



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
QUÍMICO BIOLÓGICAS**

**“SÍNTESIS DE DERIVADOS DE FLUOROQUINOLONA
VÍA REACCIONES DE MULTICOMPONENTES”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO
MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

QFB. KARINA MORFIN ZAMORA

DIRECTOR DE TESIS:

D.C. Luis Chacón García.

CO-DIRECTOR DE TESIS:

D.Q. Carlos Jesús Cortes García

COMITÉ TUTORAL

D.C. Socorro Leyva Ramos (UASLP)

D.Q. Claudia Araceli Contreras Celedón

D.Q. Gabriela Rodríguez García

Morelia Mich. Octubre de 2020



Presente trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, contando con el financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

"Aquel que lo intentó y no lo consiguió es superior al que ni lo intentó"

Arquímedes

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por guiar mis pasos cada día y siempre ponerme en el lugar correcto con las personas correctas.

A mi familia:

Con mucho amor les dedico este proyecto a mis padres que sin ellos no hubiera logrado una meta más en mi vida profesional.

A mi hermana que siempre ha sido mi mejor amiga y mi gran ejemplo a seguir, gracias por estar cuando más lo he necesitado.

A mis asesores de tesis:

Al Dr. Luis Chacón García por la oportunidad que me brindó, por el apoyo y los conocimientos que nos comparte pero sobre todo por la amistad que me brindó.

Al Dr. Carlos por el apoyo que me brindó desde el primer momento, por los conocimientos compartidos y sobre todo por los ánimos en los momentos difíciles.

A los servicios técnicos:

Al QFB José Manuel Zaragoza, por su valiosa ayuda para obtener los datos espectroscópicos de Resonancia Magnética Nuclear.

A mis amigos:

Ninfa, Gris y Evelyn, que a pesar de la distancia entre nosotros siempre están para mí cuando lo necesito y sé que siempre podré contar con ellas.

A mis amigas Aidme, Karen, Vero y Toñito por demostrarme que se puede ser amigos y compañeros de trabajo a la misma vez, gracias por los momentos de diversión, los consejos y los ánimos en momentos difíciles.

A Cintya por su amistar siempre tan sincera, por los momentos de diversión y los no tan buenos. Gracias por estar cuando más lo he necesitado.

A mis amigos Doris, Gaby Servín, Donaldo, Gregorio, Abel, Héctor por los momentos divertidos, y por la amistad que siempre me brindaron.

A mis compañeros:

Gaby, Cesia y Meli por los momentos divertidos, por sus buenos consejos y la amistad que siempre me ofrecieron desde el día que llegue al instituto.

ÍNDICE GENERAL
CONTENIDO

ÍNDICE GENERAL	i
ÍNDICE DE FIGURAS.....	iii
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	iv
ÍNDICE DE TABLAS	iv
LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y FÓRMULAS	v
LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS	vii
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT	ix
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES.....	4
2.1 Actividad biológica de las quinolonas.....	4
2.2 Actividad farmacológica de las quinolonas	4
2.3 Híbridos con quinolona	6
2.4 Actividad biológica de tetrazoles 1,5-disustituidos.....	9
2.5 Actividad farmacológica de los tetrazoles 1,5 disustituidos	10
2.6 Moléculas híbridas con tetrazol	11
2.7 Síntesis de quinolonas	13
2.8 Síntesis de T-1,5-disustituidos	15
3. JUSTIFICACIÓN	20
4. OBJETIVOS GENERALES.....	21
5. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS.....	22
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
7. PERSPECTIVAS.....	39
8. CONCLUSIONES	41
9. PARTE EXPERIMENTAL.....	42
9.1 Reactivos, disolventes e instrumentación.	42
9.2 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).	42
9.3 Obtención del éster metílico de la fluoroquinolona	42
9.4 Procedimiento para la obtención de la materia prima aldehído de la fluoroquinolona	44
9.5 Síntesis de tetrazoles 1,5- disustituidos	46
9.5.1 Procedimiento general (PG-1) para la síntesis de los T-1,5-DS.....	46

10. BIBLIOGRAFÍA 56

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estrategia general para la síntesis de moléculas híbridas.	1
Figura 2. Reacciones de multicomponentes.	2
Figura 3. Actividad biológica de las quinolonas.	4
Figura 4. Primera generación de quinolonas.	5
Figura 5. Segunda generación de fluoroquinonas.	5
Figura 6. Tercera y cuarta generación de quinolonas.	5
Figura 7. Moléculas que contienen el esqueleto de la quinolona.	8
Figura 8. Tetrazoles 1,5-disustituídos como reemplazo de enlaces cis-amida.	9
Figura 9. Ejemplos de actividad biológica de tetrazoles 1,5-disustituídos.	10
Figura 10. Fármacos que contienen en su estructura tetrazoles 1,5-disustituídos.	11
Figura 11. Híbridos que contienen en su estructura núcleo Tetrazoles 1,5-disustituídos.	12
Figura 12. Híbridos que contienen en su núcleo T-1,5-DS sintetizados vía una reacción Ugi-Azida.	13
Figura 13. RMN de ¹ H del éster 101	25
Figura 14. RMN de ¹ H del aldehído 96	30
Figura 15. RMN de ¹ H del derivado fluoroquinolona-tetrazol 100a	37
Figura 16. RMN de ¹³ C del derivado fluoroquinolona-tetrazol 100a	37
Figura 17. RMN de H del éster de la fluoroquinolona 101	43
Figura 18. RMN de ¹³ C del éster de la fluoroquinolona 101	44
Figura 19. RMN de ¹ H del aldehído de la fluoroquinolona 96	45
Figura 20. RMN de ¹ H del híbrido fluoroquinolona-tetrazol 100a	47
Figura 21. RMN de ¹³ C del híbrido fluoroquinolona-tetrazol 100a	47
Figura 22. RMN de ¹ H del híbrido fluoroquinolona-tetrazol 100b	49
Figura 23. RMN de ¹³ C del híbrido fluoroquinolona-tetrazol 100b	49
Figura 24. RMN de ¹ H del híbrido fluoroquinolona-tetrazol 100c	51
Figura 25. RMN de ¹³ C del híbrido fluoroquinolona-tetrazol 100c	51
Figura 26. RMN de ¹ H del híbrido fluoroquinolona-tetrazol 100d	53
Figura 27. RMN de ¹³ C del híbrido fluoroquinolona-tetrazol 100d	53
Figura 28. RMN de ¹ H del híbrido fluoroquinolona-tetrazol 100e	55
Figura 29. RMN de ¹³ C del híbrido fluoroquinolona-tetrazol 100e	55

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de quinolonas reportada por Gould-Jacobs.....	13
Esquema 2. Síntesis de quinolona reportada por Grohe-Zeiler.	14
Esquema 3. Síntesis de quinolonas reportada por Grohen-Heitzer.....	14
Esquema 4. Síntesis de quinolonas reportada por Torii y colaboradores.....	15
Esquema 5. Rutas generales de síntesis de T-1,5-DS.	16
Esquema 6. Síntesis de T-1,5-DS mediante la reacción de cicloadición [3+2] entre acilnitrilos o sulfonilnitrilos con bencilazidas.	16
Esquema 7. Síntesis de T-1,5-DS reportada por Modarresi.	17
Esquema 8. Síntesis estereoespecífica de T-1,5-DS	17
Esquema 9. Síntesis de T-1,5-DS utilizando catalizador de cobalto.....	17
Esquema 10. Reacción de Passerini-3CR para la síntesis de T-1,5-DS.	18
Esquema 11. Síntesis de T-1,5-DS vía RMC reportada por Kazemizadeh.	18
Esquema 12. Síntesis de T-1,5-DS vía RMC reportada por Laurent.	19
Esquema 13. Reacción de Ugi-azida para la síntesis de T-1,5-DS.	19
Esquema 14. Propuesta para la obtención de los híbridos Fluoroquinolona-tetrazol 1,5- DS 100 ..	22
Esquema 15. Obtención de los híbridos PQ-CFX-TRIAZOL.....	23
Esquema 16. Síntesis del éster metílico 101	24
Esquema 17. Síntesis de alquino 109 a través de un proceso “one-pot”.....	27
Esquema 18. Condiciones experimentadas para la síntesis del alcohol 110 a partir del éster metílico 101	27
Esquema 19. Síntesis del aldehído 96 a partir del ácido carboxílico 94	29
Esquema 20. Mecanismo para la conversión del ácido carboxílico 94 en el aldehído 96	31
Esquema 21. Reacción de homologación con el reactivo Bestmann-Ohira.	32
Esquema 22. Híbridos Fluoroquinolona-Tetrazol sintetizados vía Ugi-4CC reportados por Chauhan en 2014. ⁸⁵	33
Esquema 23. Mecanismo de RMC Ugi-azida.	38
Esquema 24. Rutas de síntesis propuestas para obtener nuevos sistemas híbridos con base al núcleo de la fluoroquinolona vía RMC.	40

ÍNDICE DE TABLAS

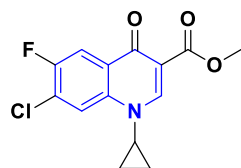
Tabla 1. Condiciones de reacción para la obtención del aldehído 96 utilizando DIBAL.....	26
Tabla 2. Búsqueda de las condiciones para la obtención del alcohol 110 a partir del ácido carboxílico 94	28
Tabla 3. Rendimiento de los derivados fluoroquinolona-tetrazol 100 a-e	34

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y FÓRMULAS

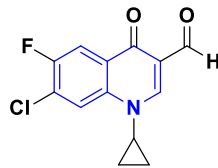
2,4-DNFH	2,4-dinitrofenilhidrazina
T-1,5-DS	Tetrazoles 1,5-disustituidos
°C	Grado centígrado
δ	Desplazamiento químico
ν	Frecuencia
RMN de ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN de ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
AcOEt	Acetato de etilo
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
CFX	Ciprofloxacina
CuACC	Cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (Por sus siglas en inglés)
Cy	Ciclohexil
D	Señal doble
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-eno
Dd	Señal doble
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DMF	Dimetilformamida
DPPA	Difenilfosforilazida
equiv	Equivalente
GF	Grupo funcional
H	Hora
Hex	Hexano
Hz	Hertz (s ⁻¹)
J	Constante de acoplamiento
LAH	Hidruro de litio y aluminio (Por sus siglas en inglés)
M	Molaridad
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MDR	Resistencia múltiple a fármacos (Por sus siglas en inglés)
Mg	Miligramo
μL	Microlitro
mmol	Milimol
NEt ₃	Trimetilamina
Ome	Metoxilo
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
Ppm	Partes de millón
PQ	Pirrolilquinona
RMC	Reacción de multicomponentes
RMN	Resonancia magnética nuclear
SN ₂	Sustitución Nucleofílica biomolecular
t-Bu	Terbutilo
t.a.	Temperatura ambiente

TMS	Tetrametilsilano
TMSN ₃	Azidotrimetilsilano
TOSMIC	<i>p</i> -Toluensulfonilmetil isonitrilo
U-4CR	Reacción de Ugi de cuatro componentes

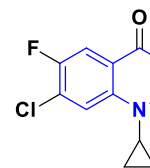
LISTA DE COMPUESTOS SINTETIZADOS



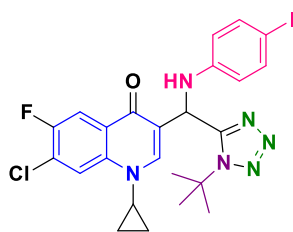
101



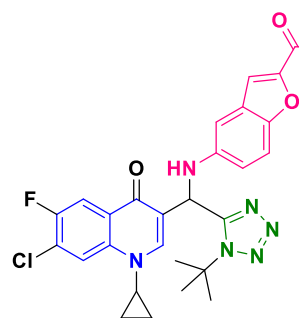
96



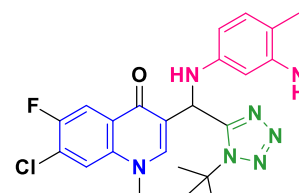
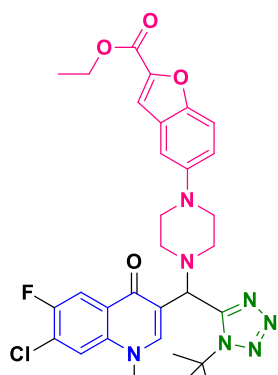
10l



100b



100c



RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis de moléculas híbridas fluoroquinolona-tetrazol vía reacciones de multicomponentes Ugi-azida. Estas moléculas, que no han sido descritas y representan estructuras novedosas, son interesantes desde el punto de vista biológico y sintético debido a que el fragmento de tetrazol 1,5-DS se encuentra unido en la posición 3 del núcleo base de la fluoroquinolona, lo cual les permite ser exploradas como compuestos potencialmente activos. Además, el componente aldehído de la fluoroquinolona no ha sido utilizado en ningún otro proceso de multicomponentes. Por último y a manera de perspectiva, a las moléculas objetivo se les evaluará su actividad antibacteriana y citotóxica.

