



"En la Universidad de Guanajuato, todas y todos, nos comprometemos a garantizar el derecho de las mujeres a vivir libres de violencia."

Guanajuato, Gto., a 22 de octubre del 2021.

**Q. F. B. Alfonso Trujillo Valdivia**

Secretario Académico

División de Ciencias Naturales y Exactas

Presente

Por medio de la presente le informamos que la egresada de la licenciatura en Químico:

**DANIELA MARÍA ROMO RAMÍREZ**

Ha solicitado a la Coordinación del Departamento de Química, turnar a este Comité de Profesores para su análisis y en su caso aprobación, el cambio del título del anteproyecto de trabajo de tesis autorizado el día 12 de agosto del 2020 con el título: "**Síntesis de fluoroquinolonas derivados de ciprofloxacino como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento farmacológico contra las bacterias Gram (+) responsables de las infecciones en vías respiratorias**", por el de "**Síntesis de fluoroquinolonas derivados de ciprofloxacino como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento farmacológico contra las bacterias Gram (+) responsables de las infecciones en vías respiratorias**" Y "**Desarrollo de Una Nueva Metodología para la Síntesis de Indoles Libres de Azidas Utilizando Complejos Catiónicos de oro(I)**", el cual realizará bajo la dirección del Dr. Rogelio Solorio Alvarado profesor del Departamento de Química, como Co-Directores la Dra. Martha Alicia Deveze Álvarez y el Dr. Marco Antonio Ramírez Morales profesores del Departamento de Farmacia. Por parte de esta Comisión se realizaron observaciones las cuales se han atendido, dando como resultado: **Se avala el cambio del título del anteproyecto de trabajo de tesis "Síntesis de fluoroquinolonas derivados de ciprofloxacino como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento farmacológico contra las bacterias Gram (+) responsables de las infecciones en vías respiratorias" Y Desarrollo de Una Nueva Metodología para la Síntesis de Indoles Libres de Azidas Utilizando Complejos Catiónicos de oro(I)" y la sugerencia de los Sinodales para la correspondiente defensa de la tesis, sigue conformada de la siguiente manera:**

Dra. Edith Ruth Martínez Alcaraz (Presidenta)

Dr. Juan Ramón Zapata Morales (Secretario)

Dr. Alan Joel Ruíz Padilla (Vocal)

Dr. Claudia L. Mendoza Macías (Suplente)

Sin otro particular por el momento, aprovechamos la ocasión para enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

"LA VERDAD OS HARÁ LIBRES"

La Comisión de Profesores del Departamento de Química

**M.C. José Carlos Alvarado Monzón**



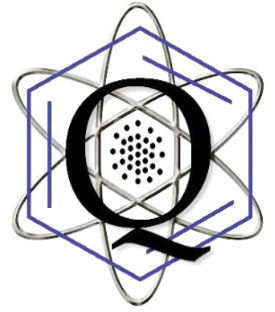
**Q. Fernando de Jesús Amézquita López**







**UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO**  
**CAMPUS GUANAJUATO**  
DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS



**“SÍNTESIS DE FLUOROQUINOLONAS COMO POTENCIALES AGENTES TERAPÉUTICOS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CONTRA LAS BACTERIAS GRAM (+) RESPONSABLES DE LAS INFECCIONES EN VÍAS RESPIRATORIAS”**

**Y**

**“DESARROLLO DE UNA NUEVA METODOLOGÍA PARA LA SÍNTESIS DE INDOLES LIBRES DE AZIDAS UTILIZANDO COMPLEJOS CATIÓNICOS DE ORO(I)”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN QUÍMICA.

**PRESENTA**

DANIELA MARÍA ROMO RAMIREZ.

**DIRECTOR**

Dr. César Rogelio Solorio Alvarado.

**CODIRECTOR**

Dr. Marco Antonio Ramírez Morales.

**CODIRECTOR**

Dra. Martha Alicia Deveze Álvarez.





**UNIVERSIDAD  
DE GUANAJUATO**  
Campus Guanajuato

Guanajuato, Gto; noviembre de 2021.

Por medio de la presente hacemos constar que este trabajo de investigación titulado: **“SÍNTESIS DE FLUOROQUINOLONAS COMO POTENCIALES AGENTES TERAPÉUTICOS EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CONTRA LAS BACTERIAS GRAM (+) RESPONSABLES DE LAS INFECCIONES EN VÍAS RESPIRATORIAS”** y **“DESARROLLO DE UNA NUEVA METODOLOGÍA PARA LA SÍNTESIS DE INDOLES LIBRES DE AZIDAS UTILIZANDO COMPLEJOS CATIÓNICOS DE ORO(I)”** que presenta la C. Daniela María Romo Ramírez, alumna de esta Universidad, para obtener el título de Licenciado en Química, es una idea original y ha sido realizado bajo nuestra dirección en la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato.

**DIRECTOR**

---

Dr. César Rogelio Solorio Alvarado.

**CODIRECTOR**

---

Dr. Marco Antonio Ramírez Morales.

**CODIRECTOR**

---

Dra. Martha Alicia Deveze Álvarez.

## **SINODALES**

### **Presidente**

---

Dr. Juan Ramón Zapata Morales  
Departamento de Farmacia  
Universidad de Guanajuato

### **Vocal**

---

Dr. Jesús Adrián López  
Departamento de Química  
Universidad de Zacatecas

### **Secretario**

---

Dr. Luis Chacón García  
Instituto de Investigación Químico biológicas  
UMSNH

### **Suplente**

---

Dra. Claudia Leticia Mendoza Macías  
Departamento de Farmacia  
Universidad de Guanajuato

La gente piensa en la educación como algo que pueden terminar.

**Isaac Asimov**

La ciencia no es sino una perversión de sí misma, a menos que tenga como objetivo final el mejoramiento de la humanidad.

**Nikola Tesla**

Why do we fall? ...So we can learn to pick up ourselves up...

**Michael Caine**

Muchos de nuestros sueños parecen al principio imposibles, luego pueden parecer improbables, y luego, cuando nos comprometemos firmemente, se vuelven inevitables.

**Christopher Reeve**





## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco principalmente a la universidad de Guanajuato, que desde que tengo memoria he formado parte del alumnado, que me ha formado académica y artísticamente, así como a la División de Ciencias Naturales y Exactas, de la que tan orgullosamente formo parte. Agradezco, también, a cada uno de los maestros que tuve dentro de esta División que me ha llevado a ser la persona que ahora soy y que me han brindado su apoyo cuando así lo necesite, especialmente al Dr. César Rogelio Solorio Alvarado, que depositó en mi la confianza de otorgarme este proyecto, y que a lo largo de este camino ha sido un gran apoyo académico así como moral y emocional. Gracias también a mis codirectores de Tesis, Dr. Marco Antonio Ramírez Morales y Dra. Martha Alicia Deveze Álvarez por todo el apoyo brindado.

Gracias igualmente a CONACYT, por el apoyo dado a la segunda parte de este proyecto, Proyecto CF-2019610286, de la convocatoria Ciencia frontera

La familia es la base de una persona y al venir de una familia, no grande en número, pero muy unida, quiero agradecer, principalmente, a mis padres, Gabriel y Martina, que sin su apoyo y amor yo no estaría culminando esta etapa, gracias por nunca perder la fe en mí y por la confianza que tuvieron en mi a cada paso que doy, por enseñarme lo bueno y a seguir siempre el camino correcto. Agradezco también a mi hermano, Gabriel y su familia por siempre estar ahí para apoyarme cuando lo necesito.

Agradezco a cada uno de los miembros de mi familia, Romo Lemus y Ramírez Rocha, a todos mis tíos, mis primos y sobrinos, que son un gran ejemplo de lucha, perseverancia y trabajo constante.

A lo largo de mi vida como estudiante he tenido maestros que encausaron mi vida a querer dedicarme a la ciencia, quiero agradecer profundamente a los maestros Mahely, Carmen, Andrés y José Luis, ellos han sido grandes ejemplos de que lo importante en la ciencia, más



que aprenderla, es poder transmitirla. Gracias por su paciencia y por brindarme su amistad a lo largo de estos años. Agradezco también al Profesor Pedro B. Tudón Toledo, por su cariño y el de su familia; Pedro Tudón Saénz y JC Taylor; por enseñarme a volver a tener confianza en mí, en uno de los momentos más difíciles en mi vida.

Al ingresar a esta institución conocí a varias personas, compañeros en su momento que ahora puedo considerar amigos; pero quiero agradecer especialmente a Cyntia y Adri, que hasta la fecha he podido contar con su apoyo y cariño. A mis amigos fuera de estas aulas, Dany Morales, Brenda. A los amigos incondicionales Mauricio, Gallo, Esdras, Ale, Axel, Dani Rocha, Mau Aguilar, Ale, Sonny, Ricardo, July, Guiza, Chino, Nano y Borre, gracias por su amistad y apoyo durante la preparatoria, y que a pesar del tiempo y la distancia siguen presentes en mi vida.

Gerardo Avila, yo sé que no fue fácil seguir el ritmo a todos mis planes alocados, pero estuviste siempre para escucharme y apoyarme, gracias por seguir a mi lado y formar parte de este proyecto de vida.

Gracias a todo el grupo de investigación con o que tuve la fortuna de convivir y aprender de ellos: Kevin, Velu, Pradip, Yuvi, Shei, Pao, que me brindaron apoyo para la realización de este proyecto e hicieron amenos los días de trabajo.

Especialmente, quiero dar gracias a mis codirectores, Dra. Martha Alicia Deveze Álvarez y Dr. Marco Antonio Ramírez Morales, por el apoyo y la guía que han proporcionado a este trabajo.

Muchas gracias a mi jurado de defensa de Tesis, Dr. Juan Ramón Zapata Morales, Dra. Clara Alba Betancourt y Dra. Claudia Leticia Mendoza Macias, quienes se han tomado el tiempo para revisar y enriquecer este trabajo con su experiencia y conocimiento.



## **DEDICATORIA**

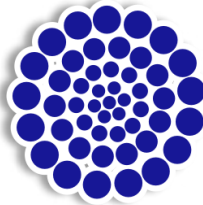
A la memoria de mi mamá Mary (†), a pesar de los años, sigo sintiendo tu amor en mi corazón.

A Dios, que sin su favor no habría podido lograr este paso.

A mis padres, que siempre están presentes en cada paso y nunca se rindieron hasta que logre alcanzar este sueño, por aconsejarme con tanta sabiduría y por más que ser padres, ser mis maestros.



UNIVERSIDAD DE  
GUANAJUATO



**CONACYT**

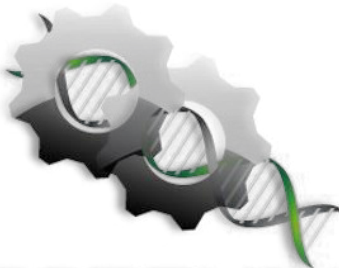
*Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología*



Gobierno del Estado

Consejo  
de Ciencia  
y Tecnología

**FINNOVATEG**



**COBBYSA**

## ÍNDICE GENERAL

ACRONIMOS Y ABREVIATURAS	I
ÍNDICE DE ESQUEMAS	III
ÍNDICE DE FIGURAS	IV
ÍNDICE DE TABLAS	V
PRÓLOGO	6
RESUMEN GENERAL	8
<b>CAPITULO I. Infecciones Respiratorias en el mundo.</b>	<b>11</b>
1.1 Infecciones Respiratorias en el mundo	12
1.2 Infecciones respiratorias comunes	16
1.2.1 Infecciones agudas en la vía aérea superior	16
1.2.1.1 Sinusitis:	16
1.2.1.2 Faringitis	17
1.2.1.3 Epiglotitis	18
1.2.1.4 Neumonía	19
1.2.1.4.1 Neumonía adquirida en la comunidad	19
1.2.1.4.2 Neumonía intrahospitalaria	20
1.2.1.5 Absceso pulmonar	21
1.2.1.6 Tuberculosis pulmonar	23
1.3 Clasificación de los antibióticos	23
1.4 Tratamiento para infecciones respiratorias	27
1.4.1 Tratamiento farmacológico en infecciones respiratorias crónicas.	27
<b>CAPITULO II. Fluoroquinolonas</b>	<b>29</b>
2.1 Quinolonas	30
2.2 Fluoroquinolonas	31
2.2.1 Síntesis	32
2.2.1.1 Ruta de Gould-Jacobs	32
2.2.1.2 Ruta Bayer	33
2.3 Relación estructura-actividad	33
2.4 Mecanismos de acción	36
2.5 Generaciones de fluoroquinolonas	37
2.6 Efectos secundarios	39
<b>CAPITULO III. Reacciones del ciprofloxacino</b>	<b>40</b>
3.1 Antecedentes de la metodología	41
3.1.1 Descarboxilación de fluoroquinolonas	41
<b>CAPITULO IV. Objetivos, hipótesis y resultados.</b>	<b>44</b>
4.1 Objetivo general	45
4.1.1 Objetivos específicos	45

4.2 Hipótesis	45
4.3 Justificación	46
4.4 Reacciones del ciprofloxacino	47
4.4.1 Descarboxilación del ciprofloxacino	47
4.4.1 Halogenación de CPX	49
4.4.2 Reacciones sobre el C3 del ciprofloxacino	49
4.4.3 Bencilación sobre el anillo de piperazina	50
4.4.4 Halogenación del CPX2	51
4.5 Resultados y discusión	51
4.5.1 Antibiogramas	54
4.5.1.1 Antibiograma	54
4.5.1.1.1 Disco para antibiograma	55
4.5.1.2 Metodología	55
4.6 Conclusiones	57
<b>CAPITULO V. Sección Experimental.</b>	<b>60</b>
5.1 Descarboxilación del ciprofloxacino	61
5.2 Halogenación de CPX	61
5.3 Esterificación del ciprofloxacino	63
5.4 Bencilación del anillo sobre el anillo de piperazina.	63
5.5 Halogenación CPX2	64
<b>CAPITULO VI. Desarrollo de Una Nueva Metodología para la Síntesis de Indoles Libres de Azidas Utilizando Complejos Catiónicos de oro(I)</b>	<b>67</b>
6.1 Antecedentes	68
6.1.1 Indol	68
6.1.1.1 Estado del arte para la síntesis de indol	68
6.1.1.2 Catalizadores de Oro(I) a ser ensayados	69
6.1.1.3 Metodología Propuesta para la síntesis de Indoles	71
<b>CAPITULO VII. Objetivos, hipótesis y resultados para síntesis de Indoles</b>	<b>73</b>
7.1 Objetivo general	74
7.1.1 Objetivos específicos	74
7.2 Resultados y Discusión	75
7.3 Conclusiones	81
<b>CAPITULO VIII. Sección Experimental</b>	<b>82</b>
<b>ANEXO ESPECTROS <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C de indoles obtenidos</b>	<b>82</b>

## ACRONIMOS Y ABREVIATURAS

<b>CIE</b>	Clasificación Internacional de las enfermedades	<b>Me</b>	Metilo
<b>°C</b>	Grados Celsius	<b>MeCN</b>	Acetonitrilo
<b>Ac<sub>2</sub>O</b>	Anhidrido Acético	<b>MeOH</b>	Metanol
<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico	<b>mg</b>	miligramos
<b>c.a.</b>	cerca de	<b>ml</b>	mililitros
<b>CIM</b>	Concentración inhibitoria mínima	<b>N</b>	Normal
<b>d</b>	Días	<b>NAC</b>	Neumonía Adquirida en la Comunidad
<b>DCM</b>	Diclorometano	<b>NBS</b>	N-Bromosuccinimida
<b>DMF</b>	Dimetilfurano	<b>NCS</b>	N-Clorosuccinimida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido	<b>NIS</b>	N-Iodosuccinimida
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	Trietilamina	<b>NXS</b>	N-Halurosuccinimida (X= -Br, -Cl. -I)
<b>EtOH</b>	Etanol	<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>EtONa</b>	Etóxido de Sodio	<b>Ph<sub>2</sub>O</b>	Óxido de Difenilo
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration	<b>PhSeCl</b>	Cloruro de fenilselenilo
<b>g</b>	gramos	<b>PPA</b>	Poliftalamida
<b>h</b>	horas	<b>spp</b>	Especies
<b>HAc</b>	Ácido Acético	<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>INEGI</b>	Instituto Nacional de Estadística y Geografía	<b>TLC</b>	Cromatografía en capa fina
<b>M</b>	Molar	<b>vg.</b>	Por ejemplo
<b>Me</b>	Metilo	<b>Ph</b>	Fenilo

tBuOCl



## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Ruta de Gould-Jacobs para síntesis de fluoroquinolonas.	32
<b>Esquema 2.</b> Ruta de Bayer para síntesis de fluoroquinolonas	33
<b>Esquema 3:</b> Ruta sintética general para fluoroquinolonas descarboxiladas.	42
<b>Esquema 4:</b> Tratamiento de descarboxilación de ciprofloxacino.	43
<b>Esquema 5:</b> Descarboxilación del ciprofloxacino optimizado con TFA.	52
<b>Esquema 6:</b> Halogenación de CPX (1).	52
<b>Esquema 7:</b> Esterificación de Ciprofloxacino.	53
<b>Esquema 8:</b> Arilación del producto descarboxilado.	53
<b>Esquema 9:</b> Halogenación del producto 6.	54
<b>Esquema 10:</b> Estado del arte y nuestra propuesta para la síntesis de indol	69
<b>Esquema 11:</b> Síntesis de indoles catalizada por oro(I) propuesta.	71
<b>Esquema 12:</b> Nuestra estrategia de síntesis de indol A) Síntesis del material de partida, B) El concepto y c) Materiales de partida para probar en caso de resultados fallidos.	71
<b>Esquema 13:</b> adición del derivado bencilado de la N-metil-O-bencilamina.	75
<b>Esquema 14:</b> Nueva estrategia para la síntesis de idoles libre de azidas bajo la catálisis de oro(I).	76
<b>Esquema 15:</b> Alquilación de Sonogashira entre la 2-yodoanilina y el fenil acetileno.	77
<b>Esquema 16:</b> Catálisis con oro(I)	77

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Mapa de número de casos de tuberculosis por cada 100 000 habitantes (2017-2018).	12
<b>Figura 2:</b> Comparativa de causas de morbilidad en México (2018).	14
<b>Figura 3:</b> Comparativa de causas de Morbilidad Guanajuato (2018).	16
<b>Figura 4:</b> Estructura de Cloroquina y 1,8-naftidrina.	30
<b>Figura 5:</b> Estructura del ácido nalidíxico.	30
<b>Figura 6:</b> estructura del ácido pipemídico.	31
<b>Figura 7:</b> Estructura del Ácido nalidíxico.	33
<b>Figura 8.</b> Relación estructura-actividad de una quinolona antibacteriana.	35
<b>Figura 9.</b> Primera generación de Quinolonas.	37
<b>Figura 10.</b> Segunda generación de quinolonas (fluoroquinolonas).	38
<b>Figura 11.</b> Tercera generación de fluoroquinolonas.	38
<b>Figura 12.</b> Tercera generación de fluoroquinolonas.	39
<b>Figura 13:</b> Relación estructura - actividad del ciprofloxacino.	41
<b>Figura 14:</b> Ciprofloxacino descarboxilado.	43
<b>Figura 15:</b> Compuestos con núcleo de indol relevantes	68
<b>Figura 16:</b> Catalizadores de oro(I) a probar para el desarrollo del proyecto.	70
<b>Figura 17:</b> Catalizadores de oro(I) ensayados	79
<b>Figura 18:</b> Espectro 1H y 13C del 2-fenil-1H-indol.	80

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Veinte principales de causas de morbilidad en México.	13
<b>Tabla 2:</b> Veinte principales causas de morbilidad en Guanajuato (2018).	15
<b>Tabla 3:</b> Optimización de descarboxilación del ciprofloxacino	47
<b>Tabla 4:</b> Halogenación CPX.	49
<b>Tabla 5:</b> Esterificación del ciprofloxacino.	49
<b>Tabla 6:</b> bencilación del anillo de piperazina de CPX.	50
<b>Tabla 7:</b> Halogenación de C-3 del CPX2	51
<b>Tabla 8:</b> Resultados de los antibiogramas.	55
<b>Tabla 9:</b> Optimización en la síntesis de 2-fenil-1H-indol utilizando complejos catiónicos de oro(I) sin el uso de azidas en la materia prima.	78

## PRÓLOGO

El presente trabajo está compuesto por cuatro capítulos. En el primer capítulo se describen las infecciones respiratorias, sus principales causas, como causa de morbilidad y los tratamientos comunes para infecciones respiratorias. El segundo capítulo, describe principalmente uno de los grupos más importantes usados para el tratamiento farmacológico en las infecciones respiratorias (quinolonas y fluoroquinolonas). El tercer capítulo nos describe un antecedente importante acerca de la modificación del ciprofloxacino. En el cuarto capítulo describe las reacciones realizadas al ciprofloxacino.

- I. **Capítulo I:** Da los antecedentes de las infecciones respiratorias en el mundo, pasando a América, México y finalmente el estado de Guanajuato. Posteriormente, se hace una descripción de dichas enfermedades, sus principales causas. Finalmente, nos habla acerca de los diversos antibióticos usados en el tratamiento farmacológico de estos padecimientos.
- II. **Capítulo II:** Inicialmente nos describe a las quinolonas como grupo de fármacos que es usado en muchas de las infecciones respiratorias, pasa a las fluoroquinolonas como parte de este importante grupo sus principales métodos de síntesis, su relación estructura – actividad, posteriormente habla de todas las generaciones derivadas de las fluoroquinolonas.
- III. **Capítulo III:** Sienta los antecedentes para las modificaciones en el C3 de ciprofloxacino y la importancia de dicha posición.
- IV. **Capítulo IV:** Hace una descripción de las reacciones realizadas al ciprofloxacino siendo estas: descarboxilación, halogenaciones, esterificación y bencilación, los ensayos biológicos realizados ‘in vitro’ y los resultados encontrados durante este trabajo.
- V. **Capítulo V:** Describe paso a paso cada una de las reacciones que se realizaron en el trabajo, así como los estudios que se les realizaron a todos los productos obtenidos.
- VI. **Capítulo VI:** Se establecen los antecedentes del indol así como su importancia y se dan las bases necesarias para el desarrollo de la investigación

- VII. **Capítulo VII:** Se establecen los objetivos, la hipótesis y los resultados que se obtuvieron para la síntesis de indoles
- VIII. **Capítulo VIII:** Se describe el proceso experimental que se llevó a cabo para la síntesis de indoles así como los resultados obtenidos y algunos de los estudios hechos a los compuestos obtenidos.
- IX. **Anexo:** En este capítulo se integran las imágenes obtenidas por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los compuestos obtenidos.

