



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAestrÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE IMIDAZO[5,1-*b*] TIAZOLES ACOPLADOS A LEVOFLOXACINO.

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

IQM. ENRIQUE ORDAZ ROMERO

Dr. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO DE 2020



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*

SÍNTESIS DE IMIDAZO[5,1-*b*] TIAZOLES ACOPLADOS A LEVOFLOXACINO.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

IQM. ENRIQUE ORDAZ ROMERO

Dr. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS
INSTITUTO DE QUÍMICA



Ciudad de México, junio 2020.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México

Principalmente a la Facultad de Química por haberme brindado las bases e inquietudes que me permitieron incursionar en este proyecto.

Al Instituto de Química UNAM

Por permitirme realizar este trabajo en sus instalaciones.

A CONACYT Ciencia Básica 285722

Por otorgarme la beca (CVU: 917328) para realizar mis estudios y permitirme adentrarme un poco más en el mundo de la química.

Al proyecto INP SSA-IQ UNAM

Por un soporte multidisciplinario que complementará el presente proyecto.

A DGAPA PAPIIT IN209720

Por el apoyo económico prestado.

A los miembros del H. jurado

Por sus valiosas aportaciones para la mejora del presente trabajo.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés

Por la oportunidad brindada para desarrollarme como químico y por la dedicación y paciencia que se necesitaron para permitirme continuar en el camino.

A la Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro

Por todo el apoyo e invaluable consejos a lo largo del proyecto.

A los técnicos de laboratorios de RMN y Cromatografía

Por el soporte, instrucción y consejos que fueron vitales para el avance del proyecto.

Al equipo de investigación del laboratorio de Química Inorgánica 4

Por su apoyo, constancia y soporte en cada reacción.

PARTE DE LOS RESULTADOS DE ESTE PROYECTO FUERON PRESENTADOS EN:

Feria de Vinculación del Instituto de Química: “Impulsando la investigación, el desarrollo y la innovación”. Realizado en UNAM, Ciudad Universitaria, mayo del 2019.



1. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se ha observado un marcado aumento en la resistencia hacia antibióticos en una gran cantidad de microorganismos, lo cual representa un severo problema de salud a nivel mundial.¹ Es así que, en el año 2009, en Estados Unidos, se estimó que la carga económica total, que las infecciones resistentes a antibióticos impusieron a su economía, ascendieron aproximadamente a 20 billones de dólares en costo de atención médica y 35 billones de dólares de pérdida de productividad al año, teniendo así una inversión de 55 billones de dólares que podría ser reenfocada.²

Por otra parte, en el año 2018, el “Diario Oficial de la Federación del Gobierno de México” publicó un estimado de 700,000 decesos anuales a nivel mundial provocados por infecciones debidas a microorganismos resistentes a los antimicrobianos actuales, de esta manera, se estima que para el año 2050, 10 millones de vidas al año y un impacto económico acumulado de 100 billones de dólares de producción económica, se encontrarán en riesgo.³

Con base a lo anterior, la necesidad del diseño de nuevos fármacos que permitan abordar dicha problemática global, ha convertido a este tópico en el objetivo particular de diversos grupos de investigación, por lo cual se vuelve necesario entender los mecanismos de resistencia bacteriana para generar nuevas familias de moléculas que ayuden a disminuir dicho problema.

De esta manera, se sabe que este fenómeno puede desarrollarse a nivel celular y/o comunitario, en donde para el primer caso, son conocidos tres mecanismos de resistencia:

- Resistencia enzimática, que provoca la inactivación del antibiótico.
- Modificación química del objetivo del antibiótico o la expresión de un objetivo alternativo.
- Cambios en la permeabilidad de la pared celular.

Mientras que, a nivel comunitario, el proceso se reenfoca en un mecanismo de resistencia adaptativa a los desafíos ambientales, lo que implica un cambio en el estilo de vida del microorganismo, de “libre” a “sésil o multiestratificada”.⁴

En el año 2017, la OMS incluyó a *Helicobacter pylori* entre las 16 bacterias resistentes a antibióticos que representan la mayor amenaza para la salud humana, debido a que este microorganismo es una de las bacterias con mayor prevalencia de infección a nivel mundial.⁵ Se estima que aproximadamente el 50% de la población global se encuentra infectada con *H. pylori* y la mayoría se encuentra en los países en desarrollo, donde el nivel de la infección alcanza hasta el 80%.⁶ Es por ello, la importancia de la resolución de dicha problemática.

¹ Alós, J.-I. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2015**, *33*, 692-699.

² Roberts, R. R.; Hota, B.; Ahmad, I.; Scott, R. D., II; Foster, S. D.; Abbasi, F.; Schabowski, S.; Kampe, L. M.; Ciavarella, G. G.; Supino, M.; Naples, J.; Cordell, R.; Levy, S. B.; Weinstein, R. A. *Clin. Infect. Dis.* **2009**, *49*, 1175-1184.

³ Diario Oficial de la Federación. 05/06/2018. [consultado 16 de junio de 2020]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018#.

⁴ Schillaci, D.; Spanò, V.; Parrino, B.; Carbone, A.; Montalbano, A.; Barraja, P.; Diana, P.; Cirrincione, G.; Cascioferro, S. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 8268-8297.

⁵ Dang, B.N.; Graham, D.Y. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* **2017**, *14*, 383-384.

⁶ Malaty, H. M. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* **2007**, *21*, 205-214.

De esta manera, la resistencia que genera este microorganismo hacia distintos fármacos, puede ser de varias clases:

a) **Natural** (o **primaria**): Que se define como la imposibilidad intrínseca del antibacteriano para erradicar la infección, la mayoría de las veces debida a un efecto barrera, que impide la penetración del compuesto antibacteriano.

b) **Resistencia adquirida**: La que aparece frente a antibióticos a los que la bacteria era inicialmente susceptible, debida a mutaciones genéticas o a la infección por plásmidos.

c) **Otra resistencia farmacológica**, aplicable concretamente a cepas de *H. pylori* que muestran susceptibilidad a un antibiótico *in vitro* y sin embargo son resistentes *in vivo*; la causa principal de esta resistencia es la dificultad del antibiótico de llegar al foco de la infección a concentraciones suficientes para alcanzar un efecto antibacteriano.

Actualmente, la práctica clínica en medicina mantiene como recomendación que el tratamiento adecuado general contra este microorganismo es el efecto sinérgico de la claritromicina y la amoxicilina, en conjunto con algún inhibidor de bomba de protones (IBP) como el omeprazol, lansoprazol o dexlansoprazol. Sin embargo, cuando ha fracasado el tratamiento de primera elección (IBP-claritromicina-amoxicilina), se recomienda como terapia de rescate la pauta de IBP, subcitrate de bismuto, tetraciclina y metronidazol, por un periodo de siete días, logrando así una eficacia erradicadora media del 80% aproximadamente.

Por último, el tratamiento empírico está basado en no repetir ningún antibiótico usado en algún tratamiento previo, pues se sabe que cuando fracasa alguna combinación que contiene claritromicina o metronidazol, suele generarse resistencia a estos fármacos en la mayoría de los casos. Por lo tanto, en caso de administrar un tercer tratamiento, se disponen de diversas alternativas, entre las que destacan las terapias basadas en rifabutina y, sobre todo, levofloxacino (Lfx).⁷ Aunado a esto, existen meta-análisis publicados en los que se han comparado dichos tratamientos basados en levofloxacino frente a la terapia cuádruple clásica, demostrando una mayor eficacia y una menor incidencia de efectos adversos con el primero.⁸ Por tanto, es probable que las combinaciones de rescate basadas en las nuevas quinolonas jueguen un papel cada vez más relevante en el futuro.

Ahora bien, desde la introducción del concepto de química bioorganometálica, se ha visto impulsado el estudio de las propiedades bioquímicas de los compuestos ferrocénicos,⁹ por ejemplo, el tamoxifeno, que es un medicamento que se emplea como terapia complementaria para el cáncer de mama. Dicho fármaco ha sido modificado al sustituir un fenilo por un ferroceno, logrando una mayor absorción del fármaco, al presentar mayor lipofiliencia que su análogo fenílico.¹⁰ Un ejemplo más reciente, es el de Faustine Dubar, que en 2009 se dio cuenta que al combinar la química bioorganometálica y el enfoque de profármacos, al generar derivados con ferroceno del ciprofloxacino,¹¹ se generaban fluoroquinolonas con una actividad antipalúdica aumentada, las cuales eran de 10 a 100 veces más activas ante cepas de *plasmodium falciparum*, ya fueran cepas susceptibles o resistentes al ciprofloxacino (Figura 1).