Palabras clave: Fluoroquinolona, Tetrazol 1,5-DS, Reacción de Multicomponentes, Aldehído, Antibacteriano.

ABSTRACT

In the present work, the synthesis of hybrid fluoroquinolone-tetrazole molecules via Ugi-azide reaction is described. These molecules, which have not been reported in the literature and represent novel structures, are interesting from a biological and synthetic point of view. Since they contain a 1,5-DS tetrazole fragment, which is attached at position 3 of the fluoroquinolone, it allows them to be explored as potentially active compounds. Also, the aldehyde in the fluoroquinolone has not been used in any other multi-component process. Finally as a perspective, the target molecules will be evaluated for their antibacterial and cytotoxic activity.

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos son las moléculas orgánicas más comunes que se encuentran en los productos naturales, compuestos bioactivos y fármacos. Entre estos, los más estudiados y de mayor relevancia biológica y sintética son los heterociclos nitrogenados, debido a su presencia en la mayoría de los fármacos aprobados por la FDA y en productos naturales convirtiéndolos en punto de partida para la búsqueda de nuevas moléculas candidatas a fármacos.¹ Así mismo, la mayoría de los heterociclos nitrogenados son considerados núcleos privilegiados, que son fragmentos moleculares donde al cambiar su funcionalidad química varía su actividad biológica.²

Por otro lado, la hibridación molecular dentro de la síntesis orgánica y química medicinal se encuentra en consolidación y se aplica en la preparación de nuevas moléculas de relevancia biológica. Esta consiste en combinar dos o más núcleos privilegiados de interés en química medicinal o fragmentos principales de fármacos, que mediante un efecto sinérgico produzcan moléculas de mayor potencial biológico. Una de las ventajas de las moléculas híbridas es evitar la resistencia múltiple a fármacos (MDR por sus siglas en inglés) que ha surgido debido al uso y abuso de antibióticos, agentes citotóxicos y compuestos antivirales. Por lo que el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis para la obtención de estas moléculas es de interés para los químicos sintéticos.³

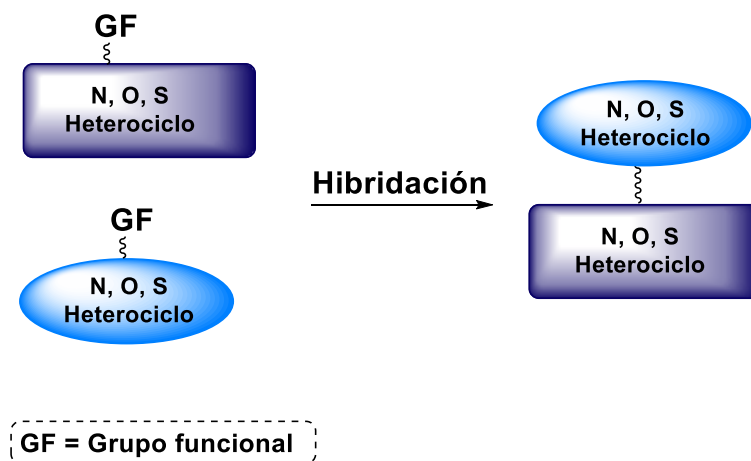


Figura 1. Estrategia general para la síntesis de moléculas híbridas.

Por lo tanto, el desarrollo de estrategias sintéticas para la síntesis de moléculas híbridas puede generar compuestos idóneos para combatir la resistencia múltiple a fármacos, siendo un reto actual de los químicos medicinales y sintéticos. Una de las estrategias más utilizada para acceder a moléculas híbridas son las reacciones de multicomponentes (RMC); estas permiten a partir de tres o más reactantes, formar en una sola etapa y en un mismo matraz de reacción (proceso “one-pot”), productos que incorporen las porciones y átomos de todos los componentes en el producto final, lo cual contribuye de manera relevante a la síntesis de una gran variedad de moléculas híbridas presentando un alto grado de diversidad y complejidad estructural.^{4,5}

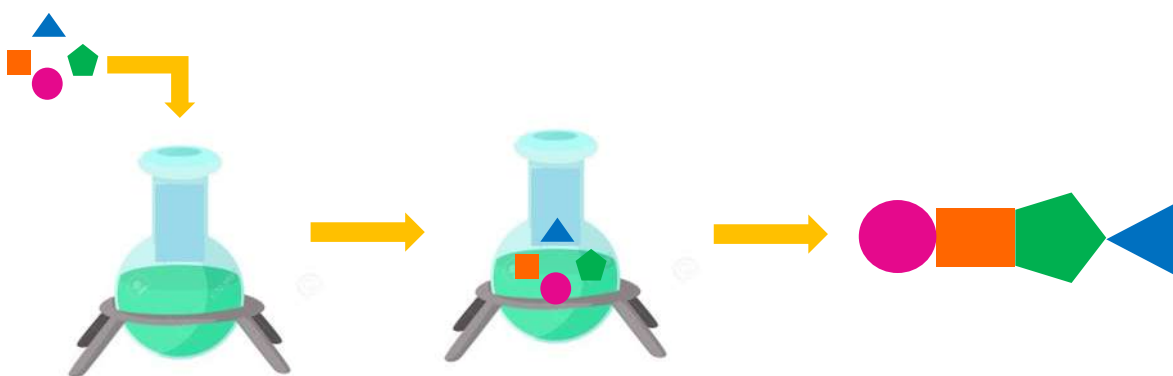


Figura 2. Reacciones de multicomponentes.

Las RMC puede producir estructuras moleculares que sirvan de plataforma sintética de quimiotecas de compuestos de una determinada complejidad estructural y/o alto grado de funcionalización, a las cuales no es posible acceder a través de una síntesis lineal o convencional por múltiples pasos en buenos rendimientos.⁶

Existen dos tipos de RMC: con isonitrilos (RMC-I) y sin isonitrilos (RMC), siendo las más importantes y estudiadas, las que utilizan isonitrilos. Dentro de las RMC-I, la más versátil es la reacción de Ugi de cuatro componentes (U-4CR), reportada por Ivan Ugi en 1959 para la síntesis de acetoamido-amidas o péptidos mediante la reacción entre un isonitrilo, un compuesto carbonílico de aldehído o cetona, una amina (primaria o secundaria) y un ácido carboxílico.⁷

Actualmente, existen variaciones del componente ácido carboxílico de esta reacción, siendo la RMC de Ugi-azida la de mayor relevancia biológico-sintética para obtener tetrazoles 1,5-disustituídos (T-1,5-DS), utilizando ácido hidrazoico.^{8,9}

En este trabajo se propone la síntesis de moléculas híbridas que contengan en su estructura, la fluoroquinolona junto con el tetrazol 1,5-disustituido, donde se espera que estos derivados sean de interés biológico sobre todo en el campo de la química medicinal.

2. ANTECEDENTES

2.1 Actividad biológica de las quinolonas

Las quinolonas son antibióticos sintéticos de amplio espectro. Ejercen su acción mediante la inhibición de dos enzimas de topoisomerasa bacteriana tipo II, ADN girasa y topoisomerasa IV. La ADN girasa es el objetivo principal de la mayoría de las bacterias Gram-negativas, mientras que la topoisomerasa IV es el objetivo de muchas bacterias Gram-positivas.¹⁰ También, a las quinolonas se les ha atribuido otras actividades biológicas como antitumorales, antituberculosos, antivirales, antimaláricos y anticancerígenos.¹¹ En la Figura 3, se presentan algunos ejemplos de derivados de quinolonas con diferente actividad biológica.

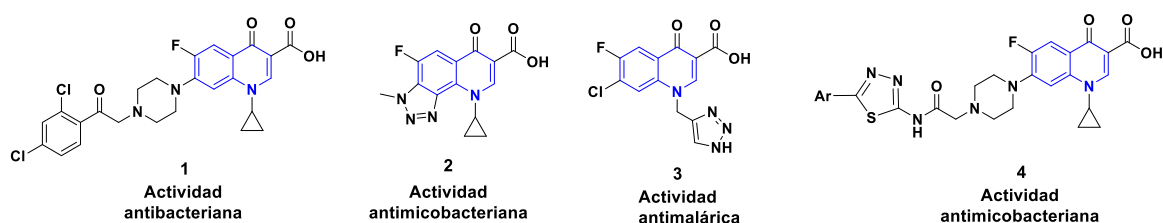


Figura 3. Actividad biológica de las quinolonas.

2.2 Actividad farmacológica de las quinolonas

La primera quinolona sintética fue el ácido nalidíxico **5** descrita por Lescher y colaboradores para el tratamiento de infecciones en vías urinarias, sin embargo, la resistencia bacteriana a este fármaco y su limitado espectro de acción, hacia cepas Gram-negativos, motivó a los químicos medicinales a desarrollar derivados del ácido nalidíxico más potentes como el ácido pipemídico **6**, ácido oxolínico **7**, cinoxacina **8** y rusoxacina **9**, que forman parte de la primera generación de quinolonas (Figura 4).¹²

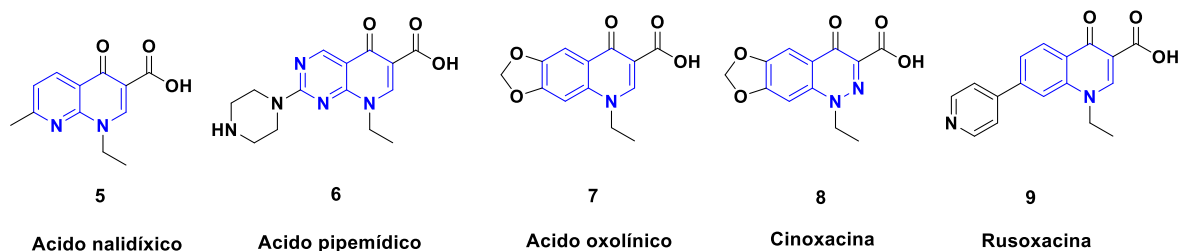
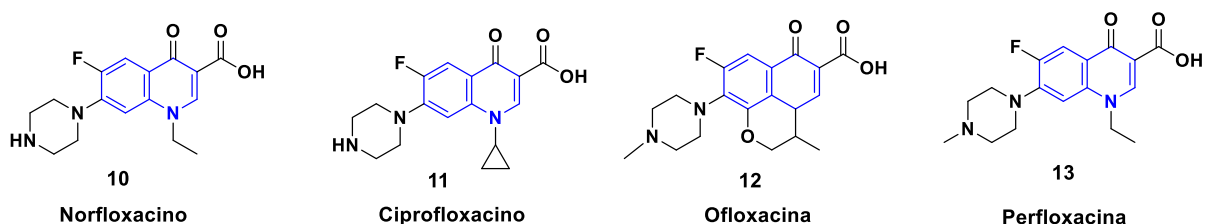
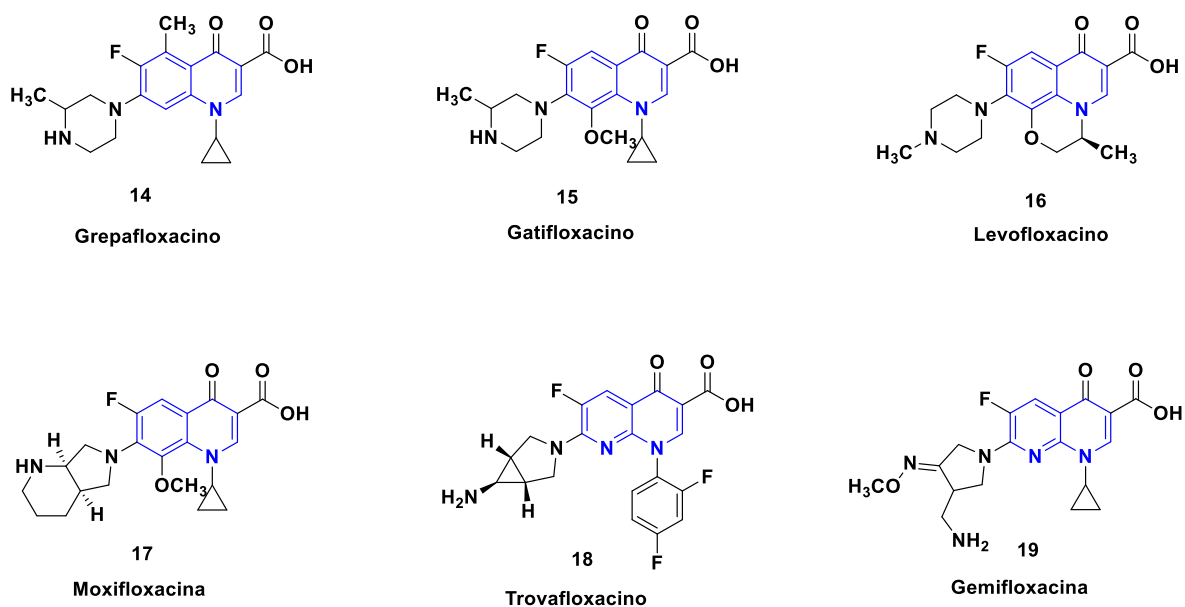


Figura 4. Primera generación de quinolonas.