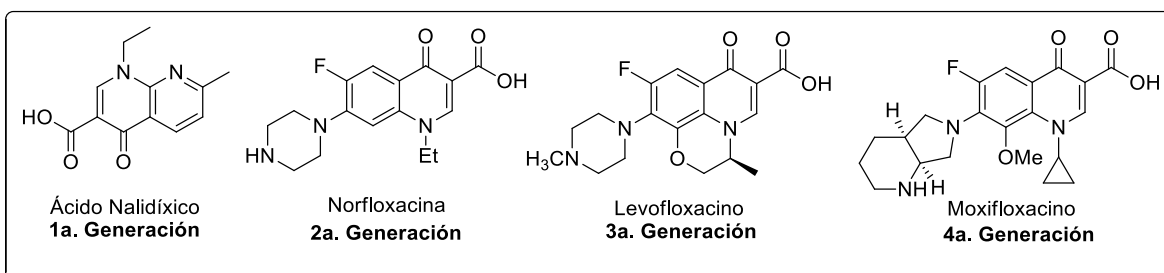
## RESUMEN GENERAL

### Capítulo I.

Alrededor del mundo, las infecciones respiratorias son de las principales causas de morbilidad y mortalidad de acuerdo con datos reportados por la OMS, dichas infecciones pueden ser y ser provocadas por distintas causas, las más comunes son causadas por bacterias Gram (+) y Gram (-), por lo cual el tratamiento farmacológico es muy importante, la efectividad de dichos tratamientos se basa en la naturaleza misma de la causa de infección. Los tratamientos posibles antibióticos usados en dichos tratamientos pueden ser divididos en dos grandes grupos: Por su espectro de acción y por su mecanismo de acción.

### Capítulo II.

Las quinolonas son un grupo muy grande de fármacos usados en infecciones respiratorias, que han sido usadas más de una vez en tratamientos para infecciones por bacterias Gram (+), las primeras descripciones acerca de la síntesis de quinolonas se remontan a mediados de los años 60. Al paso de los años, esta familia de fármacos ha sido modificada alrededor de la base quinolina del fármaco, que dio como resultado las Fluoroquinolonas que forman un grupo muy importante para el tratamiento de diversas infecciones, este grupo de fármacos tiene dos principales métodos de síntesis: Ruta de Gould – Jacobs y Ruta Bayer. La relación estructura – actividad, nos da una idea clara acerca de la efectividad en los tratamientos antibacterianos y la importancia de aumentar su efectividad ante dichos tratamientos, lo que a lo largo de los años da como resultado diversas generaciones de fluoroquinolonas, siendo hasta ahora cuatro diferentes generaciones.



### **Capítulo III.**

En busca de una mejor efectividad del tratamiento antibiótico, la descarboxilación ha probado tener resultados favorables, por lo que es un estudio que cuenta con diversos métodos que sientan un antecedente importante para lograr los objetivos planteados. Así como la relación estructura – actividad del ciprofloxacino que ilustra de una forma clara su mecanismo de acción, así como las reacciones sobre el C-3 que favorecen su efectividad en tratamientos biológicos y la importancia de dichas reacciones.

### **Capítulo IV.**

La mejora del ciprofloxacino se centra en las reacciones sobre la posición tres de la base de las fluoroquinolonas, por lo que el presente trabajo se centra en este tipo de reacciones, es decir, se mantendrá la base de la fluoroquinolona y se harán diversas reacciones sobre dicha posición, principalmente en eliminar el grupo carboxilo del fármaco que eliminará los efectos secundarios de este grupo. Se buscarán nuevas estructuras que garanticen la efectividad del fármaco.

### **Capítulo V.**

Describe paso a paso las reacciones que se realizaron, así como los estudios adicionales que se hicieron a cada uno de los compuestos obtenidos que incluyen pruebas de solubilidad, obtención del punto de fusión y ensayos biológicos. Centrándonos, principalmente, en la actividad biológica, al ser este uno de los objetivos principales.

### **Capítulo VI.**

Establece la importancia de los indoles así como el precedente de diversas formas de sintetizarlos debido a su importancia. Por otra parte se dan los antecedentes de los diversos catalizadores que se usarán para una ruta propuesta para la síntesis de indoles

## **Capítulo VII.**

Se establecen los objetivos (general y específicos) que se pretenden lograr a través de esta nueva síntesis de indoles mediante catalizadores de oro(I), así como los resultados obtenidos y los estudios a los compuestos que se lograron sintetizar

## **Capítulo VIII.**

Se describe el procedimiento que se llevó a cabo para la síntesis de indoles con catalizadores de oro(I) y se resumen los resultados obtenidos de dichas síntesis

## **Anexo**

Se integran las imágenes de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  que se les aplicaron a los compuestos obtenidos que se describen en el Capítulo VIII.



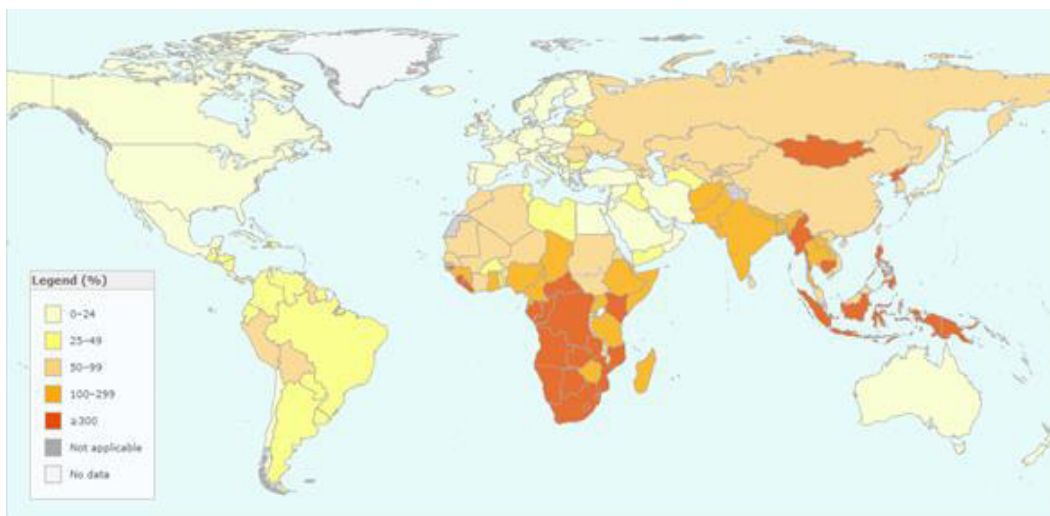
## CAPITULO I.

### Infecciones Respiratorias en el mundo.



## 1.1 Infecciones Respiratorias en el mundo

Las enfermedades respiratorias son una de las primeras tres causas de muerte más frecuente alrededor del mundo, y la principal en niños menores de 5 años. La Organización mundial de la Salud (OMS) hace énfasis en los casos de tuberculosis debido a que a nivel mundial la enfermedad debido a que es un problema de salud pública sobre todo en países con bajo desarrollo siendo así una infección respiratoria de notoriedad, por lo que la OMS tiene registro exclusivo de esta infección de al menos 10 millones de casos de tuberculosis en 2018, aproximadamente 132 casos al año por cada 10 000 habitantes.<sup>1</sup> De acuerdo con la misma base de datos, durante 2018, en América se confirmaron 29 casos de tuberculosis por cada 10 000 habitantes. Siendo esta una de las principales causas de muerte en el mundo (Figura 1).



**Figura 1:** Mapa de número de casos de tuberculosis por cada 100 000 habitantes (2017-2018).<sup>2</sup>

<sup>1</sup>World Health Organization. (25 de Enero de 2020). Global Health Observatory data repository. Recuperado de: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.57038ALL?lang=en>

<sup>2</sup>World Health Organization. (04 de Junio de 2020). Global Health Observatory data repository. Casos de Tuberculosis por cada 100 000 habitantes 2017 – 2018 [Mapa]. Recuperado de: [https://gamapserv.who.int/gho/interactive\\_charts/tb/cases/atlas.html?indicator=i2&date=2012](https://gamapserv.who.int/gho/interactive_charts/tb/cases/atlas.html?indicator=i2&date=2012)

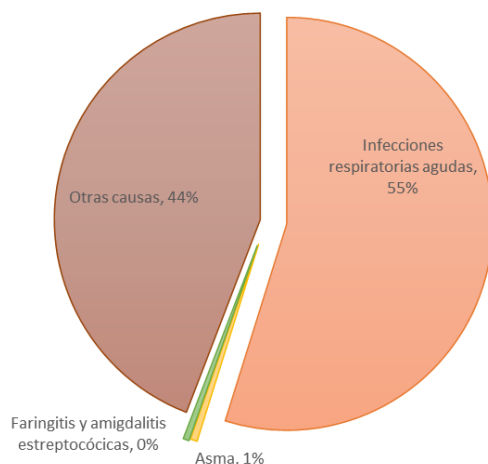
En México, de acuerdo con la Dirección General de Epidemiología las infecciones respiratorias son una de las primeras 20 causas de morbilidad y gasto público, en la OMS fueron reportados 22 casos de tuberculosis por cada 100 000 habitantes. en el año 2018 fueron reportados 24 462 860 casos de infecciones respiratorias agudas destacándose nasofaringitis aguda [resfriado común], Sinusitis maxilar aguda, Faringitis aguda, Amigdalitis aguda, Laringitis y traqueítis agudas, Laringitis aguda obstructiva [crup] y epiglotitis aguda obstructiva, Infecciones agudas del tracto respiratorio superior de localización múltiple o no especificada, Bronquitis aguda y Bronquiolitis aguda, 242 058 casos de asma y 210 104 casos de faringitis y amigdalitis estreptocócicas, de los cuales al menos el 80% son atendidos en el sector público.<sup>3</sup> Por su parte el INEGI reportó 508 casos de tuberculosis por cada 100 000 habitantes (Tabla 1, Figura 2).

**Tabla 1:** Veinte principales de causas de morbilidad en México.

Número	Padecimiento	Número de casos
1	<b>Infecciones respiratorias agudas</b>	<b>24 462 860</b>
2	Infecciones intestinales por otros organismos y las mal definidas	5 375 702
3	Infección de vías urinarias	4 339 674
4	Úlceras, gastritis y duodenitis	1 448 429
5	Gingivitis y enfermedad periodontal	1 164 488
6	Conjuntivitis	1 072 696
7	Otitis media aguda	781 910
8	Obesidad	698 461
9	Vulvovaginitis	659 569
10	Hipertensión arterial	520 974
11	Diabetes mellitus no insulino dependiente (Tipo II)	425 345
12	Intoxicación por picadura de alacrán	281 525
13	<b>Asma</b>	<b>242 058</b>
14	Insuficiencia venosa periférica	240 701
15	<b>Faringitis y amigdalitis estreptocócicas</b>	<b>210 104</b>
16	Amebiasis intestinal	203 174
17	Candidiasis urogenital	179 132
18	Otras helmintiasis	133 429
19	Varicela	130 396
20	Accidentes de transporte en vehículos con motor	128 264
	Otras causas	1 916 106
	TOTAL GLOBAL	44 614 997

<sup>3</sup>World Health Organization. (25 de Enero de 2020). Global Health Observatory country views. Recuperado de: <http://apps.who.int/gho/data/node.country.country-MEX?lang=en>

### Morbilidad México 2018: Infecciones respiratorias vs. Otras causas



**Figura 2:** Comparativa de causas de morbilidad en México (2018).

Por su parte, en Guanajuato a nivel estatal, las infecciones respiratorias en 2018, se encontraron dentro de las 20 principales causas de morbilidad; la Dirección General de Epidemiología, en el Anuario de Morbilidad reportó 1 156 495 casos diagnosticados de infecciones respiratorias especificadas a nivel nacional 5 073 los casos de neumonía y bronconeumonía (Neumonía por adenovirus, Neumonía por *Streptococcus pneumoniae*, Neumonía por *Haemophilus influenzae*, Neumonía bacteriana no clasificable bajo otro concepto, Neumonía por otros microorganismos infecciosos, no clasificados bajo otro concepto, Neumonía en enfermedades clasificadas bajo otro concepto, Neumonía, microorganismo no especificado) y 4 829 los casos de asma.<sup>5</sup> Las cifras mencionadas son una noticia alarmante de un conjunto de enfermedades cuyo tratamiento implica un

<sup>4</sup>Secretaría de Salud (04 de Junio 2020). Dirección General de epidemiología, anuario de Morbilidad 1984 – 2018. Recuperado de: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2018/morbilidad/nacional/veinte\\_principales\\_causas\\_enfermedad\\_nacional\\_mes.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2018/morbilidad/nacional/veinte_principales_causas_enfermedad_nacional_mes.pdf)

<sup>5</sup>Secretaría de Salud (30 de Enero de 2020). Dirección General de Epidemiología, Anuario de Morbilidad 1984 -2018. Recuperado de: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>

gasto económico considerable en México o para el sector salud de los gobiernos en cada estado. La terapia química es el tratamiento de elección para las IR crónicas (Tabla 2, Figura 3).

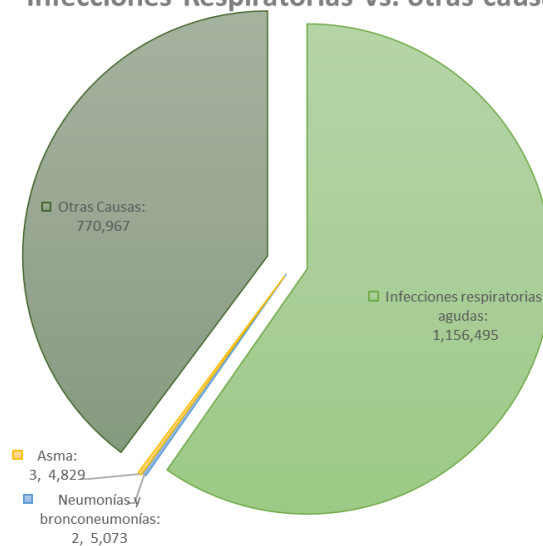
**Tabla 2:** Veinte principales causas de morbilidad en Guanajuato (2018).

Número	Padecimiento	Número de casos
<b>1</b>	<b>Infecciones respiratorias agudas</b>	<b>1 156 495</b>
2	Infecciones intestinales por otros organismos y las mal definidas	185 687
3	Infección de vías urinarias	178 669
4	Úlceras, gastritis y duodenitis	78 277
5	Gingivitis y enfermedad periodontal	51 599
6	Intoxicación por picadura de alacrán	40 762
7	Conjuntivitis	38 623
8	Otitis media aguda	34 495
9	Vulvovaginitis	22 533
10	Obesidad	18 402
11	Hipertensión arterial	16 905
12	Diabetes mellitus no insulino dependiente (Tipo II)	13 875
13	Accidentes de transporte en vehículos con motor	7 436
14	Violencia intrafamiliar	6 258
15	Candidiasis urogenital	6 158
16	Insuficiencia venosa periférica	5 397
<b>17</b>	<b>Neumonías y bronconeumonías</b>	<b>5 073</b>
18	Mordeduras por perro	4 856
<b>19</b>	<b>Asma</b>	<b>4 829</b>
20	Varicela	4 814
	Otras causas	56 221
	TOTAL GLOBAL	1 937 364

FUENTE: SUIVE/DGE/Secretaría de Salud/Estados Unidos Mexicanos 2018<sup>6</sup>

<sup>6</sup>Secretaría de Salud (04 de Junio de 2020). Dirección General de Epidemiología, Anuario de Morbilidad 1984 - 2018. Recuperado de: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2018/principales/estatal\\_institucion/gto.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2018/principales/estatal_institucion/gto.pdf)

**Morbilidad 2018 Guanajuato:  
Infecciones Respiratorias vs. otras causas.**



*Figura 3: Comparativa de causas de Morbilidad Guanajuato (2018).*

## 1.2 Infecciones respiratorias comunes

### 1.2.1 Infecciones agudas en la vía aérea superior

Se entiende como vía aérea superior el área anatómica que se extiende desde las fosas nasales anteriores hasta la laringe y que incluye, como principales regiones, la nariz, los senos paranasales, el oído medio, la faringe, la laringe y las estructuras amigdalares.

Las infecciones relacionadas pueden ser causadas por virus o por bacterias, pueden ser diversas los tipos de infección dependiendo en que parte del tracto respiratorio se desarrolle el microorganismo.

#### **1.2.1.1 Sinusitis:**

Es la enfermedad inflamatoria que afecta a las cavidades óseas de contenido aéreo. En la mayoría de las ocasiones son varios los senos implicados, pero son los maxilares los que se alteran con mayor frecuencia, seguidos por los etmoidales, los frontales y el esfenoidal.

Las circunstancias que favorecen la aparición de una sinusitis son múltiples. Entre los más importantes están las infecciones víricas de las vías altas, la rinitis alérgica, los

traumatismos faciales, las enfermedades dentarias, el uso de vasoconstrictores nasales, los cuerpos extraños intranasales, los trastornos de la motilidad ciliar y las inmunodeficiencias. Los microorganismos más frecuentemente implicados en el origen de una sinusitis son *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, que en conjunto explican el 70% de los casos. Menos habituales son *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* y *Moraxella catarrhalis*. En las sinusitis crónicas *Haemophilus influenzae* es el germen responsable en un 60% de las ocasiones. Otros agentes también posibles son *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, que se encuentran especialmente en los pacientes que padecen una poliposis nasal o una fibrosis quística.

Comúnmente el tratamiento se reduce únicamente a medicamentos que permitan el drenado de los senos y una serie de descongestionantes, sin embargo, en las ocasiones que el paciente no mejore durante los siete días posteriores al comienzo del cuadro, se recomienda el uso de antibióticos. El fármaco elegido debe cubrir con seguridad *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Buenas alternativas son la amoxicilina con ácido clavulánico (500 – 875 mg / 125 mg cada 8 h) y las nuevas quinolonas, como el levofloxacino y el moxifloxacino, en dosis de 500 y 400 mg / 12 h, respectivamente, que deben mantenerse durante 7 días. Los macrólidos, como la claritromicina y la acitromicina, tienen un porcentaje de resistencias frente al *Streptococcus pneumoniae* del 43%, lo que hace que sean fármacos de segunda elección.<sup>7</sup>

### **1.2.1.2 Faringitis**

Se denomina así a la enfermedad inflamatoria que afecta al área faríngea. La frecuencia de las faringitis sigue siendo muy alta. Son el motivo, por ejemplo, de alrededor de un 2% de las consultas que atiende cada día un médico de atención primaria. A pesar de que la causa principal de la faringitis suele ser viral, en ocasiones suele presentarse bajo la presencia de *Arcanobacterium haemolyticum*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus β-haemolyticus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Francisella tularensis* y *Arcanobacterium haemolyticum*.

---

<sup>7</sup>Alvarez-Sala Walther, J. L. (2010). *Neumología clínica*. Barcelona, España: Elsevier. pp 273-276.

El tratamiento que se sigue para la faringitis suele ser más sintomático tratando de reducir la inflamación presentada, mientras que los objetivos del tratamiento antibiótico deben cifrarse en la disminución de las complicaciones supurativas focales y sistémicas (fiebre reumática y glomerulonefritis aguda) y en la prevención del contagio a otras personas. Si el cultivo faríngeo confirma la presencia de *Streptococcus pyogenes* se recomienda comenzar cuanto antes con la antibioticoterapia. La penicilina V (fenoximetilpenicilina), la amoxicilina y la cefuroxima están indicadas. En caso de presentar reacciones alérgicas a la penicilina deben usarse los macrólidos. Algunos antibióticos nuevos, como la telitromicina, son activos frente a los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos del grupo A y son una alternativa válida.<sup>8</sup>

### **1.2.1.3 Epiglotitis**

La epiglotitis es una celulitis aguda del cartílago epiglótico y de algunas estructuras vecinas, que evoluciona rápidamente y que causa, en ocasiones, una obstrucción completa, a veces mortal, de las vías respiratorias. La causa más frecuente es *Haemophilus influenzae*, otros agentes etiológicos implicados alguna vez son *Streptococcus pyogenes* del grupo A, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* y *Staphylococcus aureus*. Hasta la fecha no se ha demostrado que los virus puedan ser responsables en caso alguno.

Los tratamientos tempranos son los que han dado una erradicación de hasta un 90% de erradicación en menores de 4 años es la vacunación temprana para *Haemophilus influenzae*. Al presentarse en menores no vacunados, la hospitalización es necesaria, una vez garantizada la permeabilidad de la vía aérea debe iniciarse un tratamiento antibiótico intravenoso, que ha de cubrir, sin excepciones, al *Haemophilus influenzae*. Se recomienda la combinación de un antibiótico  $\beta$ -lactámico con un inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas o una cefalosporina de segunda o de tercera generación. En caso de alguna reacción alérgica a los agentes  $\beta$ -lactámicos, deben reservarse la clindamicina y la trimetoprima con sulfametoxazol. El tratamiento ha de mantenerse de 7 a 10 días. Si entre los contactos familiares del paciente hay niños no vacunados menores de 4 años es necesaria la

---

<sup>8</sup>Alvarez-Sala Walther, J. L. (2010). *Neumología clínica*. Barcelona, España: Elsevier. pp. 276-277.



administración profiláctica de rifampicina, durante 4 días, a todos los miembros de la unidad familiar, incluido el enfermo, al objeto de erradicar el estado de portador de la bacteria.

#### **1.2.1.4 Neumonía**

La neumonía se define principalmente, por la inflamación del parénquima pulmonar, debido a un agente infeccioso, principalmente bacterias.

##### **1.2.1.4.1 Neumonía adquirida en la comunidad**

Cuando afecta a la población general se denomina neumonía adquirida en la comunidad (NAC). Se diferencia así de la que aparece en los pacientes ingresados en un hospital o que tienen otros factores de riesgo asociados a una mayor probabilidad de infección por agentes patógenos resistentes a los antimicrobianos.

Los agentes causales de la enfermedad suelen variar dependiendo en la zona geográfica en que se manifiesta, sin embargo, *Streptococcus pneumoniae* es el agente etiológico de casi la mitad de las NAC y de aproximadamente un tercio de las que ingresan en una unidad de cuidados intensivos. Otros agentes etiológicos mencionados pueden ser: *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Coxiella burnetii*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

En este caso, la neumonía, es atendida de acuerdo con la gravedad con que esta sea puntuada.

- **0:** Consiste en un tratamiento ambulatorio que consiste en amoxicilina 1g cada 8 h. Esta pauta no cubre los microorganismos «atípicos». Considere una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino) si el paciente tiene enfermedades crónicas u otros factores asociados a un mayor riesgo de infección por un neumococo resistente a los antimicrobianos o por una bacteria Gram (-) entérica, o se desea la cobertura de gérmenes «atípicos».
- **1 o 2:** Requiere tratamiento hospitalario Cefalosporina de tercera generación {Cefotaxima intravenosa (1 g / 6 h) o ceftriaxona intravenosa (1-2 g / 24 h)}. o

amoxicilina-ácido clavulánico {Amoxicilina-ácido clavulánico intravenoso, (1,000 – 2,000 / 200 mg / 8 h)} y macrólido.

