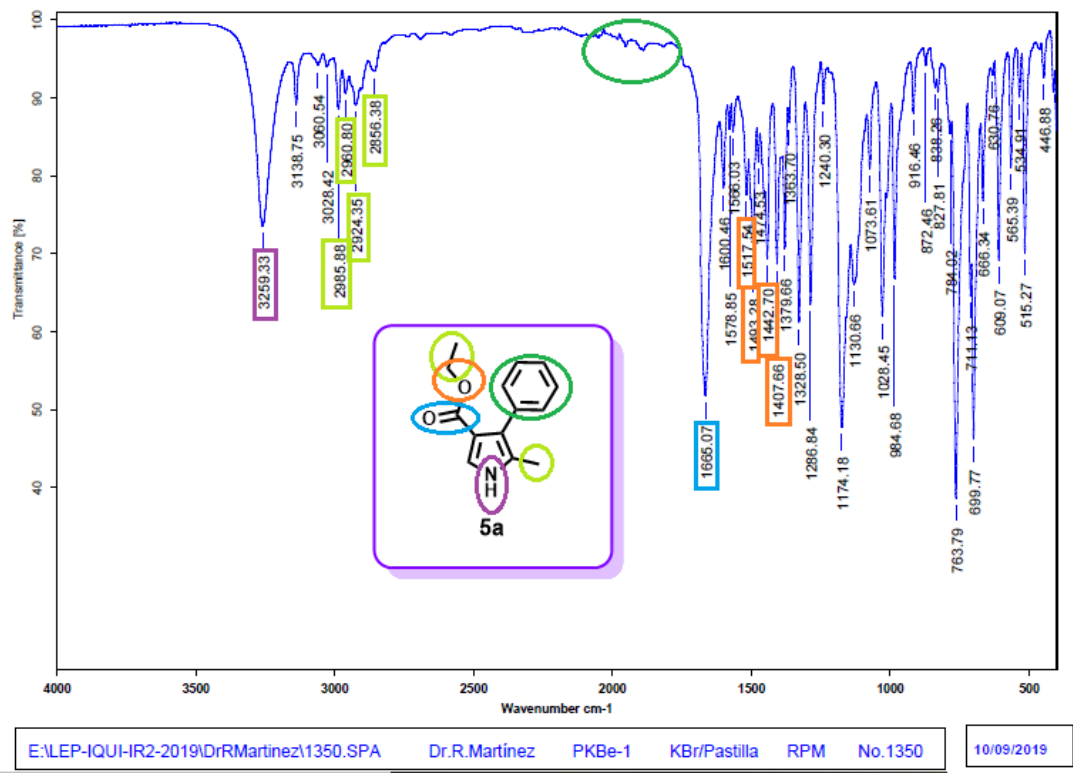


Figura 3. Espectro de IR de 5a pastilla/KBr.

