



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE
HIDALGO**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**“SÍNTESIS DE INTERMEDIARIOS DAPIRROLICOS CLAVE PARA LA
OBTENCIÓN DE COMPUESTOS ANÁLOGOS A ANTIBIÓTICOS
MACROCICLICOS”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

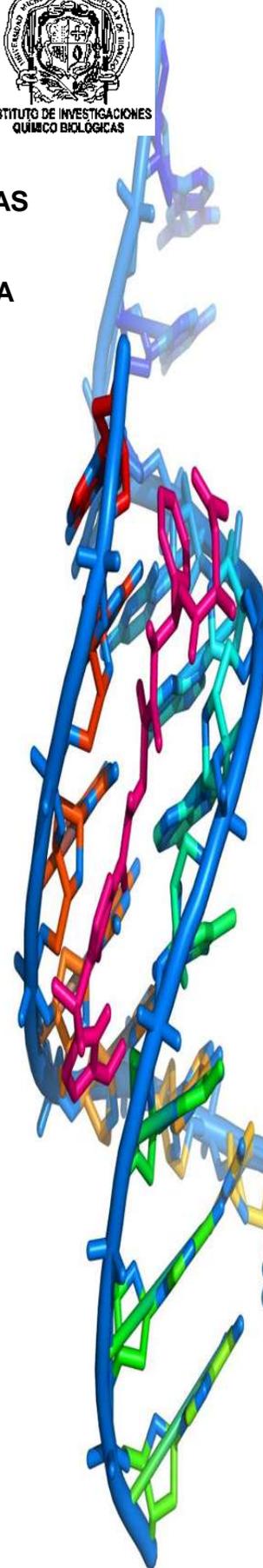
PRESENTA:

Q.F.B. Fátima Montserrat Soto Suárez

ASESOR:

Doctor en Ciencias Químicas Luis Chacón García

MORELIA, MICHOACÁN, AGOSTO 2015.





**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO BIOLÓGICAS**

El presente trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la asesoría del D.C. Luis Chacón García.

Parte de este trabajo fue presentado en:

- **“Síntesis de receptores iónicos basados en sistemas policarbonílicos quirales”**.
10ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica.
San Luis Potosí, San Luis Potosí 5 al 9 de Mayo de 2014.
- Aniversario del Posgrado en Ciencias Químicas
Morelia, Michoacán 5 de septiembre de 2014.
- 2do Congreso BIO-IN
Morelia, Michoacán 8 al 10 de Septiembre del 2014.

Agradecimiento



A el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico durante estos 2 años y a la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo por el apoyo durante estos 3 meses de extensión para poder concluir mi estancia en la maestría.

ÍNDICE GENERAL

ABREVIATURAS	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE ESQUEMAS	iv
LISTA DE TABLAS	v
LISTA DE ESPECTROS	vi
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
1. INTRODUCCIÓN	9
2. ANTEDECENTES	12
2.1 Química supramolecular.	12
2.2 Síntesis de compuestos pirrólicos con actividad biológica	14
2.3 Síntesis de compuestos pirrólicos análogos a antibióticos y estudios de su capacidad reconocedora.	15
2.4 Antibióticos macrocíclicos.	16
2.5 Estudios de anclaje molecular (docking).	18
3. JUSTIFICACIÓN	21
4. HIPÓTESIS	22
5. OBJETIVOS	23
5.1 General	23
5.2 Específicos	23
6. DISEÑO	24

7. DISCUSIÓN Y RESULTADOS	26
7.1 Síntesis del compuesto (65)	26
7.1.1 Discusión de la ruta S1	27
7.1.2 Discusión de la ruta S2	28
7.2 Funcionalización del 2,2'-(propano-2,2-di-il)bis(1 <i>H</i> -pirrol) (68)	33
7.3 Síntesis del propanoato de metil (<i>E</i>)-2-(((<i>Z</i>)-(5-(2-(5-formil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)propan-2-il)-2 <i>H</i> -pirrol-2-ilidene)metil)imino) (75).	34
7.4 Síntesis del metil (1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)alaninato a partir de 1 <i>H</i> -pirrol-2-carbaldehído (77).	37
7.5 Síntesis del metil (5-(2-(5-formil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)propan-2-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)alaninato (78) a partir de 5,5'-(propano-2,2-di-il)bis(1 <i>H</i> -pirrol-2-carbaldehído)	39
7.6 Síntesis del intermediario 79 para la síntesis de 65	40
7.7 Modelado de compuestos	43
8. CONCLUSIONES	54
9. BIBLIOGRAFÍA	55
10. PARTE EXPERIMENTAL	59
10.1 Métodos generales	59
10.2 Procedimiento experimental	59
10.2.1 Condensación de pirrol (68)	59
10.2.2 Formilación del 2,2'-(propano-2,2-di-il)bis(1 <i>H</i> -pirrol)	60
10.2.3 Formación del 2-acetoxipropanoato 2-(2-(2-acetoxipropanamido)- <i>N</i> -metilacetamido)-1-fenilpropil (73) a partir de 2-amino- <i>N</i> -(1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)- <i>N</i> -metilacetamida	61
10.2.4 Formación del 2-acetoxipropanoato 2-(2-amino- <i>N</i> -metilacetamido)-1-fenilpropil	61

10.2.5 Formación del propanoato metil (<i>E</i>)-2-(((<i>Z</i>)-(5-(2-(5-formil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)propan-2-il)-2 <i>H</i> -pirrol-2-ilidene)metil)imino) a partir del 5,5'-(propano-2,2-di-il)bis(1 <i>H</i> -pirrol-2-carbaldehido)	62
10.2.6 Formación del metil (1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)alaninato a partir de 1 <i>H</i> -pirrol-2-carbaldehido	63
10.2.7 Formación del metil (5-(2-(5-formil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)propan-2-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2-carbonil)alaninato	64
10. ANEXOS	66

ABREVIATURAS

<i>K_a</i>	Constante de afinidad.
<i>K_a's</i>	Constantes de afinidad.
δ	Desplazamiento químico.
DMSO	Dimetilsulfoxido.
eq	equivalente químico.
mg	miligramo.
min	minuto.
mL	mililitro.
ppm	Partes por millón.
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón.
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
T.A.	Temperatura ambiente.
MHz	Mega Hertz.
h	horas.
mmol	milimoles.
Docking	Estudios de anclaje molecular

LISTA DE FIGURAS

Figura 4. 1-adamantil-(N-meso-dipirrolmetilen)-carboxiamida(8).	16
Figura 5. Compuestos con estructuras pirrolicas 9 y 10.	16
Figura 3. Estructura de la vancomicina (11) y telavicina (12).	17
Figura 4. Estructura de la <i>avoparcina</i> (13).	18
Figura 5. Estructura de la thisostrepto (11).....	18
Figura 6. A) Netropcina (3) y B) Distamicina (4).....	19
Figura 7. Intermediario dipirrólico.(65).....	23
Figura 8. Intermediario dipirrólico(65).....	24
Figura 9. Propanoato metil (<i>E</i>)-2-(((<i>Z</i>)-(5-(2-(5-formil-1 <i>H</i> -pirrol-2-il)propan-2-il)-2 <i>H</i> -pirrol-2-ilidene)metil)imino) (75).....	35

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 .(a) Complementariedad entre una llave y su cerradura como fuente de inspiración para la síntesis de receptores, (b) ejemplo de receptor con una geometría adaptada para recibir al sustrato adecuado, (c) moléculas de receptores que muestran un aumento de la preorganización de izquierda a derecha; la preorganización produce un aumento de la estabilidad en el complejo final: sustrato (en este caso Na+)—receptor.	10
Esquema 2 . Análisis retrosintético para la obtención del compuesto (65).....	25
Esquema 3 . Acilación de aminas con cloruros de ácidos carboxílicos. ¡Error! Marcador no definido.	
Esquema 4 . Rutas Mecanismo propuesto para la síntesis del compuesto (74).	28
Esquema 5 . Rutas sintéticas descritas para la obtención de dipirroles:(68).	29
Esquema 6 . Rutas sintéticas para la funcionalización de dipirroles (68).....	30
Esquema 7 . Intentos de formulación del 2,2'-(propano-2,2-di-il)bis(1H-pirrol) (68).	31
Esquema 8 . Análisis retrosintético para la obtención del compuesto (65).....	32
Esquema 9 . Condiciones generales para la obtención de 65.....	34

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Condiciones de los intentos para la formación de enace carboxamida e imina.	36
Tabla 2. Condiciones de los intentos para la formacion del enlace carboxamida (77).	38
Tabla 3. Condiciones de reacción para la obtención de 78.	39
Tabla 4 Condiciones de intentos para la obtencion del compuesto 79	40
Tabla 5. PARÁMETROS PARA DOCKING EN AUTODOCK TOOLS DE LOS RECONOCEDORES DE SURCO MENOR DISTAMICINA Y NETROPCINA. (1JTL Y 473D)	44
Tabla 6. ENERGÍAS LIBRES DE GIBSS CALCULADAS DE LOS LIGANDOS PARA LA VALIDACIÓN DEL DOCKING.....	45
Tabla 7. CARACTERÍSTICAS DE LOS CRISTALES DISPONIBLES EN PROTEIN DATA BANK PARA DISTAMICINA	46
Tabla 8. CARACTERÍSTICAS DE LOS CRISTALES DISPONIBLES EN PROTEIN DATA BANK PARA NETROPCINA.....	47
Tabla 9. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LOS DOCKINGS CON LOS COMPUESTOS LIDERES DISTAMICINA Y NETROPCINA.	49
Tabla 10. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LOS DOCKINGS CON LOS COMPUESTOS LIDERES DISTAMICINA Y NETROPCINA.	50
Tabla 11. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LOS DOCKINGS CON LOS COMPUESTOS LIDERES DISTAMICINA Y NETROPCINA.	52
Tabla 12. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS	53

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 de RMN ^1H del compuesto (68) en CDCl_3 .	67
Espectro 2 de RMN ^1H del compuesto (68f) en CDCl_3 .	68
Espectro 3 de RMN ^{13}C del compuesto (68f) en CDCl_3 .	69
Espectro 6 de RMN ^1H del compuesto (75) en CDCl_3 .	71
Espectro 7 de RMN ^1H del compuesto (76) en CDCl_3 .	72
Espectro 8 de RMN ^1H del compuesto (76) en CDCl_3.	73

RESUMEN

La síntesis de nuevos compuestos que presentan actividad biológica en la actualidad, han sido parte fundamental para los químicos sintéticos debido a que muchas de las enfermedades que hoy aquejan al ser humano son tratadas con fármacos, por tal motivo se ha visto la necesidad de llevar a cabo la síntesis de nuevos compuestos que presenten actividad contra todas estas enfermedades.

En el presente trabajo se realizó la síntesis y funcionalización de los compuestos 68, 68f, 73, 74, 75, 77, 78 los cuales dentro de su estructura se encuentran conformados por pirrol y pseudoefedrina. Se evaluaron las propiedades reconocedoras de surco menor del ADN e iónicos de dichos compuestos en presencia de la sal de cloruro de tetrabutilamonio, empleando técnicas de titulación en ^1H RMN en los disolventes deuterados diclorometano, acetonitrilo y dimetilsulfoxido para su caracterización. También se demuestra el reconocimiento de éstos compuestos por el ADN, y el aminoácido L-fenilalanina mediante el uso de espectroscopia UV-Vis y estudios computacionales de anclaje molecular (docking).

Palabras clave: Síntesis, antibióticos, reconocimiento, reconocedor de surco y docking.

ABSTRACT

The synthesis of new compounds that have biological activity at present, have been a fundamental part for synthetic chemicals because many of the diseases that today afflict humans are treated with drugs for that reason has been the need to carry out synthesis of new compounds which exhibit activity against these diseases.

In this work was carried out the synthesis and functionalization of the compounds 68, 68f, 73, 74, 75, 77, 78 which within their structure are made up of pyrrole and pseudoephedrine. Were evaluated the recognizer properties the minor groove of DNA and ionic of these compounds in the presence of tetrabutylammonium chloride of salt, using titration techniques in ^1H RMN in disolvents dichloromethane deuterated, acetonitrile and dimethylsulfoxide for characterization. As well as the recognition of these compounds is demonstrated by DNA and the amino acid L-phenylalanine through using of UV-Vis spectroscopy and computational studies of molecular anchor (docking).

1. INTRODUCCIÓN

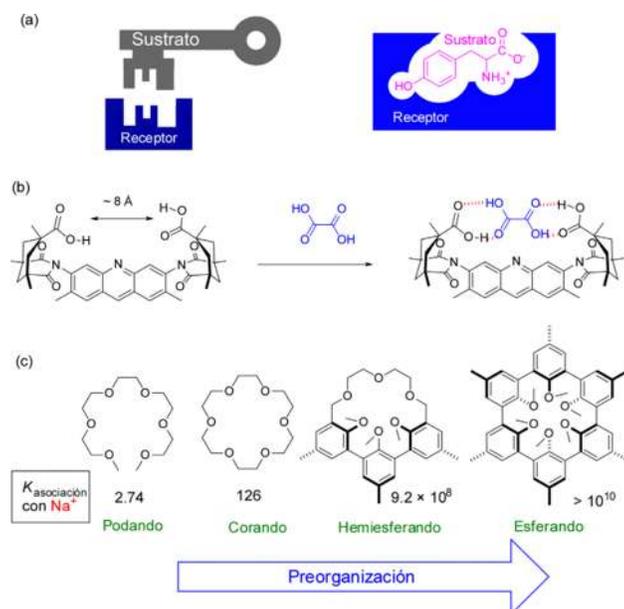
La síntesis de moléculas orgánicas que proveen efectos en los sistemas vivos siempre ha sido objeto de fascinación y estudio de los químicos.¹ Dichas moléculas constituyen la materia de toda la vida que existe en la tierra y la ciencia que se encarga del estudio a nivel molecular define un lenguaje fundamental de la vida.

La síntesis química ha sido una de las ciencias que durante el último siglo ha fortalecido esta premisa como afirmo el Premio Nobel de Química en 1990, Elías James Corey: La síntesis química tiene una posición única en el corazón de la química, la ciencia central, y su impacto en nuestras vidas y la sociedad es omnipresente. Por ejemplo, muchos de los medicamentos de uso actual son sintéticos y muchos del mañana serán concebidos y producidos por los químicos sintéticos. En el campo de la química sintética caben una serie de responsabilidades que son cruciales para el futuro de la humanidad, no sólo con respecto a la salud, necesidades materiales y económicas de nuestra sociedad, sino también para el logro de la comprensión de la materia, cambios químicos y la vida en el nivel más alto de los que la mente humana es capaz.²

La síntesis y estudio de complejas estructuras químicas presentes en la naturaleza ha sido muy importante, no sólo en las diversas ramas de la Química, sino también en medicina y biología. En este sentido, la Química biomimética o Química bioinspirada tiene como objetivo imitar a las estructuras químicas de la naturaleza desde dos perspectivas diferentes: la imitación de la estructura química de las moléculas y la de sus funciones.

Una aproximación a la Química biomimética es la preparación de receptores moleculares específicos que son estudiados profundamente en el campo de la química supramolecular. Para el diseño de estos receptores es fundamental que su estructura química tenga una geometría que permita la formación de interacciones no covalentes como puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, interacciones π - π , entre el receptor y el sustrato, el cual debe poseer una disposición geométrica

adecuada. La analogía mas comúnmente usada para explicar este fenómeno es la complementariedad entre una llave y su cerradura (**Esquema 1a**).³



Esquema 1 .(a) Complementariedad entre una llave y su cerradura como fuente de inspiración para la síntesis de receptores, (b) ejemplo de receptor con una geometría adaptada para recibir al sustrato adecuado, (c) moléculas de receptores que muestran un aumento de la preorganización de izquierda a derecha; la preorganización produce un aumento de la estabilidad en el complejo final: sustrato (en este caso Na^+)—receptor.

La generación de una estructura macrocíclica representa un protocolo simple que puede permitir la preorganización de un número elevado de grupos funcionales con la disposición apropiada. Así, muchos antibióticos y, en particular, los que son capaces de actuar por inactivación de los ribosomas bacterianos, contienen estructuras macrocíclicas. En este sentido, se ha demostrado que los ciclo péptidos intervienen en funciones biológicas importantes. El antibiótico natural vancomicina es uno de los primeros ejemplos conocidos de este tipo de compuestos.

Otras estructuras ciclo péptídicas importantes son la hormona oxitocina, el neuropéptido vasopresina, el antibiótico ciclosporina y la tirocidina A, o algún ciclo péptido inductor de apoptosis con propiedades antitumorales. Su estructura

cíclica no sólo aumenta la actividad, sino que también mejora su estabilidad fisicoquímica, proporcionando un mecanismo que los hace resistentes a las proteasas. Por lo tanto, no es de sorprender que se haya prestado mucha atención en los últimos años a la preparación de estructuras macrocíclicas que contengan aminoácidos.⁴

Muchos de estos compuestos macrocíclicos han sido sintetizados con los heterocíclicos, ya que también han alcanzado en los últimos años gran importancia debido a la actividad biológica que han presentado. En particular, se ha encontrado en los derivados del anillo pirrólico una valiosa herramienta para la producción de moléculas con un alto potencial biológico y/o farmacológico.^{5,6}

Dentro de los estudios que se han utilizado para evaluar la respuesta farmacológica de un compuesto, se encuentran los estudios computacionales en donde destacan, el anclaje molecular (docking), los estudios SAR, QSAR entre otros, siendo herramientas predictivas auxiliares de una posible actividad de un compuesto en vías de ser un posible fármaco.

El presente trabajo de investigación propone la síntesis de un nuevo intermediario dipirrólico diseñado para ser utilizado como reconocedor iónicos y reconocedores de surco de ADN con potencial actividad.

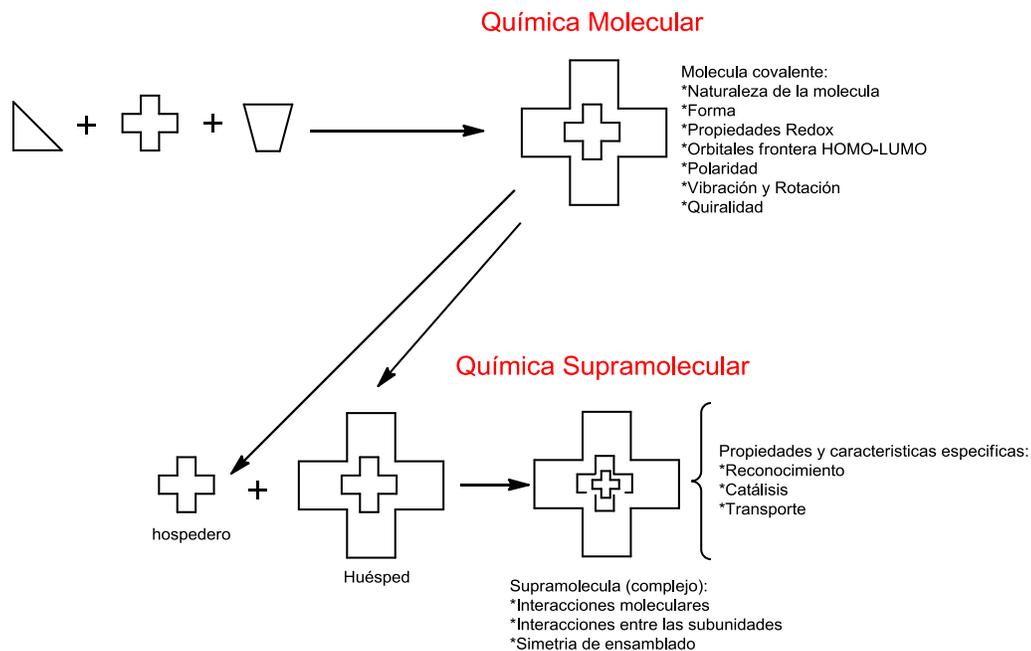
2. ANTEDECENTES

2.1 Química supramolecular.

En la química supramolecular el reto es conseguir el control del enlace intermolecular, mediante las interacciones no-covalentes, el comportamiento entre moléculas individuales y poblaciones; su estructura sustancial como un conjunto de estructuras que poseen su propia forma de organizarse; su estabilidad y su fragilidad; su tendencia a auto asociarse o auto aislarse; su selectividad; su habilidad para reconocerse entre sí; su dinámica, fluidez o rigidez en sus agrupamientos, en sus tensiones, movimientos o reorientaciones.

