



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Facultad de Química**

**“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS  
AGENTES CON POSIBLE POTENCIAL ANTIMICROBIANO A  
PARTIR DE LEVOFLOXACINO”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIOLÓGICO**

PRESENTA:

WULFRANO CRUZ MAYRA ESTHER

DIRECTOR DE LA TESIS:

Dr. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS



Ciudad Universitaria, CD.MX, 2021



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.



**CD. DE MÉXICO**

**H. Jurado**

**Presidente: M. en C. Simón Hernández Ortega**

**Vocal: Dr. José Guadalupe López Cortés**

**Secretario: Dr. Rafael Omar Arcos Ramos**

**1er. Suplente: Dr. Ricardo Alfredo Gutiérrez Márquez**

**2do. Suplente: Dr. Luis Ángel Polindara García**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO DE QUÍMICA INORGÁNICA 4, INSTITUTO DE QUÍMICA,  
UNAM.**

**Asesor del tema:**

**Dr. José Guadalupe López Cortés**

**Supervisor Técnico:**

**M. en C. Miguel Alejandro Alvarado Castillo**

**Sustentante:**

**Mayra Esther Wulfrano Cruz**

## *Agradecimientos*

**A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química**, por haberme dado la oportunidad de crecer académicamente y personalmente.

**Al CONACYT**, por el apoyo otorgado (No. 285722) y al proyecto DGAPA PAPIIT IN209720.

**Al H. Jurado**, por el apoyo brindado durante tiempos difíciles, a través de las revisiones para mejora de este trabajo.

**Al Dr. José Guadalupe López Cortés** por recibirme en su grupo de trabajo, la confianza, apoyo, amistad y paciencia otorgada a través de este tiempo.

**A la Dra. Carmen Ortega Alfaro** por su apoyo y su valiosa aportación a este trabajo.

**Al M. en C. Miguel A. Alvarado Castillo** por su orientación y apoyo en este trabajo.

A los técnicos de los laboratorios de Espectrometría de Masas, de Resonancia Magnética Nuclear y de Cromatografía de Líquidos (M. en C. María del Carmen Márquez).

A mi madre, **Andrea Wulfrano** por ser mi guía, mi pilar y fuerza en cada instante de mi vida. A mis hermanos, Abigail, Yadira y Jorge, mis primos, José, Daniel y tía, Feli, por ser mí apoyo en cada paso que doy.

**A la familia Flores**, por ser mi segundo hogar y apoyarme en lo personal y académicamente.

A mis amigos de la Facultad de Química y Prepa 7 que me ayudaron en todo momento y me brindaron su valiosa amistad en estos últimos años.

## Índice de abreviaturas

Å	Angström (unidad de medida)
AcOEt	Acetato de Etilo
BEMT	2-bromo-3-etil-4-metiltiazolio
BEP	2-bromo-1-etilpiridinio
Br	Bromo
Ccf	Cromatografía en capa fina
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo Deuterado
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
CI <sub>50</sub>	Concentración Inhibitoria 50
Cl	Cloro
CMI	Concentración Mínima Inhibitoria
DCM	Diclorometano
DIPA	Diisopropilamina
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfoxido
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
HMPT	Hexametilfosforamida
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
H <sub>2</sub> O	Agua
IBP	Inhibidor de la bomba de protones
LDA	Diisopropilamiduro de litio
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
NaBH <sub>4</sub>	Borohidruro de sodio
NaOH	Hidroxido de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccidimida
N <sub>2</sub>	Nitrógeno
PSA	Área Superficial Polar
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN 13C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
RMN 1H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SAR	Relación de Actividad-Estructura
T.a	Temperatura ambiente
ter-BuLi	Terbutil Litio
THF	Tetrahidrofurano
TMP	Trimetoprima

**Contenido**

1. Introducción.....	3
2. Antecedentes.....	4
2.1 Importancia biológica de <u>Helicobacter pylori</u> .....	4
2.2 Morfología de <u>Helicobacter pylori</u> .....	4
2.3 Transmisión de <u>H. pylori</u> .....	5
2.4 Estrategias para erradicar las enfermedades causadas por <u>H. pylori</u> .....	6
2.4.1 Modificaciones estructurales de antibióticos en el tratamiento contra <u>H. pylori</u> .....	8
2.5 Levofloxacino.....	9
2.5.1 Síntesis total del Levofloxacino.....	10
2.5.2 Síntesis de análogos de Levofloxacino con potencial actividad antibacteriana.....	12
2.5.2.1 Modificación estructural de Levofloxacino en el grupo carboxílico.....	13
2.5.2.2 Análogos de Levofloxacino no fluorados.....	15
2.6 Importancia estructural, los heterociclos en los antibióticos.....	17
2.6.1 Tiazol.....	18
2.6.2 Benzotiazol.....	19
2.7 Esterificación.....	20
3. Hipótesis.....	25

4. Objetivos.....	26
4.1 Objetivo General.....	26
4.2 Objetivos Específicos.....	27
5. Resultados y Discusión.....	28
5.1 Análisis ADME para los compuestos obtenidos.....	28
5.1.2 Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de los compuestos de interés y Levofloxacino.....	29
5.2 Análisis retrosintético.....	31
5.3 Síntesis de alcoholes primarios.....	32
5.4 Esterificación de Levofloxacino.....	36
5.4.1 Síntesis de Yoduro de 2-cloro-1-metilpiridina.....	36
5.4.2 Síntesis de moléculas de interés.....	38
5.4.2.1 Mecanismo de reacción.....	39
5.4.3 Purificación de compuestos.....	41
5.4.4 Análisis espectroscópico.....	42
5.5 Tabla 3. Productos obtenidos.....	49
6. Parte Experimental.....	50
7. Conclusiones.....	56
8. Perspectivas.....	57

## **1.Introducción**

La resistencia de las bacterias patógenas como *Helicobacter pylori* hacia los antibióticos actualmente comercializados es uno de los temas principales en cuestión de salud mundial; las estadísticas colocan a las enfermedades infecciosas como una de las principales causas de muerte anual a nivel mundial y se estima que para el 2050 llegara a una cifra total de 10 millones, lo que plantea un desafío para la creación de nuevos medicamentos para el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Uno de los principales retos que enfrentan hoy en día los científicos es el desarrollo de entidades químicas que sean estructuralmente distintas a los compuestos clínicamente establecidos, o bien, modificar la estructura base con el fin de aumentar su eficacia, obteniendo así agentes antimicrobianos más potentes y novedosos.<sup>1</sup>

En este trabajo, se plantea la modificación estructural de un agente antibacteriano con el fin de poder penetrar con mayor eficacia en el sitio de acción del fármaco e interactuar con los objetivos moleculares dentro de la bacteria.

Por lo cual se plantea que la introducción de un fragmento químico diferente a la estructura base del fármaco, incrementará la posibilidad de potenciar la actividad y selectividad del agente antibacteriano.

Dichas entidades químicas son heterociclos aromáticos que presentan actividades biológicas por si solas, por lo cual se espera un aumento en la actividad del fármaco (Levofloxacino). Estos compuestos son el Benzotiazol y Tiazol.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Singh, M.; Singh, S.; Gangwar, M.; Gopal, N.; Singh, S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 19013.

<sup>2</sup> Mu, C.; Prosser, K.; Harrypersad, S.; MacNeil, G.; Panchmatia, R.; Thompson, J.; Sinha, S.; Warren, J.; Walsby, C. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 15247.

## **2. Antecedentes.**

### **2.1 Importancia biológica de Helicobacter pylori.**

H. pylori es una bacteria responsable de las principales infecciones estomacales en más de la mitad de la población mundial, debido a su capacidad para persistir y establecer una infección crónica, hasta una quinta parte de las infecciones por H. pylori a largo plazo pueden causar gastritis y úlceras pépticas y duodenales, mientras que entre 1 y 2% puede convertirse en cáncer gástrico. Como se sabe, el estómago no es un órgano estéril y se estima que es compatible con una comunidad de hasta 200 especies bacterianas. Sin embargo, cuando está presente H. pylori, generalmente es numéricamente dominante y es fácilmente visible en las secciones del tejido de biopsia gástrica como organismos que cubren las células epiteliales gástricas y el moco circundante.

En los niños, los síntomas clínicos de la infección por H. pylori son inespecíficos y poco expresados debido a su corta edad. En consecuencia, es difícil decidir qué niños deben someterse a las pruebas de esta bacteria. Cuando se detecta infección, la decisión de administrar terapia de erradicación o no, también es difícil.

Aunque las terapias antimicrobianas para combatir las infecciones por H. pylori han tenido éxito, la resistencia a los antibióticos y las altas tasas de reinfección dan como resultado una tasa de fracaso del tratamiento general.<sup>3</sup>

### **2.2. Morfología de Helicobacter pylori.**

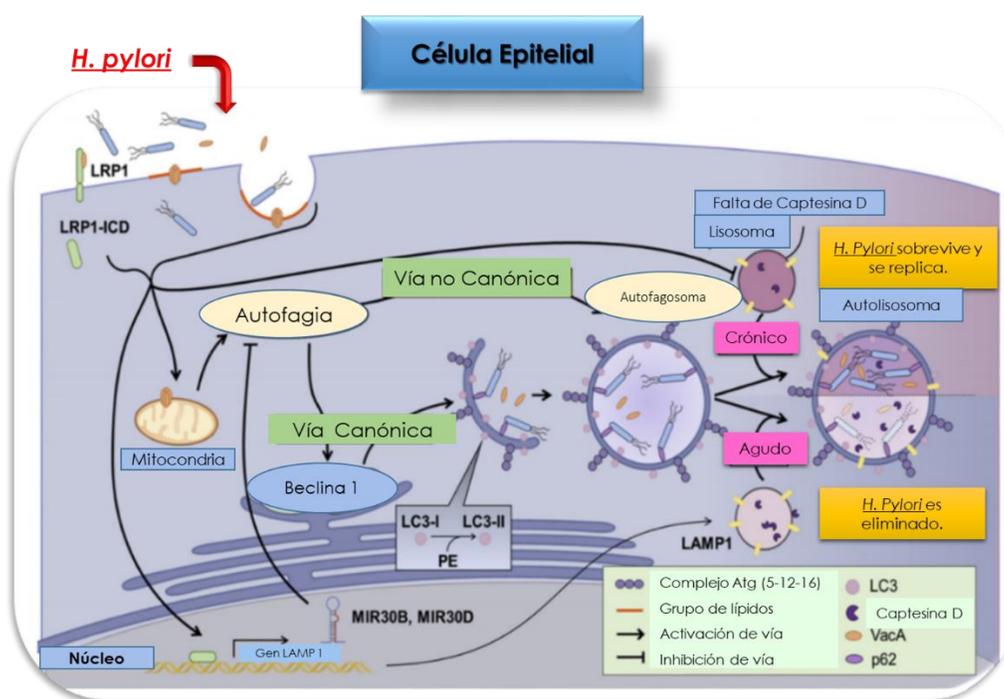
H. pylori es un patógeno microaerófilo, Gram-negativo, helicoidal, muy móvil, no fermentador, no oxidante, que mide de 2.5 a 4 micras de longitud por 0.5 a 1 micra de ancho, con un mechón de flagelos en uno de sus extremos que le dan gran movilidad; la forma espiral es más evidente cuando se le identifica en las biopsias, pero cuando se le identifica en los cultivos la morfología es más recta y se aprecian

---

<sup>3</sup> Tian, G.; Qin, C.; Liu, Z.; Shen, D.; Zou, X.; Fu, J.; Hu, J.; Seeberger, P.; Yin, J. *Chem. Commun.* **2019**, 5.

bacterias que han perdido sus flagelos; además, se han descrito formas redondas como cocos.

Como bacteria *Gram*-negativa, comparte características estructurales con el resto de este grupo, como son la presencia de una membrana plasmática y una membrana externa; como hecho importante, la vaina de sus flagelos tiene una estructura lipídica exactamente igual a la de la membrana externa, con la misión de proteger a los flagelos de la degradación del ácido. (Figura 1).



**Figura 1.** Morfología de la bacteria, *H. pylori*, y mecanismo de introducción a las células epiteliales de la mucosa gástrica. <sup>4</sup>

### 2.3 Transmisión de *H. pylori*.

Por lo general, se transmite por vía oral dentro de las familias durante la infancia y puede persistir durante décadas en su nicho preferido, la mucosa gástrica. De hecho, *H. pylori* solo puede sobrevivir durante minutos en el estómago por lo cual

<sup>4</sup> Sit, W.; Chen, Y.; Chen, Y.; Lai, C.; Wang, W.; *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2020, 101, 5.

debe migrar rápidamente a la superficie epitelial gástrica, ya que a pH ácido, las mucinas gástricas forman un gel que atrapa eficazmente a las bacterias, pero la producción de iones de amonio catalizada por la ureasa bacteriana eleva el pH a casi neutro y el gel mucoso pasa a una solución menos viscosa, donde *H. pylori* puede moverse fácilmente. De tal manera que la infección inicia con la producción de amoníaco dependiente de ureasa, la cual aumenta localmente el pH, lo que promueve la supervivencia de la bacteria y solubiliza el gel mucoso para facilitar la motilidad bacteriana. La quimiotaxis (impulsada por el pH) promueven la motilidad flagelar lejos de la superficie ácida del estómago hacia el nicho preferido de *H. pylori*, que son las células epiteliales gástricas.<sup>5</sup>

#### **2.4 Estrategias para erradicar las enfermedades causadas por *H. pylori*.**

Uno de los tratamientos tradicionales utilizado para eliminar el microorganismo es una combinación de Subcitrato de Bismuto Coloidal (éste fármaco ha demostrado tener una Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) baja en comparación a otros fármacos de la misma familia, como lo son: Subsalicilato de bismuto, subnitrito de bismuto y citrato bismuto de ranitidina), tetraciclina, amoxicilina y metronidazol. Pero los resultados con esta combinación no han sido del todo satisfactorios. Se ha informado que un inhibidor de la bomba de protones (IBP), como Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol y Rabeprazol, son útiles en combinación con antibióticos en el cuadro de infección causado por *H. pylori*, debido a un aumento del pH gástrico y posiblemente a algún efecto sinérgico sobre tal microorganismo, (**Figura 2**).<sup>6</sup>

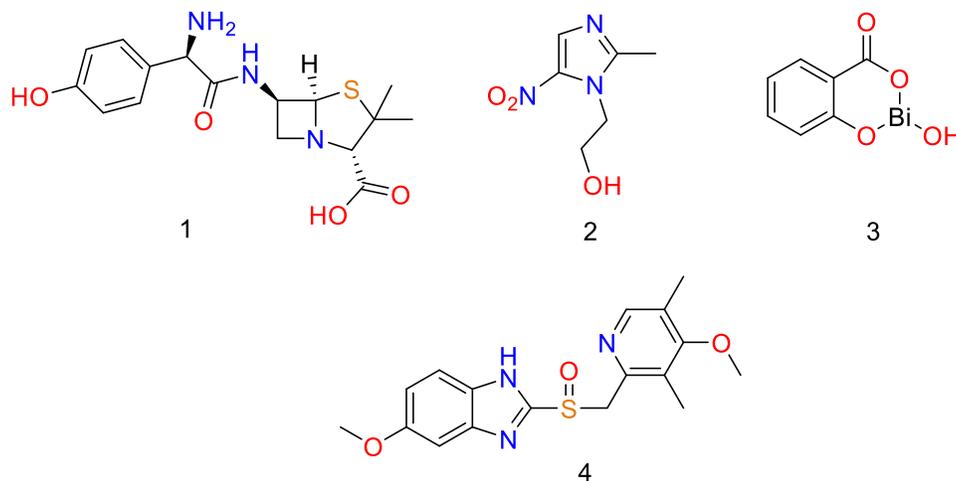
La combinación de Claritromicina con Metronidazol, es una estrategia conocida, pero su impacto en el éxito de los regímenes de erradicación es limitado, por lo tanto si la resistencia a estos antibióticos es mayor al 5%, no es recomendable prescribirlo. Para superar estos problemas, algunos médicos prefieren recetar un tratamiento con Levofloxacino en lugar de Claritromicina, así el uso de quinolonas

---

<sup>5</sup> Salama, N.; Hartung, M.; Müller, A. *Nature*. **2013**, *11*, 385.

<sup>6</sup> Alarcón, T.; Domingo, D.; Sánchez, I.; Díaz, F.; López, M.; *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **1996**, *15*, 937.

proporciona una alternativa para erradicar las infecciones causadas por esta bacteria. Lamentablemente, las tasas de resistencia a las quinolonas también han alcanzado cifras preocupantes.<sup>7</sup>



**Figura 2.** Medicamentos utilizados en el tratamiento para *H. pylori*. 1) Amoxicilina, 2) Metronidazol, 3) Subcitrato de Bismuto Coloidal y 4) Omeprazol.

Así mismo, en los últimos 10 años, la eficacia de medicamentos como Metronidazol, Claritromicina, Tetraciclina y Amoxicilina ha disminuido a niveles inaceptables, debido al aumento de la resistencia bacteriana, provocado por el uso excesivo y erróneo de antibióticos que ha contribuido a dicha resistencia antimicrobiana.<sup>8</sup>

Otra estrategia es la adición de un agente defensivo de la mucosa gástrica como el Sucralfato, al tratamiento contra *H. pylori*, el Lansoprazol y un antibiótico como la Amoxicilina, cabe mencionar que estos agentes no proporcionaron un efecto aditivo significativo en la triple combinación ya mencionada.<sup>9</sup>

<sup>7</sup> Branquinho, D.; Almeida, N.; Gregório, C.; Pina, J.; Casela, A.; Donato, M.; Tomé, L. *BMC Gastroenterology*. **2017**, *17*.