Una segunda generación de quinolonas se realizó a partir de la incorporación de un anillo de piperazina en la posición 7 y un átomo de flúor en la posición 6 de la quinolona. Esta modificación permitió obtener quinolonas 10 veces más potentes y con mayor capacidad antimicrobiana hacia cepas Gram-negativas aerobias y *Pseudomonas aeruginosas*.¹³ Esta segunda generación dio inicio a la primera familia de quinolonas fluoradas o fluoroquinolonas (Figura 5).

**Figura 5.** Segunda generación de fluoroquinolonas.

Después, con el objetivo de mejorar la actividad biológica y las propiedades farmacocinéticas de la segunda generación de quinolonas, se desarrolló una tercera y una cuarta generación, las cuales presentaron mayor potencial biológico hacia bacterias grampositivas y anaeróbicas,¹⁴ estas se presentan en la Figura 6.

**Figura 6.** Tercera y cuarta generación de quinolonas.

2.3 Híbridos con quinolona

En los últimos años, la hibridación molecular se ha convertido en una estrategia eficiente en el desarrollo de nuevos fármacos, y tiene como objetivo la síntesis de moléculas con alto potencial biológico que puedan ser candidatos a fármacos y útiles para combatir la farmacoresistencia. Así, la síntesis de moléculas híbridas teniendo como base a la quinolona es un objeto de estudio por parte de los químicos sintéticos y medicinales y esto se ha visto reflejado en la cantidad creciente de reportes científicos y artículos de revisión que se han publicado. Algunos ejemplos de estos híbridos se muestran en la figura 7 entre los que destacan, una serie de derivados híbridos Clinafloxacina-fluconazol **20**, reportado por el grupo de Y. Wang, donde se estudió su actividad biológica frente a *S. aureus*, *B. subtilis*, *M. luteus*, *E. coli*, *Shigella dysenteriae*, *P. aeruginosa* y *C. albicans*, todos los compuestos mostraron una actividad comparable a los fármacos comúnmente utilizados como cloranfenicol, clinafloxacina y fluconazol.¹⁵ En 2015, T. Plec sintetizó una serie de compuestos híbridos quinolona, 2,4-triazol **21**, presentando actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas.¹⁶ S. Jubie y colaboradores reportaron la síntesis de derivados híbridos de ofloxacina **22**, y evaluaron su actividad antimicrobiana frente a cepas grampositivas y gramnegativas, observando que el mejor resultado fue hacia bacterias grampositivas (*S. aureus*). Un descubrimiento interesante fue que el intercambiar el ácido carboxílico en la posición 3 por heterociclos nitrogenados aumenta la actividad específicamente hacia cepas grampositivas.¹⁷ El grupo de R. Kant sintetizó una librería de compuestos del tipo tris-heterociclos que contienen el 1, 2,3-triazol unido a ciprofloxacino **23** mediante una unión tipo “linker” tanto por la posición 3 como por el anillo de la piperazina y adicionalmente se evaluó su actividad contra: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *E. faecalis*, *P. aeruginosas*, encontrando que estos compuestos muestran mayor actividad que el fármaco de comparación.¹⁸ En 2020, P. Mukhopadhyay y colaboradores reportaron la síntesis de una serie de moléculas híbridas derivadas del ciprofloxacino **24**, unido a diferentes farmacóforos como acridina, quinolona, sulfonamida y cinamoilo y evaluaron su actividad antipalúdica mejorando la actividad del fármaco líder ciprofloxacino.¹⁹

Por otro lado, el grupo de investigación de Murty reportó la síntesis y actividad antibacteriana y antiproliferativa de una serie de derivados de ciprofloxacino-tetrazol 1,5-disustituidos, y aunque estos compuestos mostraron actividad antibacteriana moderada; los híbridos **25** y **26** presentaron actividad antiproliferativa superior al agente citotóxico tamoxifeno. Este estudio fue interesante, porque demostró el potencial de los derivados de fluoroquinolonas como agentes anticancerígenos.²⁰

En otro estudio, el híbrido cefalosporina-tetrazol-ciprofloxacino **27** sintetizado por S. L. Dax, mostró una mayor actividad frente a cepas *S. pneumoniae* y *S. pyogenes* que el ciprofloxacino.²¹

Por su parte, el grupo de investigación de Narula preparó el derivado ciprofloxacino-tetrazol, donde ambos heterociclos se encuentran unidos por vía tipo “bound”. Se observó que el derivado **28** mostró una mayor actividad frente a diferentes cepas: *S. aureus*, *S. aureus* resistente a meticilina, *V.chloreus* y *E.coli* en comparación con su fármaco de comparación.²² A diferencia del compuesto tetrazol-levofloxacino **29**, el cual fue inactivo frente a cepas *S. aureus* y *E. coli*, lo que demostró que el patrón de sustitución influyó significativamente en la actividad antibacteriana.²³

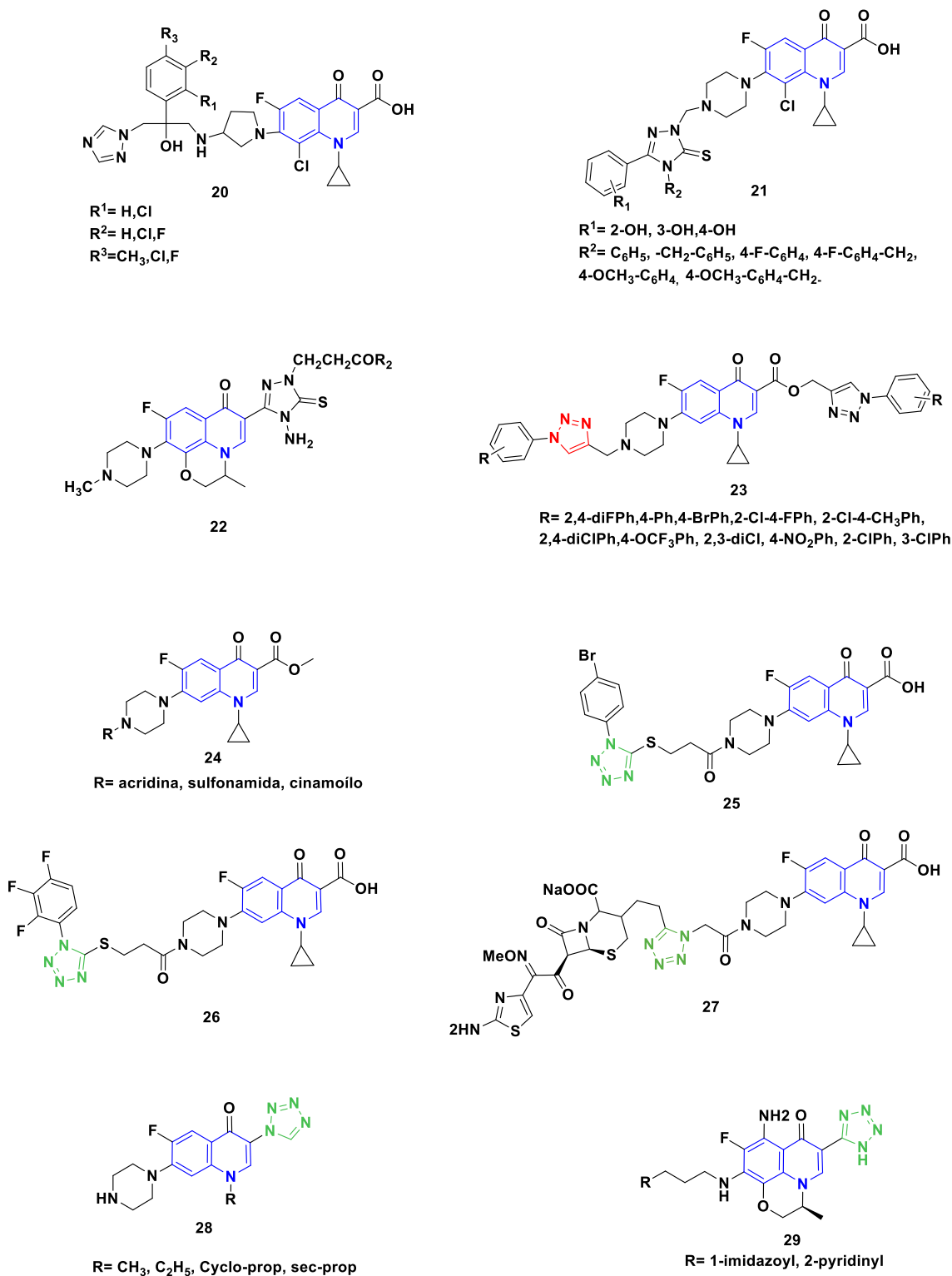


Figura 7. Moléculas híbridas que contienen el esqueleto de la quinolona.

2.4 Actividad biológica de tetrazoles 1,5-disustituidos

Los tetrazoles representan una clase de compuestos que consisten en un anillo de cinco miembros de cuatro átomos de nitrógeno y un átomo de carbono.²⁴ Los tetrazoles 1,5-disustituidos (T-1,5-DS) son heterocíclonitrogenados sintéticos de gran importancia en la química medicinal debido a su amplia gama de actividad biológica como antimicrobianos, antibacterianos, analgésicos, antifúngicos, antivirales y anticancerígenas.²⁵ Con base en la sustitución del anillo de tetrazol, los sistemas se pueden clasificar en tetrazoles monosustituidos (1-, 2- o 5-) y tetrazoles disustituidos (1,5 y 2,5).²⁶

En años recientes, los T-1,5-DS han sido objeto de estudio por parte de los químicos medicinales debido al impacto biológico y medicinal que la gran mayoría de sus derivados han mostrado, y en parte esto se atribuye, a su capacidad de actuar como bioisómeros de enlaces cis-amida de péptidos (Figura 8).²⁷

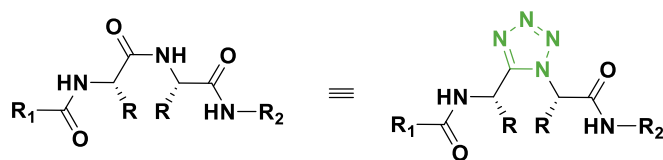


Figura 8. Tetrazoles 1,5-disustituidos como reemplazo de enlaces cis-amida.