⁷ J. M. Pajares García; R. Pajares-Villarroya; J. P. Gisbert. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **2007**, *99*, 63-70.

⁸ J.P. Gisbert, F. Morena, *Aliment Pharm Ther.* **2006**, *23*, 35-44.

⁹ Van-Staveren, D. R.; Metzler-Nolte, N. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5931-5985.

¹⁰ Patra, M.; Gasser, G. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 1-12.

¹¹ Dubar, F.; Anquetin, G.; Pradines, B.; Dive, D.; Khalife, J.; Biot, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7954-7957.

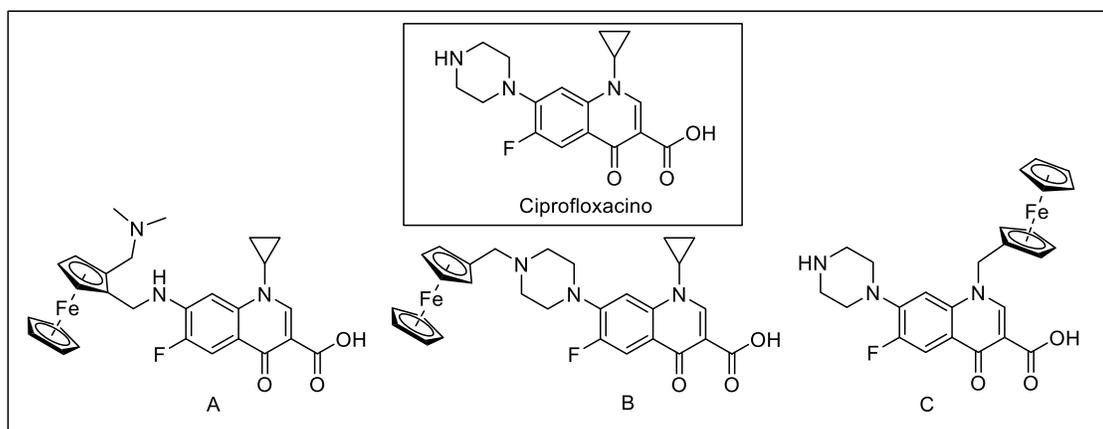


Figura 1. Derivados ferrocenilicos de ciprofloxacino

Siguiendo esta estrategia, actualmente se han desarrollado algunas entidades químicas derivadas de ferroceno que poseen actividad antifúngica,¹² antiparasitaria y bactericida,¹³ observando que, en la mayoría de los casos, estos derivados presentan actividad aún en cepas resistentes (Figura 2).

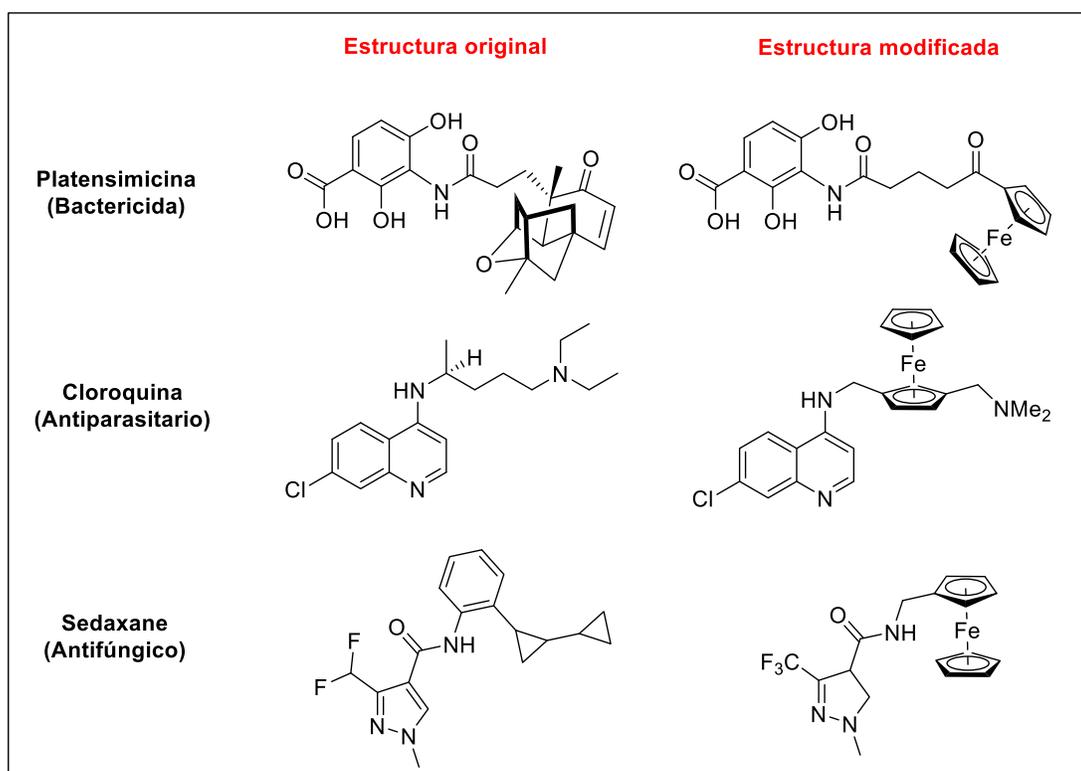


Figura 2. Comparación estructural de fármacos modificados con fragmentos ferrocenilicos.

Por otro lado, J. T. Njardarson publicó en 2014, un estudio de los heterociclos más importantes en el esqueleto de una gran variedad de fármacos que se encuentran actualmente al alcance del público. Encontrando que, los heterociclos de cinco y seis miembros eran los mas

¹² Rubbiani, R.; Blacque, O.; Gasser, G. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 6619-6626.

¹³ Patra, M.; Gasser, G. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, 1, 1-12.

abundantes, tales como la pirrolidina, tiazol, imidazol e indol. Mientras que, ubicados en tercer lugar, se encuentran los heterociclos fusionados de piperidina, piridina, piperazina y pirimidina.¹⁴

De aquí, surge un abanico de posibilidades, en donde, los derivados azoicos han ganado terreno debido a su versatilidad bioquímica y sintética (Figura 3), teniendo así que uno de los heterociclos fusionados que contiene un átomo de nitrógeno cabeza de puente, es el imidazotiazol. Dicho heterociclo se encuentra presente en algunos derivados que se diversifican por su actividad biológica como anticancerígenos, antiinflamatorios, antivirales o antimicrobianos. Un ejemplo claro de esto es el Levamisol, el cual es un fármaco antihelmíntico que ha mostrado propiedades adicionales tales como restauración de células del sistema inmune, además de ser usado como tratamiento para cáncer combinado con radioterapia.¹⁵

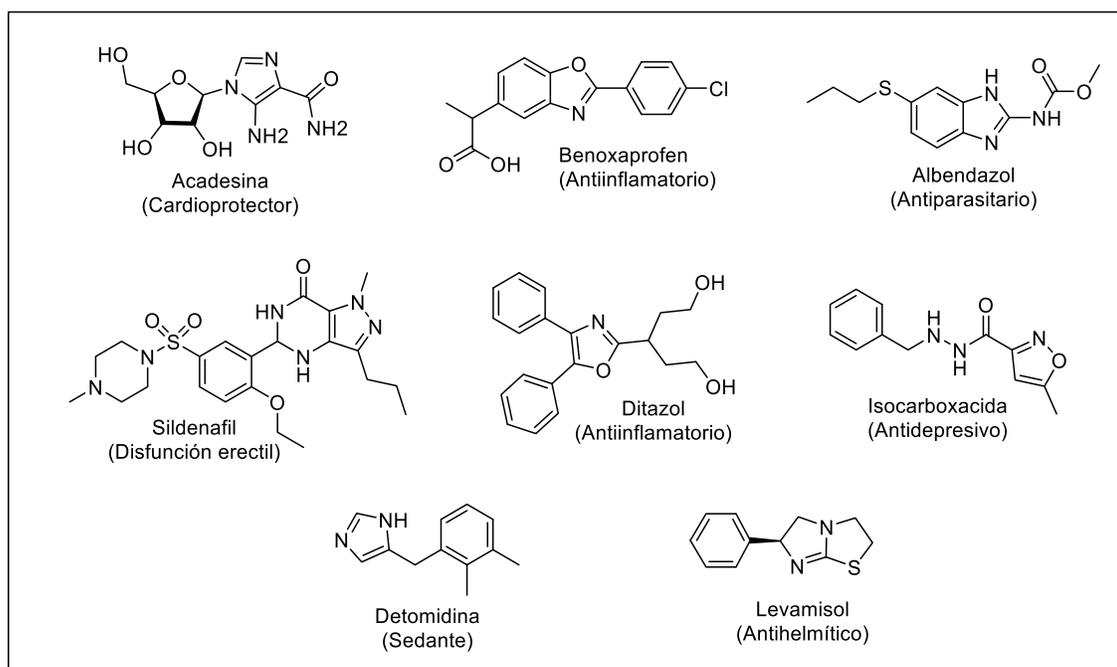


Figura 3. Derivados azoicos de interés biológico.

