



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis y evaluación de la actividad antituberculosis de los
bioisómeros de la 1-(4-clorobenzoil)-4-(5-nitrofuranyl)-tiosemicarbazida

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. ROGELIO PEDRAZA RODRÍGUEZ

TUTOR: DR. ROBERTO MARTÍNEZ

INTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO. AGOSTO DEL 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TEMA DE TESIS

Síntesis y evaluación de la actividad antituberculosis de los bioisómeros de la 1-(4-clorobenzoil)-4-(5-nitrofuranyl)-tiosemicarbazida

T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Q.F.B. ROGELIO PEDRAZA RODRÍGUEZ



Ciudad de México. Año: 2018

JURADO ASIGNADO

Dr. Rafael Castillo Bocanegra	<i>Presidente</i>
M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	<i>Vocal</i>
Dr. José Mario Ordóñez Palacios	<i>Vocal</i>
Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón	<i>Vocal</i>
Dr. Alejandro Cordero Vargas	Secretario

Este trabajo fue desarrollado en el laboratorio **2-11** del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Roberto Martínez.

Se agradece al financiamiento del proyecto PAPIIT IN208015 y el apoyo del Programa Institucional Nuevas Alternativas de Tratamiento para Enfermedades Infecciosas (NUATEI-IIB-UNAM) por sufragar el costo para la realización de este trabajo.

Al personal técnico-académico del Instituto de Química de la UNAM, Elizabeth Huerta y Ángeles Peña (RMN), Rocío Patiño (IR), Javier Pérez, Luis Velasco y Carmen García (E. Masas), por el apoyo en los experimentos realizados, así como por las facilidades brindadas para el uso de los equipos.

A la Dra. Mayra Silva Miranda del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, por la realización de las pruebas biológicas.

Este proyecto fue presentado en los siguientes eventos científicos:

- **XIV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica** celebrada los días 22-23 de marzo del 2018 en Mérida Yucatán.
- **Simposio interno del Instituto de Química 2018.**

Los atajos traen retrasos largos

J.R.R. TOLKIEN

*Un lector vive mil vidas antes de morir.
Aquel que nunca lee vive una sola.*

GEORGE R.R. MARTIN

Dedicado a:

Mi padre: Fidencio Pedraza Magaña

Mi madre: Sara Rodríguez Martínez

Mi hermana: Sarai Monserrat Pedraza Rodríguez

Mi novia: Miryam Samantha Maldonado López

Agradecimientos.

- A la **UNAM** que me acogió como estudiante brindándome la posibilidad de pertenecer a esta maravillosa universidad.
- Al **Dr. Roberto Martínez** por haberme brindado la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación, por trasmitirme parte de sus conocimientos y experiencias, por el apoyo brindado a lo largo de mis estudios de posgrado y contribuir en mi formación profesional.
- Al **Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas** por todo el apoyo brindado tanto económico como administrativo que ha realizado a mi nombre desde el inicio de mis estudios de maestría hasta su culminación.
- Al **CONACyT**, por la beca otorgada para realizar mis estudios de maestría (Número de becario 606053) la cual permite a los estudiantes continuar con sus estudios de posgrado.
- Al jurado: Dr. Rafael Castillo, M. en C. Manuel Méndez Stivalet, Dr. Mario Ordóñez, Dr. Rubén Sánchez y Dr. Alejandro Cordero; por sus invaluable aportaciones al siguiente trabajo.
- A la M.C. María del Carmen Rodríguez Robelo por introducirme y mostrarme las maravillas que tiene la química orgánica.
- A mis compañeros del laboratorio **2-11** por hacer que el trabajo y mi estancia fueran más amenos y divertidos, muchas gracias a todos amigos: Gustavo Pretelín, Silvia Becerra, Aldahir Ramos, Rosa María Chavez y Ricardo Lluís.
- A Samantha Maldonado por su presencia, todo su apoyo y cariño.
- A mis padres y hermana por todo su apoyo y amor en el cumplimiento de mis metas.
- A mis amigas de la Universidad de Guanajuato: Karla Fuentes, Cinthia López, Lilita Linares, Aide López, Fátima Gómez y Carolina Valdez.

Lista de abreviaturas y fórmulas

AcOEt	Acetato de etilo
AlCl ₃	Cloruro de aluminio
°C	Grados centígrados
Cl ₂	Cloro gas
CaCl ₂	Cloruro de calcio
(COCl) ₂	Cloruro de oxalilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CCl ₄	Tetracloruro de carbono
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CHCl ₃	Cloroformo
CS ₂	Disulfuro de carbono
D ₂ O	Agua deuterada
δ	Desplazamiento químico
d	Doblete
dd	Doble de dobles
DCM	Diclorometano
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DMF	Dimetilformamida
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
E ⁺	Electrófilo
EM-AR	Espectrometría de masas de alta resolución
h	Hora
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametil- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)uroniumhexafluorofosfato
Hex	Hexano
HCl	Ácido clorhídrico
HClO ₄	Ácido perclórico
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico

Hz	Hercios
EMIE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
IR	Infrarrojo
EMIQ	Espectrometría de masas por ionización química
J	Constante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KSCN	Tiocianato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
m	Multiplete
M ⁺	Ion molecular M ⁺
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MIC	Concentración mínima inhibitoria
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
mmol	Milimol
m/z	Relación masa carga
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillitio
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NaClO ₂	Clorito de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NH ₂ NH ₂ -H ₂ O	Monohidrato de Hidrazina
NH ₂ SO ₃ H	Ácido sulfámico

Nu ⁻	Nucleófilo
OMS	Organización Mundial de la Salud
p. f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
s	Singulete
sa	Singulete ancho
SO ₂ Cl ₂	Cloruro de sulfurilo
t. a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
µg	Microgramo
UV	Ultravioleta

Indice

1. <i>Introducción</i>	1
2. <i>Antecedentes</i>	3
2.1. Tuberculosis	3
2.2. Tiosemicarbazidas.....	5
2.2.1. Métodos de síntesis de aciltiosemicarbazidas.....	7

2.2.2.	Métodos de síntesis de acilisotiocianatos.....	8
2.2.3.	Métodos de síntesis de las acilhidrazinas	9
2.3.	Sustitución electrofílica aromática.....	10
2.3.1.	Métodos de síntesis de compuestos heterocíclicos monoclorados.	12
3.	<i>Planteamiento del problema</i>	15
4.	<i>Hipótesis</i>	15
5.	<i>Objetivos</i>	16
5.1.	Objetivos específicos	16
6.	<i>Análisis retrosintético</i>	17
6.1.	Retrosíntesis de las aciltiosemicarbazidas 1a-d	17
7.	<i>Discusión de resultados</i>	18
7.1.	Síntesis de las aciltiosemicarbazidas 1a-d	18
7.1.1.	Síntesis de la 1-(4-cloropirrolil)-4-(5- nitrofuranyl)tiosemicarbazida (1a)	19
7.1.2.	Síntesis de la 1-(4-clorofuranil)-4-(5- nitrofuranyl)tiosemicarbazida (1b).....	24
7.1.3.	Síntesis de la 1-(5-clorotiofenil)-4-(5- nitrofuranyl)tiosemicarbazida (1c)	28
7.1.4.	Síntesis de la 1-(5-cloropirrolil)-4-(5- nitrofuranyl)tiosemicarbazida (1d).....	31
7.2.	<i>Actividad antituberculosis (MIC) contra Mycobacterium tuberculosis H37Rv de los compuestos 1a-d</i>	35
8.	<i>Conclusiones</i>	36
9.	<i>Parte experimental</i>	37
9.1.	Aspectos generales	37
9.2.	Síntesis de las acilhidrazidas 2a-d	38
9.2.1.	Procedimiento general para la obtención de las hidrazidas 2a y 2d	42
9.2.2.	Procedimiento general para la síntesis de las hidrazidas 2b y 2c	43

9.3.	Síntesis de las tiosemicarbazidas 1a-d	44
9.3.1.	Síntesis del cloruro de 2-furan-5-nitrocarbonilo.	44
9.3.2.	Procedimiento general para la síntesis de las aciltiosemicarbazidas 1a-d	44
10.	<i>Referencias</i>	47

1 Introducción

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que es causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*; según datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es una de las dos causas de mayor mortalidad ocasionadas por un agente infeccioso a nivel mundial. El aumento en el número de casos, la presencia de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a los medicamentos comúnmente utilizados, la larga duración del tratamiento, así como los efectos adversos de los fármacos empleados, ha llevado a los investigadores en química medicinal a la búsqueda de nuevos compuestos que sean más eficaces contra esta enfermedad.¹

Bajo esta perspectiva es de gran importancia de obtener compuestos químicos que reúnan una serie de características, tales como aumento de la respuesta farmacológica deseada a menor dosis, selectividad y disminución de efectos secundarios. Para llevar a cabo dicha tarea, diversos grupos de investigación, así como la industria farmacéutica han adoptado el uso de las estrategias de la Química Medicinal como lo es el isosterismo, que consiste en cambiar un átomo o un grupo funcional por átomos y/o grupos que tienen propiedades físicas o químicas similares.²

Previamente, en el grupo de investigación del doctor Martínez se preparó la aciltiosemicarbazida **1**, la cual presentó una MIC de 500 µg/mL. (**Figura 1.1**)

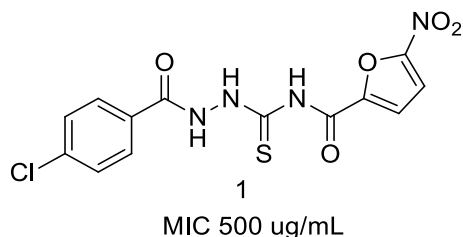


Figura 1.1. Compuesto líder 1.

En el presente trabajo se sintetizaron los isómeros de la tiosemicarbazida (**1**) sustituyendo el grupo para-clorofenilo por heterociclos de cinco miembros

clorados, para observar cómo se modifica la actividad antituberculosis con respecto a la presentada por el compuesto líder **1** (**Figura 1.2**).

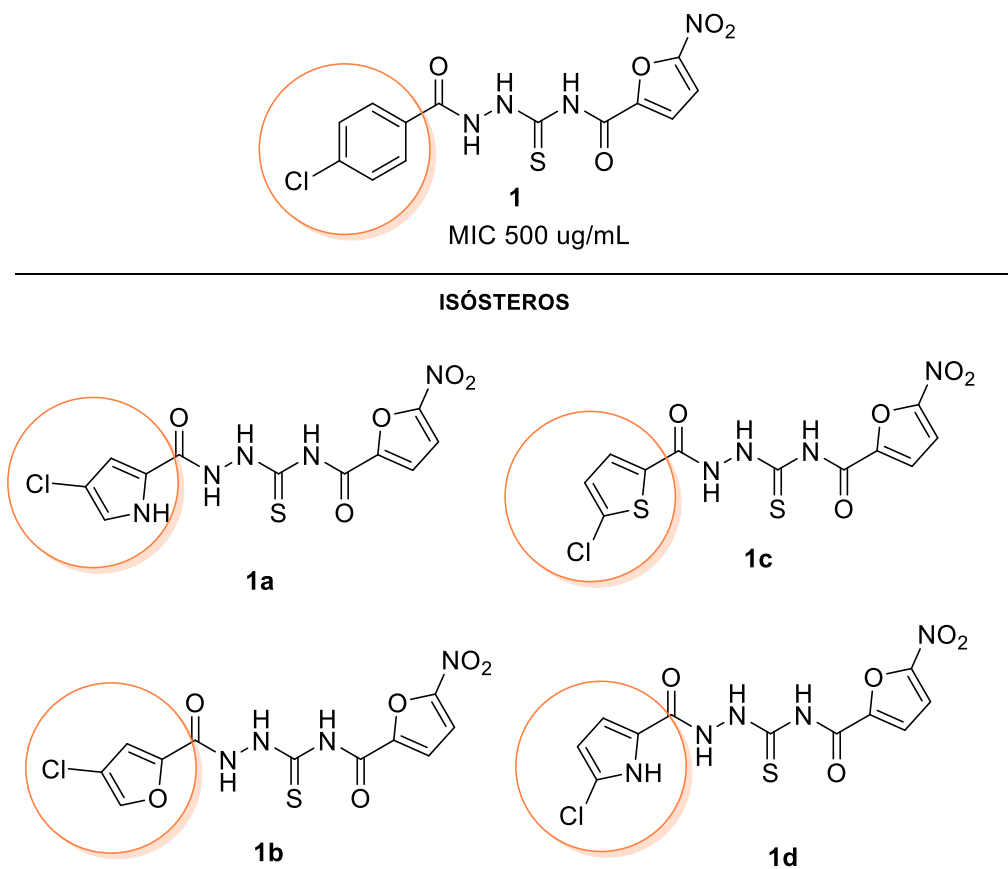


Figura 1.2. Isósteros del compuesto líder **1**.

2 Antecedentes

2.1 Tuberculosis

La tuberculosis es producida por *Mycobacterium tuberculosis*, con alta tasa de mortalidad en el mundo; por ejemplo, en el año 2016 la OMS informo que 10.4 millones de personas se enfermaron y 1.7 millones murieron a causa de esta enfermedad.¹ En México se registran anualmente más de 19 000 casos de tuberculosis y cerca de 2000 muertes.³

La tuberculosis es una enfermedad que se puede tratar y curar. La forma activa, sensible a los antibióticos, se trata con una combinación estándar de cuatro medicamentos que se administran por un periodo de seis meses. Éstos se conocen como fármacos de 1ª línea donde se encuentran la rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol (**Figura 2.1**). Sin embargo, el empleo inadecuado de dichos antibióticos, dosis incorrectas, suspensión del tratamiento, fallas en el seguimiento del paciente (farmacovigilancia), así como mutaciones en el bacilo han provocado el desarrollo de organismos resistentes a fármacos.⁴

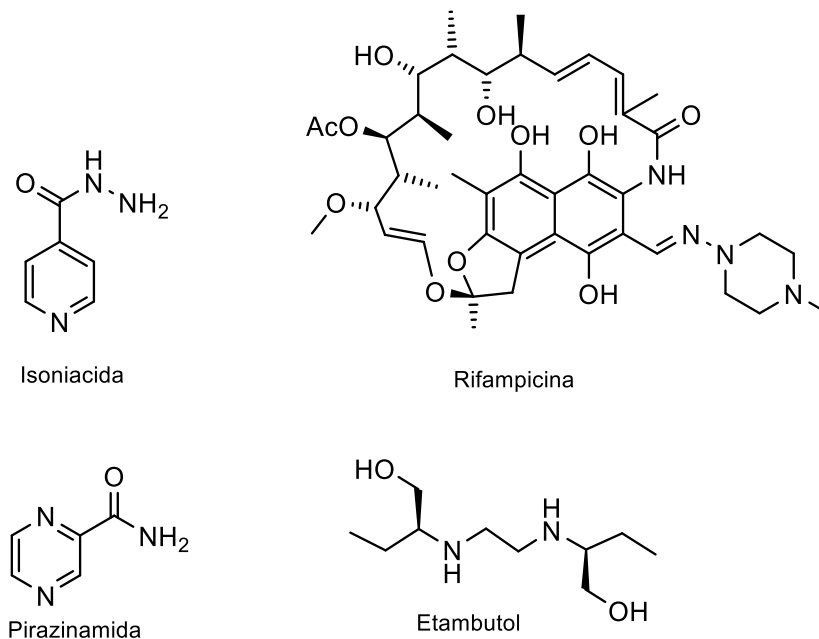


Figura 2.1. Fármacos de primera línea.

La tuberculosis multirresistente se trata con los medicamentos de 2ª línea (**Figura 2.2**). Sin embargo, las opciones son limitadas y requieren quimioterapia de larga duración (hasta dos años de tratamiento).⁵

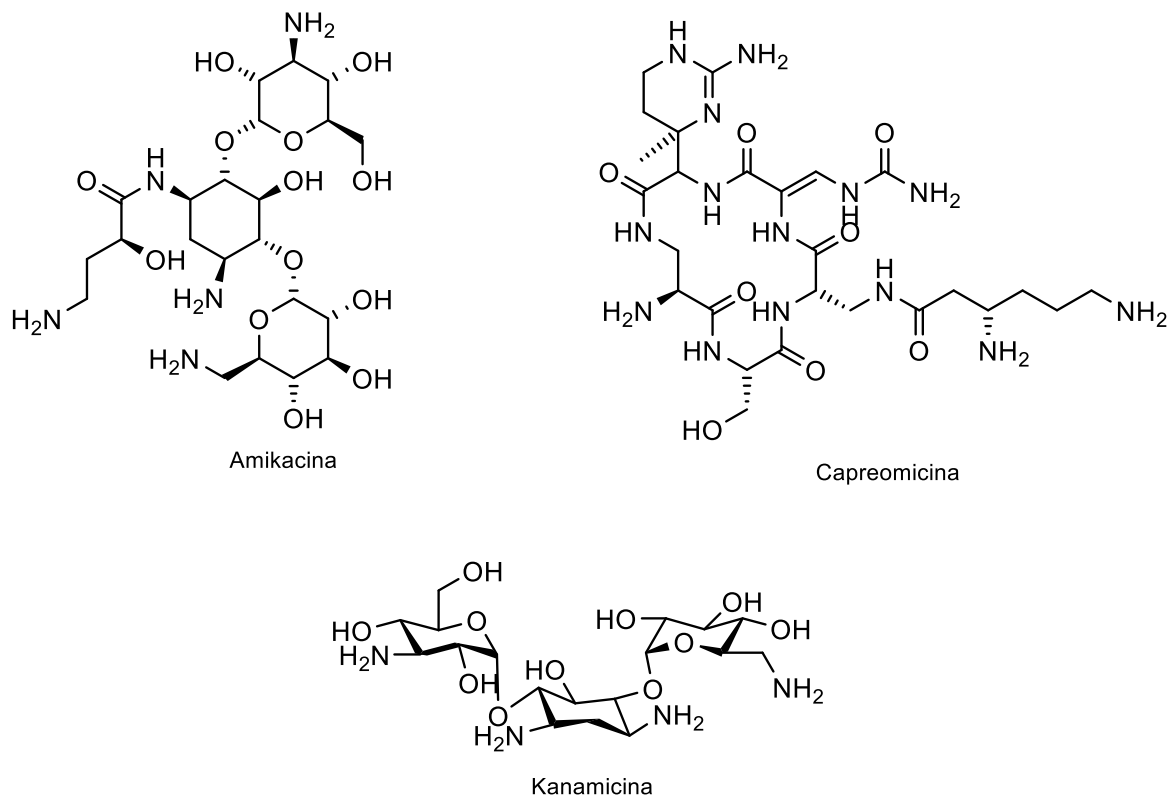


Figura 2.2. *Fármacos utilizados contra la tuberculosis multirresistente.*

Debido a los problemas que presenta el tratamiento de la tuberculosis, es necesario la búsqueda de nuevos fármacos eficientes contra este padecimiento, por lo que diversos grupos de investigación en química medicinal han descrito algunos nuevos compuestos con buena actividad antituberculosis (**Figura 2.3**).⁶⁻¹¹

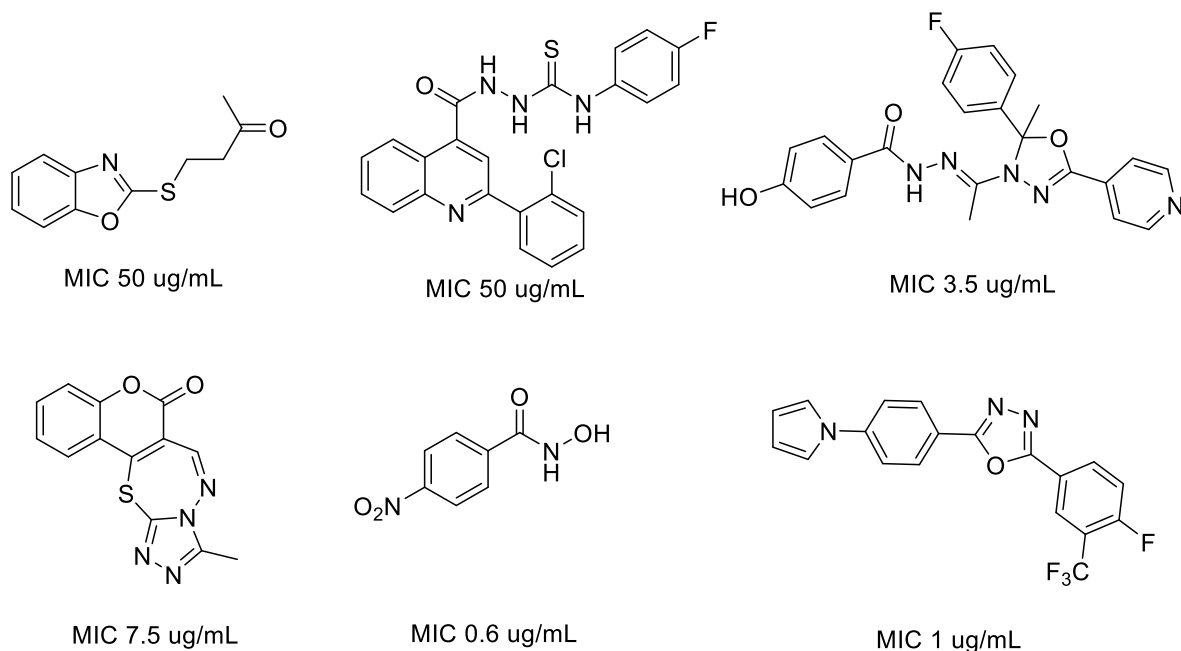


Figura 2.3. Nuevos fármacos contra la tuberculosis.

2.2. Tiosemicarbazidas

La semicarbazida es un derivado de la urea, en la cual un grupo amino es remplazado por una hidrazina. (**Figura 2.4, a**). La tiosemicarbazida es un compuesto análogo de la semicarbazida con un átomo de azufre en oxígeno¹² (**Figura 2.4, b**).

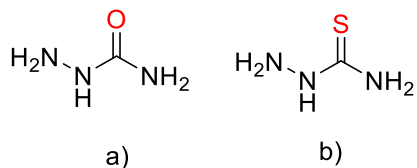


Figura 2.4 a) Semicarbazida, **b)** Tiosemicarbazida.

Las semicarbazidas son compuestos que tienen un sustituyente alquilo o arilo unido al átomo de nitrógeno (1) de la hidrazina y/o al nitrógeno (4) de la amida y las tiosemicarbazidas son análogos de las semicarbazidas con un átomo de azufre en lugar del oxígeno (**Figura 2.5**).