▸ **3 o 4:** El tratamiento es requerido que se administre en la unidad de cuidados intensivos basado en una combinación de Cefalosporina de tercera generación {Cefotaxima intravenosa (2 g / 6 – 8 h) o ceftriaxona intravenosa (2 g / 24 h). Si hay factores de riesgo para *Pseudomonas aeruginosa* utilice una cefalosporina de cuarta generación (cefepima intravenosa, (1 – 2 g / 12 h), piperacilina – tazobactam intravenoso (4 – 0.5 mg / 6 – 8 h), imipenem o meropenem intravenoso (0.5 – 1 g / 6 – 8 h) más un aminoglucósido (preferiblemente tobramicina o amikacina). + macrólido o levofloxacino {a dosis de 750 – 1,000 mg / día, al menos durante las primeras 24 - 48 h}.<sup>9</sup>

#### 1.2.1.4.2 Neumonía intrahospitalaria

La neumonía intrahospitalaria se define como aquella que ocurre una vez transcurridas 48 horas del ingreso de un enfermo en el hospital, excluyéndose así las infecciones respiratorias que pudieran encontrarse en período de incubación en el momento del ingreso.

La neumonía intrahospitalaria está ocasionada principalmente por bacterias. Los agentes patógenos más comunes son las bacterias aeróbicas Gram (-), como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter spp.* Mas agentes etiológicos mencionados son *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

La elección de los antibióticos que deben emplearse en el tratamiento empírico de las neumonías intrahospitalarias debe basarse en dos criterios distintos:

- Basado en la existencia de factores de riesgo identificables que hagan pensar en la posibilidad de agentes patógenos multirresistentes. (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y bacilos Gram (-) entéricos sensibles, como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.* y *Serratia marcescens*)

---

<sup>9</sup>Alvarez-Sala Walther, J. L. (2010). *Neumología clínica*. Barcelona, España: Elsevier. pp. 279-288.

- En estos casos se recomienda usar ceftriaxona o una fluoroquinolona (levofloxacino, moxifloxacino o ciprofloxacino), ampicilina/sulbactam o ertapenem.
- Basado en la estimación de la cronopatología de la neumonía que quiere tratarse, es decir, en la decisión de si esta neumonía se clasifica como de instauración precoz o tardía. (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente y, más raramente, *Legionella pneumophila*)
  - Utilización de cefalosporinas con acción antipseudomónica (cefepima, ceftacidima) o un carbapenem (imipenem o meropenem) o un  $\beta$ -lactámico con un inhibidor de las  $\beta$ -lactamasas (piperacilina-tazobactam), además de una fluoroquinolona antipseudomónica (ciprofloxacino o levofloxacino) o un aminoglucósido (amikacina, gentamicina o tobramicina), además de linezolid o vancomicina.<sup>10</sup>

### **1.2.1.5 Absceso pulmonar**

El absceso pulmonar es una lesión cavitaria localizada en el parénquima, generada por la acción necrotizante de determinados microorganismos.

Las bacterias anaeróbicas son los microorganismos más frecuentemente implicados en los abscesos pulmonares, especialmente cuando la aspiración es el mecanismo patogénico. Las especies habitualmente aisladas son:

#### **Microorganismos anaeróbicos**

##### **Bacilos Gram (-)**

- **Prevotella (*P. melaninogenica*, *P. intermedia*)**
- **Porphyromonas (*P. assacharolytica*)**
- **Bacteroides (*B. ureolyticus*)**
- **Fusobacterium (*F. nucleatum*, *F. necrophorum*)**

---

<sup>10</sup>Alvarez-Sala Walther, J. L. (2010). *Neumología clínica*. Barcelona, España: Elsevier. pp. 289-294.

#### **Cocos Gram (-)**

- *Veillonella parvula*

#### **Cocos Gram (+)**

- *Peptostreptococcus (P. anaerobius)*
- *Micromonas (M. micros)*

#### **Bacilos Gram (+)**

- *Actinomyces spp.*
- *Propionibacterium (P. propionicum)*
- *Eubacterium spp.*
- *Lactobacillus spp*

Microorganismos aeróbicos o aeróbicos facultativos

#### **Gram (-)**

- *Haemophilus influenzae*
- *Enterobacteriaceae (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae)*
- *Pseudomonas aeruginosa*

#### **Gram (+)**

- *Streptococcus grupo viridans*
- *Staphylococcus aureus*

La mayoría de las infecciones anaeróbicas son polimicrobianas, con una media de tres microorganismos por episodio. Aproximadamente en la mitad de ellas sólo participan gérmenes anaeróbicos, mientras que en la otra mitad se hallan, concomitantemente, microorganismos aeróbicos

Por lo general, este tipo de padecimientos requiere un ingreso hospitalario y un tratamiento parenteral. Este último ha de instaurarse de forma empírica en la mayoría de los casos. Hasta hace unos años, era muy utilizado para tratar los padecimientos la penicilina. O bien, clindamicina pero este tratamiento ha mostrado fracasos debido a la presencia de resistencias bacterianas, por esta razón desde hace unos años se empezó a

utilizar otros antibióticos con un espectro de acción más completo; por ejemplo:  $\beta$ -lactamasas, amoxicilina-ácido clavulánico, metronidazol y moxifloxacino.<sup>11</sup>

### **1.2.1.6 Tuberculosis pulmonar**

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa bacteriana, causada principalmente por *Mycobacterium tuberculosis*, su reservorio principal es el ser humano, pues el bacilo de la tuberculosis puede permanecer en el interior del organismo durante años, ocasionando la denominada «infección tuberculosa», la transmisión ocurre principalmente por vía aérea. Debido a esto, es que esta enfermedad suele ser tan contagiosa y mortal alrededor del mundo.

El tratamiento debe administrarse en admisión hospitalaria, y de acuerdo al peso del paciente; esta dado por los siguientes antituberculosos: Rifampicina (R), Isoniacida (H), Piracinamida (Z), Etambutol (E), Estreptomina (S), Protionamida (Pt), Cicloserina (Cs), Capreomicina (Cm), Ofloxacino (Ox), Ciprofloxacino (Cx), Clofacimina (Cf), Rifabutina (Rb), Moxifloxacino (Mx).

## **1.3 Clasificación de los antibióticos**

El uso de tratamiento químico para diversas enfermedades es marcado por, al menos, dos descubrimientos importantes: el primero de ellos, en 1935 de los efectos curativos del colorante rojo de Prontosil en las infecciones por estreptococos, que es el precursor de las sulfonamidas. El segundo descubrimiento, que es a la par el inicio a la llamada “edad de oro de la antibiótico terapia”, y es el descubrimiento de la penicilina, en 1929, por Fleming; aunque no fue hasta 1940 que Florey, Chain y colaboradores publicaron un informe acerca de su enorme potencia y la posibilidad de su extracción de los sobrenadantes del cultivo *Penicillium notatum*.

Es importante saber que un antibiótico es una molécula natural (producida por un organismo vivo, hongo o bacteria), sintética o semisintética, capaz de inducir la muerte o la detención del crecimiento de bacterias, virus u hongos. El objetivo principal de usar un

---

<sup>11</sup>Alvarez-Sala Walther, J. L. (2010). *Neumología clínica*. Barcelona, España: Elsevier. pp. 295-300.

antibiótico es controlar y disminuir el número de microorganismos viables, y así hacer que el sistema inmunológico logre eliminar la totalidad de estos. Debido al avance de las enfermedades en la actualidad es muy difícil encontrar antibióticos de forma natural. Se usa el término antibiótico al subgrupo de antimicrobianos con actividad antibacteriana.<sup>12</sup>

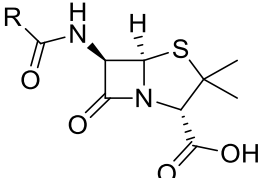
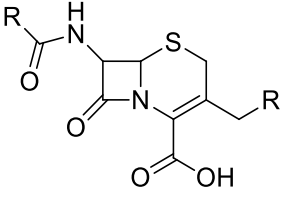
La interacción germen-antibiótico hace que estos fármacos pueden dividirse en:

- a) **Bactericidas:** su acción es letal, llevando a la lisis bacteriana
- b) **Bacteriostáticos:** a las concentraciones que alcanzan en el suero o tejidos impiden el desarrollo y multiplicación bacteriana pero sin llegar a destruir las células. De hecho, cuando se retira el antibiótico, el microorganismo se puede multiplicar de nuevo.

Según su espectro de acción:

- **Amplio:** aquellos antibióticos que son activos sobre un amplio número de especies y géneros diferentes.
- **Reducido:** antibióticos sólo activos sobre un grupo reducido de especies.

Según el mecanismo de acción:

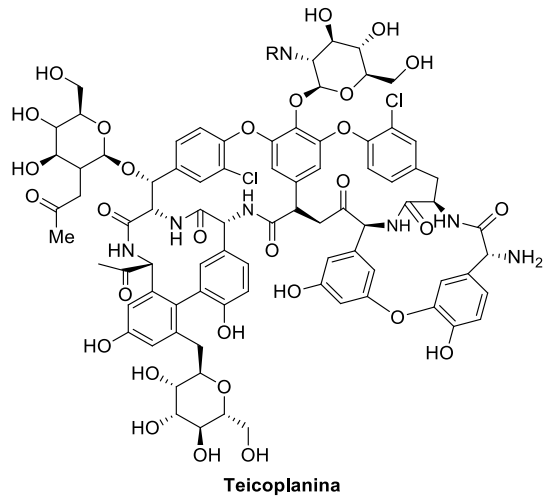
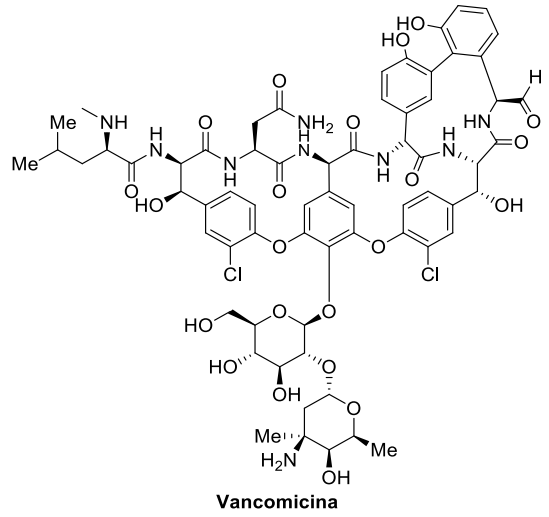
Mecanismo de acción	Antibiótico	Ejemplo	Estructura
Antibióticos bactericidas	Beta-lactámicos	penicilinas y Cefalosporinas	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>Penicilinas</b></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>Cefalosporinas</b></p> </div> </div>

---

<sup>12</sup> V. Seija, R. V. (2006). Principales grupos de antibióticos. En *TEMAS DE BACTERIOLOGÍA Y VIROLOGÍA MÉDICA* (pp. 631-647). Montevideo, Uruguay: FEMUR.

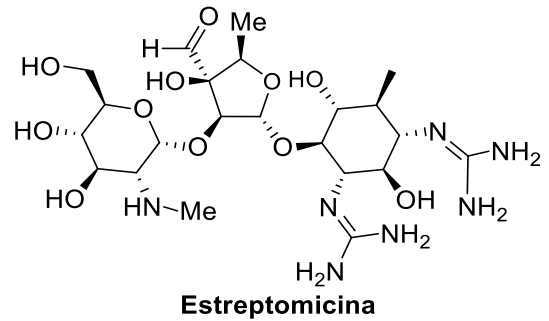
Glicopéptidos

Vancomicina y Teicoplanina.



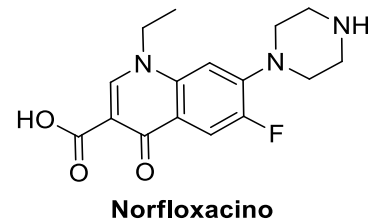
Aminoglucósidos

Grupo Estreptomicina



Quinolonas

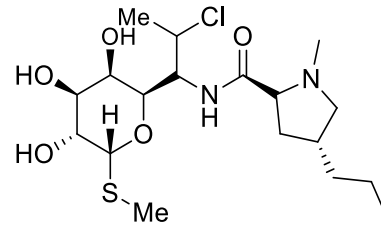
Grupo Norfloxacinó



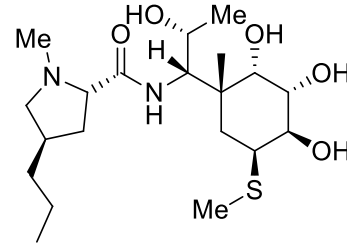




Clindamicina,  
lincomicina.



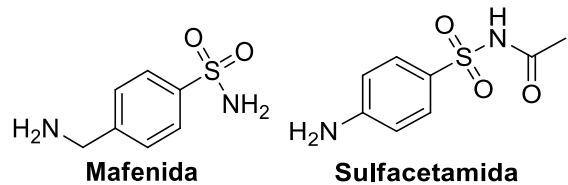
**Clindamicina**



**Lincomicina**

Sulfamidas.

Mafenida  
Sulfacetamida



**Mafenida**

**Sulfacetamida**

## 1.4 Tratamiento para infecciones respiratorias

El tratamiento farmacológico combate patógenos Gram (+) que son la flora normal de las vías respiratorias, pero que han causado una IR por su propagación en el tracto respiratorio. El tratamiento farmacológico primario, infecciones respiratorias agudas. El tratamiento primario involucra la administración de penicilina o cefalosporinas. Esta terapia es eficiente para pacientes afectados a lo largo del año por más de dos ocasiones.

### 1.4.1 Tratamiento farmacológico en infecciones respiratorias crónicas.

Una desventaja en los fármacos primarios es la resistencia bacteriana. Esta se expresa fácilmente conservando la memoria de resistencia en futuros eventos infecciosos. Así cada vez es más común encontrar casos en los que la infección no cede, sino que por el contrario se agrava, cayendo en cuadros crónicos, donde son necesarios fluoroquinolonas como

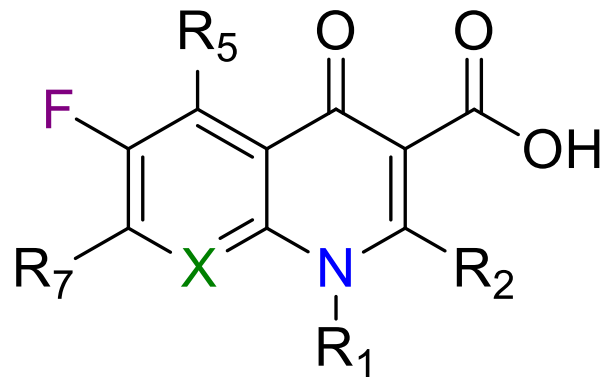
tratamiento químico. En estos casos crónicos en donde la penicilina o cefalosporinas no tienen efecto es necesaria la administración de:

1. Macrólidos (*v.g.* azitromicina)
2. Tetraciclinas (*v.g.* demeclociclina)
3. Fluoroquinolonas (*v.g.* ciprofloxacino)

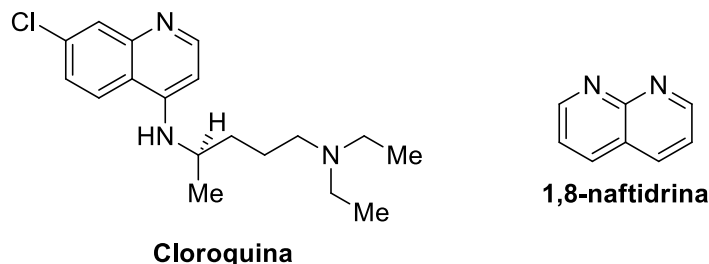
De estos tres grupos de fármacos, los macrólidos y tetraciclinas son muy eficientes, pero tiene un costo elevado y no son muy accesibles al consumidor. Además, su uso prolongado puede generar problemas renales. El alto precio es consecuencia de su gran costo de producción, pues su síntesis orgánica requiere muchos pasos y es compleja. Por otro lado, las fluoroquinolonas han evolucionado estructuralmente en cuatro generaciones. Las fluoroquinolonas, exhiben una complejidad relativamente menor a los macrólidos y tetraciclinas, por lo que su síntesis orgánica necesita menos etapas y su producción es marcadamente más barata. El punto mencionado implica un menor costo y ofrece la posibilidad de modificar el núcleo de la fluoroquinolona de manera más accesible y eficiente. Observamos que las principales diferencias radican en la modificación del grupo funcional en el nitrógeno. El flúor en 6- y el grupo carboxilo en 3- es constante en todos estos fármacos. No obstante, el grupo carboxilo genera problemas por quelación.

## CAPITULO II.

### Fluoroquinolonas

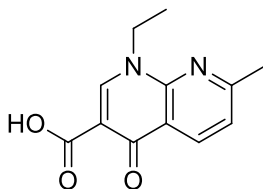


## 2.1 Quinolonas



*Figura 4: Estructura de Cloroquina y 1,8-naftidrina.*

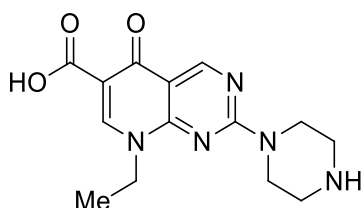
Unos de las primeras referencias al uso de la base de quinolona para uso terapéutico, es el uso de cloroquina como agente antipalúdico (Figura 4). Un compuesto aislado de la preparación comercial de cloroquina demostró tener actividad antibacteriana. Poco después, en los años 60, donde un grupo de los laboratorios de la compañía Sterling, buscaban nuevas propiedades químicas basadas en la estructura de la quinina, en busca de expandir una cura para la malaria, se descubrió que los derivados de 1,8-naftidrina y sus derivados poseían actividad antibacteriana.



*Figura 5: Estructura del ácido nalidíxico.*

En 1962, George Lesher y sus colegas habían desarrollado ácido nalidíxico (Figura 5), modificando el compuesto aislado durante la preparación cloroquina, que fue el primer compuesto de la serie que fue clínicamente útil. Para 1964, la FDA aprobó su uso para tratamiento de infecciones en el tracto urinario, desde estos descubrimientos el desarrollo de diversos antibacterianos ha progresado con progresos bastante grandes y periodos de cierta inactividad tras el reconocimiento de ciertas reacciones adversas raras, pero graves,

asociadas con agentes específicos. Los primeros descubrimientos se refieren inicialmente a la síntesis de ácido 4-quinolonas oxonílico y cinoxacina, que mostraban cierta mejora en la actividad contra un rango limitado de bacterias del tipo Gram (-).



**Figura 6:** estructura del ácido pipemídico.

Por otra parte, en un desarrollo que se llevaba a cabo en paralelo en Japón, se produjeron compuestos sustituidos con 7-piperazina, como el ácido pipemídico (Figura 6), que tenía actividad limitada contra *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, el avance en la actividad de amplio espectro tardó, al menos, 10 años más, antes que se llevara a cabo la fluoración, principalmente en la posición 6, que dio como resultado las fluoroquinolonas.

## 2.2 Fluoroquinolonas

La introducción de las fluoroquinolonas a mediados de la década de 1980 como nuevos agentes antimicrobianos, se considera un avance reciente muy importante dentro de los antibióticos sintéticos debido a que muestran una gran actividad que abarca desde las *Enterobacteriaceae* y oportunistas como *Pseudomonas aeruginosa*, hasta patógenos Gram (+), incluidos estreptococos y estafilococos, a diferencia de las quinolonas que mostraban una limitada actividad frente a este tipo de bacterias. Este tipo de agentes antimicrobianos son aplicables en una amplia gama de indicaciones, incluidas aquellas que involucran los tractos: genitourinario, respiratorio y gastro intestinal; piel y tejidos blandos; y otras estructuras. En la mayoría de los tejidos y fluidos corporales, las fluoroquinolonas se caracterizan por poseer una excelente penetración y proporciones terapéuticas, gracias a estas características estos agentes antimicrobianos revolucionaron el manejo de diversas afecciones que anteriormente solo eran tratables por vía intravenosa o bien, el tratamiento

es complicado debido a resistencia bacteriana a los agentes comúnmente usados. Los ejemplos más importantes incluyen pielonefritis, fiebres entéricas, infecciones prostáticas, exacerbaciones pulmonares de fibrosis quística y neumonía nosocomiales.

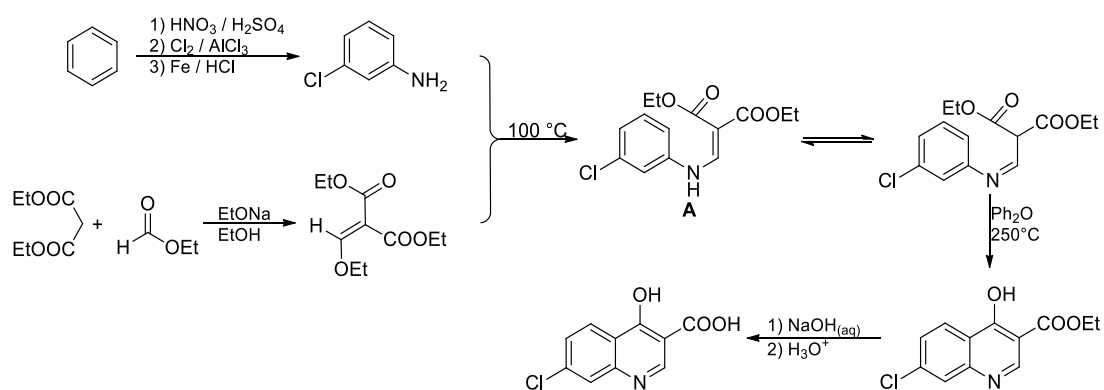
## 2.2.1 Síntesis

Para la construcción de un núcleo de quinolin-4-ona, existen dos diferentes estrategias, ambas a través de enaminas intermedias:

1. Ruta Bayer
2. Ruta Gould-Jacobs

### 2.2.1.1 Ruta de Gould-Jacobs

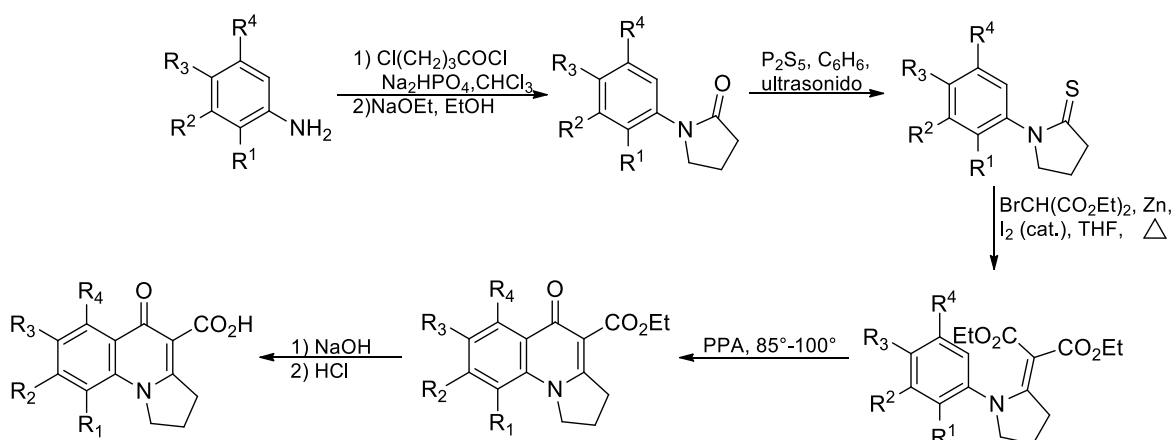
La reacción reportada por Gould y Jacobs (Esquema 1) consiste en la ciclación térmica del etil  $\beta$ -anilino- $\alpha$ -carbetoxiacrilato, es capaz de una aplicación muy general. Además, los derivados de 4-hidroxi-3-carboxiquinolona así formados pueden descarboxilarse fácilmente, produciendo 4 hidroxiquinolinas que no contienen ningún otro sustituyente en la piridación. La ciclación de Gould-Jacobs emplea un proceso térmico o catalizado por ácido de malonatos de anilino metileno. Esta ciclación es esencialmente una modificación de la síntesis clásica de 4-quinolonas de Conrad-Limpach a partir de anilinas y ésteres acetoacéticos.