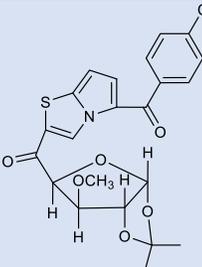
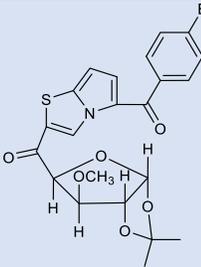
En diciembre del 2014, M. L. Fascio, comparó la reactividad de algunos heterociclos isostéricos tales como pirrolotiazoles, imidazotiazoles e imidazotriazoles, observando que la sola modificación estructural del heterociclo del fármaco cambiaba por completo la actividad antiviral del compuesto, así como su citotoxicidad (Tabla 1).¹⁶

¹⁴Vitaku E.; Smith D. T.; Njardarson J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.

¹⁵ Hegde, M.; Karki, S.; Thomas, E.; Kumar, S. S.; Panjamurthy, K.; Ranganatha, S. R.; Rangappa, K. S.; Choudhary, B.; Raghavan S. C. *PLoS One.* **2012**, *7*, 1-13.

¹⁶ Fascio, M. L.; Errea M. I.; D'Accorso N. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 666-683.

Tabla 1. Citotoxicidad y actividad antiviral de pirrolo[2,1-b]tiazoles.

Compuesto				
Citotoxicidad CMNC (mM) ^a	12.5	12.5	>50	>50
Actividad antiviral ^b	97.8	98.1	75.0	inactivo

^a Concentración máxima no citotóxica (MNCC): concentración máxima del compuesto a la que no hubo diferencias morfológicas en comparación con las células de control, después de 48 h de incubación.

^b La actividad antiviral se determinó como % de inhibición del virus después de 48 h de infección en células infectadas con JUNV en presencia de 10 mM de cada compuesto en comparación con células infectadas sin tratamiento de compuestos.

Con base en lo anterior, en el desarrollo de este proyecto, se pretende modificar compuestos biológicamente activos, como son antibióticos derivados de quinolonas, a través del acoplamiento de fragmentos con posible actividad biológica, en donde el sustituyente favorezca la lipofilicidad de la estructura base del antibiótico así como el cambio de las propiedades redox del mismo, logrando combatir más de un mecanismo de resistencia bacteriana hacia los fármacos que se encuentran actualmente en el mercado.

2. HIPÓTESIS

Los compuestos heterocíclicos que se encuentren unidos al esqueleto base de algunos antibióticos, tales como imidazoles fusionados que posean un fragmento organometálico, potencializarán el efecto del fármaco al dificultar el mecanismo de algunas bacterias para generar resistencia al nuevo precursor sintetizado. La versatilidad y reactividad que presenta el fragmento heterocíclico, funcionará como zona bioactiva, mientras que, del fragmento ferrocénico, aumentará el efecto lipofílico de la fracción anclada al antibiótico original, lo cual, en principio, permitirá una mayor absorción del mismo.

3. OBJETIVOS

GENERAL

Síntesis de compuestos híbridos derivados de imidazoles, como agentes bactericidas acoplados a antibióticos comerciales, que funcionen como agentes inhibidores de la resistencia bacteriana que presentan algunos microorganismos.

PARTICULARES

- Desarrollar una nueva estrategia para la obtención del 5-ferrocenilimidazo[5,1-*b*]tiazol y análogos.

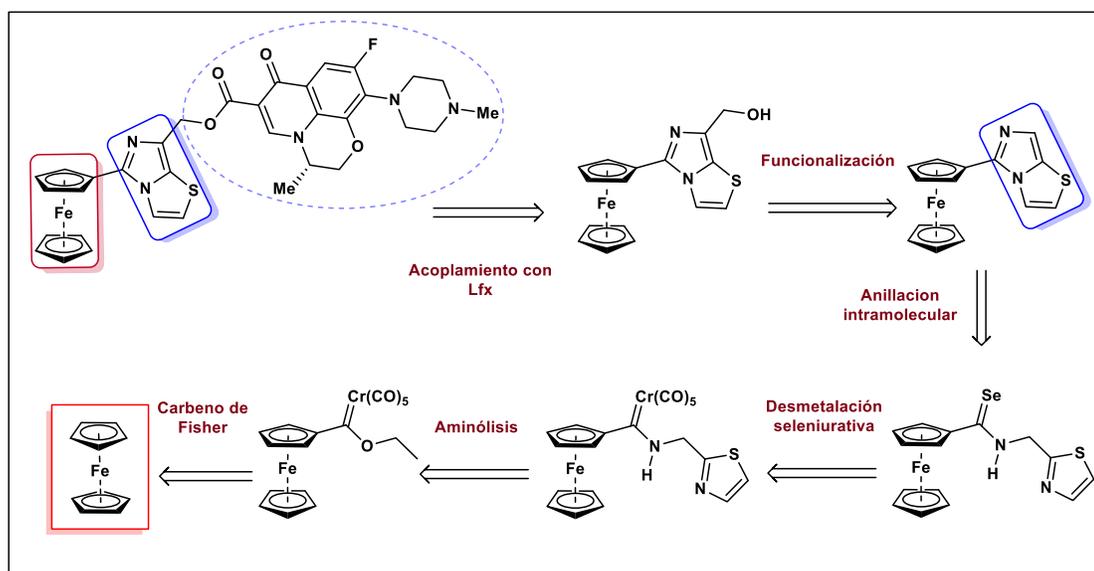
- Sintetizar las correspondientes ferrocenilselenoamidas para la posterior funcionalización del heterociclo formado, según las condiciones estandarizadas.
- Acoplar el derivado heterocíclico con un antibiótico de segunda línea como el levofloxacin.

4. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

En la parte inicial de este proyecto, se propuso el uso de 2-metilaminotiazol como materia prima base para la estandarización de la ruta de síntesis propuesta, empleando levofloxacin como fármaco a modificar, siguiendo el análisis retrosintético mostrado en el esquema 1.

Para alcanzar la estructura objetivo, se propone una reacción de acoplamiento empleando el reactivo de Mukaiyama entre el levofloxacin y la ferrocenilimidazotiazolina, usando como equivalente sintético del sintón, a la imidazotiazolina funcionalizada con un grupo $-CH_2OH$ en posición 7 del heterociclo. A su vez se propone que dicha funcionalización se lleve a cabo mediante la litiación del heterociclo con ayuda de LDA y paraformaldehído como electrófilo.

La síntesis de la imidazotiazolina parte del sintón formado por la ruptura C-N del imidazol, que como equivalente sintético tiene a la selenoamida correspondiente. De esta forma se empleará la naturaleza electrofílica del carbono en cuestión para llevar a cabo la anillación del compuesto, reacción que, a su vez, será apoyada mediante el uso de algún agente secuestrante de selenio como I_2 o alguna sal metálica que funcionen como ácido de Lewis.



Esquema 1. Retrosíntesis para la formación del derivado ferrocenil-aza-heterociclo con nitrógeno cabeza de puente.

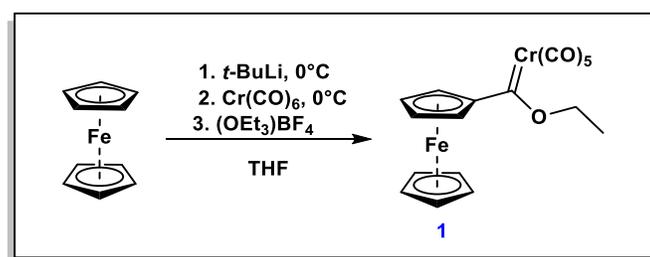
Ahora bien, para la síntesis de la selenoamida, se propone una reacción de desmetalación seleniurativa, la cual ha sido previamente desarrollada por nuestro grupo de investigación, y es

proveniente del ferrocenilaminocarbeno de Fischer.¹⁷ La reacción para la síntesis de este último, se propone a partir de los sintones generados por la ruptura C-N entre la amina del 2-metilaminotiazol y el etoxicarbeno como equivalentes sintéticos.