Las interacciones moleculares constituyen la base de los procesos altamente específicos de reconocimiento, reactividad, transporte y regulación que se dan en los sistemas biológicos, como la unión de un sustrato a una proteína receptora, las reacciones enzimáticas, el ensamblaje de complejos multiproteínicos, la asociación antígeno anticuerpo, la lectura, transcripción y traducción del código genético, la regulación de la expresión de los genes a través de las proteínas que se unen a ADN, la entrada de los virus a las células, la señal de inducción nerviosa que generan los neurotransmisores, el reconocimiento celular, etc. El diseño de sistemas artificiales que presenten comportamientos de alta eficiencia y selectividad requiere el perfecto dominio de las características energéticas y estereoquímicas de las fuerzas intermoleculares no-covalentes (interacciones electrostáticas, puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, etc.) dentro de una arquitectura molecular definida.

En el proceso de formación de una supramolécula toman parte una molécula que actúa como anfitriona (*host*) y otra como huésped (*guest*), que se une a la primera para dar lugar a un complejo anfitrión-huésped. Comúnmente, el anfitrión es una molécula grande o un agregado, como un enzima o un compuesto cíclico, con una cavidad central de tamaño adecuado.



Esquema 1. Comparación entre la química molecular y la química supramolecular.

El reconocimiento molecular viene determinado por la energía y la información involucrada en la selección y anclaje del sustrato por una molécula receptora dada. El reconocimiento es una unión un propósito específico, como lo son los receptores hacia un ligando determinado. El ligando, normalmente, se diseña o se selecciona teniendo presente el tamaño, forma y naturaleza de las especies químicas a ser coordinadas, y con suerte los resultados de las interacciones son selectivas con ciertos huéspedes.⁷⁻¹²

Un par de ejemplos pertinentes son los antibióticos que también poseen este heterociclo son la netropsina antiviral (Net) y distamicina (DST) que fueron posiblemente los primeros fármacos descubiertos que se unían selectivamente a secuencias ricas en AT en el surco menor del ADN^{13,14,15}.

2.2 Síntesis de compuestos pirrólicos con actividad biológica

El pirrol es un heterociclo muy versátil que por sus características químicas se puede comportar como un donador de puentes de hidrógeno y bioisómero del benceno, de ahí que se espera encontrar pirrol en una gran cantidad de compuestos bioactivos. Dentro de la actividad biológica exhibida por compuestos pirrólicos y aprovechada en la medicina, se suman propiedades tan interesantes como las de tipo anticonvulsivo, antiinflamatorio y analgésico. Asimismo, han sido catalogados como potenciales agentes antivirales, vaso dilatadores y anticancerígenos.⁶

Dentro de los compuestos que han sido sintetizados y más usados en la terapéutica que contienen pirrol dentro de su estructura son el ketorolaco^{16,17} y el zomepirac^{18,19}, que son antiinflamatorios no esteroideos también conocidos como AINES.

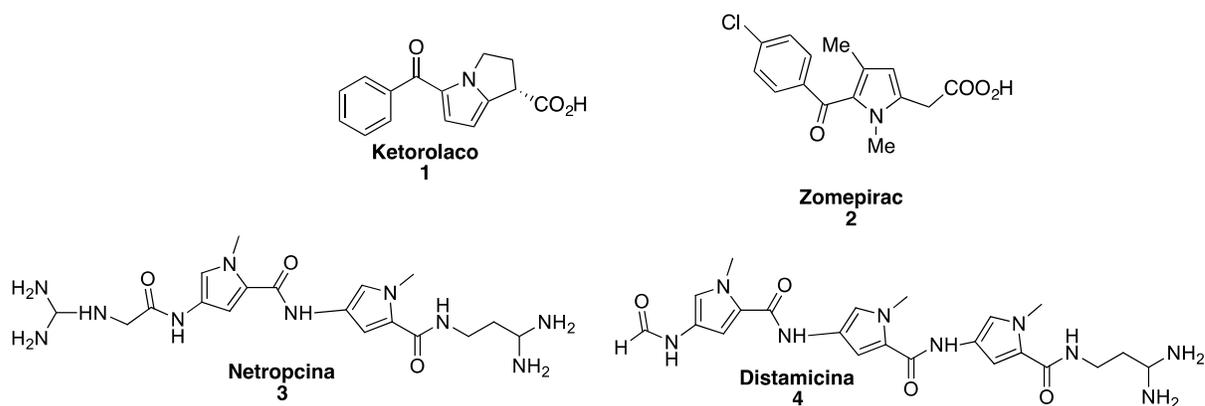
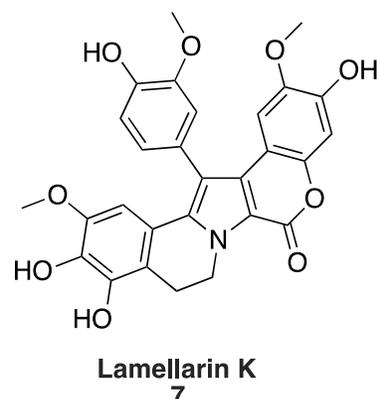
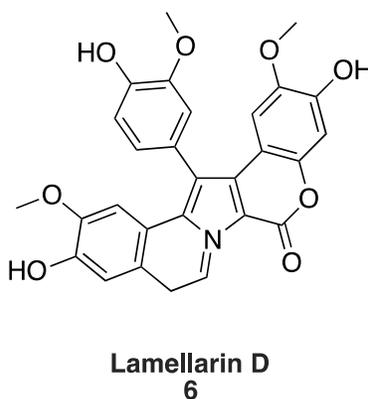
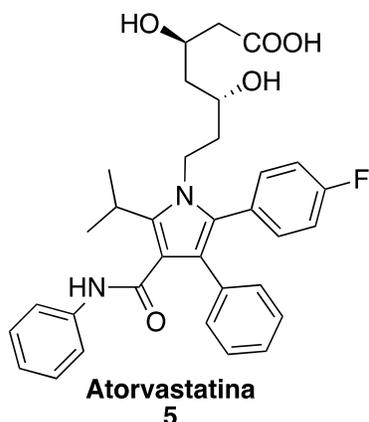


Figura 1. Compuestos bioactivos con estructuras pirrolicas.

Otro ejemplo típico de fármacos de naturaleza pirrólica es la atorvastatina que es utilizada para disminuir los niveles de colesterol en sangre y en la prevención de enfermedades cardiovasculares. También se han aislado y sintetizado alcaloides de origen marino como Lamellarin D y K que han mostrado ser potentes inhibidores de la topoisomerasa I y HIV-1.^{20,21}



2.3 Síntesis de compuestos pirrólicos análogos a antibióticos y estudios de su capacidad reconocedora.

El interés del estudio de compuestos con pirrol en su estructura ha ido en aumento durante los últimos años debido no solo a la actividad biológica que posee si no a la capacidad reconocedora, recientemente nuestro grupo de trabajo reportó un compuesto en donde se han incorporado pirroles dentro de su estructura, el 1-adamantil-(N-meso-dipirrolmetilen)-carboxiamida (**8**) en el que el adamantilo por ser un farmacóforo facilita la absorción en la membrana celular. La constante de afinidad (K_a) para reconocimiento de los aniones cloruro y fluoruro mostró mayor unión por el anión F^- . Por otra parte se evaluó su posible actividad biológica mediante estudios de anclaje molecular (docking) mostrando un ΔG muy cercano al compuesto con el compuesto de referencia (NN1) ²².

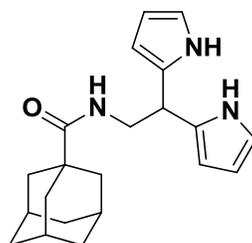


Figura 1. 1-adamantil-(N-meso-dipirrolmetilen)-carboxiamida(**8**).

Dentro del mismo grupo de trabajo se ha llevado a cabo la síntesis de los compuestos **9** y **10** han mostrado una capacidad de reconocimiento por aniones impresionante, que también en su estructura tienen incorporados anillos de pirrol, uno de ellos de procedencia natural mexicana, que mediante el análisis de RMN H^1 y espectroscopia de ultravioleta determinaron interacciones anión- π en el sistema quinónico así como reconocimiento por los grupos NH del pirrol hacia el anión fluor.^{23, 24}

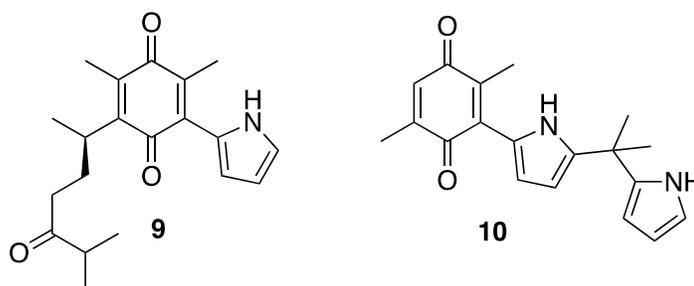
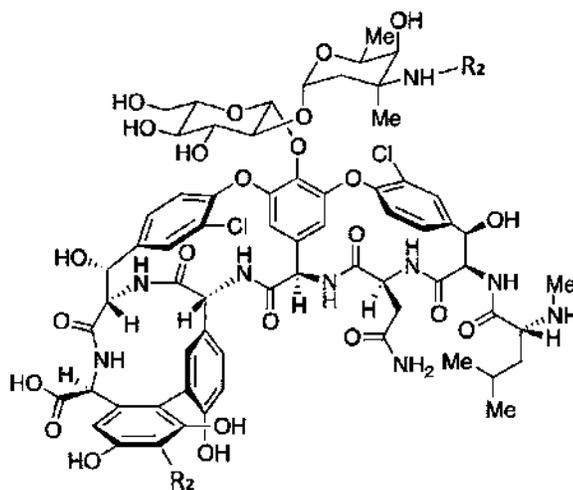


Figura 2. Compuestos con estructuras pirrolicas **9** y **10**.

2.4 Antibióticos macrocíclicos.

Por otro lado, se ha llevado a cabo la síntesis de antibióticos macrocíclicos, debido a que se ha visto incrementada la respuesta farmacológica y que proveen mejor control intermolecular en el sitio de unión. Se encuentran conformados por grupos funcionales en estructura capaces de formar puentes de hidrógeno como el pirrol, OH, NH, carboxamida, carbonilos entre otros. Algunos de estos antibióticos han sido sintetizados a partir de péptidos como la vancomicina y la telavicina que son activos contra la mayoría de los organismos gram-positivos, incluyendo los estafilococos resistentes a la penicilina.^{25,26}



Vancomicina 11 $R_1=H$ $R_2=H$
 Telavicina 12 $R_1=CH_2NHCH_2CH_2PO(OH)_2$
 $R_2=CH_2CH_2NH(CH_2)_9CH_3$

Figura 3. Estructura de la vancomicina (11) y telavicina (12).

Por su parte la avoparcina también es un macrocíclico glucopeptídico que pertenece al grupo de la vancomicina, es el producto de la fermentación de *Streptomyces candidus*, siendo principalmente utilizado para el tratamiento contra bacterias Gram-positivas.^{27,28}

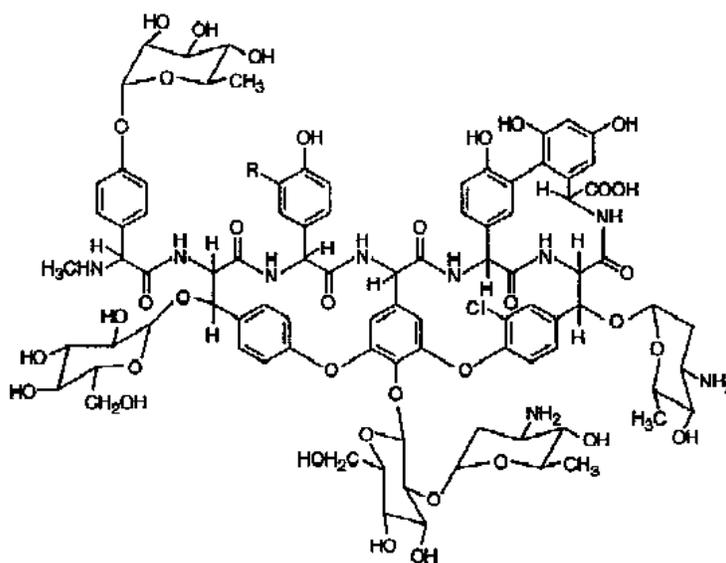
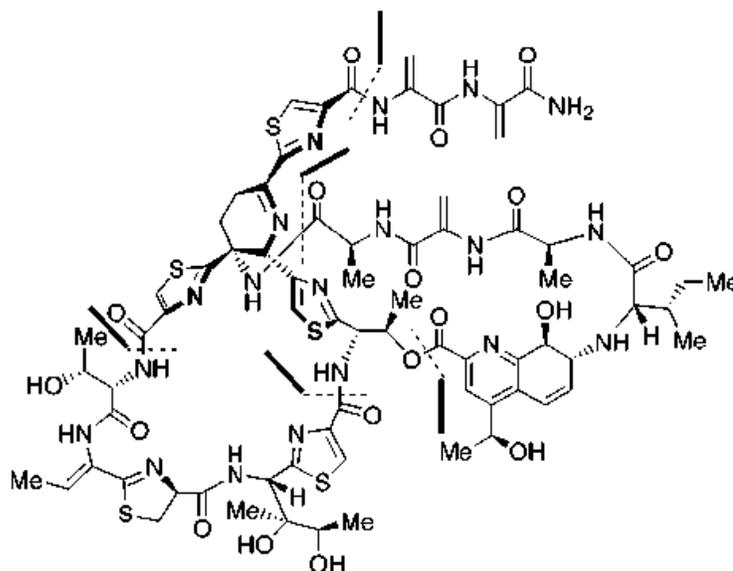


Figura 4. Estructura de la avoparcina (13).

Dentro del amplio mundo de los antibióticos también se encuentran los antibióticos polipeptídicos uno de los cuales es el thiosostrepto el cual recibe su nombre debido a que es el producto de varias cepas de *streptomices*. Fue descubierto por Donovick y colaboradores y es un antibiótico de uso veterinario para el tratamiento contra la dermatitis causada por bacterias Gram-negativas.²⁹

**Figura 5.** Estructura de la thiosostrepto (11).

La síntesis de los compuestos macrocíclicos no solo ha dado pauta a la búsqueda de nuevas rutas si no que también ha ayudado al entendimiento de las interacciones que pueden presentar, si no que durante los últimos años, se ha despertado el interés de estudiar el comportamiento de estos y muchos otros compuestos más mediante estudios computacionales un ejemplo de ellos es el anclaje molecular conocido como docking.

2.5 Estudios de anclaje molecular (docking).

La química computacional en la actualidad se ha utilizado para el diseño de compuestos potencialmente más activos comparados con algún fármaco ya

conocido, y que en su estructura sea completamente que el ya reportado. Por tal motivo se han desarrollado técnicas que puedan ser aplicadas con base a las estructuras supramacromoleculares de alta resolución conocidas y disponibles en nuestros días gracias a la difracción de rayos X, así se puede diseñar y modelar compuestos que puedan interactuar con un receptor específico.

La posibilidad de que los ligandos de bajo peso molecular pueden unirse a secuencias específicas en el ADN se planteó hace mucho tiempo. un ejemplo son los antibióticos netropsina antiviral (Net) y distamicina (DST) que se unen selectivamente a secuencias ricas en AT en el surco menor del ADN. Hasta ahora, > 20 estructuras de alta resolución obtenidos por RMN y cristalografía de rayos X han sido reportados para una variedad de secuencias de oligonucleótidos ligando-ADN con netropsina, distamicina, y otros reconocedores de surco.^{13-15,30-32}

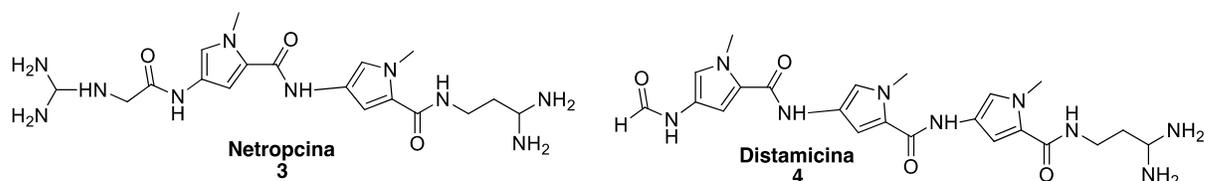


Figura 6. A) Netropsina (3) y B) Distamicina (4).

Los estudios computacionales han contribuido a la comprensión racional del estudio selectivo de estos ligandos, que se encuentran en forma de media luna y reconocen al surco menor del ADN. Los estudios termodinámicos de la netropsina y la distamicina unidos con el ADN, y sus efectos en la formación de complejos proteína / ADN, también han sido investigados a fondo. Desde el descubrimiento de la unión selectiva AT de Net y Dst a ADN, y sus estudios fisicoquímicos en donde se han reportado estudios bioquímicos y biológicos para aumentar la comprensión de los detalles de los mecanismos por los cuales estos dos antibióticos se unen y reconocer secuencia de la doble hebra de ADN.³³⁻³⁸

Los programas de docking son utilizados para generar representaciones tridimensionales y hacer una búsqueda de la afinidad de compuestos de bajo peso molecular con una estructura química diana tomando en cuenta una variedad de posiciones, conformaciones y orientaciones, así como las energías ΔG , dadas por estos resultados como. Los programas reúnen la afinidad del compuesto con el receptor incluyendo en primer lugar la menor energía que favorece a la interacción entre el compuesto y el receptor, mostrando después todas las formas de interactuar con el mismo. Cada posición es evaluada basada en la complementariedad con el receptor en términos interacciones intermoleculares. Un buen puntaje para un compuesto dado predice que es un probable ligando con el receptor.³⁹

3. JUSTIFICACIÓN

Los antibióticos juegan un papel importante para el tratamiento contra afecciones que producen enfermedades en el ser humano y debido a la resistencia que han presentado este tipo de microorganismos, la síntesis de nuevos macrociclos con posible actividad de actuar como antibióticos es de interés para la clínica. Así mismo dentro de la química es de importancia la síntesis de nuevos macrociclos con capacidad de reconocimiento aniónico, pues es bien sabido que estos juegan un papel fundamental regulando numerosos procesos químicos y biológicos.

El interés de la síntesis de compuestos con pirrol en su estructura ha ido en aumento durante los últimos años debido no solo a la actividad biológica que posee si no a la capacidad de formar puentes de hidrógeno, con estructuras que permitan la formación de éste como lo es el reconocimiento molecular o supramolecular.

Cabe destacar el papel que juega el reconocimiento iónico dentro de la química supramolecular, la importancia que representa este en el diseño y síntesis de un nuevo compuesto en función de su relación estructura- actividad, y que en la actualidad todo este conjunto de datos son importantes para el desarrollo de nuevos fármacos.