*Esquema 1. Ruta de Gould-Jacobs para síntesis de fluoroquinolonas.*

### 2.2.1.2 Ruta Bayer

Desarrollada por los químicos en Bayer AG (Esquema 2), consiste en el uso de enamionas como precursores de alcaloides y otros heterociclos que contienen nitrógeno llevó a idear una nueva ruta sintética para ácidos los 5-oxo-1,2,3,5-tetrahidropirrolo[1,2-*a*]quinolin-4-carboxílico potencialmente útil, que no solo proporcionan acceso al compuesto activo sino que también permiten flexibilidad en la naturaleza, el número y la posición de los sustituyentes en el anillo A. Esta versatilidad se debe a que nuestros materiales iniciales son anilinas, que están fácilmente disponibles o se preparan fácilmente, con una variedad casi ilimitada de sustituyentes.



Esquema 2. Ruta de Bayer para síntesis de fluoroquinolonas

## 2.3 Relación estructura-actividad

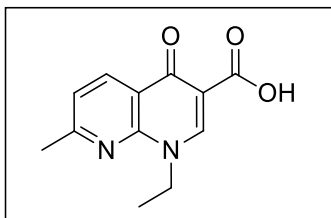


Figura 7: Estructura del Ácido nalidíxico.

En 1975, Smith y los trabajadores demostraron que el ácido nalidíxico (Figura 7), el ácido 1-etil-4-oxo-1,8-naftiridin-3-carboxílico, actúa inhibiendo una enzima importante para la multiplicación bacteriana. Esta enzima fue purificada en 1976 por Gellert y sus trabajadores y llamó a la ADN girasa (topoisomerasa II) una enzima esencial involucrada en la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. La ADN girasa está compuesta por un tetrámero de dos subunidades GyrA y GyrB cada una. Específicamente, las fluoroquinolonas (Figura 8) inhiben la ADN girasa bacteriana tipo II y la topoisomerasa IV. La topoisomerasa IV se compone de un tetrámero de dos subunidades ParC y ParE cada una. La topoisomerasa IV es responsable de la decantación, es decir, la eliminación de la interconexión de los cromosomas hijos, lo que permite la segregación en dos células hijas al final de la ronda de replicación. Después del uso del ácido nalidíxico en 1962, las bacterias mostraron una rápida resistencia a las fluoroquinolonas más antiguas, mientras que la topoisomerasa IV es básicamente el objetivo principal de las bacterias Gram (+) con importantes implicaciones en el desarrollo de la resistencia. La eficacia de las nuevas fluoroquinolonas contra las cepas resistentes se debe a su doble actividad que inhibe tanto la ADN girasa bacteriana tipo II como la topoisomerasa IV que limitan la aparición de resistencia a las fluoroquinolonas.



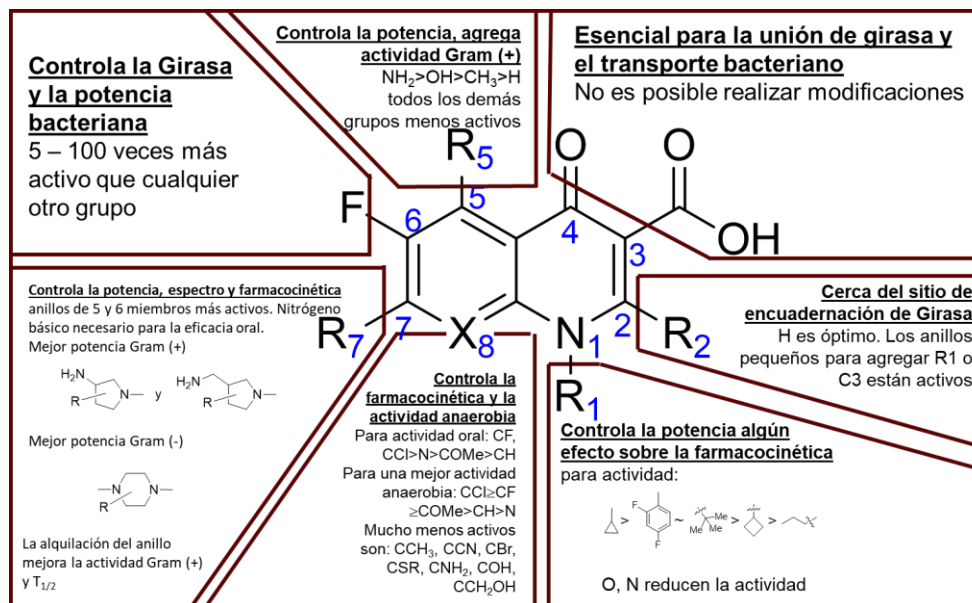


Figura 8. Relación estructura-actividad de una quinolona antibacteriana.

El flúor en R<sub>6</sub> es esencial para una alta potencia antibacteriana, mejora el espectro de actividad contra organismos Gram (-) y aumenta la penetración en las células bacterianas. El flúor en esta posición proporciona mayor actividad que otros halógenos o sustituciones. Hay aspectos de la estructura de quinolona que tienen un impacto directo en la actividad antibacteriana posterior:

1. Los grupos 3-carboxilato y 4-carbonilo son esenciales para la actividad antibacteriana porque median la unión a la ADN girasa y el transporte a través de la membrana bacteriana.
2. Las alteraciones en las posiciones 2, 3, 4 y 6 del núcleo de la fluoroquinolona dan como resultado reducciones en la actividad antibacteriana.
3. El sustituyente en la posición R<sub>2</sub> debe ser un átomo pequeño de hidrógeno o azufre para no bloquear el sitio de unión.
4. Las alteraciones en R<sub>1</sub> y R<sub>5</sub>, así como en las posiciones 7 y 8 del núcleo de fluoroquinolona afectan la potencia, el espectro de actividad, la farmacocinética y el perfil de seguridad. Por ejemplo, un grupo metoxi en la posición 8 aumenta la afinidad del fármaco por la ADN girasa y la topoisomerasa N, lo que aumenta la actividad contra *Streptococcus pneumoniae* y disminuye la selección de la

resistencia. En contraste, la adición de un halógeno a la posición 8 aumenta el potencial fototóxico de la fluoroquinolona.<sup>13</sup>

## 2.4 Mecanismos de acción

Los objetivos principales de las Fluoroquinolonas son las topoisomerasas bacterianas. Las topoisomerasas bacterianas son una clase de enzimas esenciales para mantener la molécula de ADN celular en un estado fisicoquímicamente estable y biológicamente activo. Hay cuatro topoisomerasas bacterianas, clasificadas como enzimas de tipo I o de tipo II. Las topoisomerasas tipo I son activas durante el proceso de replicación del ADN monocatenario, mientras que las topoisomerasas tipo II son responsables del ADN bicatenario. Los antibióticos basados en quinolonas son potentes inhibidores de las enzimas tipo II, incluidas la ADN girasa (topoisomerasa II) y la topoisomerasa IV. Las enzimas de tipo I no son sensibles a la actividad inhibidora de las quinolonas. Las topoisomerasas son componentes críticos en la replicación del ADN bacteriano y la decantación segura del cromosoma hijo subsiguiente. Específicamente, la ADN girasa introduce superenrollamientos negativos y elimina los superenrollamientos positivos que se producen antes de la horquilla de replicación del ADN durante el proceso de replicación. Sin dicha actividad enzimática, la replicación del ADN nunca sería exitosa. La función de la topoisomerasa IV es separar el ADN hijo una vez que se completa la replicación. Cualquier interrupción en uno o más de los pasos del proceso de replicación del ADN bacteriano resulta en una rápida muerte celular bacteriana. Los datos experimentales disponibles sugieren fuertemente que las quinolonas se unen al complejo de topoisomerasa-ADN, pero no a la enzima ni al ADN solo y forman un complejo ternario (quelato estable) que conduce a la muerte celular eventual. Aunque la ADN girasa bacteriana se ha considerado durante mucho tiempo el objetivo principal de los antibióticos basados en quinolonas, datos más recientes han aclarado que la topoisomerasa IV es otro objetivo importante de las fluoroquinolonas. En general, entre las bacterias Gram (-), la ADN girasa es el objetivo principal de las fluoroquinolonas y la

---

<sup>13</sup>Judith A. O'Donnell, M. a. (2000). Fluoroquinolones. *ANTIBACTERIAL THERAPY: PHARMACODYNAMICS, PHARMACOLOGY, NEWER AGENTS.*, 2, 489-513.

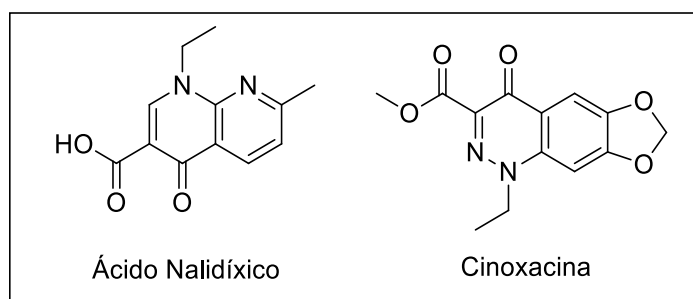
topoisomerasa IV es el objetivo secundario o complementario. Lo contrario es cierto para los microorganismos Gram (+). Aunque la ADN girasa bacteriana se ha considerado durante mucho tiempo el objetivo principal de las quinolonas, datos más recientes han aclarado que la topoisomerasa IV es otro objetivo importante de las fluoroquinolonas. En general, entre las bacterias gramnegativas, la ADN girasa es el objetivo principal de las fluoroquinolonas y la topoisomerasa IV es el objetivo secundario o complementario. Lo contrario es cierto para los microorganismos Gram (+).<sup>14</sup>

## 2.5 Generaciones de fluoroquinolonas

En general, cuando se refiere a generaciones de un medicamento, se refiere concretamente, a los cambios estructurales que se hacen a la molécula base para aumentar la efectividad de dicho medicamento.

A lo largo de los estudios hechos a las quinolonas, ha tenido diversos cambios que la hacen tener una mayor efectividad contas las bacterias Gram (+), con lo que sabemos que las fluoroquinolonas se pueden agrupar en cuatro generaciones:

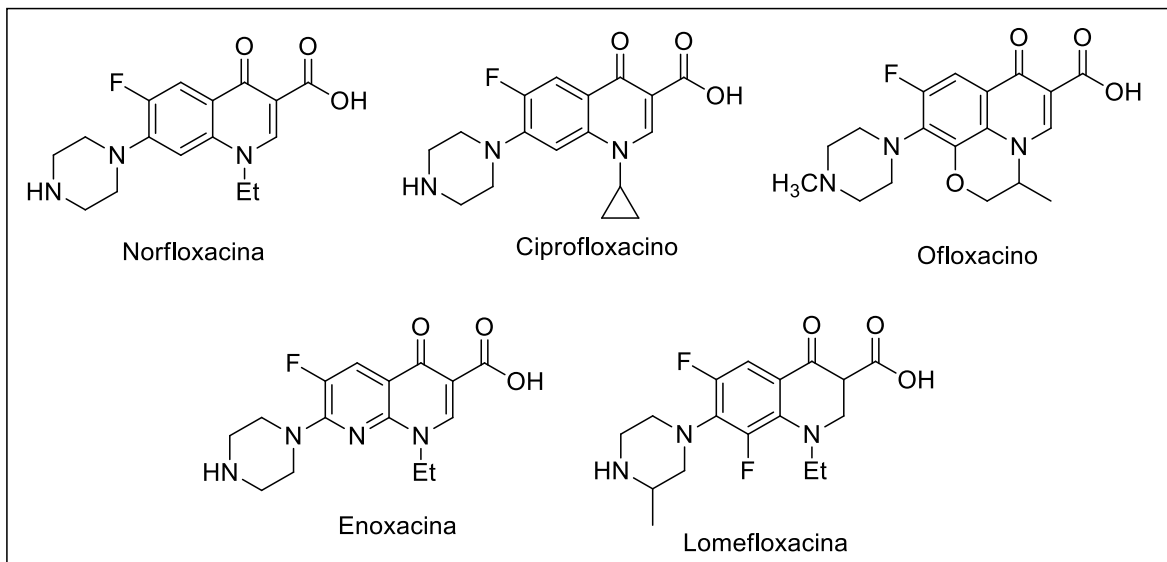
### 1. Primera generación (Figura 9): Ácido Nalidíxico y Cinoxacina.



*Figura 9. Primera generación de Quinolonas.*

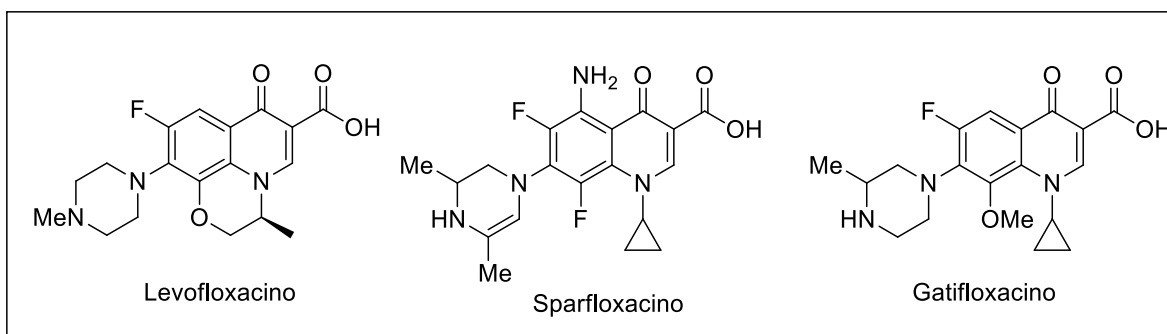
<sup>14</sup>Judith A. ODonnell, M. a. (2000). Fluoroquinolones. *ANTIBACTERIAL THERAPY: PHARMACODYNAMICS, PHARMACOLOGY, NEWER AGENTS.*, 2, 489-513.

**2. Segunda generación (Figura 10):** Norfloxacin, Ciprofloxacino, Ofloxacino, Enoxacin y Lomefloxacino



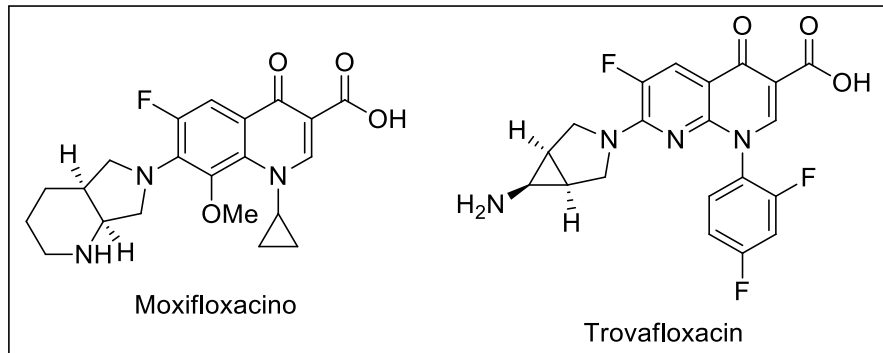
*Figura 10. Segunda generación de quinolonas (fluoroquinolonas).*

**3. Tercera generación (Figura 11):** Levofloxacino, Sparfloxacino y Gatifloxacino.



*Figura 11. Tercera generación de fluoroquinolonas.*

**4. Cuarta generación (Figura 12):** Moxifloxacino y Trovafloxacino



*Figura 12. Tercera generación de fluoroquinolonas.*

Se ha observado que las fluoroquinolonas de cuarta generación tienen una menor cantidad de efectos tóxicos, mejora en las propiedades farmacocinéticas y la actividad potente contra las bacterias Gram (+) y Gram (-), incluyen cepas resistentes, en comparación con las fluoroquinolonas de generaciones anteriores.

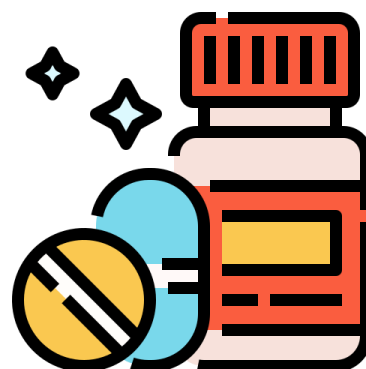
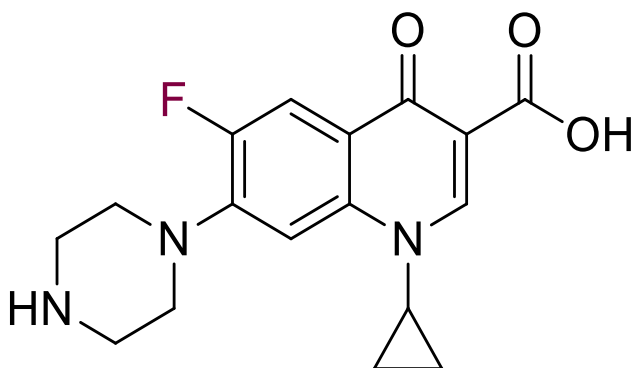
## 2.6 Efectos secundarios causados por el uso de fluoroquinolonas

Los efectos secundarios son efectos no deseados causados por las medicinas. La mayoría son leves, tales como dolores de estómago o mareos y se van después de dejar de tomar el medicamento. Otros pueden ser más graves.

Debido a la importancia de las fluoroquinolonas es importante el estudio de posibles efectos secundarios. Las náuseas, los vómitos, la diarrea y otras reacciones del tracto gastrointestinal se encuentran entre los efectos secundarios que se registran con mayor frecuencia durante la terapia con quinolonas. En comparación con otros grupos de agentes antibacterianos de amplio espectro (por ejemplo, penicilinas o cefalosporinas), la incidencia de diarrea es bastante baja. Algunas de las reacciones gastrointestinales, como náuseas y vómitos, también podrían ser signos de los efectos neurotóxicos de las quinolonas.

## CAPITULO III.

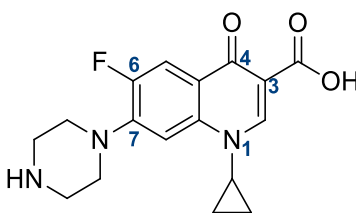
### Reacciones del ciprofloxacino



## 3.1 Antecedentes de la metodología

### 3.1.1 Descarboxilación de fluoroquinolonas

Como se mencionó antes, según la relación estructura - actividad (Figura 13) para la actividad antibacteriana de las fluoroquinolonas, los N<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> - H, C<sub>3</sub> - COOH, C<sub>4</sub> - Carbonilo, C<sub>6</sub> - F y C<sub>7</sub> - piperazina son esenciales o beneficiosos para la actividad antibacteriana. Por lo tanto, la modificación o eliminación de estos grupos proporciona valiosa información estructural para la separación de la actividad antibacteriana.

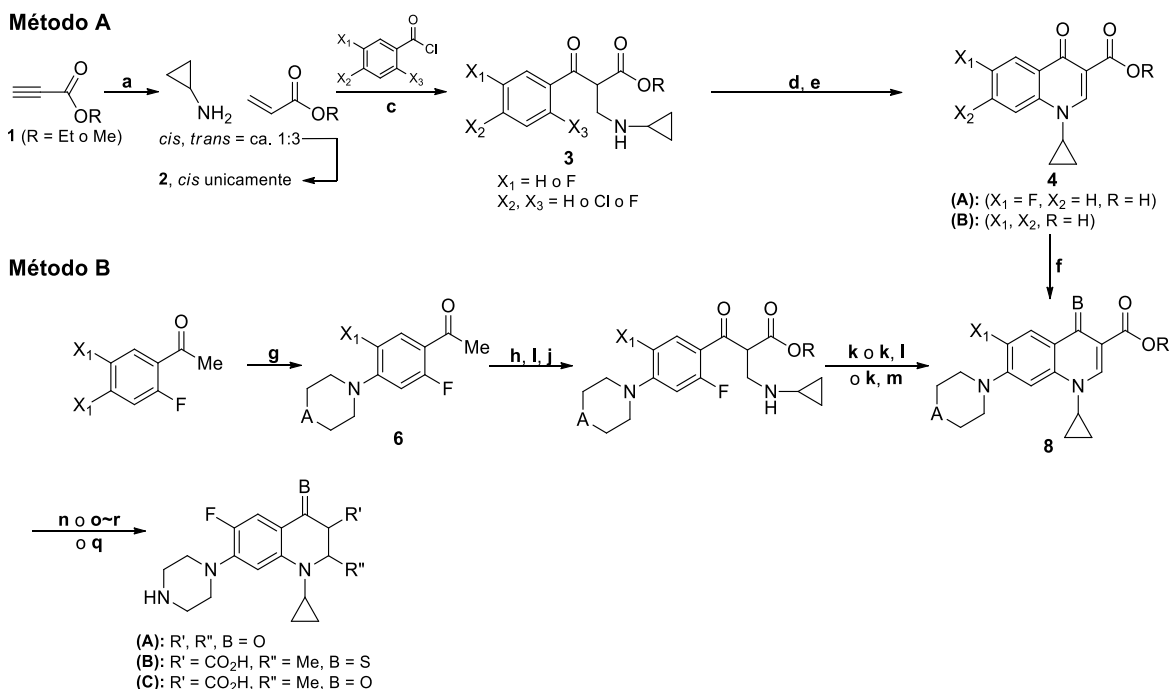


*Figura 13: Relación estructura - actividad del ciprofloxacino.*

Algunos de los análogos se sintetizados con anterioridad (Esquema 3), esta modificación puede hacerse mediante 2 métodos reportados con anterioridad (método A o método B) en el procedimiento establecido como se muestra en el siguiente esquema:<sup>15</sup>

---

<sup>15</sup>Chan-Hee Park, J. L.-H.-J.-Y.-G. (2007). Identification, biological activity, and mechanism of anti-ischemic quinolone analog. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6517 - 6526.