Finalmente, para el etoxicarbeno de Fischer se propone un corte en el enlace C-C entre el ferroceno y el carbono carbénico, evidenciando así una posible reacción de litiación seguida de la adición del hexacarbonilo de cromo y estabilizando con un agente alquilante. El etoxicarbeno de Fischer ha sido previamente sintetizado con rendimientos moderados, los cuales han sido reportados por el grupo de investigación de López-Cortés.¹⁸

5. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Como primer paso (Esquema 2), se llevó a cabo la formación de un carbeno de Fischer, a partir de la abstracción de un protón del ferroceno con *t*-BuLi, generando la especie organolitiada, la cual forma el carbeno de Fischer en un 61% de rendimiento tras añadir una suspensión de hexacarbonilo de cromo, y como segundo paso tetrafluorborato de trietiloxonio como agente alquilante, todo esto se lleva a cabo en THF como disolvente, en condiciones anhidras y a una temperatura de 0°C.



Esquema 2. Formación del Etoxicarbeno de Fischer.

En la figura 4, se muestra el espectro de RMN-¹H del compuesto **1a**, el cual presenta dos señales en 4.78 y 5.00 ppm que integran para dos hidrógenos cada una, las cuales corresponden a los protones del ciclopentadienilo sustituido, mientras que la señal del Cp no sustituido presenta una señal simple que integra para cinco protones con un desplazamiento químico de 4.24 ppm. Los protones del grupo alquilo muestran una señal triple y cuádruple que integran para tres y dos protones, los cuales corresponden a los protones metili y metileno en 1.62 ppm y 5.06 ppm respectivamente, en donde este último se encuentra desplazado a campo bajo debido la desprotección de su núcleo por efecto del átomo de oxígeno.

¹⁷ Gutierrez-Hernández, A. I.; Lopez-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Ramírez-Apan, M. T.; Cázares-Marinero, J. J.; Toscano, R. A. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 4652–4663.

¹⁸ López-Cortés, J. G.; Contreras de la Cruz, L. F.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, R. A.; Alvarez-Toledano, C.; Rudler, H. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 2229–2237.

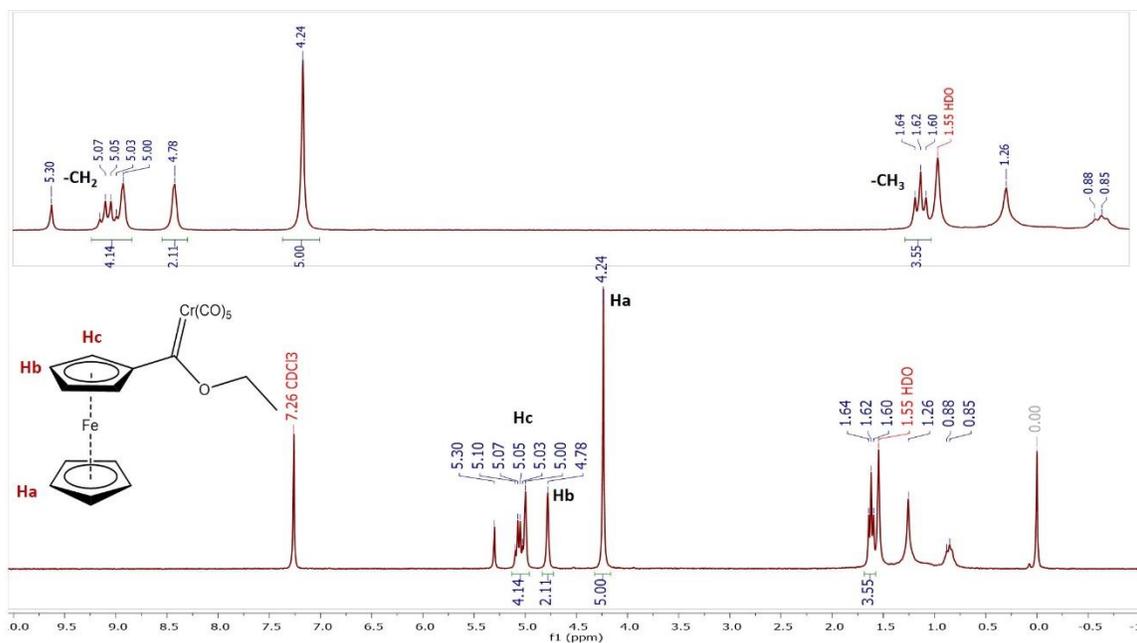
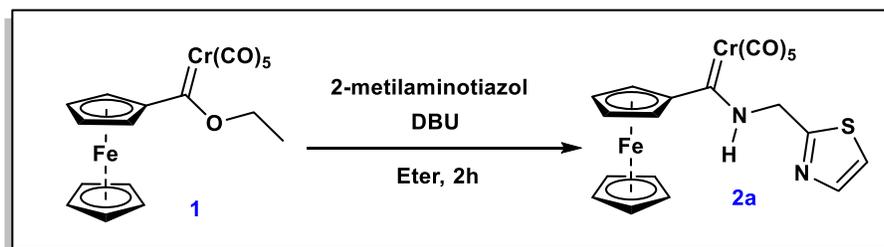


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) del compuesto 1a.

Posteriormente, el carbeno de Fischer formado, fue sometido a una reacción de aminólisis (Esquema 3), la cual se llevó a cabo en éter como disolvente y una base para favorecer el ataque nucleofílico del $-\text{NH}_2$ del 2-metilaminotiazol sobre el carbono carbénico.

Para este paso, se propusieron una serie de reacciones, usando piridina, DIPA, DIPEA y Et_3N , con la finalidad de encontrar la base adecuada para este sistema, obteniendo así rendimientos no mayores al 75% con un tiempo de reacción de 6 horas. Sin embargo, esta reacción se logró optimizar y estandarizar, usando DBU como base (Esquema 3), logrando así aumentar el rendimiento a un 95% con tiempo de reacción de 2 horas. Dicha reacción se realizó en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente.



Esquema 3. Reacción de aminólisis estandarizada.

En la figura 5, se muestra el espectro de RMN- ^1H del compuesto 2a, el cual muestra a campo bajo, en 10.41 ppm, una señal ancha y de baja intensidad integrando para uno, característica del hidrógeno de la amina, mientras que, entre 7 y 8 ppm se observa el acoplamiento de los núcleos de hidrógeno correspondientes al sistema del tiazol, como resultado se aprecian dos señales dobles integrando para uno cada una de ellas. Además, se observa el desdoblamiento de la señal asignada al $-\text{CH}_2-$ α al tiazol con un desplazamiento de 5.51 ppm, la cual integra para dos hidrógenos. Las señales de los protones correspondientes a los Cp's del ferroceno se encuentran a campo alto, entre 4 y 5 ppm.

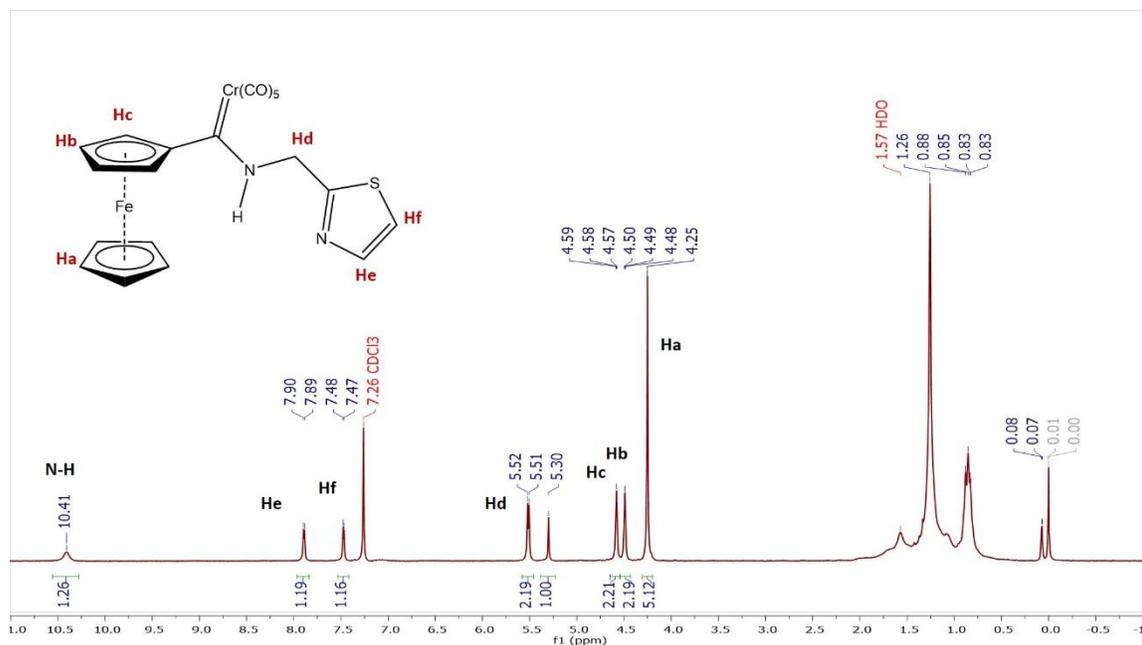
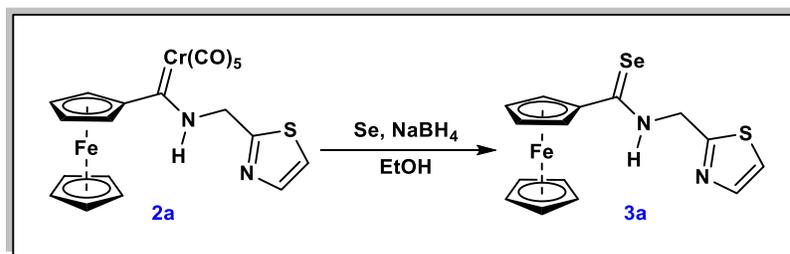