El presente trabajo centra su atención en la síntesis de compuestos funcionalizados con sistemas pirrólicos y evaluará la capacidad que puedan presentar como reconocedores de iónicos y reconocedores de surco de ADN, mediante el uso de técnicas espectroscópicas y computacionales.

4. HIPÓTESIS

Los compuestos macrocíclicos funcionalizados con dipirroles y amidas en conectividad análoga a los antibióticos, y a los antibióticos macrocíclicos actuarán como compuestos con actividad antibacteriana, como reconocedores de iónicos y por su parte las mismas estructuras lineales como reconocedores de surco de ADN.

5. OBJETIVOS

5.1 General

Sintetizar intermediarios dipirrólicos clave para la obtención de compuestos análogos a antibióticos macrocíclicos y explorar sus potenciales como reconocedores iónicos y reconocedores de surco de ADN.

5.2 Específicos

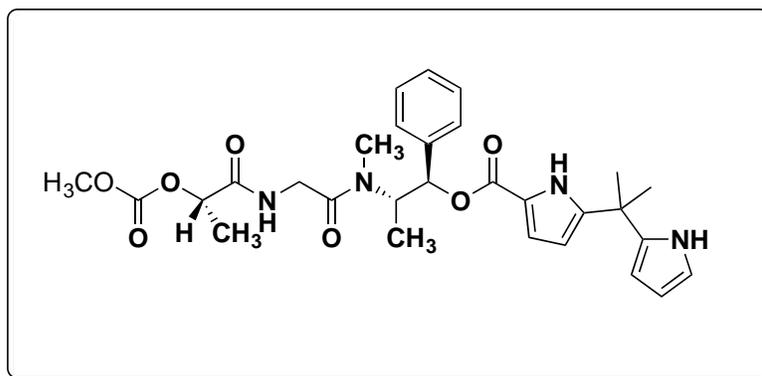


Figura 7. Intermediario dipirrólico.(65).

5.2.1 Sintetizar el intermediario dipirrólico (65).

5.2.2 Estudiar la capacidad de reconocimiento iónico y reconocedor de surco de ADN del intermediario dipirrólico (65) mediante titulaciones por espectroscopia de ultravioleta visible.

5.2.3 Estudios de anclaje molecular (Docking).

6. DISEÑO

Aunque se conoce el mecanismo de acción de muchos antibióticos macrocíclicos como las lactamas o péptidos cíclicos, no hay un reporte claro de relación estructura-actividad que permita diseñar estructuras novedosas sobre una base generalizada. En este estudio se trataron de incorporar aspectos comunes a la mayoría de los antibióticos macrocíclicos (**Figura 40**) aunados a la funcionalización con estructuras dipirrólicas que es sabido que reconocen aniones.

El resultado es un reconocedor de iones por una parte del compuesto y por otra parte que por analogía a los antibióticos macrocíclicos puede actuar como antibiótico ionóforo e inhibiendo síntesis de proteínas.²⁰

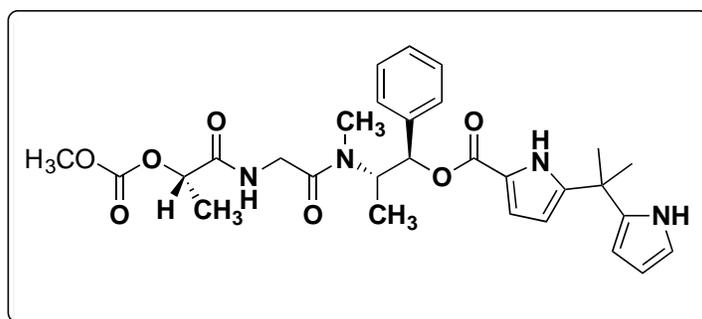
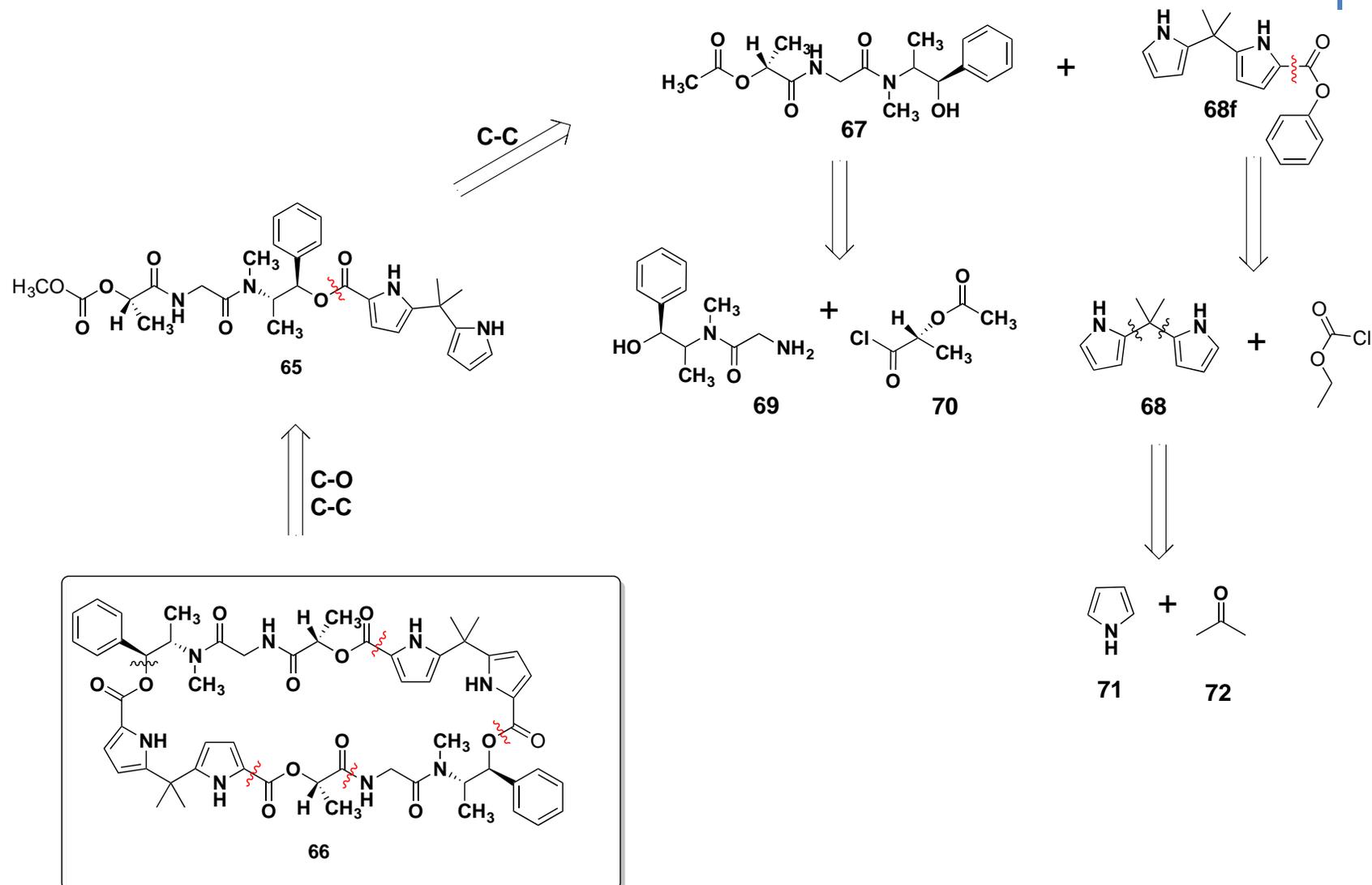


Figura 8. Intermediario dipirrólico(**65**).

Para poder plantear una propuesta sintética racional, se propone a partir de un análisis retro sintético, con la finalidad de simplificar estructuralmente al intermediario dipirrólico propuesto (**65**), debido a que la síntesis tiene más de una posible ruta sintética. Así esta técnica viene a bien para descubrir diferentes alternativas de síntesis y compararlas siguiendo criterios de sencillez y lógica, con la finalidad de llegar el producto deseado. Por tal motivo se plantea en el **esquema 2** el análisis retrosintético, los fragmentos que se generan en las desconexiones propuestas se seguirán nombrando igual en la propuesta de síntesis para facilitar la identificación de ellos.

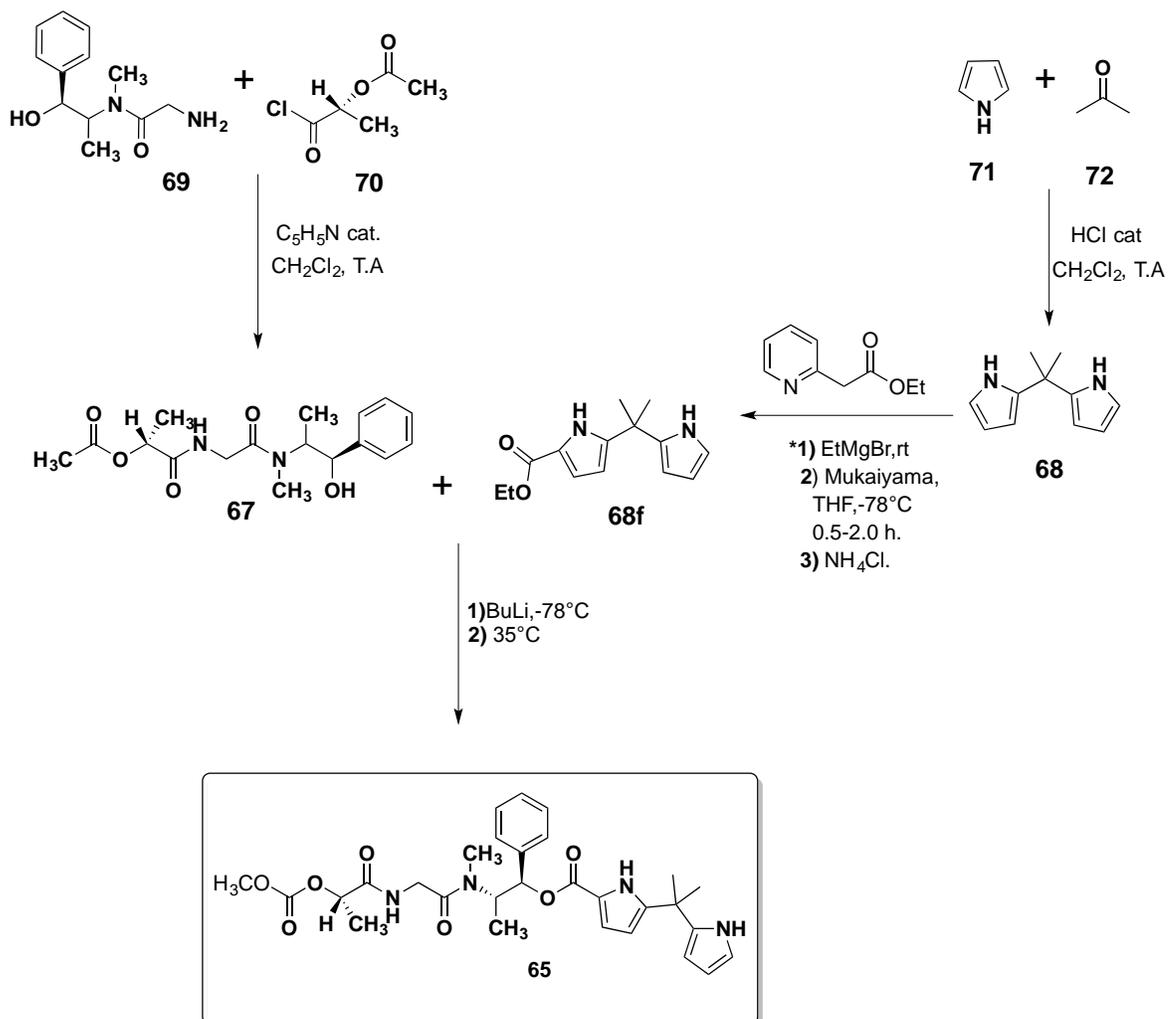


Esquema 2. Análisis retrosintético para la obtención del compuesto (**65**).

7. DISCUSIÓN Y RESULTADOS

7.1 Síntesis del compuesto (65)

La primera etapa de síntesis se ilustra en el **Esquema 3**.

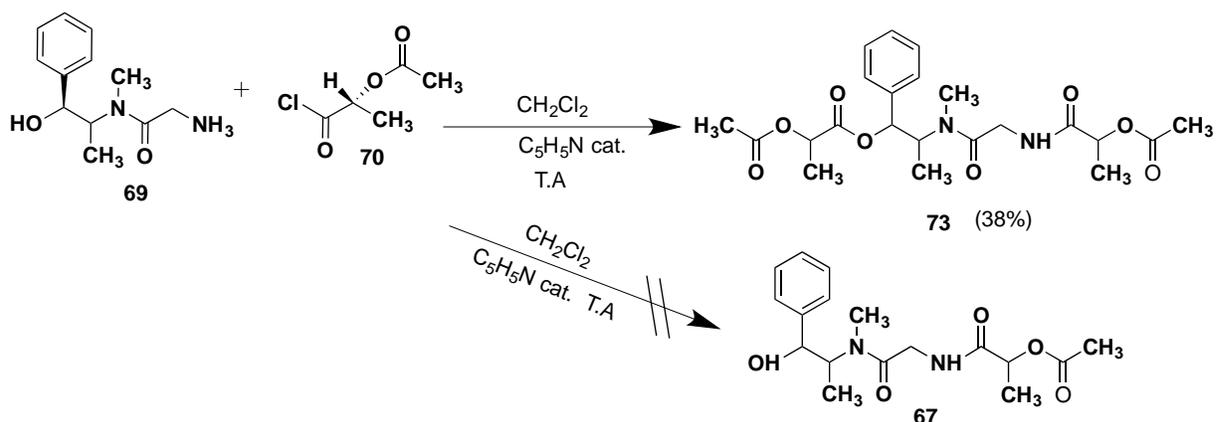


Esquema 3. Propuesta para la obtención del compuesto **65** mediante una síntesis convergente .

Al tratarse de una síntesis convergente y dado que las rutas A y B se llevaron a cabo de una manera independiente se discutirán como rutas S1 y ruta S2.

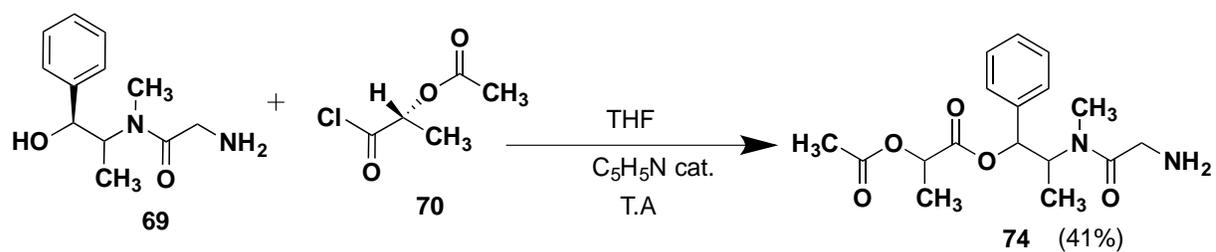
7.1.1 Discusión de la ruta S1

Primeramente, se llevó a cabo la obtención del compuesto (**65**) mediante la reacción del amino alcohol **69** con el cloruro de ácido utilizando piridina como catalizador, en CH_2Cl_2 . Las condiciones de reacción no son selectivas para los grupos funcionales presentes alcohol primario y amina primaria, reaccionando ambos grupos obteniendo exclusivamente el producto de disustitución **73** en un rendimiento del 38%.

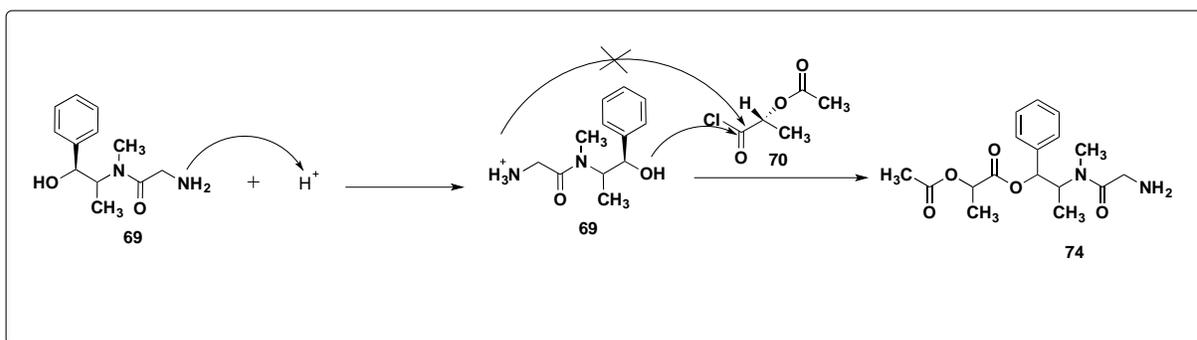


La caracterización del compuesto (**73**) obtenido se realizó por medio de RMN ^1H en el espectro **4** (anexos), en donde se observaron las señales de los protones de la formación del grupo carboxiamida en 8.1 ppm y del protón unido al fenilo en 5.8 ppm.

Con la finalidad de hacer la reacción selectiva al grupo amino se realizó un cambio en las condiciones, utilizando THF anhidro como disolvente, haciendo este cambio en la reacción que el alcohol primario presente reaccione preferentemente con el cloruro de ácido que la amina primaria, obteniendo el compuesto (**74**) sustituido por el lado del alcohol y no del amino en un rendimiento del 41%.



Una explicación del cambio de reactividad puede ser debido a que en la reacción de Schootten-Baumann es una de las desventajas que presenta en cuanto a la formación de amidas mediante la sustitución nucleofílica de los cloruros de ácido con aminas primarias, la amina primaria se protona dentro del medio y pierde capacidad nucleofílica, dando paso a que el alcohol reaccione con el cloruro del ácido, como se ilustra en el **esquema 4**.



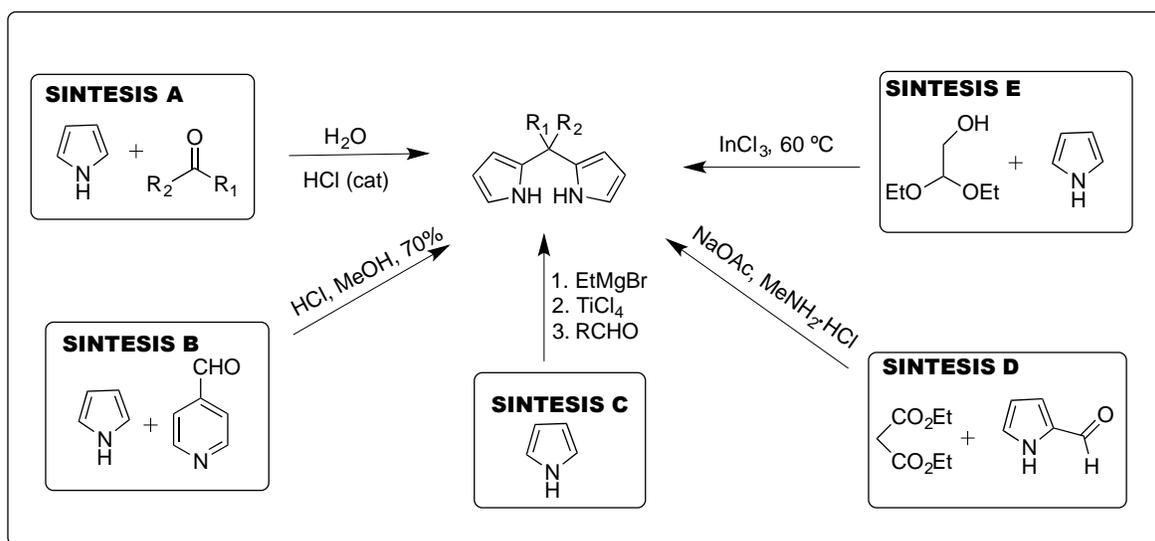
Esquema 4. Rutas Mecanismo propuesto para la síntesis del compuesto (**74**).