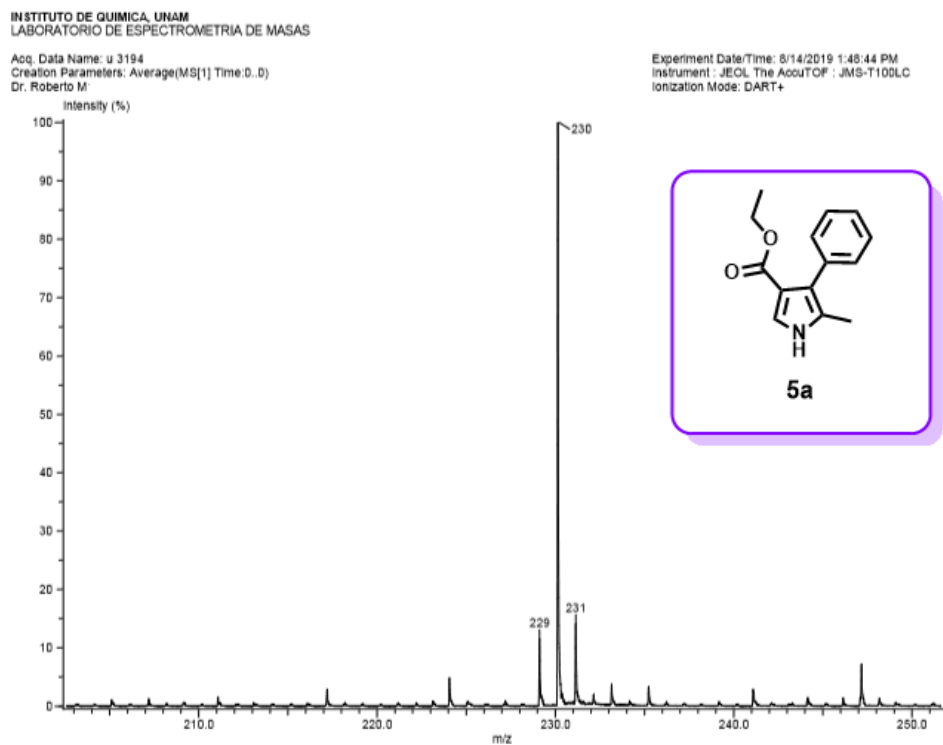


Figura 4. Espectro de masas de 5a por la técnica DART.

T.

Data: u 3194  
 Sample Name: Dr. Roberto M/Rosa Ma Ch  
 Description:  
 Ionization Mode: ESI+  
 History: Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average[MS[...

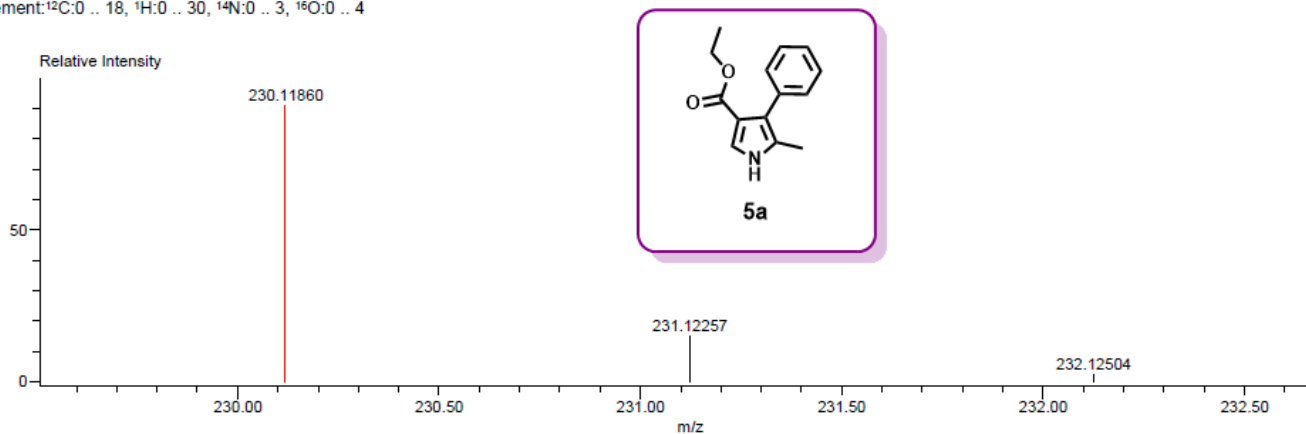
Acquired: 8/14/2019 1:48:44 PM  
 Operator: AccuTOF  
 Mass Calibration data: Cal\_Peg\_600  
 Created: 10/22/2019 3:22:23 PM  
 Created by: AccuTOF

Charge number: 1

Tolerance: 3.00(mmu)

Unsaturation Number: 0.0 .. 100.0 (Fraction:Both)

Element: <sup>12</sup>C: 0 .. 18, <sup>1</sup>H: 0 .. 30, <sup>14</sup>N: 0 .. 3, <sup>16</sup>O: 0 .. 4



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
230.11860	136565.63	230.11810	0.50	2.15	<sup>12</sup> C <sub>14</sub> <sup>1</sup> H <sub>16</sub> <sup>14</sup> N <sub>1</sub> <sup>16</sup> O <sub>2</sub>	7.5

Figura 5. Espectro de masas de alta resolución de 5a.