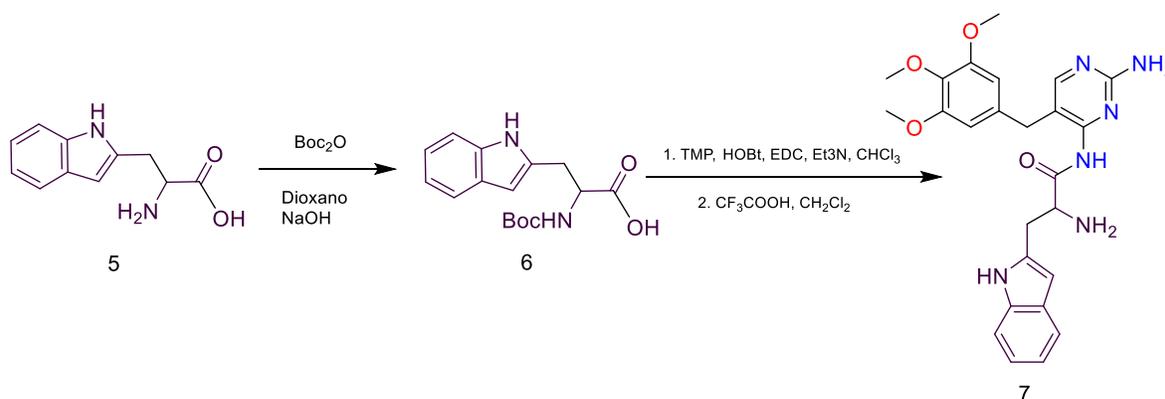
<sup>8</sup> McMahon, B.; Hennessy, T.; Bensler, J.; Bruden, D.; Parkinson, A.; Morris, J.; Reasonover, A.; Hurlburt, D.; Bruce, M.; Sacco, F.; Butler, J. *Annals of Internal Medicine*. **2003**, *139*, 463.

<sup>9</sup> Kato, M.; Hokari, K.; Kagaya, H.; Takeda, H.; Sugiyama, T.; Asaka, M.; *Curr. Pharm*. **2000**, *6*,1575.

### 2.4.1 Modificaciones estructurales de antibióticos en el tratamiento contra *H. pylori*.

Uno de los informes principales sobre las causas del fracaso de algunos antibióticos es la poca penetración sobre la pared celular, por lo que gran parte del interés científico se centra en mejorar estructuralmente moléculas con potencial biológico capaces de contrarrestar dicha problemática. Algunas de las muchas iniciativas pueden ser: la conjugación de enlaces peptídicos o enlaces tipos éster con núcleos biológicamente activos que muestren estabilidad, esto lleva a una mejora en la selectividad, permeabilidad, solubilidad y toxicidad. Además de que los valores de log P se incrementan en cierta medida por la formación de estos enlaces en los fármacos.

Uno de los primeros ejemplos de modificación estructural es la que fue lograda mediante la adición de algunos aminoácidos naturales a Trimetoprima (TMP), mediante la formación de enlaces peptídicos, que dio como resultado una mayor potencia bactericida (Compuesto **7**, **Figura 3**).



**Figura 3.** Estructura de TMP unida al aminoácido, triptófano (5).

Otro ejemplo de modificación estructural se llevó a cabo en el Metronidazol, el cual pertenece a la clase de antibióticos nitroimidazol y se usa para tratar una amplia variedad de infecciones y enfermedades bacterianas, una de ellas, es la infección causada por *H. pylori*. Este fármaco fue acoplado también a triptófano (5) (**Figura 4**). Debido al anillo de indol, la estructura final tiene propiedades polares y lipofílicas,

por lo tanto, interactúa con la bicapa hidrofóbica y con los grupos de cabeza polar a través de la función amina.<sup>10</sup>

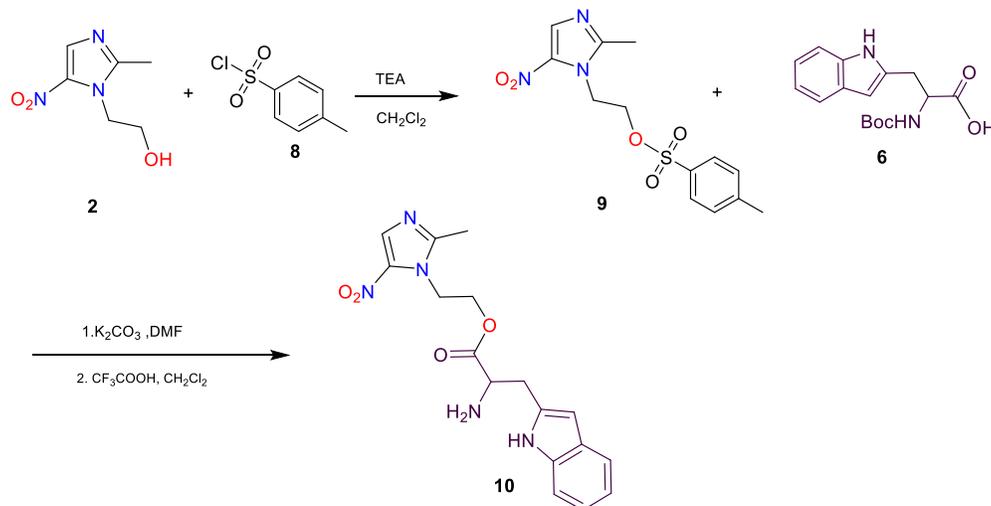


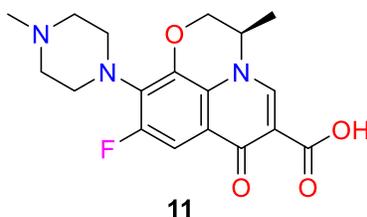
Figura 4. Metronidazol acoplado al triptófano.

## 2.5 Levofloxacinó

Este antibiótico pertenece a la familia de las fluoroquinolonas, tienen un papel central en el tratamiento de muchas infecciones bacterianas, debido a que es de amplio espectro, se difunde a través de la pared celular bacteriana y actúa inhibiendo la topoisomerasa IV, topoisomerasa II (DNA girasa), una enzima requerida para la replicación del DNA, la transcripción del RNA y la reparación del DNA bacteriano. La inhibición de la actividad de la DNA girasa conduce al bloqueo del crecimiento de células bacterianas.<sup>11</sup>

<sup>10</sup> Ullah, A.; Iftikhar, F.; Arfan, M.; Tayyaba, S.; Kazmi, B.; Naveed, M.; Haq, I.; Ayaz, M.; Farooq, S.; Rashid, U.; *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *145*,140.

<sup>11</sup> Sultana, N.; Arayne, M.; Shakeb, S.; Mesaik, M.; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 2294.



**Figura 5.** Estructura química del Levofloxacin

### 2.5.1 Síntesis total del Levofloxacin

La estructura química del Levofloxacin está compuesta por un bloque de benzoxacina (**Figura 6**), la cual es una clase importante de compuestos heterocíclicos de importancia biológica y farmacológica.

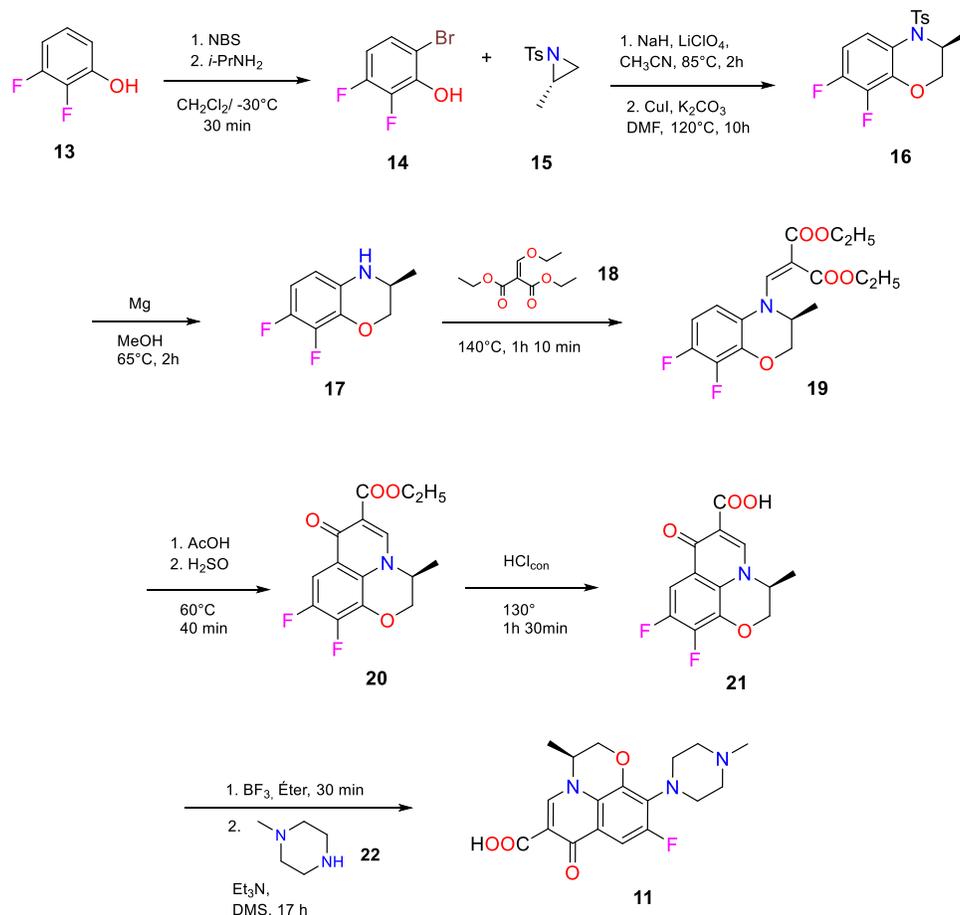


**Figura 6.** Estructura química general de benzoxacina

Uno de los derivados más importantes de la benzoxacina, es el Levofloxacin. En el **esquema 1** se muestra la ruta sintética de dicho agente antibacteriano, el cual da inicio con el 2,3-difluorofenol, llevando una bromación selectiva en la posición *orto* al grupo hidroxilo con *N*-bromosuccinimida (NBS), dando lugar a **14**, a éste se le hace reaccionar con 1-metil-*N*-tosilaziridina **15** mediante una apertura de anillo estereoselectiva seguida de un acoplamiento C-N promovido por CuI, para formar el precursor de Levofloxacin **16**, a este compuesto se le remueve el grupo tosilo, utilizando magnesio metálico y MeOH como disolvente para la formación de la benzoxacina difluorada **17**, a la cual se le adiciona dietil etoximetilenmalonato **18**, para llevar a cabo la funcionalización en el átomo de nitrógeno y la formación del producto más estable la enamina **19**, a éste producto se le somete a una serie de reacciones en condiciones ácidas para obtener **21**, el último paso consiste en una

sustitución nucleofílica aromática con trifluoruro de boro y *N*-metilpiperazina **22**.<sup>12,13,</sup>

14



**Esquema 1.** Se muestra la ruta sintética para Levofloxacin.

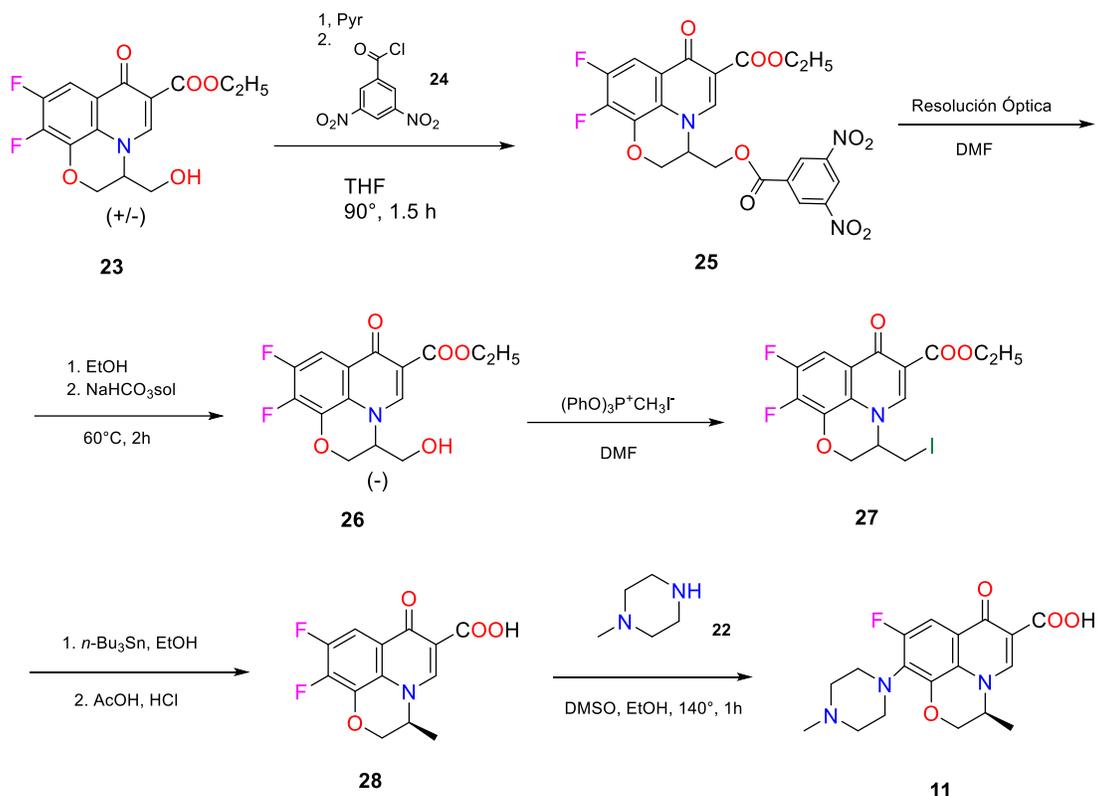
Otra estrategia para sintetizar al Levofloxacin, se muestra en el **Esquema 2**, el cual da inicio con el precursor racémico **23** utilizando piridina como base, que nos permitirá tener una mejor condición nucleofílica en el alcohol primario y así realizar con mayor eficiencia un ataque nucleofílico al cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo, dando lugar al compuesto **25**, a éste compuesto se le realizó el procedimiento de resolución óptica para obtener de manera selectiva solo el enantiómero requerido, éste será sometido a condiciones de hidrólisis obteniendo el compuesto **26**, similar

<sup>12</sup> Mal, A.; Wani, I.; Goswami, G.; Ghorai, M.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7907-7911.

<sup>13</sup> Hayakawa, I.; Atarashi, S.; Imamura, M.; Yokohama, S.; Higashihashi, N.; Sakano, K.; Ohshima, M. *U.S. Patent.* **1986**, *5*, 53.

<sup>14</sup> López, M.; Busto, E.; Gotor, V.; Fernández, V.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3815.

al compuesto **20** (**Esquema 1**), el grupo hidroxilo del compuesto **26**, participará en un intercambio por yodo mediante la adición de yoduro de (metil)trifenilfosfonio, después se realiza una reducción con hidruro de *n*-tributilestaño y la hidrólisis del grupo éster, para finalizar la ruta sintética se hace reaccionar al compuesto **28** con *N*-metilpiperazina, para obtener el compuesto de interés **11**.<sup>13</sup>



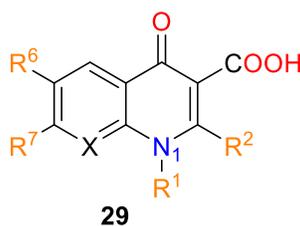
**Esquema 2.** Ruta sintética de Levofloxacin.

## 2.5.2 Síntesis de análogos de Levofloxacin con potencial actividad antibacteriana.

En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo para la síntesis de nuevas quinolonas que presenten una mayor actividad antibacteriana. Las modificaciones

<sup>13</sup> Hayakawa, I.; Atarashi, S.; Imamura, M.; Yokohama, S.; Higashihashi, N.; Sakano, K.; Ohshima, M. *U.S. Patent*. **1986**, *5*, 53.

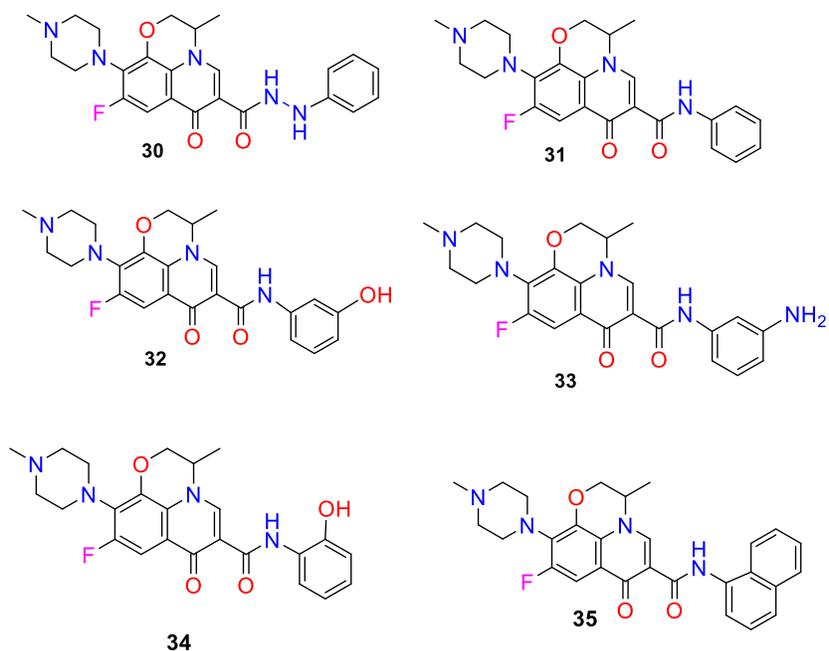
estructurales se han estudiado en todas las posiciones del núcleo de quinolona, excepto en el grupo 4-oxo (**Figura 7**), y han conducido con éxito al descubrimiento de potentes agentes antimicrobianos. La mayor parte de la investigación antibacteriana de la quinolona se ha centrado en la funcionalización en la posición del carbono siete (C-7). La relación de actividad-estructura (SAR) revela que el sustituyente en la posición C-7 es el sitio ideal para el cambio químico y es un área que determina la potencia del posible agente antimicrobiano. <sup>11</sup>



**Figura 7.** Estructura química general de quinolona.

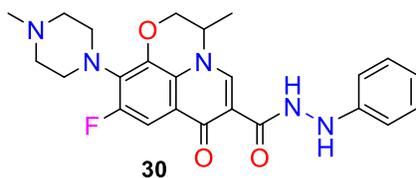
#### 2.5.2.1. Modificación estructural de Levofloxacino en el grupo carboxílico.