La caracterización del éster **74** se realizó por medio de RMN ^1H y ^{13}C (figura 8.3 y 8.4), en donde se observaron las señales de los protones de la amina primaria en 4.2 ppm y del protón unido al fenilo en 5.2 ppm., y en Hetcor (espectro **4**).

7.1.2 Discusión de la ruta S2

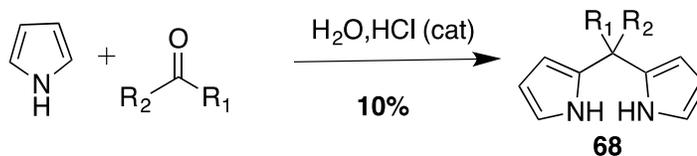
La síntesis del compuesto (**68**), ha sido explorada por varias estrategias sintéticas, que se ilustran en el esquema **5**. La mas común propone la obtención de los dipirroles mediante la condensación de pirrol y acetona catalizada por HCl. Esta ruta sintética presenta algunas desventajas, la primera de ellas es que el pirrol polimeriza fácilmente disminuyendo el rendimiento de la reacción, la otra es el tiempo de la reacción, que si es demasiado largo se pueden obtener como productos los calixpirroles.

Por otra parte las estrategias B,C, D y E, también presentan desventajas como la polimerización de el pirrol, los subproductos como los trímeros y tetrámeros he incluso dependiendo del grupo funcional presente porfirinas o calix, pero aunado a ello, los pirroles resultantes se obtienen con diferentes sustituyentes en las posiciones meso y la obtención de una diferente sustitución implicaría una serie de pasos adicionales que repercutirían en un bajo rendimiento.⁴⁰



Esquema 5. Rutas sintéticas descritas para la obtención de dipirroles (**68**).

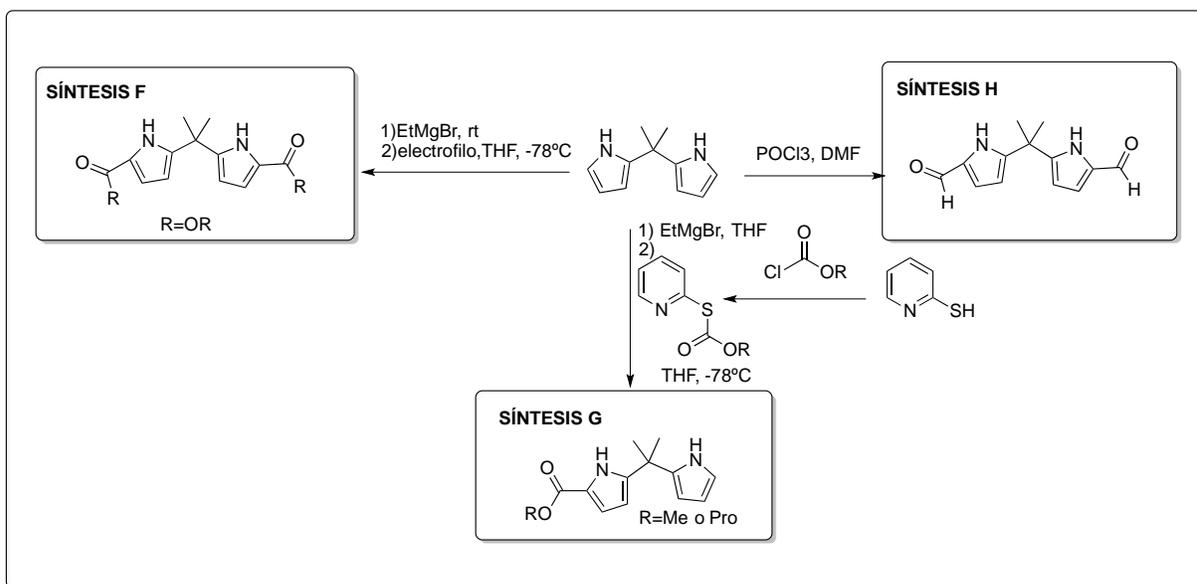
Se eligió la estrategia A debido a la familiaridad dentro de el grupo de trabajo. La reacción se llevó a cabo con el pirrol disuelto en H_2O , en medio ácido como catalizador.⁴¹



El rendimiento de la reacción fue relativamente bajo, (10%), debido a la reacción indeseada de polimerizar, formando polímeros de gran tamaño que se quedan atrapados en la sílice al momento de la separación cromatografía, así como también calixpirroles como subproductos de reacción en función del tiempo.

En el **espectro 1** de RMN¹H se mostraron las señales esperadas para el dipirrol correspondiente a los protones α y β en 6.1 y 6.2 ppm así como la del NH en 7.6 ppm que integran para dos protones.

La funcionalización del pirrol necesaria para la obtención del compuesto (**65**), y se propuso únicamente su condensación con cloruro de ácido, debido a que los fragmentos obtenidos de las desconexiones son el dipirrol y un alcohol primario, siendo ambos nucleofílicos. Entonces el siguiente paso es la funcionalización de el pirrol.



Esquema 6. Rutas sintéticas para la funcionalización de dipirroles (**68**).

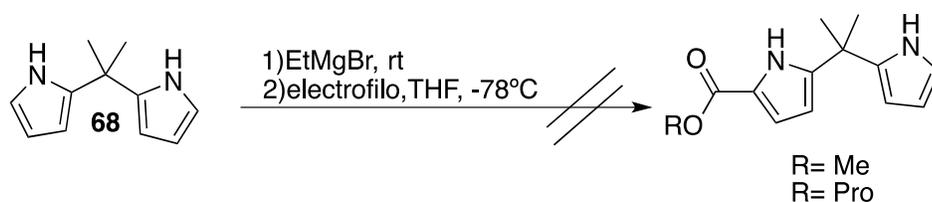
En una revisión bibliográfica se encontraron tres estrategias descritas que se ilustran en el esquema 6. La síntesis F propone la funcionalización partiendo del dipirrol mediante un reactivo de grignard y un grupo electrofílico en este caso un cloruro de ácido. Esta metodología requiere cuidados particulares pues si no se llega a la temperatura adecuada no se logra generar el carboanión.

La síntesis G del **esquema 6** propone al igual que la F la funcionalización del dipirrol con un reactivo de grignard la desventaja de ella es que para poder realizarla hay que realizar un paso y formar un tioéster como buen grupo saliente y un reactivo

de grignard, además esta ruta requiere agregar un paso mas para la funcionalización del dipirrol.

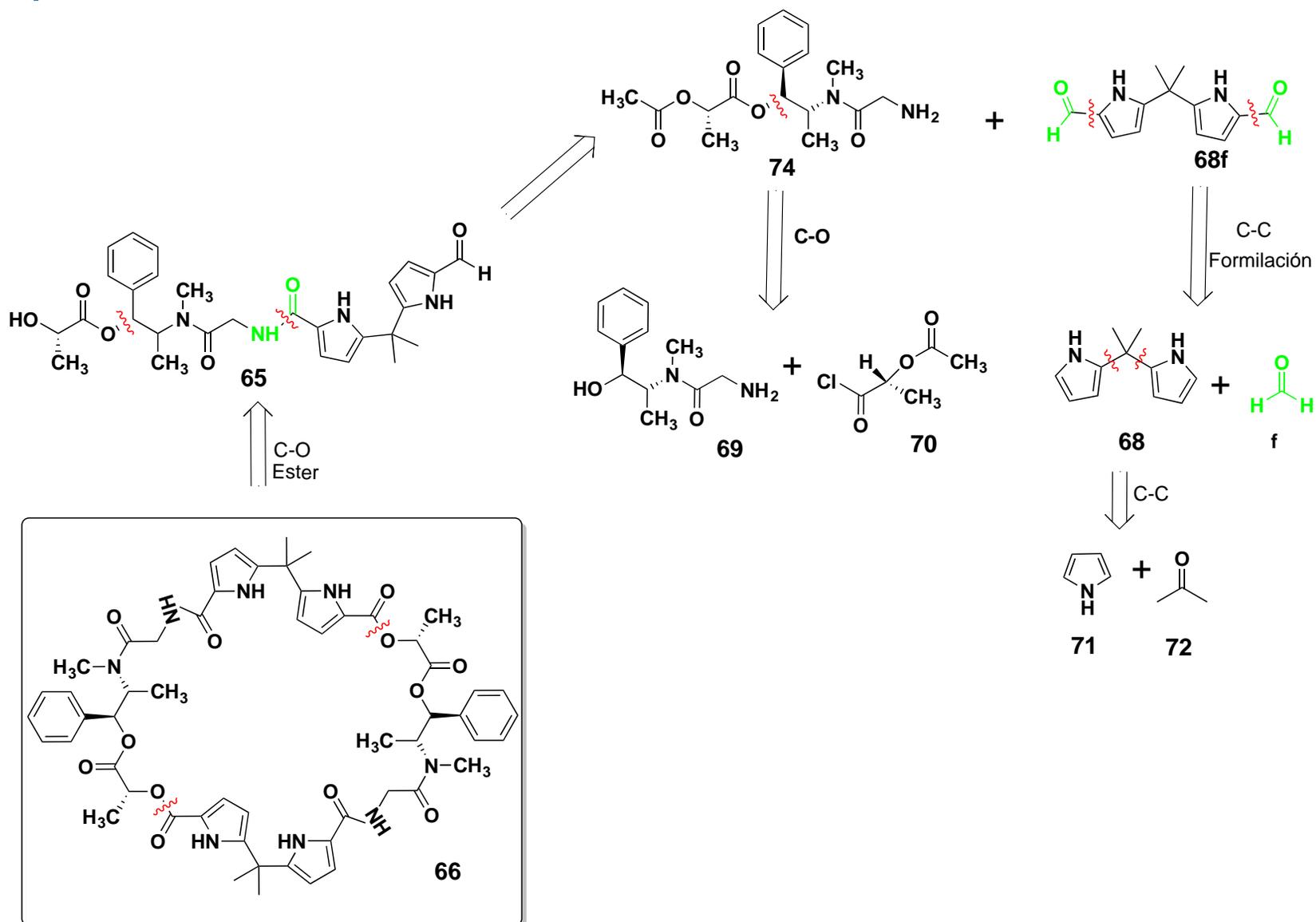
La síntesis H propone la funcionalización del dipirrol mediante aldehido, la desventaja que este presenta es que para poder lograr un enlace carboxamida se requiere la formación de radicales libres requiriendo condiciones de reacción específicas para lograr la obtención del compuesto **65**.

A pesar de que se tiene reportes ya mencionados partiendo de cloruros de ácido mediante la formación de carboaniones, en ningún caso la reacción siguió el curso deseado sin lograr recuperar la materia prima. Los intentos por obtener **68f** se resumen en el **esquema 7**.



Esquema 7. Intentos de funcionalización del 2,2'-(propano-2,2-di-il)bis(1H-pirrol) (**68**).

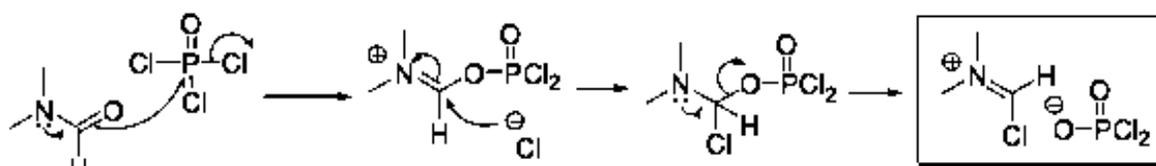
Aun que no fue posible obtener **68f** por esta vía la ruta se modificó tal manera que en lugar formar el compuesto **65** por el lado del alcohol primario, llevar a cabo la formación de un enlace carboxamida, por el lado de la amina primaria mediante la funcionalización del dipirrol con aldehido, ya que hasta el momento las condiciones utilizadas favorece la formación de un éster, por tal motivo se propone el siguiente análisis retrosintético en el **esquema 8**.



Esquema 8. Análisisi retrosintético para la obtención del compuesto (65).

7.2 Funcionalización del 2,2'-(propano-2,2-di-il)bis(1H-pirrol) (68)

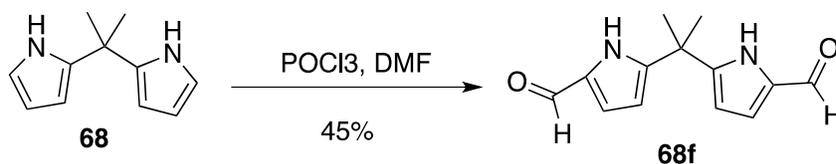
Para poder llevar a cabo la formilación del 2,2'-(propano-2,2-di-il)bis(1H-pirrol) (68) se realizó mediante la formación del Reactivo de Vilsmeier – Haack en donde la amina con el tricloruro de fosforilo produce un catión imínico electrofílico y posteriormente se lleva a cabo una sustitución electrofílica aromática con el dipirrol produciendo un ion imínio como intermediario en la reacción, que este se hidroliza para dar el aldehído de dipirrol.⁴²



Esquema 9. Mecanismo de la formación del reactivo de Vilsmeier-Haack.

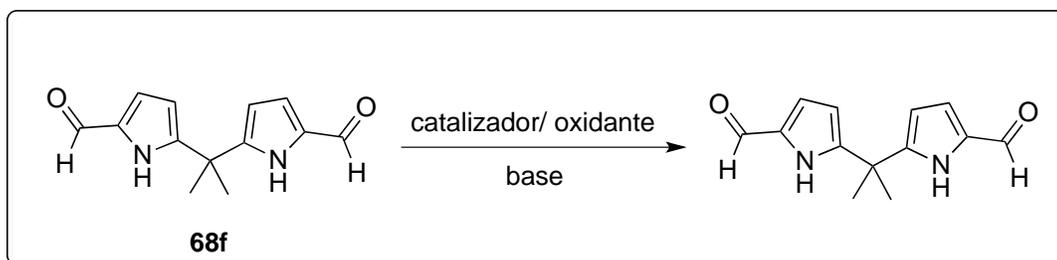
El rendimiento de la reacción fue de 45%, debido a la polimerización, y por otro lado a que en el proceso de extracción de la muestra en el medio ácido se pierde una gran cantidad de producto.

En el espectro de RMN¹H se mostraron las señales esperadas para el dipirrol correspondiente a los protones β en 6.3 y 6.8 ppm así como la del NH en 10.5 ppm que integran para dos protones cada uno, así como también una señal simple integrando para dos correspondiente a los aldehídos (**Espectro 2**).



7.3 Síntesis del propanoato de metil (*E*)-2-(((*Z*)-(5-(2-(5-formil-1*H*-pirrol-2-il)propan-2-il)-2*H*-pirrol-2-ilidene)metil)imino) (75).

Debido al cambio estructural que se propone en el análisis retrosintético para la obtención del compuesto **65** mediante la formación de un enlace carboxamida ya que es un enlace que a la estructura del compuesto le daría más estabilidad que la formación de un enlace imina. De tal manera que al formar este enlace podríamos llegar al producto propuesto y como tal guarda una relación estructural con los aminoácidos nos lleva a pensar en la formación de este tipo de enlace como se muestra en el **esquema 9**, mediante el uso de un catalizador, un agente oxidante, y una base, así como también en la formación de nuevos compuestos formados por dipirroles y aminoácidos.



Esquema 10. Condiciones generales para la obtención de 65.

La primera reacción para la formación del enlace amida, en la literatura se pueden encontrar diferentes formas partiendo de un aldehído, en las que destacan el uso de cianuro de sodio y óxido de manganeso (referencia). Por su parte existen algunas otras metodologías para la formación de este tipo de enlaces mediante la formación de radicales libres utilizando peróxidos, una de las desventajas de este tipo de reacciones es que las condiciones tienen que ser anhidras ya que de no ser así se generan mucho subproductos y se obtienen bajos rendimientos.

La reacción se llevó a cabo como ha sido descrita en la literatura, esto usando MeOH, a temperatura ambiente por toda la noche, sin obtener ningún producto de reacción, se decidió hacer una modificación en las condiciones de reacción incrementando la temperatura, por toda la noche, sin lograr obtener que los reactivos generaran algún producto de reacción. Por tal motivo se llevó a cabo la reacción haciendo uso de peróxido al 30% como se encuentra descrito en la literatura, a temperatura ambiente por toda la noche, en donde tampoco se logró observar algún producto de reacción solo la mezcla de los reactivos. Debido a que en ninguna de las condiciones anteriores se logró que los reactivos generaran productos de reacción, esto nos llevó a pensar que los agentes oxidantes utilizados en la reacción no eran lo suficiente fuertes para poder generar radicales libres que permitieran obtener productos en la reacción, y desplazar el equilibrio hacia la obtención de los productos y no de reactivos. Haciendo una búsqueda en la bibliografía se encontró que el permanganato de potasio es un agente oxidante por excelencia, con mucho más carácter oxidante que los que se habían utilizado, se realizó esta modificación en la metodología antes mencionada obteniendo en un 4% de rendimiento al producto **75**, en donde se logra observar que estas condiciones son un poco drásticas ya que logra desaromatizar a uno de los pirroles del dipirrol, formando un enlace imínico dentro de la estructura.

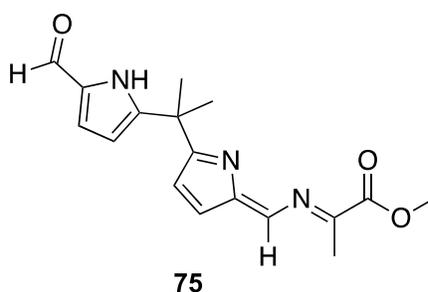
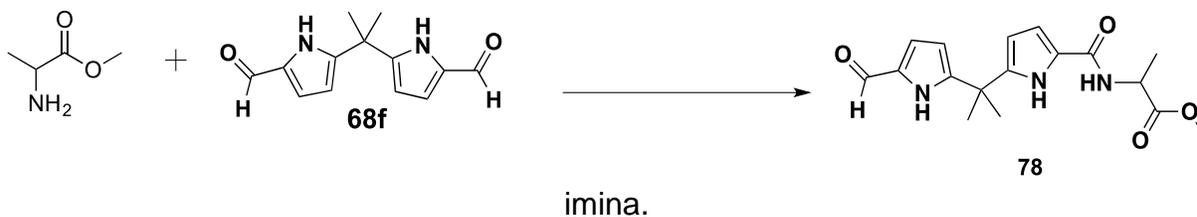


Figura 9. Propanoato metil (*E*)-2-(((*Z*)-5-(2-(5-formil-1*H*-pirrol-2-il)propan-2-il)-2*H*-pirrol-2-ilidene)metil)imino) (**75**).

Tabla 1. Condiciones de los intentos para la formación de enlace carboxamida e

Entrada	Amina (76) eq	Aldehido (68f) eq	Base 1 eq	Oxidante 1 eq	NaCN 1 eq	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Catalizador
1	1.2	3.6	NaCN	MnO ₂	1 equiv	T.A	Toda la noche	DMF
2	1.2	3.6	-----	MnO ₂	1 equiv	40	Toda la noche	DMF
3	-----	-----	CaCO ₃	H ₂ O ₂ al 30%	-----	T.A	Toda la noche	CuSO ₄
4	-----	-----	CaCO₃	KMnO₄	-----	T.A	Toda la noche	CuSO₄

*s/p: sin producto de reacción

La obtención del compuesto (75) se llevó a cabo por medio de radicales libres utilizando acetonitrilo como disolvente. La caracterización del compuesto obtenido se realizó por medio de RMN ¹H (**Espectro 6**), en donde se observaron las señales de los protones de la amida 6.5 ppm aproximadamente y los protones de base ester en 4.8 2 ppm., así como también una señal múltiple del protón alfa al carbonilo en 4.7 ppm.