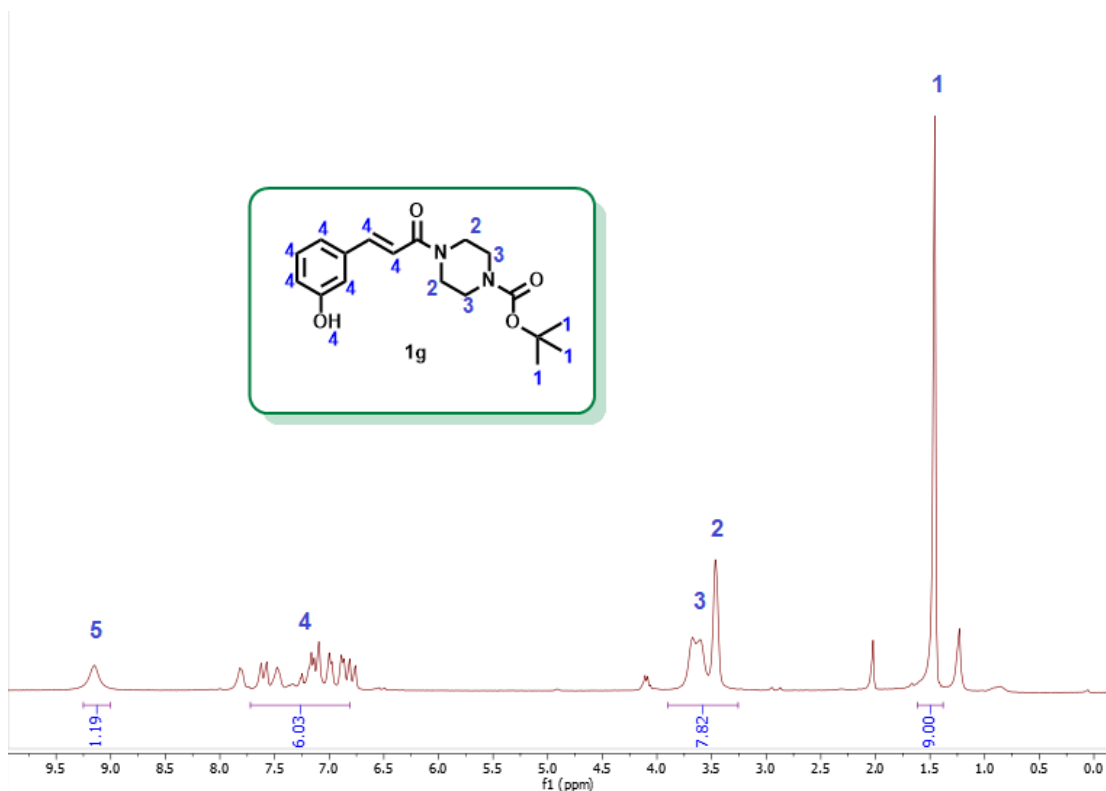


Figura 6. Espectro de RMN <sup>1</sup>H de 1g (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