R= Alquilo, Arilo
R₁= Alquilo, Arilo

Semicarbazidas

R= Alquilo, Arilo
R₁= Alquilo, Arilo

Tiosemicarbazidas

Figura 2.5. Semicarbazidas y tiosemicarbazidas 1,4-disustituidas.

Se ha descrito que los compuestos que contienen en su estructura el esqueleto de la aciltiosemicarbazida tienen diversas aplicaciones en la industria electrónica,¹³ de materiales¹⁴ y farmacológicas.¹⁵

En la **figura 2.6** se muestran algunos compuestos que contienen la plantilla de la tiosemicarbazida en su estructura, y su actividad contra *Candida albicans* (**1**),¹⁶ *Candida crusei* (**2**),¹⁷ *Candida parapsilosis* (**3**),¹⁸ *Toxoplasma gondii* (**4**),¹⁹ en líneas celulares de leucemia (**5**)¹⁷ y *Mycobacterium tuberculosis*^{20,21}

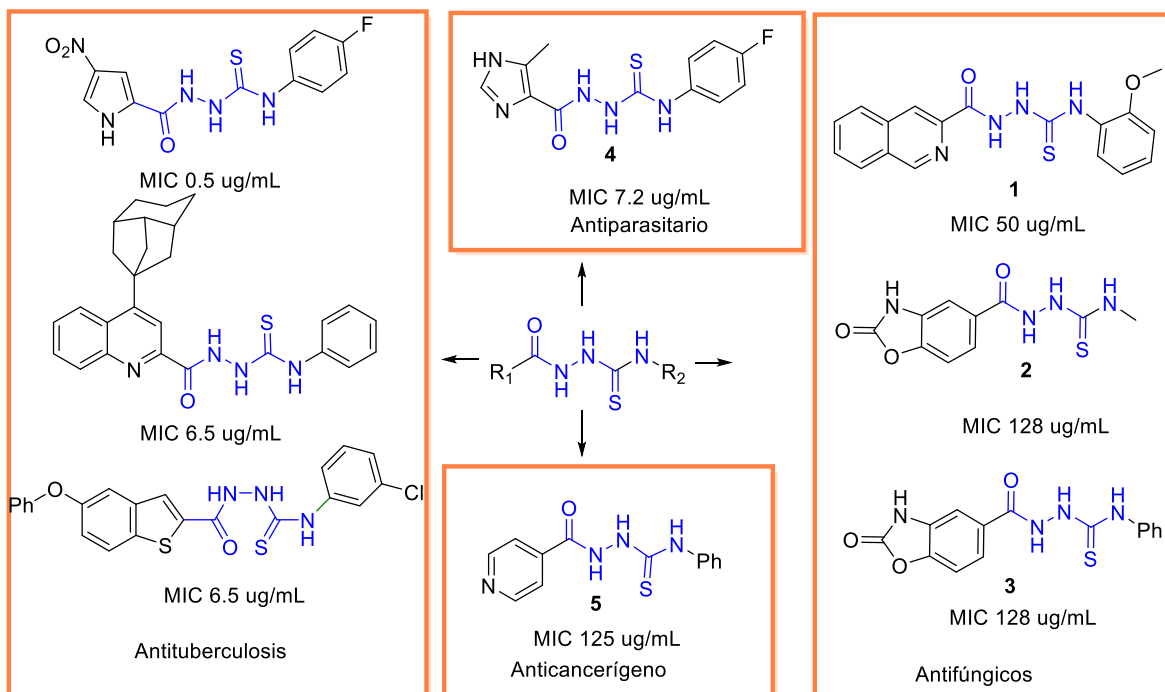
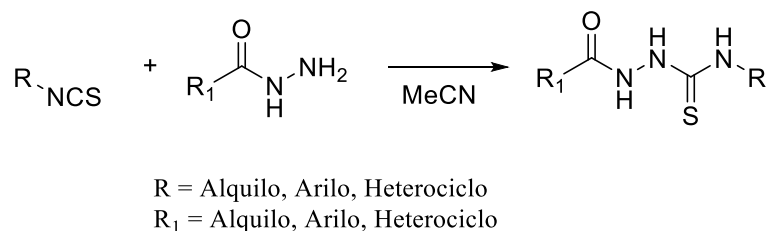


Figura 2.6. Aciltiosemicarbazidas con diversas actividades biológicas.

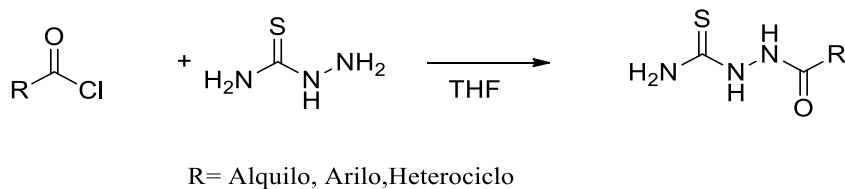
2.2.1. Métodos de síntesis de aciltiosemicarbazidas

El método más utilizado para la síntesis de las aciltiosemicarbazidas a través de una reacción de adición entre una hidrazida con un isotiocianato (**Esquema 1**), en condiciones anhidras utilizando disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo y acetona.^{22,23}



Esquema 1 Método más utilizado para la síntesis de aciltiosemicarbazidas.

Otra manera de obtenerlas es hacer reaccionar un cloruro de acilo y la tiosemicarbazida en disolventes polares.^{24,25} (**Esquema 2**).

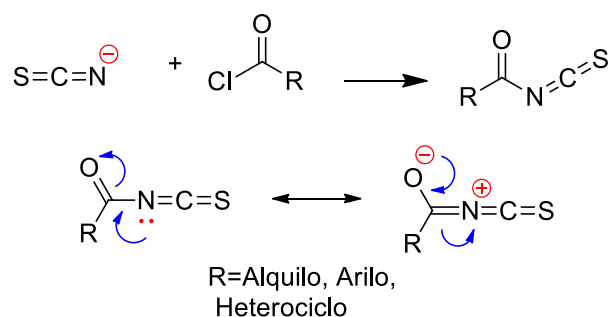


Esquema 2 Variante para la obtención de las aciltiosemicarbazidas.

Las variantes que existen de este método radican en los métodos de obtención de la acilhidrazina e isotiocianato.

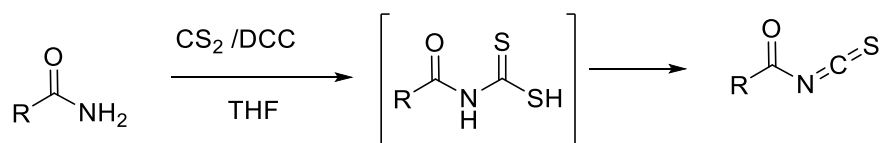
2.2.2. Métodos de síntesis de acilisotiocianatos

La manera más eficaz para la preparación de los isotiocianatos de acilo es hacer reaccionar los correspondientes cloruros de acilo con distintas sales inorgánicas, como el tiocianato de potasio (KSCN), tiocianato de plomo (Pb(SCN)₂) y tiocianato de amonio (NH₄SCN), en disolventes polares apróticos tales como el acetonitrilo y acetona. La conjugación provocada por el grupo acilo aumenta la reactividad del grupo isotiocianato y promueve la adición nucleofílica²⁶ (**Esquema 5**).



Esquema 3. Síntesis del acilisotiocianato y sus formas resonantes.

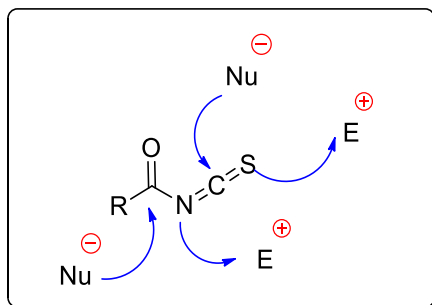
Otro método para su preparación es hacer reaccionar la amida correspondiente con disulfuro de carbono, lo que genera un ácido carbamoditiocico cuyo grupo tiol reacciona con la DCC para producir el acilisotiocianato correspondiente, y como subproducto dicitclohexilurea²⁷ (**Esquema 6**).



Esquema 6. Preparación de los acilisotiocianatos a partir de amidas.

La reactividad de los acilisotiocianatos está determinada por cuatro centros activos: los átomos de nitrógeno y azufre nucleofílicos, y los átomos de carbono

electrofílicos del grupo carbonilo y del tiocarbonilo (**Esquema 7**), esto los vuelve capaces de participar en diversos tipos de reacciones de adición y ciclación. Los nucleófilos usuales son aquellos que poseen un átomo de nitrógeno, como las aminas, hidrazinas, acilhidrazinas, entre otros.²⁸

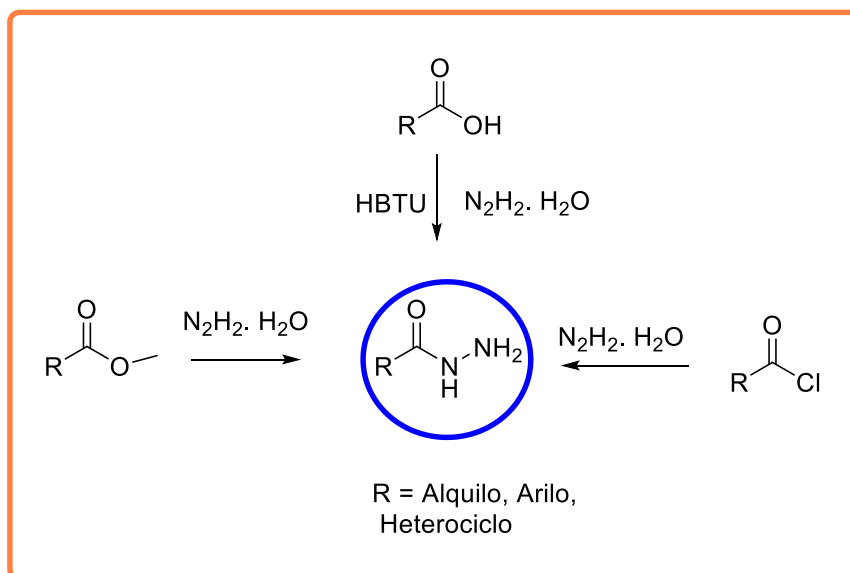


Esquema 7. Reactividad de los acilisotiocianatos.

2.2.3. Métodos de síntesis de las acilhidrazinas

Las acilhidrazinas se obtienen con rendimientos cuantitativos a partir de la reacción de monohidratado de hidrazina y de un ácido carboxílico previamente activado, generalmente en forma de éster o cloruros de ácido.

Otra alternativa es utilizar agentes acoplantes y el correspondiente ácido carboxílico, aunque los rendimientos son bajos²⁹ (**Esquema 8**).

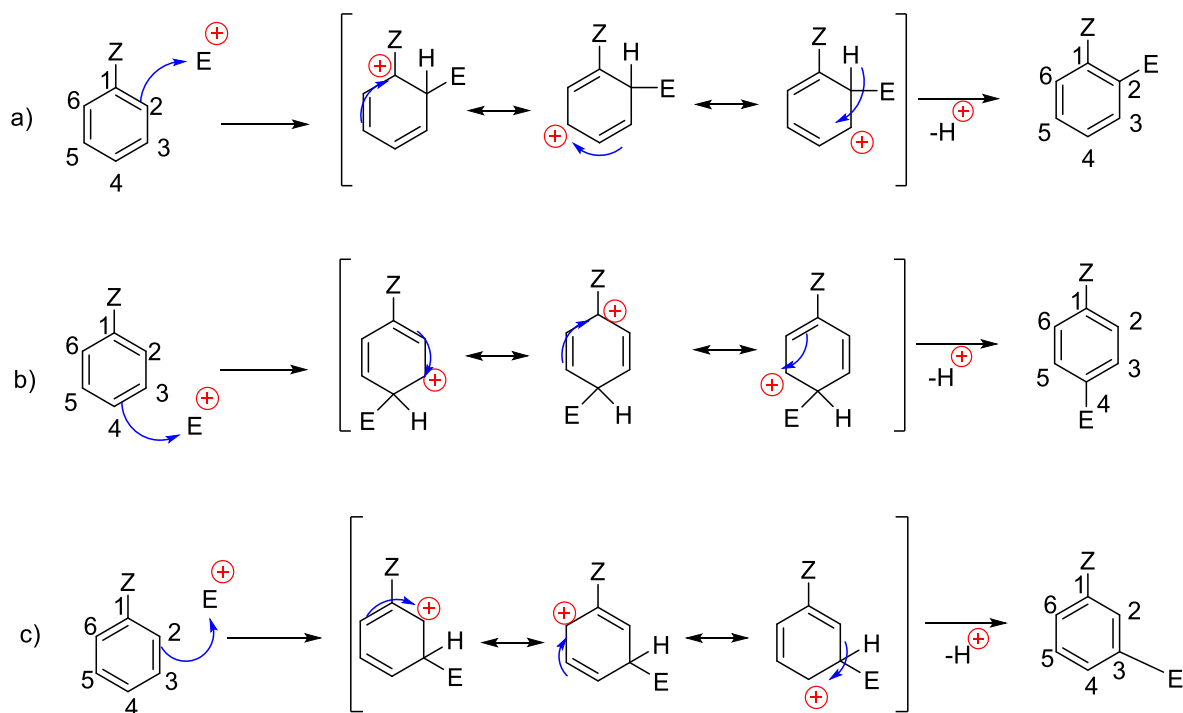


Esquema 8. Métodos síntesis de las hidrazidas.

2.3. Sustitución electrofílica aromática

La sustitución electrofílica aromática es una reacción química en la cual un átomo, normalmente hidrógeno unido a un sistema aromático, es sustituido por un electrófilo. Esta es una reacción muy importante en química orgánica debido a que permite preparar compuestos aromáticos sustituidos con una gran variedad de grupos funcionales.

La sustitución electrofílica aromática procede a través de una secuencia de dos etapas, la adición inicial que da un intermediario cargado positivamente (un complejo σ), luego sucede la eliminación (normalmente de un H^+). En la mayoría de las circunstancias, tales sustituciones son irreversibles y pueden variar la posición de la sustitución dependiendo del grupo funcional (Z) unido al anillo³⁰ (**Esquema 9**).

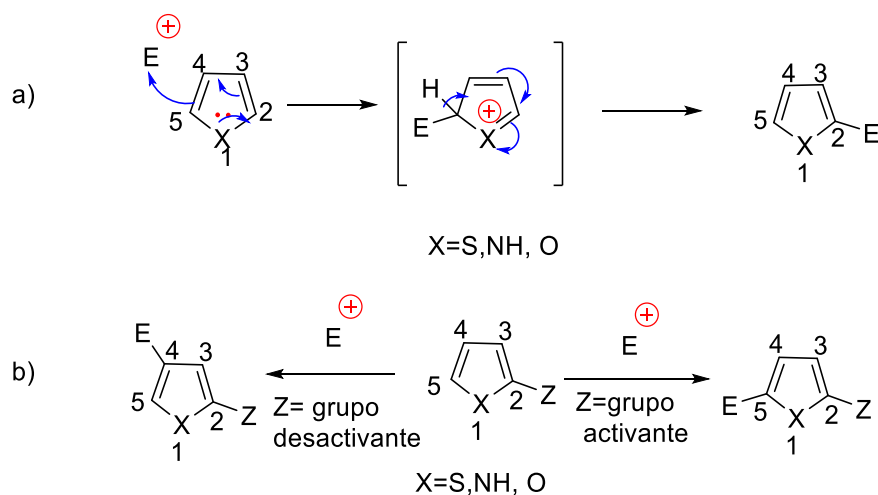


Esquema 9. a) Sustitución electrofílica aromática en posición 2, b) Sustitución electrofílica aromática en posición 4, c) Sustitución electrofílica aromática en posición.

3.

Para los heterociclos ricos en electrones, la utilidad de las sustituciones electrofílicas es mucho mayor. El pirrol, tiofeno y furano experimentan una amplia gama de sustituciones electrofílicas con gran facilidad, en cualquier posición del anillo, pero preferentemente por la posición adyacente al heteroátomo: posición 2. Estas reacciones son facilitadas por la liberación de electrones del heteroátomo al sistema π .

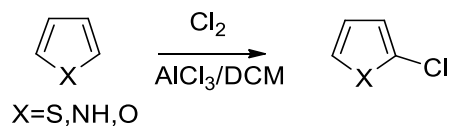
En los compuestos heterocíclicos de cinco miembros, las sustituciones electrofílicas son reacciones que dependen del electrófilo que se agregue al compuesto y del sustituyente (Z) unido al anillo³¹ (**Esquema 10**).



Esquema 10. a) Sustitución electrofílica aromática en heterociclos de 5 miembros en la posición 2, **b)** Sustitución electrofílica con influencia de los grupos en el anillo.

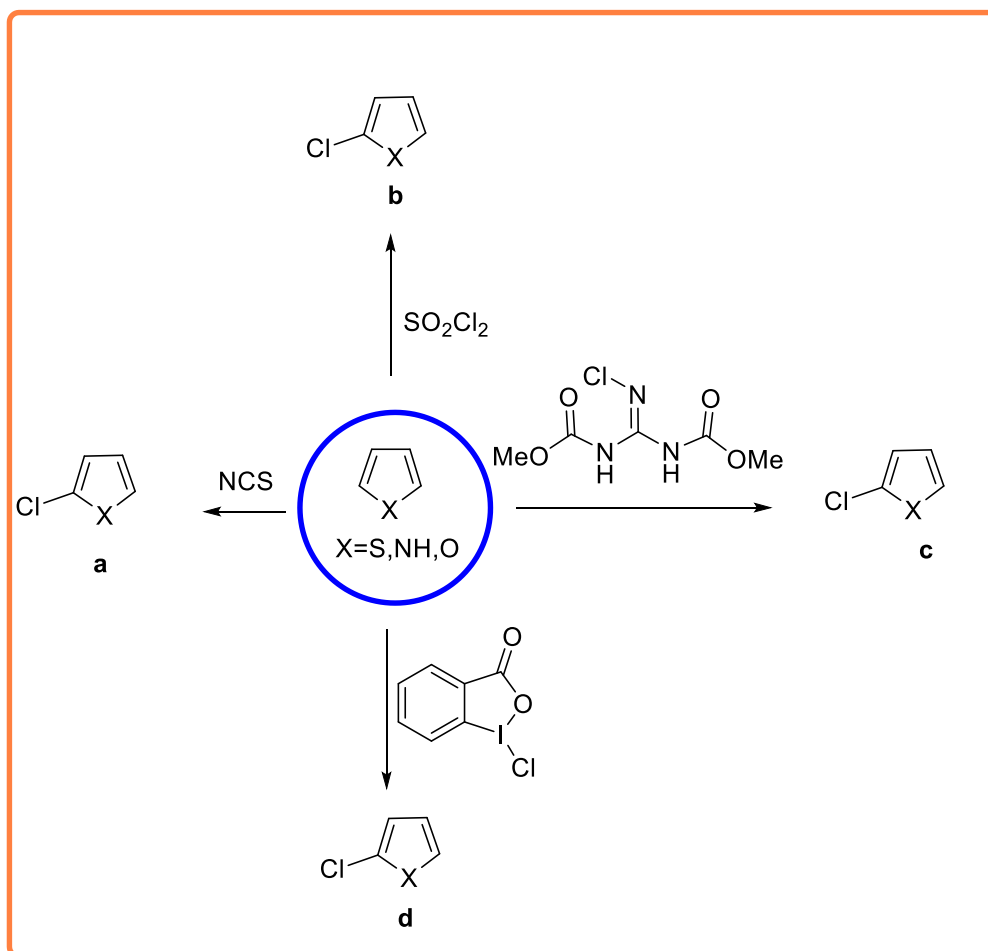
2.3.1 Métodos de síntesis de compuestos heterocíclicos monoclorados

El método más empleado para introducir un cloro en un heterociclo es el gas cloro (Cl_2) y un ácido de Lewis, como el cloruro de aluminio (AlCl_3), en diclorometano³² (**Esquema 11**). Debido a la toxicidad del gas y al manejo especial que se requiere para llevar a cabo la reacción, esta metodología es cada vez menos utilizada.



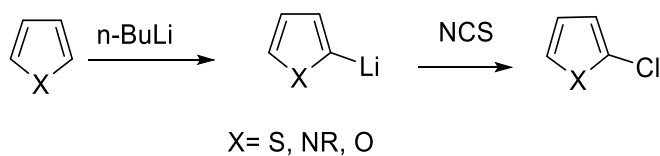
Esquema 11. Cloración de heterociclos de cinco miembros.

Entre los reactivos más comunes para aportar un átomo de cloro electrofílico están la *N*-clorosuccinimida (**a**), el cloruro de sulfurilo (**b**),³² la 2-cloro-1,3-bis(metoxicarbonil)guanidina (**c**)³³ y la 1-cloro-1,2-benzyodioxol-3(1H)-ona (**d**)³⁴ (**Esquema 12**).



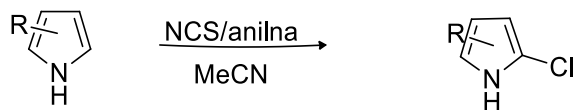
Esquema 12. Agentes clorantes para la síntesis de heterociclos clorados.

Para el tiofeno, furano y pirrol *N*-sustituido es posible utilizar una reacción de metalación con *n*-BuLi, para generar una especie con mayor nucleofilia y llevar a cabo la sustitución electrofílica³⁵ (**Esquema 13**).



Esquema 13. Metalación y sustitución electrofílica.

En el caso del pirrol, el hidrógeno unido al nitrógeno impide el éxito de la metalación por lo que se, aumenta la electrofilia del agente clorante convirtiéndolo en una cloroamina³⁶ (**Esquema 14**).



Esquema 14. Cloración utilizando anilina como catalizador.

3. Planteamiento del problema

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que es causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis* y es una de las dos causas de mayor mortalidad ocasionadas por un agente infeccioso a nivel mundial. El aumento en el número de casos, la presencia de cepas de *M. tuberculosis* resistentes a los medicamentos comúnmente utilizados, la larga duración del tratamiento, así como los efectos adversos de los fármacos empleados hace necesaria la búsqueda de nuevos compuestos que sean más eficaces contra esta enfermedad.