7.4 Síntesis del metil (1*H*-pirrol-2-carbonil)alaninato a partir de 1*H*-pirrol-2-carbaldehído (77).

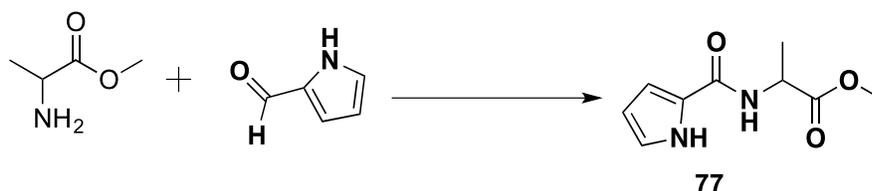
Debido a los bajos rendimientos obtenidos para el compuesto **75** se decidió buscar otra estrategia sintética y poder llevar acabo el último paso de síntesis, para ello es necesario la estandarización de esta nueva reacción por tal motivo se decidió hacer las reacciones con el 1*H*-pirrol-2-carbaldehído y la L-metilalanina, ya que por analogía a los grupos funcionales del compuesto final nos es conveniente la estandarización del

Entrada	Aldehído	Amina	Oxidante (1.2 eq)	Base (1.1 eq)	Catalizador 5%	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Disolvente	Rendimiento (%)
1	1	1	TBHP	CaCO ₃	CuSO ₄	12	40	CH ₃ CN	P*
2	1	1	TBHP	CaCO ₃	CuSO ₄	12	60	CH ₃ CN	P*
3	1	1	TBHP	CaCO ₃	CuSO ₄	12	80	CH ₃ CN	P*
5	1	1	TBHP	CaCO ₃	CuSO ₄	12	40	CH ₃ CN	P*
6	1	1	TBHP	2.1 eq CaCO ₃	CuSO ₄	12	40	CH ₃ CN	P*
7	1	1	TBHP	2.1 eq CaCO ₃	CuSO ₄	12	60	CH ₃ CN	P*
8	1	1	TBHP	2.1 eq CaCO ₃	CuSO ₄	12	80	CH ₃ CN	P*
9	1	1	TBHP	KCO ₃	CuSO ₄	12	40	CH ₃ CN	P*
10	1	1	TBHP	KCO ₃	CuSO ₄	12	60	CH ₃ CN	P*
11	1	1	TBHP	KCO ₃	CuSO ₄	12	80	CH ₃ CN	P*
12	1	1	TBHP	CaCO ₃	CuSO ₄	3	40	CH ₃ CN	3

P*: observación de producto pero no lo suficiente para poder purificar.

método sintético, y que por otro lado abre el panorama para la síntesis de nuevos compuestos donde no se han encontrado reportes alguno.

Tabla 2. Condiciones de los intentos para la formación del enlace carboxamida (**77**).



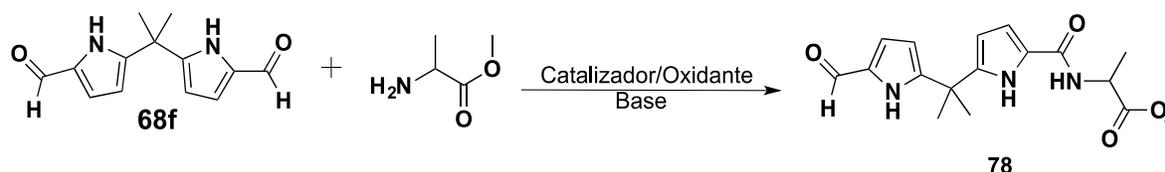
Para la síntesis del compuesto (**77**) se realizaron varios intentos en diferentes condiciones, obteniendo un rendimiento del 3%, debido a que en éste tipo de reacciones tiende a polimerizarse con el uso del pirrol y la formación de radicales libres, y otro factor importante es que el uso de reactivos que no cumplen con las condiciones adecuadas y el no llevar a cabo la reacción con el uso de solventes anhidros esto se ve reflejado en el bajo rendimiento ya que se produce subproductos, y otra factor importante es que en la purificación reacciona con el gel de sílice, aun y cuando se le realizan tratamientos con trietil amina para evitar la acides que pueda presentar.

En el espectro de RMN¹H se mostraron las señales esperadas para el pirrol y un desdoblamiento en las señales de los protones correspondientes al anillo pirrónico que van de entre 6.0 y 7.0 ppm así como la del NH en 9.5 ppm que integran para un protón cada uno, así como también una señal simple integrando para la correspondiente a del éster de la alanina en 3.78 ppm y un multiplete por 6.9 ppm mostrado en el **espectro 7**.

7.5 Síntesis del metil (5-(2-(5-formil-1*H*-pirrol-2-il)propan-2-il)-1*H*-pirrol-2-carbonil)alaninato (78) a partir de 5,5'-(propano-2,2-di-il)bis(1*H*-pirrol-2-carbaldehído)

Debido a los resultados anteriores se pensó que estas condiciones afectarían menos y se verían reflejados en los rendimientos por la estabilidad que presenta el dipirrol funcionalizado con aldehído y por tal motivo se realizó la síntesis de éste en las condiciones donde se logró la obtención del compuesto **77**, se logró la síntesis del producto **78** en bajo rendimiento debido a que las condiciones en las que se esta llevando acabo la reacción no son las adecuadas para reacciones por medio de radicales libres pero aunado a ello se logró obtener en un 7% de rendimiento.

Tabla 3. Condioces de reacción para la obtención de **78**.



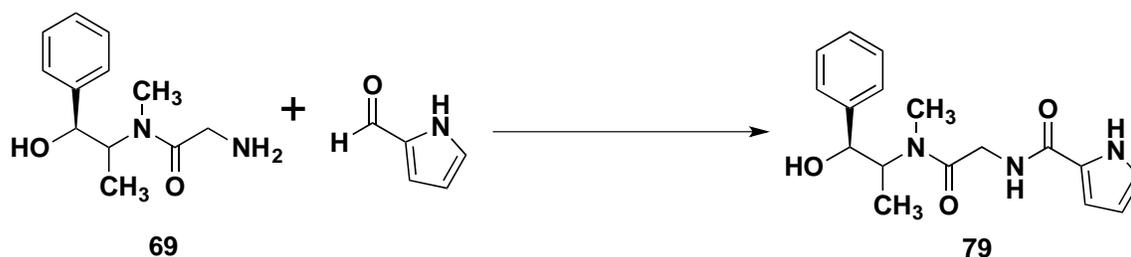
Entra da	Aldehi do Eq	Amin a Eq	Oxidante	Bas e	Cataliza dor 5%	Tiemp o (h)	Temperat ura (°C)	Disolve nte	Rendimie nto (%)
1	1	1	TBHP	CaC O ₃	CuSO ₄	3	40	ACN	7

En el espectro de RMN¹H se mostraron las señales esperadas para el pirrol y un desdoblamiento en las señales de los protones correspondientes a los anillos pirrolicos que van de entre 6.0 y 7.0 ppm correspondiendo cada una de las señales a los protones, así como también una banda correspondiente a los NH en 10.30 ppm que integran para dos protones, así como también una señal simple integrando para la correspondiente al éster de la alanina en 3.82 ppm y un multiplete por 4.71 ppm mostrado en el **espectro 8**.

7.6 Síntesis del intermediario 79 para la síntesis de 65

Debido a los resultados obtenidos en la formación del compuesto **78** nos da pauta para sintetizar el intermediario **79**, y posterior a ello realizar el paso de sustitución nucleofílica con el cloruro de ácido **70** y obtener el compuesto **65**, cabe resaltar que éste es el paso determinante dentro de la síntesis planteada para la obtención de la molécula objetivo, para poder llevar acabo esta reacción se decidió antes de poner a reaccionar los compuestos obtenidos, se realizó la reacción con el compuesto **69** y el 1H-pirrol-2-carbaldehido utilizado en la obtención del compuesto **75**, desafortunadamente en la estandarización para la obtención del intermediario **79** en la purificación del producto obtenido (ver tabla 5) , se observa descomposición del producto, ya que por más de que se intentó obtener lo más puro para poder caracterizar, lamentablemente este reacciona o descompone al purificarlo, obligando a cambiar la estrategia sintética propuesta para la obtención no solo del intermediario **79** si no que también la obtención del compuesto **65**.

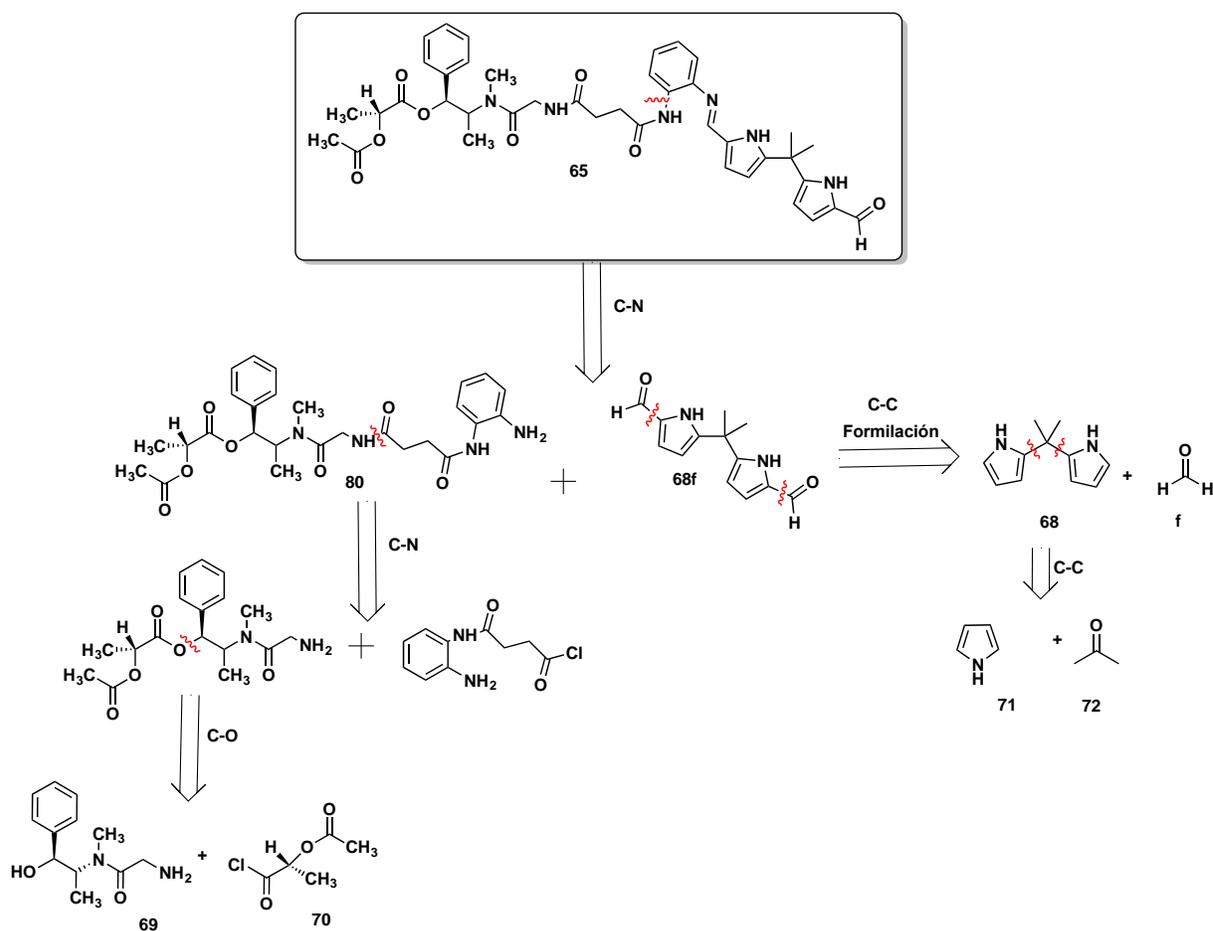
Tabla 4 Condiciones de intentos para la obtención del compuesto 79



Entrada	Aldehído eq	Amina eq	Oxidante 1.2 eq	Base 1.1eq	Catalizador 5%	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	Disolvente	Rnto (%)
1	1	1	TBHP	CaCO ₃	CuSO ₄	12	40	CH ₃ CN	P*
2	1	1	TBHP	CaCO ₃	CuSO ₄	12	60	CH ₃ CN	P*
3	1	1	TBHP	CaCO ₃	CuSO ₄	12	80	CH ₃ CN	P*
4	1	1	TBHP	KCO ₃	CuSO ₄	12	40	CH ₃ CN	P*
5	1	1	TBHP	KCO ₃	CuSO ₄	12	60	CH ₃ CN	P*
6	1	1	TBHP	KCO ₃	CuSO ₄	12	80	CH ₃ CN	P*
7	1	1	TBHP	CaCO ₃	CuSO ₄	72	T.A*	CH ₃ CN	P*/D

P*: observación de producto pero no lo suficiente para poder purificar, *Temperatura ambiente en condiciones anhidras y ausencia de luz. D:descom

Por tal motivo se propone el siguiente análisis retrosintético para la obtención del compuesto **65**.



Esquema 11 Nuevo análisis retrosintético para la obtención del compuesto (**65**).

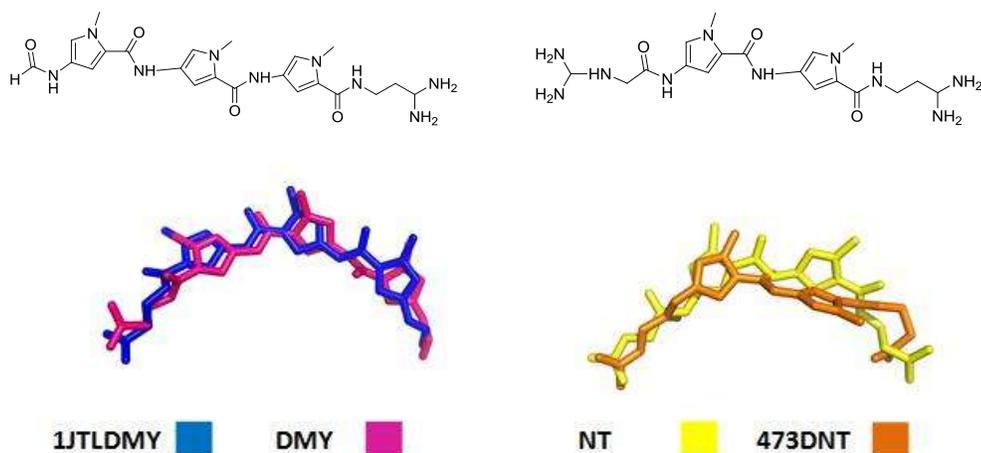
En donde se puede apreciar que la molécula objetivo se ven incorporados la orto-fenilendiamina en conjunto con una cadena dicarbonilica, esto es debido a que al formar el enlace imina pudiera conferirle estabilidad a este, por la conjugación que presentaría y en donde existen varios reportes de moléculas donde están presentes estos grupos funcionales,

7.7 Modelado de compuestos

Se realizó el modelo y optimización de los compuestos utilizando el software Gaussian View 5.0 para obtener las conformaciones de menor energía mediante optimización geométrica con mecánica molecular y posteriormente con cálculo semi empírico AM1.

Se seleccionaron a los reconocedores de surco más sobresalientes en la terapia contra el cáncer y una vez optimizados los compuestos de estudio se realizó una búsqueda en Protein Data Bank (PDB) de cada uno de los cristales que hay de los reconocedores de surco menor de la distamicina y de la netropcina **Tabla 6 y 7** y se realizó un análisis completo para la selección de por lo menos un cristal de cada uno de los reconocedores de surco menor ya mencionados.

Una vez preparados los archivos tanto de los ligandos como de los receptores, se procedió a realizar un estudio anclaje molecular con el programa Autodock Tool, considerando para la caja de exploración del docking dirigido los parámetros mostrados en la **Tabla 4**, se centró el área de búsqueda. Una vez obtenidos todos los parámetros se realizó la validación del docking. Obteniendo un RMSD para el Docking de distamicina (DMY) de 1.056 (35 to 35 atomos) y 1.715 (31 to 31 atomos) para la netropcina (NT) que son valores aceptables para este parámetro ya que el valor máximo para un Docking de RMSD es de 2.0 y obteniendo las energías de cada uno de ellos **Tabla 5**.



40. Validación del Docking de los ligandos Distamicina (DMY) y Netropcina (NT).

Tabla 5. PARÁMETROS PARA DOCKING EN AUTODOCK TOOLS DE LOS RECONOCEDORES DE SURCO MENOR DISTAMICINA Y NETROPCINA. (1JTL Y 473D)

ADN Distamicina (1JTL)	ADN Netropcina (473D)
Centro	Centro
x	x
6.821 Å	6.821 Å
y	y
19.026 Å	19.026 Å
z	z
6.993 Å	6.993 Å
Dimensiones	Dimensiones
x	x
70Å	70Å
y	y
76Å	76Å
z	z
40Å	40Å
Espaciamiento	
0.375 Å	

Modos de unión
100

Tabla 6. ENERGÍAS LIBRES DE GIBBS CALCULADAS DE LOS LIGANDOS PARA LA VALIDACIÓN DEL DOCKING.