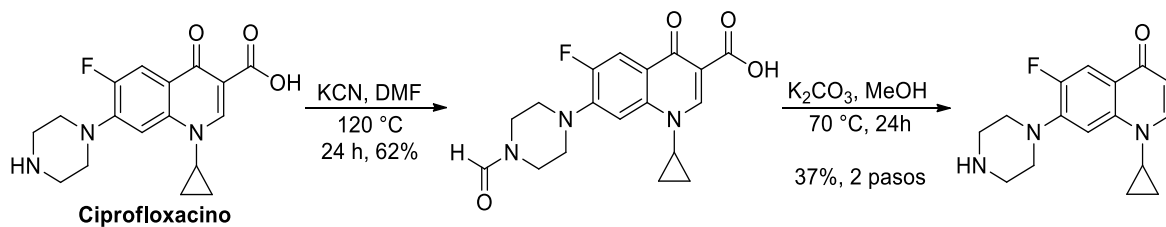
**Esquema 3:** Ruta sintética general para fluoroquinolonas descarboxiladas.

Reactivos y condiciones de reacción: **Método A:** (a) ciclopropilamina, MeCN, 5–10 °C, 5 h, 100%; (b) cromatografía en columna sobre gel de sílice NH, 20%; (c) Et<sub>3</sub>N, dioxano, reflujo, 12 h, 60–96%; (d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 110 °C, 12 h, 70–88%; (e) HCl 6 N, EtOH, reflujo, 6 h, 78–96%; (f) piperazina o piperidina, DMSO, 130–140 °C, 5 h, 40–67%. **Método B:** (g) piperidina o N-Boc-piperazina, piridina, Et<sub>3</sub>N, reflujo, 48 h, 95–100%; (h) carbonato de dietilo, NaH, reflujo→80 °C, 3 h, 60–79%; (i) trietilortoformiato, Ac<sub>2</sub>O, 110 °C, 2 h; (j) ciclopropilamina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflujo, 3 h, 79–87% para dos pasos; (k) NaH, THF, reflujo, 2 h, 90–98%; (l) HCl 6 N, EtOH, reflujo, 6 h, 96%; (m) P<sub>2</sub>S<sub>10</sub>, piridina, reflujo, 2 h, 33%; (n) NaCN, DMSO, 170–180 °C, 2 h, 30%; (o) CH<sub>3</sub>MgBr, CuI, THF, 78 °C, 3 h, 62%; (p) NaH, PhSeCl, THF, 0 °C, 10 min y luego H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflujo, 30 min, 70% para dos pasos; (q) HCl concentrado, EtOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temperatura ambiente, 2 h, 77%; (r) 1 N NaOH, THF/EtOH, temperatura ambiente, 1 día, 54%.

Sin embargo, este método no es el más efectivo ni el más rápido, por lo que se buscaron más métodos para llevar a cabo una descarboxilación de forma exitosa, uno de ellos consiste en calentar el ciprofloxacino con DMF (Esquema 4), sin embargo, este método resulta en una combinación de diferentes productos que son difíciles de separar y de identificar. En base a esta información, se ha estudiado el uso de diferentes solventes para llevar a cabo la descarboxilación de forma adecuada descrita en el siguiente esquema:<sup>16</sup>

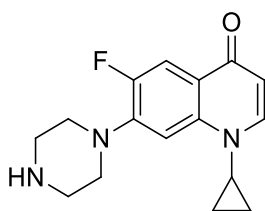
<sup>16</sup>Son T. Nguyen, X. D. (2011). Preparation and antibacterial evaluation of decarboxylated fluoroquinolones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 5961–5963.





*Esquema 4: Tratamiento de descarboxilación de ciprofloxacino.*

Varios informes recientes han revelado que el ciprofloxacino descarboxilado (Figura 14) muestra actividades antibacterianas contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *Escherichia coli* incluso mayor que ciprofloxacino.<sup>17</sup>



*Figura 14: Ciprofloxacino descarboxilado.*

<sup>17</sup>Chan-Hee Park, J. L.-H.-J.-Y.-G. (2007). Identification, biological activity, and mechanism of anti-ischemic quinolone analog. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 6517 - 6526.

## CAPITULO IV.

Objetivos, hipótesis y resultados.



## 4.1 Objetivo general

Obtener mediante síntesis orgánica una familia de compuestos conformada por aminofluoroquinolonas-3-halogenadas con distintos patrones de sustitución, como potenciales agentes terapéuticos en el tratamiento de infecciones bacterianas.

### 4.1.1 Objetivos específicos

1. Realizar la síntesis orgánica de un grupo de algunos potenciales agentes bactericidas conteniendo el núcleo 6-Fluoro-7-amino-3-halo-4-quinolona.
2. El grupo de compuestos por sintetizar no contendrá un grupo carboxilo en la posición tres, esto a fin de mejorar su solubilidad con ello la absorción y así incrementar su biodisponibilidad.
3. El grupo de compuestos por sintetizar estará sustituido por halógenos (-Cl, -Br, -I) en la posición 3-.
4. El grupo de compuestos por sintetizar siempre contendrá distintos grupos amino en la posición siete. Pues se ha observado una excelente actividad bactericida con este heteroátomo en dicha posición.
5. Utilizar materiales de partida económicos (< \$40/g).
6. Sintetizar diversos compuestos con el núcleo 6-Fluoro-7-amino-3-halo-4-quinolona con un costo de producción bajo, esto en virtud de la economía generada por el uso de materiales de partida accesibles.

## 4.2 Hipótesis

La presente propuesta se enfoca principalmente en los siguientes puntos importantes que serán desarrollados: Serán modificadas estructuras que actualmente se encuentran en el mercado. Es decir se tomará el núcleo base de las fluoroquinolonas actuales y sólo se cambiará la posición tres, ya que distintos efectos adversos están directamente relacionados a ella. Con esto mantendremos la formación de un quelato de estabilidad y energía moderada, así garantizamos la muerte de la bacteria al no poder replicarse.

Visualizamos que este cambio de grupo funcional nos permitirá obtener ventajas remarcables como:

1. Habrá quelación sin grupo carboxilo. Obtendremos un efecto quelante entre el halógeno y el oxígeno carbonílico de la quinolona para atrapar iones metálicos, formando un anillo de cinco átomos, de menor energía que con el carboxilo. Así no habrá replicación del ADN bacteriano y morirá.
2. Se eliminarán los efectos secundarios originados por la presencia del grupo 3-carboxilo observándose las siguientes ventajas:
  - a. Incremento en la solubilidad del fármaco.
  - b. Supresión en la coadministración de medios ácidos
  - c. Acidosis observada tras la administración eliminada. El halógeno formará puentes de hidrógeno en la bacteria, incrementando la solubilidad de la quinolona, disminuyendo la precipitación del quelato.

Tendremos una dosis más efectiva y un tratamiento farmacológico más eficiente sin coadministración de medios ácidos, eliminando también la acidosis secundaria. Se determinará la actividad biológica al ensayar los compuestos en cultivos de *S. aureus* y *S. pneumoniae*. Se determinará la citotoxicidad ensayando los compuestos en cultivos celulares de epitelio mucoso amigdalino y nasofaríngeo así como en fibroblastos amigdalinos.

### 4.3 Justificación

Las afecciones que causan alteración en el funcionamiento normal del aparato respiratorio debido a la presencia de múltiples agentes etiológicos se definen como enfermedades o infecciones respiratorias (IR). Las enfermedades respiratorias pueden ser clasificadas de dos maneras principales:

1. Según su localización.
  - a. **IR de vías altas:** afectando orofaringe, nasofaringe, laringe, tráquea y senos paranasales.

b. **IR de vías bajas:** afectando bronquios, bronquiolos, alveolos, cuerpo pulmonar y en ocasiones pleura o espacio interpleural.

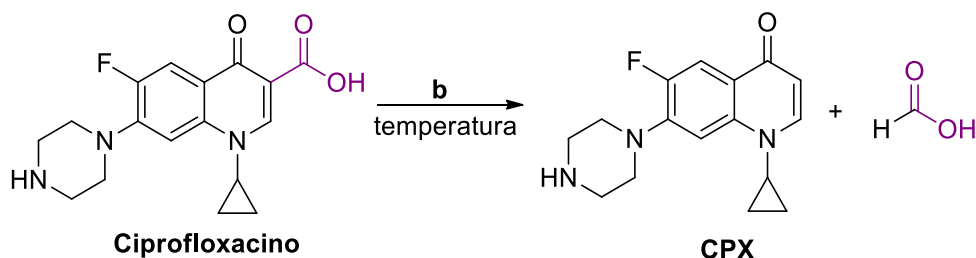
2. Según su etiología. En infecciones virales, parasitarias, bacterianas o fúngicas.

Las IR tiene gran demanda nacional de atención primaria y cantidad de fármaco necesario para el tratamiento inicial, lo que es muy significativo en términos de cantidad y costo. Muchos casos se tornan crónicos principalmente por agentes etiológicos bacterianos. En este punto los fármacos de elección suelen ser fluoroquinolonas ya que los microorganismos se hacen resistentes y dejan de responder a bactericidas como penicilina, cefalosporinas o amoxicilina. La falta de tratamiento oportuno y eficaz genera enfermedades importantes como la bronquitis (*Staphylococcus aureus*) o neumonía (*Streptococcus pneumoniae*). La investigación de los antecedentes, nos muestran la necesidad de contar con nuevas drogas que sean potenciales fármacos para el tratamiento de las enfermedades respiratorias crónicas. Es decir cuyo fármaco de elección son las fluoroquinolonas.

## 4.4 Reacciones del ciprofloxacino

### 4.4.1 Descarboxilación del ciprofloxacino

*Tabla 3: Optimización de descarboxilación del ciprofloxacino*



Entrada	Ciprofloxacino (equiv.)	b (equiv.)	Disolvente, Temp (°C)	Rendimiento <sup>[a]</sup> (%)
1	1	-	-, <300	nr
2	1	HCl (1)	-, 25-30	nr
3	1	TFA (1,1)	CHCl <sub>3</sub> , -	c.m.
4	1	TFA (1,10)	CHCl <sub>3</sub> , 50	c.m.
5	1	TFA (exceso)	-, 25 - 30	89

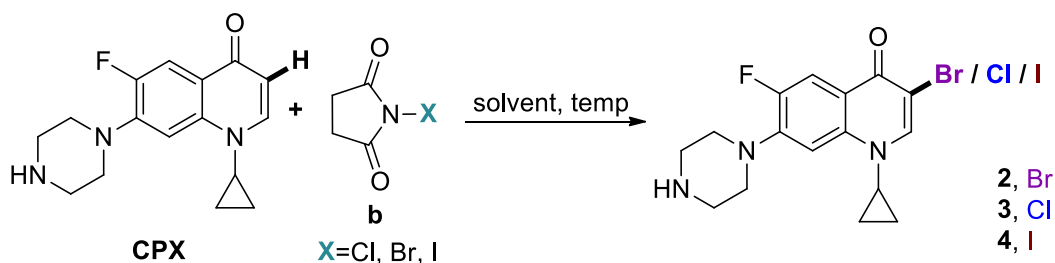
<sup>[a]</sup>Rendimiento aislado, nr=no hay reacción, c.m.= mezcla compleja de reacción

Con el fin de optimizar esta reacción, se realizaron varias entradas con el fin de llevar a cabo la reacción de forma eficiente (Tabla 3). Se inició la primera parte del estudio con la primicia que con el calor la molécula se descompondría de la forma esperada y ya que el compuesto es poco soluble, se calentó más allá del punto de fusión (Entrada **1**), y la reacción no procedió como esperamos. En la siguiente entrada, se trató principalmente de conseguir que el ciprofloxacino se disolviera, y ya que los principales disolventes son ácidos, se pensó que con un ácido fuerte la reacción se favorecería hacia la descarboxilación en una relación 1:1, por lo que se decidió un tratamiento de agitación a temperatura ambiente (Entrada **2**) y no hubo cambios durante el tiempo que se monitoreo, debido a la formación de una sal estable del ciprofloxacino y el ácido clorhídrico.

Se cambio la estrategia del ácido inorgánico, y en su lugar se decidió usar un ácido orgánico, así que la siguiente entrada se realizó con una mezcla de ácido trifluoroacético (1:1:1) con cloroformo como disolvente, para facilitar la disolución del ciprofloxacino (entrada **3**) a temperatura ambiente con el matraz abierto y agitación constante, y la reacción procedió, pero la separación del cloroformo fue complicada, debido a la naturaleza del producto. Como el cloroformo nos dificultaba la separación del compuesto, se decidió la disminución del cloroformo con una mezcla de TFA (10:1) con cloroformo 0.3 M añadiendo lentamente el ciprofloxacino, en un sistema de reflujo, a 50 °C (Entrada **4**) y no fue posible separar. Finalmente, se decidió mantener el TFA como disolvente para que al final la separación del producto final sea más sencilla, por lo que el ciprofloxacino fue tratado con un exceso de TFA (Entrada **5**) a temperatura ambiente y obtuvo el producto descarboxilado (**CPX**) rendimiento de 89%.

## 4.4.1 Halogenación de CPX

Tabla 4: Halogenación CPX.



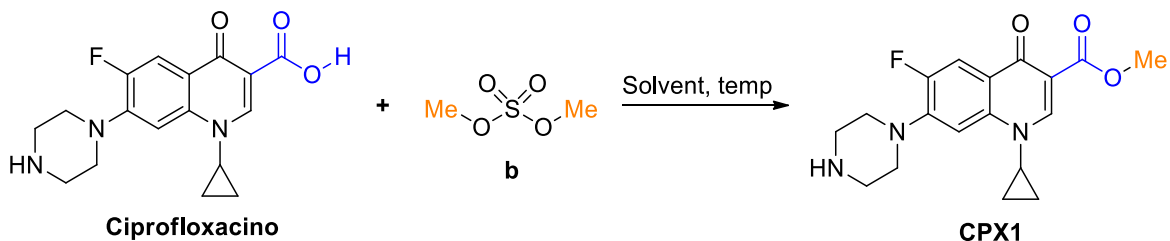
Entrada	CPX <sup>[a]</sup> (equiv.)	NXS (equiv.)	Disolvente, Temp (°C)	Rendimiento (%) <sup>[c]</sup>
<b>1</b>	1	NBS (1.3)	DCM, 40	85
<b>2</b>	1	NCS (1.3)	DCM, 40	89
<b>3</b>	1	NIS (1.3)	DCM, 40	84

<sup>[a]</sup>compuesto aislado de la reacción de descarboxilación del ciprofloxacino. <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado

En la primera reacción (Tabla 4), se trató primero de llevar a cabo la Bromación del producto de la reacción anterior (CPX) con NBS (Entrada **1**), en una proporción de 1:1.3, obteniendo así un 85%. La siguiente reacción se llevó a cabo la cloración usando NCS (1.3) (Entrada **2**), de esta reacción se obtuvo un rendimiento de 89%. Finalmente, se realizó la Yodación del producto, con NIS (1.3) (Entrada **3**) y se obtuvo un rendimiento aproximado de 84%.

## 4.4.2 Reacciones sobre el C3 del ciprofloxacino

Tabla 5: Esterificación del ciprofloxacino.



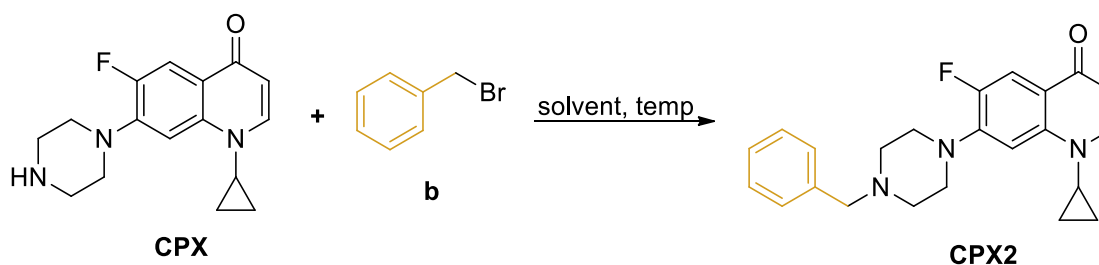
<b>Entrada</b>	<b>Ciprofloxacino (equiv.)</b>	<b>b (equiv.)</b>	<b>Disolvente, Temp (°C)</b>	<b>Rendimiento (%) <sup>[a]</sup></b>
<b>1</b>	1	(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (1)	DCE, 25	55

<sup>[a]</sup>Rendimiento aislado.

Con el fin de estudiar la eficacia de distintos derivados de ciprofloxacino con sustituyentes en el C-3, por lo que se decidió realizar una esterificación (Tabla 5) haciendo una reacción con sulfato de metilo (1), Carbonato de potasio (1) en DCE como disolvente (Entrada 1) a temperatura ambiente, obteniendo el producto de una esterificación del ciprofloxacino (**CPX1**) como rendimiento 55%.

#### 4.4.3 Bencilación sobre el anillo de piperazina

**Tabla 6:** bencilación del anillo de piperazina de CPX.



<b>Entrada</b>	<b>CPX <sup>[a]</sup> (equiv.)</b>	<b>b (equiv.)</b>	<b>Disolvente, Temp (°C)</b>	<b>Rendimiento (%) <sup>[b]</sup></b>
<b>1</b>	1	(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )CH <sub>2</sub> Br (1.5)	CHCl <sub>3</sub> , 50	77

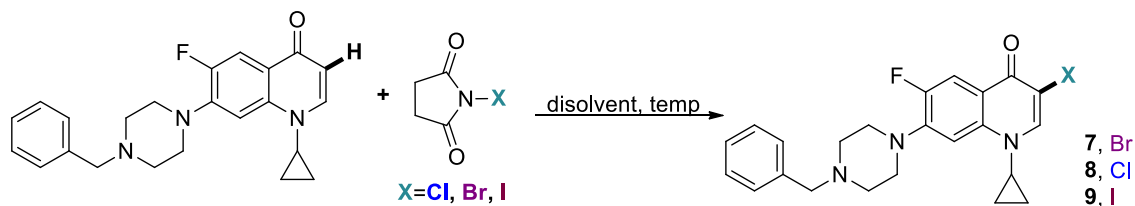
<sup>[a]</sup>Compuesto resultado de la descarboxilación del ciprofloxacino, <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado

En busca de activar de forma más efectiva el C-3, se realizó una Arilación (Tabla 6) en el producto descarboxilado del ciprofloxacino haciéndolo reaccionar con Bromuro de bencilo (1.5) con cloroformo como disolvente manteniendo una temperatura no mayor a 50°C, obteniendo el producto bencilado (**CPX1**) un rendimiento de 77%



## 4.4.4 Halogenación del CPX2

Tabla 7: Halogenación de C-3 del CPX2



Entrada	CPX01 <sup>[a]</sup> (equiv.)	NXS (equiv.)	Disolvente, Temp (°C)	Rendimiento (%) <sup>[b]</sup>
1	1	NBS (1.3)	CHCl <sub>3</sub> , 50	98
2	1	NCS (1.3)	CHCl <sub>3</sub> , 50	70
3	1	NIS (1.3)	CHCl <sub>3</sub> , 50	90

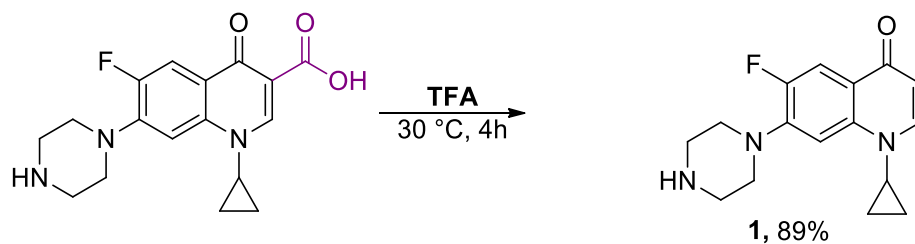
<sup>[a]</sup>Producto de la Arilación de CPX, <sup>[b]</sup>Rendimiento aislado

Se conoce que los halógenos en la posición C3 nos dan una mayor eficacia en el ciprofloxacino, por lo que se decidió realizar las halogenaciones similares a las que se realizaron en el CPX (Tabla 7). Se procedió de forma muy similar a dichas halogenaciones. La primera reacción se realizó la Bromación con NBS (1.3), con Cloroformo como disolvente, se obtuvo 98% de rendimiento. En la siguiente reacción se realizó la cloración con NCS (1.3), a 50 °C, obteniendo un rendimiento de 70%. Finalmente se realizó la Bromación con NIS (1.3) a 50°C, se obtuvieron de esta reacción 90%.

## 4.5 Resultados y discusión

Para la descarboxilación (Esquema 5) se obtuvieron los siguientes resultados, bajo las condiciones indicadas:

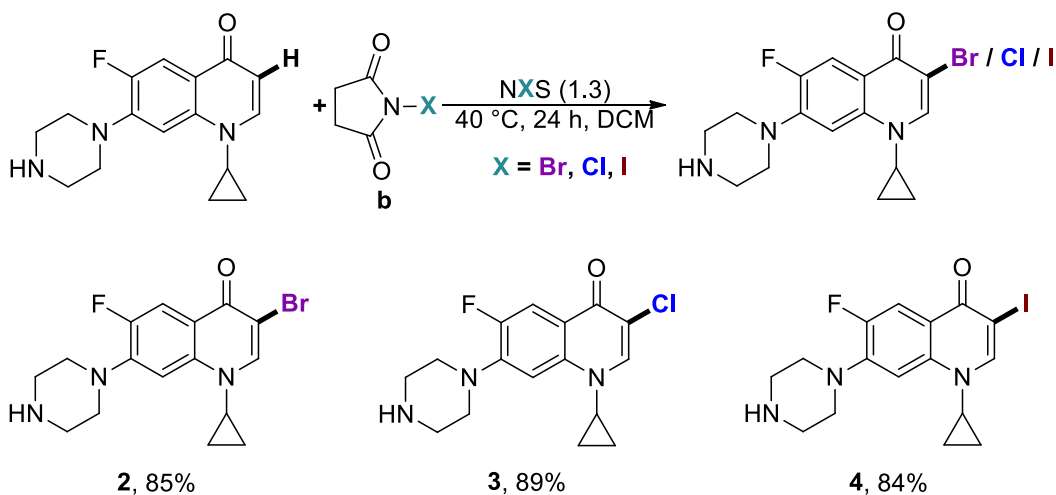
**Condiciones de reacción:** Ciprofloxacino (1 equiv) TFA (exceso), a 30°C, matraz cerrado, con agitación constante por 4 h.