4. Hipótesis

El cambio bioisostérico del sustituyente 4-clorofenilo, unido al grupo acilhidracina, de la tiosemicarbazida **1** por heterociclos de cinco miembros clorados, generará nuevos compuestos con mejor actividad que el compuesto **1** contra *Mycobacterium tuberculosis* (**Figura 1.2**)

5. Objetivos

Sintetizar los isómeros **1a-d** y evaluar su actividad inhibitoria de crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*.

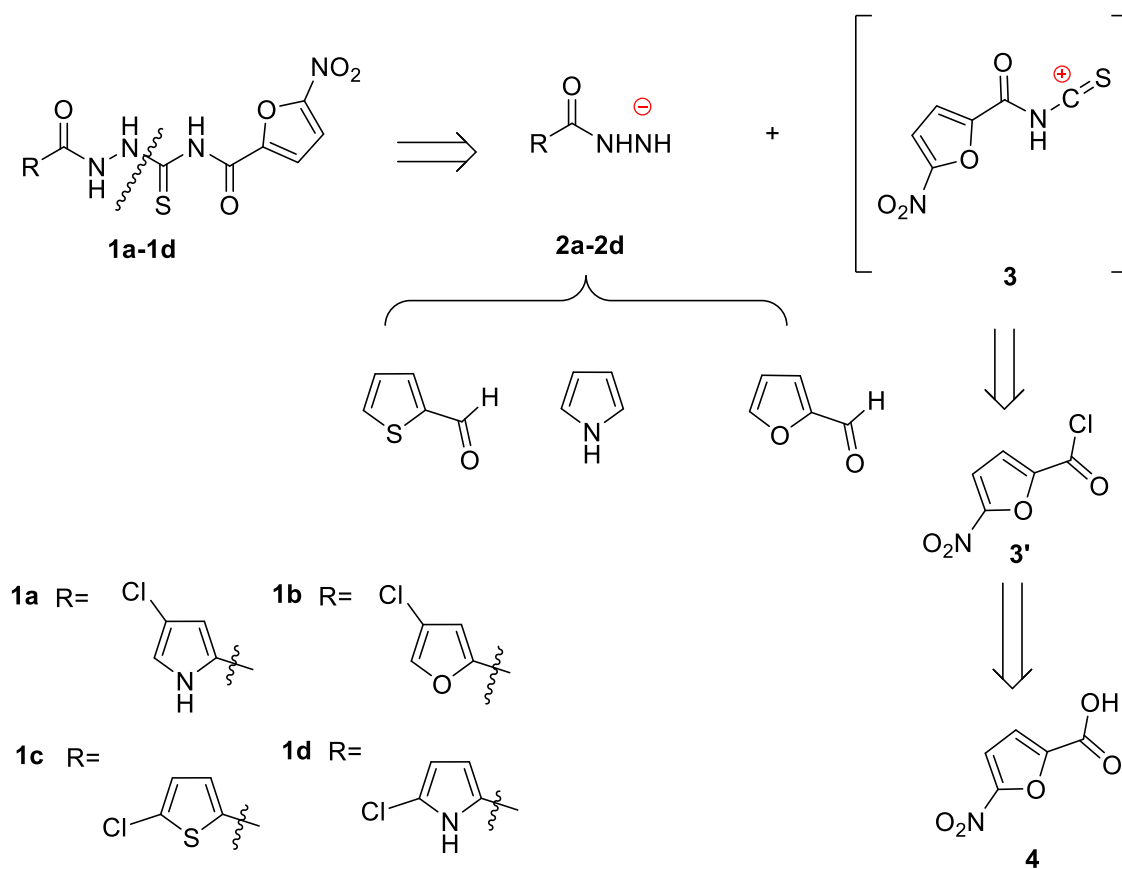
5.1 Objetivos específicos

- Desarrollar un método eficiente para la preparación de los compuestos **1a-d**.
- Evaluar la actividad antituberculosa de los compuestos **1a-d** obtenidas sobre la cepa H37Rv del *Mycobacterium tuberculosis*.

6. Análisis retrosintético

6.1 Retrosíntesis de las aciltiosemicarbazidas 1a-d

El análisis retrosintético para obtener las aciltiosemicarbazidas **1a-d** se muestra en el **esquema 15**, en el cual se propone que podrían ser preparadas por medio de la adición de las acilhidrazinas cloradas **2a-d** al acilisotiocianato **3**. Éste, a su vez, provendría del ácido 5-nitro-2-furanilcarboxílico **5**. Los compuestos **2a-d** serían sintetizados por diferentes rutas, dependiendo de la naturaleza del heterociclo empleado (**Esquema 15**).

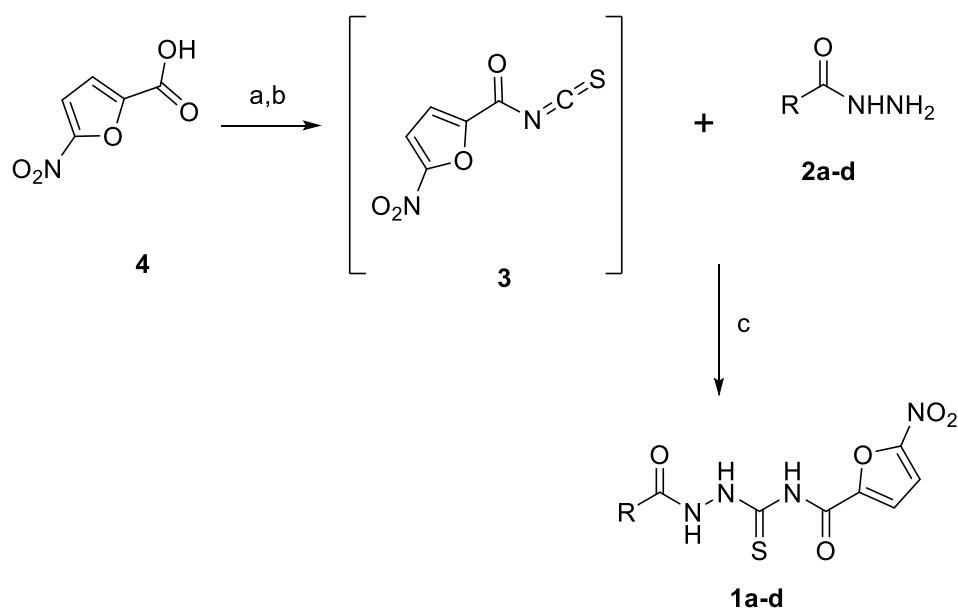


Esquema 15. Esquema retrosintético para la síntesis de las tiosemicarbazidas **1a-d**.

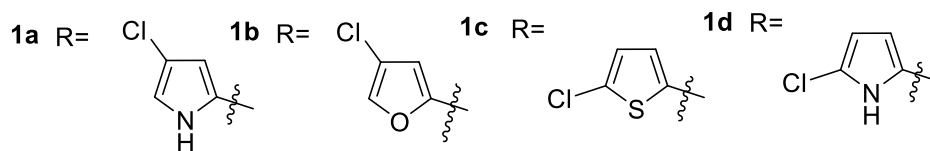
7 Discusión de resultados

7.1 Síntesis de las acitiosemicarbazidas 1a-d

La síntesis de las acitiosemicarbazidas **1a-d** se realizó a través de una síntesis convergente que implicó la reacción de las acilhidrazinas **2a-d** con el 5-nitrofuranyl-2-carbonilisotiocianato **3** (**Esquema 16**).



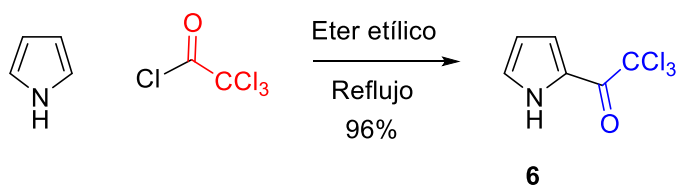
a) (COCl)₂ DMF **b)** KSCN, MeCN 40°C **c)** MeCN reflujo



Esquema 16. Ruta de síntesis de las acitiosemicarbazidas.

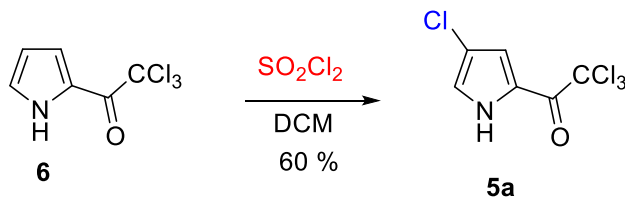
7.1.1. Síntesis de la 1-(4-cloropirrolilil)-4-(5-nitrofurani)-tiosemicarbazida (1a)

La síntesis de **1a** inició con la tricloroacetilación del pirrol en la posición 2, con cloruro de tricloroacetilo que dio el compuesto **6** (p.f. 72-73 °C, punto de fusión descrito en la literatura 72 °C),³⁷ de forma rápida, con un buen rendimiento del 96% y prácticamente sin formación de subproductos (**Esquema 17**).



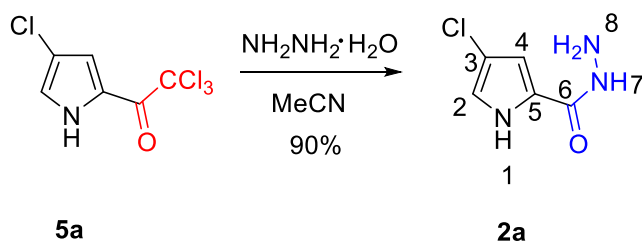
Esquema 17. Síntesis del 2-tricloroacetilpirrol.

El compuesto **6** se hizo reaccionar con SO₂Cl₂ para introducir un cloro en el anillo heterocíclico vía una sustitución electrofílica aromática. La sustitución se realizó en la posición 4 debido a que el grupo tricloroacetilo en el anillo es un desactivador. El compuesto **5a** se obtuvo con un rendimiento del 60 % y con un p.f. de 119-120 °C (punto de fusión descrito en la literatura 120 °C)³⁸ (**Esquema 18**).



Esquema 18. Síntesis de **5a**.

Una vez obtenido, el heterociclo **5a** se trató con monohidrato de hidrazina, en acetonitrilo, para producir **2a** (p.f. 211-212 °C) con un rendimiento del 90% (**Esquema 19**).



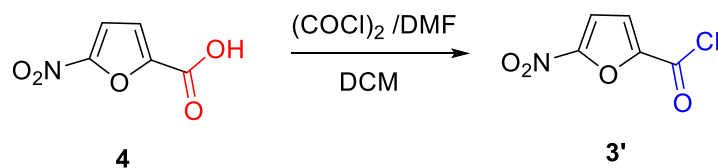
Esquema 19. Síntesis de 2a.

El análisis de los espectros de Infrarrojo, RMN de ^1H y ^{13}C y espectrometría de masas del compuesto **2a** confirmó su estructura. El espectro de infrarrojo de **2a** muestra bandas en 3326, 3411 y 3429 cm^{-1} , que corresponden al enlace N-H del pirrol, y al grupo NH-NH₂ de la acilhidrazina, y en 1629 cm^{-1} correspondiente al carbonilo. El espectro de RMN de ^1H de **2a** muestra un singulete en 11.35 ppm, que integra para 1H, y que se asigna a H-1, otro singulete en 9.36 ppm, que integra para 1H, y que corresponde al H del N-7, un doble de dobles en 6.94 ppm, que integra para 1H, que corresponde a H-2, otro doble de dobles en 6.35 ppm, que integra para 1H, que se asigna a H-4 y finalmente un singulete en 4.35 ppm, que integra para dos hidrógenos y que corresponde a los dos átomos de hidrógenos unidos al nitrógeno 8. Al agregar D₂O a la muestra, las señales de 11.35, 9.36 y 4.35 ppm desaparecen, y la multiplicidad de las señales en 6.94 y 6.35 ppm pasa de doblete de doblete a doblete, con una constante de acoplamiento (*J*) de 1.68 Hz, lo que confirma que el pirrol de **2a** está substituido en las posiciones 2 y 4. El espectro de RMN de ^{13}C de **2a** muestra una señal a 160.9 ppm la cual corresponde al grupo carbonilo 6, otra a 125.1 ppm asignada al átomo de carbono 5, la de 119.1 ppm pertenece al carbono 2, y las de 110.9 ppm y 108.9 ppm a los carbonos 2 y 4, respectivamente.

El espectro de masas de **2a** muestra un ion molecular a *m/z* 159 que concuerda con su peso molecular. Su espectro de masas de alta resolución a *m/z* 160.02

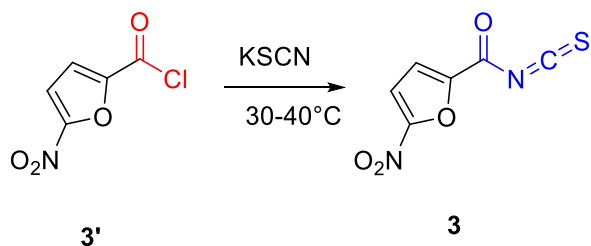
indica que corresponde a la fórmula molecular $C_5H_7ON_3Cl$, que coincide con la de **2a**.

Una vez que se sintetizó el compuesto **2a**, se procedió a preparar el compuesto **3**, iniciando con la síntesis del cloruro **3'** para lo cual se trató el ácido 5-nitro-2-furancarboxílico y con el cloruro de oxalilo, usando como disolvente diclorometano y DMF como catalizador (**Esquema 20**).



Esquema 20. Formación del cloruro de acilo **3'**.

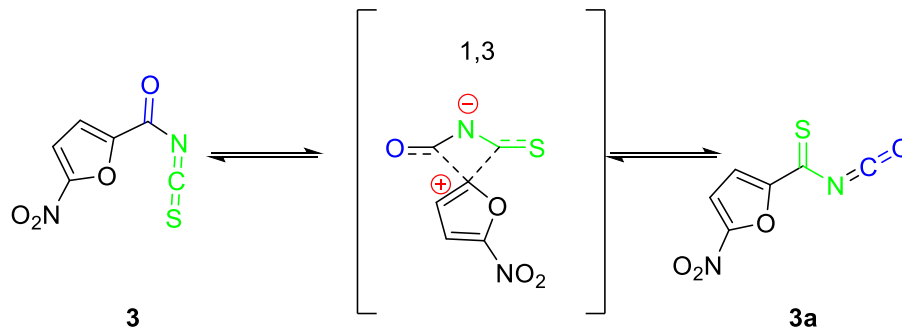
Debido a que los cloruros de acilo son muy reactivos, el crudo de reacción, disuelto en MeCN anhidro, se trató con KSCN para obtener el isocianato **3** (**Esquema 21**).



Esquema 21. Síntesis de **3**.

Cabe mencionar que en esta reacción la temperatura es crucial, ya que si se aleja del intervalo de 30 a $40^\circ C$, proporciona un reordenamiento térmico 1,3, generando el acilisocianato **3a** en vez del acilisotiocianato **3** (**Esquema 22**)²⁸, lo que se puede observar cuando se siguió el curso de la reacción por CCF, que

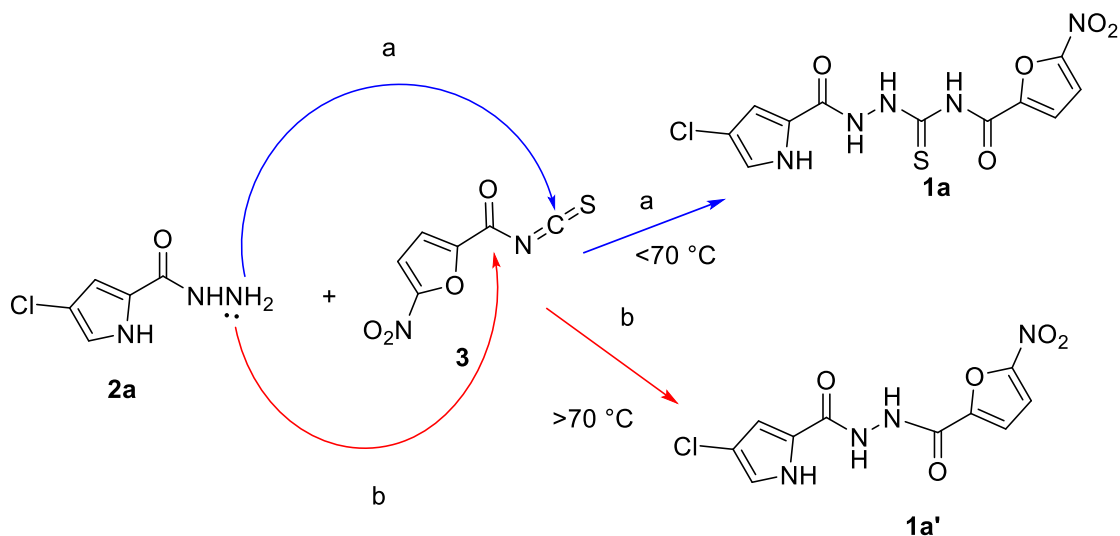
mostraba una mancha más polar que la que correspondía al acilisotiocianato, cuando la temperatura se alejaba del margen óptimo.



Esquema 22. Reordenamiento del acilisotiocianato **3**.

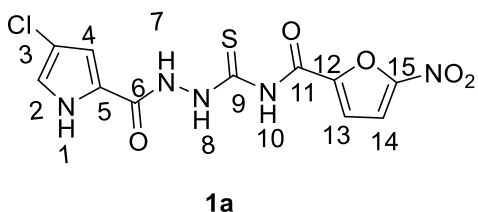
Una vez que se confirmó que el isotiocianato **3** estaba formado, se agregó lentamente, la hidrazida **2a** disuelta en acetonitrilo caliente, y la mezcla de reacción se llevó a reflujo de acetonitrilo hasta que la placa de cromatografía en capa fina mostró que ya no había materia prima. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó de AcOEt, obteniendo la aciltiosemicarbazida **1a**, con un rendimiento del 60%, como un sólido amarillo con p. f. 215-216 °C.

La temperatura, al igual que en el paso previo, es crucial para que se lleve a cabo la adición nucleofílica sobre el tiocarbonilo, ya que, si la reacción se lleva a cabo a una temperatura menor (a 70 °C), el producto será el resultado de la adición al carbonilo del acilisotiocianato en lugar del tiocarbonilo produciendo el producto **1a'** (**Esquema 23**), esto se observa por medio de CCF y que revela que a la temperatura de 70 °C se favorece el producto **1a** sin la presencia del compuesto **1a'**.



Esquema 23. Posibles productos de la reacción de 3 y 2a.

La identidad de **1a** fue corroborada mediante el análisis de sus espectros de infrarrojo, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , y espectrometría de masas. Su espectro de IR muestra las bandas de los enlaces N-H ($3280\text{-}3134\text{ cm}^{-1}$), los dos carbonilos (1671 y 1546 cm^{-1}), el grupo nitro (NO_2) y el tiocarbonilo ($\text{C}=\text{S}$) a 1248 y 1121 cm^{-1} , respectivamente. El espectro de RMN de ^1H de **1a** muestra singuletes en: 13.66 ppm que integra para un H y que corresponde al hidrógeno 1; 12.04 ppm que integra para un H y que se asigna al H-10; 10.90 ppm que integra para un hidrógeno y que corresponde a H-7; 10.30 ppm el cual integra para un H y que se adjudica a H-8. Un doble en 7.79 ppm, que integra para un H, con una constante de acoplamiento de 3.95 Hz y que se asigna a H-14, otro doble a 7.56 ppm (1H), con una J de 3.95 Hz que corresponde a H-13. A 7.08 ppm y 6.94 ppm dos multipletes, que integran para un hidrógeno cada uno. Al tratar la muestra con D_2O los singuletes de 13.66, 12.04 y 10.90 ppm desaparecen, y los multipletes se convierten en dobletes con una J de 1.7 Hz, por lo que los multipletes a 7.08 ppm y 6.94 ppm se adjudican a los hidrógenos 2 y 4, respectivamente.

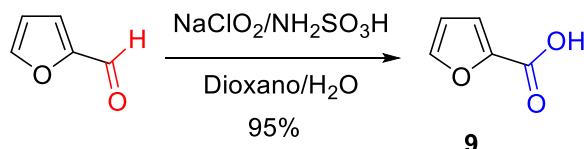


En el espectro de RMN-¹³C se observan la señal a 172 ppm que corresponde al carbono 9, la señal a 159.6 ppm y a 156.3 ppm se asigna a los carbonos 11 y 6, respectivamente; las señales a 146.9, 123.9 y 120.5 ppm se atribuyen a los carbonos 15, 12 y 5, y las señales a 120.5, 117.0, 113.6, 111.3 y 110.7 ppm a los carbonos 14,2,13, 3 y 4, respectivamente.

El espectro de masas de **1a** muestra un ion molecular a m/z 358 que coincide con su peso molecular.

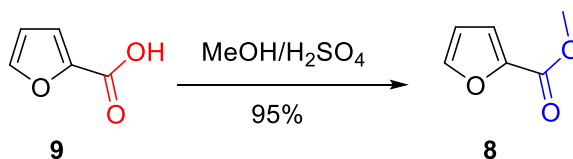
7.1.2. Síntesis de la 1-(4-clorofuranil)-4-(5-nitrofuranyl)tiosemicarbazida (**1b**)

La obtención de **1b** comenzó con la oxidación del furfural, utilizando hipoclorito de sodio y el ácido sulfámico, que produjo **9**, de manera cuantitativa y con un p.f. de 129-130°C (punto de fusión descrito en la literatura 130 °C)³⁹ (**Esquema 24**).



Esquema 24. Síntesis de **9**.

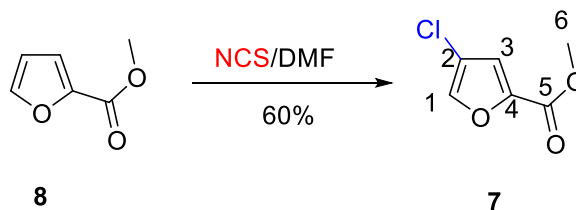
Posteriormente, el ácido **9** se trató con MeOH y H₂SO₄ para obtener el éster metílico **8** (**Esquema 25**). La identificación de **8** fue corroborada a través del análisis de sus espectros de infrarrojo y RMN de ¹H. En particular, su espectro de infrarrojo muestra la banda de carbonilo de éster a 1650 cm⁻¹, en su espectro de RMN de ¹H la señal del metilo unido al oxígeno del éster aparece en 3.8 ppm y en su espectro de masas el ion molecular tiene una relación m/z 126.



Esquema 25. Esterificación de **9**.