Autodock Tools	
No. ID	ΔG
DMY	-11.99
NT	-10.65

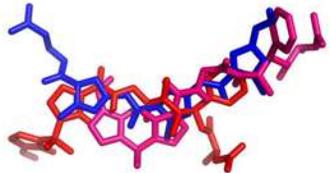
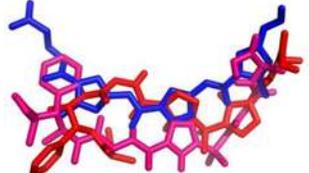
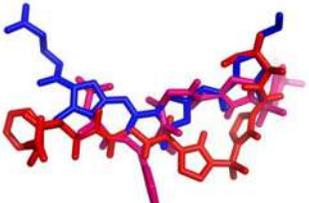
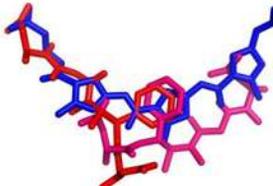
Tabla 8. CARACTERÍSTICAS DE LOS CRISTALES DISPONIBLES EN PROTEIN DATA BANK PARA NETROPCINA

CÓDIGO	MÉTODO	RESOL	FECHA	CADENAS	MOL	W	LONG	LIGANDS	OBS
1Z8V	Rayos X	1.75 Å	2005-03-31	A, B	D(⁵ -GP*GP*CP*CP*AP*AP*TP*TP*GP*G)-3)	6600.57	10		
1DNE	Rayos X	2.40 Å	1988-09-14	A, B	D(⁵ -CP*GP*CP*GP*AP*TP*AP*TP*CP*GP*CP*G)-3)	7757.31	12		
1VTJ	Rayos X	2.40 Å	1999-09-14		D(⁵ -CP*GP*CP*GP*AP*TP*AP*TP*CP*GP*CP*G)-3)	7757.31			
1ZTT	Rayos X	1.85 Å	2005-05-27	B	D(⁵ -CP*TP*TP*AP*AP*TP*TP*G)-3)	34216.27	8		
				G	D(⁵ -P*GP*AP*AP*TP*TP*AP*AP*G)-3)		8		
				A	Reverse transcriptase		255		
473D	Rayos X	1.58	1999-05-18	A,B	D(⁵ -CP*GP*TP*AP*TP*AP*TP*AP*CP*G)-3)	6753.35	10	Ni	
101D	Rayos X	2.25 Å	1994-12-14	A,B	D(⁵ -CP*GP*CP*GP*AP*AP*TP*TP*(CBR)P*GP*CP*G)-3)	7939.41	12	Mg	
1DNE	Rayos X	2.40 Å	1988-09-14	A,B	D(⁵ -CP*GP*CP*GP*AP*TP*AP*TP*CP*GP*CP*G)-3)	7757.31	12		
121D	Rayos X	2.20 Å	1993-04-14	A,B	D(⁵ -CP*GP*CP*AP*AP*AP*TP*TP*TP*GP*CP*G)-3)	7755.33	12		
261D	Rayos X	2.40 Å	1996-11-08	A,B	D(⁵ -CP*GP*CP*AP*AP*TP*TP*GP*CP*G)-3)	6520.53	10		
195D	Rayos X	2.30 Å	1994-10-04	A,B	D(⁵ -CP*GP*CP*GP*TP*TP*AP*AP*CP*GP*CP*G)-3)	7757.31	12		
194D		2.30 Å	1994-10-04		D(⁵ -CP*GP*CP*GP*TP*TP*AP*AP*CP*GP*CP*G)-3)	7326.84			
6BNA		2.21 Å	1984-08-30	A,B	D(⁵ -CP*GP*CP*GP*AP*AP*TP*TP*(CBR)P*GP*CP*G)-3)	7915.11	12		
1D85		2.50 Å	1992-08-24	A,B	D(⁵ -CP*GP*CP*(G36)P*AP*AP*TP*TP*CP*GP*CP*G)-3)	7813.43	12		
1D86		2.20 Å	1992-08-24	A,B	D(⁵ -CP*GP*CP*GP*AP*AP*TP*TP*CP*GP*CP*G)-3)	7757.31	12		
1ZTW		1.80 Å	2005-05-27	B	CTTAATTC	33785.80	8		
1ZTW 2LWH	NMR	1.80 Å	2005-05-27	G	GAATTAAG	33785.80	8		
				A	Reverse transcriptase		255		
				1,2	D(⁵ -GP*GP*AP*TP*AP*TP*AP*TP*CP*G)-3)		10		
358D		2.50 Å	1997-10-20	A,B	D(⁵ -CP*(CBR)P*CP*CP*IP*IP*IP*IP*G)-3)	6962.60	10		
8BNA		2.20 Å	1986-08-29	A,B	D(⁵ -CP*GP*CP*GP*AP*AP*TP*TP*CP*GP*CP*G)-3)	7775.6	12	Mg	
375D		2.40 Å	1998-01-14	A, B, C, D	D(⁵ -CP*CP*CP*CP*CP*IP*IP*IP*IP*G)-3)	13609.60	10		
1VTE		3.00 Å	1990-05-21	A	D(⁵ -CP*GP*CP*GP*AP*AP*AP*CP*GP*CP*G)-3)	7281.89	12		
1VTE 2LWG	NMR	3.00 Å	1990-05-21 2012-07-31	BC	DNA (5'-D(⁵ -CP*GP*CP*GP*TP*G)-3)	7281.89 6088.08	6		
					DNA (5'-D(⁵ -TP*TP*CP*GP*CP*G)-3)		6		
				1,2	D(⁵ -GP*GP*AP*TP*AP*TP*AP*TP*CP*G)-3)				
474D		2.40 Å	1998-01-14	A, B, C, D	D(⁵ -CP*CP*CP*(CBR)P*CP*IP*IP*IP*IP*G)-3)	13925.20	10		
1CQO	NMR	-	1999-08-09	A,B	d(⁵ -GP*CP*GP*TP*TP*AP*AP*CP*GP*CP*G)-3)	6090.06	10		
1G3V		3.10 Å	2000-10-25	A, B, C, D	D(⁵ -CP*GP*TP*GP*TP*AP*CP*AP*CP*G)-3)	12649.72	10	Ni	
1NDN		3.00 Å	1992-01-15	A	D(⁵ -CP*GP*CP*GP*AP*AP*AP*CP*GP*CP*G)-3)	7281.89	12		
1NDN		3.00 Å	1992-01-15	B	(5'-D(⁵ -CP*GP*CP*GP*TP*G)-3)	7281.89	6		
				C	(5'-D(⁵ -TP*TP*CP*GP*CP*G)-3)		6		

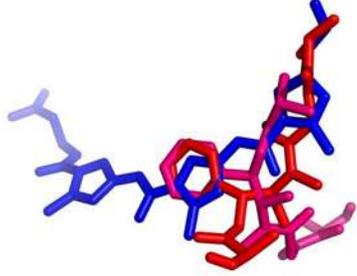
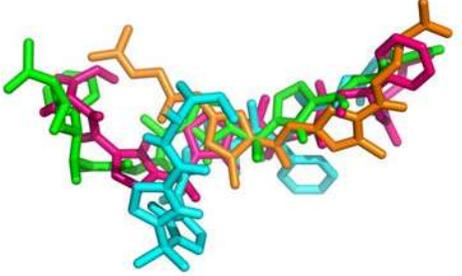
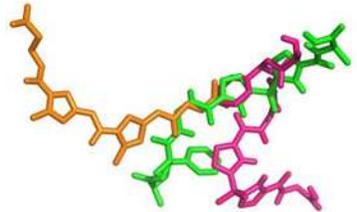
Una vez validados los Dockings se procedió de la misma manera para cada uno de los ligandos de interés incluyendo al análisis los ligandos desprotegidos, primero se prepararon los archivos para realizar un estudio anclaje molecular con el programa Autodock Tool, considerando para la caja de exploración del docking dirigido los parámetros mostrados en la **Tabla 4**, se centró el área de búsqueda.

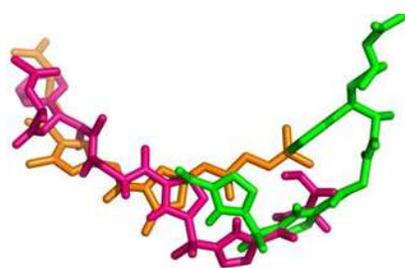
Se obtuvieron las energías de cada uno de los compuestos evaluados mediante la metodología de anclaje molecular Docking así como también las propiedades químico biológicas de cada uno de ellos mostrados en las **Tablas 8,9,10 y 11**. Y donde también se puede observar que cada uno de los resultados de los ΔG en comparación con los reconocedores de surco líderes (distamicina y netropcina) no son tan superiores pero nos da la pauta de que los compuestos a sintetizados pueden actuar como reconocedores de surco siendo una alternativa para la terapia contra el cáncer.

Tabla 9. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LOS DOCKINGS CON LOS COMPUESTOS LIDERES DISTAMICINA Y NETROPCINA.

Resultados de Anclaje molecular (Docking)					
Estructura		ΔG	Estructura		ΔG
AB  ABA  2  DMY 	AB1	-7.3	ABAA  ABA  2  DMY 	ABAA 1	-7.71
	AB2	-7.27		ABAA 2	-5.85
	DMY	-11.99		DMY	-11.99
ABA  ABA   DMY 	ABA1	-5.97	ABD 1  ABD 2  DM  	ABD1	-7.71
	ABA2	-8,89		ABD2	-5.85
	DMY	-11.99		DMY	-11.99

Resultados de Anclaje molecular (Docking)

Estructura		ΔG	Estructura		ΔG
ABDD1 	ABDD2 	ABD D1 -7.3	AB1  DMY	ABA2  AE13 	ABA1 -7.41
		ABD D2 -7.27			ABA2 -7.19
		DMY -11.99			ABA3 -7.14
AB1 	AB2 	DMY 	AB1 -8.43	AB AA1 AB	NT -10.65
		AB1 -8.43			ABAA 1 -6.4



AB2 -6.72 AA2 DMY
NT -10.65

ABAA -6.32
2
NT -10.65

**Tabla
 10.
 RES
 ULT
 ADO
 S
 COM
 PAR
 ATIV**

OS DE LOS DOCKINGS CON LOS COMPUESTOS LIDERES DISTAMICINA Y NETROPCINA.

Tabla 11. RESULTADOS COMPARATIVOS DE LOS DOCKINGS CON LOS COMPUESTOS LIDERES DISTAMICINA Y NETROPCINA.

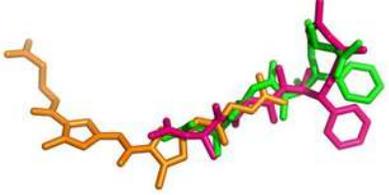
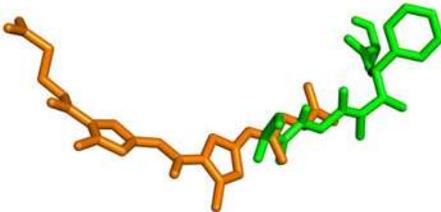
Resultados de Anclaje molecular (Docking)									
Estructura		ΔG		Estructura		ΔG			
ABD1 	ABC 		ABD D1	-7.07	ABDD1 	NT 	ABAA 1	-6.24	
			ABD D2	-6.73				NT	-10.65
			NT	-10.65					

Tabla 12. PROPIEDADES QUÍMICO BIOLÓGICAS

OSIRIS Property Explorer												
No. ID	Score Toxicidad				Drug-score	cLoP	Score cLog P	LogS	Score Log S	PM	Score PM ≤500	Drug-likeness
	M	T	I	R. E								
AB	1.0	1.0	0.6	1.0	0.322	2.768	0.903	- 3.502	0.817	562	0.322	2.018
ABA	1.0	1.0	1.0	1.0	0.385	3.88	0.753	- 4.207	0.688	661	0.123	1.734
ABAA	1.0	1.0	1.0	1.0	0.476	2.967	0.884	-3.67	0.79	605	0.22	1.725
ABD	1.0	1.0	1.0	1.0	0.795	0.461	0.989	2.093	0.948	450	0.645	5.386
ABDD	1.0	1.0	1.0	1.0	0.855	- 0.508	0.995	- 1.273	0.976	366	0.833	2.12

8. CONCLUSIONES

1. Las estrategias propuestas para llevar a cabo la obtención del compuesto **65** resultan ser adecuadas para muchos sistemas, basados en la bibliografía consultada desafortunadamente para el paso limitante que fue formar el enlace cabroxamida del derivado de la pseudoefedrina con el formilpirrol ninguna de las estrategias exploradas nos da un resultado favorable, pero sigue dando pauta para la obtención de este compuesto en las mejores condiciones y favorables rendimientos, pero si lograr la obtención de los compuestos **73** y **74** , mostrando un elevado reconocimiento por parte de la L-fenilalanina.
2. La estrategia del diseño dio como resultado la obtención de los compuestos **75,77** y **78**, mostrando el compuesto **77** un fuerte reconocimiento para el ADN en las pruebas frente a espectroscopia de Uv-visible.
3. El empleo de estudios de anclaje molecular docking, abre un panorama de que los compuestos **74,77** y **78**, así como también el compuesto **65** sean factibles para ser probados biológicamente como los fármacos líderes en el mercado.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. De Figueiredo RM, Christmann M. Organocatalytic synthesis of drugs and bioactive natural products. *European J Org Chem.* 2007;(16):2575-2600. doi:10.1002/ejoc.200700032.
2. Corey EJ. the Logic of Chemical Synthesis : Multistep Synthesis of Complex Carbogenic Molecules. *Genesis.* 1991;30(5):455-465. doi:10.1002/anie.199104553.
3. Martí-centelles V, Burguete MI, Luis S V. Química inspirada diseño de macrocíclicos. 2013;27:7970-7972. doi:10.1021/ar400085p.3.
4. Berhanu WM, Ibrahim M a., Pillai GG, et al. Similarity analysis, synthesis, and bioassay of antibacterial cyclic peptidomimetics. *Beilstein J Org Chem.* 2012;8:1146-1160. doi:10.3762/bjoc.8.128.
5. Wiley JL, Compton DR, Dai D, et al. Structure-Activity Relationships of Indole- and Pyrrole-Derived. 1998;285(3):995-1004.
6. Hormaza A, Arbel OF. CICLOADICIÓN SYNTHESIS OF A NEW SERIE OF PYRROLE VIA. 2009;75(63):12-16.
7. Fyfe MCT, Stoddart JF. Synthetic Supramolecular Chemistry. *Acc Chem Res.* 1997;30(10):393-401. doi:10.1021/ar950199y.
8. Nelson EM, Tewey KM, Liu LF. Mechanism of antitumor drug action: poisoning of mammalian DNA topoisomerase II on DNA by 4'-(9-acridinylamino)-methanesulfon-m-anisidide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984;81(5):1361-1365.
9. Jagger S. Antibiotic-mediated transport of Ions. *Pnas.* 1967.
10. Pedersen CJ. The Discovery of Crown Ethers (Noble Lecture). *Angew Chemie Int Ed English.* 1988;27(8):1021-1027. doi:10.1002/anie.198810211.
11. Pedersen CJ. Cyclic Polyethers and Their Complexes with Metal Slats. *J Am Chem Soc.* 1967;89(26):7017-7036. doi:10.1021/ja01002a035.
12. Späth A, Knig B. Molecular recognition of organic ammonium ions in solution using synthetic receptors. *Beilstein J Org Chem.* 2010;6. doi:10.3762/bjoc.6.32.
13. Bailly C, Chaires JB. Sequence-specific DNA minor groove binders. Design and synthesis of netropsin and distamycin analogues. *Bioconjug Chem.* 1998;9(5):513-538. doi:10.1021/bc980008m.

14. Wemmer DE, Dervan PB. Targeting the minor groove of DNA. *Curr Opin Struct Biol.* 1997;7(3):355-361. doi:10.1016/S0959-440X(97)80051-6.
15. Paul A, Bhattacharya S. Chemistry and biology of DNA-binding small molecules. *Curr Sci.* 2012;102(2):212-231.
16. Roth BD. 1 The Discovery and Development of Atorvastatin, A Potent Novel Hypolipidemic Agent. *Prog Med Chem.* 2002;40(C):1-22. doi:10.1016/S0079-6468(08)70080-8.
17. Novozhilov Y V, Dorogov M V, Blumina M V, Smirnov A V, Krasavin M. An improved kilogram-scale preparation of atorvastatin calcium. *Chem Cent J.* 2015;9(1):7. doi:10.1186/s13065-015-0082-7.
18. Muchowski JM, Unger SH, Ackrell J, et al. " QJy. 1985:1037-1049.
19. Carson JR, Wong S. 5-Benzoyl-1-methylpyrrole-2-acetic acids as antiinflammatory agents. 2. The 4-methyl compounds. *J Med Chem.* 1973;16(2):172-174.
20. Andersen RJ, Faulkner DJ, He CH, Van Duyne GD, Clardy J. Metabolites of the marine prosobranch mollusk *Lamellaria* sp. *J Am Chem Soc.* 1985;107(19):5492-5495. doi:10.1021/ja00305a027.
21. Pla D, Marchal A, Olsen C a., Albericio F, Álvarez M. Modular total synthesis of lamellarin D. *J Org Chem.* 2005;70(20):8231-8234. doi:10.1021/jo051083a.
22. Gallardo-alfonzo S, Ocampo-néstor AL, Contreras-celedón C, Chacón-garcía L. a Potential 11 ? -HSD1 Inhibitor. 2014;2014(Figure 4):5-10.
23. Chacón-García L, Valle-Sánchez M, Contreras-Celedón C a. A Novel Semisynthetic Anion Receptor: Synthesis and Ion Recognition of (1-H-pyrrol-2-yl)-4-oxo-perezone. *Lett Org Chem.* 2013;10:632-636. doi:10.2174/15701786113109990035.
24. Tapia-Juárez M, González-Campos JB, Contreras-Celedón C, Corona D, Cuevas-Yañez E, Chacón-García L. A new type of anion receptor: pyrrolyl quinones. *RSC Adv.* 2014;4(11):5660. doi:10.1039/c3ra46594b.

25. Loll PJ, Kaplan J, Selinsky BS, Axelsen PH. Vancomycin binding to low-affinity ligands: Delineating a minimum set of interactions necessary for high-affinity binding. *J Med Chem.* 1999;42(22):4714-4719. doi:10.1021/jm990361t.
26. Han S, Miller SJ. Asymmetric catalysis at a distance: Catalytic, site-selective phosphorylation of teicoplanin. *J Am Chem Soc.* 2013;135(33):12414-12421. doi:10.1021/ja406067v.
27. Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM. Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med.* 1997;31(1-2):95-112. doi:10.1016/S0167-5877(96)01119-1.
28. Ekborg-Ott KH, Kullman JP, Wang X, Gahm K, He L, Armstrong DW. Evaluation of the macrocyclic antibiotic avoparcin as a new chiral selector for HPLC. *Chirality.* 1998;10(7):627-660. doi:10.1002/(SICI)1520-636X(1998)10:7<627::AID-CHIR10>3.0.CO;2-1.
29. Nicolaou KC, Nevalainen M, Safina BS, Zak M, Bulat S. A biomimetically inspired synthesis of the dehydropiperidine domain of thiostrepton. *Angew Chemie - Int Ed.* 2002;41(11):1941-1945. doi:10.1002/1521-3773(20020603)41:11<1941::AID-ANIE1941>3.0.CO;2-V.
30. Sischka A, Toensing K, Eckel R, et al. Molecular mechanisms and kinetics between DNA and DNA binding ligands. *Biophys J.* 2005;88(1):404-411. doi:10.1529/biophysj.103.036293.
31. Reddy BSP, Sondhi SM, Lown JW. Synthetic DNA minor groove-binding drugs. *Pharmacol Ther.* 1999;84(1):1-111. doi:10.1016/S0163-7258(99)00021-2.
32. Neidle S. into DNA Minor Groove. 1997.
33. Abu-Dayya a, Brown PM, Fox KR. DNA sequence preferences of several AT-selective minor groove binding ligands. *Nucleic Acids Res.* 1995;23(17):3385-3392. doi:10.1093/nar/23.17.3385.
34. Mortensen UH, Stevnsner T, Krogh S, Olesen K, Westergaard O, Bonven BJ. Distamycin inhibition of topoisomerase I-DNA interaction: a mechanistic analysis. *Nucleic Acids Res.* 1990;18(8):1983-1989.
35. Broyde S. Setting the stage for predicting RNA thermodynamic properties and their structural components. *Biophys J.* 1996;70(4):1571-1572. doi:10.1016/S0006-3495(96)79722-9.

36. Tabernero L, Bella J, Alemán C. Hydrogen bond geometry in DNA-minor groove binding drug complexes. *Nucleic Acids Res.* 1996;24(17):3458-3466.
37. Maiti S, Kankia B, Khutsishvili I, Marky L a. Melting behavior and ligand binding of DNA intramolecular secondary structures. *Biophys Chem.* 2011;159(1):162-171. doi:10.1016/j.bpc.2011.06.006.
38. Dorn A, Affolter M, Muller M, Gehring WJ, Leupin W. Distamycin-induced inhibition of homeodomain - DNA complexes Distamycin-induced inhibition of homeodomain -DNA complexes. 1992;(July 2015).
39. Kroemer RT. Structure-based drug design: docking and scoring. *Curr Protein Pept Sci.* 2007;8(4):312-328. doi:10.2174/138920307781369382.
40. Gryko DT, Gryko D, Lee C-H. 5-Substituted dipyrroles: synthesis and reactivity. *Chem Soc Rev.* 2012;41(10):3780. doi:10.1039/c2cs00003b.
41. Liquid I, Bf H, Gao GH, et al. One-step Synthesis of Dipyrromethanes in the Presence of Ionic Liquid HmimBF₄. 2005;16(7):900-902.
42. White J, McGillivray G. The Vilsmeier-Haack aroylation of pyrroles reexamined. *J Org Chem.* 1977;42(26):4248-4251. doi:10.1021/jo00862a016.