Se estudió la formación de un agente antibacteriano de azafluoroquinolona de amplio espectro, al introducir una nueva funcionalidad en el grupo carboxílico de esta molécula. En este estudio, el carbono del grupo carboxílico se esterificó y luego fue sometido a un ataque nucleofílico por varias aminas aromáticas (**Esquema 3**) fenilhidrazina, anilina, 3-aminofenol, fenilendiamina, *o*-aminofenol, 2-naftilamina. Las condiciones utilizadas para sintetizar los compuestos: **30**, **31**, **32**, **33**, **34** y **35**, fueron la adición de ácido sulfúrico concentrado, disuelto en metanol (MeOH), posteriormente se sometieron a reflujo y finalmente, se adiciona la amina, disuelta también en MeOH.



**Esquema 3.** Se muestra los derivados de Levofloxacino con aminas aromáticas

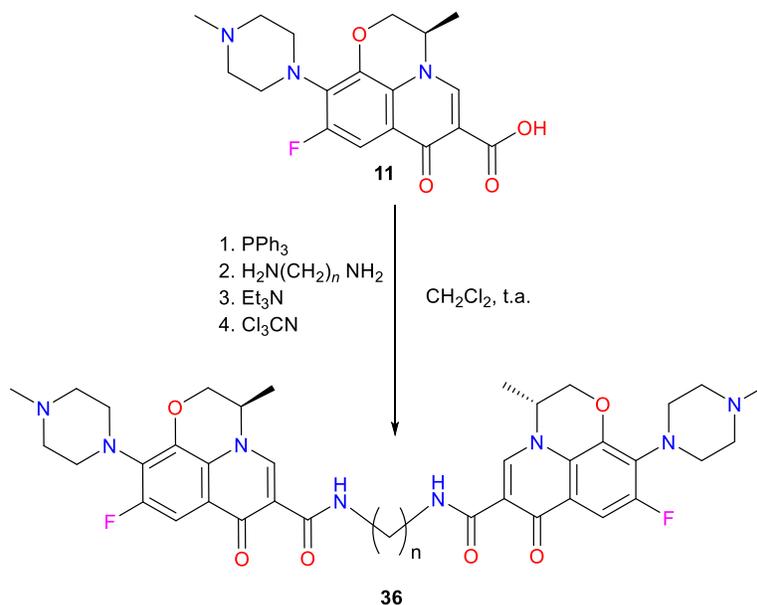
La evaluación biológica de los derivados de Levofloxacino antes mencionados en los cuales se incorporó un anillo y la formación de un enlace amida presentó un incremento en la actividad del fármaco ya conocido. Siendo el derivado de fenilhidrazina, quien potencializo en mayor medida la actividad del Levofloxacino.<sup>16</sup>



**Figura 8.** Estructura funcionalizada del Levofloxacino con fenilhidrazina (compuesto 30)

<sup>16</sup> Sultana, N.; Arayne, M.; Shakeb, S.; Mesaik, M.; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, 30, 2294

Malet-Martino y colaboradores en el 2011, llevaron a cabo la modificación de Levofloxacin utilizando aminas alquílicas conduciendo a derivados bis-levofloxacin separados por una cadena alquílica de 6, 9 y 12 carbonos, lo cual condujo a compuestos con actividades biológicas en cepas de bacterias *Gram*-positivas y *Gram*-negativas.



**Esquema 4.** Síntesis de dímeros de Levofloxacin, acoplados a N-aquilcarboxamida. Teniendo compuesto con R= **37** (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>, **38** (CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub> y **39** (CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>.

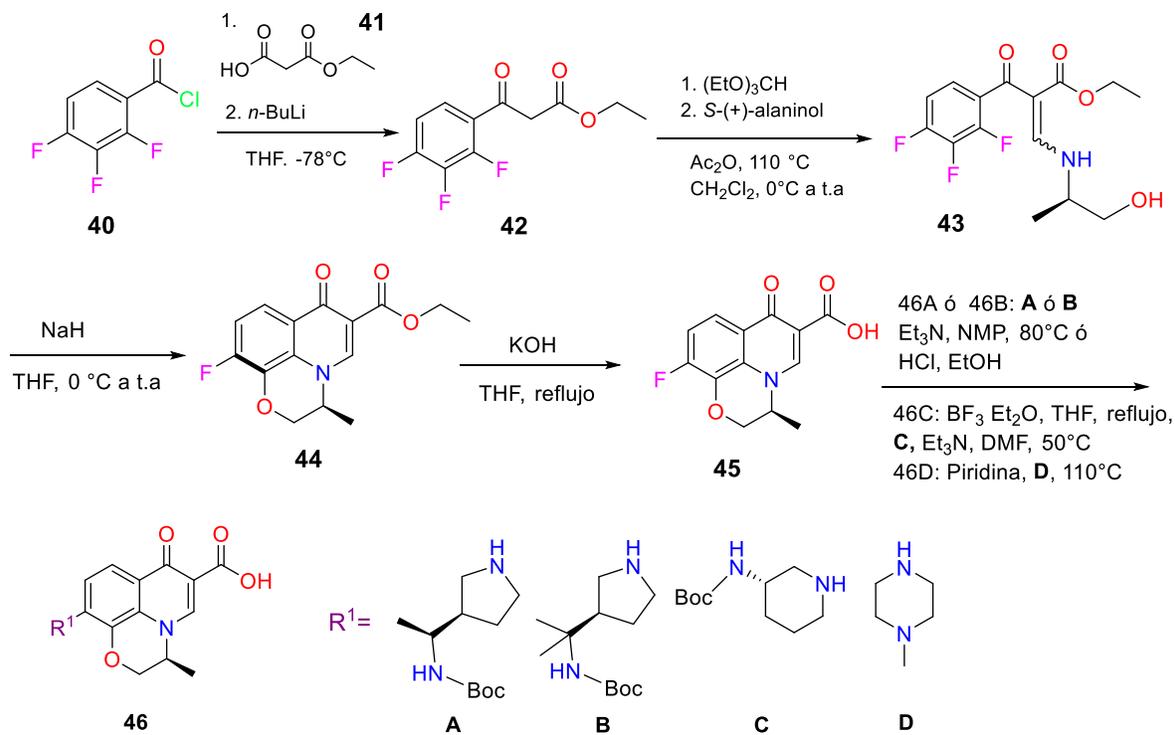
Los compuestos mostrados en el **esquema 4**, tienen una CI<sub>50</sub> eficiente contra bacterias tales como: *S. aureus* y *E. coli*.<sup>17</sup>

### 2.5.2.2. Análogos de Levofloxacin no fluorados.

En la exploración de quinolonas no fluoradas, se han preparado una serie de análogos de Levofloxacin con un hidrógeno en la posición seis de la estructura de

<sup>17</sup> Azéma, J.; Guidetti, B.; Korolyov, A.; Kiss, R.; Roques, C.; Constant, P.; Daffé, M.; Malet-Martino, M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 6025.

quinolona. Estos análogos se funcionalizaron con pirrolidinas sustituidas, 3-aminopiperidina y metilpiperazina, como se muestra en el **Esquema 5**.



**Esquema 5.** Síntesis de análogos no fluorados de levofloxacin.

La evaluación biológica de estos compuestos se realizó mediante ensayos estándar de concentración mínima inhibitoria (MIC) y determinaciones de inhibición de DNA girasa, con bacterias *Gram*-positivas y *Gram*-negativas.

Las nuevas quinolonas no fluoradas (**Figura 9**), que contiene a la pirrolidina **46A** y **46B** presentaron una buena potencia antibacteriana en relación con Levofloxacin, así mismo con los valores de inhibición de la DNA girasa.<sup>18</sup>

<sup>18</sup> Gray, J.; Almstead, J.; Gallagher, C.; Hu, X.; Kim, N.; Taylor, C.; Twinem, T.; Wallace, C.; Ledoussal, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2373.

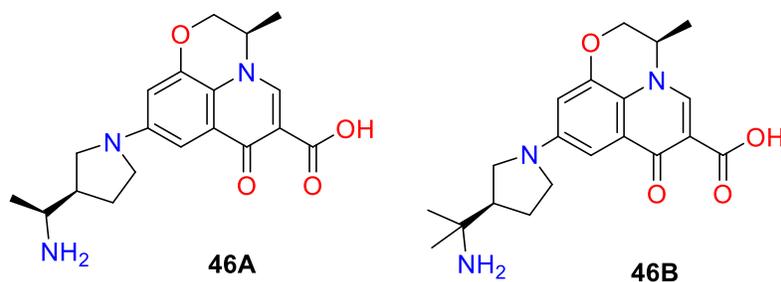


Figura 9. Quinolonas fusionadas a pirrolidinas: 46A y 46B

## 2.6 Importancia estructural, los heterociclos en los antibióticos.

Los antibióticos mencionados anteriormente, poseen al menos un átomo de nitrógeno integrado en un ciclo, se sabe que gran parte de la actividad biológica de estos fármacos es responsabilidad de dichas entidades químicas. Hoy en día existen aproximadamente 640 productos farmacéuticos que contienen un heterociclo con al menos un átomo de nitrógeno; piperidina, piridina, piperazina,  $\beta$ -lactama, pirrolidina, tiazol, imidazol y benzotiazol por mencionar algunos. Si hablamos de los anillos de cinco miembros más prevalentes en dichos productos, destaca el anillo de tiazol e imidazol; estos se encuentran en el segundo lugar de los heterociclos más utilizados en productos farmacéuticos, el primer lugar lo tienen los heterociclos de seis miembros, es importante destacar que estos heterociclos de cinco miembros se encuentran en un total de 101 fármacos. Por otra parte, cabe destacar que los anillos aromáticos son componentes estructurales comunes de muchos productos farmacéuticos aprobados por la FDA, debido a que proporcionan hidrofobicidad a la molécula.<sup>19</sup>

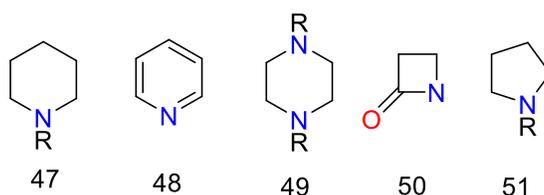
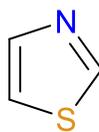


Figura 10. Ejemplos de núcleos biológicamente activos.

<sup>19</sup> Vitaku, E.; Smith, D.; Njardarson, J. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.

### 2.6.1 Tiazol.

Es uno de los heterociclos de cinco miembros más importantes en la industria farmacéutica que contiene nitrógeno y azufre (**Figura 11**). Este es uno de los farmacóforos más importantes y prometedores en la investigación de la química médica, ya que hay varios medicamentos y compuestos biológicamente activos que contienen estas entidades químicas y son utilizados para tratar varios objetivos terapéuticos.

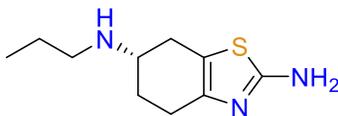


52

**Figura 11.** Estructura química del tiazol.

Se ha observado que los compuestos heterocíclicos que contienen tiazol son potentes inhibidores de la DNA girasa bacteriana. Por otro lado, también se sabe que el anillo de tiazol, se encuentra en al menos el 67% de la familia de los  $\beta$ -lactámicos.

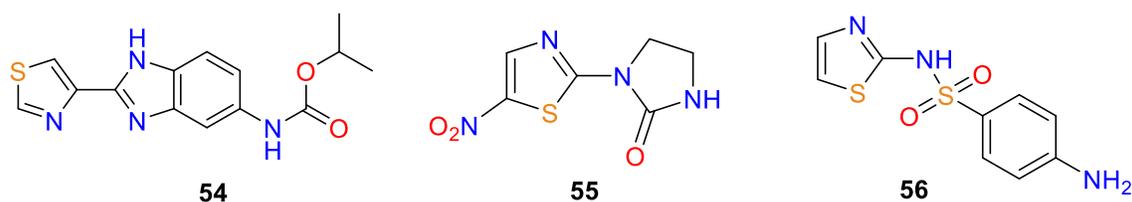
Cada medicamento que incorpora tiazol contiene un sustituyente en la posición dos (C-2) del heterociclo y la mayoría también está con un sustituyente adicional en la posición cuatro (C4). Si bien no existe un solo fármaco de tiazol monosustituido aprobado, actualmente el Pramipexol, es el único fármaco de tiazol trisustituido aprobado.



53

**Figura 12.** Estructura química de Pramipexol

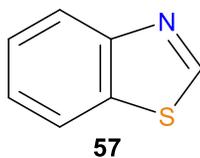
La molécula de tiazol ocupa una atención importante entre varios anillos heterocíclicos de cinco miembros debido a sus propiedades biológicas y quimioterapéuticas únicas. Asimismo, los derivados de tiazol son útiles para el tratamiento de muchas enfermedades como la hipertensión, alergias, esquizofrenia, infecciones por VIH o microbianas, cancerígenas, tumorales, diabéticas, enfermedades convulsivas y depresivas. Muchos de los medicamentos que contienen el anillo de tiazol en su estructura se utilizan en gran medida en el mercado farmacéutico, como Combendazol, Niridazol, Bleomicina, Sulfatiazol, Ritonavir (un potente inhibidor de la proteasa del VIH) y Vitamina B1 (**Figura 13**).<sup>20,21</sup>



**Figura 13.** Ejemplos de fármacos que contienen un anillo de tiazol. **54)** Combendazol. **55)** Niridazol y **56)** Sulfatiazol.

### 2.6.2 Benzotiazol.

Es un sistema bicíclico, es decir, consta de un anillo de tiazol fusionado con benceno.<sup>22</sup>



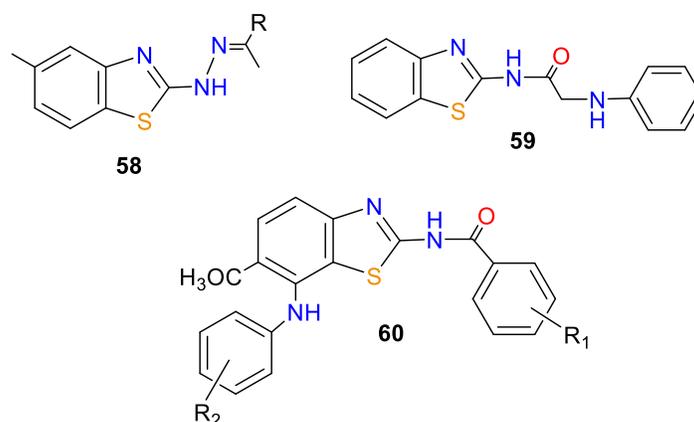
**Figura 14.** Estructura química del benzotiazol.

<sup>20</sup> Sroor, F.; Abdelmoniem, A.; Abdelhamid, I.; *ChemistrySelect*. **2019**, *4*, 10113.

<sup>21</sup> Toche, R.; Deshmukh, S.; *IJCPS* **2018**, *7*, 66.

<sup>22</sup> Kittur, S.; Venkatesh; Joshi, H. *IAJPS* **2018**, *5*, 130.

El benzotiazol tiene gran importancia en la química medicinal, debido a que otorga a los compuestos que lo contienen actividades biológicas potentes y significativas. Hasta la fecha, se han informado diversas aplicaciones a esta clase de compuestos, como antitumorales, antipalúdicas, anticonvulsivas, antihelmínticas, analgésicas, antiinflamatorias, antibacterianas y antifúngicas.<sup>23</sup> La importancia médica en estos compuestos se debe a la sustitución que presentan en la posición dos (C-2) del carbono del benzotiazol. En las actividades biológicas informadas de los derivados de benzotiazol, se encontró que el cambio de la estructura del grupo sustituyente en el C-2 comúnmente resulta en un cambio en dicha actividad biológica.<sup>24</sup>



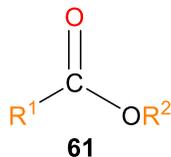
**Figura 15.** Derivados de benzotiazol con actividad biológica. 58) Siendo R= 2-fluoroacetofenona o 4-fluoroacetofenona, 60) R<sub>1,2</sub>= NO<sub>2</sub>.

## 2.7 Esterificación.

En los estudios mencionados anteriormente, se ha examinado que la formación de enlaces tipo éster es de suma importancia para conseguir dichos acoplamientos, por lo que es interesante, recalcar los distintos métodos que existen hoy en día. Si bien los ésteres son derivados funcionales de los ácidos carboxílicos, estos derivados son compuestos, en donde el grupo OH del carboxilo es reemplazado por un grupo OR', donde R puede ser un grupo alquilo o arilo.

<sup>23</sup> Gupta, A.; *Asian J Pharm Clin Res.* **2018**, *11*, 416.

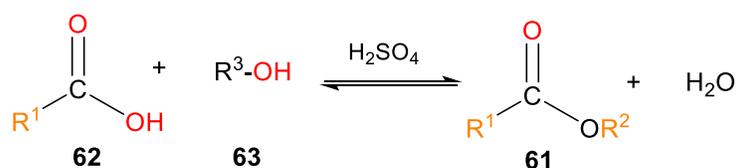
<sup>24</sup> Gupta, A.; *AJPP* **2018**, *4*, 522.



**Figura 16.** Formula general de los ésteres.

Como característica común los ácidos carboxílicos sufren reacciones de sustitución nucleofílica. El carbono del grupo carboxilo es muy susceptible al ataque nucleofílico debido a factores electrónicos y estéricos. La sustitución nucleofílica del ácido procede en dos etapas, la primera etapa; consiste en una adición nucleofílica, es decir, la formación del intermediario tetraédrico, favorecida por la atracción de electrones, lo que estabiliza la carga negativa en desarrollo. La segunda etapa es eliminación nucleofílica, la cual depende de la basicidad del grupo saliente.