*Esquema 5: Descarboxilación del ciprofloxacino optimizado con TFA.*

La halogenación del producto descarboxilado (**1**), con el sistema NXS / DCM (X= Br, Cl, I), se obtuvieron los siguientes resultados (Esquema 6):

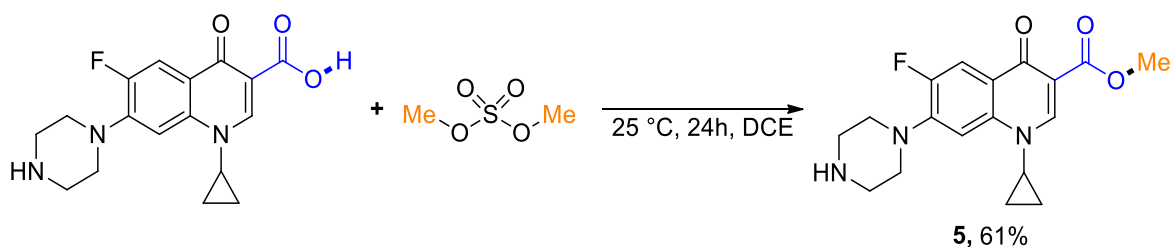
*Condiciones de reacción:* CPX (1 equiv), con NXS (X= Br, Cl, I) (1.3 equiv) con DCM como disolvente, 40 °C, matraz cerrado, por 24 h.



*Esquema 6: Halogenación de CPX (1).*

De la reacción de esterificación (Esquema 7) del ciprofloxacino se obtuvieron los siguientes resultados:

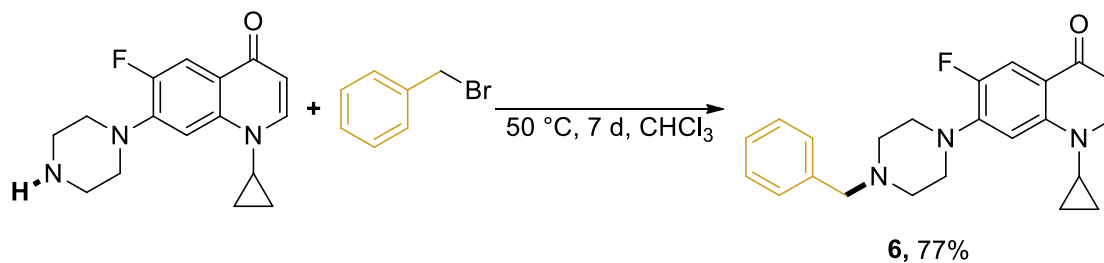
**Condiciones de reacción:** ciprofloxacino (1 equiv),  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$  (1 equiv), DCE como disolvente, a 25 °C, matraz cerrado, por 24 h.



**Esquema 7:** Esterificación de Ciprofloxacino.

Con el producto de la descarboxilación (**1**), se realizó una bencilación al anillo peptídico (Esquema 8) bajo las siguientes condiciones:

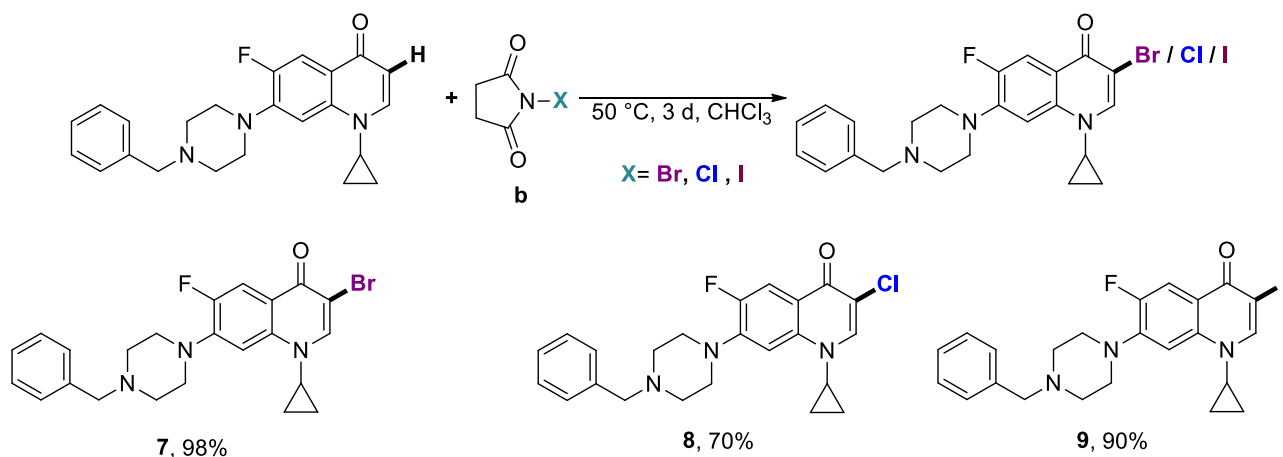
**Condiciones de reacción:** CPX (1 equiv),  $\text{C}_7\text{H}_7\text{Br}$  (1.5 equiv),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.5 equiv) (cat.) y se añadió un día después de iniciada la reacción,  $\text{CHCl}_3$  como disolvente, por 7 días, 50 °C, matraz cerrado.



**Esquema 8:** Arilación del producto descarboxilado.

Con el producto anterior, se realizó la halogenación del C6 (Esquema 9), con las condiciones de reacción indicadas

**Condiciones de reacción:** producto 6 (1 equiv), NXS (X=Br, Cl, I) (1.3 equiv),  $\text{CHCl}_3$  como disolvente, matraz cerrado, 50 °C, 3 d.



*Esquema 9: Halogenación del producto 6.*

## 4.5.1 Antibiogramas

### 4.5.1.1 Antibiograma

El antibiograma, mide la sensibilidad de una bacteria frente a diferentes antimicrobianos *in vitro* y a partir de estos resultados predice la eficacia *in vivo*. Con un antibiograma se pueden obtener resultados cualitativos que indican si la bacteria es sensible o resistente a un antibiótico, o cuantitativos que determinan la concentración mínima (CIM).<sup>18</sup>

Esta técnica, consiste básicamente en enfrentar un inóculo bacteriano estandarizado a una única o a diferentes concentraciones de antibiótico. La prueba de sensibilidad utilizando el procedimiento del disco es una modificación de la técnica descrita por Bauer, Kirby, Sherris y Turk; es la técnica que se recomienda para los laboratorios clínicos. La prueba es rápida, práctica y reproducible. Los procedimientos de diluciones en agar o diluciones en caldo para determinar la concentración inhibitoria mínima CIM de los antimicrobianos son también procedimientos satisfactorios.<sup>19</sup>

<sup>18</sup>Cercenadoa, E. y.-L. (2009). El antibiograma. Interpretación del antibiograma: Conceptos generales (I). *Desde el laboratorio a la clínica*, 214 - 217.

<sup>19</sup>Maye Bernal, R. & Miguel Guzman, U. (1984). El antibiograma de discos. Normalización de la técnica de Kirby-Bauer. *BIOMEDICA*, 112 - 121.

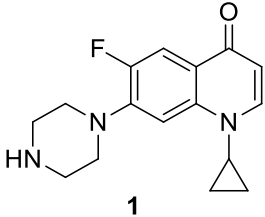

#### 4.5.1.1.1 Disco para antibiograma

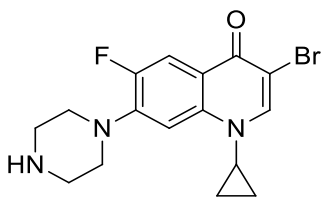

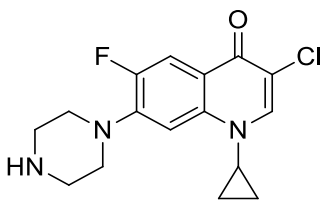

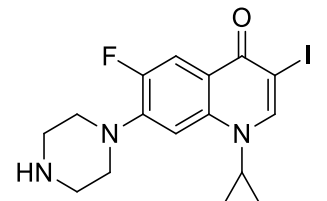
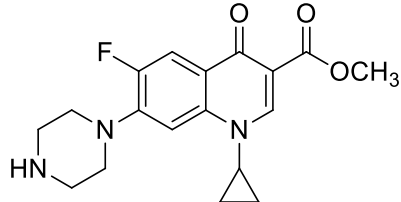
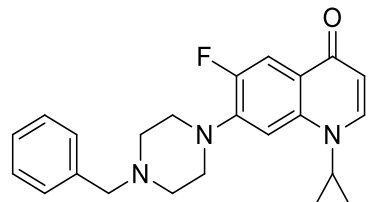
Cada disco contiene una concentración predeterminada que permite una correlación más o menos precisa con la concentración mínima inhibitoria que dicho antibiótico alcanza "in vivo" según los resultados de resistencia o susceptibilidad.

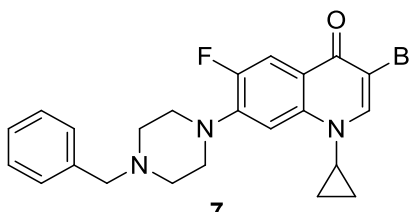
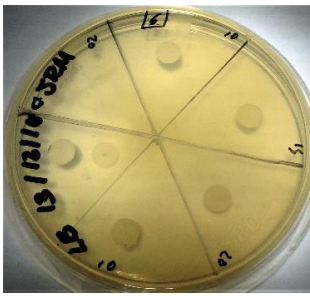
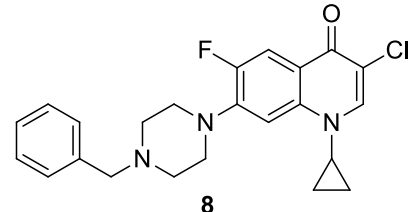
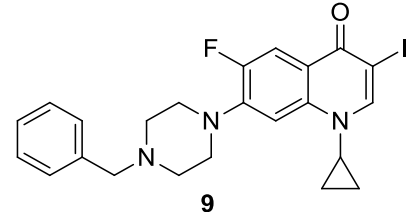
#### 4.5.1.2 Metodología

Los antibiogramas se realizaron para cada una de las moléculas con cada una de las cepas aisladas con tres concentraciones diferentes por duplicado. En la tabla 8 se muestran los resultados obtenidos. Se puede observar que solo las moléculas que fueron solubles en la solución salina (2 y 3) presentaron halos de inhibición perfectamente definidos, las que le siguieron en solubilidad (1 y 8) mostraron halos ligeramente definidos y el resto (4, 5, 6, 7 y 9) no presentan halo de inhibición. Lo anterior, sugiere que se debe explorar una solución que permita aumentar la solubilidad de las moléculas en soluciones salinas o agua que permita suministrarla en el cuerpo de un animal.

Tabla 8: Resultados de los antibiogramas.

Molécula	CEPA DE <i>S. aureus</i>			Imagen
	A	B	C	
 1	+	+	+	

 <p style="text-align: center;"><b>2</b></p>	+++	+++	+++	
 <p style="text-align: center;"><b>3</b></p>	+++	+++	+++	
 <p style="text-align: center;"><b>4</b></p>	-	-	_[a]	
 <p style="text-align: center;"><b>5</b></p>	-	-	_[a]	
 <p style="text-align: center;"><b>6</b></p>	-	-	-	

 <p style="text-align: center;"><b>7</b></p>	+	+	+	
 <p style="text-align: center;"><b>8</b></p>	-	-	-[a]	
 <p style="text-align: center;"><b>9</b></p>	-	-	-[a]	

<sup>[a]</sup>No presenta solubilidad en solución salina.

Se puede observar en estas pruebas preliminares de actividad biológica que los halos de inhibición para las moléculas **2** y **3** son grandes por lo que se confirma una buena actividad biológica.

Por otro lado, las moléculas **1** y **8** mostraron un halo muy pequeño de inhibición. Asumiendo estas moléculas como activas pero con una perspectiva limitada de actividad biológica.

## 4.6 Conclusiones

De la reacción de descarboxilación, se pudo obtener un compuesto aislado (**1**) con un rendimiento de 89%, a este nuevo compuesto se le tomó el punto de fusión, el cual se presentó en un rango de 225 – 230 °C. También se hicieron ensayos biológicos

(antibiogramas) con el objetivo de conocer su efectividad, obteniendo un halo de inhibición moderados, debido a la solubilidad parcial en solución salina.

Las reacciones de halogenación al compuesto **1**, se obtuvieron tres nuevos compuestos, el primero de ellos, producto de la bromación (**2**), se obtuvo un rendimiento de 85%, una vez seco, se le tomo el punto de fusión presentándose en un rango de 260 – 275 °C; en los ensayos biológicos, este compuesto mostró buena solubilidad en solución salina, mostrando también un halo de inhibición grande, que nos indica una buena actividad biológica. La siguiente halogenación que se realizó fue una cloración (**3**), obteniendo un rendimiento de 89%, y el punto de fusión se presentó en un rango de 270 – 280 °C; para los ensayos biológicos mostró una leve solubilidad en agua, y manifestó un leve halo de inhibición, lo que nos muestra una actividad biológica, que puede estar relacionada con su solubilidad en solución salina. La última halogenación preparada para esta etapa fue la Yodación (**4**), con un rendimiento de 84%, el punto de fusión se presentó en un rango de 270 – 275 °C; para los ensayos biológicos al no ser solubles en agua no fue posible realizar los antibiogramas correspondientes, por lo que no pudo ser determinada su actividad biológica.

Para la reacción de esterificación (**5**), se obtuvo un rendimiento de 55%, y el rango para el punto de fusión que se obtuvo de este compuesto aislado fue de 380 – 400 °C, y al no presentar una buena solubilidad en solución salina o agua no pudo ser determinada su actividad biológica.

Con la reacción de bencilación del producto **1**, se obtuvo un producto aislado (**6**) con rendimiento de 77%, y se obtuvo un rango para el punto de fusión de 350 – 360 °C. No se pudo obtener su actividad biológica, ya que el compuesto no tiene una buena solubilidad en solución salina ni en agua.

Finalmente, con el producto **5**, se realizaron tres halogenaciones diferentes. La primera de ellas una bromación, en la que se obtuvo un rendimiento del producto (**7**) de 98%, el cual presentó rango para el punto de fusión de 420 – 430 °C; en los ensayos biológicos, presentó poca solubilidad en solución salina, por lo que presentó poca efectividad, que puede ser relacionada con la poca solubilidad presentada. La halogenación siguiente



preparada fue una cloración, de la cual se obtuvo del producto **(8)** un rendimiento de 70%, presentó un rango para el punto de fusión de 400 – 415 °C; y al no presentar solubilidad en solución salina y en agua, no fue posible determinar su actividad biológica. Finalmente, se realizó la Yodación correspondiente, que se obtuvo un rendimiento del producto **(9)** de 90%, el cual presentó un rango del punto de fusión de 430 – 445 °C; para los ensayos biológicos, no presentó solubilidad en solución salina o agua, por lo que no se pudo determinar su actividad biológica.

## CA|PITULO V.

### Sección Experimental.



## 5.1 Descarboxilación del ciprofloxacino

En un matraz redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético, se montó la reacción con ciprofloxacino (300 mg, 1 equiv) y TFA (7 ml, exceso) a 25 °C, y con el matraz tapado y no excediendo los 30 °C. La reacción se mantuvo con agitación constante, y casi enseguida el ciprofloxacino se disolvió, poco después tomó un color amarillo ámbar. La reacción fue monitoreada por medio de TLC cada hora, en un sistema de MeCN/HAc (9:1), en cada monitoreo el producto de la reacción mostraba cambios en comparación del ciprofloxacino y al cabo de 4 horas los cambios en la TLC anterior fueron poco significativos por lo que se decidió detener la reacción. Al concluir, el producto se recristalizó añadiendo éter etílico a la mezcla de reacción y filtrando al vacío, obteniéndose un polvo color crema (CPX) que una vez seco se pesó obteniendo un rendimiento del 89% al que se le realizaron pruebas de solubilidad en distintos disolventes comunes (metanol, MeCN, agua, DMSO, cloroformo) resultando ser parcialmente soluble en agua y soluble en DMSO. Se determinó, también, su punto de fusión en un aparato de Fisher-Johns, obteniéndose en un rango entre 225 – 230 °C. Finalmente, se realizaron pruebas biológicas para determinar su efectividad y al ser parcialmente soluble en agua tuvo un poco inhibición en los antibiogramas.

## 5.2 Halogenación de CPX

La primera halogenación preparada fue la bromación, en un matraz redondo de 25 ml seco, equipado con un agitador agregándose primero DCM (8ml), con agitación constante, en un baño de agua a no más de 50°C y lentamente se agregó CPX (0.05 g, 1 equiv) dejando que la mezcla se agite por 5 min, posteriormente se agregó NBS (0.04 g, 1.3 equiv) y manteniendo la agitación constante y tratando que la cantidad de disolvente no disminuya significativamente. El monitoreo de la reacción se llevó a cabo por medio de TLC en un sistema de MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1) en intervalos de 4 h entre cada monitoreo, la reacción se dio por terminada al notar que no había cambios entre cada monitoreo, 24 h después, el matraz se mantuvo cerrado mientras la reacción estuvo en proceso. El producto fue purificado por recristalización con MeOH a ebullición en el que se disuelve el producto y se expone

enseguida a una temperatura más baja para obtener los cristales del producto, polvo de color amarillo fuerte, los cuales se filtraron al vacío, se dejaron secar para pesarse, obteniendo un rendimiento de 85%. Se determinó su punto de fusión con un aparato de Fisher-Johns, el cual se encontró en el rango ente 420 – 430 °C. Se realizaron pruebas de solubilidad en distintos disolventes comunes (metanol, MeCN, agua, DMSO, cloroformo) resultando soluble en agua y soluble en DMSO. Se realizaron también las pruebas biológicas teniendo una efectividad muy buena.

La siguiente halogenación realizada fue la cloración, en un matraz redondo de 25 ml seco, equipado con un agitador primero y en un baño de agua a 50 °C, se añadió  $\text{CHCl}_3$  (5 ml) iniciando la agitación y lentamente se añadió CPX2 (0.05 g, 1 equiv) manteniendo la agitación, después de 5 minutos añadir poco a poco NCS (0.024 g, 1.3 equiv) y se tapó el matraz cuidando que la cantidad de disolvente fuera suficiente a lo largo de la reacción. El monitoreo se realizó por TLC con un sistema MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) cada 4 horas, al notar cambios casi nulos entre cada monitoreo se detuvo la reacción transcurridas 24 h. la purificación se obtuvo por recristalización con MeOH caliente con agitación constante con el producto y se puso a baja temperatura para que los cristales precipiten, se filtraron al vacío y una vez secos se pesaron obteniendo un rendimiento de 89%. Se determinó su punto de fusión en un aparato de Fisher-Johns, y se obtuvo en el rango de 270 – 280 °C. Se realizaron pruebas de solubilidad con distintos disolventes comunes (metanol, MeCN, agua, DMSO, cloroformo) resultando ser soluble en agua y DMSO. En los ensayos biológicos se realizaron y el compuesto tuvo buena inhibición.

La última halogenación hecha de este bloque fue la yodación, la reacción se preparó en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador y en un baño de agua a 50 °C, se agregó el DCM (5 ml) y lentamente CPX (0.05 g, 1 equiv) y se deja agitar por al menos 5 minutos, posteriormente se agregó NIS (0.05, 1.3 equiv) manteniéndose con agitación constante. Los monitoreos de la reacción por TLC se realizaron cada cuatro horas en un sistema de MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1), la reacción fue detenida 24 h después cuando los cambios entre cada monitoreo fueron pocos, durante todo el tiempo de la reacción el matraz se mantuvo cerrado. La purificación se realizó con MeOH caliente para disolver el producto,

posteriormente se pone la mezcla a baja temperatura para que los cristales se precipitaran, obtenidos los cristales y secos se pesaron y se obtuvo un rendimiento de 84%. Una vez seco, se determinó su punto de fusión en un aparato de Fisher-Johns el cual se obtuvo en un rango de 270 – 275 °C. Se realizaron pruebas de solubilidad con distintos disolventes comunes (metanol, MeCN, agua, DMSO, cloroformo) resultando tener una baja solubilidad en agua y buena solubilidad en DMSO. En las pruebas biológicas, al no tener una solubilidad buena en el agua, no se pudo determinar su efectividad.

### 5.3 Esterificación del ciprofloxacino

La reacción fue realizada en un matraz redondo de 25 ml equipado con un agitador se añadió DCE (5 ml) con agitación se agregó el ciprofloxacino (0.100 g, 1 equiv) dejándose en agitación por 5 min, aun con agitación se añadió  $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{SO}_2$  (3.1 ml, 1 equiv) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.7 g, 1 equiv) en un rango de 25 – 30 °C con el matraz cerrado; durante el tiempo de la reacción tener cuidado que el volumen de disolvente sea suficiente. El monitoreo de la reacción se llevó a cabo con TLC en un sistema de MeCN/HAc (9:1) primero cada 4 h, y la reacción continuó por 3 días después de haberla iniciado y se detuvo cuando los cambios entre las TLC de monitoreo eran mínimos, el producto (CPX1) fue filtrado al vacío, y una vez seco se pesó obteniendo un rendimiento de 55%. Se realizaron pruebas de solubilidad con distintos disolventes comunes (metanol, MeCN, agua, DMSO, cloroformo), teniendo una baja solubilidad en agua y buena solubilidad en DMSO. Las pruebas biológicas no pudieron ser realizadas debido a la baja solubilidad que presenta el compuesto.