En la Figura 9 se muestran algunos derivados de T-1,5-DS con actividades biológicas como por ejemplo: Thamppi y colaboradores sintetizaron una serie de derivados tetrazol-fenotiazina **30** los cuales exhibieron una buena actividad antiinflamatoria.²⁸ En 1992, Bayer AG desarrollo una síntesis de derivados **31** que contenían en su estructura tetrazol, mediante un proceso one-pot, los cuales presentaron actividad contra el virus de inmunodeficiencia humana VIH.²⁹

En 2003, el grupo de Kaustová sintetizo una serie de bencilsulfaniltetrazoles **32** evaluando su actividad antimicobacteriana frente a las cepas *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium avium*, los derivados exhibieron buena actividad antimicobacteriana.³⁰ Por otro lado, el grupo de Ashton reporto la síntesis de una serie de derivados de tetrazoles **33**, los cuales ejercieron efectos antihipertensivos de forma experimental y clínica.³¹ Los derivados de tetrazol **34** reportados por Uchida, mostraron actividad antiulcerosa muy potente.³²

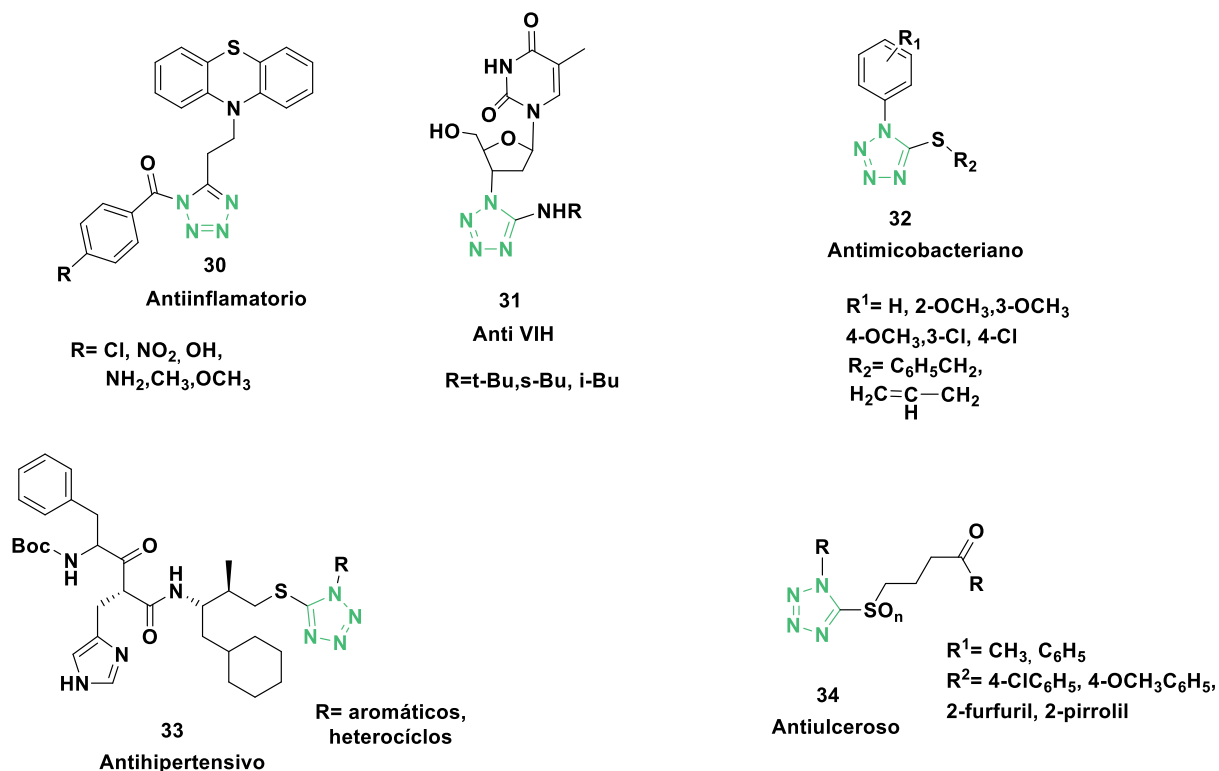


Figura 9. Ejemplos de actividad biológica de tetrazoles 1,5-disustituídos.

2.5 Actividad farmacológica de los tetrazoles 1,5 disustituídos

El anillo de tetrazol es considerado como núcleo importante en el diseño de nuevos fármacos, ya que una molécula al contenerlo en su estructura, se mejora en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.³³ Algunos ejemplos de fármacos que presentan este sistema son: los tetrazoles **35** y **36** con actividad antibiótica, pertenecen a las cefalosporina de segunda y tercera generación respectivamente. El tetrazol **37** comercializado con el nombre Korazol es utilizado como ansiolítico y anticonvulsivo. El fármaco **38** conocido como Pletal, es usado por su actividad antiplaquetaria.³⁴

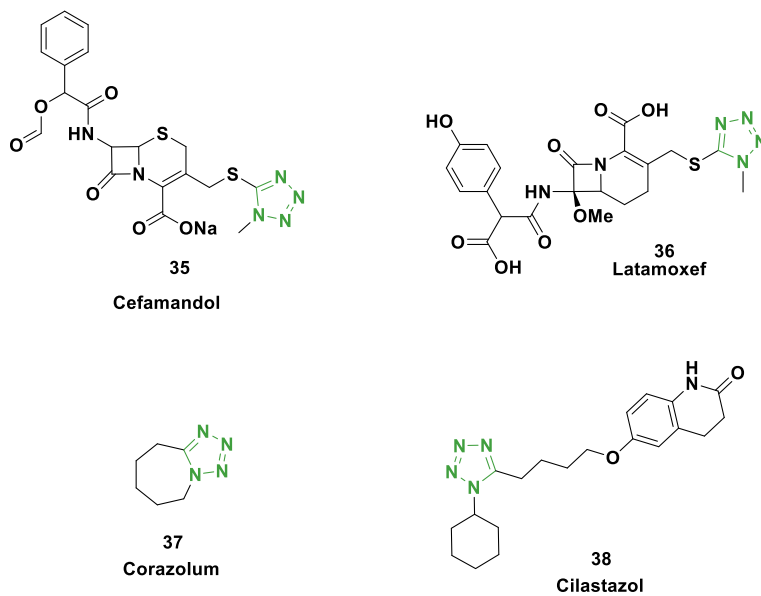


Figura 10. Fármacos que contienen en su estructura tetrazoles 1,5-disustituidos.

2.6 Moléculas híbridas con tetrazol

La hibridación del tetrazol con fragmentos farmacofóricos o núcleos privilegiados en química medicinal representa una estrategia prometedora para el desarrollo de moléculas candidatas a fármacos. Así, en los últimos años se han preparado varios híbridos con base a este heterociclo.³⁵ El grupo de Mungra en el 2011 reportó la síntesis de una serie de moléculas híbridas tetrazol **39** incorporando el bencimidazol debido a su importancia farmacológica mostrando actividad antibacteriana de buena a moderada frente a las bacterias: *Bacillus subtilis*, *Clostridium tetani*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*.³⁶

En 2016, el grupo de Kamal sintetizó una serie de híbridos tetrazol-benzotiazol **40** evaluando su potencial citotóxico contra diferentes líneas celulares de cáncer humano: próstata (DU-145), cuello uterino (Hela), adenocarcinoma de pulmón (A540), hígado (Hep62) y mama (MCF-7), mostrando un efecto antiproliferativo comparable con el fármaco de referencia.³⁷

El grupo de Kamble en 2017 sintetizó una serie de híbridos tetrazol-quinolina **41**, evaluando su actividad antimicótica frente a las cepas *C. albicans* y *A. fumigatus*, mostrando mayor potencia que el fluconazol.³⁸ En 2018, Elavarasan sintetizó una serie de híbridos tetrazol-naftiridinona **42**

evaluando su actividad antimicótica frente a diferentes cepas: *C. albicans*, *A. niger*, *A. flavus*, *Mucor indicus* y *Rhizopus arrhizus*.³⁹

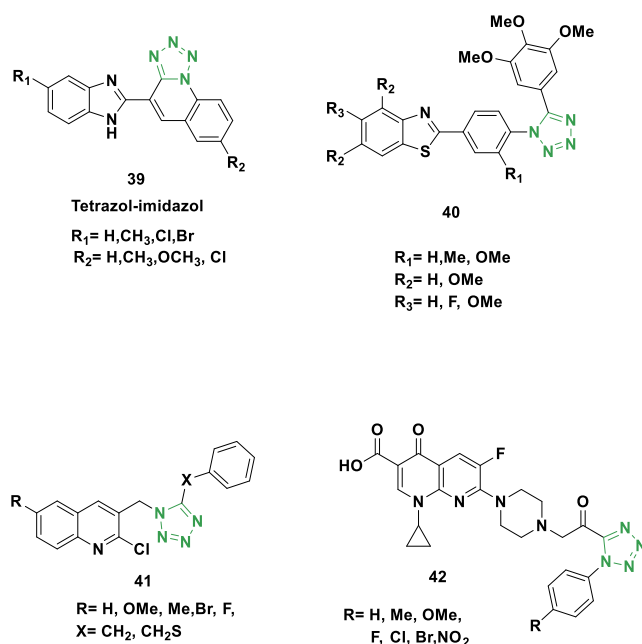


Figura 11. Híbridos que contienen en su estructura núcleo Tetrazoles 1,5-disustituidos.

En 2014, Gamez-Montaño preparo los híbridos cromona-tetrazol **43** mediante una reacción Ugi-azida evaluando su actividad antiparasitaria contra *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y *Trichomona vaginalis*, pero no presentaron mayor actividad que su fármaco de comparación.⁴⁰ Los híbridos indol-tetrazol **44** preparados por Domling y colaboradores en 2017, tuvieron una potente inhibición de la interacción MDM2-P53.⁴¹ En 2016, Cortés- García y colaboradores sintetizaron una serie de análogos de imatinib mediante una reacción Ugi-azida, los cuales fueron interesantes desde el punto de vista biológico, ya que al tener un fragmento de imatinib y el tetrazol 1,5 DS **45** se esperaba que estos compuestos presentarán actividad anticancerígena relevante.⁴² Wang y colaboradores en 2018, sintetizaron una serie de híbridos indol-tetrazol **46** vía una reacción Ugi-azida, los cuales mostraron potente actividad antiviral de amplio espectro contra el virus de la influenza.⁴³

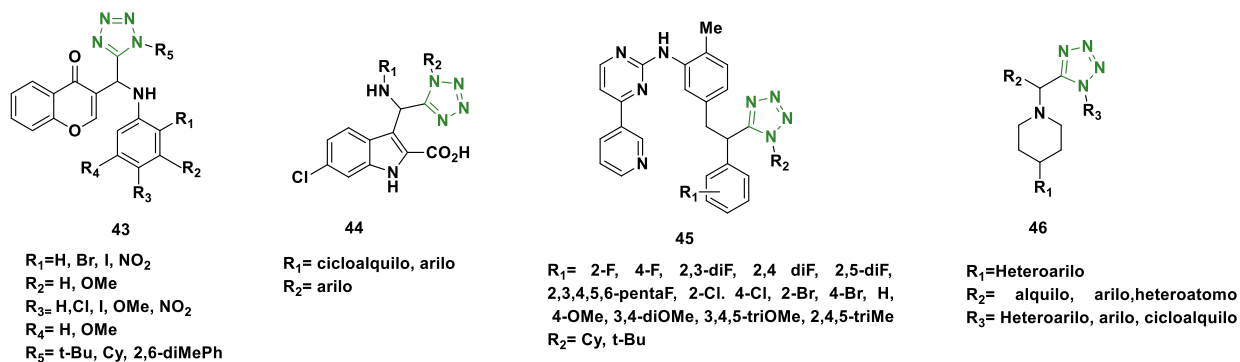
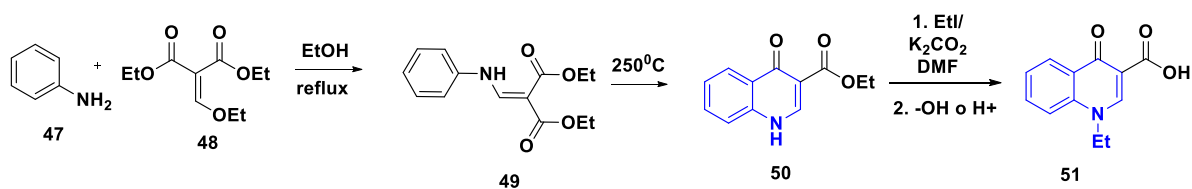


Figura 12. Híbridos que contienen en su núcleo T-1,5-DS sintetizados vía una reacción Ugi-Azida.

2.7 Síntesis de quinolonas

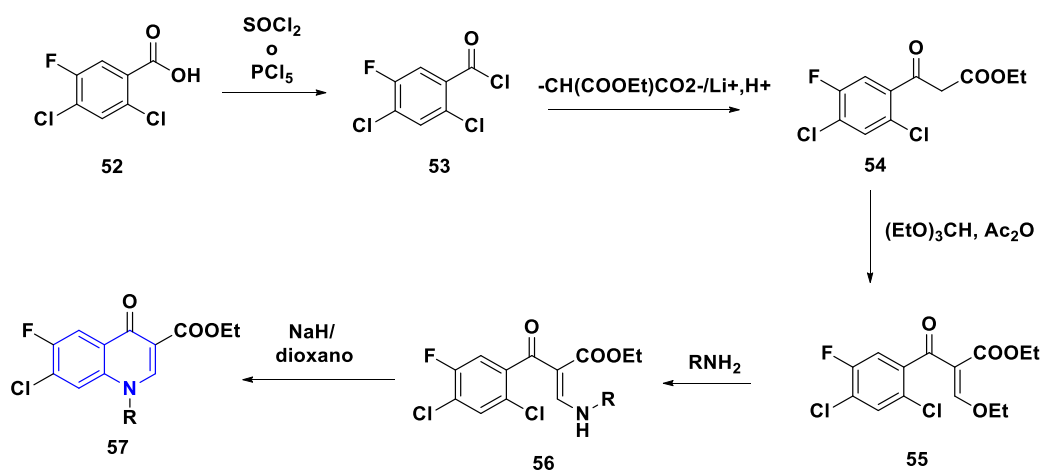
En 1939, Gould- Jacobs reportó la síntesis de la quinolona **51**, la cual se encuentra en el esquema 1. Hasta a finales de la década de 1970, fue el procedimiento más utilizado para sintetizar derivados del ácido 1,4-dihidro-4-oxo-quinolin-3-carboxílico alquilados en la posición 1. La síntesis de Gould-Jacobs consiste en una serie de reacciones que comienza con la condensación/sustitución de una anilina **47** y el etoximetilmalonato de dietilo **48** generando el intermediario **49**. A través de un procedimiento de ciclación mediante la aplicación de calor se obtiene la quinolin-4-ona **50**. Por último, la *N*-alquilación seguida de la hidrólisis del éster da como resultado el ácido 4(1*H*)-quinolona-3-carboxílico sustituido **51**.⁴⁴



Esquema 1. Síntesis de quinolonas reportada por Gould-Jacobs.