La reacción de esterificación que forman los ácidos carboxílicos es una de las reacciones más importantes y fundamentales en la síntesis orgánica, dada esta importancia, se han desarrollado numerosos métodos para obtenerlos. El más común es el calentamiento de una mezcla de alcohol y del ácido correspondiente con ácido sulfúrico, (esterificación Fischer). El ácido sulfúrico funciona en este caso, tanto como catalizador como sustancia higroscópica que absorbe el agua formada en la reacción.<sup>25</sup>

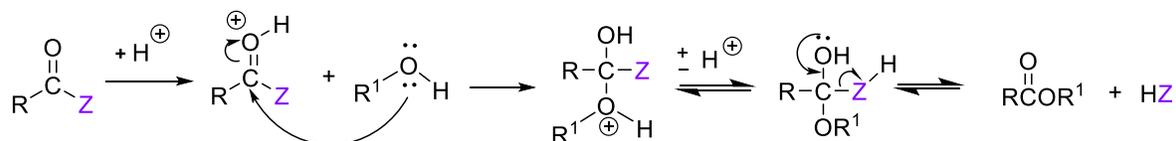


**Esquema 6.** Reacción de Fischer.

La síntesis de ésteres a partir del ácido carboxílico correspondiente tiene varios caminos que a continuación se explicaran de forma general. El primer método, es el ataque nucleofílico en el átomo de carbono del grupo carboxílico del ácido carboxílico por un derivado de alcohol (**Esquema 7**).

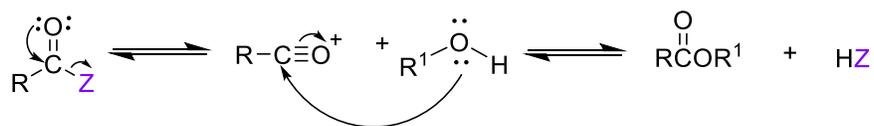
<sup>25</sup> Morrison, R. T. (1990). Química orgánica. Estados Unidos: Addison Wesley Iberoamericana.

Se realiza a una velocidad razonable solo en presencia de catalizadores ácidos y, por lo tanto, generalmente se encuentran problemas en la esterificación de compuestos sensibles al ácido utilizado como catalizador. Además, esta reacción es reversible, teniendo una constante de equilibrio desfavorable. Por lo tanto, con frecuencia es necesario eliminar el agua y/o usar un gran exceso de alcohol para lograr rendimientos razonables de producto.



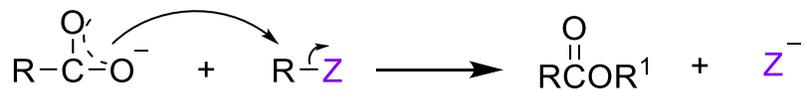
**Esquema 7.** Se muestra la reacción de esterificación, siendo  $Z = OH$ .

Formar una especie más reactiva que el mismo ácido carboxílico, sería otro camino, por ejemplo, el cloruro de ácido, (**Esquema 8**), esto supera los problemas asociados con la reversibilidad. Sin embargo, éste método suelen ser bastante agresivo para los reactivos y pueden producirse reacciones secundarias. La formación de cetenas proporciona un ejemplo. Además, si observamos, éstos métodos requieren una etapa sintética adicional para la conversión de ácidos carboxílicos en ésteres.



**Esquema 8.** Se muestra la reacción de esterificación, siendo  $Z = Cl$

Estos métodos de esterificación basados en la alquilación del grupo carboxilo de un ácido carboxílico no sufren problemas asociados con la reversibilidad (**Esquema 9**). Esta esterificación aplica a los ácidos carboxílicos con impedimento estérico ya que no está involucrado un intermediario tetraédrico. Los ejemplos de este enfoque incluyen la alquilación de sales de carboxilato con haluros de alquilo, dialquil sulfatos, alquil clorosulfitos, alquil fosfatos y sales de amonio cuaternario en triamida hexametilfosfórica (HMPT). Sin embargo, este método está sujeto a limitaciones. Por ejemplo, en muchos casos los reactivos o los solventes son tóxicos o cancerígenos, por mencionar algunos ejemplos.

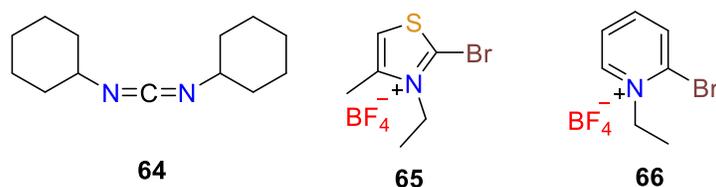


**Esquema 9.** Esterificación a partir del anión carboxilato.

Otra metodología es la utilización de sales de trialquiloxonio para la alquilación del grupo carboxilo de ácidos carboxílicos que proporcionaría un método de esterificación, suave y que no requeriría el uso de materiales peligrosos. Aunque se ha demostrado previamente que las sales de trialquiloxonio son capaces de esterificar, se debe emplear un gran exceso de sal de oxonio como resultado de la descomposición rápida, lo cual es una desventaja para dicho tratamiento.<sup>26</sup>

También se ha informado la preparación de ésteres por las reacciones equimolares de ácidos carboxílicos y alcoholes, mediante el uso de agentes de acoplamiento o reactivos de condensación, por ejemplo: cloruro de toluenosulfonilo, anhídrido trifluoroacético, éster de polifosfato, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (**64**) o bisulfato de grafito. En estas reacciones, generalmente se emplean 2 a 15 cantidades molares del reactivo de condensación para completar la esterificación.

Otros agentes de acoplamiento que demostraron efectividad para el acoplamiento o formación de ésteres son: el tetrafluoroborato de 2-bromo-3-etil-4-metiltiazolio (**65**) (BEMT), el tetrafluoroborato 2-bromo-1-etil piridinio (**66**) (BEP) con alta velocidad de reacción, baja epimerización y excelentes rendimientos en presencia de HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol), sin embargo, este último reactivo es muy costoso e inadecuado en la síntesis a gran escala **Figura 17**.



**Figura 17.** Estructuras químicas de algunos agentes de acoplamiento.

<sup>26</sup> Raber, D.; Gariano, P.; Brod, A.; Gariano, A.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1149.

Hoy en día el reactivo Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio) **Figura 18**, es uno de los reactivos más eficientes para la activación de los ácidos carboxílicos, este reactivo se ha utilizado para transformar ácidos carboxílicos en ésteres, amidas y  $\beta$ -lactámicos, entre otros grupos funcionales.<sup>27</sup>



67

**Figura 18.** Estructura química del reactivo de Mukaiyama

En primera instancia, se utilizaron las sales de piridinio acopladas a resinas (resina Merrifield por mencionar alguna), sin embargo, resultan problemáticas debido a que, puede ocurrir un intercambio de halógenos (yodo por cloro, como contra ion) y el lavado de la resina implica un gasto excesivo de disolventes como: MeOH), acetato de etilo (AcOEt) y diclorometano (DCM).<sup>28</sup>

<sup>27</sup> Boggián, D.; Mata, E.; *QSAR Comb. Sci.* **2008**, 27, 823.

<sup>28</sup> Crosignani, S.; Gonzalez, J.; Swinnen D.; *Org. Lett.* **2004**, 6, 4579.

### **3. Hipótesis**

Al realizar una modificación en la estructura de Levofloxacino, se espera el aumento de la lipófila, esto mediante

una reacción de esterificación introduciendo una especie química, y obtener nuevas moléculas que puedan aumentar la actividad antibacteriana y así poder ser utilizados en el tratamiento de enfermedades que causadas por *H. pylori*.

## 4. Objetivos

### 4.1 Objetivo General.

Preparar una pequeña familia de nuevas moléculas mediante una reacción de esterificación entre el Levofloxacin (posición 3 de la quinolona o posición del grupo del ácido carboxílico) y una entidad química como lo son: alcoholes primarios derivados del tiazol, benzotiazol y benceno, y que esto pueda proporcionarle una mayor potencia antibacteriana mediante el aumento de lipofilia.

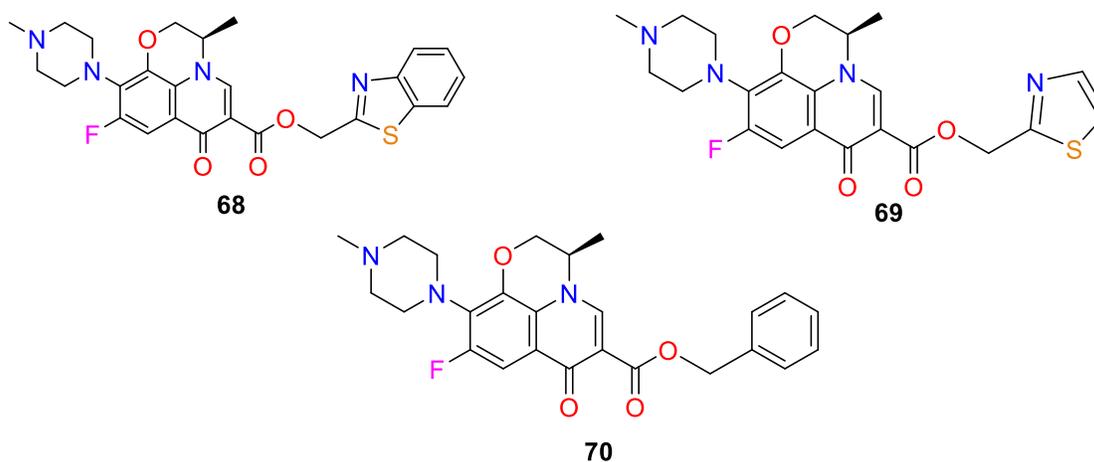
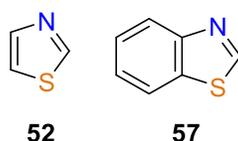


Figura 19. Estructuras de compuestos de interés.

## 4.2 Objetivos específicos.

4.2.1 Sintetizar los alcoholes de Tiazol **52** y Benzotiazol **57** mediante una reacción de formilación y reducción *in-situ*.



**Figura 20.** Secuencia general para la formación de alcoholes primarios.

4.2.2 Estudiar las condiciones para efectuar la formación del enlace éster entre el Levofloxacino **11**, en posición 3 y los alcoholes correspondientes **52**, **57** y **71** (alcohol bencílico).

4.2.3 Desarrollar un método de purificación eficiente para las nuevas moléculas formadas.

4.2.4 Caracterizar las nuevas entidades químicas formadas empleando diferentes técnicas espectroscópicas (RMN de H<sup>1</sup> y C<sup>13</sup>) y masas.

## 5. Resultados y Discusión

### 5.1. Análisis ADME para los compuestos obtenidos.

En un inicio para la industria farmacéutica el diseño y desarrollo de nuevos fármacos resultaba una gran pérdida en cuanto a costos de materias primas y a la inversión en el personal que desarrollaba la parte experimental, debido a que las moléculas presentaban bajas propiedades farmacológicas, como la biodisponibilidad o farmacocinética. Por lo cual surgió la necesidad de diseñar herramientas que nos permitan predecir dichas propiedades y así mejorar el proceso de descubrimiento de nuevas entidades químicas.

Por lo cual, se realizó una comparación en un modelo computacional<sup>29</sup> de las moléculas objetivo de este trabajo (**68**, **69** y **70**). Siguiendo la regla propuesta por Lipinski,<sup>30</sup> quien examinó las propiedades estructurales que afectan los parámetros fisicoquímicos de solubilidad y permeabilidad de los compuestos orgánicos, y sus efectos sobre los fenómenos de absorción, también llamada “regla de los 5”, es más probable una mala permeación o absorción cuando hay más de 5 donadores de enlaces Hidrógeno, 10 aceptores de enlaces Hidrógeno, el peso molecular es mayor que 500 g/mol y el logP calculado (ClogP) es mayor que 5.<sup>31</sup> Así como el gráfico propuesto por Egan, quien desarrolló una representación descriptiva para discriminar entre moléculas bien absorbidas y mal absorbidas en función de su lipofilia y polaridad, descritas por el coeficiente de partición (log P) *n*-octanol / agua con valores de 2.3 y 6.8 y el área de superficie polar (PSA) menor a 142 Å<sup>2</sup>.<sup>32</sup>

En la tabla 2, se muestran los valores obtenidos del análisis ADME calculados mediante el software libre SwissADME<sup>33</sup> para los compuestos objetivo, así como para la materia prima (Levofloxacino). En primer lugar, podemos decir que las masas molares para cada compuesto son menores a 500 g/mol, esto es importante, dado que moléculas con un peso molecular mayor podría no tener una buena

<sup>29</sup> Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. *Sci. Reports* **2016**, *11*, 1117.

<sup>30</sup> Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3.

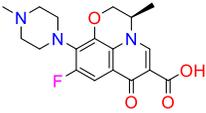
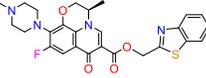
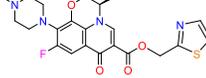
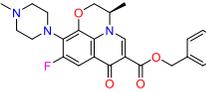
<sup>31</sup> Ghose, A.; Viswanadhan, V.; Wendoloski, J. J. *Comb. Chem.* **1999**, *1*, 56.

<sup>32</sup> Daina, A.; Zoete, V. *Chem Med Chem.* **2016**, *11*, 1117.

<sup>33</sup> Swiss Institute of Bioinformatics. <http://www.swissadme.ch>, **2019**

absorción o que su solubilidad disminuya. Sin embargo, el compuesto **68** tiene un peso molecular ligeramente mayor, aunque al rebasar el límite de 500 g/mol solo por 8 unidades no se esperaría que afecte demasiado sus propiedades de biodisponibilidad.

5.1.2 Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de los compuestos de interés y Levofloxacin.

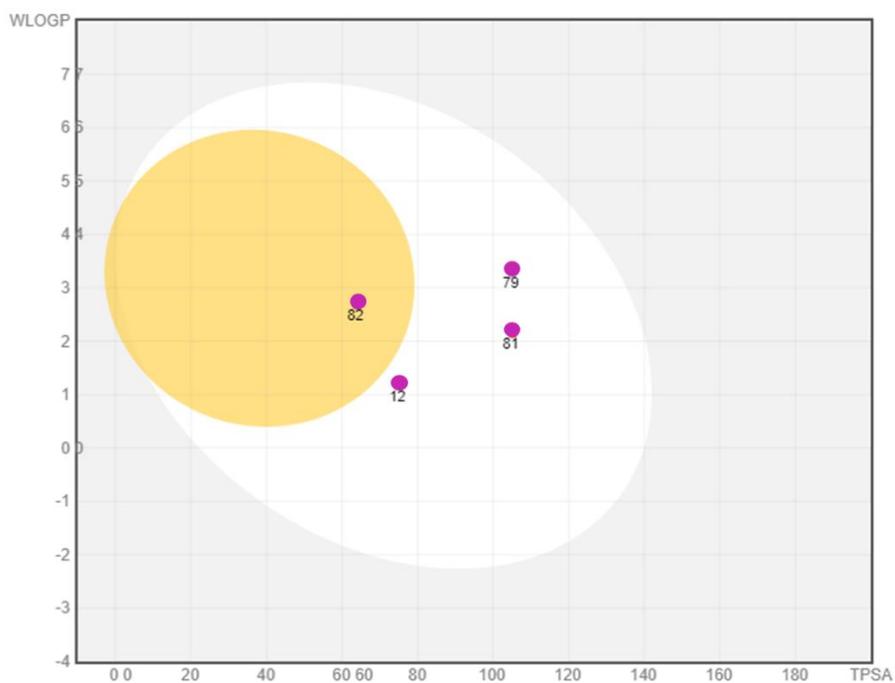
	Compuestos			
Parámetro	 <b>11</b>	 <b>68</b>	 <b>69</b>	 <b>70</b>
Peso Molecular [g/mol]	361.37	508.56	458.51	451.49
H aceptores	6	7	7	6
H donadores	1	0	0	0
PSA [Å <sup>2</sup> ]	75.01	105.14	105.14	64.01
Log P	1.10	3.46	2.41	3.06
Solubilidad	Soluble	Moderadamente soluble	Moderadamente soluble	Moderadamente soluble
Absorción Gastrointestinal	Alta	Alta	Alta	Alta

Para los compuestos **69** y **70**, la regla de los 5 es favorable, tanto para el peso molecular, como para el número de enlaces donadores y aceptores de hidrógeno. Esta propiedad es importante, dado que un número elevado de grupos donadores de enlaces de hidrógeno reduce el coeficiente de partición entre la fase acuosa y lipídica impidiendo la difusión pasiva de la molécula hacia el sitio de acción.

Para el Levofloxacin se cumple la regla al tener 1 enlace donador y 6 aceptores, los compuestos **68**, **69** y **70** no tienen ningún enlace donador por lo cual ni siquiera rebasan el límite.

Con respecto a la regla de Egan,<sup>34</sup> los parámetros que se consideran son los valores de LogP y PSA, los compuestos de interés **68** y **69** tienen una mayor área de superficie polar con respecto al Levofloxacin, pero no sobrepasan el valor de referencia y el compuesto **70** tiene un valor por debajo del Levofloxacin, si bien, esto podría indicarnos una gran absorción tanto a nivel sistema nervioso central como gastrointestinal, este último es importante dado que nuestro microorganismos blanco será la bacteria *H. pylori*.

Para los valores de LogP, los tres compuestos presentan valores superiores al fármaco por sí solo y caen dentro de los valores de referencia. El aumento de LogP en las moléculas de interés, nos indica que las moléculas son más hidrófobas y por ende aumentaría la parte lipofílica de las mismas, esto nos permitirá intuir que podrán penetrar mejor la membrana lipídica. Como se observa en la tabla, la solubilidad no cambia mucho y aún las moléculas siguen presentando una buena absorción gastrointestinal.