El éster **8** se trató con la NCS en reflujo de DMF para producir **7**, (p. f.= 38-40 °C, **Esquema 26**). La identidad de **7** fue corroborada mediante el análisis de sus espectros de infrarrojo, RMN de ^1H , ^{13}C y espectrometría de masas. Su espectro de IR muestra la banda del grupo carbonilo de éster en 1647 cm^{-1} . El espectro de RMN de ^1H de **7** muestra un doble en 6.97 ppm, que integra para un hidrógeno, y una J de 1.40 Hz, y que se asigna a H-1, a 6.12 ppm (1H) otro doble con una J de 1.40 Hz, que se asigna a H-3, y por último un singulete en 3.8 ppm, que integra para tres hidrógenos, y corresponde al metilo en 6.

El espectro de RMN de ^{13}C de **7** muestra una señal a 198.1 ppm que se asigna al carbono del carbonilo, las de 143.8 ppm y 141.1 ppm se asignan a los carbonos 4 y 2, respectivamente; las de 119.0 ppm y 109.0 ppm a los carbonos 3 y 1, respectivamente, y la de 52.0 ppm al metilo del éster.

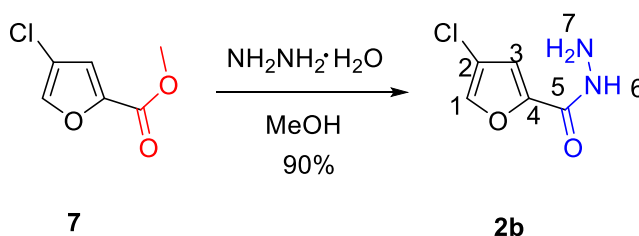


Esquema 26. Síntesis de **7**.

El espectro de masas de **7** muestra un ion molecular a m/z 160 que concuerda con su peso molecular. Su espectro de masas de alta resolución a m/z 161.00 indica que corresponde a la fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3\text{NCl}$, que coincide con la de **7**.

Finalmente, el heterociclo **7** se hizo reaccionar con el monohidrato de hidrazina, en metanol, para producir **2b** (p.f. 101-102 °C) con un rendimiento moderado (**Esquema 27**). La identidad de **2b** fue corroborada mediante el análisis de sus espectros de infrarrojo, RMN de ^1H y espectrometría de masas. Su espectro de IR muestra las bandas de la acilhidracina en 3523 -3145 cm^{-1} y la del grupo carbonilo en 1777 cm^{-1} . El espectro de RMN de ^1H de **2b** muestra un singulete a 9.01 ppm, que integra para 1H, y que corresponde al H del N-6, un doblete a 7.17 ppm, que integra para 1H, y que corresponde al H del N-6, un doblete a 7.17 ppm, que integra para 1H, que corresponde a H-1 con una J de 1.40 Hz, otro doblete a 6.62 ppm, que integra para 1H, con una J de 1.4 Hz que se asigna a H-3 y finalmente un singulete en 3.81 ppm, que integra para dos hidrógenos y que corresponde a los dos átomos de hidrógenos unidos al nitrógeno 7. Al agregar D_2O a la muestra, las señales de 9.01 y 3.81 ppm desaparecen. El espectro de RMN de ^{13}C de **2b** muestra una señal en 169.2 ppm la cual corresponde al carbono del grupo carbonilo 5, otra señal en 157.2 ppm para el carbono 4, la de 147.0 ppm se asigna el carbono 1, y las de 137.5 ppm y 115.6 ppm a los carbonos 2 y 3, respectivamente.

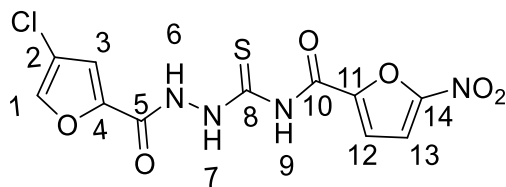
El espectro de masas de **2b** muestra un ión molecular a m/z 160 que concuerda con su peso molecular. Su espectro de masas de alta resolución a m/z 161.01 indica que corresponde a la fórmula molecular $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$, que coincide con la de **2b**.



Esquema 27. Obtención de **2b**.

Una vez que se sintetizó **2b**, se hizo reaccionar con el acilisotiocianato **3**, como se describió en páginas anteriores, obteniendo el compuesto **1b** con un rendimiento

de 61% y con un punto de fusión de 210-211 °C. La identidad de la tiosemicarbazida **1b** se comprobó por medio de sus datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y espectrometría de masas (**Tabla 1**)



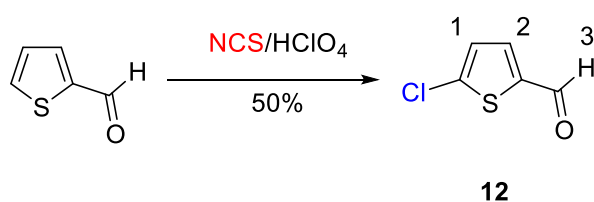
1b

Tabla 1. Datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y masas del compuesto **1b**

Átomo	δ_H , multiplicidad, (<i>J</i> en Hz)	integración,	$\delta^{13}C$	IR (cm ⁻¹)	Masas (m/z, rel. Int.)
1	7.08, 1H, d, (1.40)		119.0	3306-3075, 1516-1441, 1248 y 1090	358 (10%)
2	-----		114.7		
3	6.94, 1H, d, (1.40)		111.9		
4	-----		124.1		
5	-----		156.4		
6	10.91, 1H, s		-----		
7	10.30, 1H, s		-----		
8	-----		172.3		
9	12.04, 1H, s		-----		
10	-----		159.9		
11	-----		146.9		
12	-----		114.7		
13	7.79, 1H, d, (3.95)		115.0		
14	7.56, 1H, d, (3.95)		152.4		

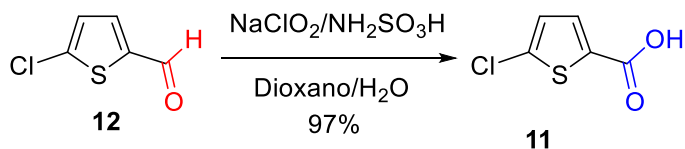
7.1.3. Síntesis de la 1-(5-clorotiofenil)-4-(5-nitrofuranil)tiosemicarbazida (1c)

La preparación de **1c** empezó con la incorporación de un átomo de cloro al 2-formiltiofeno, mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática, utilizando la NCS y el ácido perclórico (HClO₄) en cantidad catalítica (10 % mol)⁴⁰ que produjo el 5-cloro-2-formiltiofeno **12** (**Esquema 28**), con un rendimiento del 50%. La identidad del compuesto **12** se corroboró mediante el análisis de su espectro de RMN ¹H, el cual muestra un singulete que integra para 1H en 9.47 ppm que corresponde al H-3, un doblete a 7.16 ppm, con una *J* de 3.7 Hz, que pertenece a H-1 y otro doblete a 6.36 ppm, con el mismo valor de *J*, que corresponde a H-2.



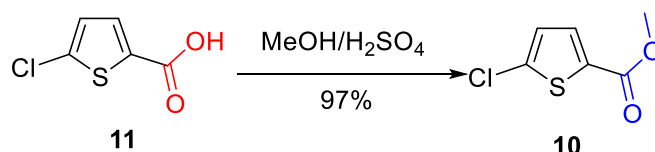
Esquema 28. Síntesis de **12**.

Después, el derivado clorado **12** se trató con las condiciones de la oxidación de Pinnick (**Esquema 29**), para obtener el ácido **11** con un rendimiento del 97% y con un p.f. de 151-152 °C (punto de fusión descrito en la literatura 152 °C)⁴¹



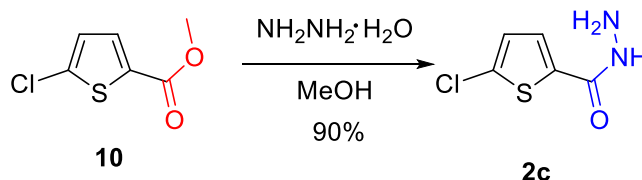
Esquema 29. Oxidación de **12**.

Posteriormente, el ácido **11** se trató con MeOH y H₂SO₄ para obtener el éster metílico **10** (**Esquema 30**), que se obtuvo con excelente rendimiento. La identidad del compuesto **10** se corroboró mediante el análisis de su espectro de RMN ¹H la cual muestra un doblete a 7.28 ppm (1H), con una *J* de 3.50 Hz, otro doblete en 6.36 ppm (1H) con el mismo valor de *J* y en 3.9 ppm un singulete que integra para tres hidrógenos.⁴²



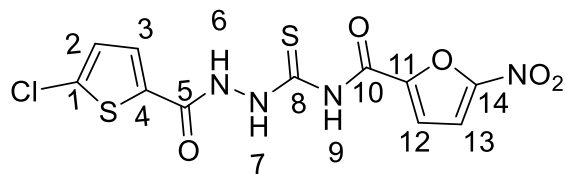
Esquema 30. Esterificación del ácido **11**.

Finalmente, el heterociclo **10** se trató con monohidrato de hidrazina, en metanol, para producir **2c** (p.f. 150-151 °C, punto de fusión descrito en la literatura 151 °C),⁴³ con un rendimiento del 90% (**Esquema 31**).



Esquema 31. Síntesis de **2c**.

Una vez que se sintetizó **2c**, se le hizo reaccionar con el acilisotiocianato **3**, como se describió en páginas anteriores, para obtener el compuesto **1c**, con un rendimiento de 64% y con un punto de fusión de 220-221 °C. La identidad de la tiosemicarbazida **1c** se comprobó por medio de sus datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y espectrometría de masas (**Tabla 2**).



1c

Tabla 2. Datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y masas del compuesto **1c**

Átomo	δ_H , multiplicidad, (J en Hz)	integración,	$\delta^{13}C$	IR (cm ⁻¹)	Masas (m/z, rel. Int.)
1	-----		120.0	3151-3055, 1507, 1473, 1253 y 1093.	375 (M ⁺ , 5%),
2	6.14, 1H, d, (3.56)		112.9		
3	6.93, 1H, d, (3.56)		111.9		
4	-----		124.1		
5	-----		156.4		
6	10.86, 1H, s		-----		
7	10.22, 1H, s		-----		
8	-----		172.3		
9	12.51, 1H, s		-----		
10	-----		159.5		
11	-----		146.9		
12	7.79, 1H, d, (3.89)		114.7		
13	7.54, 1H, d, (3.89)		115.0		
14	-----		152.4		

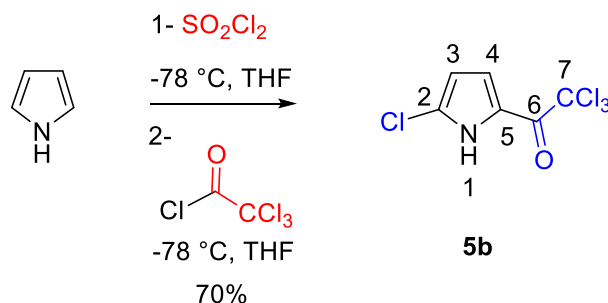
7.1.4. Síntesis de la 1-(5-cloropirrolil)-4-(5-nitrofuranyl)tiosemicarbazida (**1d**)

La preparación de **1d** empezó con la incorporación de un átomo de cloro al pirrol, mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática, utilizando el cloruro de sulfurilo (SO_2Cl_2) como agente clorante, en THF y a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, para generar el 2-cloropirrol, que no fue aislado. Posteriormente, se añadió el cloruro de tricloroacetilo al matraz de reacción para obtener **5b**, el cual es un regioisómero de **5a**, que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (**Esquema 32**).

La identidad de **5b** fue corroborada mediante el análisis de sus espectros de infrarrojo, RMN de ^1H y espectrometría de masas. Su espectro de IR muestra la banda del N-H a 3399 cm^{-1} , el grupo carbonilo se observa a 1656 cm^{-1} . El espectro de RMN de ^1H de **5b** muestra un singulete en 12.3 ppm, que integra para un hidrógeno y que corresponde al H-1 del N-H, en 7.27 ppm se observa un multiplete señal que integra para 1H, y que corresponde al H-4 y por último la otro multiplete en 6.19 ppm la cual muestra un multiplete, que corresponde a un H y se debe al H-3. Al tratar la muestra con D_2O , el singulete en 12.3 ppm desaparece y las señales de 7.27 y 6.19 ppm muestran un de doblete con una J de 4.2 Hz.

El espectro de RMN de ^{13}C de **5b** muestra una señal a 172.9 ppm que pertenece al carbono del grupo carbonilo (C-6), también se observan las señales a 124.3, 122.3, 119.5, 115.5 ppm que corresponden a los carbonos del heterociclo y a 77.4 ppm la del carbono 7.

El espectro de masas de **5b** muestra un ión molecular a m/z 245 que concuerda con su peso molecular. Su espectro de masas de alta resolución a m/z 245.90 indica que corresponde a la fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_4\text{ONCl}_4$, que coincide con la de **5b**.



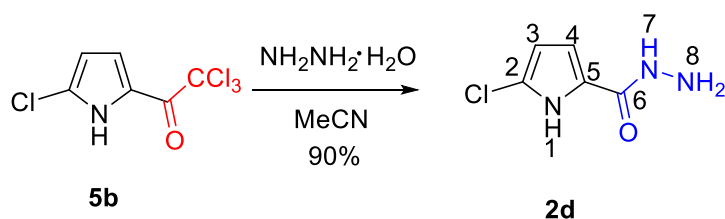
Esquema 32. Síntesis de **5b**.

Finalmente, el heterociclo **5b** se trató con monohidratado de hidrazina, en acetonitrilo, para producir **2d** (p.f. 150-151°C) con un rendimiento excelente (**Esquema 33**). La identidad de **2d** fue corroborada mediante el análisis de sus espectros de infrarrojo, RMN de ^1H y espectrometría de masas. Su espectro de IR muestra las bandas de la hidrazina (NHNH_2) en 3320 y 3125 cm^{-1} , en 1611 cm^{-1} se aprecia la banda del grupo carbonilo. El espectro de RMN de ^1H de **2d** muestra un singulete en 12.3 ppm que integra para un hidrógeno, el cual es asignado al H-1, en 9.33 ppm se observa otro singulete que integra para un H y que corresponde al H-7, un multiplete a 6.74 ppm que integra para 1H y que corresponde al H-3, otro multiplete a 6.03 ppm que integra para 1H y que es debido al H-4, y en 4.45 ppm se observa un singulete que integra para dos H y el cual corresponde a los hidrógenos unidos al nitrógeno 8. Al tratar la muestra con D_2O las señales de 12.3, 9.33 y 4.45 ppm desaparecen y los multipletes de 6.74 y 6.03 ppm cambian su multiplicidad a dobletes con una J de 3.80 Hz.

El espectro de RMN de ^{13}C de **2d** muestra una señal a 160.6 ppm que se asigna al carbono 6, otra en 125.3 ppm que corresponde al carbono 5, 117.3 ppm que se atribuye al carbono 2 y las señales en 111.1 y 107.4 ppm asignadas a los carbonos 3 y 4.

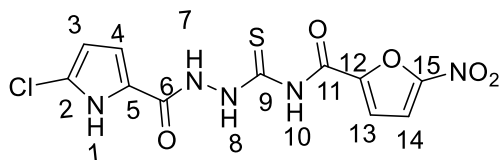
El espectro de masas de **2d** muestra un ion molecular a m/z 159 que concuerda con su peso molecular. Su espectro de masas de alta resolución a m/z 160.02

indica que corresponde a la fórmula molecular $C_5H_7ON_3Cl$, que coincide con la de **2d**.



Esquema 33. Síntesis de 2d.

Una vez que se sintetizó **2d**, se le hizo reaccionar con el acilisotiocianato **3**, como se describió en páginas anteriores, para obtener el compuesto **1d**, con un rendimiento de 55% y con un punto de fusión de 236-238 °C. La identidad de la tiosemicarbazida **1d** se comprobó por medio de sus datos espectroscópicos de IR, RMN- 1H , RMN- ^{13}C y espectrometría de masas (**Tabla 3**)



1d

Tabla 3. Datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y masas del compuesto **1d**

Átomo	δ_H , multiplicidad, (<i>J</i> en Hz)	integración,	$\delta^{13}C$	IR (cm ⁻¹)	Masas (m/z, rel. Int.)
1	13,68, 1H, s		-----	3437-3143,	357 (35%)
2	-----		119.0	1641,1541, 1248	
3	6.93, 1H, dd, (3.90, 2.20)		107.9	y 1092	
4	6.13, 1H, dd, (3.93, 2,26)		112.8		
5	-----		124.1		
6	-----		159.5		
7	10.86, 1H, s		-----		
8	12.51, 1H, s		-----		
9	-----		172.3		
10	10.22, 1H, s		-----		
11	-----		156.4		
12	-----		145.9		
13	7.79, 1H, d, (3.89)		117.0		
14	7.54, 1H, d, (3.89)		113.7		
15	-----		152.4		

7.2 Actividad antituberculosis (MIC) contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv de los compuestos 1a-d

Los compuestos **1a–d** fueron enviados al Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM para determinar su actividad inhibitoria contra *Mycobacterium tuberculosis* con la finalidad de establecer la concentración mínima inhibitoria MIC sobre la cepa Mtb H37Rv ATCC 27294 utilizando el método de reducción por resazurina.⁴⁴ Los resultados obtenidos se presentan en la **figura 7.1**.

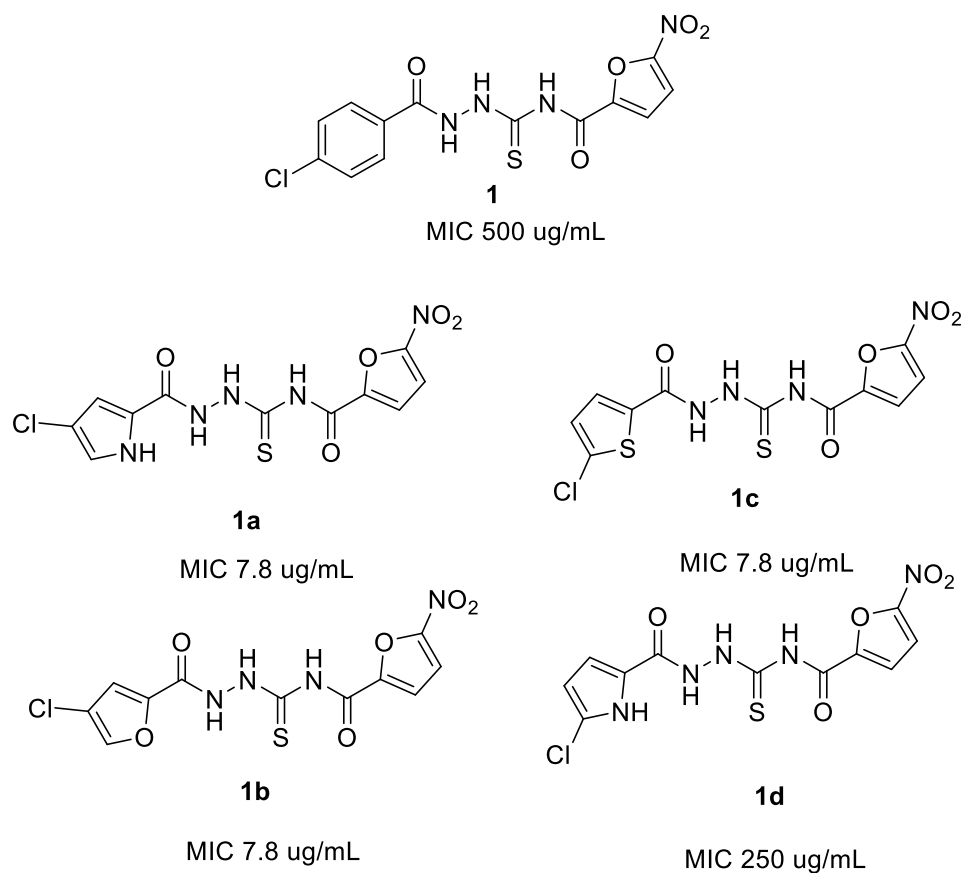


Figura 7.1 Actividad antituberculosis contra *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv de los compuestos **1a–d** y el líder **1**

La modificación molecular del sustituyente clorofenilo del compuesto **1**, generó cuatro moléculas cuya actividad biológica aumentó considerablemente con respecto a la mostrada por **1**. Sin embargo, los valores encontrados no muestran ninguna tendencia que permita atribuirlos a algún factor electrónico, como la

aromaticidad. Empero, los compuestos **1a-c** se consideran líderes ya cumplen con la característica de tener una MIC $\leq 10 \mu\text{g/mL}$.⁴⁵

8. Conclusiones

- Se optimizaron las condiciones de las reacciones de monoclорación, de los análogos del tiofeno, pirrol y furano.
- Se llevó a cabo la síntesis de las aciltiosemicarbazidas **1a-1d** por medio de una síntesis convergente con rendimientos de 55-65 %.
- En la evaluación de la actividad antituberculosis sobre *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, se encontró que las aciltiosemicarbazidas **1a-1d** presentaron una mejor actividad que el compuesto líder **1** (MIC 500 $\mu\text{g/mL}$), lo muestra que el cambio isostérico mejoró la actividad por consiguiente, los sustituyentes se consideran bioisósteros. No obstante, no hay una explicación razonable a los valores encontrados.

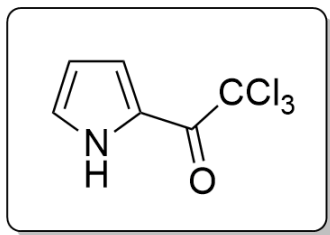
9. Parte experimental

9.1 Aspectos generales

Todos los puntos de fusión fueron determinados en capilares abiertos empleando un aparato Mel-Temp II. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H) fueron adquiridos con los espectrómetros Avance 400 MHz Bruker, 300 MHz Jeol Eclipse, Fourier 300 MHz Bruker usando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna ($\delta = 0$ ppm), dimetilsulfóxido hexadeuterado ($\text{DMSO-}d_6$) y agua deuterada (D_2O). En tanto que los espectros de RMN ^{13}C se adquirieron a 75 y 125 MHz en los mismos instrumentos. Los espectros de infrarrojo (IR) fueron generados en un espectrómetro FTIR Tensor 27 Bruker, en tanto que para los de masas se empleó el espectrómetro JEOL JMS-T100LC que utiliza el análisis directo en tiempo real (DART). Por otra parte, todas las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF) y para su visualización se usó luz UV o p-anisaldehído o bien yodo (I_2). Las cromatografías en columna tipo flash se realizaron con sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM) del proveedor Macherey-Nagel GmbH & Co. Cada uno de los reactivos utilizados proviene de Aldrich. Todos los disolventes fueron destilados bajo atmósfera de nitrógeno. El diclorometano (DCM), el cloroformo (CHCl_3) y el acetonitrilo (MeCN) se secaron con hidruro de calcio durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. El tetrahidrofurano (THF) y el éter etílico se secaron con sodio metálico en atmósfera de nitrógeno empleando benzofenona como indicador y destilándose antes de su uso. La *N*-clorosuccinimida (NCS) se recrystalizó de ácido acético y se secó a vacío. El pirrol fue destilado con cloruro de calcio, el furfural fue destilado en presencia de Na_2CO_3 a presión reducida. El AcOEt y el DCM que fueron utilizados en extracciones y la purificación de los productos se destilaron fraccionadamente en presencia de CaCl_2 anhidro. Finalmente el hexano fue destilado en presencia de KOH.