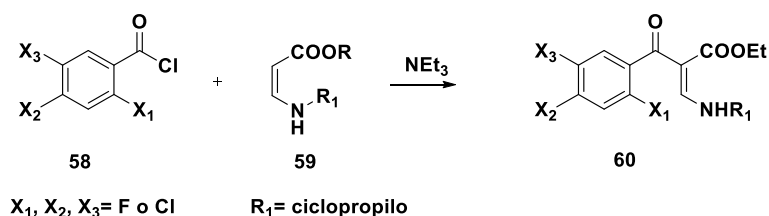
Una desventaja de la reacción de Gould-Jacobs es la limitación para la preparación de derivados con sustituyentes complejos en la posición 1. Por lo que una alternativa a esta síntesis, es la de Grohe-Zeiler⁴⁵ que se describe en el esquema 2. Esta síntesis consiste en transformar un ácido benzoico sustituido **52** al benzoilacetato de etilo **54**, el cual se hace reaccionar con el ortoformiato de trietilo para generar el intermediario etoxialqueno **55**, seguido de una reacción de adición-eliminación

empleando una amina primaria. Por último, el producto **56** por una ciclación utilizando una base fuerte da como producto final el anillo de quinolona **57**.



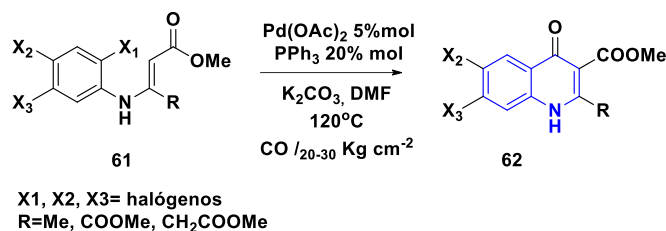
Esquema 2. Síntesis de quinolona reportada por Grohe-Zeiler.

En 1986, Grohe-Heitzer reportó la síntesis del intermediario **60**, la cual consiste en una sustitución nucleofílica entre el benzoilo **58** con la enamina **59** en presencia de una base orgánica. (Esquema 3).⁴⁶



Esquema 3. Síntesis de quinolonas reportada por Grohen-Heitzer.

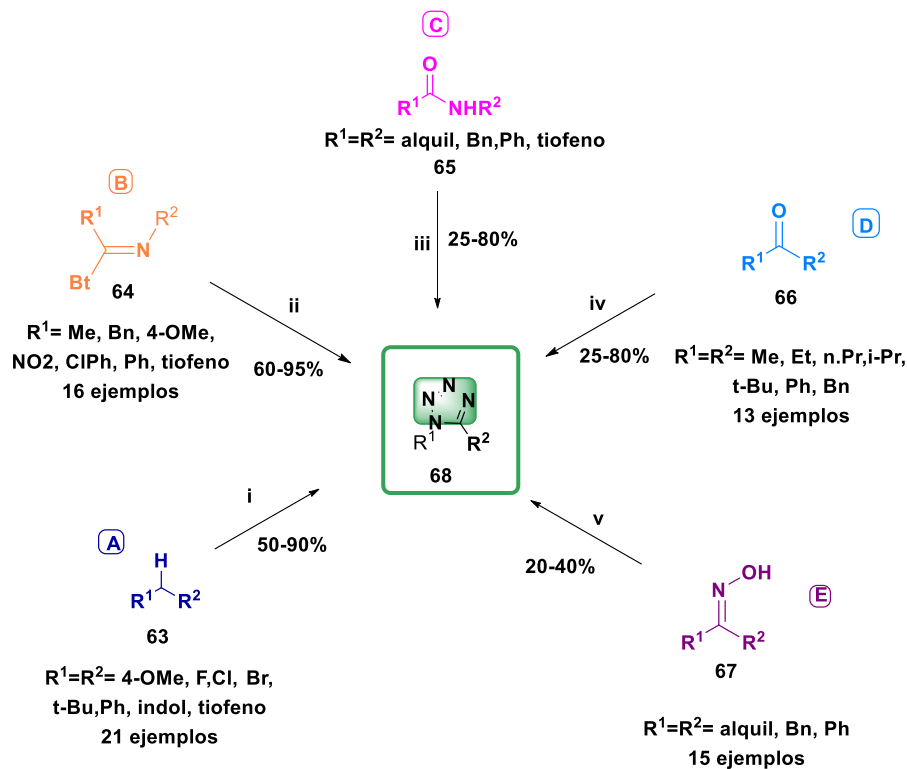
Torii y colaboradores reportaron la síntesis de quinolonas utilizando un proceso de ciclación en presencia de catalizadores de paladio como se muestra en el esquema 4. Esta síntesis consiste en generar un intermediario acil-paladio, el cual reacciona con nucleófilos débiles para producir el cetoéster **62**. Esta metodología permite introducir sustituyentes en la posición 2, lo que no es posible con las otras metodologías descritas.⁴⁷



Esquema 4. Síntesis de quinolonas reportada por Torii y colaboradores.

2.8 Síntesis de T-1,5-disustituidos

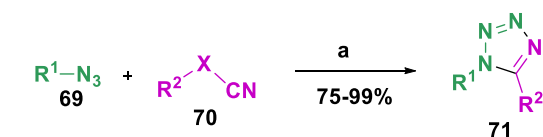
Los T-1,5-DS son núcleos de interés en la química medicinal por lo que se han descrito varias rutas sintéticas para su obtención y se describen en el esquema 5. En 2011, Jiao y colaboradores reportaron la síntesis de T-1,5-DS a partir de moléculas alifáticas **63** y una doble activación C-H y C-C catalizada por cobre con rendimientos del 50 al 90% (Esquema 5A).⁴⁸ Katritzky en 2007, sintetizó una serie de T-1,5-DS a partir de la reacción entre imidoilbenzotriazoles **64** y azida de sodio a temperatura ambiente con rendimientos del 60-95% (esquema 5B).⁴⁹ Se ha reportado otras estrategias sintéticas que consisten en la síntesis de cloruro o triflato de imidoilos a partir de amidas secundarias **65** con PCl_5 , anhídrido triflico, tetraclorosilano y HN_3 (Esquema 5C).⁵⁰ LeTiran en 2001, reportó la síntesis de los T-1,5-DS con rendimientos del 75 al 80%; a partir de diferentes amidas secundarias con PCl_5 y HN_3 .⁵¹ Thomas reportó la síntesis de los T-1,5-DS a partir del anhídrido triflico y azida de sodio en rendimientos que fueron del 27 al 72%.⁵² Ostrovskii sintetizó los T-1,5-DS en rendimientos moderados (35-70%) utilizando tetraclorosilano y azida de sodio.⁵³ Nishiyama en 1984 reportó la síntesis de T-1,5-DS a partir de cetonas **66** con NaN_3 o TMSN_3 con rendimientos del 25 al 80% (esquema 5D).⁵⁴ Butler sintetizó los T-1,5-DS a partir de oximas **67** con HN_3 en rendimientos del 20 al 40% (Esquema 5E).⁵⁵



i= CuI, DDQ, TMSN₃, M.S. (4^o A), MeCN, 80°. ii= NaN₃/TFA, TBAB, CH₂Cl₂/H₂O; t.a. iii= SiCl₄, PCl₅ o Tf₂O, HN₃ o NaN₃. iv= NaN₃ o TMSN₃. v= NaN₃ o TMSN₃.

Esquema 5. Rutas generales de síntesis de T-1,5-DS.

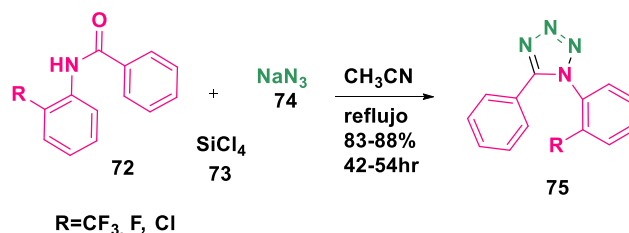
La metodología más popular para la síntesis de T-1,5-DS es la desarrollada por Sharples en 2002, la cual consiste en una reacción de cicloadición [3+2] entre acilnitrilos o sulfonilnitrilos con bencilazidas en condiciones suaves y con buenos rendimientos 75-99%.⁵⁶ Esta metodología tiene como ventaja el no usar disolventes (Esquema 6).



X= -SO₂, C=O
 R¹= furano, PhEt (4-F, OMe) alquil (i-Pr, t-Bu, adamantil, Et)
 R²= Bn
 a= Sin disolventes

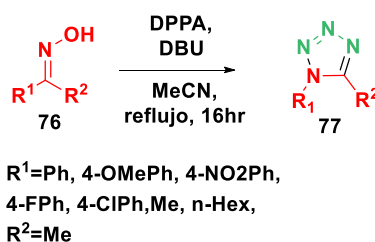
Esquema 6. Síntesis de T-1,5-DS mediante la reacción de cicloadición [3+2] entre acilnitrilos o sulfonilnitrilos con bencilazidas.

En 2013, el grupo de Modarresi reportó la síntesis de tetrazoles **75** en un solo paso a partir de amidas secundarias estéricamente impedidas **72**, y tetracloruro de silicio en presencia de azida de sodio **74** en rendimientos de 83-88% (Esquema 7).⁵⁷



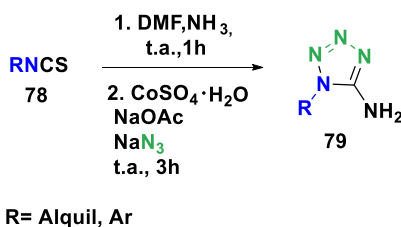
Esquema 7. Síntesis de T-1,5-DS reportada por Modarresi.

El grupo de Matsugi reportó la síntesis estereoespecífica de T-1,5-DS **77** a partir de cetoximas **76** mediante la transposición de Beckman utilizando difenilfosforazidato (DPPA) como activador de oxima y fuente de azida. Esta metodología tiene como ventaja el no usar azidas tóxicas (Esquema 8).⁵⁸



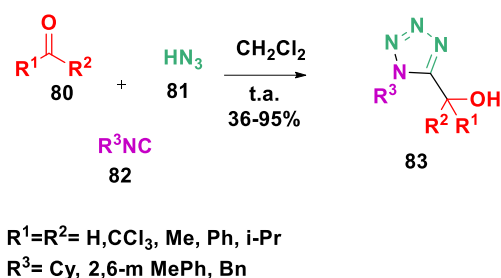
Esquema 8. Síntesis estereoespecífica de T-1,5-DS .

En 2018, Kammela reportó la síntesis de T-1,5-DS **79** a partir de isocianatos utilizando un catalizador de cobalto en condiciones suaves (Esquema 9).⁵⁹



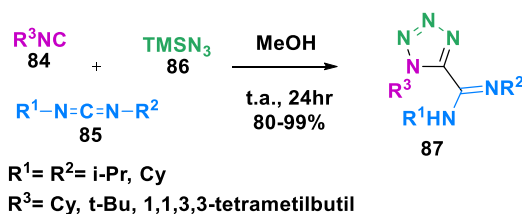
Esquema 9. Síntesis de T-1,5-DS utilizando catalizador de cobalto.

Pocas son las estrategias sintéticas que aplican RMC-I para la síntesis de los T-1,5-DS. La primera en publicarse fue por Passerini y Ragni en 1931; en esta reacción, los T-1,5-DS **83** se sintetizaron en buenos rendimientos a partir de la reacción entre una cetona o un aldehído **80**, el isonitrilo **82** y ácido hidrazoico **81** (Esquema 10).⁶⁰



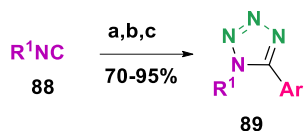
Esquema 10. Reacción de Passerini-3CR para la síntesis de T-1,5-DS.