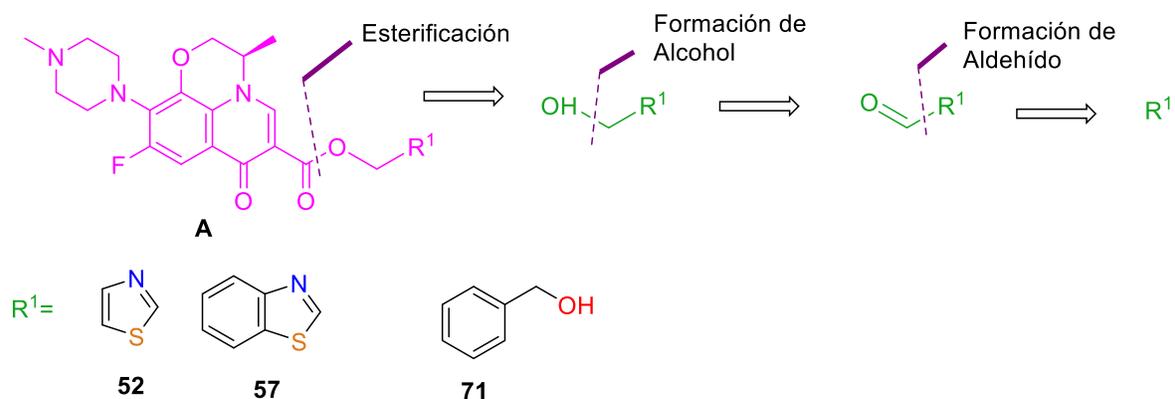
**Figura 21.** Gráfico de eclipse representando compuestos **11**, **68**, **69** y **70**.

<sup>34</sup> Egan, W. J.; Merz, K. M.; Baldwin, J. J. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3867

Para ejemplificar mejor los valores de PSA y Log P, que hacen referencia a la absorción, se muestra el esquema de eclipse o huevo,<sup>32</sup> para los compuestos de interés y Levofloxacinó. En la **figura 21**, se observan los compuestos de interés (**68**, **69 y 70**) así como el Levofloxacinó (**11**), dentro de un gráfico que se realizó mediante los valores de PSA y Log P. Los compuestos caen dentro del eclipse u ovalo color blanco, el cual representa la zona de absorción a nivel gastrointestinal y el círculo amarillo indica la absorción a nivel sistema nervioso central. Con esto podemos indicar que dichas moléculas cumplen las reglas ya mencionadas y podrían llegar a ser candidatos para entidades químicas que presentan buena farmacología.

## 5.2 Análisis retrosintético

Para poder abordar los objetivos planteados se planteó el siguiente análisis retrosintético (**Esquema 10**). El éster **A**, puede ser obtenido mediante una reacción de esterificación empleando los alcoholes primarios derivados de tiazol **52**, benzotiazol **57** y alcohol bencílico (**71**), los cuales pueden ser obtenidos mediante la reducción del correspondiente aldehído, a excepción del alcohol Bencílico, el cual está disponible comercialmente.



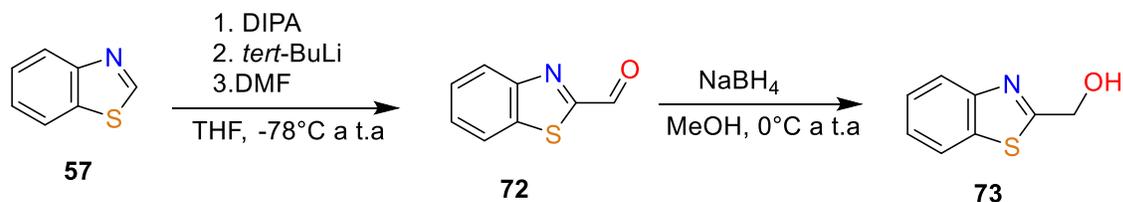
**Esquema 10.** Análisis retrosintético para la obtención de ésteres de Levofloxacinó

### 5.3 Síntesis de alcoholes primarios.

Como se mencionó con anterioridad, el primer paso para la obtención de los compuestos objetivo **68**, **69** y **70**, consiste en la síntesis de los alcoholes primarios, derivados de los compuestos **52** y **57**. Como primer paso, se realizó la formación del aldehído (**72**), esto se inició con la formación de LDA (Diisopropilamido de litio), la cual se preparó mediante la adición del reactivo DIPA (Diisopropilamina) y *tert*-BuLi, todo en condiciones anhidras y a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ , una vez transcurrido el tiempo (1 hora), se adicionó el benzotiazol, para la formación del anión, en este paso se agitó por 1 hora 30 minutos y por último se adicionó DMF (Dimetilformamida), para formar el aldehído correspondiente (**72**), este último pasó se realizó a una temperatura de  $-40^{\circ}\text{C}$  y se dejó reaccionar hasta que alcanzó la temperatura ambiente. El avance de la reacción se realizó mediante cromatografía en capa fina.

Desafortunadamente, no fue posible purificar el aldehído **72** debido a su inestabilidad, se procedió entonces a la reducción del producto para obtener el alcohol correspondiente, una vez formado el aldehído, se evaporó el disolvente, para utilizar metanol (MeOH) como disolvente en la siguiente reacción.

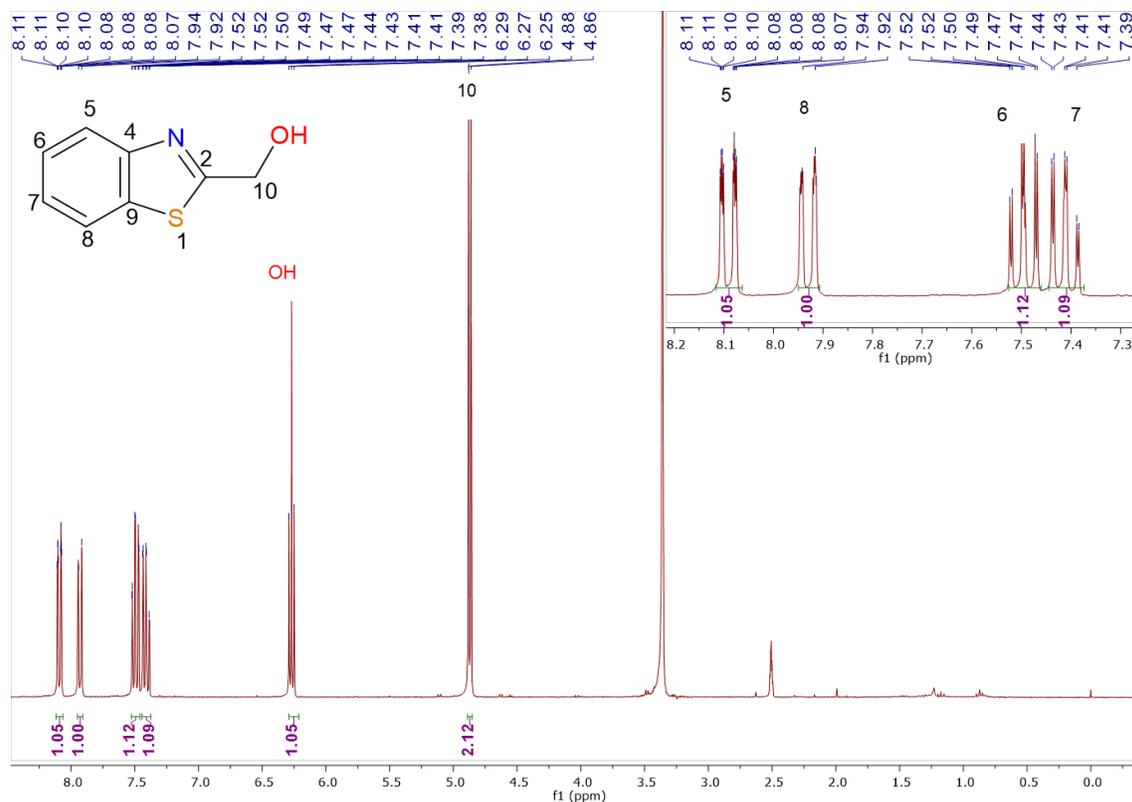
Para la formación del compuesto **73**, se utilizó como agente reductor  $\text{NaBH}_4$ , para la adición de este reactivo, fue necesario colocar un baño de hielo, debido a que la reacción que produce es exotérmica, este paso fue muy rápido y en menor tiempo en comparación a la síntesis del aldehído. En este paso de la reacción, el seguimiento por ccf, nos permitió finalizar el experimento en treinta minutos. Dicha metodología se ejemplifica en el **esquema 11**.



Esquema 11. Formación del alcohol **77**

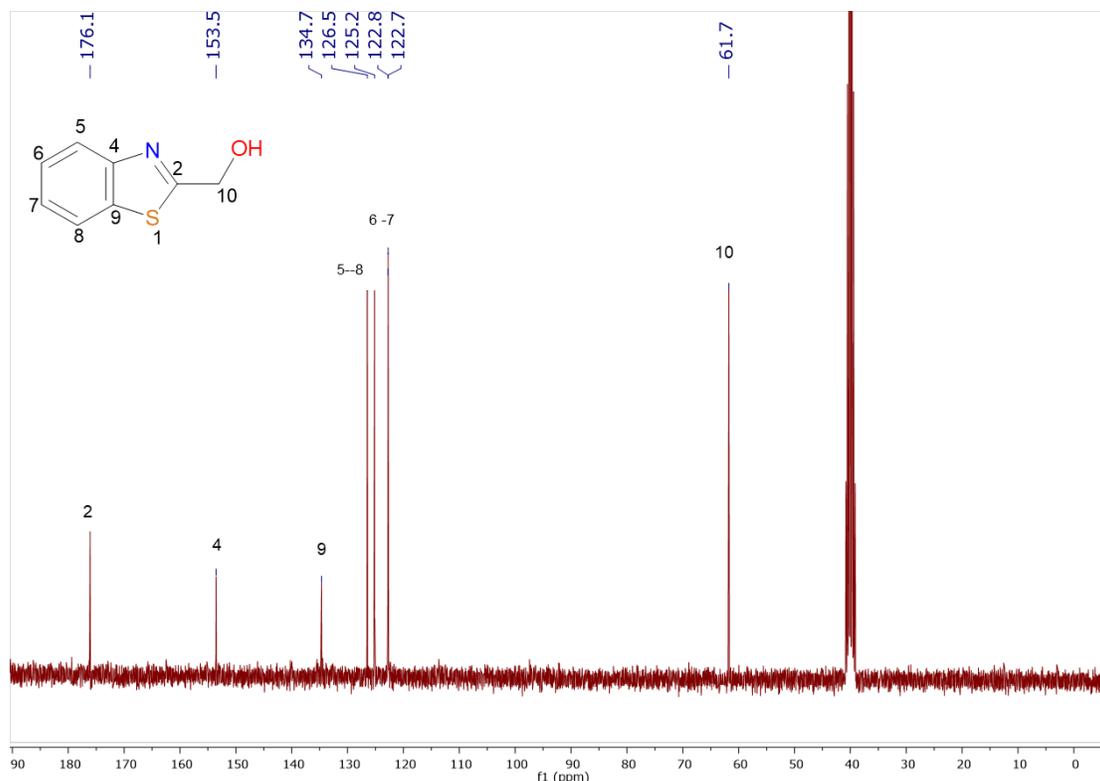
Una vez formado el alcohol, se realizó una extracción líquido-líquido, utilizando agua y diclorometano (DCM), se trabajó con la fase orgánica y se evaporó el disolvente, quedando un sólido ligeramente amarillo, el compuesto **73**, no requirió de ninguna purificación.

Para tener evidencia de la formación del compuesto **73**, se realizaron experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Podemos observar en la **Figura 22**, el espectro de  $^1\text{H}$ , en el cual se observa a campo bajo, las señales de los protones pertenecientes al anillo bencénico, en 8.09 ppm ( $J = 7.8$  Hz) hay un doble de dobles, esta señal corresponde a H5, cercano al nitrógeno, seguida de la señal en 7.93 ppm ( $J=7.5$  Hz), que de igual manera es un doble de dobles, esta pertenece a H8, cercano al azufre, en 7.53-7.46 ppm podemos ver que hay un triplete, el cual es perteneciente a H6, seguido de H7 en 7.44-7.37 ppm. En 6.27 ppm ( $J=6.0$  Hz), se observa una señal triple que integra para un protón la cual corresponde al protón del grupo OH, y por último en 4.87 ppm ( $J=6.0$  hz) se distingue una señal doble que corresponde a los protones  $\text{CH}_2$  base de oxígeno.



**Figura 22.** Espectro de RMN,  $^1\text{H}$  (DMSO, 300 MHz) del compuesto **73**.

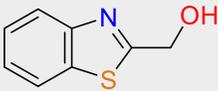
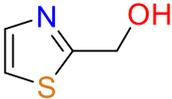
En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , (**Figura 23**), del compuesto **73** podemos observar a campo bajo la primera señal que aparece en 176.0 ppm y que corresponde a C-2, debido a la deficiencia electrónica que presenta por estar cerca de dos átomos electronegativos, seguido de dos señales en 153.5 y 134.6 ppm, que pertenecen a C4 y C9 respectivamente, las señales siguientes son las pertenecientes a los carbonos del anillo bencénico, en 126.4 y 125.1 ppm, son para C5 y C8, mientras que para C6 y C7 las podemos observar en 122.7 y 122.7 ppm, por último la señal para C10, base de oxígeno en 61.7 ppm.



**Figura 23.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO } d_6$ , 75 MHz) del compuesto **73**.

En la **Tabla 2**, se muestran los rendimientos obtenidos de los alcoholes sintetizados en el laboratorio, cabe mencionar que para el compuesto **73**, no fue necesario realizar una purificación por cromatografía en columna, de tal manera que después de su respectiva caracterización, se pudo calcular el rendimiento, el cual fue del 90% global, mientras que para el compuesto **74**, si fue necesario realizar la purificación, debido a que contenía pequeñas impurezas, después de este paso se pudo aislar un compuesto limpio y puro, teniendo un rendimiento global del 80%. Por último, como se mencionó previamente no se sintetizó el alcohol bencílico **71** en el laboratorio, dado que se utilizó el producto comercial.

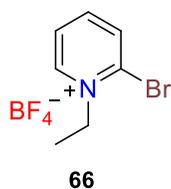
Tabla 2 de resultados para alcoholes primarios

Compuesto	Estructura	Rendimiento
73		95%
74		80%

## 5.4 Esterificación de Levofloxacinó

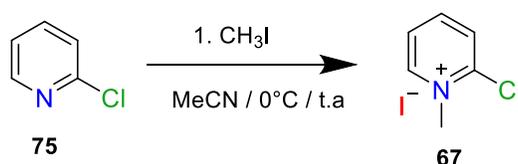
### 5.4.1. Síntesis de Yoduro de 2-cloro-1-metilpiridina.

Para realizar la esterificación, se necesitó de un agente de acoplamiento, el cual fue sintetizado en el laboratorio. En el laboratorio se realizó la comparación del reactivo **66** con el de Mukaiyama, los cuales difieren en sus sustituyentes y contra-iones, el sustituyente que determina la eficiencia en la reacción es el halógeno que presenta cada anillo, debido a que éste será el grupo saliente y así facilitará la unión a la molécula de Levofloxacinó. Habitualmente, los grupos salientes tienen una tendencia en la tabla periódica, la cual va orientada hacia la derecha y hacia abajo, de esta forma se ha observado que el Br es un mejor grupo saliente con respecto al Cl, por lo que esperaríamos que funcionara mejor la sal de tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etil-piridinio o compuesto **66**, sin embargo, en nuestro caso, la sal de Mukaiyama, llevó a una mejor formación del compuesto deseado (éster), esto se observó mediante la técnica de RMN, otra ventaja es la síntesis de éste compuesto resulta ser sencilla y de bajo costo, en comparación a otros halogenuros de piridonio, o al tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etil-piridinio (**Figura 24**) por mencionar alguno.



**Figura 24.** Estructura química de tetrafluoroborato de 2-bromo-1-etil-piridinio

En el **Esquema 12**, se muestra la reacción que se siguió para la síntesis de yoduro de 2-cloro-1-metilpiridina (Reactivo de Mukaiyama).<sup>35</sup>



**Esquema 12.** Síntesis del Reactivo de Mukaiyama

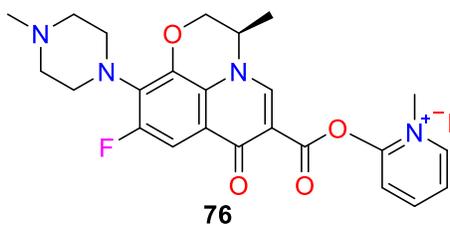
En este experimento se partió del compuesto **75**, es decir, de la 2-cloropiridina, la reacción se realizó en condiciones anhidras y a una temperatura de 0°C, esto por la adición del yoduro de metilo, debido a su bajo punto de ebullición, la reacción se efectuó en acetonitrilo (MeCN) y después de tres días se observó un sólido color amarillo, característico de dicha sal, la reacción al finalizar se filtró y recuperó el sólido amarillo formado, esto se hizo con éter, debido a la baja solubilidad que presenta el compuesto **67** en este disolvente. Para confirmar la identidad del compuesto se realizó RMN de <sup>1</sup>H, pero no fue posible observar las señales correspondientes, debido a su baja solubilidad con los disolventes utilizados para la resonancia, por lo que se obtuvo el punto de fusión, el cual fue de 202-204 °C experimental, el valor teórico es de 200 °C.

<sup>35</sup> López-Mayorga, B.; Sandoval-Chávez, C.; Carreón-Castro, P.; Ugalde-Saldivar, V.; Cortés-Guzman, F.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; *New J. Chem.* **2018**, *42*, 6102.

#### 5.4.2. Síntesis de moléculas de interés.

Por motivos prácticos, solo se ejemplificará la síntesis del compuesto **70**, es decir, el compuesto formado con el alcohol bencílico, debido a los contratiempos, este fue el único compuesto caracterizado a totalidad, sin embargo, se anexan los espectros correspondientes de cada molécula. Teniendo los alcoholes sintetizados y el agente acoplante, se prosiguió con la formación de los ésteres, que son nuestros productos de interés.