### 5.4 Bencilación del anillo sobre el anillo de piperazina.

En un matraz redondo de 25 ml equipado con un agitador magnético, se añadió  $\text{CHCl}_3$  (15 ml), con agitación se añade lentamente CPX (2.0 g, 1 equiv), dejando que se agite por 5 minutos y posteriormente agregando  $(\text{C}_6\text{H}_5)\text{CH}_2\text{Br}$  (1.2 g, 1.5 equiv) a 25 °C. los monitoreos se realizaron por TLC en un sistema MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1) avanzando la reacción se cambió el sistema a MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (6:4) este monitoreo se realizó al inicio cada 4 horas, después de 24

h los cambios en las TLC eran más notorios cada 8 horas, por lo que espaciaron cada 6 h. poco después de 24 h, las TLC no variaban cada 6 h, por lo que se decidió poner la reacción en un baño de agua a 60 °C y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.49 g, 0.5 equiv) para ayudar a catalizar la reacción. Después de 7 días, la reacción se dio por terminada cuando los cambios entre cada monitoreo ya no fueron significativos, durante todo el tiempo de la reacción, el matraz se mantuvo cerrado. El producto (CPX2) obtenido fue filtrado al vacío, una vez seco se pesó obteniendo un rendimiento de 77%. Se determinó su punto de fusión con un aparato de Fisher-Johns este se presentó en un rango de 350 – 360 °C. Las pruebas de solubilidad se realizaron en disolventes comunes (MeOH, MeCN, H<sub>2</sub>O, DMSO, CHCl<sub>3</sub>), resultando ser poco solubles en agua y DMSO. Debido a la baja solubilidad del compuesto no se pudo determinar su efectividad.

## 5.5 Halogenación CPX2

La primera halogenación preparada fue la bromación, en un matraz redondo de 25 ml seco, equipado con un agitador agregándose primero CHCl<sub>3</sub> (5 ml), con agitación constante, en un baño de agua a 50°C y lentamente se agregó CPX2 (0.05 g, 1 equiv) dejando que la mezcla se agite por 5 min, posteriormente se agregó NBS (0.032 g, 1.3 equiv) y manteniendo la agitación constante y tratando que la cantidad de disolvente no disminuya significativamente. El monitoreo de la reacción se llevó a cabo por medio de TLC en un sistema de MeOH/H<sub>2</sub>O (4:6) en intervalos de 4 h entre cada monitoreo, la reacción procedió después de 3 días, cuando se notó que los cambios entre las TLC fueron pocos, el matraz se mantuvo cerrado mientras la reacción estuvo en proceso. El producto fue purificado por recristalización con MeOH a ebullición en el que se disuelve el producto y se expone enseguida a una temperatura más baja para obtener los cristales del producto, los cristales se filtraron al vacío, se dejaron secar para pesarse, obteniendo un rendimiento de 98%. Se realizaron pruebas de solubilidad en distintos disolventes comunes (metanol, MeCN, agua, DMSO, cloroformo) siendo parcialmente soluble en agua y soluble en DMSO. Se realizaron también las pruebas biológicas teniendo poca inhibición

La siguiente halogenación realizada fue la cloración, en un matraz redondo de 25 ml seco, equipado con un agitador primero y en un baño de agua a 50 °C, se añadió  $\text{CHCl}_3$  (5 ml) iniciando la agitación y lentamente se añadió CPX2 (0.05 g, 1 equiv) manteniendo la agitación, después de 5 minutos añadir poco a poco NCS (0.024 g, 1.3 equiv) y se tapó el matraz cuidando que la cantidad de disolvente fuera suficiente a lo largo de la reacción. El monitoreo se realizó por TLC con un sistema MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (4:6) cada 4 horas, al notar cambios casi nulos entre cada monitoreo se detuvo la reacción transcurridas 3 días. La purificación se obtuvo por recristalización con MeOH caliente con agitación constante con el producto y se puso a baja temperatura para que los cristales precipiten, se filtraron al vacío y una vez secos se pesaron obteniendo un rendimiento de 70%. Se determinó su punto de fusión en un aparato de Fisher-Johns, y se obtuvo en el rango de 400 - 415 °C. Se realizaron pruebas de solubilidad con distintos disolventes comunes (metanol, MeCN, agua, DMSO, cloroformo) presentando una baja solubilidad en agua y DMSO. Los ensayos biológicos no se realizaron debido a la baja solubilidad en agua, por lo que no se pudo determinar su efectividad.

La última halogenación hecha de este bloque fue la yodación, la reacción se preparó en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con un agitador y en un baño de agua a 50 °C, se agregó el DCM (5 ml) y lentamente CPX (0.05 g, 1 equiv) y se deja agitar por al menos 5 minutos, posteriormente se agregó NIS (0.04 g, 1.3 equiv) manteniéndose con agitación constante. Los monitoreos de la reacción por TLC se realizaron cada cuatro horas en un sistema de MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1), la reacción fue detenida 3 días después cuando los cambios entre cada monitoreo fueron pocos, durante todo el tiempo de la reacción el matraz se mantuvo cerrado. La purificación se realizó con MeOH caliente para disolver el producto, posteriormente se pone la mezcla a baja temperatura para que los cristales se precipitaran, obtenidos los cristales y secos se pesaron y se obtuvo un rendimiento de 90%. Una vez seco, se determinó su punto de fusión en un aparato de Fisher-Johns el cual se obtuvo en un rango de 430 - 445 °C. Se realizaron pruebas de solubilidad con distintos disolventes comunes (metanol, MeCN, agua, DMSO, cloroformo) resultando tener una baja solubilidad

en agua y DMSO. En las pruebas biológicas, al no tener una solubilidad buena en el agua, no se pudo determinar su efectividad.



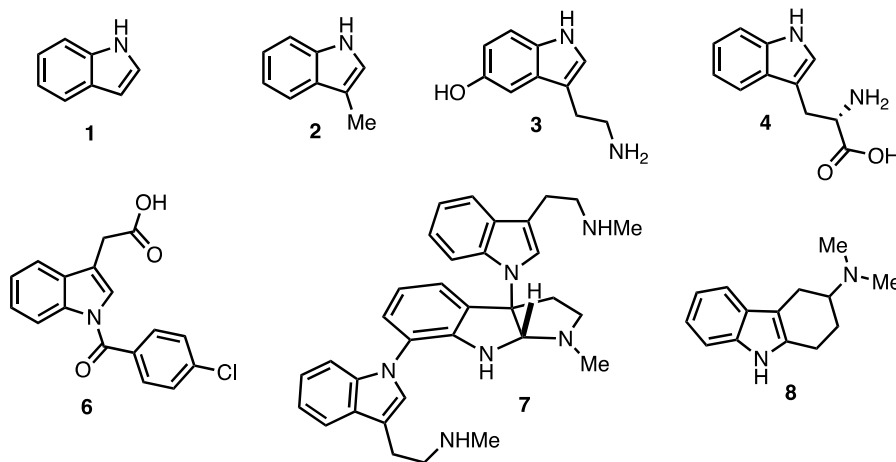
**CAPITULO VI.**  
**Desarrollo de Una Nueva Metodología para la Síntesis**  
**de Indoles Libres de Azidas Utilizando Complejos**  
**Catiónicos de oro(I)**



## 6.1 Antecedentes

### 6.1.1 Indol

El indol (**1**) es un alcaloide de amplia presencia en la naturaleza. Se puede encontrar en heces de mamíferos, en flores como jazmín, narciso y flor de limón, en alimentos como tomate, ajonjolí, flor de café y algunos tipos de queso. Otros compuestos basados en indol (**Figura 15**) bien descritos son escatol (**2**), serotonina (**3**), L-triptófano (**4**) y triptamina (**5**). Hay compuestos utilizados como fármacos que contienen núcleo índole, como la indometacina (**6**) antiinflamatorio no esteroideo y ciclindol (**9**) un potente antipsicótico. También se puede encontrar núcleo de indol en compuestos poliméricos naturales como la psicotrimina (**7**) como resultado de la dimetilización del triptófano y la kapakahina F (**8**) que proviene de esponjas marinas y tiene propiedades antileucémicas (**Figura 15**).

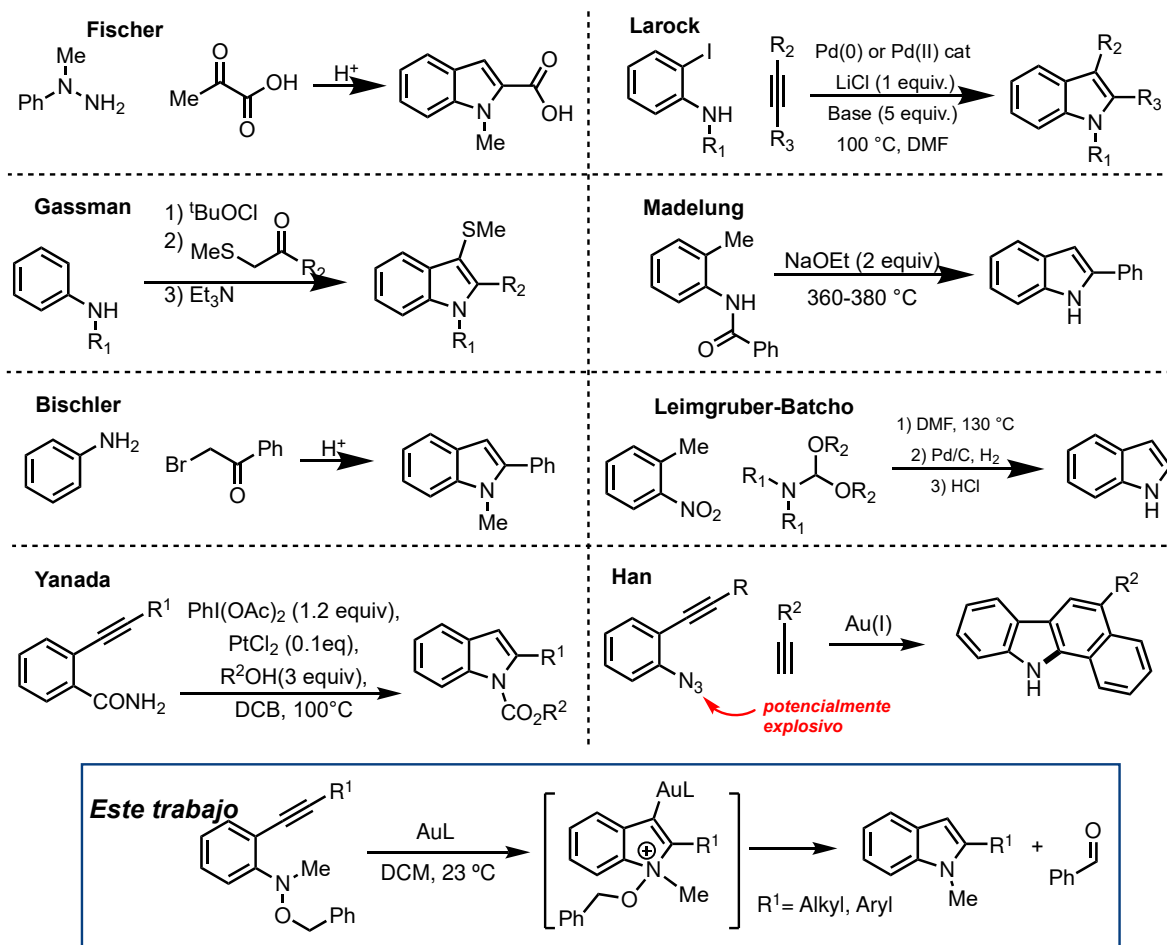


*Figura 15: Compuestos con núcleo de indol relevantes*

#### 6.1.1.1 Estado del arte para la síntesis de indol

Debido a un amplio uso de los compuestos centrales de indol, se ha desarrollado una gran cantidad de protocolos para obtener indol. Podemos mencionar la síntesis de indol de Fischer, la síntesis de indol de Larock, la síntesis de indol de Gassman mediante el uso de *N*-haloanilinas, la ciclación de Madelung de *N*-acil-*o*-toluidinas, la síntesis de Bischler, la

síntesis de Batcho-Leimgruber con *o*-nitrotoluenos y acetales de dimetilformamida y la ciclación reductora de *o*-nitrobencilcetonas. Además, se han desarrollado varios métodos utilizando metales de transición. Entre ellos podemos encontrar el uso de paladio por Larock, 13 Yanada usó platino para acceder a compuestos del núcleo de indol y Cossy usando iridio (**Esquema 10**).

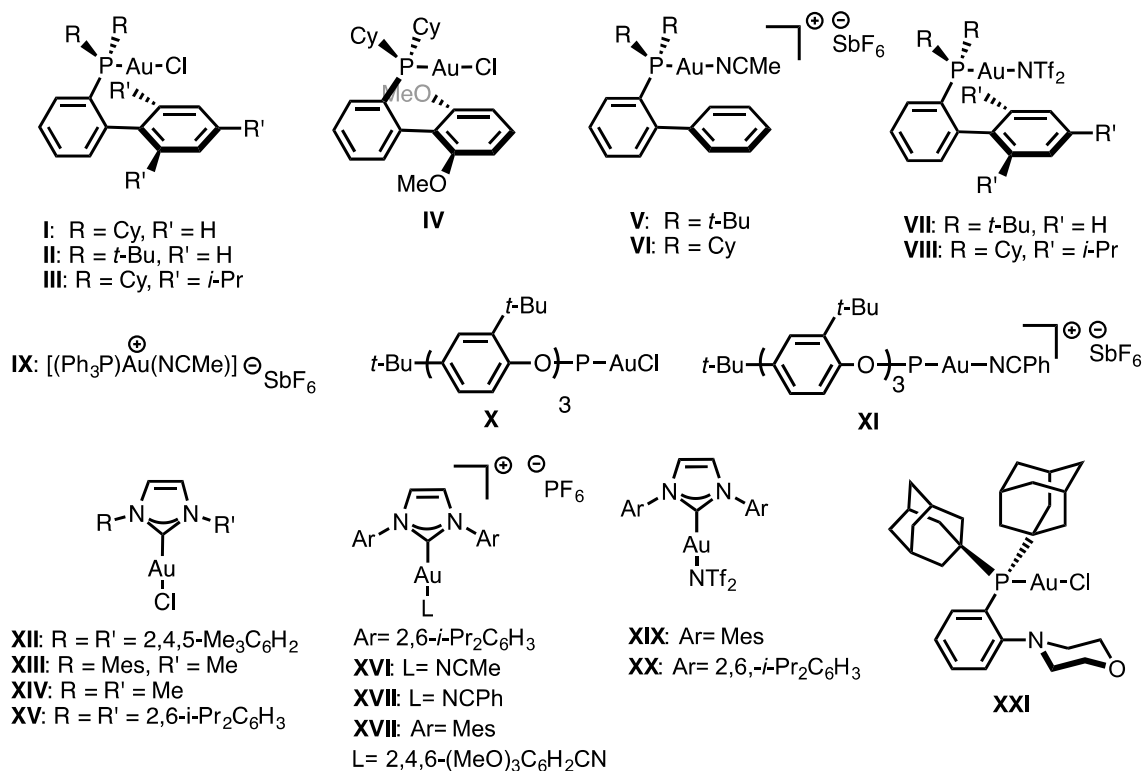


**Esquema 10:** Estado del arte y nuestra propuesta para la síntesis de indol

### 6.1.1.2 Catalizadores de Oro(I) a ser ensayados

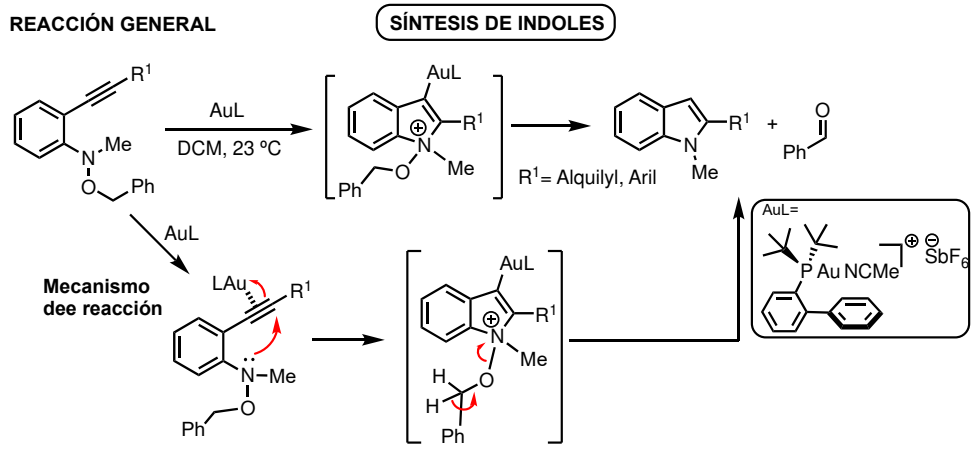
La estrategia para la síntesis de los heterociclos mencionados se basa en el uso de diferentes catalizadores de oro(I) los cuales serán probados en la optimización del procedimiento de reacción para el desarrollo de este protocolo principalmente aquellos con ligandos muy

lábiles como el hexafluoroantimoniato ( $-\text{SbF}_6$ ). o con triflimida ( $-\text{NTf}_2$ ). Estos se describen como complejos catiónicos de oro (I) (**V-IX**, **XI** y **XVI-XX**) de  $14e^-$ , los más reactivos y los primeros catalizadores a ensayar. Por otro lado, los  $16 e^-$  catalizadores (**I-IV**, **X**, **XII-XV** y **XXI**) se probarán después del tratamiento con  $\text{AgSbF}_6$  o  $\text{AgNTf}_2$  para generar los 14 complejos catiónicos (**Figura 16**).



**Figura 16:** Catalizadores de oro(I) a probar para el desarrollo del proyecto.

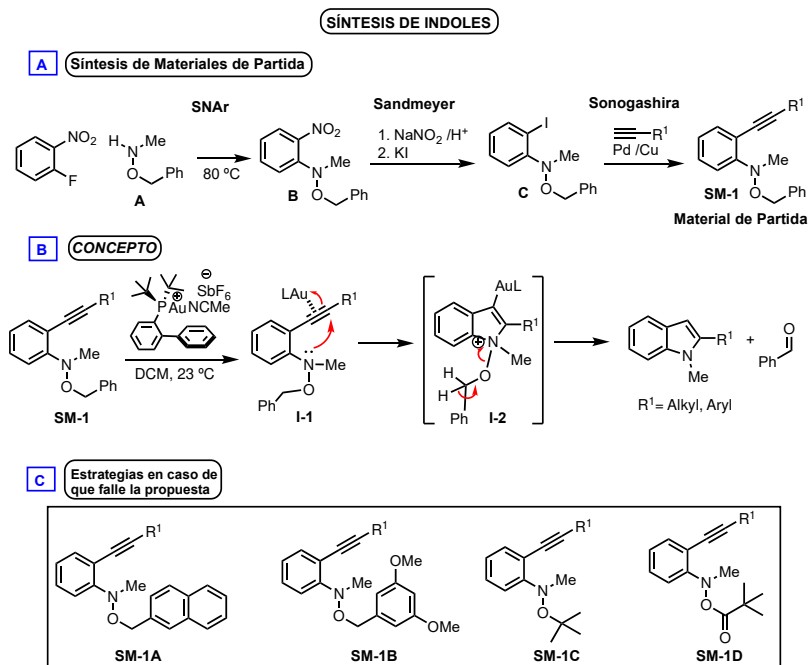
**Síntesis de indol.** Esta propuesta describe el ataque del nitrógeno al triple enlace después de la coordinación del catalizador. Esto permite una ciclación 5-endo-dig para obtener el anillo de cinco átomos, que se aromatiza a través de la liberación oxidativa de benzaldehído. El catalizador de Echavarren se utilizará para las pruebas iniciales de esta reacción. (**Esquema 11**).



*Esquema 11: Síntesis de indoles catalizada por oro(I) propuesta.*

### 6.1.1.3 Metodología Propuesta para la síntesis de Indoles

Esta etapa se iniciará con el desarrollo de nuestra estrategia de síntesis de indol y será realizada por un estudiante de Grado que incluirá todos los resultados obtenidos en una tesis y obtendrá el título (**Esquema 12**).



*Esquema 12: Nuestra estrategia de síntesis de indol A) Síntesis del material de partida, B) El concepto y c) Materiales de partida para probar en caso de resultados fallidos.*

La síntesis del material de partida comienza con una sustitución aromática nucleófila usando 2-nitrofluorobenceno y la hidroxilamina A funcionalizada que se obtiene fácilmente en dos pasos de acuerdo con los procedimientos descritos. El producto B obtenido reacciona con nitrito de sodio en medio ácido y yoduro de potasio (reacción tipo Sandmeyer) para dar el yoduro C que después de la alquilación de Sonogashira da lugar al material de partida SM-1 (**Esquema 12-A**).

En cuanto a la validación del concepto, se utilizará el catalizador de Echavarren como complejo inicial de oro (I) a ensayar. Por lo tanto, la coordinación de SM-1 con el catalizador de oro (I) da lugar al intermedio I-1 que evoluciona en el intermedio indol no aromático I-2. Entonces, el paso clave de esta propuesta consiste en la aromatización oxidativa que tiene lugar mediante la oxidación del fragmento bencílico a benzaldehído con la formación concomitante del indol deseado (Esquema 9-B). El mayor inconveniente de esta propuesta podría ser la no oxidación del fragmento bencílico. En consecuencia, un fragmento bencílico rico en electrones podría oxidarse con mucha facilidad y se considera una estrategia en caso de resultados fallidos. Por consiguiente, los materiales de partida SM-1A a SM-1B se ensayarán en caso de que SM-1 no produzca los resultados deseados (**esquema 12-C**).

Es muy importante mencionar que este procedimiento ha sido diseñado como una alternativa segura al uso de azidas.

## CAPITULO VII.

### Objetivos, hipótesis y resultados para síntesis de Indoles

## 7.1 Objetivo general

Desarrollar un procedimiento para la síntesis de indoles libres de azidas.

### 7.1.1 Objetivos específicos

#### 1. Escribir una tesis de licenciatura en ciencias.

La recopilación de los resultados experimentales relativos a la síntesis de los indoles libres de azidas aplicando la catálisis de oro(I) bajo procedimiento seguro y oxidativo se redactará en una tesis de Licenciatura en Ciencias.

- *Meta*
  - Terminar la redacción de una tesis de Licenciatura en Ciencias con los resultados experimentales del uso del oro(I) en la síntesis de indoles.
- *Actividad*
  - Sintetizar una diversa cantidad de compuestos indólicos catalizados por oro(I) y organizar los resultados y redactar una tesis de licenciatura.
- *Tipo de producto*
  - Una tesis de licenciatura para la obtención del título.

#### 2. Presentar y defender la tesis para obtener el grado de Licenciatura.

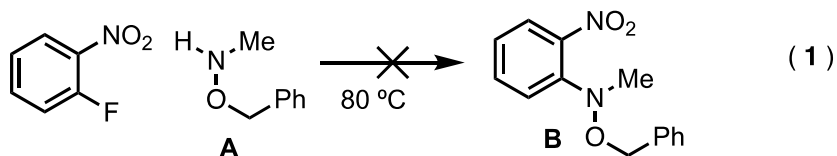
La tesis de Licenciatura en Ciencias redactada será presentada y defendida por el estudiante con el fin de obtener el grado de Licenciado en Químico Farmacéutico Biólogo.