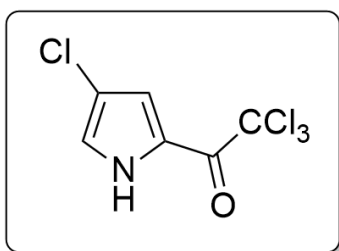
9.2 Síntesis de las acilhidrazidas 2a-d

Síntesis del 2-tricloroacetilpirrol (6)



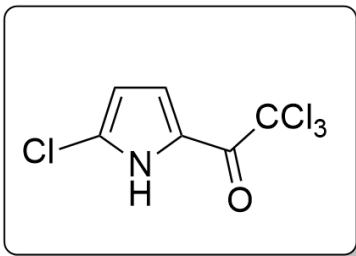
En un matraz redondo, con atmósfera de nitrógeno y agitación magnética, se disolvieron 1.62 g (8.94 mmol) del cloruro de tricloroacetilo en éter etílico seco y posteriormente se adicionaron, lentamente, 0.5 g (7.45 mmol) de pirrol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante tres horas. Después de este tiempo se enfrió a 0°C, se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt (3 X 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se recrystalizó de hexano, obteniendo 1.51 g (7.11 mmol, 95% de rendimiento) de un sólido negro con p.f. 72-73°C.⁴⁷

Síntesis del 4-cloro-2-tricloroacetilpirrol (5a)



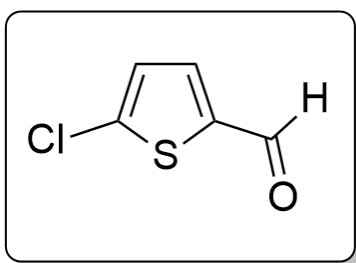
En un matraz redondo, con atmósfera de nitrógeno y agitación magnética, se disolvieron 1.51 g (7.11 mmol) de **6** en CHCl₃ a 0°C y posteriormente se adicionaron, lentamente, 1.15 g (8.53 mmol) de SO₂Cl₂. La mezcla de reacción se dejó a 0°C por una hora y después a temperatura ambiente por 24 horas. Al finalizar el tiempo de reacción, la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt (3 X 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (Hex: éter, 9:1), obteniendo 1.05 g (4.26 mmol, 60% de rendimiento) del 4-cloro-2-tricloroacetilpirrol como un sólido blanco de p.f. 119-120°C. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 12.3 (s, 1H). 7.42 (d, J 1.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J 1.7 Hz, 1H). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 172.8, 124.2, 122.3, 119.5, 115.5, 80.4. **EM** (EI) m/z (int. rel. %): 245 (M⁺, 15), 182 (25), 128 (100); **EM-AR** (ESI⁺): calculado para [C₆H₄Cl₄NO]⁺ 245.90470; Observado 245.9082.⁴⁸

Síntesis del 5-cloro-2-tricloroacetilpirrol (5b).



En un matraz redondo, con atmósfera de nitrógeno, a -78 °C y agitación magnética, se disolvieron 1.20 g (8.94 mmol) de SO₂Cl₂ en THF anhidro y posteriormente se agregaron, lentamente, 0.5 g (7.45 mmol) de pirrol. La mezcla de reacción se dejó a -78°C por 12 horas y después se agregó, gota a gota, 1.62 g (8.94 mmol) del cloruro de tricloroacetilo, y se mantuvo en las mismas condiciones por 12 horas más. Al finalizar el tiempo de reacción, la mezcla se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt (3 X 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (Hex: éter, 95:5), obteniendo 1.05 g (4.26 mmol, 70% de rendimiento) del 5-cloro-2-tricloroacetilpirrol como un sólido negro de p.f. 59-60°C. **IR** (KBr): 3399, 3285, 3142, 1656 cm⁻¹; **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 12.3 (sa, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.19 (m, 1H). **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃/D₂O) δ: 7.26 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 172.8, 124.2, 122.3, 119.5, 115.5, 77.4 ppm. **EM** (EI) m/z (int. rel. %): 245 (M⁺, 15), 182 (25), 128 (100); **EM-AR** (ESI⁺): calculado para [C₆H₄Cl₄NO]⁺ 245.90470; Observado 245.9082.

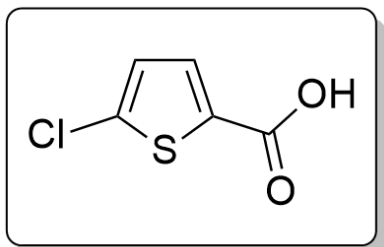
Síntesis del 5-cloro-2-formiltiofeno (12)



En un matraz redondo, en atmósfera de nitrógeno, se disolvieron 1.71 g (12.85 mmol) de NCS en CHCl₃, en agitación se agregaron 1.20 g (10.71 mmol) del 2-formiltiofeno y 60 µL (1.07 mmol) del HClO₄, se llevó a reflujo por un 24 horas. Al finalizar la reacción se neutraliza con NaHCO₃, se extrajo con DCM (3 X 20 mL), la fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en cromatografía en columna (Hex:AcOEt 99:1) se obtuvieron 0.93 g (6.35 mmol) de un líquido café oscuro. **IR** (KBr): 1680 cm⁻¹. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.47 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 3.70 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 3.70 Hz, 1H). **RMN-¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 176.3, 152.0, 144.1, 122.6, 109.7. **EM** (EI) m/z (int. rel. %):

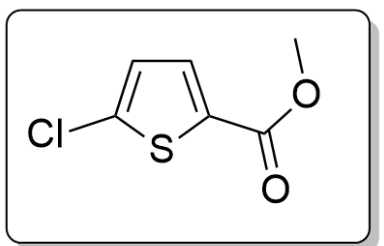
146 (M^+ , 45), 129 (100); **EM-AR** (ESI+): calculado para $[C_5H_4ClOS]^+$ 146.05055; Observado 146.05076.

Síntesis del ácido 5-cloro-2-tiofencarboxílico (11)



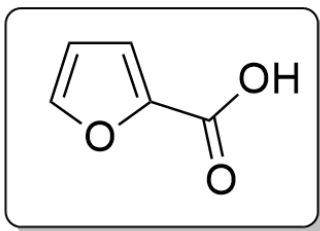
Se disolvieron 0.93 g (6.35 mmol) de **12** en una mezcla 3:1 de 1,4-dioxano: agua destilada, a la solución se le añadieron ácido sulfámico 4.31 g (44.45 mmol) y se bajó la temperatura a 0°C, en agitación se le agregaron lentamente 0.99 g (13.33 mmol) de $NaClO_2$ disueltos en la mínima cantidad de agua. Se dejó en agitación por aproximadamente 1 hora y el avance de la reacción se monitoreó por CCF. Una vez terminada la reacción, la mezcla se diluyó con 30 mL de agua destilada y se extrajo con AcOEt (3 X 25 mL), la fase orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 1.01 g (6.16 mmol, 97% de rendimiento) de un sólido blanco (p.f. 151-152 °C). **IR (KBr)**: 3300, 1530 cm^{-1} . **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.35 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 3.90$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 3.90$ Hz, 1H). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 190.3, 142.0, 134.5, 120.3, 109.7. **EM** (EI) m/z (rel.in. %): 162 (M^+ , 45), 139 (100); **EM-AR** (ESI+): calculado para $[C_5H_4ClO_2S]^+$ 162.0045; Observado 162.0046.

Síntesis del 5-cloro-2-tiofencarboxilato de metilo (10)



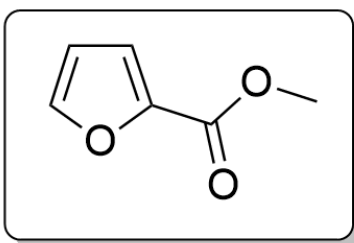
En un matraz de bola se disolvieron 1.01 g (6.16 mmol) de **11** en metanol, después se le agregó 1 mL de H_2SO_4 concentrado a la mezcla. La reacción se llevó a reflujo por 24 horas. Al finalizar la reacción se neutralizó con $NaHCO_3$, se extrajo con DCM (3 X 20 mL); la fase orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un líquido amarillo 1.05 g (5.97 mmol, 97% de rendimiento). **IR (KBr)**: 1726 - 1718 cm^{-1} . **RMN- 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.58 ppm (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 6.92 ppm (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 3.8 ppm (s, 3H). **RMN- ^{13}C** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 161.6, 137.3, 133.0, 131.7, 127.3, 52.3 ppm. **EM** (IE) m/z (int. rel. %): 176 (M^+ , 40), 144 (100).

Síntesis del ácido 2-furancarboxílico (9)



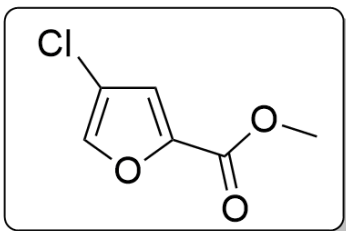
Se disolvieron 1 g (10.4 mmol) de furfural recién destilado en una mezcla 3:1 de 1,4-dioxano: agua, a la solución se le añadieron 7.06 g (72.80 mmol) del ácido sulfámico y se bajó la temperatura a 0°C, en agitación se le agregaron lentamente 1.64 g (21.84 mmol) de NaClO₂ disueltos en la mínima cantidad de agua necesaria. Se dejó en agitación por aproximadamente 1 hora y el avance de la reacción se monitoreó por CCF. Una vez terminada se diluyó con 30 mL de agua destilada y se extrajo con AcOEt (3 X 25 mL); la fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvieron 1.13 g (10.09 mmol, 95% de rendimiento) de un sólido blanco (p.f. 129-130 °C). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) d: 13.0 (s, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 6.77 (m, 1 H).

Síntesis del 2-furancarboxilato de metilo (8)



En un matraz redondo se disolvieron 1.13 g (10.09 mmol) de **9** en 30 mL metanol, después se le agregó a la mezcla 1 mL de H₂SO₄ concentrado. La reacción se llevó a reflujo por 24 horas. Al finalizar la reacción se neutraliza con NaHCO₃, se extrajo con DCM (3 X 20 mL); la fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un sólido amarillo 1.20 g (9.57 mmol, 95% de rendimiento). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) d: 8.45 (m, 1 H), 7.67 (m, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 3.9 (s, 3H).

Síntesis de 4-cloro-2-furancarboxilato de metilo (7)



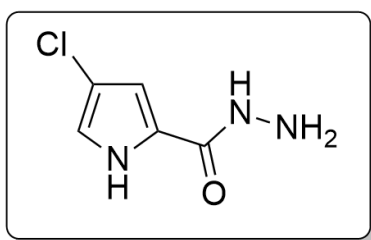
En un matraz redondo, en atmósfera inerte se disolvieron 1.40 g (10.5 mmol) de NCS en DMF anhidra, en agitación se agregaron 1.20 g (9.57 mmol) de **8** disueltos en DMF anhidra (la adición es lenta), la reacción se llevó a reflujo de DMF y se siguió por CCF.

A las 6 horas la reacción finalizó, se llevó a 0°C, se agregaron 50 mL de solución salina saturada y se extrajo con DCM (3 x 30 mL), la fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (9.1 Hex:DCM), se obtuvo un sólido amarillo 0.92 g (5.74 mmol, 60 % de rendimiento, p.f. 39-40°C). **IR** (KBr) 3286, 3048, 1646 cm⁻¹. **RMN-¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.97 (d, J=1.4 Hz, 1H), 6.17 (d, J=1.4 Hz, 1H), 3.7(s, 3H). **RMN-¹³C** (75 MHz. CDCl₃) δ: 159.0, 143.7, 141.1, 119.9, 108.9, 52.0. **EM** (EI) m/z (int. Rel. %): 160 (M⁺, 45), 129 (100); **EM-AR** (ESI+): calculado para [C₆H₆ClO₃]⁺ 161.00055; Observado 161.00076.

9.2.1. Procedimiento general para la obtención de las hidrazidas 2a y 2d

En un matraz bola, con atmósfera de nitrógeno, temperatura ambiente y agitación magnética, se disolvieron 5.21 mmol del pirrol **5a** o **5b** en MeCN anhidro y posteriormente se agregaron, lentamente, 15.63 mmol del monohidrato de hidrazina. La mezcla se dejó a temperatura ambiente por una hora, se le agregaron 20 mL de salmuera y se extrajo con AcOEt (3 X 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recrystalizó en metanol.

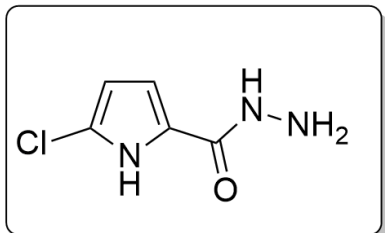
4-cloropirrolilil-2-acilhidrazina (**2a**)



Se obtuvo un sólido amarillo (0.74 g, 4.69 mmol, 90% de rendimiento) con un p.f. 211-212 °C. **IR** (KBr): 3429, 3411, 3326, 3267, 3081, 1628, 1526, 1353, 1147, 1102 cm⁻¹; **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.76 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 3.0, 1.6 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.7, 1.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H); **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O) δ: 6.94 (d, J = 1.68 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.68 Hz, 1H); **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 160.5, 125.1, 119.1, 110.9, 108.9; **EM** (IE) m/z (int. rel. %): 159 (M⁺,

50), 128 (100); **EM-AR** (ESI+): calculado para $[C_5H_7ClN_3O]^+$ 160.02776; Observado 160.02772.

5-cloropirrolilil-2-acilhidrazina (2d)

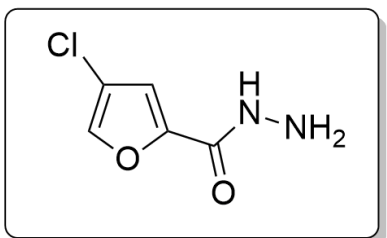


Se obtuvo un sólido amarillo oscuro (0.75 g, 4.69 mmol, 90% de rendimiento) con un p.f. 217-218 °C. **IR** (KBr): 3320, 3125, 3058, 2717, 1611, 1120, 1000 cm^{-1} ; **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.26 (sa, 1H), 11.39 (sa, 1H), 6.74 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.43 (sa, 2H), **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.5, 125.2, 117.2, 111.0, 107.4. **EM** (IE) m/z (int. rel. %): 159 (M^+ , 50), 128 (100); **EM-AR** (ESI+): calculado para $[C_5H_7ClN_3O]^+$ 160.02776; Observado 160.02768.

9.2.2. Procedimiento general para la síntesis de las hidrazidas 2b y 2c

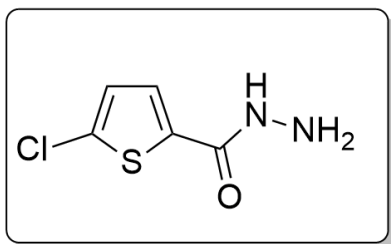
En un matraz bola, con atmósfera de nitrógeno, temperatura ambiente y agitación magnética, se disolvieron 5.21 mmol del éster **7** o **10** en MeOH y posteriormente se agregaron, lentamente, 15.63 mmol del monohidrato de hidrazina. La mezcla se reflujoó, por 5 horas, y después se le agregaron 20 mL de salmuera, se extrajo con AcOEt (3 X 20 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se recristalizó en etanol.

4-clorofuranil-2-acilhidrazina (2b)



Se obtuvo un sólido amarillo (0.82 g, 5.16 mmol, 90% de rendimiento) con un p.f. 101-102°C. **IR** (KBr): 3523, 3145, 2928, 1777, 1690, 1574, 1258, 1100 cm^{-1} ; **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.01 (sa, 1H), 7.17 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.81 (sa, 2H). **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.2, 157.2, 147.0, 137.5, 115.5. **EM** (IE) m/z (int. rel.%): 160 (M^+ , 45), 129 (100); **EM-AR** (ESI+): calculado para $[C_5H_6ClN_2O_2]^+$ 160.01178; Observado 161.01191.

4-clorotiofenil-2-acilhidrazina (2c)



Se obtuvo un sólido blanco (0.94 g, 5.37 mmol, 90% de rendimiento) con un p.f. 150-151°C **RMN-¹H** (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.35 (s, 1H), 7.23 (d, *J*=4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=4 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H). **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO-d₆) δ: 170.1, 160.2, 145.0, 135.4, 123.5. **EM** (IE) *m/z* (rel. Int. %): 176 (M⁺, 60), 144 (100); **EM-AR** (ESI⁺): calculado para [C₅H₆ClN₂OS]⁺ 177.011; Observado 177.008.

9.3 Síntesis de las tiosemicarbazidas 1a-d

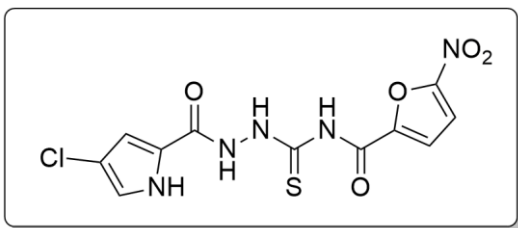
9.3.1. Síntesis del cloruro de 2-furan-5-nitrocarbonilo

En un matraz bola, con atmósfera de nitrógeno, temperatura ambiente y agitación magnética, se disolvieron 0.637 mmol del ácido 2-furano-5-nitrocarboxílico en DCM anhidro. Enseguida se agregaron 1.27 mmol de cloruro de oxalilo y 0.1 ml de DMF. La mezcla se mantuvo en esas condiciones por 5 horas y después se concentró a presión reducida y el crudo de reacción se mantuvo al vacío para su reacción posterior.

9.3.2 Procedimiento general para la síntesis de las aciltiosemicarbazidas 1a-d

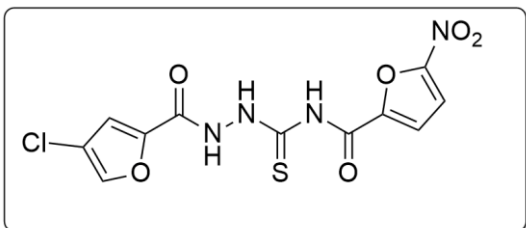
En un matraz bola, con atmósfera de nitrógeno, temperatura ambiente y agitación magnética, se disolvieron 0.637 mmol del cloruro de ácido en 10 mL de MeCN. Después se subió la temperatura a 40 °C y enseguida se agregaron 0.764 mmol de KSCN. La mezcla se mantuvo en esas condiciones por 40 minutos. Posteriormente, se filtró a vacío sobre celita para eliminar el KCl formado y el filtrado se agregó a las correspondientes hidrazidas (0.58 mmol), previamente disueltas en MeCN caliente. La mezcla se mantuvo a reflujo de 1 a 3 horas y después se eliminó el disolvente, obteniéndose un precipitado que se recristalizó con AcOEt.

1-(4-cloropirrolilil)-4-(5-nitrofuranyl)-tiosemicarbazida (1a)



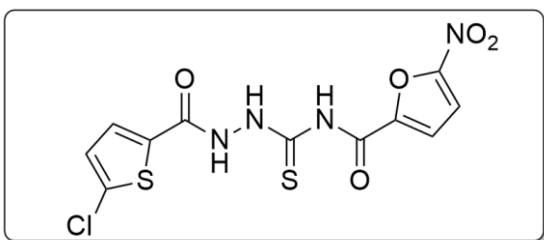
Sólido amarillo (0.125 g, 0.348 mmol, 60% de rendimiento) con un p.f. 215-216 °C. **IR** (KBr): 3280, 3133, 2921, 1671, 1546, 1248, 1121 cm^{-1} ; **RMN-¹H** (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 13,68 (sa, 1H), 12.03 (sa, 1H), 10.91 (sa, 1H), 10.30 (sa, 1H), 7.79 (d, $J = 3.96$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 3.96$ Hz, 1H) 7.08 (d, $J = 1.68$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 1.68$ Hz, 1H). **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO- d_6), δ : 172.3, 159.6, 156.3, 152.4, 145.9, 123.9, 120.5, 117.0, 113.6, 111.3, 110.7. **EM** (IQ) m/z (int.rel. %): 358 (M^+ , 75), 281 (80), 128 (100).

1-(4-clorofuranilil)-4-(5-nitrofuranyl)-tiosemicarbazida (1b)



Sólido naranja (0.128 g, 0.360 mmol, 60% de rendimiento) con un p.f. 210-211 °C. **IR** (KBr): 3306, 3178, 3075, 3029, 1516, 1441, 1248, 1090 cm^{-1} ; **RMN-¹H** (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 12.04 (sa, 1H), 10.90 (sa, 1H), 10.30 (sa, 1H), 7.69 (d, $J = 3.96$ Hz, 1H), 7.46 ppm (d, $J = 3.96$ Hz, 1H), 7.1 (d, $J = 3.88$ Hz, 1H), 7.0 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO- d_6), δ : 172.3, 159.5, 157.2, 156.4, 152.4, 147.0, 145.9, 137.5, 124.1, 119.0, 115.5; **EM** (IQ) m/z (int.rel. %): 358 (M^+ , 10), 309 (40), 139 (100).