10. PARTE EXPERIMENTAL

10.1 Métodos generales

El material empleado en el laboratorio durante el desarrollo experimental, particularmente el referente a espectroscopia, fue lavado antes de ser utilizado, se limpió con acetona y fue secado en la estufa por al menos 24 horas.

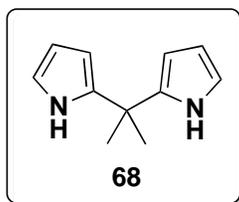
Los reactivos utilizados para la síntesis son de la marca Sigma-Aldrich. El pirrol empleado para la síntesis de los calixpirroles fue destilado antes de su uso, así como la acetona utilizada en los lavados del mismo producto.

Los espectros de RMN de ^1H se obtuvieron con un equipo Varian Mercury Plus de 400 MHz empleando CDCl_3 , DMSO como disolvente y TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos δ están reportados en partes por millón.

10.2 Procedimiento experimental

10.2.1 Condensación de pirrol (68)

A una disolución del pirrol (4.5g, 0.067mol, 1eq) en H_2O (20 mL) se le adicionó HCl conc.(0.078 mL) y $\text{CH}_3(\text{CO})\text{CH}_3$ (1.187g, .020mol, 0.305eq) a temperatura ambiente por 17 horas. La mezcla de reacción fue neutralizada con una solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo la fase orgánica con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto se purificó en columna cromatografía en silica gel y como eluyente una mezcla Hexano: AcOEt 95:5. Obteniendo 1.2g como producto total de reacción. Espectro 1.



2,2'-(propano-2,2-di-il)bis(1*H*-pirrol) (**68**)

Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$

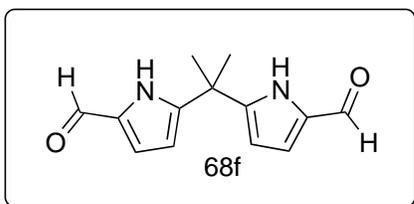
Rendimiento: 10%, solido café.

Punto de fusión:

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.63 (s, 6H, CH₃), 6.08 (m, 4H, H-C8, H-C9, H-C10, H-C11), 6.60-6.62 (m, 2H, H-C1, H-C7), 7.71 (b, 2H, H-N).

10.2.2 Formilación del 2,2'-(propano-2,2-diil)bis(1H-pirrol)

POCl₃ (4.1g, 0.03mol, 1eq) se adicionó por goteo en DMF (12.5 mL) a 0°C en atmosfera inerte. La mezcla se dejó en agitación durante 30 min. Se añadió el 2,2'-(propano-2,2-di-il)bis(1H-pirrol)(**68**) (1.1g, 1.98mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (60 mL). El baño de hielo se removió y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua seguido de la adición lenta de K₂CO₃ hasta que se alcanzó un pH 11. La mezcla se dejó en agitación durante toda la noche. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron varias veces con agua y se evaporaron a sequedad. Obteniendo 0.723g como producto total de reacción.



5,5'-(propano-2,2-di-il)bis(1H-pirrol-2-carbaldehido)

Formula: C₁₃H₁₄N₂O₂

Rendimiento: 45%, solido cristalino naranja.

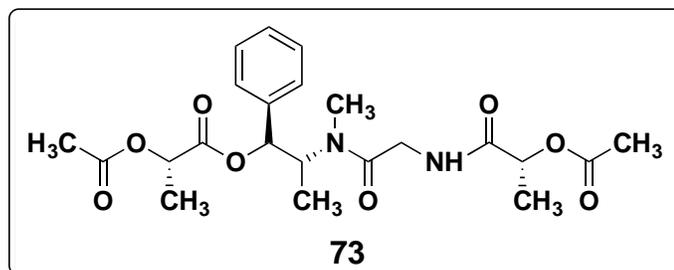
Punto de fusión:

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.75 (s, 6H, H-C12, H-C13), 6.22-6.24 (dd, J = 6.23 Hz, 2H, H-C9, H-C10), 6.87-7.26 (dd, J = 6.88 Hz, 2H, H-C8, H-C11), 9.29 (s, 2H, H-14, H-C17), 10.23 (b, 2H, H-N)

¹³C RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 28.30, 36.28, 95.27, 108.30, 122.40, 132.55, 147.57, 179.28

10.2.3 Formación del 2-acetoxipropanoato 2-(2-(2-acetoxipropanamido)-*N*-metilacetamido)-1-fenilpropil (**73**) a partir de 2-amino-*N*-(1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-*N*-metilacetamida

A una disolución del compuesto 2-amino-*N*-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-*N*-metilacetamida (**69**) (0.050g, 2.3×10^{-4} mol, 1eq) en CH₂Cl₂ (10 mL) se adicionó C₅H₅N (0.002g, 2.3×10^{-4} mol, 1eq) en baño de hielo, posteriormente se adicionó el acetato (*R*)-1-cloro-1-oxopropan-2-il (**70**) (0.4g, 2.3×10^{-4} mol, 1eq) con un goteo lento, se dejó durante 24 horas. La mezcla de reacción se hidrolizó con H₂O, se extrajo la fase orgánica con CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄. El producto fue purificado en columna cromatografía en silica gel y como eluyente una mezcla CH₂Cl₂: MeOH 90:10. Obteniendo 0.045g como producto total de reacción.



2-acetoxipropanoato 2-(2-(2-acetoxipropanamido)-*N*-metilacetamido)-1-fenilpropil

Formula: C₂₂H₃₀N₂O₈

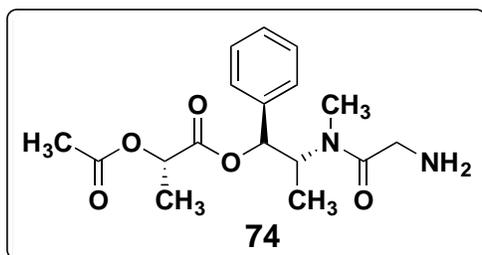
Rendimiento: 43%, líquido viscoso amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ =

10.2.4 Formación del 2-acetoxipropanoato 2-(2-amino-*N*-metilacetamido)-1-fenilpropil

A una disolución del compuesto 2-amino-*N*-((1*S*,2*R*)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il)-*N*-metilacetamida (**69**) (0.050g, 2.3×10^{-4} mol, 1eq) en (10 mL) de THF anhidro se adicionó C₅H₅N (0.002g, 2.3×10^{-4} mol, 1eq) en baño de hielo, posteriormente se adicionó el acetato (*R*)-1-cloro-1-oxopropan-2-il (**70**) (0.4g, 2.3×10^{-4} mol, 1eq) con un goteo lento, se dejó durante 24 horas. La mezcla de reacción se hidrolizó con H₂O, se

extrajó la fase orgánica con CH_2Cl_2 y se secó sobre Na_2SO_4 . El producto fue purificado en columna cromatografía en sílica gel y como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 : MeOH 90:10. Obteniendo 0.034g como producto total de reacción.



2-acetoxypropanoato 2-(2-amino-*N*-metilacetamido)-1-fenilpropil

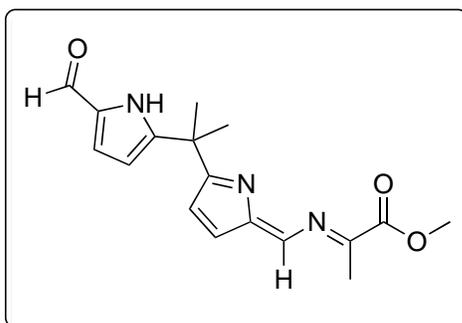
Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$

Rendimiento: 44%, líquido viscoso amarillo.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta =$

10.2.5 Formación del propanoato metil (*E*)-2-(((*Z*)-(5-(2-(5-formil-1*H*-pirrol-2-il)propan-2-il)-2*H*-pirrol-2-ilidene)metil)imino) a partir del 5,5'-(propano-2,2-di-il)bis(1*H*-pirrol-2-carbaldehido)

A una disolución del (0.100, $0.4.4 \times 10^{-4}$ mol, 1eq) en 2:1 de ACN/ H_2O (10 mL) se adicionó KMnO_2 (0.08g, 5.28×10^{-4} mol, 1.2eq), CaCO_3 (0.04g, 5.28×10^{-4} mol, 1.1eq), el clorhidrato de la alanina (0.07g, 5.28×10^{-4} mol, 1.2eq) a 60°C durante 7 horas. Se filtró en celite y se evaporó el disolvente. El producto fue purificado en columna cromatografía en sílica gel y como eluyente una mezcla CH_2Cl_2 : MeOH 90:10. Obteniendo 0.005g como producto total de reacción.



Propanoato metil (*E*)-2-(((*Z*)-(5-(2-(5-formil-1*H*-pirrol-2-il)propan-2-il)-2*H*-pirrol-2-ilidene)metil)imino)

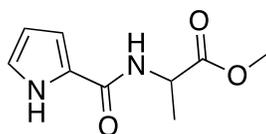
Formula: C₁₇H₁₉N₃O₃

Rendimiento: 4%, líquido viscoso rojo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ=1.60 (s, 3H, H-C4), 1.62 (s, 3H, H-C21), 1.69 (s, 3H, H-C21), 3.64 (s, 3H, H-25), 6.16 (m, 1H, H-C17), 6.31 (m, 1H, H-C7), 6.46 (m, 1H, H-C6), 6.88 (m, 1H, H-C18), 8.07 (s, 1H, H-C10), 8.64 (b, 1H, H-N), 9.37 (s, 1H, H-C22)

10.2.6 Formación del metil (1*H*-pirrol-2-carbonil)alaninato a partir de 1*H*-pirrol-2-carbaldehído

A una disolución del 1*H*-pirrol-2-carbaldehído (0.100g, 1.05X10⁻³mol, 1eq) en 2:1 de ACN/ H₂O (10 mL) se adicionó TBHP (0.113g, 1.26X10⁻³mol, 1.2eq) , posteriormente se adicionó CaCO₃ (0.126g, 1.26X10⁻³mol, 1.2eq) y el clorhidrato de la alanina a 60° C durante 5 horas. Se filtró en celite y se evaporó el disolvente. El producto fue purificado en columna cromatografía en silica gel y como eluyente una mezcla CH₂Cl₂: MeOH 90:10. Obteniendo 0.005g como producto total de reacción.



Metil (1*H*-pirrol-2-carbonil)alaninato

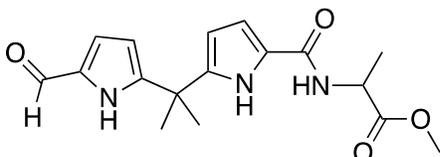
Formula: C₉H₁₂N₂O₃

Rendimiento: 3%, sólido rojo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ=1.49 (d, 3H, H-C11), 1.78 (s, 3H, H-C14), 4.77 (m, 1H, H-C9), 6.24 (m, 1H, H-C4), 6.45 (d, 1H, H-C7), 6.65 (m, 1H, H-C3), 6.93 (m, 1H, H-C2), 9.58 (b, 1H, H-N).

10.2.7 Formación del metil (5-(2-(5-formil-1*H*-pirrol-2-il)propan-2-il)-1*H*-pirrol-2-carbonil)alaninato

A una disolución del 1*H*-pirrol-2-carbaldehído (0.100g, 1.05×10^{-3} mol, 1eq) en 2:1 de ACN/ H₂O (10 mL) se adicionó TBHP (0.113g, 1.26×10^{-3} mol, 1.2eq) , posteriormente se adicionó CaCO₃ (0.126g, 1.26×10^{-3} mol, 1.2eq) y el clorhidrato de la alanina a 60° C durante 5 horas. Se filtró en celite y se evaporó el disolvente. El producto fue purificado en columna cromatografía en silica gel y como eluyente una mezcla CH₂Cl₂: MeOH 90:10. Obteniendo 0.005g como producto total de reacción.

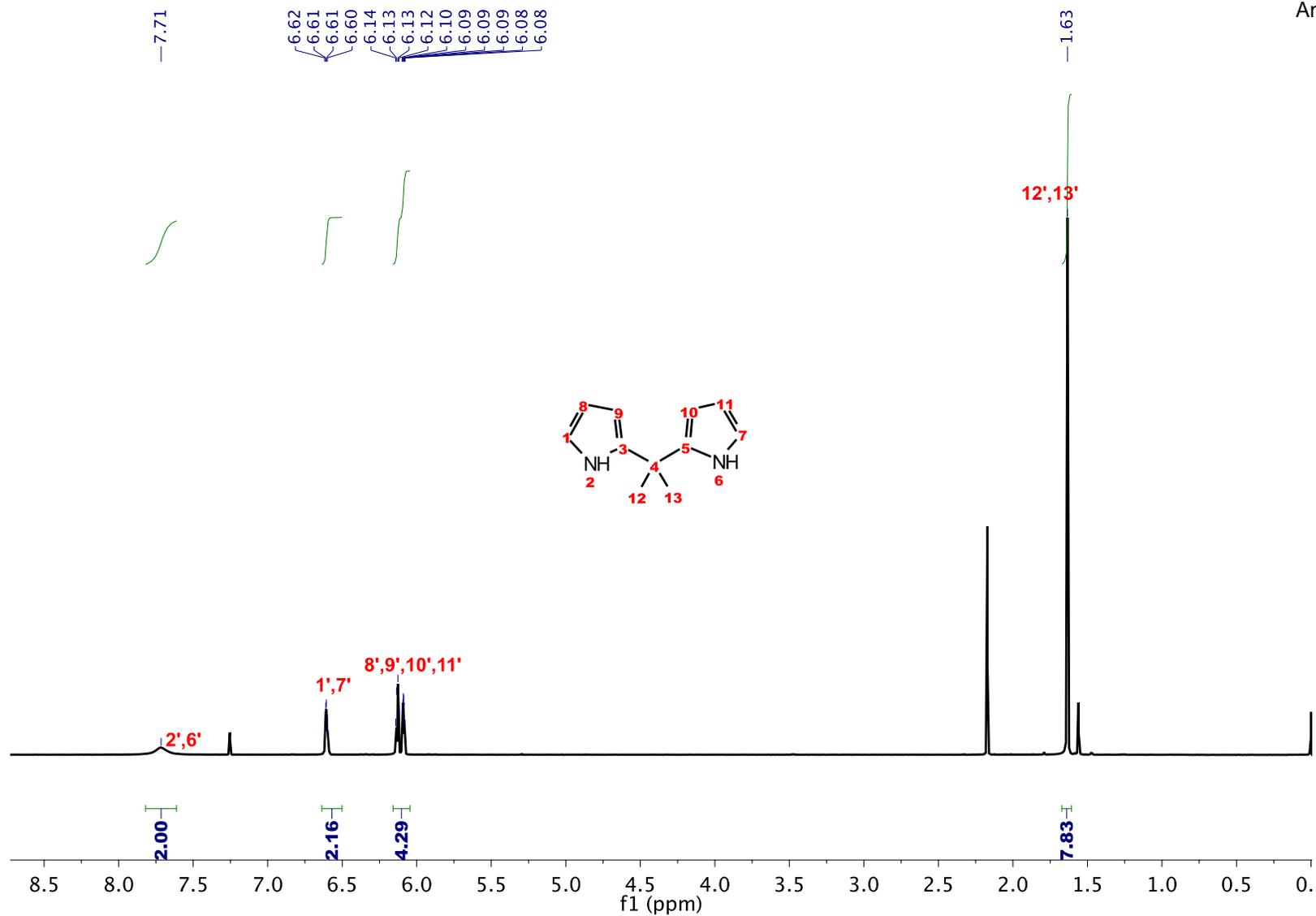


Metil(5-(2-(5-formil-1*H*-pirrol-2-il)propan-2-il)-1*H*-pirrol-2-carbonil)alaninato