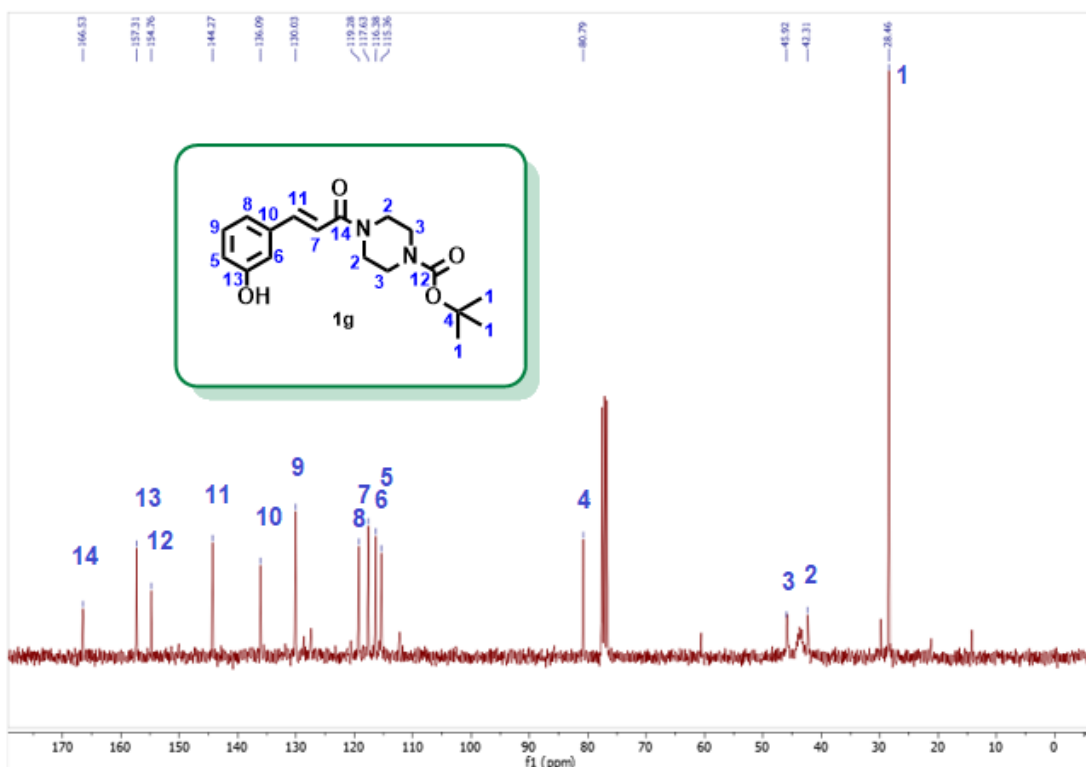


Figura 7. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **1g** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

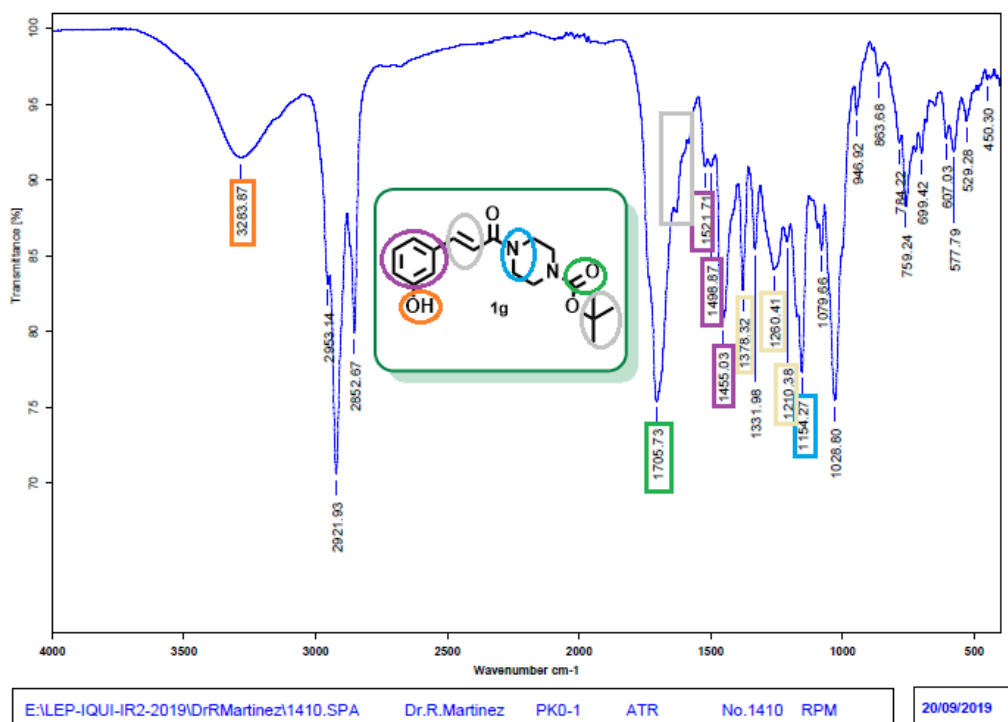


Figura 8. Espectro de IR de **5a** pastilla/KBr.

Acq. Data Name: u 3191  
 Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.0)  
 Dr. Roberto M

Experiment Date/Time: 8/14/2019 1:40:36 PM  
 Instrument : JEOL The AccuTOF : JMS-T100LC  
 Ionization Mode: DART+