En 2012, Kazemizadeh reportó la síntesis de T-1,5-DS mediante una RMC de 3-CR entre la reacción del isonitrilo **84**, la carbodiimida **85** y trimetilsililazida **86** a partir de un doble proceso que consistió en la adición nucleofílica del isonitrilo al centro electrofílico de la carbodiimida seguido del ataque nucleofílico del ion azida para obtener el T-1,5-DS **87** mediante la reacción de electrociclización 1,5 dipolar (Esquema 11).⁶¹



Esquema 11. Síntesis de T-1,5-DS vía RMC reportada por Kazemizadeh.

Laurent en 2011, reportó la síntesis de T-1,5-DS mediante una RMC de 3CR mediante un triple proceso: bromación de isonitrilo, electrociclización y acomplamiento Susuki (Esquema 12).⁶²



R¹= Cy, 4-ClBn

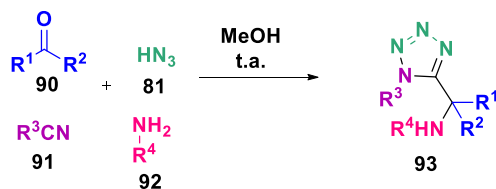
Ar= 4-Me, 4-F, 4-OMe

a= Br₂, CH₃CN, b= NaN₃, CH₃CN, c= ArB(OH)₂

K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, Tolueno, 110° C

Esquema 12. Síntesis de T-1,5-DS vía RMC reportada por Laurent.

La reacción más utilizada para la síntesis de T-1,5-DS **93** es la reacción de Ugi-azida reportada por Ivar Ugi en 1961.⁶³ Esta síntesis consiste en la reacción entre una amina primaria o secundaria **92**, un compuesto carbonílico de cetona o aldehído **90**, ácido hidrazoico **81** como fuente de azida y un isonitrilo **91**. Esta metodología tiene la ventaja de poder realizarse en presencia de diferentes grupos funcionales, teniendo un fuerte potencial sintético que puede generar una diversidad estructural de compuestos (Esquema 13).



R¹=R²= H, alquil, Ph, Bn, PhEt, heterociclo,

R³= Cy, 2,6-MePh, Bn, t-Bu, heterociclo, PhEt

R⁴= alquil, Ph, Bn, PhEt, heterociclo

Esquema 13. Reacción de Ugi-azida para la síntesis de T-1,5-DS.

3. JUSTIFICACIÓN

El uso excesivo y descontrolado de antimicrobianos ha ocasionado la aparición de una nueva amenaza de salud mundial conocida como farmacoresistencia o resistencia antimicrobiana, la cual ha generado que los fármacos microbianos disminuyan su eficacia y tiempo de vida. No obstante, la Organización Mundial de la Salud publicó en el 2019 una lista de diez amenazas mundiales a la salud, estando la resistencia antimicrobiana en el número tres. Por lo que la búsqueda de nuevos compuestos antimicrobianos es un reto actual de los químicos sintéticos y medicinales.

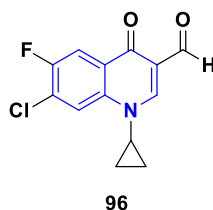
En este proyecto se propone una estrategia de síntesis novedosa para la obtención de compuestos bis-heterociclos fluoroquinolona-tetrazol que presenten un modo de unión de tipo “*linked*” en la posición tres del anillo de la quinolona. En un futuro se espera enriquecer el universo de compuestos potencialmente activos como agentes antimicrobianos y citotóxicos, ya que a los compuestos aquí preparados se les realizará ensayos de actividad biológica.

4. OBJETIVOS GENERALES}

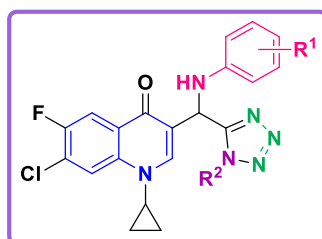
Sintetizar una serie de bis-heterociclos fluoroquinolona-tetrazol 1,5-disustituidos vía una reacción de multicomponentes Ugi-azida.

4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Sintetizar el 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carbaldehído (carbaldehído de la fluoroquinolona **96**) a partir del 7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro 4-oxo-1,4-dihidroquinolona 3-carboxílico **94**.



- b) Sintetizar los compuestos fluoroquinolona-tetrazol 1,5-DS (**100a-e**) mediante la reacción de multicomponentes Ugi-azida.

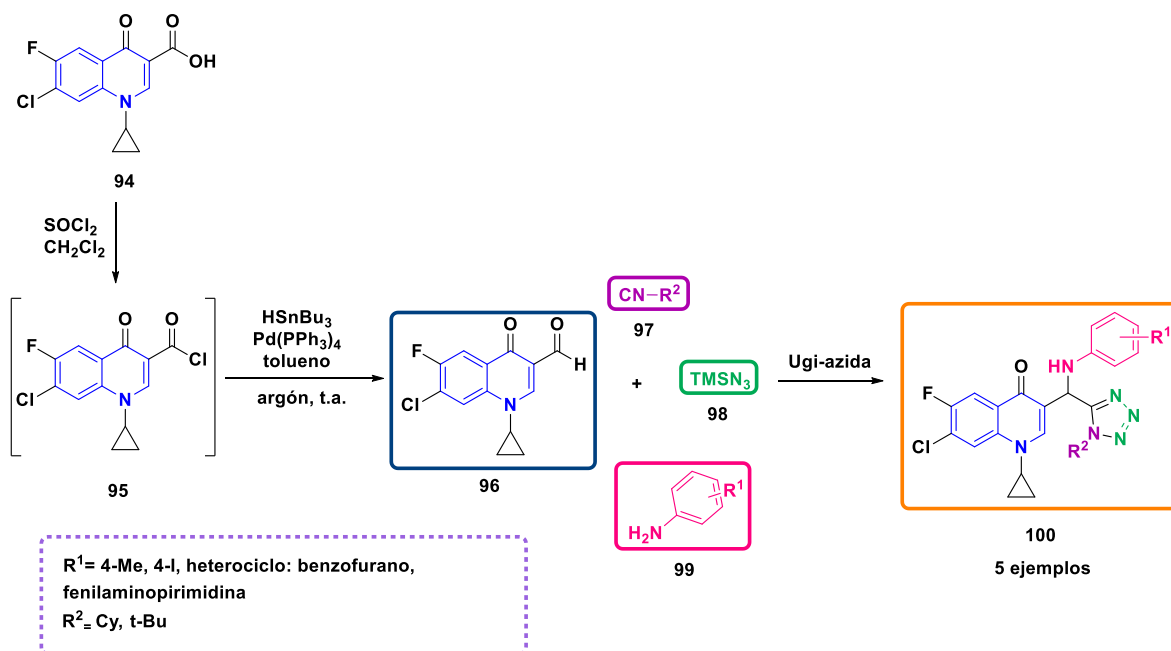


100
5 Ejemplos

R¹= 4-Me, 4-I, heterociclo: benzofurano,
 fenilaminopirimidina
R²= Cy

5. ESQUEMA GENERAL DE SÍNTESIS

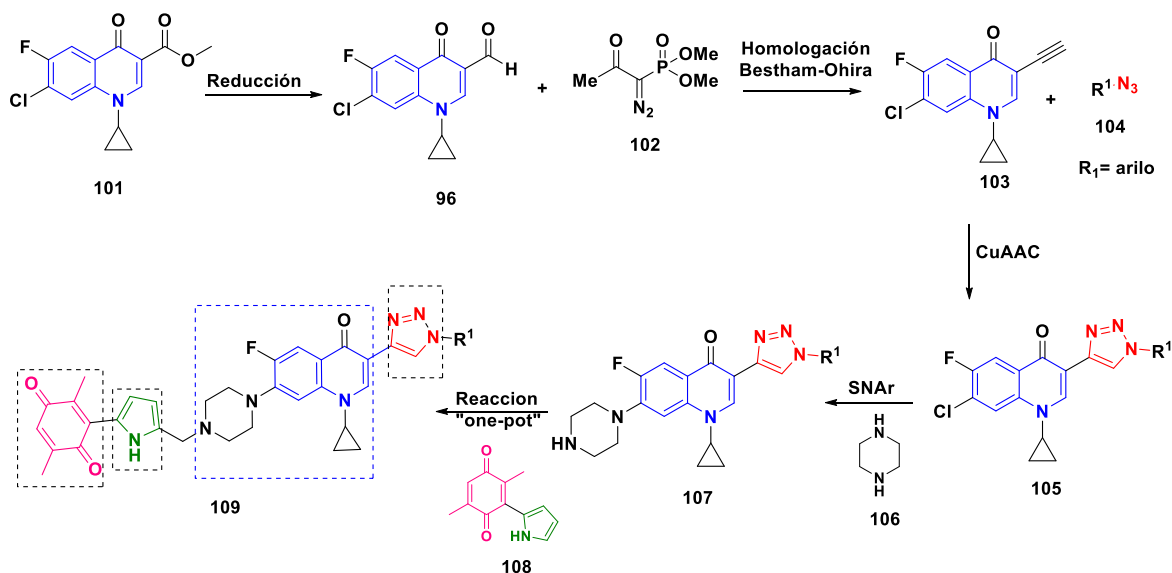
El esquema general de síntesis para la obtención de los compuestos que forman parte del objetivo de este trabajo se ilustra en el esquema 14; la estrategia general consiste en dos etapas de reacción. Primero es la síntesis del componente aldehído **96** que será el compuesto clave para la reacción de multicomponentes; esta consiste en una reacción de reducción del ácido carboxílico de la fluoroquinolona **94** mediante una reacción “one-pot” que involucra dos procesos; en el primero se forma el cloruro de acilo **95** mediante una reacción de sustitución nucleofílica en el acilo del compuesto **94** y el segundo que es una reacción de reducción del cloruro de acilo **95** utilizando hidruro de tributil estaño catalizada por paladio.⁶⁴ En la segunda etapa del esquema general, se lleva a cabo una reacción de multicomponentes de Ugi-azida entre el carbaldehído de la fluoroquinolona **96**, los derivados de anilina **99**, el isonitrilo **97** y la TMSN₃ **98** esta última como fuente de ácido hidrazoico HN₃.⁶⁵



Esquema 14. Propuesta para la obtención de los híbridos Fluoroquinolona-tetrazol 1,5- DS **100**.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

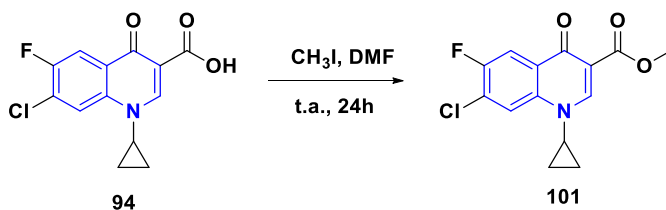
La propuesta inicial del proyecto consistió en sintetizar una serie de fluoroquinolonas sustituidas con 1,2,3-triazoles con la finalidad de explorar el efecto antibacteriano que podría resultar de la sustitución del carboxilato en la posición 3 por su respectivo bioisómero triazol. La propuesta de síntesis se resume en el esquema 15 y consistió en una síntesis lineal que involucra cinco etapas de reacción a partir del éster etílico de la fluoroquinolona **101**. La primera etapa corresponde a una reacción de reducción selectiva del grupo éster para formar el aldehído **96**,⁶⁶ que posteriormente mediante una reacción de homologación de Bestham-Ohira **102**⁶⁷ generaría el alquino **103**, el cual sería sometido a una reacción de cicloadición alquino-azida catalizada con cobre⁶⁸ en presencia de las correspondientes azidas aromáticas **104** para obtener el *bis*-heterociclo fluoroquinolona-triazol **105**. La penúltima etapa consiste en una reacción de sustitución nucleofílica aromática por parte del anillo de la piperazina⁶⁹ para formar el precursor **107** y para finalmente por una reacción “one-pot” entre el formaldehído y la pirrolilquinona **108** para obtener un compuesto análogo al ciprofloxacino, el PQ-CFX-TRIAZOL **109**.⁷⁰



Esquema 15. Obtención de los híbridos PQ-CFX-TRIAZOL.