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) del compuesto **2a**.

Una vez generado el aminocarbeno, se trató con una mezcla de selenio elemental y borohidruro de sodio, con el propósito de desmetalar al compuesto en cuestión y generar un doble enlace $\text{C}=\text{Se}$. La reacción procede con rendimientos no menores al 97% (Esquema 4).



Esquema 4. Desmetalación seleniurativa.

En la figura 6, se muestra el espectro de RMN^{-1}H del compuesto **3a**, en el cual se observan las señales características para los hidrógenos del ferroceno entre 4.0 y 5.0 ppm que integran para los nueve hidrógenos, la señal de $-\text{CH}_2-$ a la amida en 5.33 ppm y los hidrógenos del tiazol en 7.38 y 7.79 ppm. La señal característica del hidrógeno de selenoamida se encuentra en 8.73 ppm e integra para uno.

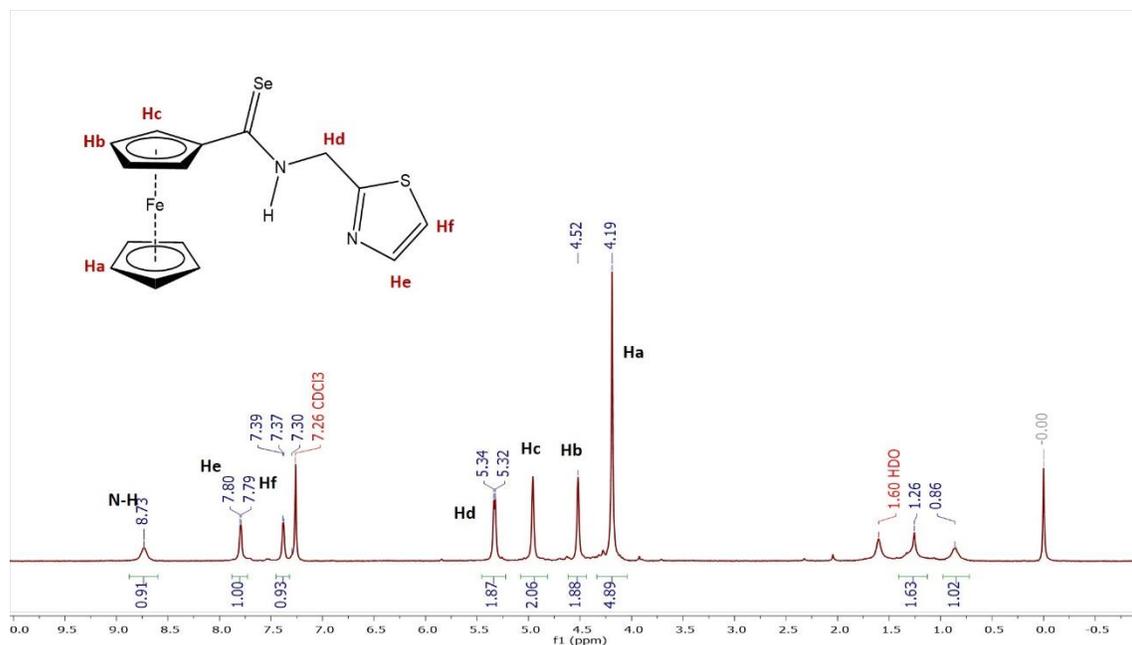
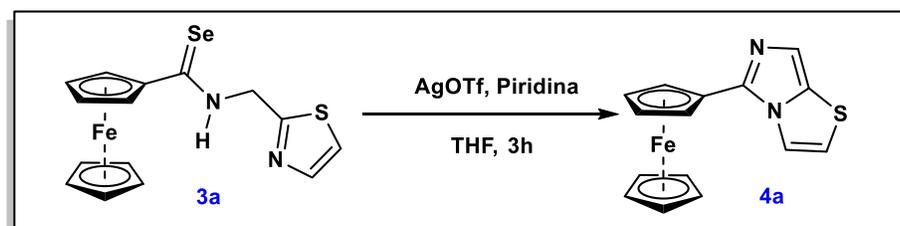


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) del compuesto 3a.

Una vez llevado a cabo este último paso, se procedió a realizar la ciclación de la amina en cuestión, mediante el uso de sales de plata y cobre (Esquemas 5 y 7). De esta manera, para el caso de la plata, se plantearon tres reacciones usando como fuentes del metal: AgNO_3 , AgBF_4 y AgOTf . Dejando así, estandarizada la cantidad de equivalentes del metal, así como de la base usada. Posteriormente, se modificó la cantidad de equivalentes de plata de las reacciones líder, llegando a las condiciones adecuadas para este sistema. De esta forma se logró estandarizar la reacción con dos fuentes viables del metal en cuestión (Tablas 2 y 3).



Esquema 5. Reacción de anillación con plata estandarizada.

Tabla 2. Variación de las fuentes de plata como agente secuestrante de selenio.

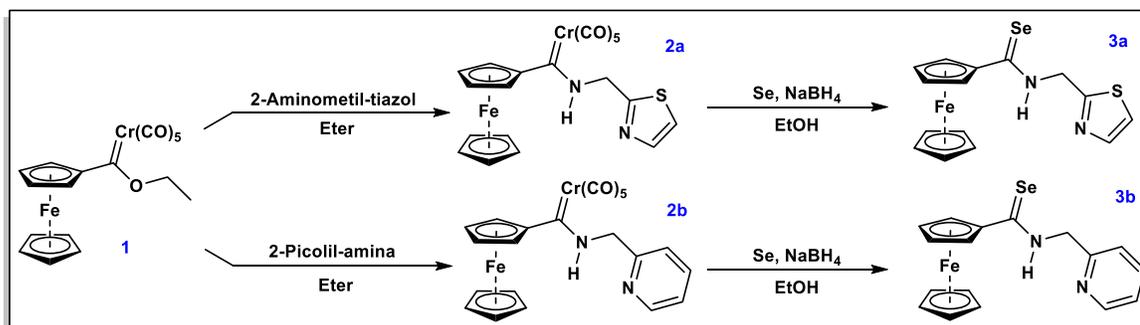
Sistema	Sal de Ag	Equiv. Ag	Equiv. base	Rendimiento
S1	AgNO_3	3	3	36%
S2	AgBF_4	3	3	57%
S3	AgOTf	3	3	71%

Tabla 3. Disminución de la cantidad de equivalentes de plata.

Sistema	Sal de Ag	Equiv. Ag	Equiv. base	Rendimiento
S2.1	AgBF_4	2	3	72%
S2.2	AgOTf	2	3	72%

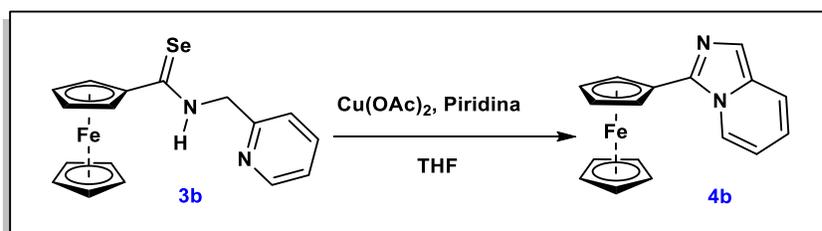
Posteriormente, se planteó el diseño de la reacción de anillación mediante sales de cobre, debido al alto costo de los reactivos de plata usados en la reacción anterior, así como a la naturaleza fotosensible de dichos compuestos. Para ello, se propuso llevar a cabo esta estandarización mediante reacciones modelo con una selenoamida análoga a la inicial, la cual es más accesible tanto en tiempo de reacción como en rendimientos y costos.