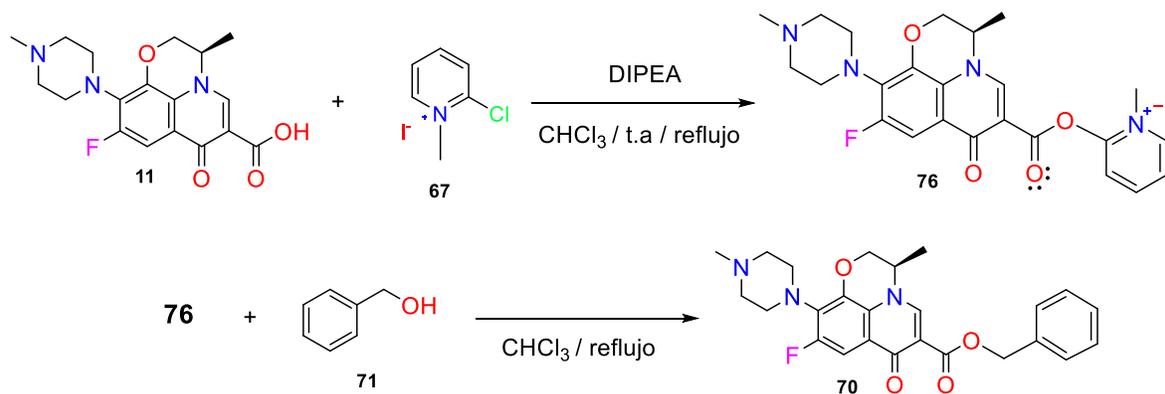
Esta reacción consistió en dos etapas, la primera fue la formación del intermediario (**Figura 25**), que se realizó mediante la adición de levofloxacinó, a la sal de Mukaiyama y  $\text{CHCl}_3$  como disolvente, todo en atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se coloca en agitación y con un baño de hielo para la adición de la base, DIPEA (Diisopropiletilamina), esto porque la reacción es un poco exotérmica, después de la adición de la base, se retira el baño de hielo y se deja a temperatura ambiente (t.a) por 24 horas.



**Figura 25.** Estructura química del intermediario de la reacción de esterificación.

El avance de la reacción se verificó mediante ccf, de tal manera que así se determinó el momento adecuado para continuar con la siguiente etapa de la reacción, que consistió en la adición del alcohol (**compuesto 71**), éste se pesó y se adicionó a la mezcla preparada previamente, una vez agregado, la mezcla se colocó a reflujo, esto con el fin de acelerar la formación del producto, a solo 24 horas. Este paso, fue monitoreado mediante ccf, comparando la mezcla de reacción con las materias primas; Levofloxacinó, intermediario **76** y el alcohol correspondiente. Las materias primas e incluso el producto formado son muy polares, por lo que los sistemas de elución comúnmente usados, como Acetato de Etilo con Hexano, no

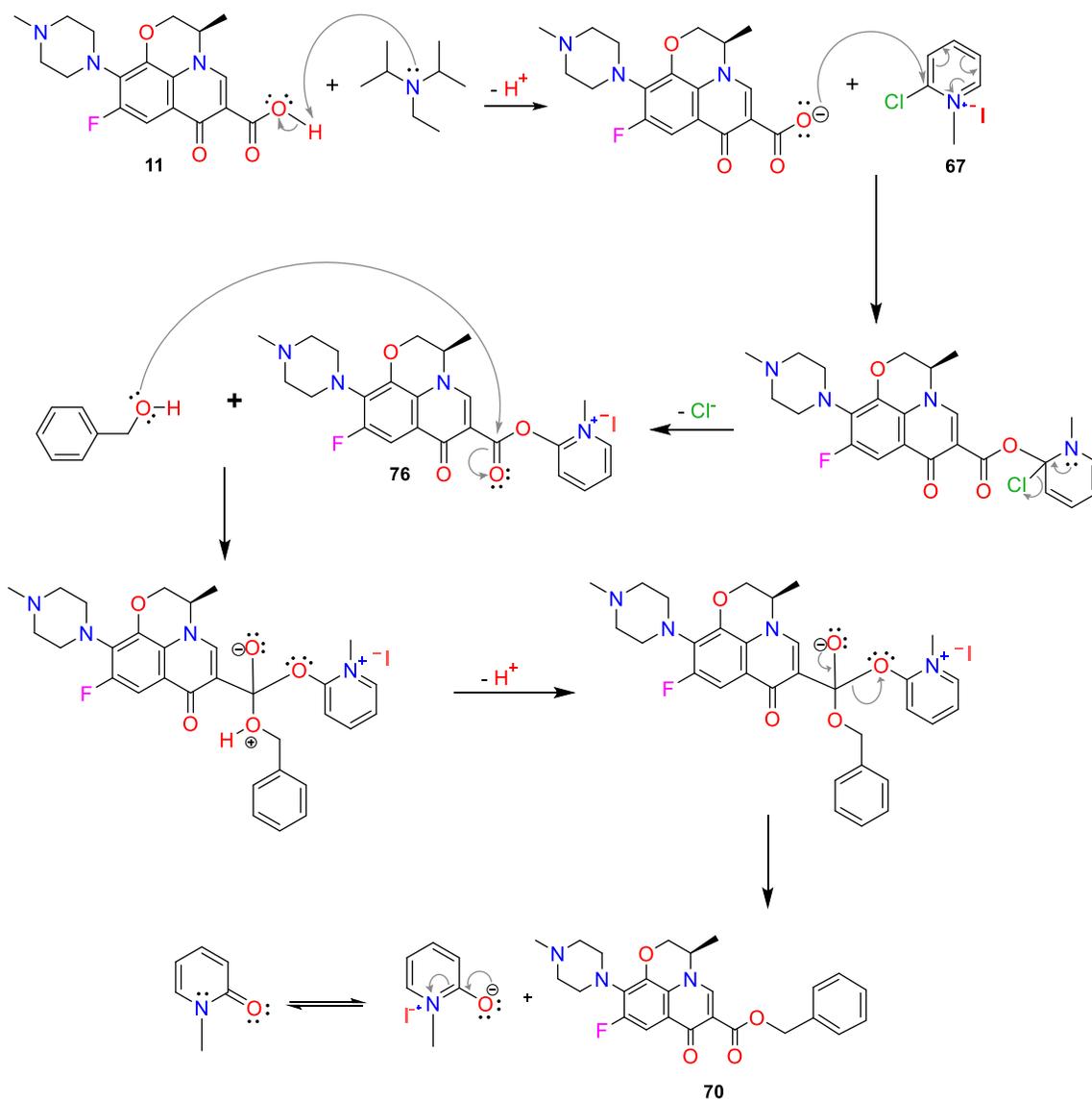
resultan eficaces para esta mezcla de reacción, por lo que se preparó uno diferente, el cual se compone de MeOH, DCM y una pequeña porción de trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ). En el **Esquema 13**, se muestra la reacción para la formación del éster con el alcohol bencílico (**compuesto 70**).



**Esquema 13.** Formación de éster.

#### 5.4.2.1 Mecanismo de reacción.

Para mostrar correctamente lo que sucede en nuestro matraz de reacción, se presenta el mecanismo de reacción propuesto, en el **esquema 14**. Como la molécula de levofloxacin, debe perder el protón del grupo carboxílico, la DIPEA cumple la función de base, así el oxígeno queda con su par de electrones y actúa como nucleófilo en el siguiente paso, es decir, el par de electrones del oxígeno realiza un ataque al carbono *í*pso al átomo de cloro del reactivo de Mukaiyama, hay un movimiento de los electrones en los enlaces  $\pi$  del anillo, lo que permite al nitrógeno, recuperar su estabilidad electrónica. El par de electrones del nitrógeno, se introducen, lo que provoca que el átomo de Cl recupere sus electrones y pueda salir de éste sistema. Con esta pérdida del ion cloruro, se obtiene el intermediario **76**.



**Esquema 14.** Mecanismo de reacción del compuesto 79.

Después de este paso, continua la adición del alcohol para formar el enlace éster, el par de electrones del oxígeno del grupo hidroxilo ataca al carbono del carboxilo del grupo éster, el centro más electrodeficiente del intermediario, de tal manera que el par de electrones del doble enlace del oxígeno unido al átomo de carbono del grupo carbonilo se desplazan hacia el oxígeno, quedando un carbono cuaternario.

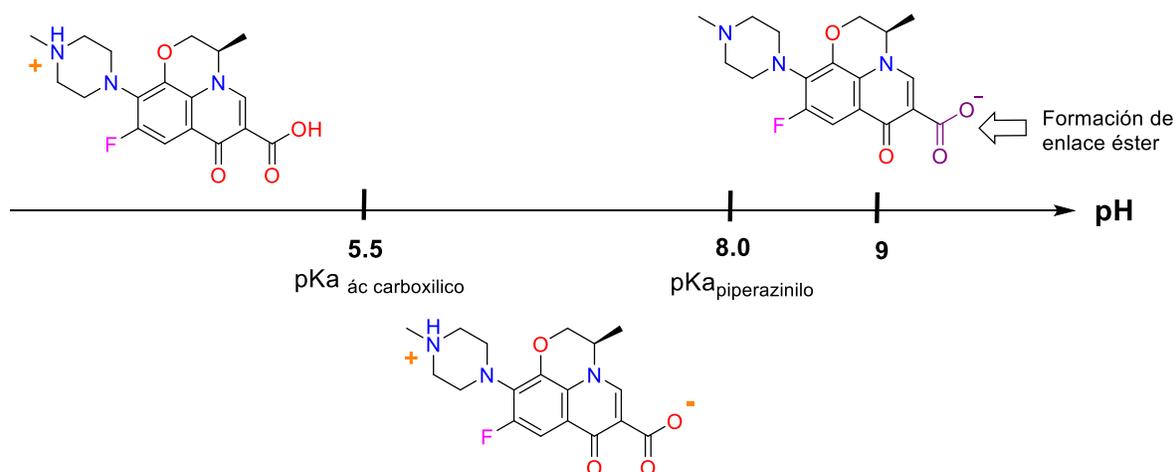
Para estabilizar la carga del oxígeno proveniente del alcohol del bencilíco, se abstrae el protón, éste es removido por otra molécula de DIPEA. Finalmente, el par de electrones del átomo de oxígeno que pertenecía a la molécula del intermediario,

se introducen para formar un doble enlace con el carbono, formándose de nuevo el grupo carbonilo. Llevando como consecuencia a la formación del enlace éster, es decir, la molécula de interés (compuesto **70**) y una molécula de un subproducto, que es, 1-metil-2-piridona.

#### 5.4.3 Purificación de compuestos.

Para lograr la purificación adecuada de los compuestos sintetizados en el laboratorio, se tuvieron que considerar varios puntos, como la polaridad de los compuestos, la solubilidad y el pKa del Levofloxacin, por mencionar algunos.

Si bien para poder realizar una extracción se debe considerar que, en nuestra mezcla de reacción, se encontraban moléculas iónicas, tanto como sales formadas o restos de materia prima o compuestos orgánicos (posible producto). Por lo anterior es necesario trabajar a cierto pH, que nos permitiera que los residuos de Levofloxacin pudieran transportarse por completo a la fase acuosa, y nuestra molécula de interés, a éste mismo pH quedara sin cargas y así pudiera permanecer en fase orgánica. Hablando únicamente de Levofloxacin, el cual tiene varios puntos de ionización, y considerando que alguno de estos sitios, se encuentra ocupados por la unión de nuestro alcohol, se encontró que a pH básico, el éster de Levofloxacin no presenta carga. En el **Esquema 15**, se muestra lo anterior de manera gráfica.



**Esquema 15.** Diagrama de predicción de especies de Levofloxacin.

Si se examina el esquema anterior, la molécula de levofloxacinó tiene dos pKa's, uno para el grupo piperazina y otro para el ácido carboxílico, los cuales tiene valores de 8.0 y 5.5 respectivamente.<sup>36</sup> Por lo tanto, se realizó la extracción con una solución de hidróxido de sodio (NaOH), a pH 10, que permitiera tener la especie formada sin carga y así ésta pudiera transportarse a la fase orgánica mientras el resto de las especies serían afines a la fase acuosa.

Después de este paso, se realizó una purificación en cromatografía flash, utilizando el mismo sistema de elución en ccf, el cual es: MeOH (90): DCM (10) y 1.0 mL de Et<sub>3</sub>N, a una velocidad de elución de 4 mL/min. Después de dicha purificación se realizó el análisis de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, que corroboran la presencia del producto.

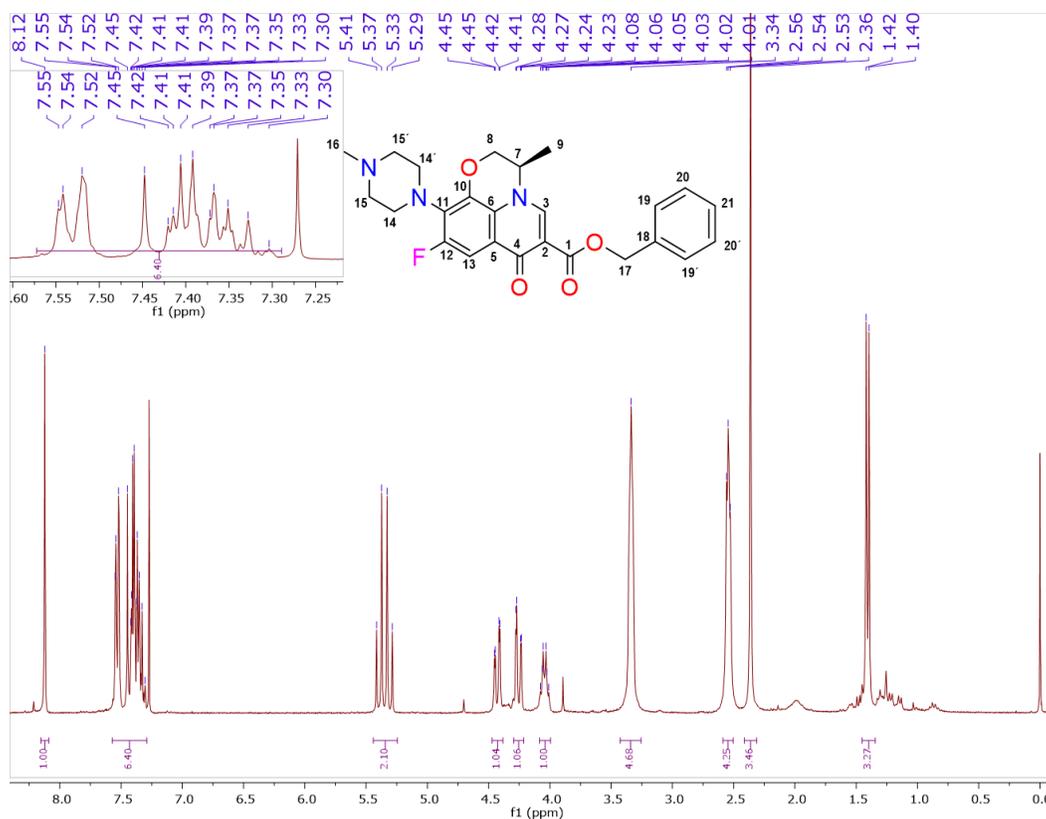
#### **5.4.4. Análisis espectroscópico.**

Para ejemplificar se muestra el espectro del compuesto **70**, en la **Figura 26**.

Se observa la primera señal a campo bajo; un singulete en 8.12 ppm el cual corresponde para el protón 3, seguido del sistema bencénico en 7.54 a 7.33 ppm los cuales pertenecen a los H 19-19', H20-20' y H21, dentro de estas señales, hay una señal en 7.45 ppm, que corresponde al protón en la posición H13. La región de 5.41 a 5.29 ppm le pertenecen a los protones del metileno en la posición H17 base de oxígeno, de 4.45 hasta 4.03 ppm, corresponden a la posición H7 y H8, en de 4.08 a 4.01 ppm ( $J = 6.7\text{Hz}$ ) es para la posición H7 y para un doble de dobles en 4.45 a 4.23 ppm [**4.43** (dd,  $J = 11.4, 2.3\text{ Hz}$ ), **4.25** (dd,  $J = 11.4, 2.0\text{ Hz}, 1\text{H}$ )] es para H8. Seguidas de estas señales, en 3.34 ppm y en 2.56 ppm, observamos dos señales, que corresponden a un sistema A-B, éste es para el anillo de piperazina, H14-14' y H15-15'. Por último, en 2.36 ppm un singulete para H16 y en 1.40 ppm una señal doble de H9.

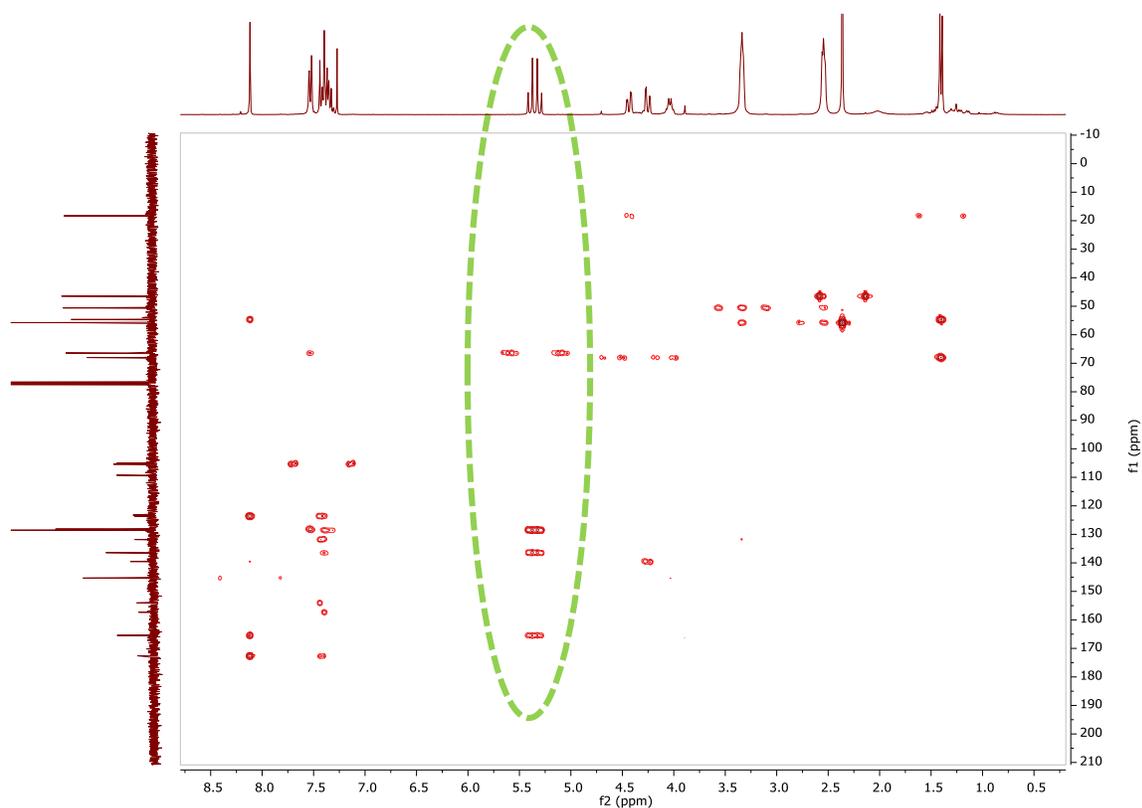
---

<sup>36</sup> Marcelle, O. K.; Cristofolletti, R.; Fernandes, E. F. Storpirtis, S.; Junginger, H. E.; Kopp, S.; Midha, K. K.; Shah, V. P.; Stavchansky, S.; Dressman, J. B.; Barends, D. M.; *J. Pharm. Sci*, **2011**, *100*, 1630.