De esta forma, primero se preparó el éster **101** a partir del compuesto ácido carboxílico **94** que es un compuesto comercialmente disponible. Para llevar a cabo este paso, se intentó como primer opción llevar a cabo una reacción de esterificación de Fischer⁷¹ utilizando las condiciones clásicas

descritas en la literatura que consisten en utilizar etanol como disolvente y ácido sulfúrico como catalizador, pero se observó que la reacción resultaba poco eficiente, observándose después de varios intentos, materia prima y poca cantidad de producto, por lo que se decidió cambiar la metodología por una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular utilizando yoduro de metilo como electrófilo y DMF como disolvente (Esquema 16) obteniendo 68% de rendimiento del éster metílico.⁷²



Esquema 16. Síntesis del éster metílico **101**.

El éster metílico **101** se caracterizó mediante RMN de ¹H, observándose la señal característica del metilo del grupo éster como un singlete a 3.91 ppm.

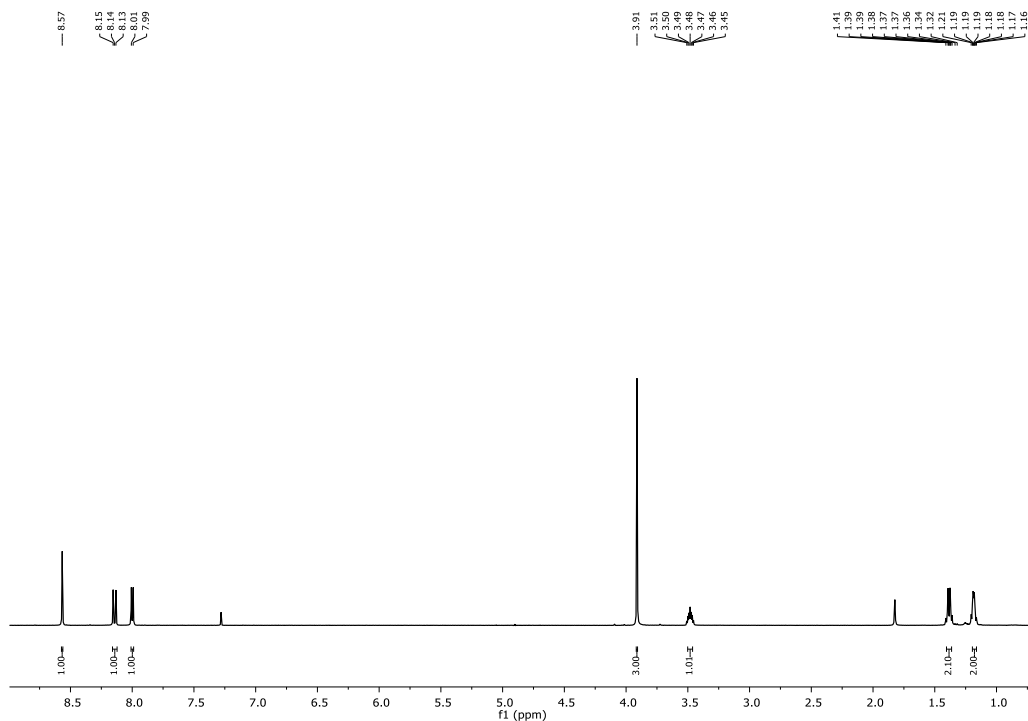
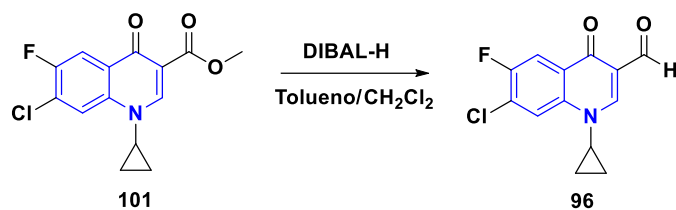


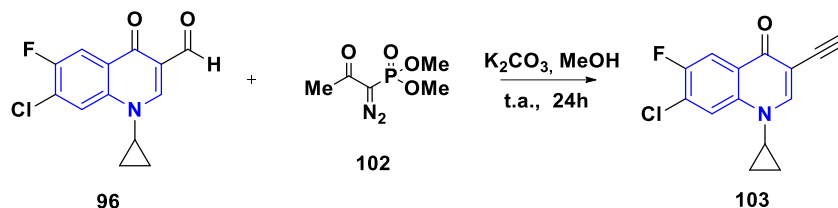
Figura 13. RMN de ^1H del éster **101**.

El siguiente paso de la ruta sintética consistió en reducir al éster **101**, para obtener el aldehído **96**, en donde cabe resaltar que es importante cuidar las condiciones de la reducción de un grupo éster pues estas puede conducir a una reducción adicional del aldehído obteniendo el alcohol primario. Lo anterior se complica por la baja reactividad del éster en comparación con la del aldehído por lo que frente a los agentes reductores típicamente utilizados, como lo es el LiAlH_4 (LAH), el aldehído se reducirá conforme se va formando. Para lograr mayor selectividad, se cuenta con diferentes estrategias como es el uso de agentes reductores también de hidruros pero menos reactivos que el LAH, ya sea por factores electrónicos o bien estéricos como es el caso del hidruro de diisobutil aluminio y litio (DIBAL-H) el cual además permite tener un control estequiométrico superior pues a diferencia del LAH, este cuenta con un solo hidruro por molécula. Así, se decidió utilizar como agente reductor el DIBAL-H, el cual esta comercialmente disponible y se ha descrito en la literatura como un agente reductor quimioselectivo para la conversión de ésteres a aldehídos.⁷³ Al llevar a cabo la reacción, uno de los primeros problemas que se encontró fue la solubilidad del éster fluoroquinolona **101**, por lo que se procedió a hacer pruebas de solubilidad con los disolventes más comunes para este tipo de reacciones y se observó que una mezcla de tolueno/ CH_2Cl_2 en proporción 40:60 disolvía, ligeramente, al éster. En la tabla 1, se muestran los resultados de esta reacción. En un primer experimento se utilizaron 1.5 equiv. del agente reductor a temperatura ambiente pero no hubo reacción. En los siguientes experimentos se probaron desde 3 a 5 equivalentes molares tanto a temperatura ambiente como a reflujo, pero tampoco hubo reacción. Como últimos experimentos se añadió un exceso del DIBAL-H (10 equiv.) y efectivamente se consumió la materia prima a los 30 minutos de reacción, pero se observaron alrededor de 7 subproductos por CCF; se aislaron y se caracterizaron por RMN todas estas, pero ninguna correspondía al producto deseado. Sin embargo, llamó la atención que uno de los productos aislados correspondía al ácido carboxílico **94**, lo cual resulta inesperado si se considera que las condiciones son de reducción y el ácido es claramente un producto de oxidación por lo que su presencia se puede explicar por la oxidación del aldehído durante el proceso del tratamiento de extracción de la mezcla de reacción, siendo entonces indicativo de que en realidad el aldehído si se formaba en estas condiciones metodológicas pero que sufría rápidamente oxidación por el oxígeno del ambiente. Por último tratando de minimizar la oxidación del producto esperado así como de los subproductos observados se llevó a cabo la reacción a baja temperatura (-15 °C), presentando el mismo perfil cromatográfico.

Tabla 1. Condiciones de reacción para la obtención del aldehído **96** utilizando DIBAL.

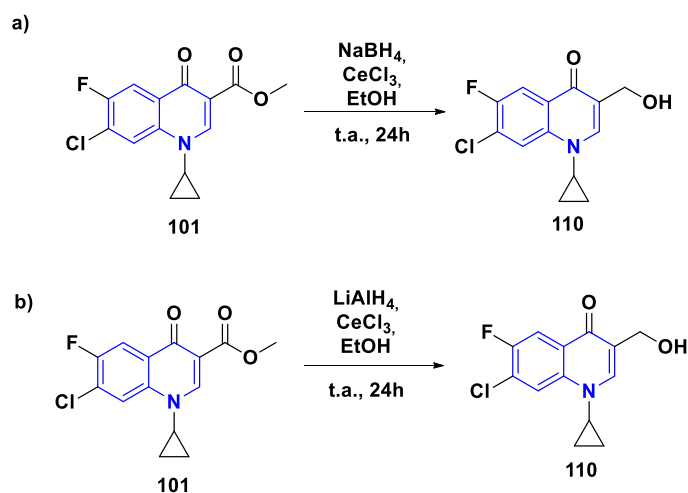
Experimento	Disolvente	DIBAL-H	Temperatura	Resultado
1	Tolueno/ CH ₂ Cl ₂	1.5 equiv.	t.a.	N.R.
2	Tolueno/ CH ₂ Cl ₂	3 equiv.	t.a.	N.R.
3	Tolueno/ CH ₂ Cl ₂	5 equiv.	Reflujo	N.R.
4	Tolueno/ CH ₂ Cl ₂	10 equiv.	t.a.	Degradación
5	Tolueno/ CH ₂ Cl ₂	10 equiv.	-15 °C	Degradación

De acuerdo a los resultados, descritos de la tabla 1, y bajo la premisa de que el aldehído se se formaba, pero que sufría una posterior oxidación al ácido carboxílico, se procedió a llevar a cabo la síntesis del alquino **103** bajo un proceso in-situ, con el reactivo de Bestham-Ohira bajo las condiciones clásicas reportadas por Dickson.⁷⁴ La formación del carbaldehído se monitoreó por CCF utilizando 2,4-dinitrofenilhidrazina, el cual se sabe que revela de manera selectiva a aldehídos y cetonas aun en presencia de otros grupos funcionales.⁷⁵ Así, con las condiciones descritas en la tabla 1, se decidió llevar a cabo la reacción de reducción del éster **101**, y cuando se observó la presencia del aldehído y consumo del ácido carboxílico en CCF se realizó la reacción de homologación de Bestham-Ohira y se aislaron los productos observados por la CCF con el infortunio de que ninguno correspondió al alquino, como pudo corroborarse por RMN de ¹H. Considerando que la reacción de formación del alquino requiere base y que las condiciones de la reducción son también básicas, se consideró no hacer uso del K₂CO₃, pero no se observó formación de producto aun después de 24 h de reacción presentando el mismo perfil cromatográfico que en la primera reacción de homologación de Bestham-Ohira.



Esquema 17. Síntesis de alquino 109 a través de un proceso “one-pot”.

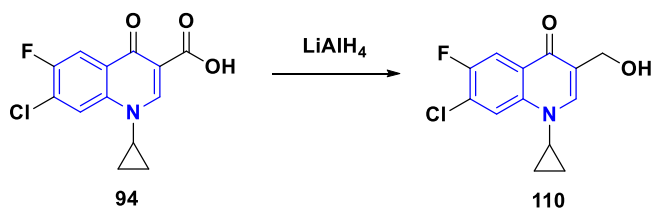
En este punto se decidió cambiar la estrategia, ahora comenzando por reducir completamente el éster **101** al alcohol primario **110** y para después buscar opciones de oxidar el alcohol al aldehído **96**. Con base a las condiciones reportadas en la literatura con sustratos de analogía estructural similar se encontró un reporte realizado por el grupo de Wei⁷⁶ en el 2012, que utilizan CeCl_3 y NaBH_4 para reducir ésteres metílicos a alcoholes primarios (Esquema 18a); sin embargo, estas condiciones no fueron útiles en el sustrato debido a que no se apreció formación de producto en CCF; así que se optó por utilizar un agente reductor fuerte como el hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4)⁷⁷ (Esquema 18b) el cual aun- variando condiciones de disolvente y temperatura tampoco permitió obtener el alcohol **110**.



Esquema 18. Condiciones experimentadas para la síntesis del alcohol **110** a partir del éster metílico **101**.

Nuevamente se podría pensar que la limitante se encuentra en la inestabilidad, en estas condiciones de reacción, del intermediario carbaldehído, por lo que se decidió replantear la síntesis partiendo ahora del ácido carboxílico **94**, reduciéndolo al alcohol primario **110** para después oxidarlo al aldehído **96**. El agente reductor más utilizado para la reducción de ácidos carboxílicos a alcoholes primarios es el LiAlH_4 ; para esta reacción se encontraron, después de hacer una búsqueda en la literatura, diversas condiciones de reacción. Los intentos experimentados en este trabajo se resumen en la tabla 2. Así, en un primer experimento se llevó a cabo la reacción de reducción bajo las condiciones reportadas por el grupo de Cha,⁷⁸ utilizando anhídrido acético como disolvente a cero grados centígrados, sin observar formación de producto. En intentos por cambiar el disolvente por CH_2Cl_2 y aumentando los equivalentes de LiAlH_4 no se observó producto incluso a 24 h de reacción.