En el esquema 6 se presenta la ruta de síntesis alterna para la formación del aminocarbeno proveniente de la picolilamina.



Esquema 6. Síntesis alterna para la formación de la selenoamida de picolilamina.

Con base a lo anterior se realizaron diferentes reacciones usando como fuentes del metal: CuCl_2 , CuBr , CuI , Cu(OAc)_2 y CuOAc . Dejando así, estandarizados la cantidad de equivalentes de cobre, así como de la base usada. Posteriormente, se hizo un barrido de estas dos variables en las reacciones líder, llegando así a las condiciones adecuadas para este sistema (Tablas 4 y 5).



Esquema 7. Reacción de anillación con cobre estandarizada.

Tabla 4. Variación de las fuentes de cobre como agente secuestrante de selenio.

Sistema	Sal de Cu	Equiv. Cu	Equiv. Base	Rendimiento
S1	CuCl_2	2	3	60.31%
S2	CuBr	2	3	21.71%
S3	CuI	2	3	44.47%
S4	Cu(OAc)_2	2	3	62.34%
S5	CuOAc	2	3	57%

Tabla 5. Variación de equivalentes de cobre y de base en reacción líder.

Sistema	Sal de Cu	Equiv. Cu	Equiv. Base	Rendimiento
S4.1	Cu(OAc) ₂	2	3	61.22%
S4.2	Cu(CH ₃ CO ₂) ₂	1	3	70.43%
S4.3	Cu(CH ₃ CO ₂) ₂	0.5	3	54.76%
S4.4	Cu(CH ₃ CO ₂) ₂	2	2	58.16%
S4.5	Cu(CH ₃ CO ₂) ₂	2	1	35.61%
S4.6	Cu(CH ₃ CO ₂) ₂	2	0.5	22.68%

En la figura 7, se muestra el espectro de RMN-¹H del compuesto **4a**, en el cual no se observan los hidrógenos correspondientes a la selenoamida **3a**, lo cual es una evidencia de la formación del producto en cuestión. De una manera más contundente, es la presencia de las señales del heterociclo fusionado en 6.84 y 7.72 ppm (correspondientes al fragmento de tiazol) y la señal en 7.06 ppm (asignada a la señal simple del fragmento de imidazol) lo que reafirma la formación de la estructura propuesta. Aunado a esto, se observan las señales del sistema del ferroceno entre 4.0 y 5.0 ppm.

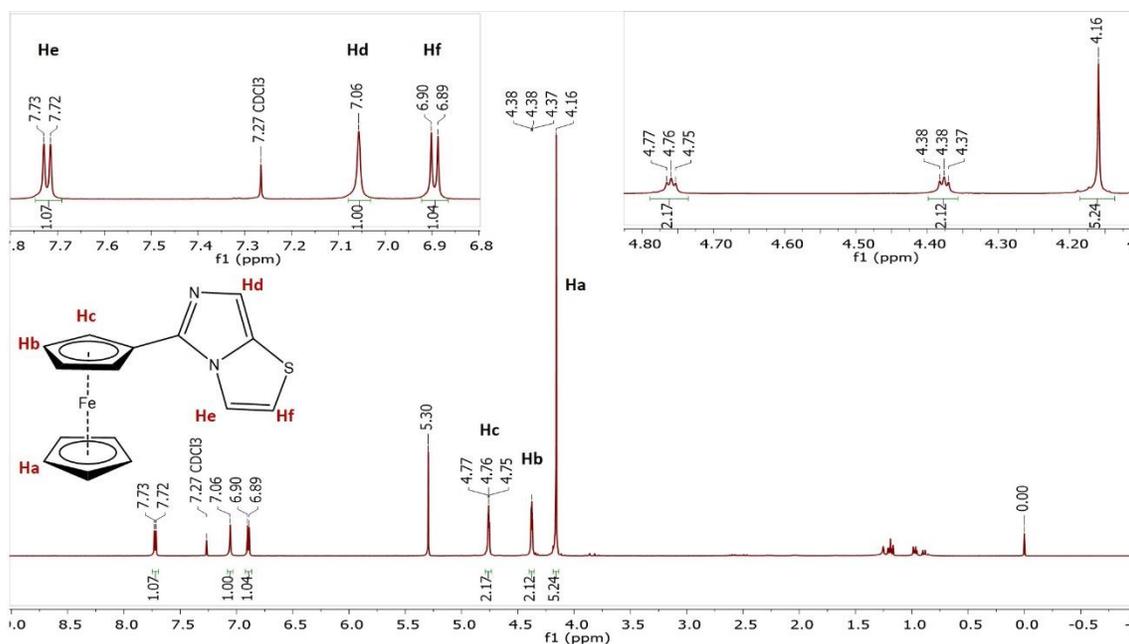
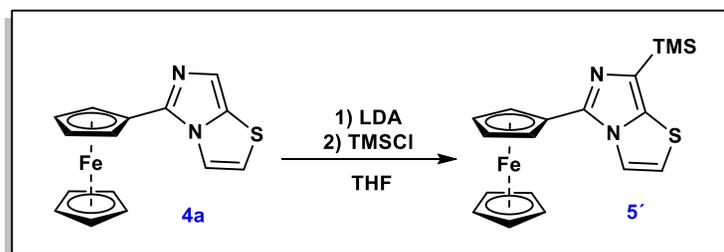


Figura 7. Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) del compuesto **4a**.

Una vez obtenida la imidazotiazolina de ferroceno, se planteó la funcionalización de dicho producto en la posición 7 del heterociclo con un fragmento -CH₂OH. Sin embargo, debido al alto valor tanto económico como sintético del mismo, se decidió llevar a cabo una reacción modelo (Esquema 8), funcionalizando el anillo con trimetilsilano tras su debida litiación, esto con la finalidad de confirmar la posición en la cual se produciría el organolitio y facilitar la “lectura” del espectro de RMN de ¹H del producto, puesto que para cada posición sustituida, tendría que observarse una señal a campo alto entre 0 y 0.5 ppm que integrara para nueve núcleos. Esta estrategia, además de darnos información de la selectividad del experimento, nos permitiría recuperar con facilidad el precursor de interés. La reacción procede con un rendimiento del 25%.



Esquema 8. Reacción modelo.

En el siguiente espectro (Figura 8), es posible observar dos señales simples correspondientes al heterociclo fusionado en 7.00 y 7.61ppm. De esta manera la multiplicidad de las señales correspondientes al imidazotiazol, indica que la sustitución se ha llevado a cabo en el fragmento del tiazol y no del imidazol, como se había propuesto en el esquema 8. Además, entre 4.0 y 5.0 ppm, se pueden observar las señales correspondientes al sistema del ferroceno y la señal que integra para nueve protones en 4.0 ppm característica del trimetilsilano.