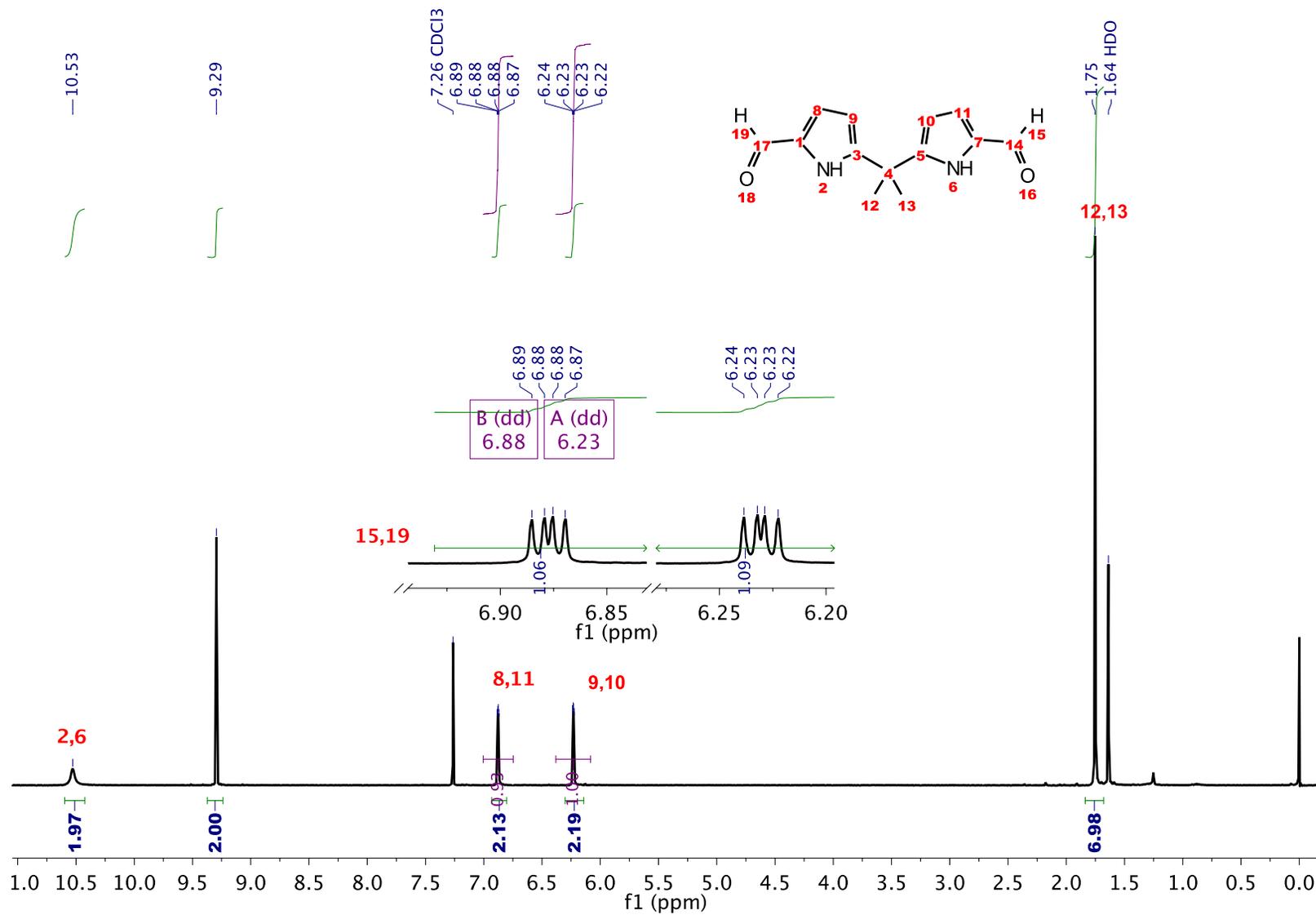
Formula: C₁₇H₂₁N₃O₄

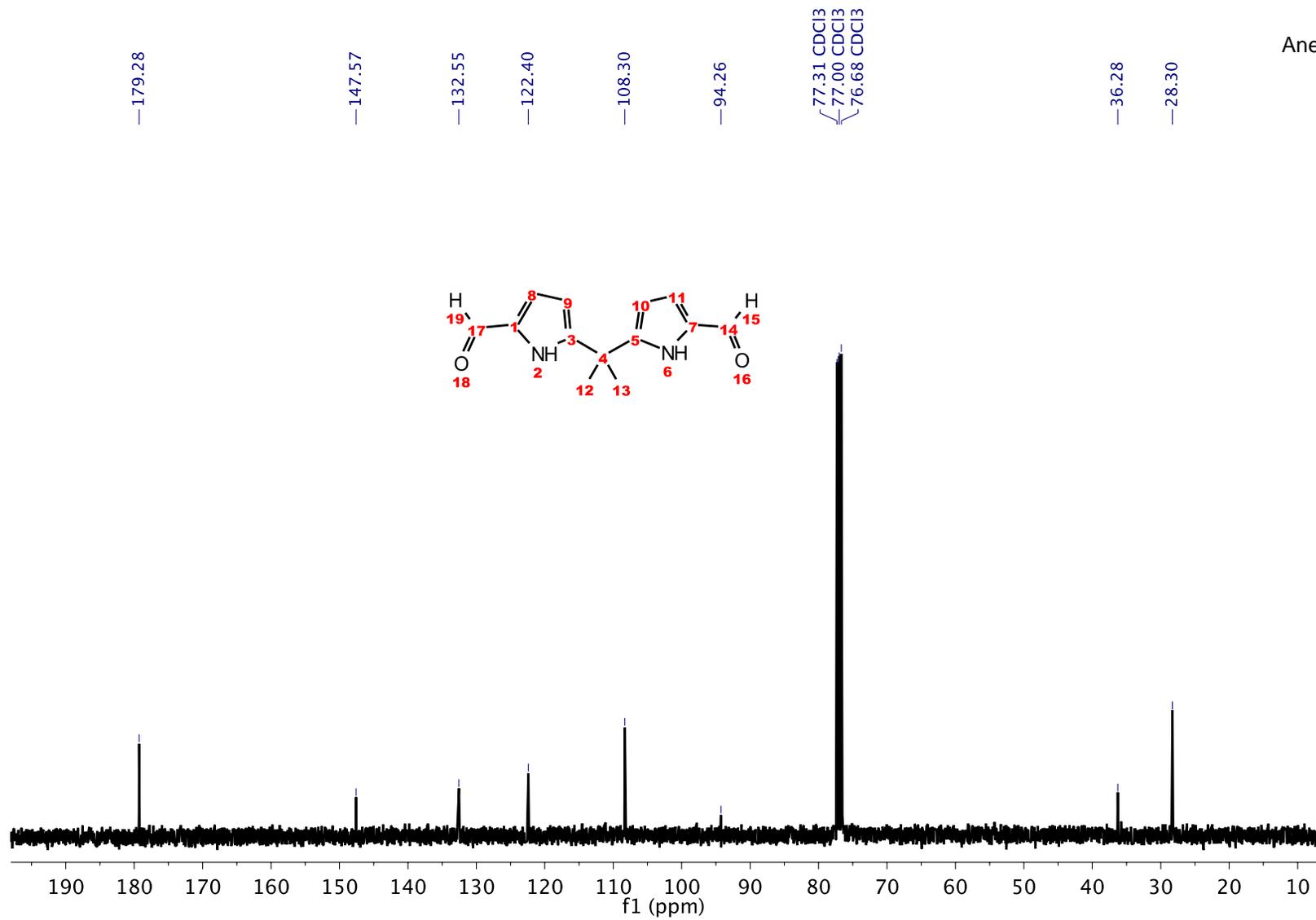
Rendimiento: 5%, solido rojo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ= 1.46 (dd, *J* = 1.45 Hz, 4H, H-C21), 1.65 (d, *J* = 1.65 Hz, 6H, H-C7, H-C9), 3.82 (s, 3H, H-C25), 4.71 (m, 1H, H-C20), 6.04 (m, 1H, H-C3), 6.14 (m, 1H, H-C2), 6.36 (d, *J* = 6.37 Hz, 1H, H-N), 6.43 (m, 1H, H-C10), 6.78 (m, 1H, H-C11), 9.15 (s, 1H, H-C14), 10.31 (b, 2H, H-N)

Espectro 1 de RMN ^1H del compuesto (**68**) en CDCl_3 .

Espectro de RMN ¹H del compuesto (68) en CDCl₃.

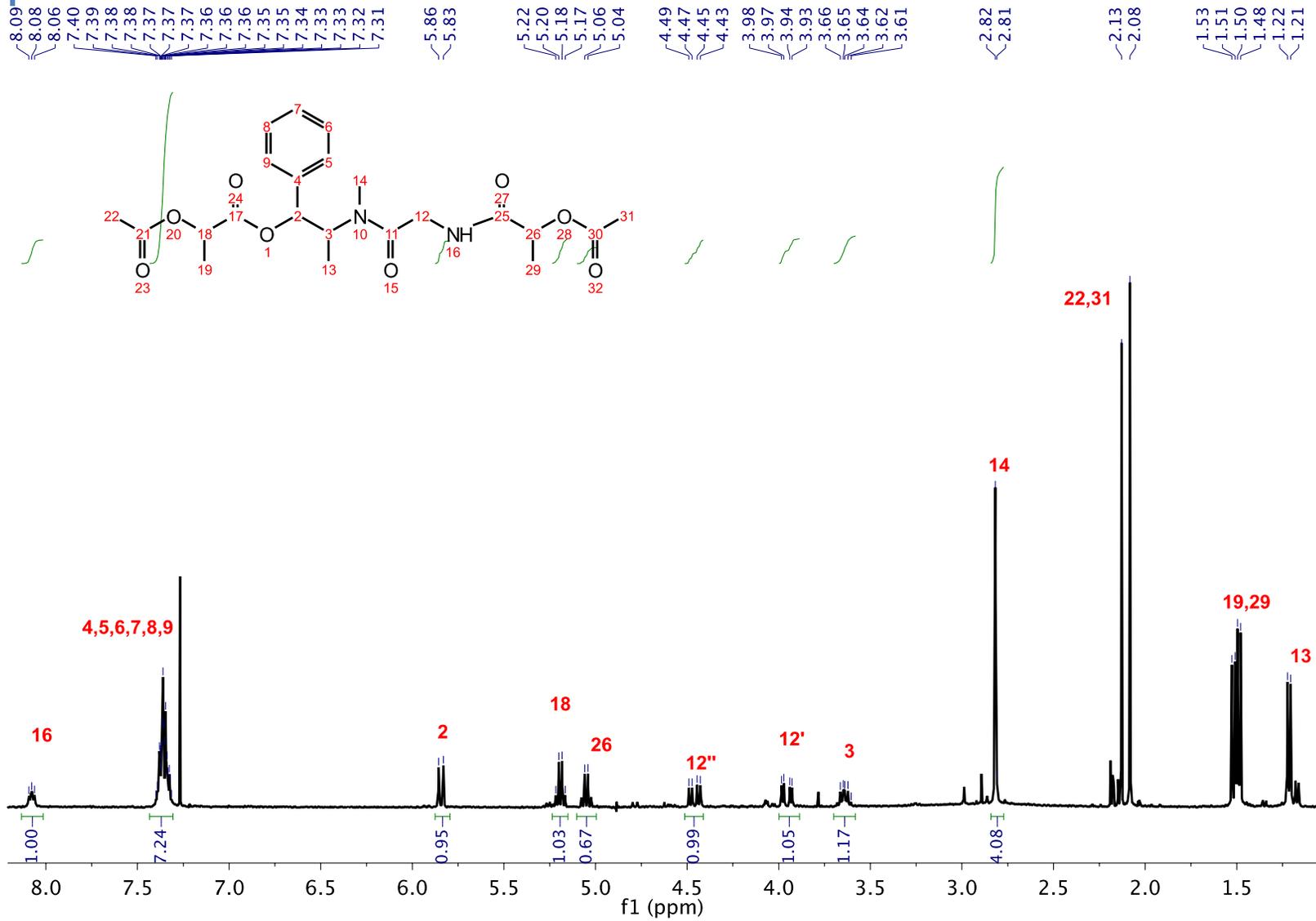


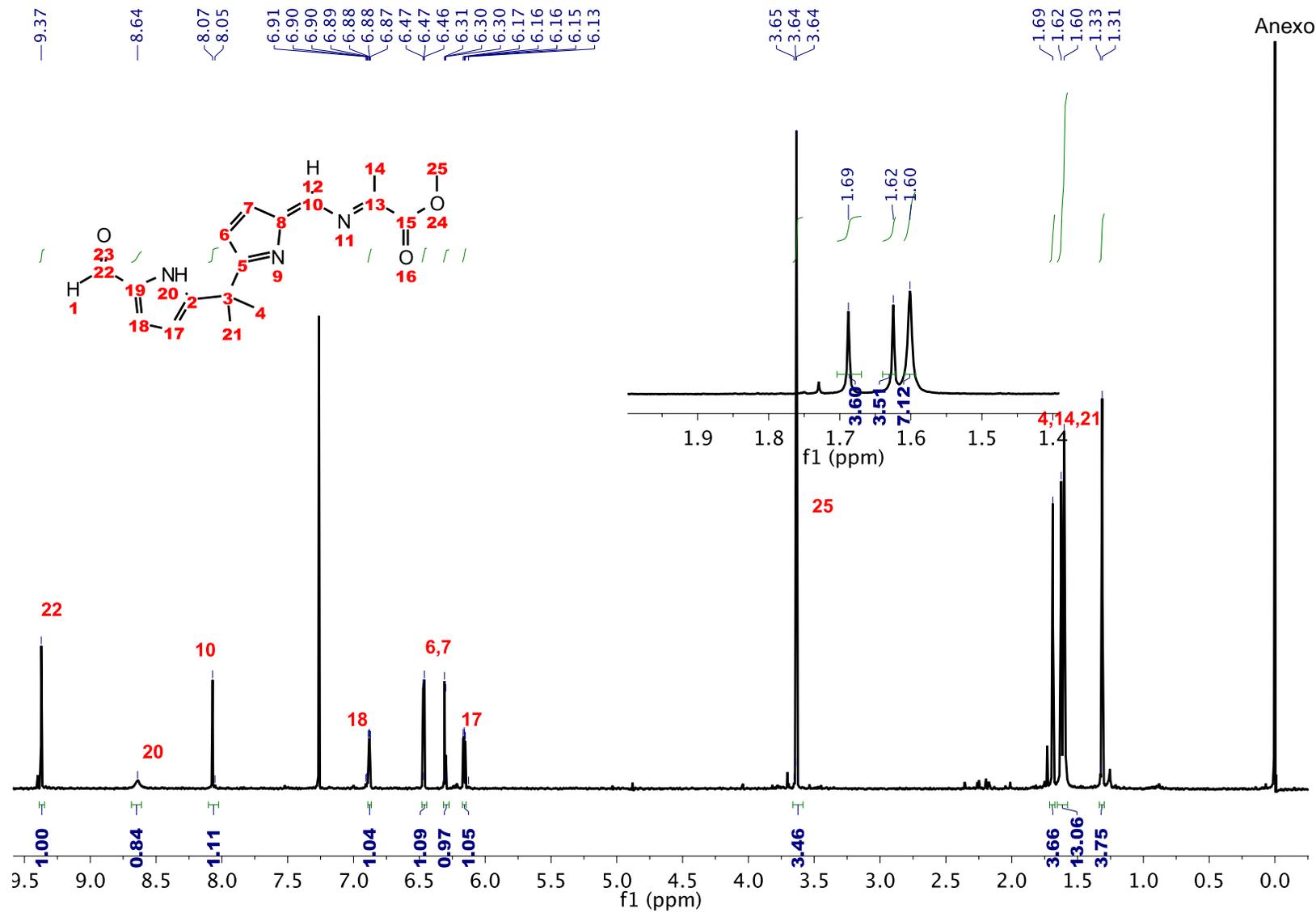


Anexo

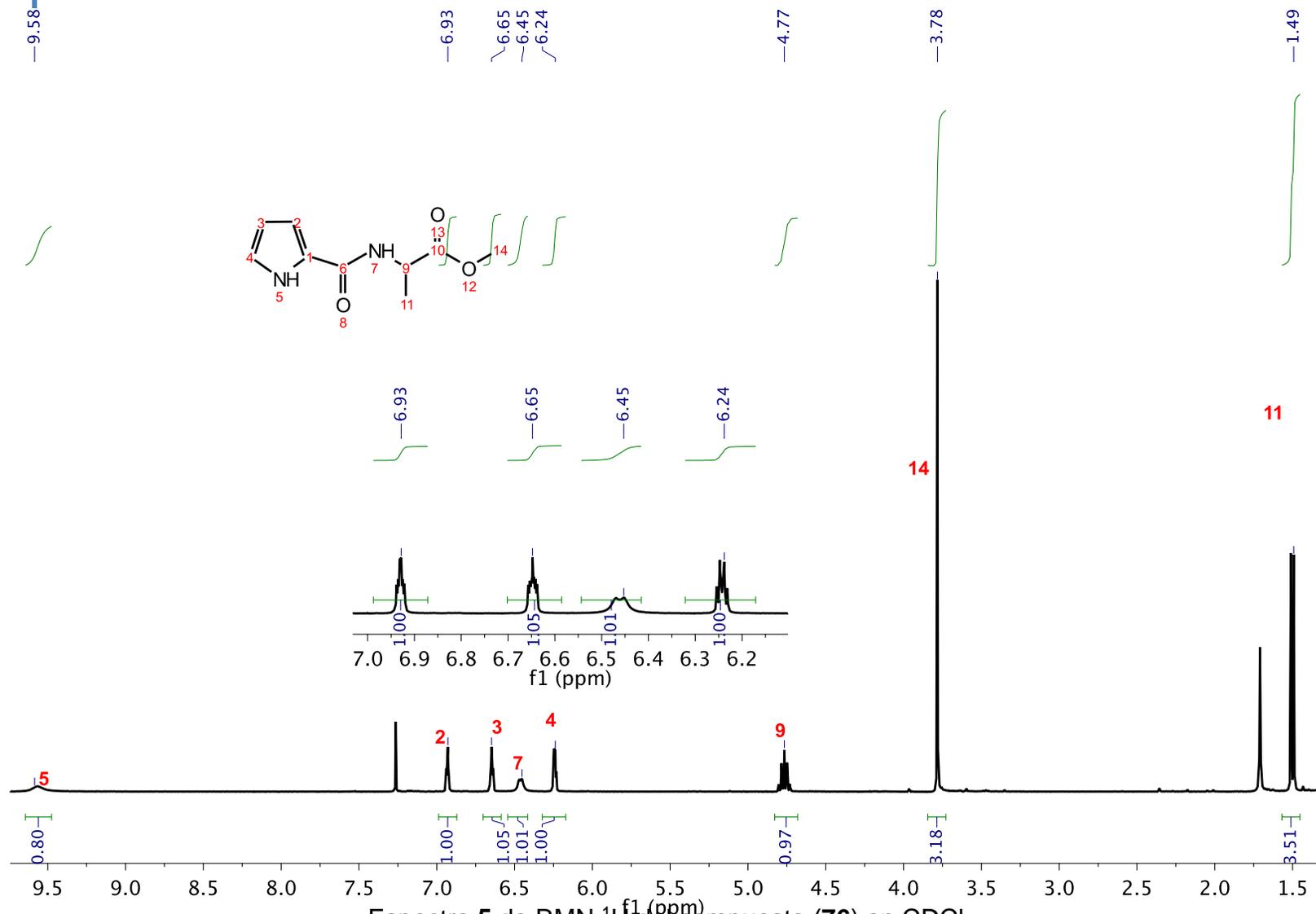
Espectro **3** de RMN ¹³C del compuesto (**68f**) en CDCl₃.

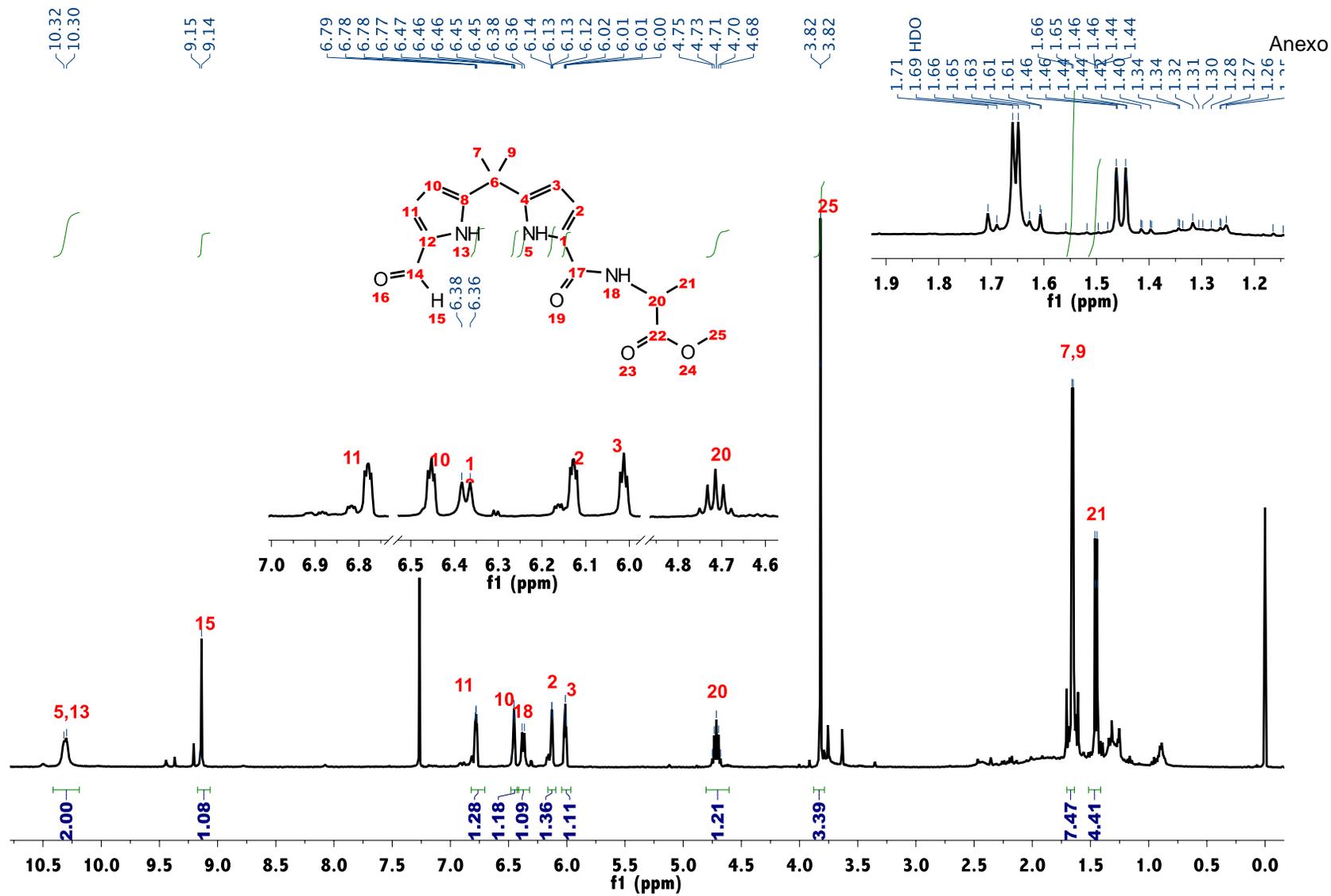
70 Parte experimental





Espectro 4 de RMN ¹H del compuesto (75) en CDCl₃.





Espectro 6 de RMN ¹H del compuesto (76) en CDCl₃.