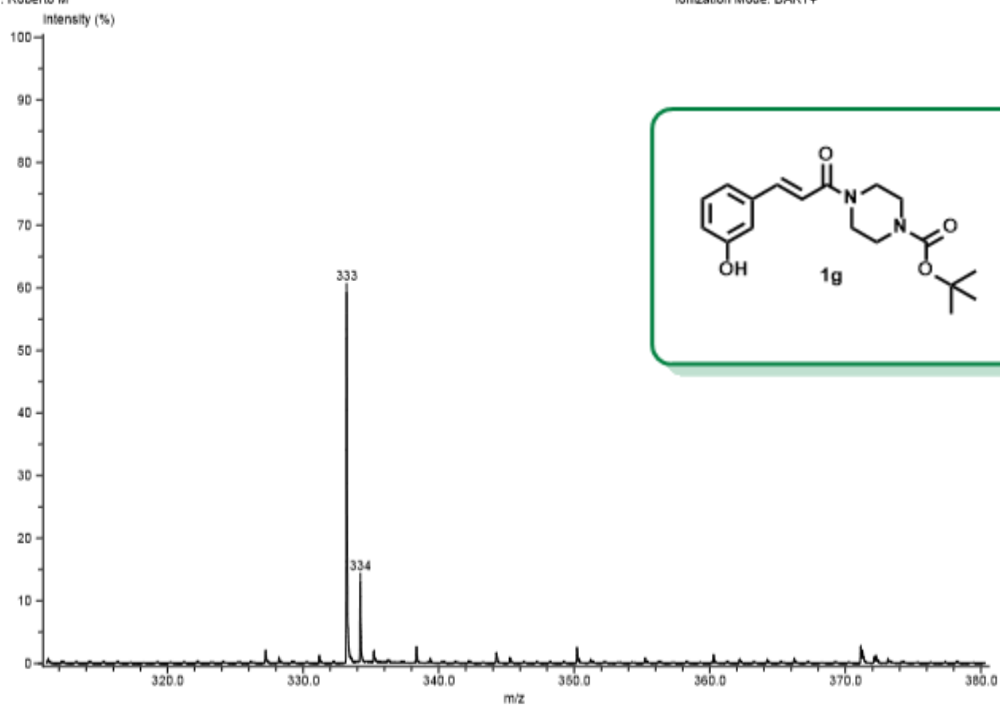


Figura 9. Espectro de masas de 1g por la técnica DART.

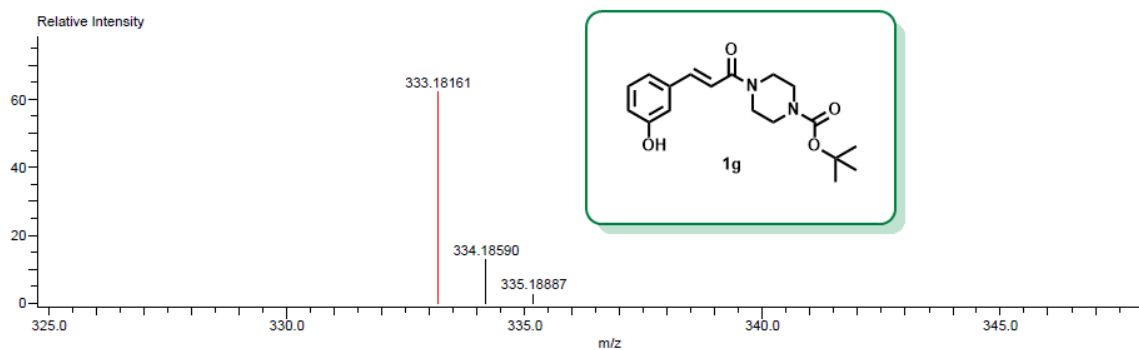
Data:u 3191  
 Sample Name:Dr. Roberto M/Rosa Ma Ch  
 Description:  
 Ionization Mode:ESI+  
 History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[];Smooth[5]];Correct Base[5.0%];Average(MS[...

Acquired:8/14/2019 1:40:36 PM  
 Operator:AccuTOF  
 Mass Calibration data:Cal\_Peg\_600  
 Created:10/22/2019 3:19:35 PM  
 Created by:AccuTOF

Charge number:1  
 Element:<sup>12</sup>C:0 .. 18, <sup>1</sup>H:0 .. 30, <sup>14</sup>N:0 .. 3, <sup>16</sup>O:0 .. 4

Tolerance:5.00(mmu)

Unsaturation Number:0.0 .. 100.0 (Fraction:Both)



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
333.18161	298839.97	333.18143	0.18	0.54	<sup>12</sup> C <sub>18</sub> <sup>1</sup> H <sub>25</sub> <sup>14</sup> N <sub>2</sub> <sup>16</sup> O <sub>4</sub>	7.5

Figura 10. Espectro de masas de alta resolución de 1g.