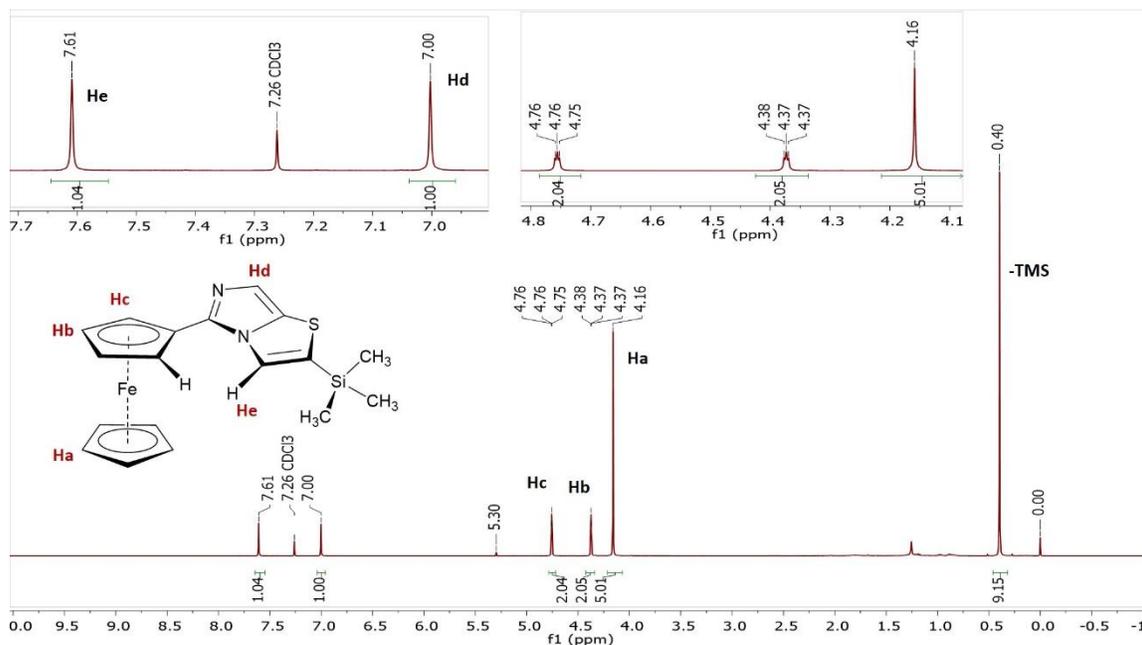


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) del compuesto 5a.

Con base en lo anterior, y a través de un experimento de dos dimensiones (Figura 9), se puede corroborar que el núcleo abstraído por el *t*-BuLi en la reacción, fue el hidrógeno α al átomo de azufre presente dentro del anillo de tiazol, lo cual se vuelve evidente al observarse una pequeña correlación por la interacción de baja intensidad entre la señal simple mostrada a 7.6 ppm del heterociclo fusionado, con el sistema ferrocénico del Cp sustituido en 4.7 ppm (Figura 10). Mientras que, por el contrario, la señal asignada al TMS no muestra ningún tipo de interacción a larga distancia con el sistema ferrocénico, lo cual no sucedería si este se encontrara en posición α al nitrógeno en cuestión.

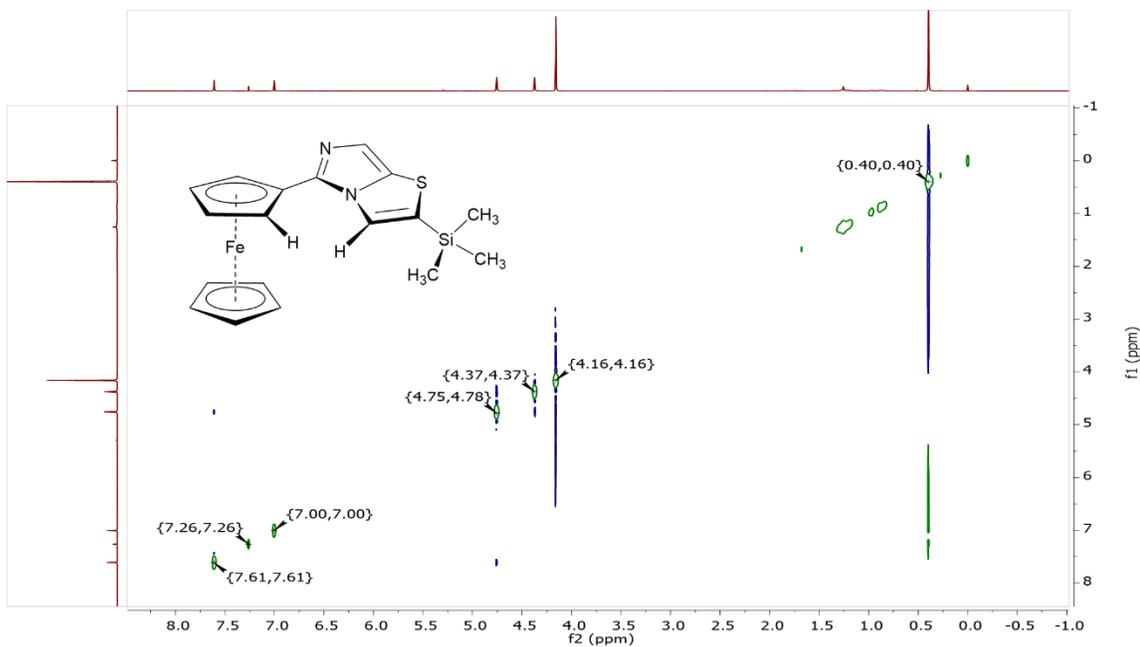


Figura 9. Espectro de RMN NOESY de 2D (500MHz, $CDCl_3$) del compuesto 5a.

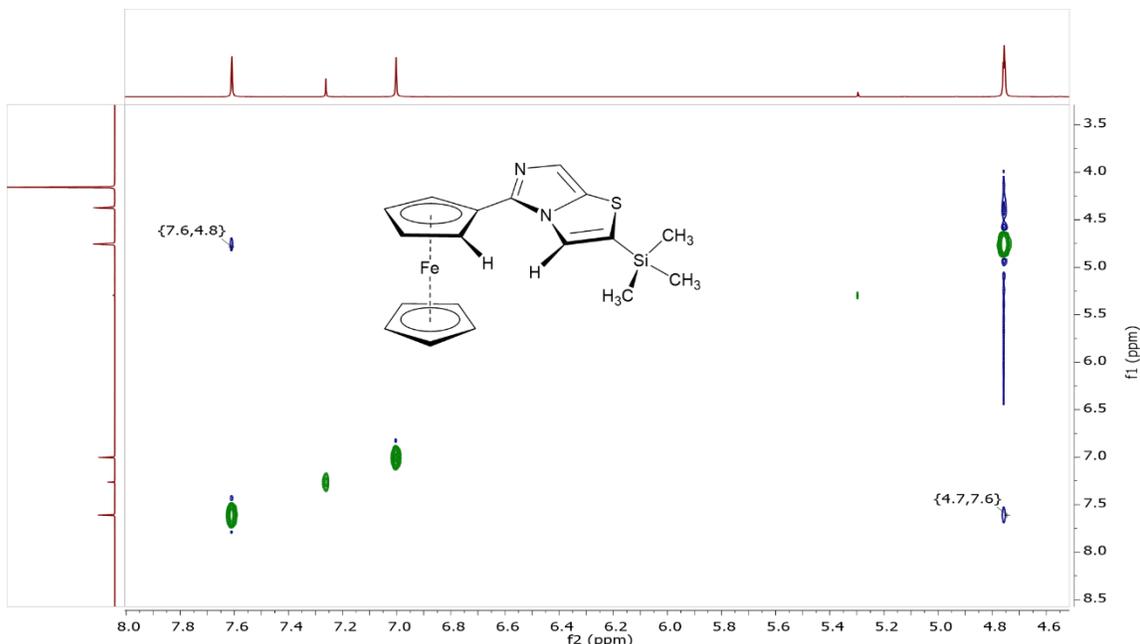
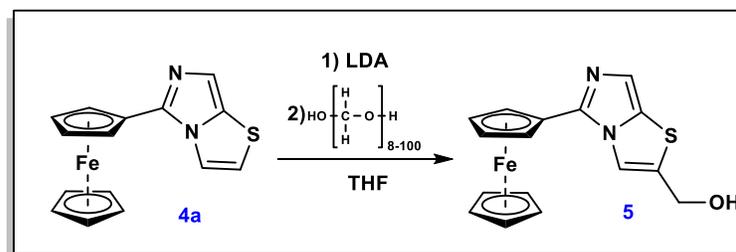


Figura 10. Ampliación de espectro de RMN NOESY de 2D (500MHz, $CDCl_3$) del compuesto 5a.

Una vez corroborada la posición de funcionalización del producto monosustituido, se procedió a llevar a cabo la reacción con paraformaldehído como electrófilo (Esquema 9). De esta forma, en la figura 10, se muestra el espectro de RMN- 1H del compuesto **6a**, el cual fue obtenido con un rendimiento del 36%.



Esquema 9. Funcionalización del heterociclo.

En este espectro (Figura 11), se vuelve evidente la ausencia de la señal de un hidrógeno, respecto al correspondiente a la imidazotiazolina de ferroceno. De esta manera, es posible observar que, a campo alto, entre 4.0 y 5.0 ppm, se encuentran las señales características del sistema ferrocénico del compuesto, mientras a campo bajo, en 7.98 y 7.61 ppm se presentan los núcleos de hidrógeno del fragmento asignado al tiazol del heterociclo fusionado de imidazotiazol, observando así dos singuletes, lo cual indica una sustitución en el anillo de tiazol en la posición 2, debido a la pérdida de multiplicidad y de la evidencia mostrado en la figura 9. Aunado a esto, la presencia de una señal en 4.7 ppm muestra dos núcleos de hidrógeno pertenecientes a un carbono alfa a oxígeno, la cual es consistente con la estructura propuesta.