- *Meta*
  - Un alumno defenderá y obtendrá el título de Licenciado en Ciencias.
- *Actividad*
  - Realizar la presentación de los resultados obtenidos para la defensa de la tesis de Licenciatura en Ciencias.
- *Tipo de producto*
  - Un estudiante graduado con el título de Licenciado en Ciencias.



## 7.2 Resultados y Discusión

De conformidad con la ruta planteada en nuestra *metodología propuesta para la síntesis de indoles*, la primera reacción a ensayar es la adición del derivado bencilado de la *N*-metil-*O*-bencilamina (**Esquema 13**).



*Esquema 13: adición del derivado bencilado de la N-metil-O-bencilamina.*

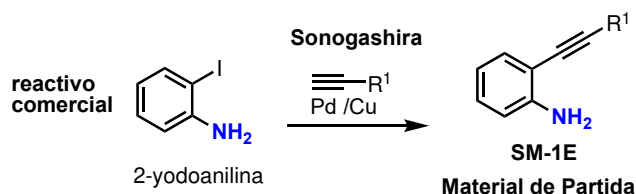
Desafortunadamente después de varios ensayos cambiando disolventes sobre todo aquellos polares que incluían THF, DMF, MeCN o incluso algunos clorados, no encontramos resultados satisfactorios. Repetidamente encontrábamos descomposición de la materia prima y una compleja mezcla de reacción a juzgar por la cromatografía en capa fina.

Esta situación nos llevó al hecho de no poder probar si nuestra hipótesis en lo referente a si la catálisis con oro(I) era viable y por tanto ya que los materiales de partida **SM-1A**, **SM-1B**, **SM-1C** y **SM-1D** tenían la misma estructura química no pudieron ser ensayados tampoco.

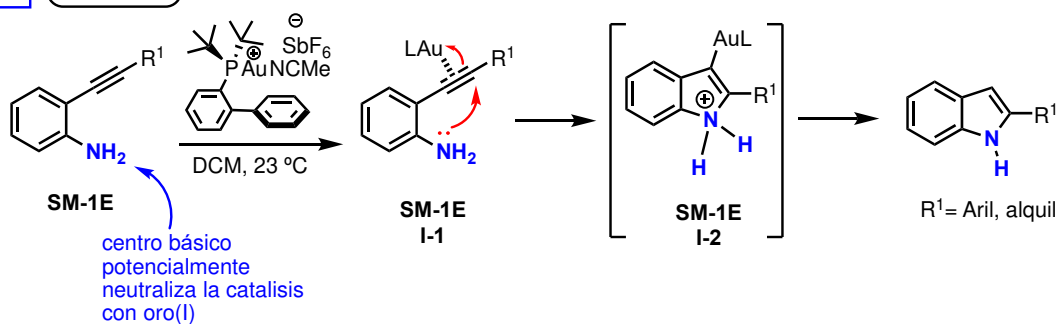
Por tanto decidimos cambiar de estrategia para completar este método novedoso y explorar una ruta mucho más sencilla que también involucra la catálisis con complejos catiónicos de oro(I) sin el uso de azidas. La nueva estrategia ideada se muestra en el siguiente esquema (**Esquema 14**).

**SÍNTESIS DE INDOLES LIBRE D AZIDAS  
NUEVA PROPUESTA**

**A** Síntesis de Materiales de Partida



**B** CONCEPTO

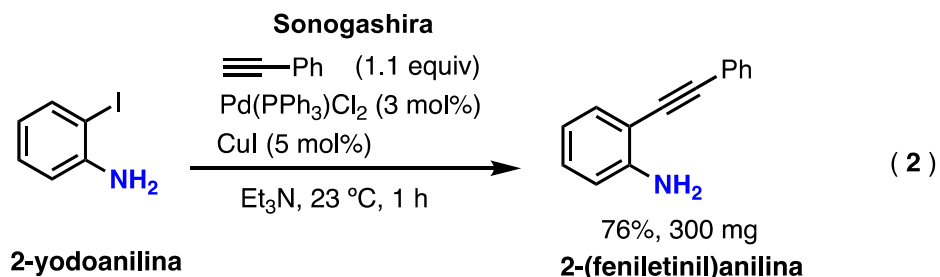


*Esquema 14: Nueva estrategia para la síntesis de idoles libre de azidas bajo la catálisis de oro(I).*

Esta nueva estrategia consiste en utilizar reactivos comercialmente disponibles de derivados de 2-yodoanilina a los que se les realizará una alquiniación de Sonogashira para obtener las materias primas **SM-1E**, en un solo paso de reacción (**Esquema 14-A**). Enseguida estos derivados obtenidos serán ensayados bajo la catálisis de oro(I) utilizando complejos catiónicos de 14e- (**Esquema 14-B**).

En esta propuesta existe la posibilidad de que la anilina se coordine al complejo de oro(I) y neutralicé su actividad catalítica. No obstante se decidió explorar como una alternativa que de resultar sería muy sencilla de ensayar.

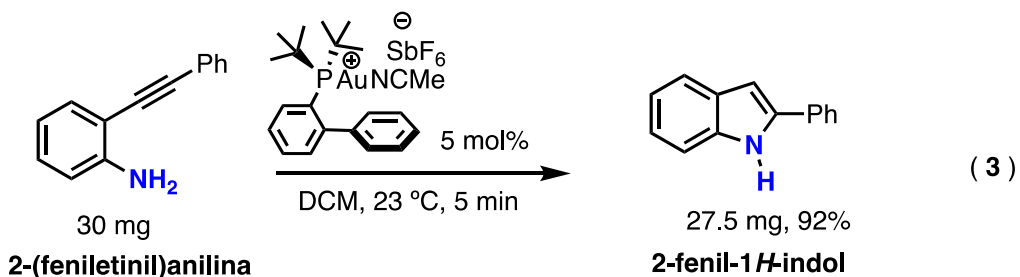
Por lo tanto la primera reacción para la obtención de las materias primas **SM-1E** tuvo lugar mediante una alquiniación de Sonogashira entre la 2-yodoanilina y el fenil acetileno, ambos reactivos comercialmente disponibles (**Esquema 15**).



*Esquema 15: Alquinilación de Sonogashira entre la 2-yodoanilina y el fenil acetileno.*

Esta reacción se efectuó a temperatura ambiente, utilizando 1.1 equivalentes de fenilacetileno, 3 mol% del catalizador bis-trifenilfosfina dicloruro de paladio(II), y 5 mol% del catalizador yoduro de cobre (I). Después de 1 hora de reacción y tras purificar en cromatografía en columna por gravedad, obtuvimos 300 mg de la 2-(fenil)etnilanilina el cual es el producto deseado con un 76% de rendimiento químico.

En este punto se probó la nueva hipótesis planteada sobre la catálisis con oro(I). Para ello se utilizaron 30 mg de la 2-(fenil)etnilanilina utilizando (Acetonitrilo)[2-bifenil]di-*tert*-butilfosfina]oro(I) hexafluoroantimonato (catalizador de Echavarren) (**Esquema 16**).



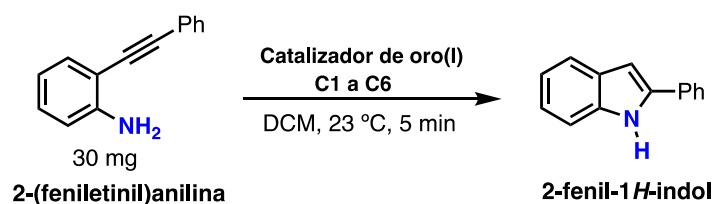
*Esquema 16: Catálisis con oro(I)*

La reacción se llevó a cabo utilizando diclorometano anhidro a temperatura ambiente y utilizando solamente 5 mol% del catalizador de oro(I) ilustrado. Para nuestro agrado, encontramos que la reacción se llevó a cabo con un excelente **92% de rendimiento químico** tras purificar utilizando cromatografía en columna por gravedad y en solo **5 minutos** de reacción.

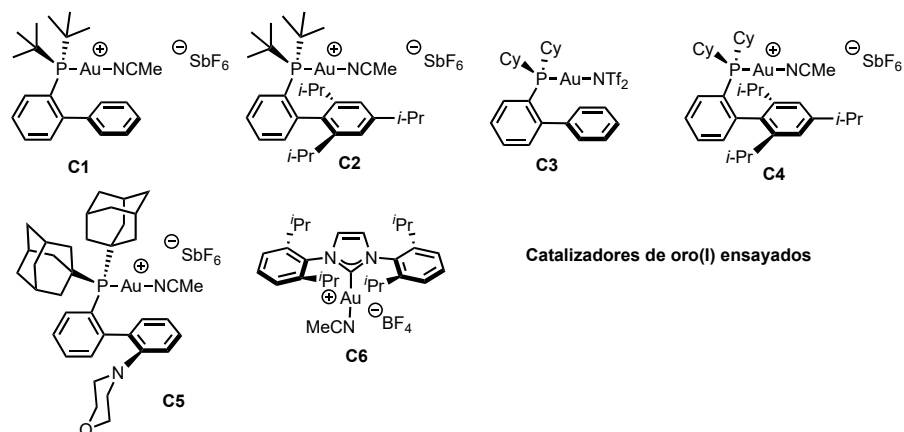
Este suceso nos llevó a obtener varias conclusiones preliminares, una de las más importantes es **la compatibilidad de los grupos amino libre presentes en las anilinas** con los catalizadores de oro(I).

Así pues a fin de explorar y optimizar esta reacción se decidieron explorar distintas cargas catalíticas del mismo catalizador **C1** así como otros catalizadores de oro(I) **C2** a **C6**. Los resultados se resumen en la siguiente tabla.

**Tabla 9:** Optimización en la síntesis de 2-fenil-1H-indol utilizando complejos catiónicos de oro(I) sin el uso de azidas en la materia prima.



Entrada	Catalizador	mol %	t(h)	% rendimiento
1	C1	5	5 min	<b>91.7</b> (27.5 mg)
2	C1	1	1.5	<b>94.6</b> (28.5 mg)
3	C1	0.1	3	<b>83.3</b> (25 mg)
4	C1	0.01	24	<b>N. R.</b>
5	C2	1	2	<b>86.7</b> (26 mg)
6	C3	1	1	<b>76.7</b> (23 mg)
7	C4	1	5	<b>70.0</b> (21 mg)
8	C5	1	12	<b>73.3</b> (22 mg)
9	C6	1	4	<b>85</b> (25.5 mg)



**Figura 17:** Catalizadores de oro(I) ensayados

La entrada 1 fue discutida en la reacción inicial de validación de hipótesis. La entrada 2 nos mostró el mejor rendimiento utilizando solamente 1 mol% del catalizador **C1** en 1.5 horas de reacción. Finalmente se probó una carga catalítica de 0.01 mol% de **C1** (entrada 3), no obstante después de 1 día completo de agitación no se encontró reacción. Así, se decidió utilizar esta carga catalítica (1 mol%) para comparar el resto de los catalizadores. Por lo tanto, el ensayo del catalizador **C2** nos dio un rendimiento aislado de 86.7% tras 2 horas de reacción (entrada 5). Por otro lado el catalizador **C3** nos condujo a un 76.7% de rendimiento tras 1 hora de reacción (entrada 6). El catalizador **C4** generó el indol deseado en un 70% de rendimiento en 5 horas de reacción (entrada 7). El voluminoso catalizador de oro(I) conteniendo DalPhos, transformó por completo la materia prima tras 12 horas de reacción en un 73.3% (entrada 8). Finalmente el carbeno *N*-heterocíclico de oro(I) **C6** generó un rendimiento de 85% después de 4 horas de reacción (entrada 9).

Los resultados anteriores nos mostraron que la **entrada 2 utilizando solamente 1 mol% de catalizador de oro(I) C1** dio el mejor resultado. El espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del indol obtenido se muestra a continuación (**Figura 18**)

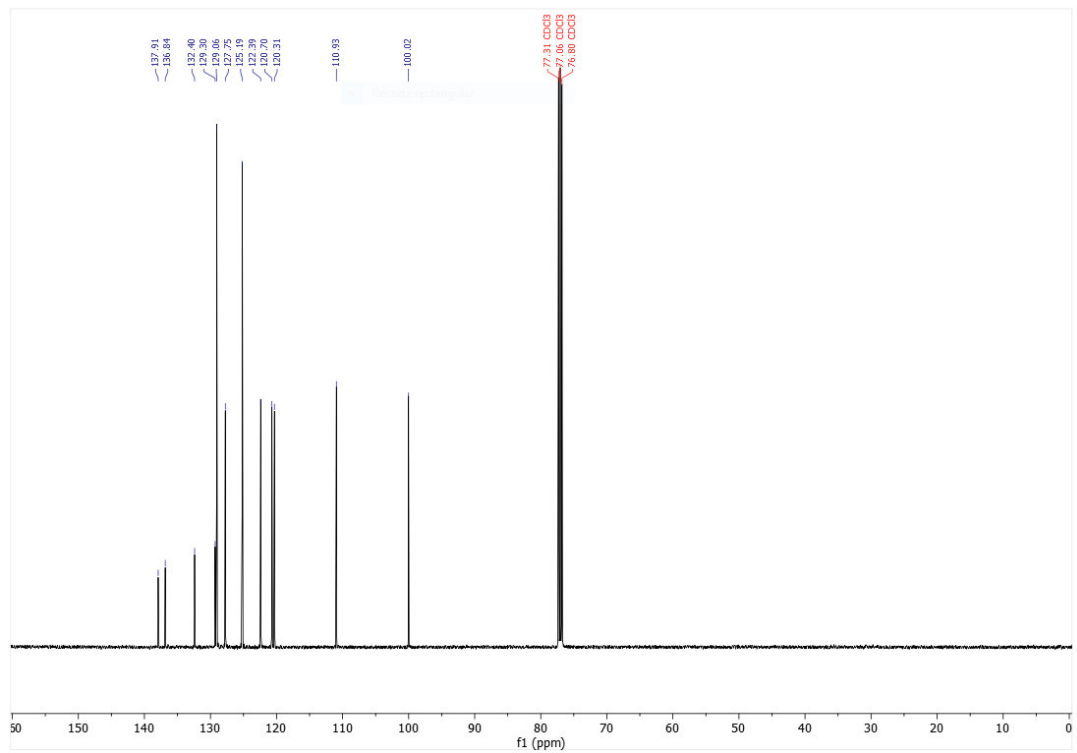
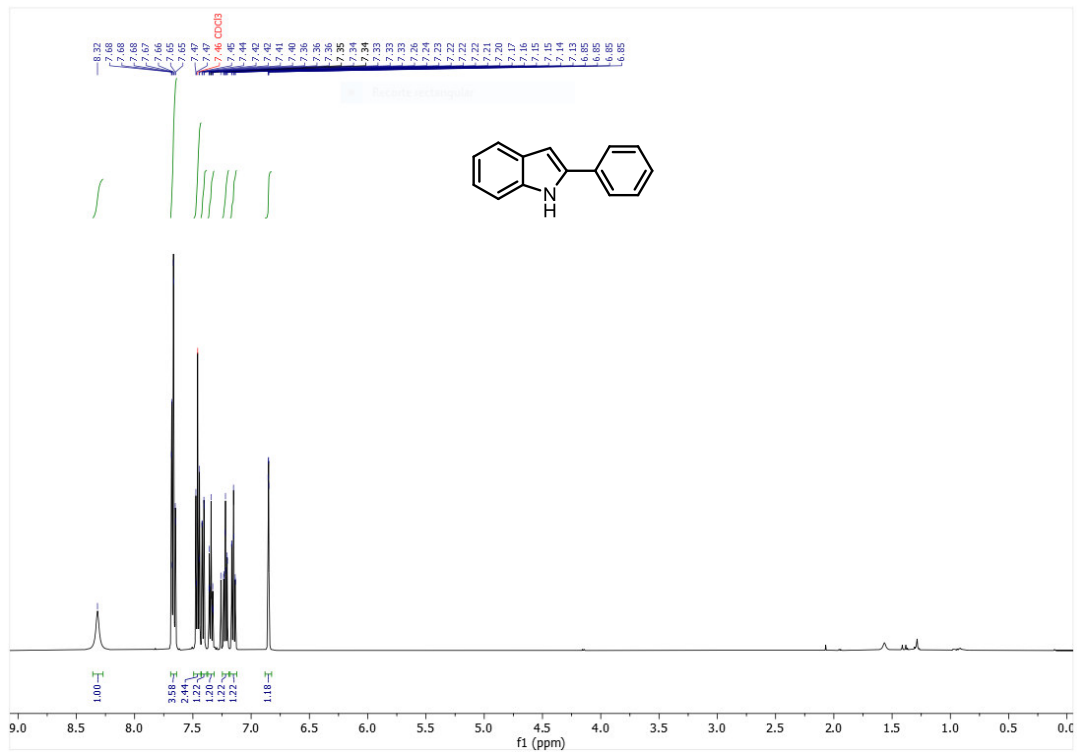


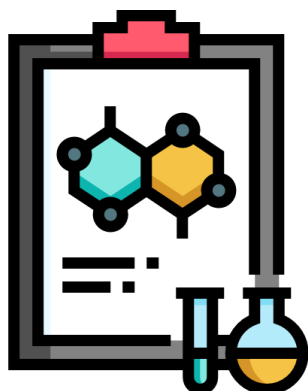
Figura 18: Espectro 1H y 13C del 2-fenil-1H-indol.

El anterior estudio nos demuestra que fue posible obtener en 2 sencillos pasos un indol C-2 sustituido utilizando reactivos comerciales, bajo la catálisis de oro(I) y sin el uso de azidas como materias primas.

### 7.3 Conclusiones

- Fue posible desarrollar un sistema modelo para la obtención de indoles sin el uso de materias primas que involucren azidas y bajo la catálisis con complejos catiónicos de oro(I).
- Demostramos que las anilinas pese a tener un par de electrones de no enlace en el nitrógeno del grupo amino, son compatibles con los complejos catiónicos de oro(I), es decir no se neutraliza la catálisis  $\pi$ -ácida.
- Se utilizó la 3-(feniletinil)anilina como materia prima para obtener el 2-fenil-1H-indol. Esto nos conduce a tener listas las condiciones para ampliar el alcance del procedimiento desarrollado.
- *Se desarrollo un procedimiento para la síntesis de indoles libres de azidas catalizados por complejos catiónicos de oro(I).*

CAPITULO VIII.  
Sección Experimental





El material de vidrio se secó previamente con pistola de calentamiento. Los disolventes utilizados como medio de reacción (DCM) fueron secados sobre malla molecular de 4 Å bajo atmósfera de nitrógeno. El resto de los disolventes grado reactivo analítico fueron utilizados tal cual fueron adquiridos.

La cromatografía de capa fina se desarrolló en placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio (0.25 mm), y es reportado su factor de retención ( $R_f$ ). Las purificaciones de las reacciones se llevaron a cabo mediante columnas cromatográficas empleando gel de sílice como fase estacionaria (malla 60-200).

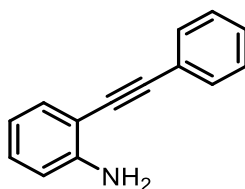
Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker Ascend<sup>TM</sup> (500 MHz) y Bruker Ascend<sup>TM</sup> (400 MHz) en  $\text{CDCl}_3$  a menos que se indique otro disolvente. Se referenciaron con respecto a la señal del  $\text{CDCl}_3$  (7.26 ppm). Los datos de los espectros se reportan en el siguiente orden: Desplazamiento químico en ppm ( $\delta$ ), multiplicidad, la constante de acoplamiento en Hz (J) e integración. Las multiplicidades se reportan como s (singulete), d (doblete), dd (doble de dobletes), t (triplete), c (cuadruplete) o m (multiplete). Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrómetro Perkin Elmer Spectrum 100, en pastilla de KBr, y están reportados en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los siguientes reactivos fueron adquiridos de la casa comercial Sigma Aldrich grado reactivo:

1. 2-iodo anilina
2. Fenilacetileno
3. Yoduro de Cobre (I)
4. Cloruro de benzoilo
5. Dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II)
6. Hexafluoroantimonato (Acetonitrilo)[(2-bifenil)di-tert-butylphosphina]oro(I)

A continuación, se describe la síntesis y caracterización de los compuestos obtenidos:

### 2-(feniletinil)anilina (253)



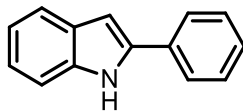
Se disuelve la 2-iodoanilina (0.5 g, 1 equiv) en 13 mL de Et<sub>3</sub>N, se agrega el CuI (0.0043 g, 1 mol%) y Dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.0481g, 3 mol%) y se deja agitando por 15 minutos. Posteriormente se añade a la mezcla de reacción el fenilacetileno (0.3 mL, 1.2 equiv) y se deja agitando por una hora. Al finalizar se agregan 30 mL de agua a la mezcla de reacción para detener la reacción. Se extrae con acetato de etilo (3x15 mL) y posteriormente se realizan cinco lavados con agua para eliminar residuos. Se colectó la fase orgánica y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se removió hasta sequedad y se redisolvió en 5 mL de Hexano para que fuera adsorbido en silica gel. El crudo así obtenido se purificó por columna cromatográfica (5% AcOEt). Se obtuvo un sólido naranja (0.380 g, 85%).

R<sub>f</sub> = 0.26 (5% AcOEt).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.54 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 4H), 7.15 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.75 – 6.71 (m, 2H), 4.28 (s, 2H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):** 147.80, 132.18, 131.49, 129.76, 128.40, 128.23, 123.34, 118.01, 114.36, 107.96, 94.71, 85.91.

### 2-fenil-1H-indol (255)



Se disuelve la 2-(feniletinil)anilina (1 g, 1 equiv) en 12 mL de DCM anhidro, se agrega el Hexafluoroantimonato (Acetonitrilo)[(2-bifenil)di-*tert*-butilphosphina]oro(I) (0.0144 g, 2 mol%) y se deja agitando por 60 minutos. Al finalizar se agrega 1 mL de Et<sub>3</sub>N y 10 mL de agua a la mezcla de reacción para detener la reacción. Se extrae con acetato de etilo (3x15 mL) y posteriormente se realizan cinco lavados con agua para eliminar residuos. Se colectó la fase orgánica y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se removió hasta sequedad y se redisolvió en 5 mL de Hexano para que fuera adsorbido en silica gel. El crudo así obtenido se purificó por columna cromatográfica (5% AcOEt). Se obtuvo un sólido amarillo (0.64 g, 64%).

R<sub>f</sub> = 0.22 (10% AcOEt).

**<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 8.32 (s, 1H), 7.67 (td, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 4H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.41 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.5, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H).

**<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 126 MHz):** 137.91, 136.84, 132.40, 129.30, 129.06, 127.75, 125.19, 122.39, 120.70, 120.31, 110.93, 100.02.

## ANEXO

### ESPECTROS $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ de indoles obtenidos