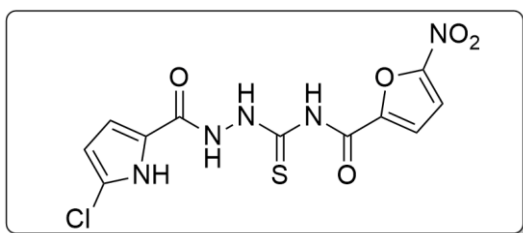
1-(5-clorotiofenilil)-4-(5-nitrofuranyl)-tiosemicarbazida (1c)



Sólido amarillo (0.140 g, 0.371 mmol, 60% de rendimiento) con un p.f. 220-221 °C. **IR** (KBr): 3151, 3096, 3055, 1507, 1473, 1253, 1093 cm^{-1} ; **RMN-¹H** (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 12.04 (sa, 1H), 10.90

(sa, 1H), 10.30 (sa, 1H), 7.69 (d, $J = 3.96$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 3.96$ Hz, 1H) 7.46 ppm (d, $J = 3.96$ Hz, 1H), 7.0 (d, $J = 3.88$ Hz, 1H). **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO-d₆), δ : 172.3, 159.6, 156.3, 152.4, 152.0, 145.9, 144.1, 123.9, 122.6, 120.5, 117.0, 109.9; **EM** (IQ) m/z (int. rel.%): 375 (M⁺, 5%), 299 (55%), 128 (100%).

1-(5-cloropirrolilil)-4-(5-nitrofurani)-tiosemicarbazida (1d)



Sólido naranja (0.114 g, 0.319 mmol, 55% de rendimiento) con un p.f. 236-238°C. **IR** (KBr): 3437, 3235, 3143, 2879, 1641, 1541, 1248, 1192 cm⁻¹; **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO-d₆), δ : 13.68 (sa, 1H), 12.51 (sa, 1H), 10.86 (sa, 1H), 10.22 (sa, 1H), 7.79 (d, $J = 3.96$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 3.96$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H). **RMN-¹H** (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O), δ : 7.79 (d, $J = 3.96$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 3.96$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 3.90$ Hz, 1H). **RMN-¹³C** (75 MHz, DMSO-d₆), δ : 172.3, 159.5, 156.4, 152.4, 145.9, 124.1, 119.0, 117.0, 113.7, 112.8, 107.9; **EM** (IQ) m/z (int. rel.%): 357 (M⁺, 35), 293 (100).

10. Referencias

- 1 Datos y cifras de la Organización Mundial de la Salud. [On line]: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/> (consultado en Junio, 2018)
- 2 Korolkovas, A.; Burckhalter, J. H. Compendio esencial de química farmacéutica. Ed Reverté, S.A., Madrid, **1983**, pp 16-20.
- 3 Datos del archivo titulado: Prevención y control de la tuberculosis, **2013-2018**, Secretaria de salud [On line] http://www.cenaprece.salud.gob.mx/descargas/pdf/PAE_PrevencionControl_Tuberculosis2013_2018.pdf (consultado en Febrero, 2018).
- 4 Jyotsna, J. M. Tuberculosis chemotherapy in the 21st century: Back to the basics. *Lung India*, **2011**, 28, 193–200.
- 5 Avendaño, C. Tuberculosis is not an illness of the past. *An. Real. Acad. Farm.*, **2015**, 81, 338-356.
- 6 Brahmabhatt, D. I.; Dharati, S. P. A novel one pot facile synthesis of 1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazepino fused coumarins and their antimicrobial and antituberculosis. *IJPRBS*, **2017**, 6, 63-73.
- 7 Joshi, S. D.; Yogesh, M.; Vagdevi, H. M.; Vaidya, V. P.; Gadaginamath, G. S.; Kulkarni, V. H. Synthesis of new 4-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)/4-pyrrol-1-yl benzoic acid hydrazide analogs and some derived oxadiazole, triazole and pyrrole ring systems: a novel class of potential antibacterial, antifungal and antitubercular agents. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 1073–1089.
- 8 Lee, S. H.; Moon, K.; Kim, H.; Shin, J.; Oh, K. B.; Bahamaolide, A. from the marine-derived *Streptomyces* sp. CNQ343 inhibits isocitrate lyase in *Candida albicans*. *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* **2016**, 25, 4933–4936.
- 9 Lukowska, C. E.; Kowalkowska, A.; Agnieszka, N. Lipase-catalyzed kinetic resolution of novel antitubercular benzoxazole derivatives. *Chirality*, **2018**, 30, 457–468.
- 10 Dhaval, B. P.; Vekariya, H. R.; Kinjal D. P.; Mahesh, S. V.; Dhanji, P. R.; Smita, D. R.; Hitesh, D. P. Synthesis, docking, ADME-tox study of 2-(2-(2-chlorophenyl)quinoline-4-carbonyl)-N-substituted hydrazinecarbothioamide

- derivatives and their biological evaluation. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 632–644.
- 11 Desai, N. C.; Trivedi, A.; Somani, H.; Krunalsinh, A.; Darshita, V.; Laxman, N.; Vijay, M. K.; Dhiman, S. Synthesis, biological evaluation, and molecular docking study of pyridine clubbed 1,3,4-oxadiazoles as potential antituberculars. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 524–540.
- 12 Ramos, A. Tesis Licenciatura. Síntesis de aciltiosemicarbazidas y su evaluación inhibitoria contra *Mycobacterium tuberculosis*, Universidad Veracruzana, México, **2017**.
- 13 Shirin, S.; Parviz, N. Electrochemical and Quantum Chemical Assessment of Some Thiosemicarbazide Derivatives as Carbon Steel Corrosion Inhibitors in HCl; Continuously Monitoring the Current Change by FFT Voltammetry. *Int. J. Electrochem. Sci.*, **2017**, *12*, 2628–2646.
- 14 Kalenga, P. M.; Neerish, R.; Shivram S. G.; Makwena, J. M. Designing the morphology of PbS nanoparticle through a single source precursor method. *J. Saudi. Chem. Soc.*, **2017**, *21*, 593-598.
- 15 Amgad, M. R.; Atif, S. T.; Sahar, M. I. Synthesis, and Biological Evaluation of Novel 5-Substituted-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles as Potent Antioxidants. *Am. J. Org. Chem.*, **2016**, *6*, 54-80.
- 16 Siwe, A.; Stefańska, J. K.; Dzitko, A. R. Antifungal effect of 4-arylthiosemicarbazides against *Candida* species. Search for molecular basis of antifungal activity of thiosemicarbazide derivatives. *J Mol Model*, **2012**, 4159-4170.
- 17 Barbuceanu, S. F.; Bancescu, G.; Saramet, G.; Barbuceanu, F.; Draghici, C.; Radulescu, F. S.; Ionescu, A.; Negres, S. Synthesis and Biological Evaluation of Some New N1-[4-(4-Chlorophenylsulfonyl)benzoyl]-N 4-(aryl)-thiosemicarbazides and Products of Their Cyclization. *Heteroatom. Chem.*, **2013**, *15*, 309-322.
- 18 Salgin, G. U.; Gökhan, K. N.; Göktas, O.; Köysal, Y.; Kilic, E.; Isik, S.; Aktay, G.; Ozalp, M. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones:

- synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorg Med Chem*, **2007**, *17*, 5738-5751.
- 19 Sunil, S.; Mandeep, K.; Minneman, K. P.; Bajic, V. B. Anti-cancer activities of diospyrin, its derivatives and analogues. *Eur J. Med Chem.* **2010**, *9*, 3519-3530.
- 20 Tomasciková, J.; Imrich, J.; Danihel, I.; Böhm, S.; Pavol, K.; Pisarcíková, J.; Sabol, M.; Imrich, J. Regioselectivity and Tautomerism of Novel Five-Membered Ring Nitrogen Heterocycles Formed via Cyclocondensation of Acylthiosemicarbazides. *Molecules*, **2018**, *13*, 501-518.
- 21 Patel, S. R.; Gangwal, R.; Sangamwar, A. T.; Jain, R. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR study of hydrazide, semicarbazide and thiosemicarbazide derivatives of 4-(adamantan-1-yl)quinoline as anti-tuberculosis agents. *Eur J Med Chem*, **2014**, *6*, 255-267.
- 22 Wen, X. L.; Yun, J. B. Intramolecular Hydrogen Bonding and Anion Binding of N-Benzamido-N'-benzoylthioureas. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 1124–1127.
- 23 Hassan, A. A.; El-Shaieb, K. M.; Shaker, R. M.; Döpp, D. New access to pyrazole, oxa(thia)diazole and oxadiazine derivatives. *Heteroatom Chem*, **2005**, *15*, 12-19.
- 24 Rivera, N. R.; Balsells, J.; Hansen, K. B. Synthesis of 2-amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles using 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin as oxidant. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4889-4891.
- 25 Waleed, F.; Husseinac, M.; Vella, P.; Ollis, D. L.; Schenk, G.; McGeary, R. S. 3-Mercapto-1,2,4-triazoles and N-acylated thiosemicarbazides as metallo- β -lactamase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2012**, *22*, 380-386.
- 26 Gurjaspreet, S.; Rani, S. Organosilatrane with Acylthiourea Derivatives – Metal-Ion Binding, Substituent-Dependent Sensitivity, and Prospects for the Fabrication of Magnetic Hybrids. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 3000–3011.
- 27 Bhandari, K.; Srinivas, N.; Sharma, L.; Srivastava, S.; Nath, A. Chandishwar N. Substituted urea/thiourea derived from fluoxetine as potent appetite suppressants. *Med. Chem. Res.*, **2008**, *17*, 103-113.
- 28 Kibrom, G. B.; Girija, S. S. Reactivity and diverse synthetic applications of

- acyl isothiocyanates. *ARKIVOC*, **2015**, 6, 206-245.
- 29 Fahmy, M. M.; Mohamed, R. R.; Mohamed, N. A. Novel Antimicrobial Organic Thermal Stabilizer and Co-Stabilizer for Rigid PVC. *Molecules*, **2012**, 17, 7927-7940.
- 30 Katritzky, R. A. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III. A review or the literature 1995-2007*. Ed Elsevier Academic Press, California, **2008**, pp. 1-44, 389-406, 625-640.
- 31 Joule, J. A. Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 5th Edition, Wiley-Blackwell, New York, **2010**, pp. 22, 290-291, 326, 347.
- 32 Bardia, R.; Rao, J. T. Synthesis and antimicrobial activity of some halo derivatives of thiophene. *Asian J. Chem.* **2004**, 16, 511-512.
- 33 Rodríguez, R. A.; Chung-Mao, P. Palau'chlor: A Practical and Reactive Chlorinating Reagent. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 6908-6911.
- 34 Wang, M.; Zhang, Y.; Wang, T.; Wang, C.; Xue, D.; Xiao, J. Story of an Age-Old Reagent: An Electrophilic Chlorination of Arenes and Heterocycles by 1-Chloro-1,2-benziodoxol-3-one. *Organic Letters*, **2016**, 18, 1976-1979.
- 35 Zhang, H. Z.; Kasibhatla, S.; Kuemmerle, J.; Kemnitzer, W.; Mason, K. O.; Qiu, L.; Grundy, C. G.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. X. Discovery and Structure-Activity Relationship of 3-Aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a New Series of Apoptosis Inducers and Potential Anticancer Agents. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 5215-5223.
- 36 Ramesh, C. S.; Yamamoto, H. Selective Halogenation Using an Aniline Catalyst. *Chem. Eur. J.*, **2015**, 21, 11976-11979.
- 37 Denis, M. B.; Johnson, R. E. Pyrrole antibacterial agents. 2. 4,5-Dihalopyrrole-2-carboxylic acid derivatives. *J. Med. Chem.*, **1973**, 16, 1300-1302.
- 38 Bélanger, P. Electrophilic substitutions on 2-trichloroacetylpyrrole. *Tetrahedron Letters*, **1979**, 20, 2505-2508.
- 39 Peixoto, D.; Figueiredo, M.; Gawande, M. B.; Corvo, M. C.; Vanhoenacker, G.; Afonso, C.; Ferreira, L. M.; Branco, P. S. Developments in the Reactivity of 2-Methylimidazolium Salts. *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 6232-

6241.

- 40 Trine, P.; Matthias, R.; Becker, P. K. Continuous Flow Magnesiumation of Functionalized Heterocycles and Acrylates with $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 7933-7937.
- 41 Zheng, R.; Zhou, Q.; Gu, H.; Jianga, H.; Wu, H.; Jin, Z.; Han, D.; Dai, G.; Chen, R. Copper-catalyzed synthesis of aromatic carboxylic acids from arylboronic acids and acetyl acetate. *Tetrahedron Letters*, **2014**, *55*, 5671-5675.
- 42 Hurd, C. D.; Kreuz, K. Nitrothienols and Halogenated Nitrothiophenes. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 2965–2970
- 43 Buu-Hoï, N. ; Xuong, D.; Royer, R.; Lavit., D. Thiophen derivatives of potential biological interest. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 547.
- 44 Franzblau, S. G. ; Witzig, R. S. ; Mclaughlin, J. C. ; Torres, P. ; Madico, G. ; Hernandez, A. ; Degnan, M. T. ; Quenzer, V. K. ; Ferguson, R. M. ; Gilman, R. H. Rapid, Low-Technology MIC Determination with Clinical Mycobacterium tuberculosis Isolates by Using the Microplate Alamar Blue Assay, *J. Clin. Micro.* **1998**, *36*, 3690-3703.
- 45 Saldívar, F; González, F.; Martínez, D. P.; Medina J. L. Drug discovery and development: A computational approach, *Educación Química*. **2017**, *28*, 51-58

11. ANEXOS

4CLPIRR00L3.10.fid
BQG_1Hp CDCl3 /opt/topspin3.5pl5 rmartinez 14

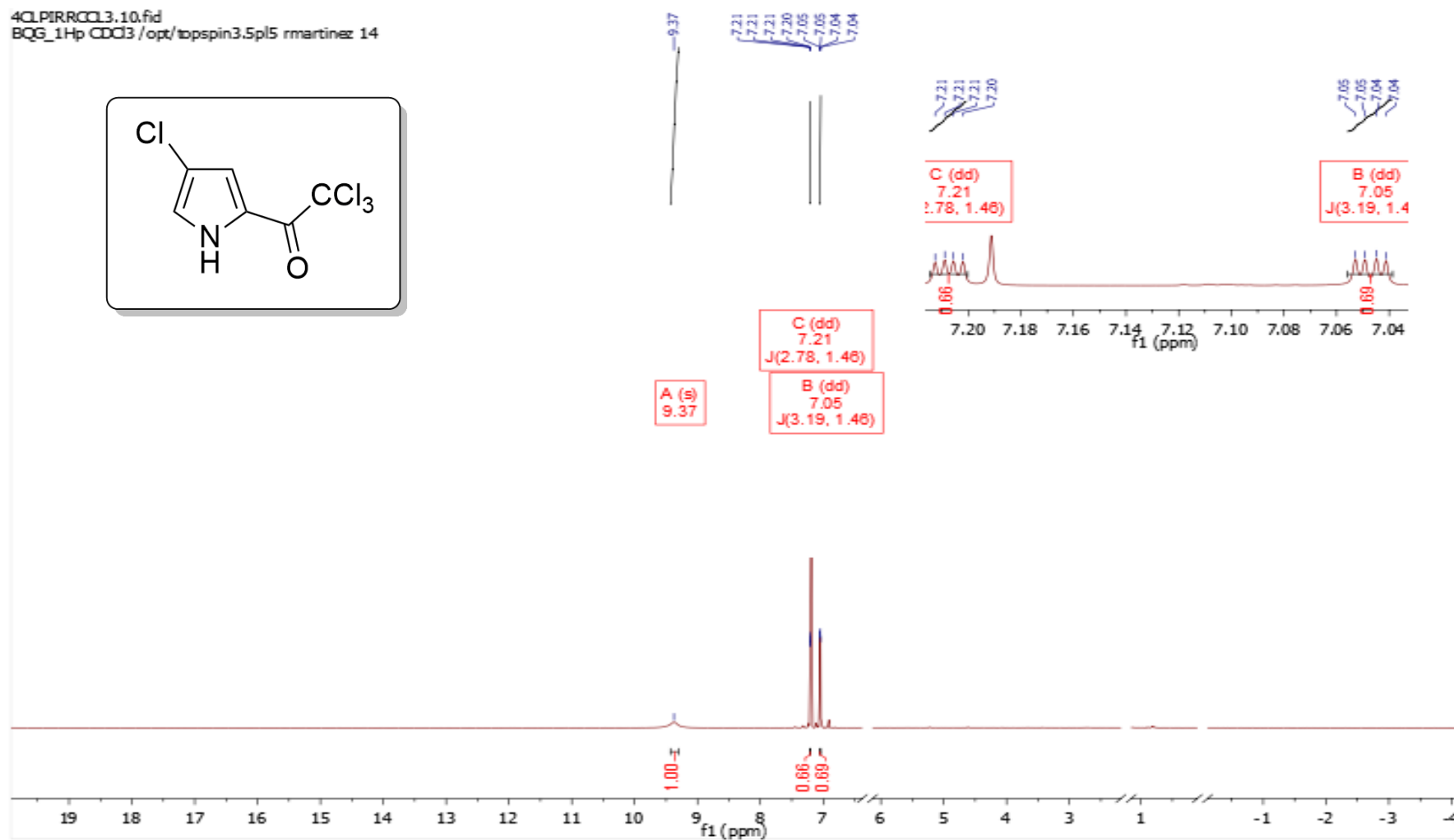
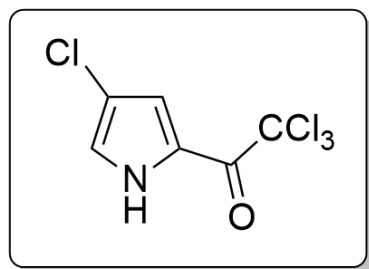


Figura 11.1 Espectro de RMN ^1H de **5a** (400 MHz, CDCl_3)

4-CLPIRRCcl3 d2o.10.fid
BQG_1Hp CDCl3 /opt/topspin3.5pl5 rmartinez 21

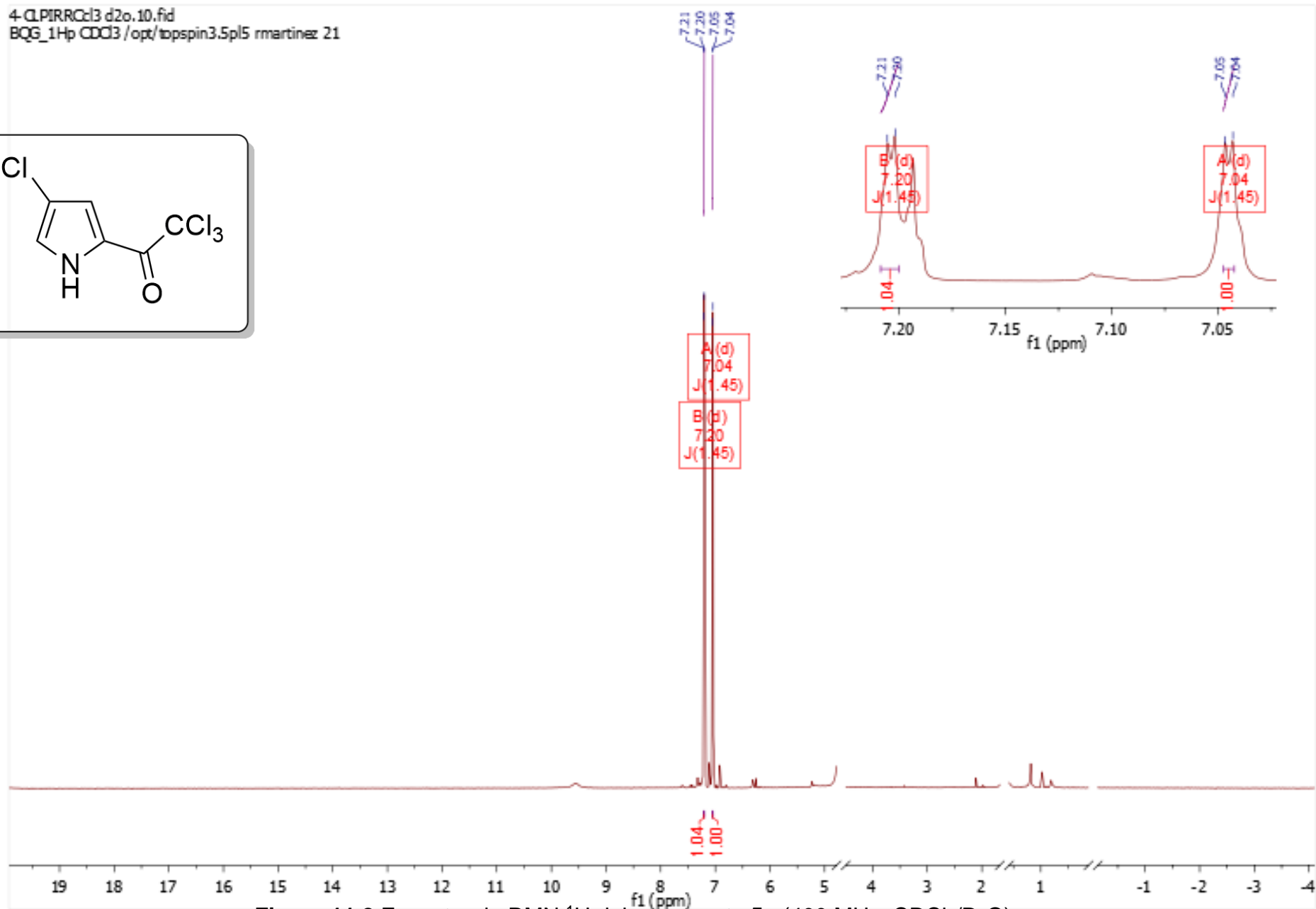
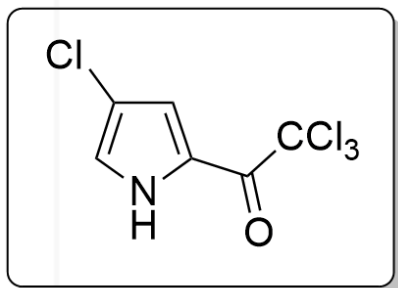


Figura 11.2 Espectro de RMN ^1H del compuesto **5a** (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$)