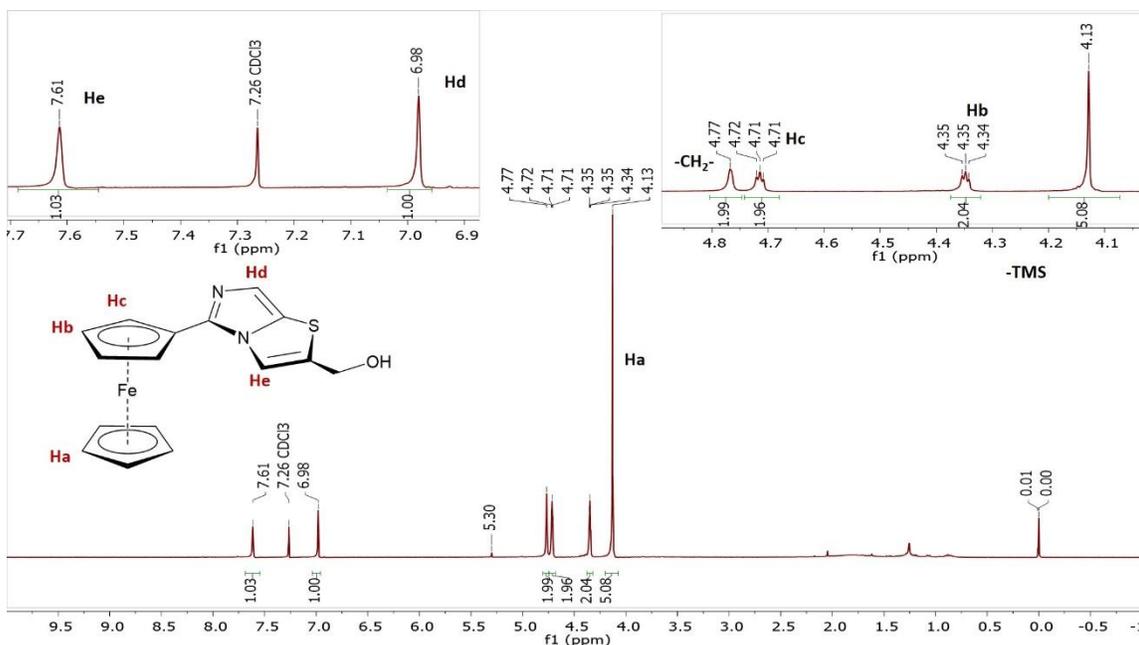
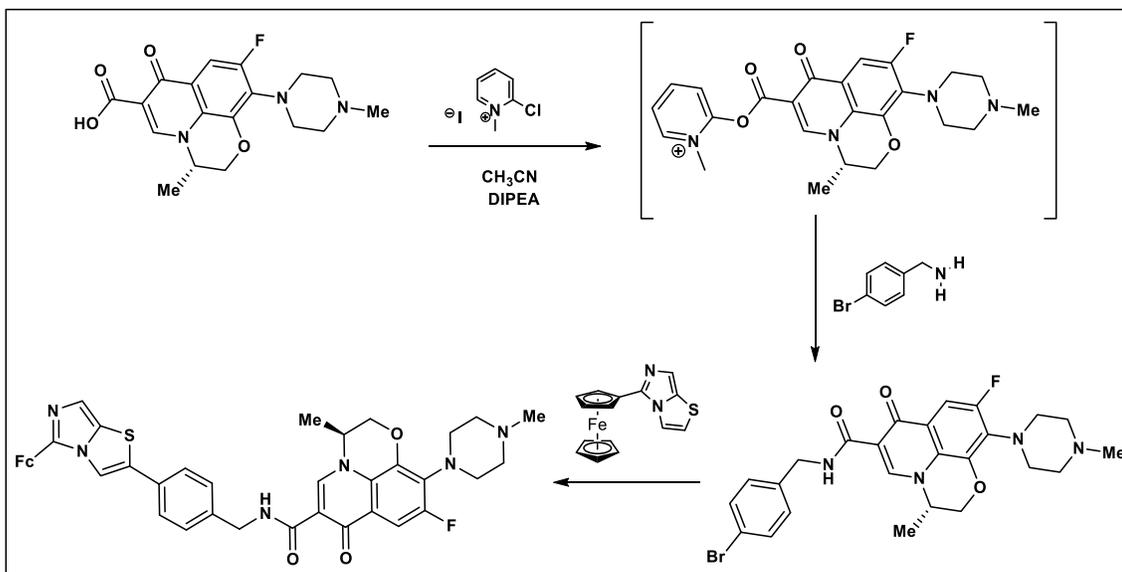


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) del compuesto 6a.

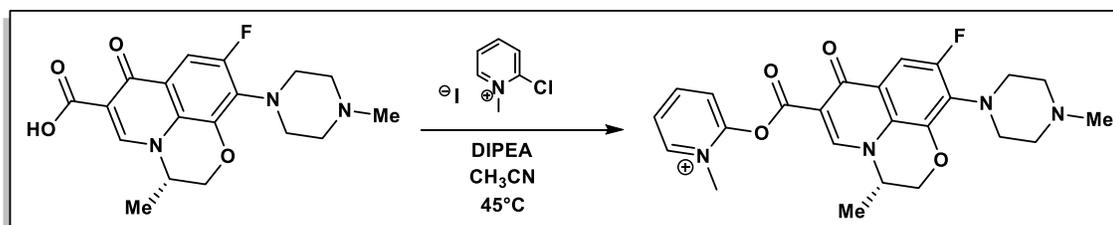
Sin embargo, pese a la relativa simpleza de trabajo de la reacción, así como a su selectividad, este paso no superó en ningún caso el 35% de rendimiento, por lo cual se propuso un cambio en la estrategia de funcionalización del heterociclo en cuestión. De esta forma, se llevaron a cabo algunas reacciones modelo, entre la fenilamina y el levofloxacino con la finalidad de que esta amina sea el conector entre el fármaco y la imidazotiazolina de ferroceno. De esta forma en el esquema 10 se puede observar una ruta alternativa, en la cual se elimina un paso del esquema principal (Esquema 1), haciendo reaccionar el compuesto **4a** (imidazotiazolina de ferroceno) directamente con el levofloxacino ya funcionalizado con la bencilamina bromada en posición “para”.



Esquema 10. Ruta de síntesis alternativa propuesta para la funcionalización del levofloxacin.

Con dicha propuesta, se evita la pérdida del compuesto de interés (acoplamiento de la imidazotiazolina de ferroceno al Lfx.) por la baja eficiencia de la reacción de litación del heterociclo, así como por las reacciones y purificaciones consecutivas sobre la misma línea de síntesis, logrando así que el avance hacia el compuesto deseado sea mediante rutas convergentes.

Con base en lo anterior, se llevaron a cabo algunas reacciones modelo para encontrar las condiciones ideales de la reacción del levofloxacin con el reactivo de Mukaiyama (Esquema 11), encontrando que las condiciones ideales con un rendimiento del 80% se estandarizaron con 2 equivalentes del reactivo de Mukaiyama y 3.2 equivalentes de la base respecto al levofloxacin en un medio de acetonitrilo a 45°C.



Esquema 11. Reacción entre el reactivo de Mukaiyama y el levofloxacin para la formación del intermediario catiónico.

6. CONCLUSIONES

En el desarrollo del presente proyecto, se lograron obtener dos métodos alternativos para la anilación de las selenoamidas sintetizadas mediante el uso de AgOTf y Cu(OAc)₂ como agentes secuestrantes de selenio, los cuales pueden ser empleados para la generación de una nueva familia de ferrocenil-aza-heterociclos con nitrógeno cabeza de puente, logrando así, ampliar el estudio de sus correspondientes acoplamientos con el levofloxacin.

Por otro lado, el avance de la ruta de síntesis alterna propuesta al final de este proyecto (Esquema 10), da pie a un futuro prometedor para el término del mismo, encontrándose la obtención del compuesto objetivo a dos reacciones de distancia.

Finalmente, como perspectivas del proyecto, queda la evaluación biológica del fármaco acoplado a la ferrocenilimidazotiazolina sintetizada, la cual se llevará a cabo mediante la colaboración del grupo de investigación con el Instituto Nacional de Pediatría.