**Figura 26.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) del compuesto **70**.

Además, se realizó un experimento bidimensional heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC para identificar de mejor manera las señales de C17, el cual corresponde a los protones bencílicos, además de poder realizar una correcta asignación de los carbonos cuaternarios C18 y C1. Esta zona se señala en un ovalo color verde, en la **Figura 27**, y para poder observar mejor estas señales, en la **Figura 28**, se examina una ampliación de esta.



**Figura 27.** Espectro HMBC del compuesto **70**

Podemos observar que la señal doble de dobles en el espectro de  $^1\text{H}$  (5.4 -5.2 ppm), pertenece a la señal ubicada en el carbono C17 alrededor de 66 ppm para el espectro de  $^{13}\text{C}$ , si bien su multiplicidad debiera ser un singulete, al no tener protones vecinos, se observa una señal doble de dobles ya que ambos protones son diastereotópicos, lo que indica que son químicamente iguales pero magnéticamente diferentes y tienen acoplamiento entre si, esta interacción la podemos observar en la señal marcada con el número **1**.

Por otra parte, en dicho experimento se puede ver la interacción, que tienen estos protones con otros átomos hasta tres enlaces de distancia y de esta manera afirmar cual es su ambiente químico. Si observamos en la señal número **2**, podemos ver que estos protones pueden interactuar con otros átomos de carbono. Esta señal corresponde a los carbonos C19-19', ubicado en 128 ppm, continuando con la siguiente señal **3**, estos protones también tienen interacción con el carbono

cuaternario C18, que cae en 136 ppm y por último para la última señal **4**, estos protones tienen interacción con el carbono del grupo carbonilo, marcado como C1.

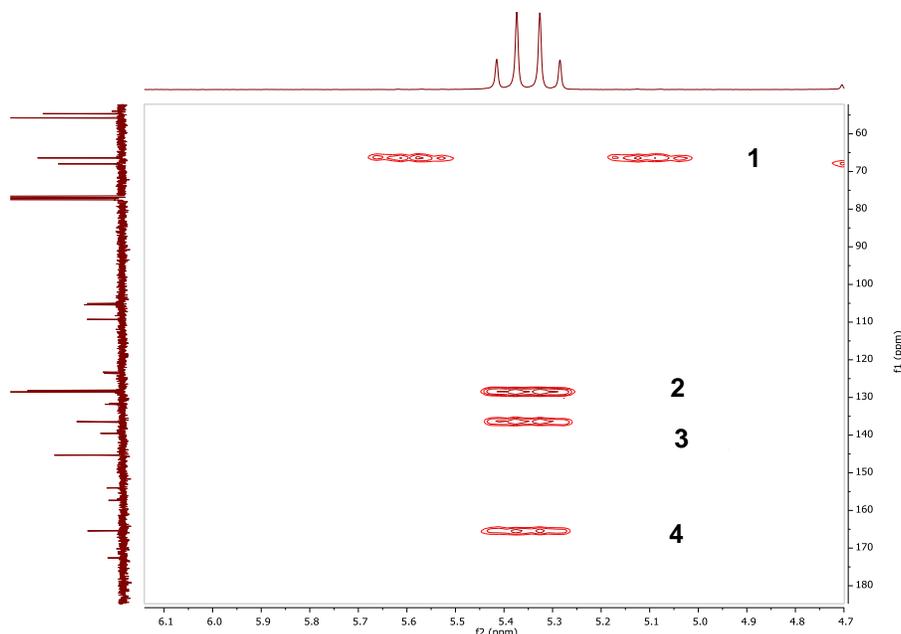


Figura 28. Espectro HMBC (ampliado) del compuesto **70**.

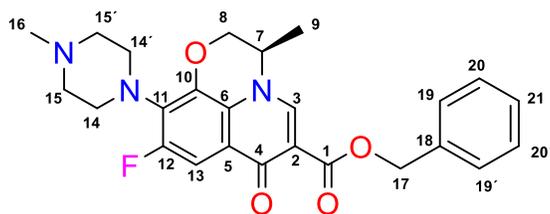


Figura 29. Estructura del compuesto **70**

En el espectro de carbono para el mismo compuesto, se observa que la primera señal en 172.6 ppm corresponde al carbono del carbonilo en la posición C4, seguido del carbono C1 del carbonilo en 165.4 ppm, en 157.3 y 154.0 ppm para los carbonos C12 y C3 base de nitrógeno respectivamente. En 145.3 ppm para carbono C13, en 139.6 ppm es para el carbono base de nitrógeno C11, seguido del carbono C10 base de oxígeno en 131.6 ppm, en 131.8 ppm para C5, en 123.6 ppm C6. Las señales que corresponden a los carbonos del anillo bencénico caen 128.6 ppm los cuales pertenecen al sistema C19-19', mientras que en 128.5 ppm son para C20-

20'. Siguiendo en 109.3 ppm para C21, enseguida, hay dos señales que pertenecen al anillo de piperazina; en 105.4 y 105.1 ppm (C14-14' y C15-15'). En 136.4 ppm para C18, mientras que para el carbono C17 del metileno es la señal en 66.4 ppm, se prosigue con 55.8 ppm para C16, en 54.6 ppm perteneciente al carbono C2. Por último las señales para los carbonos C7, C8 y C9, les corresponde 46.5, 50.6 y 18.3 ppm respectivamente.

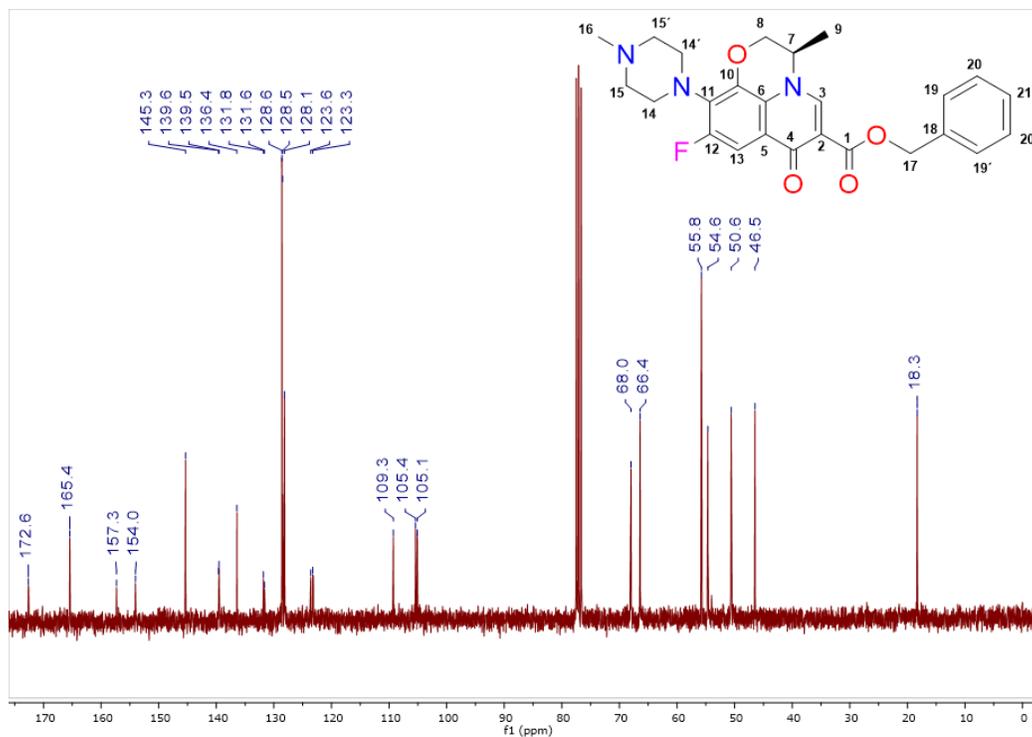
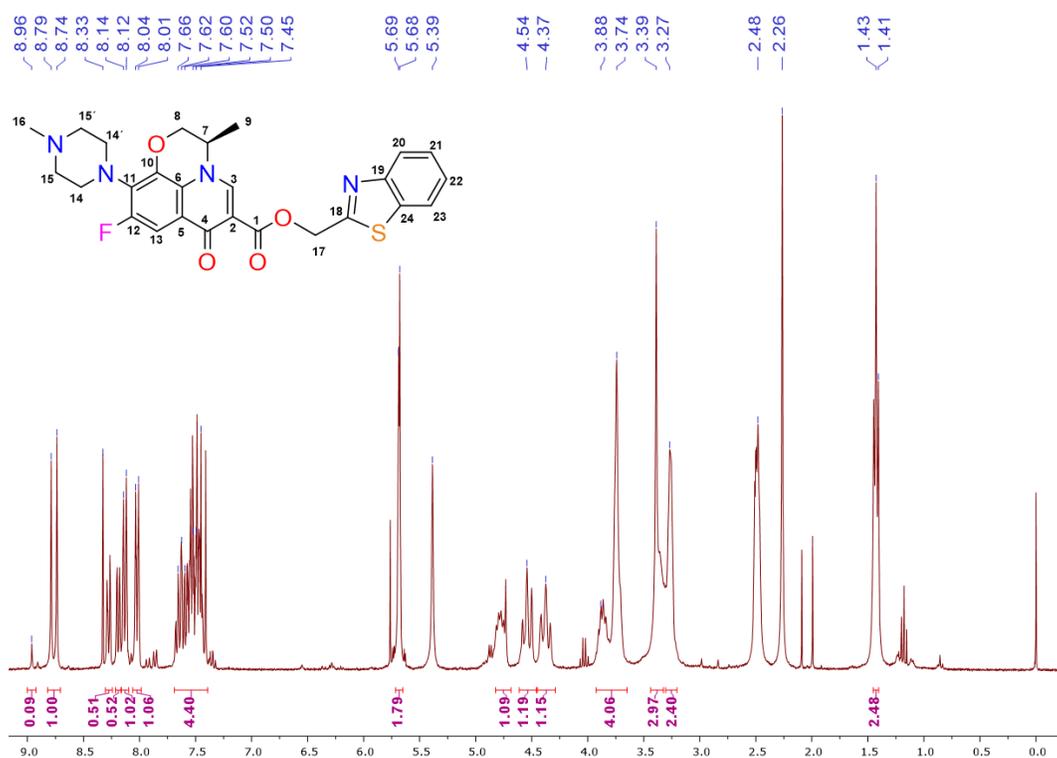


Figura 30. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) del compuesto **70**.

Para ejemplificar los otros dos compuestos de interés **68** y **69** (compuestos crudos) se realizó una comparación de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las materias primas y el crudo de reacción, la cual se ejemplificara con el compuesto **68**. En la **Figura 31**, se muestran el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del crudo del compuesto **68** y posteriormente en la **figura 32** se muestra los tres espectros diferentes, que corresponden al alcohol del benzotiazol **68** (**azul**), Levofloxacinó (**verde**) y a la mezcla de la reacción (**rojo**). En el espectro del crudo de reacción, se observan las señales del producto con un desplazamiento químico diferente a las materias primas.



**Figura 31.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) del compuesto del compuesto **68** (crudo)

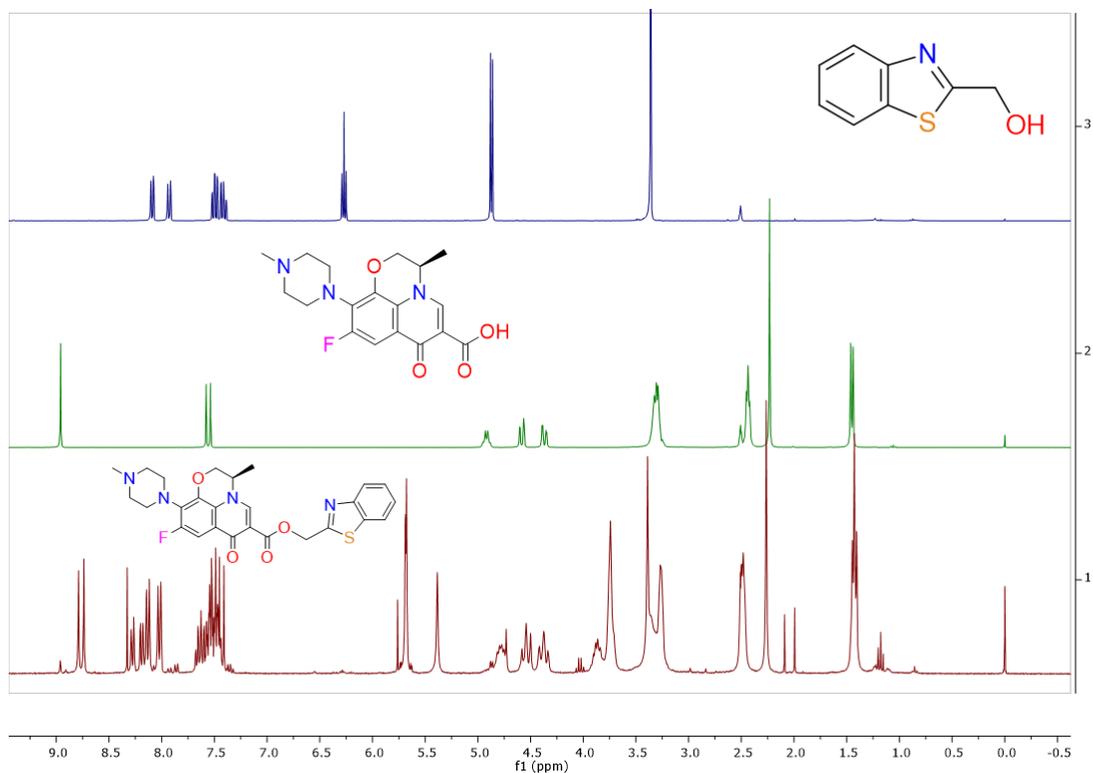


Figura 32. Espectros apilados del compuesto 68

Otra de las técnicas utilizadas para corroborar la presencia del producto de interés, fue la espectrometría de masas de Ionización por Electro spray, la cual nos proporciona la fragmentación de la molécula, así como el ion molecular de la misma. En la **Figura 33**, se observa el espectro de masas para el compuesto 68. El cual tiene una masa molecular calculada de 508.57 g/mol [ $M^+$ ], el análisis de masas nos proporcionó un ion molecular con masa de 509.3 g/mol [ $M^+ + 1$ ], señalado en la figura correspondiente, esto es característico para esta técnica.

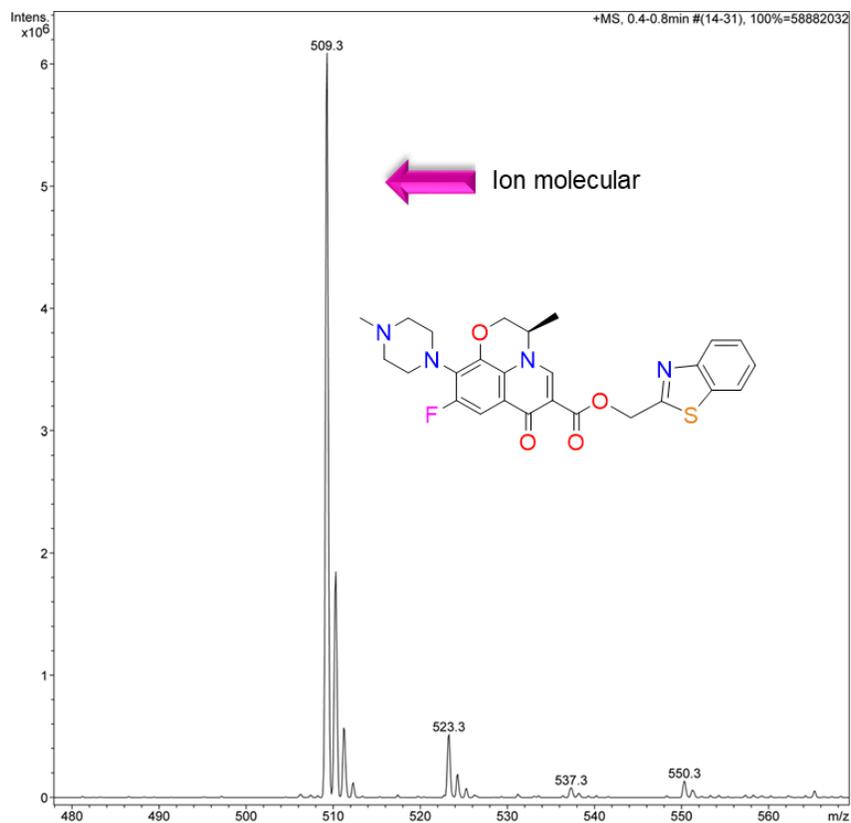


Figura 33. Espectro de masas del compuesto 68.

### 5.5 Tabla 3. Productos obtenidos.

Compuesto	Estructura	Observaciones	% R
68		Sólido color blanco.	
69		Sólido color blanco.	
70		Sólido beige	60%

## **6. Parte Experimental.**

Los reactivos empleados para la preparación de los compuestos descritos en este trabajo fueron adquiridos de Sigma-Aldrich, y los disolventes que se usaron para la síntesis, así como para la purificación de los mismos, fueron adquiridos de proveedores comerciales distintos.