CPirNHNH2.10.fid
BQG_1Hp DMSO/opt/topspin3.5pl5 rmartinez 7

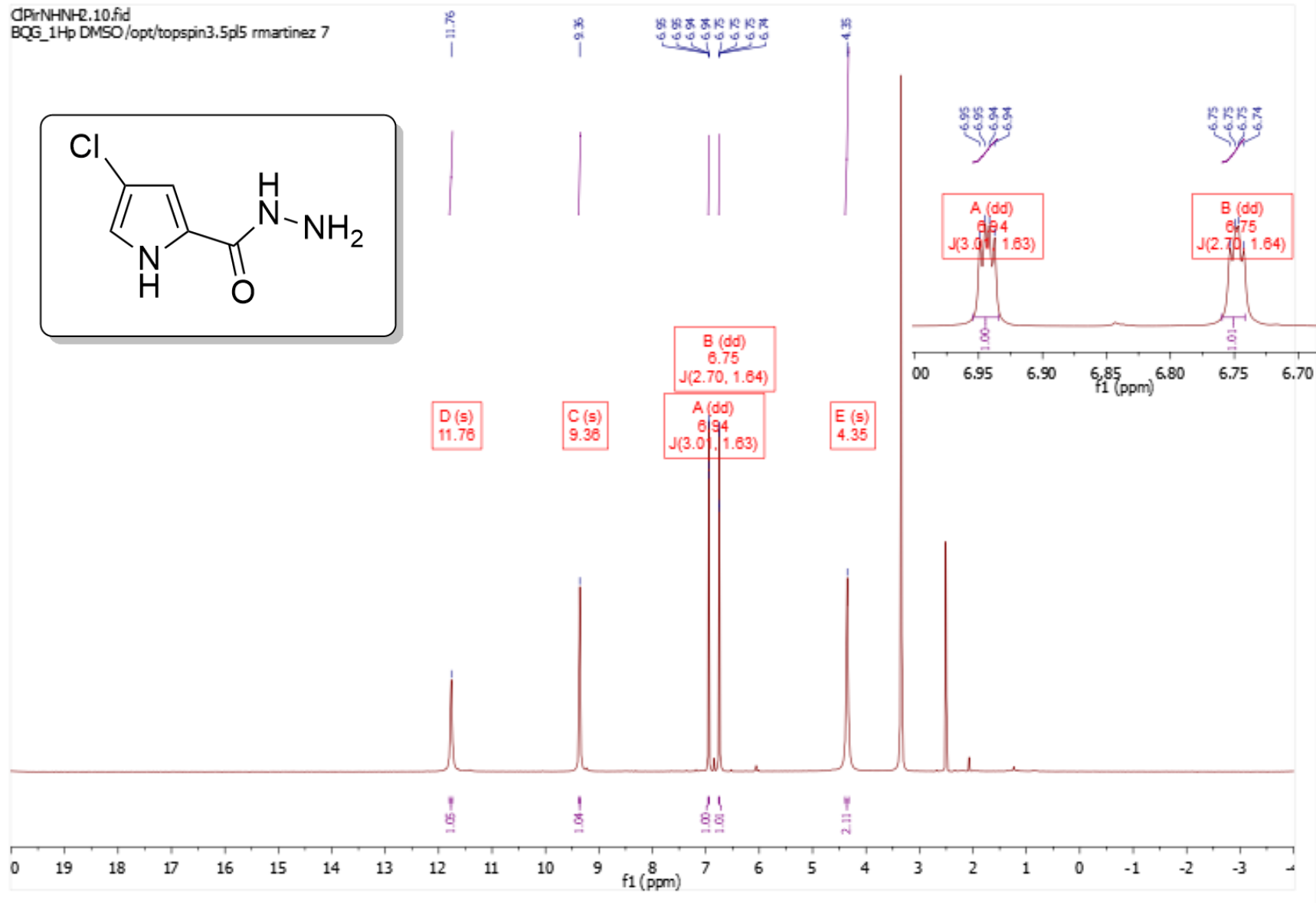


Figura 11.3 Espectro de RMN ¹H de 2a (400 MHz, DMSO-d₆)

CPirNHNH2 D2O.10.fid
BQG_1Hp DMSO/opt/topspin3.5pl5 rmartinez 18

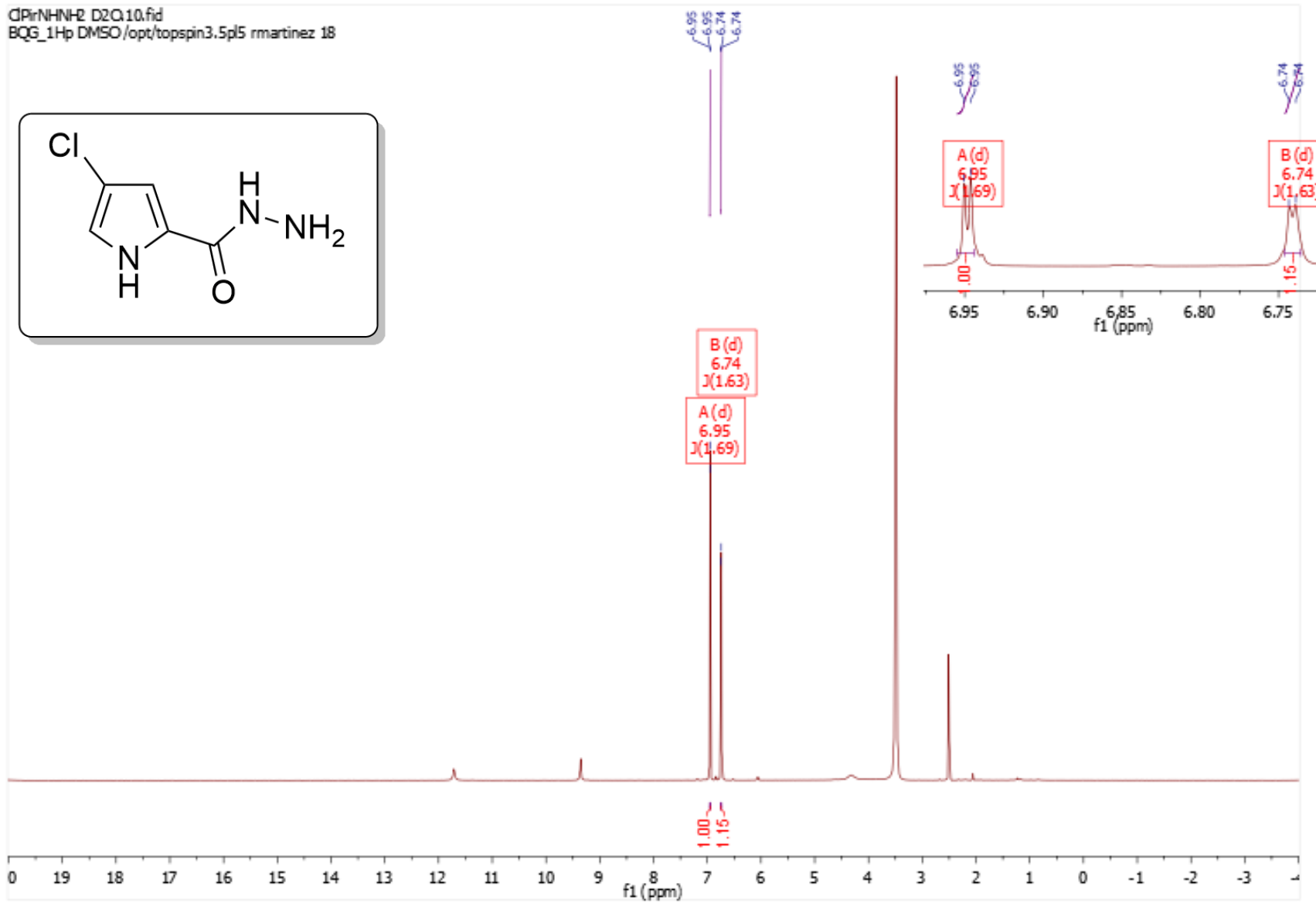
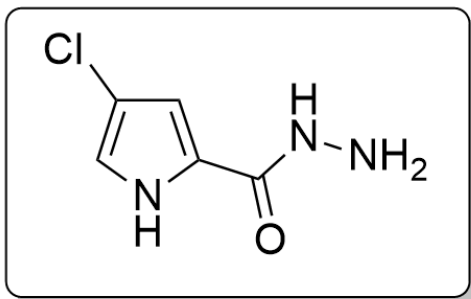


Figura 11.4 Espectro de RMN ^1H del compuesto **2a** (400 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O)

CP1rNHNH2.11.fid
carbono-13 DMSO/opt/topspin3.5pl5 rmartinez 7

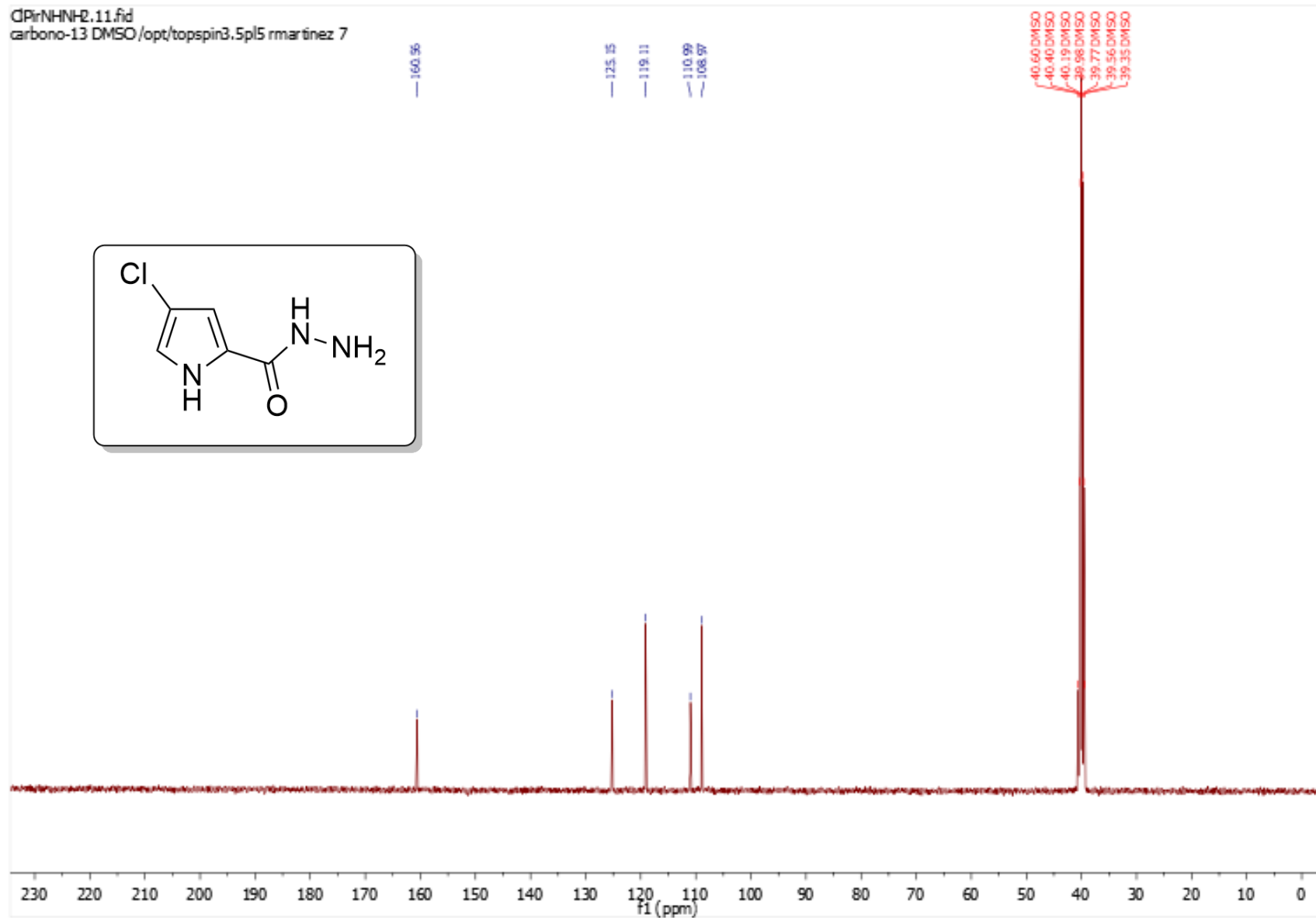
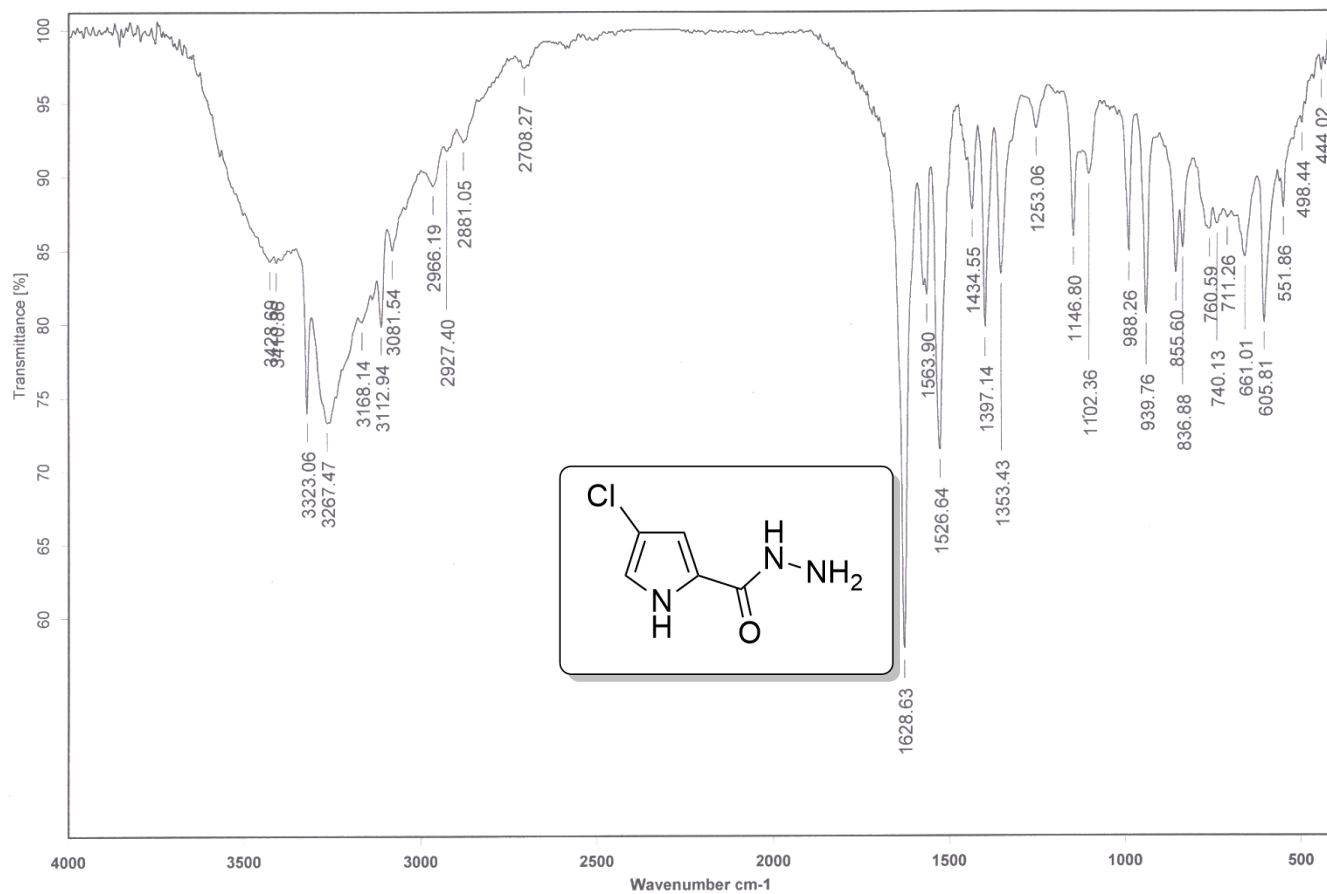


Figura 11.5 Espectro de RMN ^{13}C de **2a** (75 MHz, DMSO- d_6)



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007_17\DrRMartinez\1644.1

Dr. R. Martínez CIPirNHNH2

Pastilla/KBr MPOP

09/10/2017

Figura 11.6 Espectro de IR de 2a.

[Mass Spectrum]

Data : Dr-Martinez-Roberto-086 Date : 12-Oct-2017 13:44

Sample: 2133 CipirNHNH2 Jeol SX102R

Note : Operadores javier perez Carmen garcia

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]

RT : 0.30 min Scan# : (6,9)

BP : m/z 128.0000 Int. : 982.86

Output m/z range : 0.0000 to 238.5757

Cut Level : 0.00 %

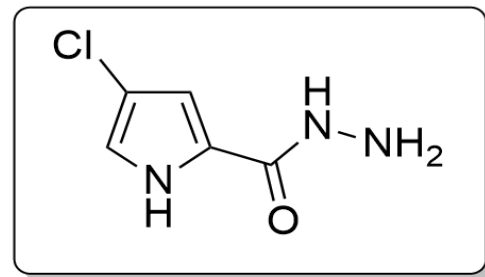
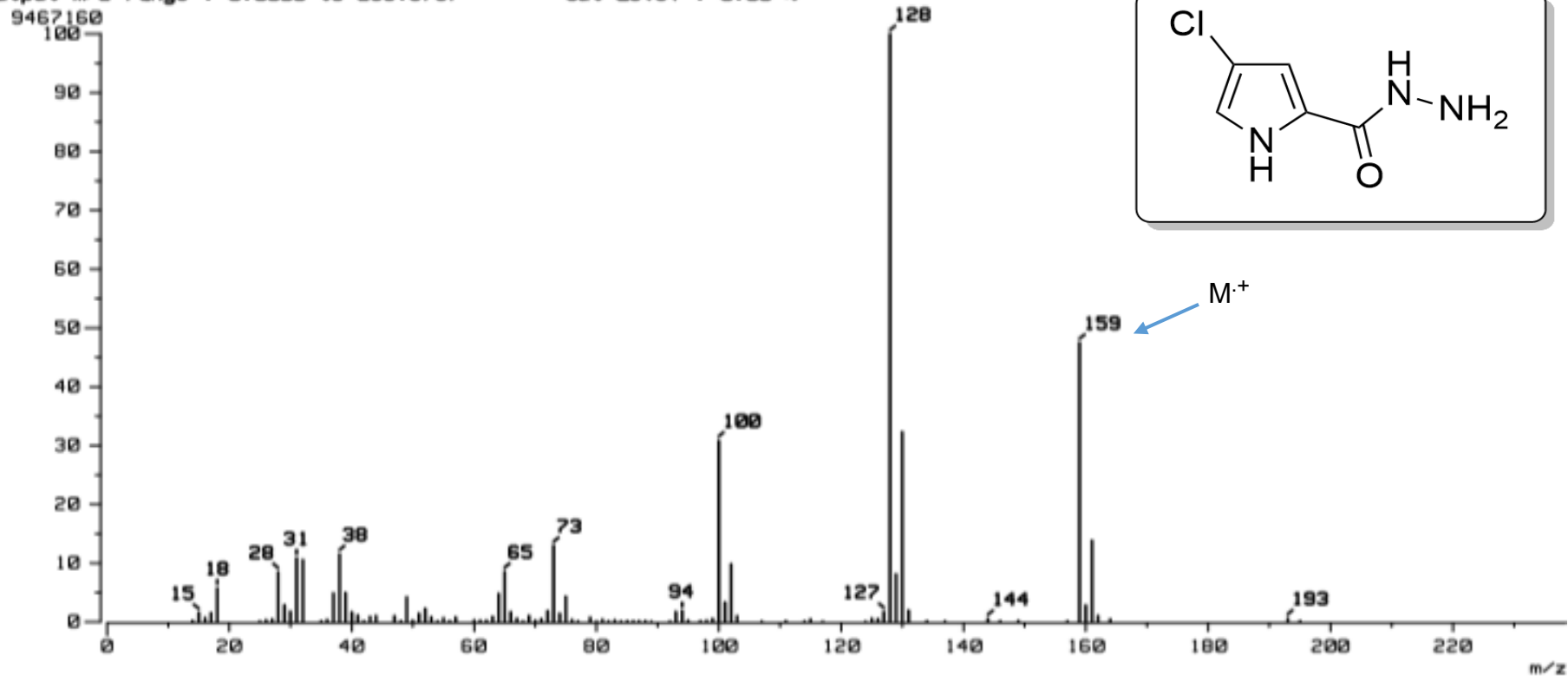


Figura 11.7 Espectro de masas de **2a** por medio de la técnica de Impacto electrónico

Data:2213 CIPiRHHH2

Sample Name:Dr Martinez Roberto/ Operador:Carmen Garcia-Javier Perez

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[10.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..0)

Acquired:10/23/2017 3:42:09 PM

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal Peg 600-sep-2017

Created:10/25/2017 8:19:00 AM

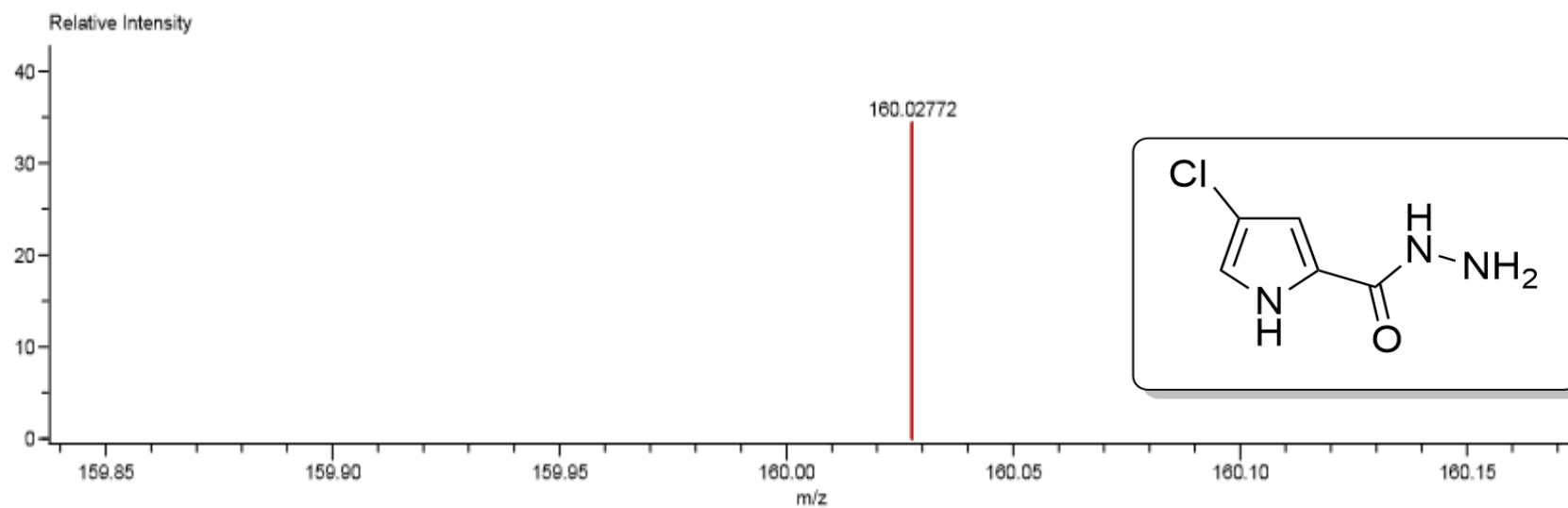
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:10.00(mmu)

Unsaturation Number:1.0 .. 25.0 (Fraction:Both)

Element:¹²C:1 .. 5, ¹H:1 .. 11, ³⁵Cl:0 .. 1, ³⁷Cl:0 .. 1, ¹⁴N:1 .. 3, ¹⁶O:1 .. 3



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
160.02772	7822.89	160.02776	-0.05	-0.30	¹² C ₅ ¹ H ₇ ³⁵ Cl ₁ ¹⁴ N ₃ ¹⁶ O ₁	3.5

Figura 11.8 Espectro de masas de alta resolución de 2a

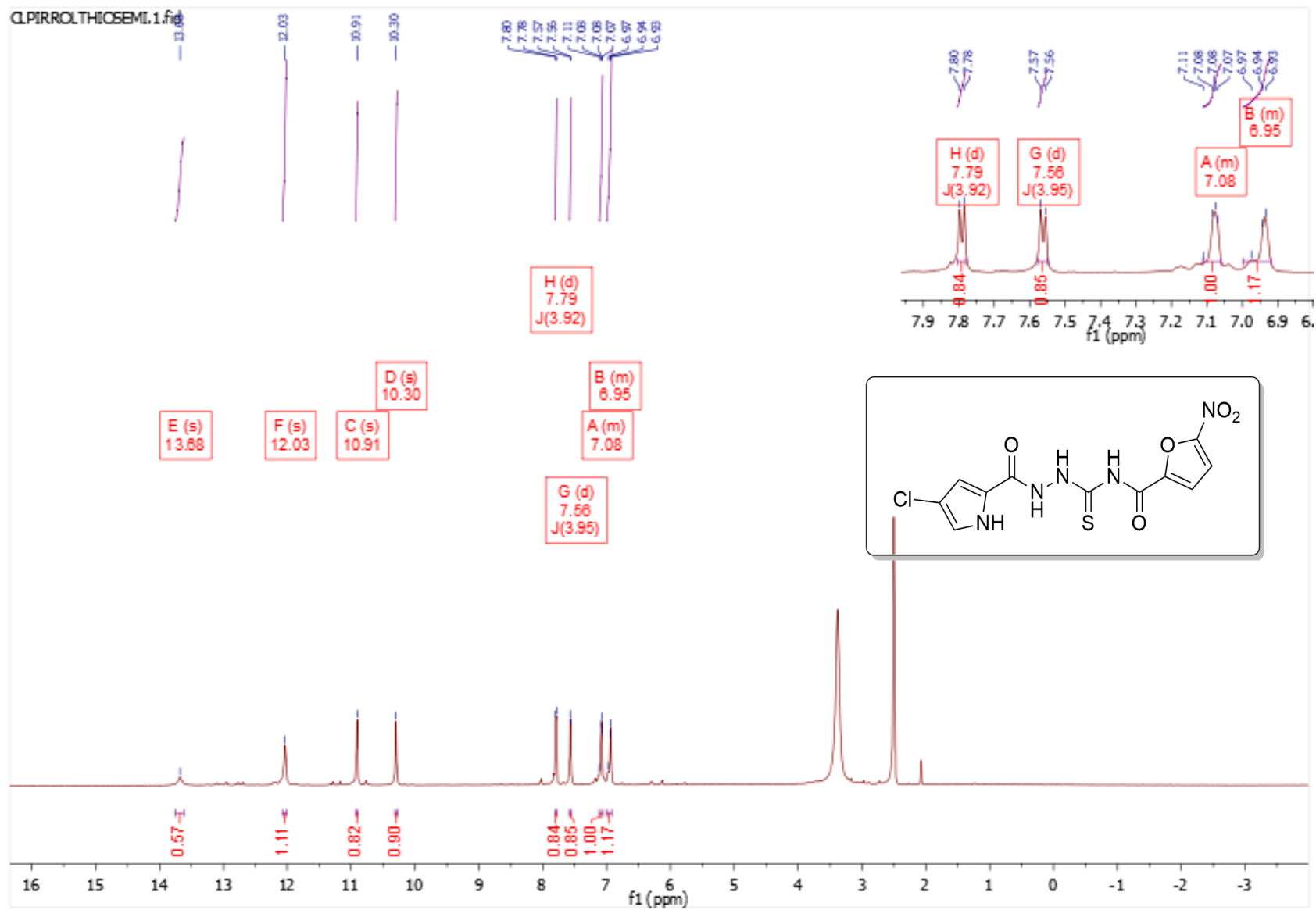


Figura 11.9 Espectro de RMN ^1H de **1a** (300 MHz, DMSO-d_6)

RPR-03-D2D.10.fid
BQG_1Hp DMSO/opt/topspin3.5pl5 rmartinez 18

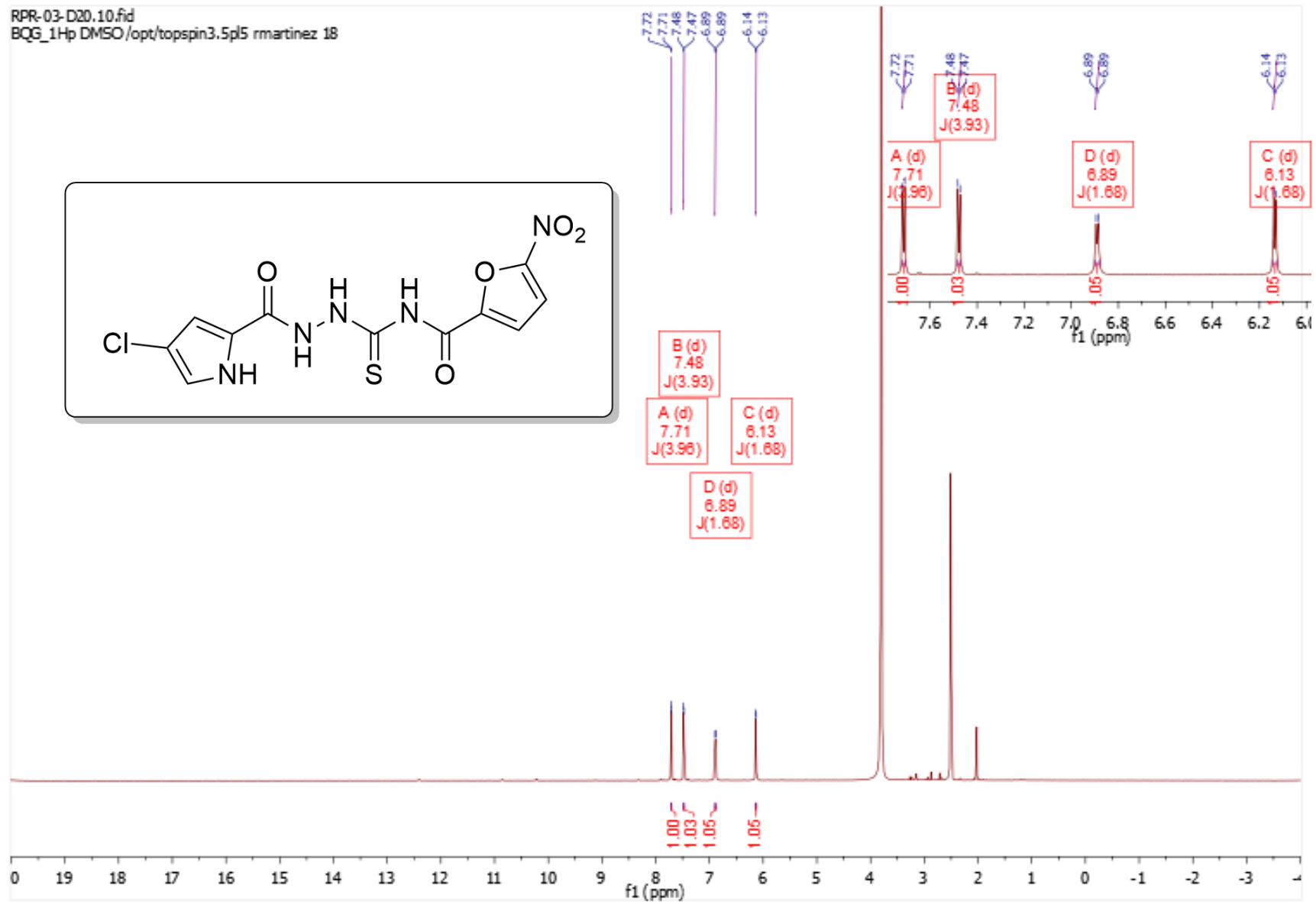
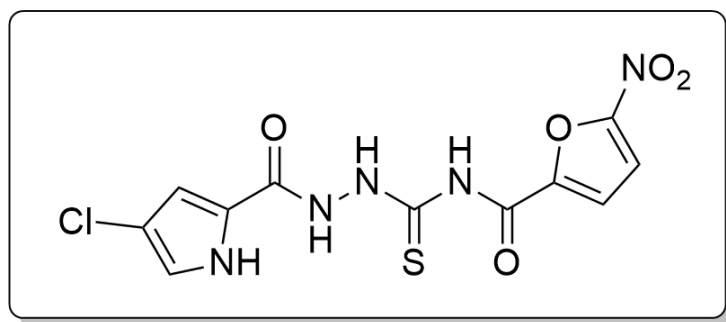


Figura 11.10 Espectro de RMN ¹H del compuesto 1a (300 MHz, DMSO-d₆/D₂O)

CLPIRROLTHIOSEMI.2.fid

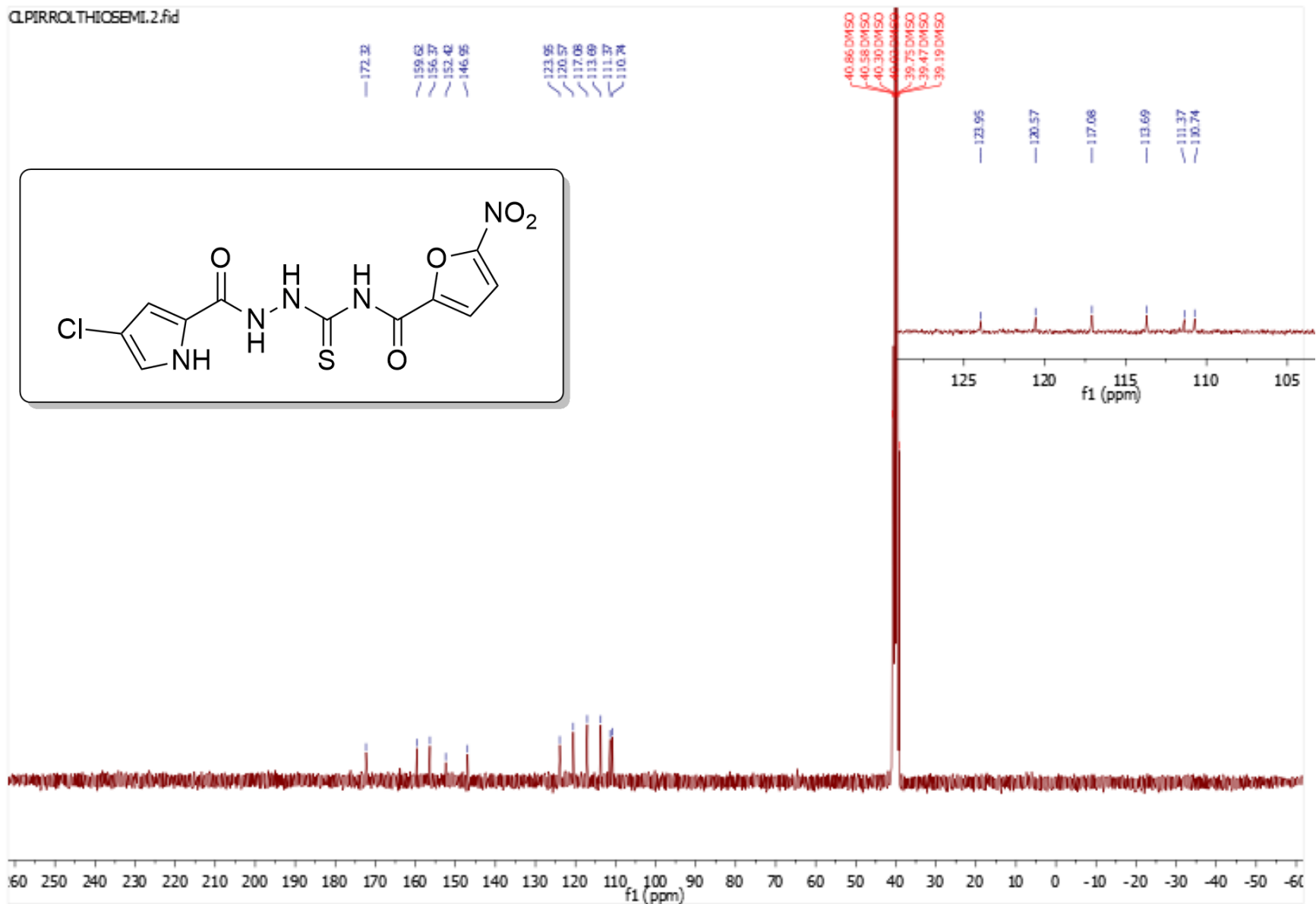
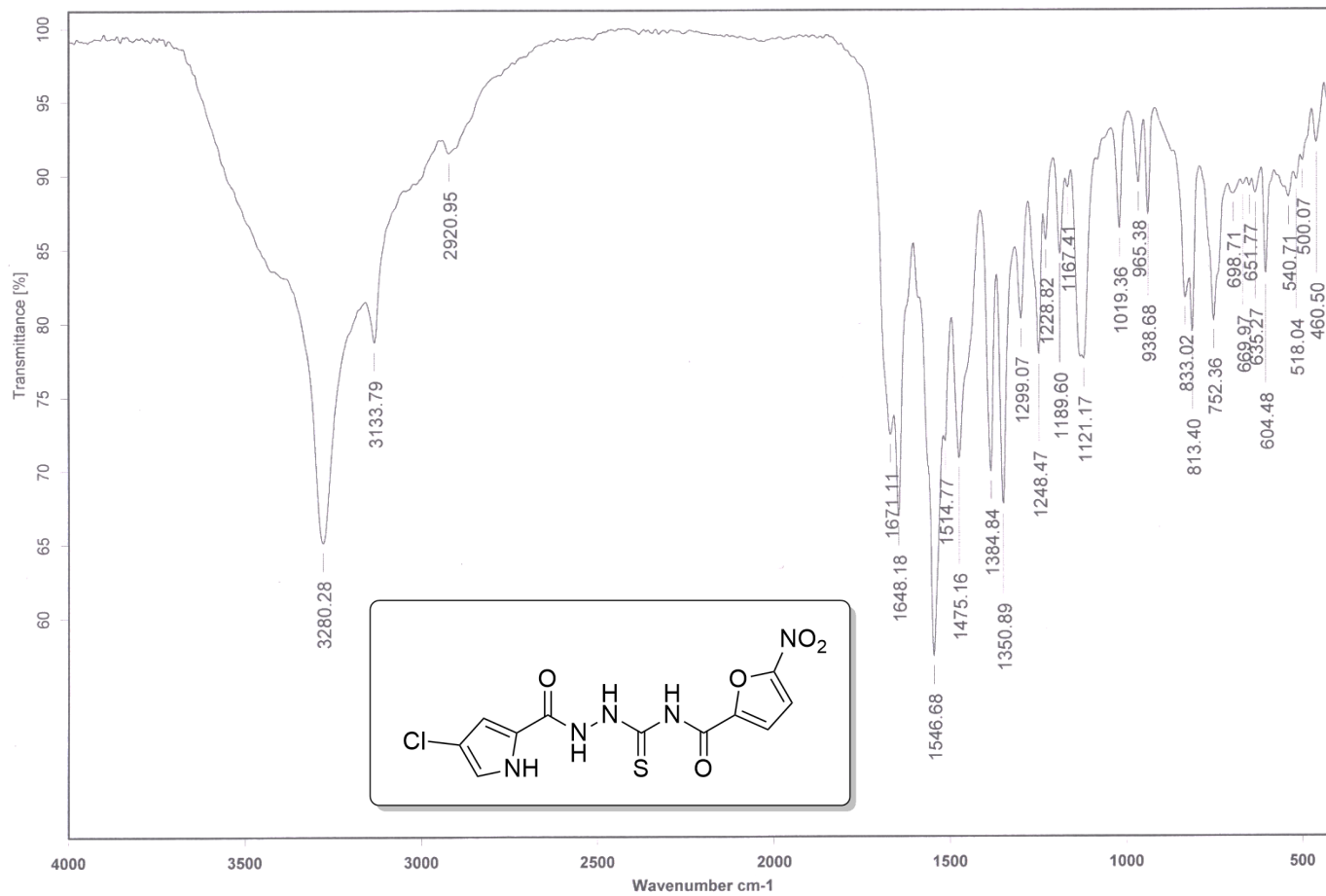


Figura 11.11 Espectro de RMN ^{13}C de **1a** (75 MHz, DMSO-d_6)



C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-007_17\DrRMartinez\1643.1 Dr. R. Martínez RPR-02 Pastilla/KBr EGR

09/10/2017

Figura 11.12 Espectro de IR de 1a.

[Mass Spectrum]
Data : Dr-Martínez Roberto-017Date : 13-Mar-2018 17:17
Instrument : MStation
Sample : 279 RPR-02
Note : -
Inlet : Direction Mode : CI+
Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
RT : 0.27 minScan# : (11,16)Temp : 3276.7 deg.C
BP : m/z 128Int. : 5.35 (56068)
Output m/z range : 50 to 478Cut Level : 0.00 %

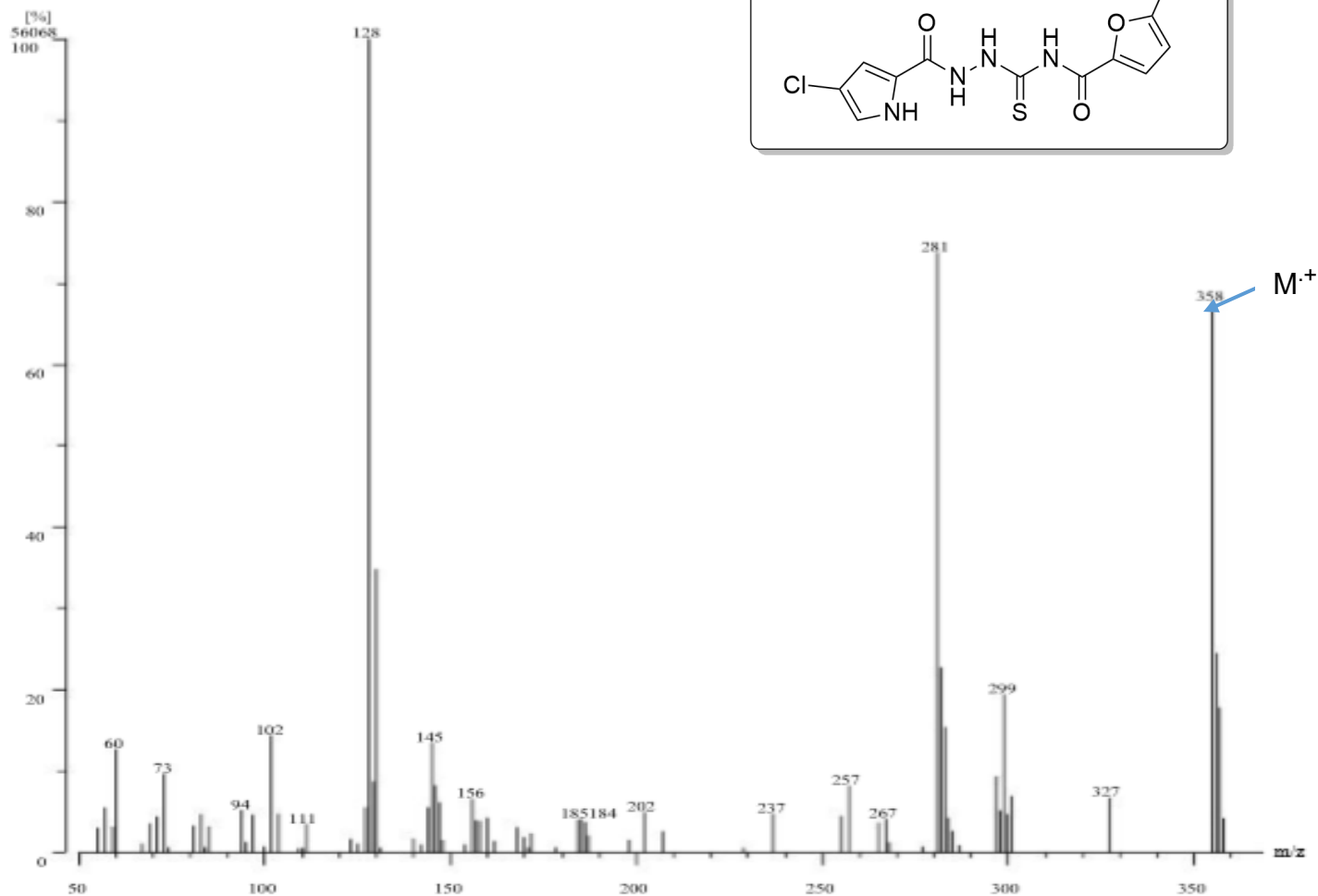
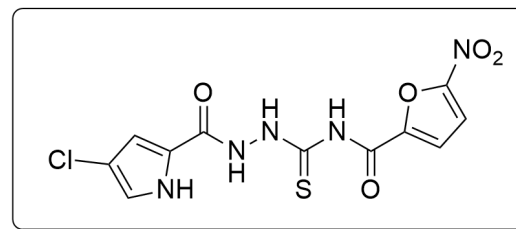


Figura 11.13 Espectro de masas de 1a por medio de la técnica de Ionización química.