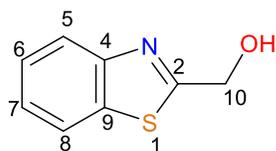
Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , se obtuvieron en el equipo Bruker, Avance de 300 MHz con cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y con dimetil sulfóxido ( $\text{DMSO-}d_6$ ) como disolvente.

Los espectros de masas fueron realizados en el Cromatógrafo de Líquidos marca Agilent Modelo 1200 acoplado a un espectrómetro de masas marca Bruker Esquire 6000 con electrospray, ionización química a presión atmosférica y trampa de iones (ESI-TI, APCI-TI).

Para la purificación de los compuestos, se realizó mediante cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de Hex: AcOEt o MeOH:DCM más 1% de  $\text{Et}_3\text{N}$ , según sea el caso o compuesto.

### **Síntesis de 2-Hidroximetilbenzotiazol**

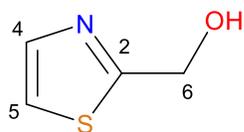
En un matraz de bola, se inyectó 1.3 mL (9.3 mmol) de DIPA más 15 mL de THF como disolvente, el matraz se colocó en un baño de hielo seco, para obtener una temperatura de  $-78^\circ\text{C}$ . Posteriormente se adicionó 5.3 mL (9.0 mmol) de *ter*-BuLi. Se observó una apariencia amarilla translúcida. Se dejó por una hora en agitación. Después se adicionó 0.8 mL (7.4 mmol) de benzotiazol y dejó por una hora y media en agitación. Para la formación del aldehído se agregó 0.9 mL (11 mmol) de DMF y de dejó en agitación hasta llegar a temperatura ambiente. Se evaporó el THF para la formación del alcohol, se agregó MeOH como disolvente y se colocó en agitación la mezcla de reacción para adicionar poco a poco 0.6 g (15.9 mmol) de  $\text{NaBH}_4$ , en un baño de hielo. La reacción terminó a los 30 minutos. Se realizó una extracción  $\text{H}_2\text{O}$ : DCM (3x20 mL), sin purificación.



Sólido color beige ( 1.2 g , rendimiento del 95%). **<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>). δ 8.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H, **H-5**), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H, **H-8**), 7.53 – 7.46 (t, 1H, **H-6**), 7.44 – 7.37 (t, 1H, **H-7**), 6.27 (s, J = 6.0 Hz, 1H, **OH**), 4.87 (d, J = 6.0 Hz, 2H, **H-10**). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 176.09 (C-2), 153.54 (C-4), 134.67 (C-9), 126.47 (C-5), 125.15 (C-8), 122.77 (C-6), 122.72 (C-7), 61.74 (C-10).

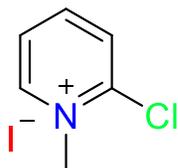
### Síntesis de 2-Hidroximetiltiazol

En un matraz de bola, se inyectó 2 mL (14.3 mmol) de DIPA más 15 mL de THF como disolvente, el matraz se colocó en un baño de hielo seco, para obtener una temperatura de -78°C. Posteriormente se adicionó 8.4 mL (14.3 mmol) de *ter*-BuLi. Se observó una apariencia amarilla translúcida. Se dejó por una hora en agitación. Después se adicionó 0.9 mL (11.8 mmol) de tiazol y dejó por una hora y media en agitación. Para la formación del aldehído se agregó 1.4 mL (18.1 mmol) de DMF y se dejó en agitación hasta llegar a temperatura ambiente. Se evaporó el THF para la formación del alcohol, se agregó MeOH como disolvente y se colocó en agitación la mezcla de reacción para adicionar poco a poco 0.8 g (21.2 mmol) de NaBH<sub>4</sub>, en un baño de hielo. La reacción terminó a los 30 minutos. Se realizó una extracción H<sub>2</sub>O: DCM (3x20 mL), posteriormente se purificó por cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria gel de sílice y fase móvil Hexano: AcOEt.



Sólido color beige ( 1.1 g , rendimiento del 80%). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-*d*) δ 7.72 (s, J = 3.1 Hz, 1H, **H-4**), 7.31 (s, J = 3.2 Hz, 1H, **H-5**), 4.94 (s, 2H, **H-6**). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 171.89 (C-2), 142.33 (C-4), 119.28 (C-5), 61.69 (C-6).

### Síntesis de Yoduro de 2-cloro-1-metilpiridonio

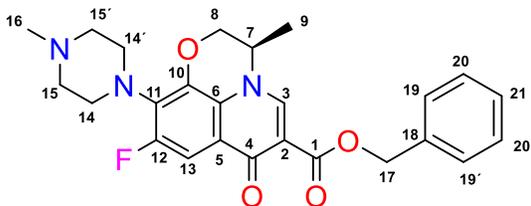


En un matraz se adicionó 0.9 mL (8.8 mmol) de 2-cloropiridina y se agregó MeCN. Se colocó un baño de hielo para la adición de 2.8 mL (44.9 mmol) de yoduro de metilo. La reacción termino después de 48 horas, obteniendo un polvo amarillo. Sólido color amarillo, con un punto de fusión de 202-204°C y un rendimiento del 70%. Y masa igual a 1.6 g.

### Síntesis de (R) -9-fluoro-3-metil-10- (4-metilpiperazin-1-il) -7-oxo-2,3-dihidro-7H- [1,4] oxazino [2,3,4- ij] quinolina-6-carboxilato de bencilo

En un matraz se colocó 0.5 g (1.4 mmol) de Levofloxacino y 0.7 g (2.7 mmol) de la sal de piridinio en  $\text{CHCl}_3$  como disolvente, todo esto bajo atmosfera d  $\text{N}_2$  y en agitación. Se colocó un baño de hielo para adicionar 0.8 mL (4.6 mmol) de DIPEA.

Pasadas 24 horas, se adicionó el alcohol, 0.3 mL (2.9 mmol) de alcohol bencilico, en este paso se colocó la reacción e reflujo, a una temperatura de 65°C por 24 horas. Se realizó una purificación por cromatografía en columna de sílice, en un sistema MeOH: DCM más 1% de  $\text{Et}_3\text{N}$ .



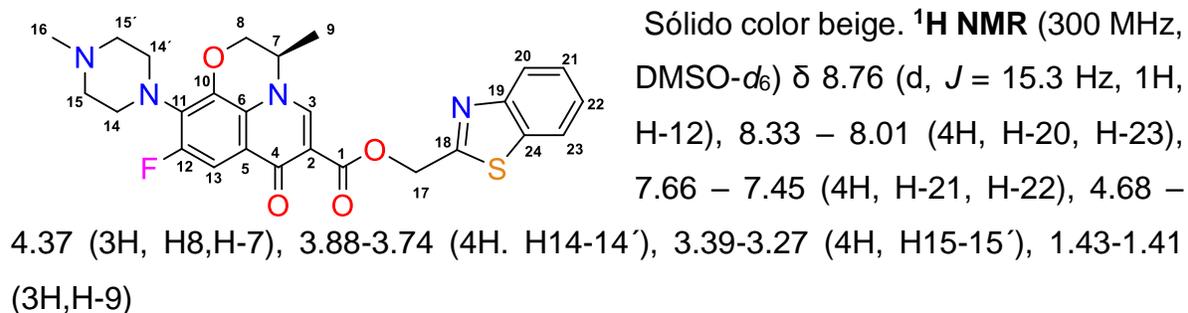
Sólido color blanco con un rendimiento de 60% 370 mg.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -d)  $\delta$  8.12 (s, 1H-**H3**), 7.57 – 7.29 (m, 6H, **H 19-19'**, **H20-20'**, **H-21**, **H-13**), 5.35 (dd,  $J = 12.4$  Hz, 2H, **H-17**), 4.43 (dd,  $J = 11.4$ ,

2.3 Hz, 1H-**H-8**), 4.25 (dd,  $J = 11.4$ , 2.0 Hz, 1H, **H-8**), 4.04 (m,  $J = 6.7$ Hz, 1H, **H-7**), 3.34 (s, 4H, **H14-14'**), 2.55 (m,  $J = 3.9$  Hz, 4H, **H15-15'**), 2.36 (s, 3H, **H-16**), 1.41 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, **H-9**).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.6 (C-4), 165.44 (C-1), 157.3 (C-12), 154.0 (C-3), 145.3 (C-13), 139.6 (C-11), 136.4 (C-18), 131.6 (C-10), 131.8 (C-5), 128.6 (C19-19'), 128.5 (C20-20'), 123.6 (C-6), 109.2 (C-21), 105.4 (C14-14'), 105.1 (C15-15'), 66.4 (C-17), 55.8 (C-16), 50.6 (C-8), 54.6 (C-2), 46.5 (C-7), 18.3 (C-9).

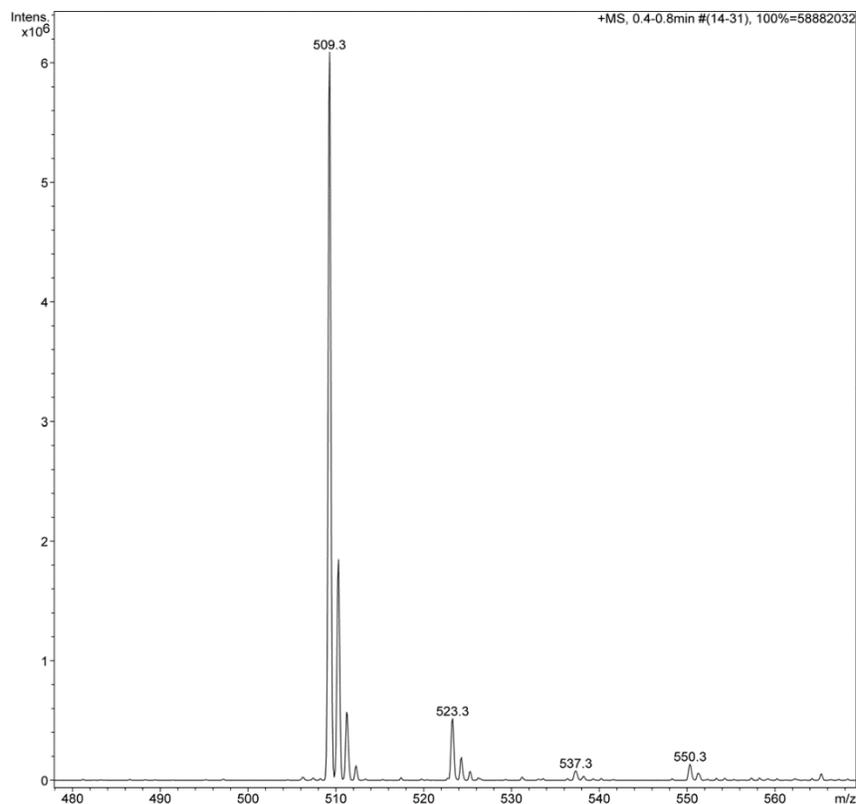
**Síntesis de (R)-9-fluoro-3-metil-10-(4metilpiperazin-1-il)-7-oxo-2,3-dihidro-7H-[1,4] oxazino [ 2,3,4-ij] quinolina-6-carboxilato de benzo[d]tiazol-2-ilmetilo.**

En un matraz se colocó 0.5 g (1.4 mmol) de Levofloxacin y 0.7 g (2.7 mmol) de la sal de piridinio en  $\text{CHCl}_3$  como disolvente, todo esto bajo atmosfera d  $\text{N}_2$  y en agitación. Se colocó un baño de hielo para adicionar 0.8 mL (4.6 mmol) de DIPEA.

Pasadas 24 horas, se adicionó el alcohol, 0.46 g (2.8 mmol) de 2-hidroximetil benzotiazol), en este paso se colocó la reacción a reflujo, a una temperatura de  $65^\circ\text{C}$  por 24 horas. Se realizó una purificación por cromatografía en columna de sílice, en un sistema MeOH: DCM más 1% de  $\text{Et}_3\text{N}$ .



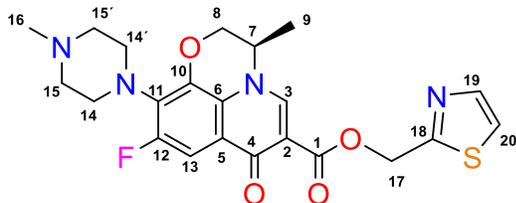
El compuesto **68**, tiene una masa molecular calculada de 508.57 g/mol [ $\text{M}^+$ ], el análisis de masas nos proporcionó un ion molecular con masa de 509.3 g/mol [ $\text{M}^++1$ ]



**Síntesis de (R) -9-fluoro-3-metil-10- (4-metilpiperazin-1-il) -7-oxo-2,3-dihidro-7H- [1,4] oxazino [2, 3,4-ij] quinolina-6-carboxilato de tiazol-2-ilmetilo**

En un matraz se colocó 0.5 g (1.4 mmol) de Levofloxacinó y 0.7 g (2.7 mmol) de la sal de piridinio en CHCl<sub>3</sub> como disolvente, todo esto bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y en agitación. Se colocó un baño de hielo para adicionar 0.8 mL (4.6 mmol) de DIPEA.

Pasadas 24 horas, se adicionó el alcohol, 0.32 g (2.8 mmol) de 2-hidroximetil tiazol), en éste paso se colocó la reacción a reflujo, a una temperatura de 65°C por 24 horas. Se realizó una purificación por cromatografía en columna de sílice, en un sistema MeOH: DCM más 1% de Et<sub>3</sub>N.



Sólido color beige.  $^1\text{H NMR}$  (301 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H, H-3), 8.11 – 7.44 (H19, H20, H13), 5.54 (H-17), 4.94 – 4.39 (H-8, H-7), 3.57 – 3.29 (H14-14', H15-H15'),

1.41 (H-9).

Se obtuvo el espectro de masas de Ionización por Electropray. El compuesto **69**, tiene una masa molecular calculada de 458.51 g/mol [ $\text{M}^+$ ], el análisis de masas nos proporcionó un ion molecular con masa de 459.3 g/mol [ $\text{M}^++1$ ].

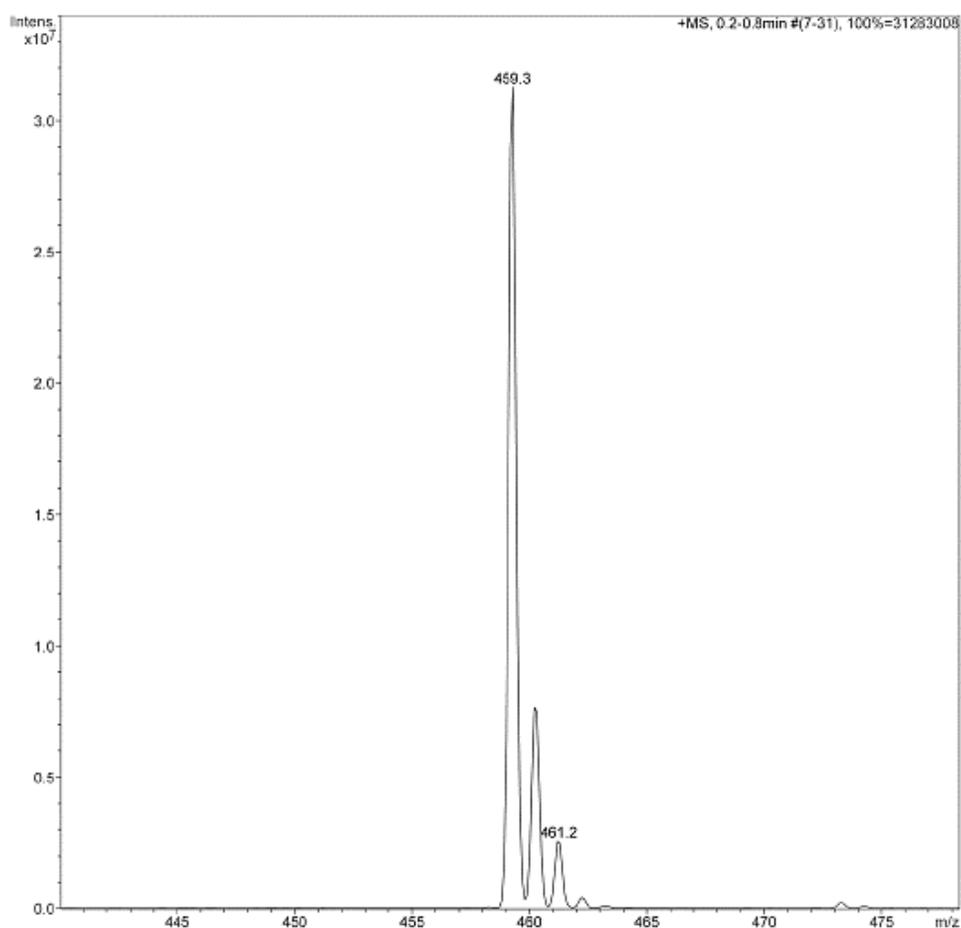


Figura 29. Espectro de masas por Electropray del compuesto **81**.

## **7. Conclusiones**

- Se desarrolló una metodología para sintetizar los alcoholes primarios (**54** y **57**), derivados de benzotiazol y tiazol respectivamente.
- Se realizó el acoplamiento de los alcoholes primarios (**68**, **69** y **70**) con la molécula de Levofloxacino (**11**). Así mismo como la estandarización de las condiciones de reacción para el acoplamiento previamente dicho.
- Se implementó una metodología para purificar los compuestos obtenidos mediante cromatografía en columna Flash, basándonos en las características ácido-base de los compuestos, se estableció que la fase móvil más adecuada fue MeOH: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con 1% de Et<sub>3</sub>N utilizando un flujo de 4 mL/min.
- Se realizó la caracterización de una de las moléculas de interés (compuesto **70**), por medio de espectroscopia de RMN, Masas por Electrospray.

## **8. Perspectivas**

- ❖ Aumentar el rendimiento del compuesto 70.
- ❖ Obtener todas las moléculas de interés purificadas y caracterizadas, según los métodos espectroscópicos establecidos y con buenos rendimientos.
- ❖ Realizar las pruebas biológicas correspondientes a las entidades químicas sintetizadas, sobre la bacteria *H. pylori*.
- ❖ Obtener moléculas que puedan aumentar la actividad antibacteriana sobre *H. pylori* y poder disminuir la resistencia que se presenta sobre este microorganismo en la actualidad.