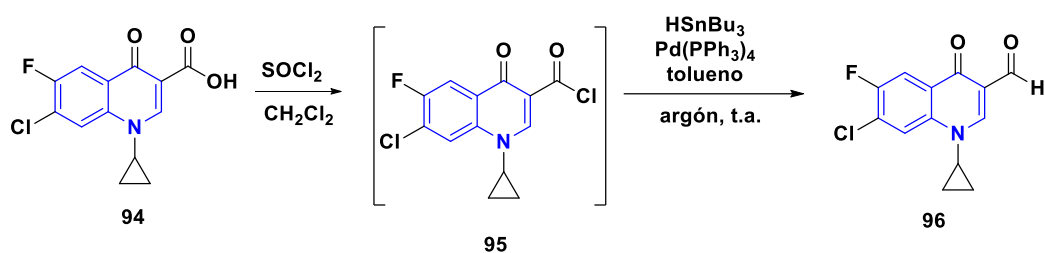
Tabla 2. Búsqueda de las condiciones para la obtención del alcohol **110** a partir del ácido carboxílico **94**.



Experimento	Agente reductor	Disolvente	Temperatura	Resultados
1	1.5 equiv.	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$	0°	N.R.
2	2 equiv.	CH_2Cl_2	reflujo	N.R.
3	2.5 equiv.	CH_2Cl_2	t.a.	N.R.
4	3.5 equiv.	CH_2Cl_2	t.a.	N.R.
5	5 equiv.	CH_2Cl_2	t.a.	N.R.

Hay que resaltar que los aldehídos son grupos relativamente estables y que la dificultad de obtención del producto esperado puede responder a inestabilidad intrínseca propia del compuesto en las condiciones empleadas hasta el momento. Lo anterior se puede corroborar por la confirmación de la formación del compuesto en placa cromatográfica revelada con 2,4-DNFH pero con la imposibilidad de su purificación. La experiencia tenida hasta el momento, indica que la obtención del aldehído se ve afectada por las condiciones de la reducción en presencia de hidruros básicos, por lo

que fue necesario replantear la obtención del aldehído evitando la presencia de cualquier base fuerte. Dentro de las posibilidades de obtención, sin utilizar los hidruros clásicos, se encuentra la metodología descrita por el grupo de Stern⁶⁴ en el año de 2007, en donde utilizan hidruro radical, esto es hidruro de tributilestaño, en presencia de paladio, como reductor de cloruros de acilo a aldehídos.⁷⁹ Aprovechando estas condiciones de Stern se llevó a cabo la reacción en condiciones modificadas; esto es partiendo del ácido carboxílico **94** mediante reacción con cloruro de tionilo (SOCl_2) dando lugar al correspondiente intermediario, cloruro de acilo **95**, y en el mismo medio de reacción sin procedimiento de purificación seguido de la adición del HSnBu_3 . Se obtuvo el aldehído **96** aunque en rendimiento de 7% (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis del aldehído **96** a partir del ácido carboxílico **94**.

El compuesto se caracterizó por RMN ^1H (Figura 14) observándose la señal característica del protón del aldehído como un singlete a 10.36 ppm, así como las señales características de la fluoroquinolona, las dos señales de los protones del anillo aromático entre 8.05-8.23 ppm, así como las señales del sustituyente ciclopropilo entre 1.16-1.43 ppm.

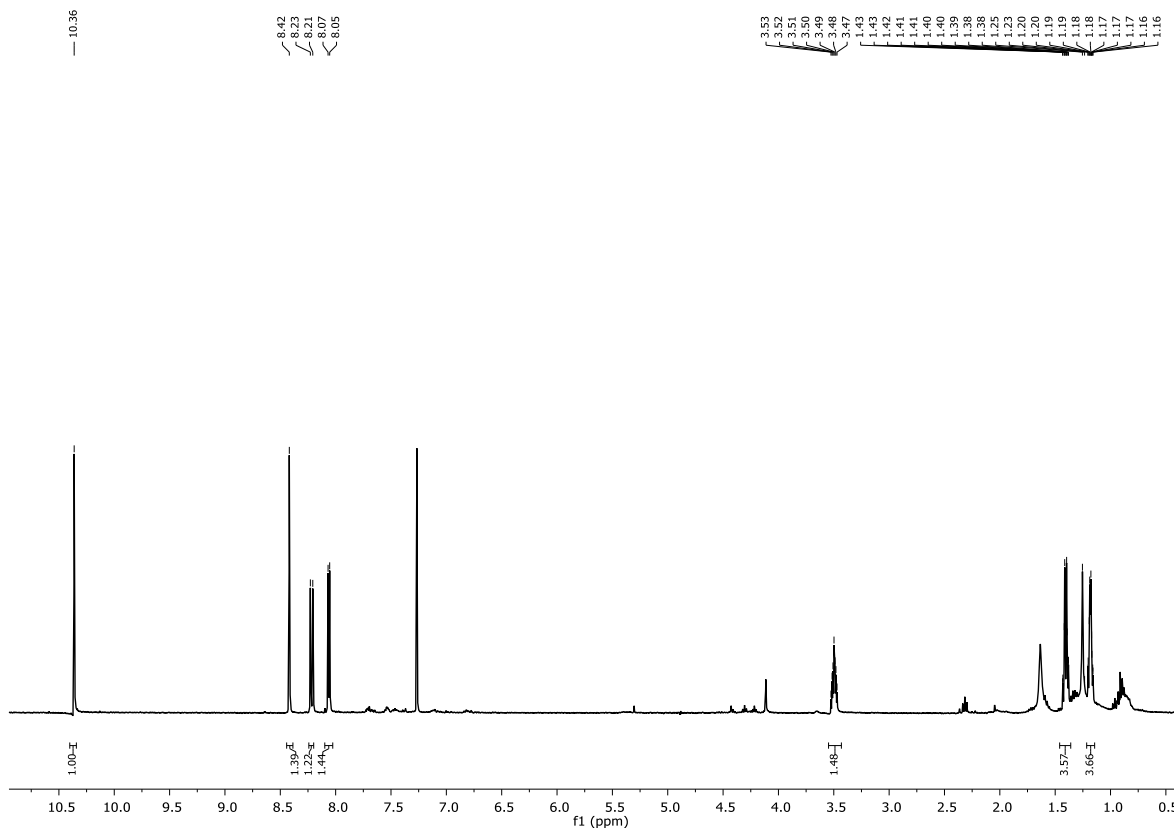
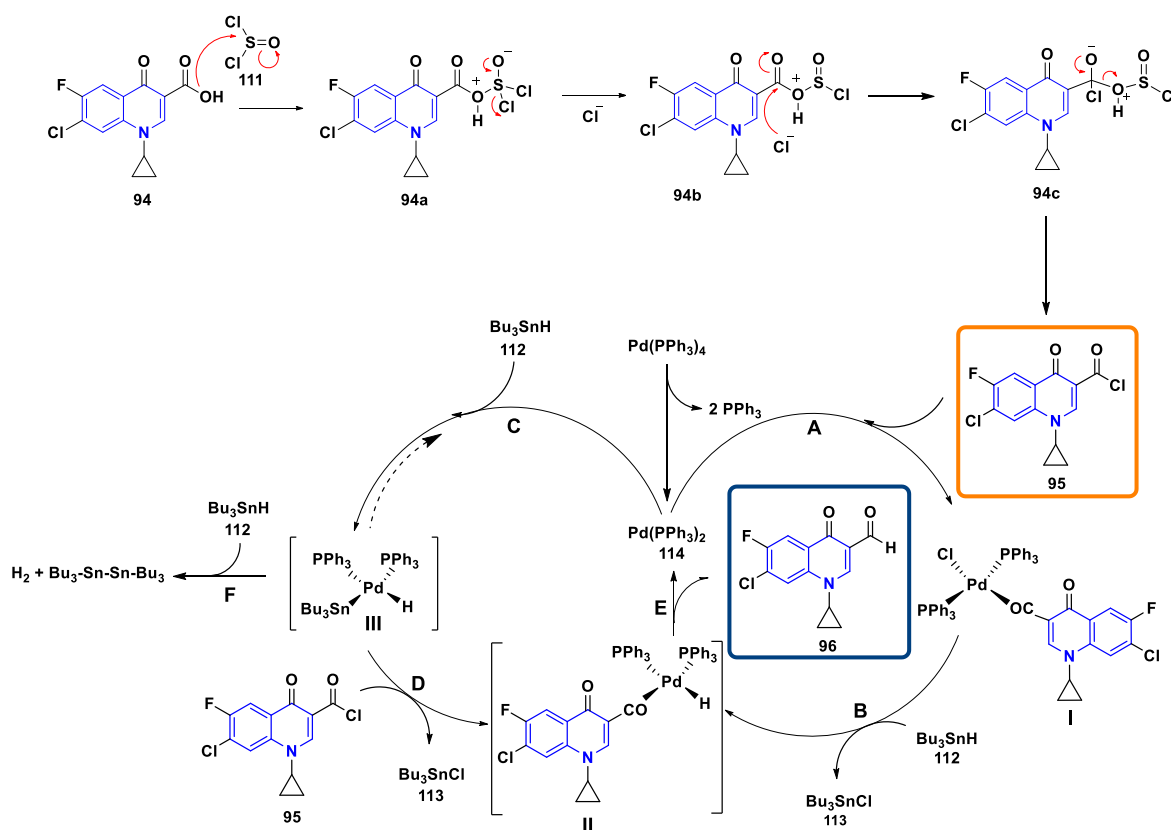


Figura 14. RMN de ^1H del aldehído **96**.

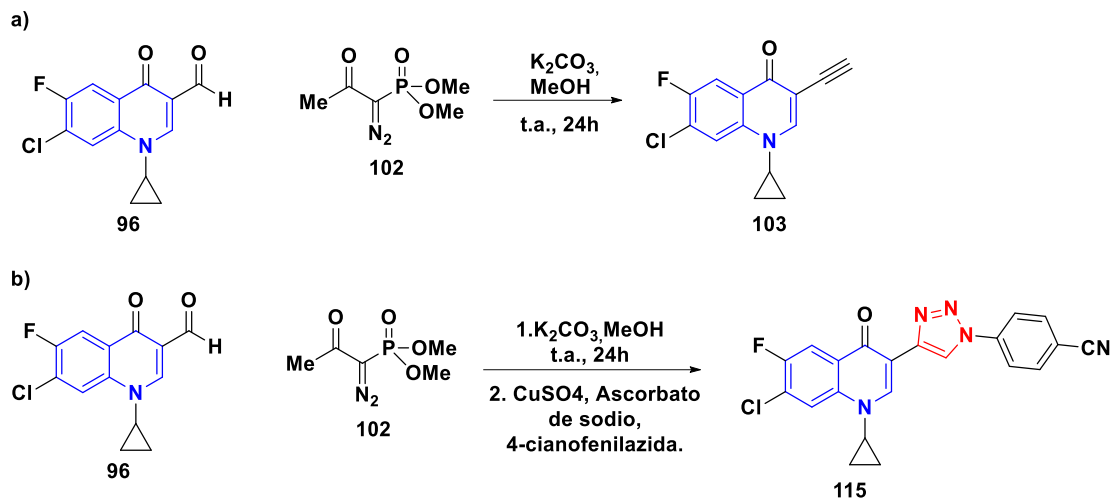
El mecanismo de reacción para la obtención del aldehído **96** se ilustra en el esquema 20. En donde el ácido carboxílico **94** mediante un ataque nucleofílico al azufre del cloruro de tionilo **111** formando un intermediario **94a**, que al eliminar al ion cloruro genera el clorosulfito de acilo protonado **94b**, que al sufrir un ataque nucleofílico por el ion cloruro da lugar al intermediario **94c** dando paso a la formación del cloruro de acilo **95** con desprendimiento de SO_2 y HCl . El compuesto **95** por medio de una reducción catalizada con Pd/Sn genera al aldehído **96** en donde se proponen dos mecanismos de reacción que involucran el complejo **II** como precursor inmediato del aldehído **96**. La primera propuesta inicia con una adición oxidativa (**A**) del cloruro de acilo **95** al bis-difenilfosfinapaladio(0) para dar origen al intermediario **I** que al lleva a cabo una transmetalación (**B**) con el hidruro de tributilestaño(I) da origen al intermediario **II**. En la segunda propuesta primero se lleva a cabo una adición oxidativa (**C**) del hidruro de tributilestaño (I) al difenilfosfinapaladio(0) para la generación del aducto **III**, posteriormente mediante una reacción de metátesis (**D**) entre **III** y el cloruro de acilo

95 se genera el intermediario **II**. Ambas propuestas convergen con la eliminación reductiva del compuesto **II** para dar paso a la formación del aldehído **96**.



Esquema 20. Mecanismo para la conversión del ácido carboxílico **94** en el aldehído **96**.

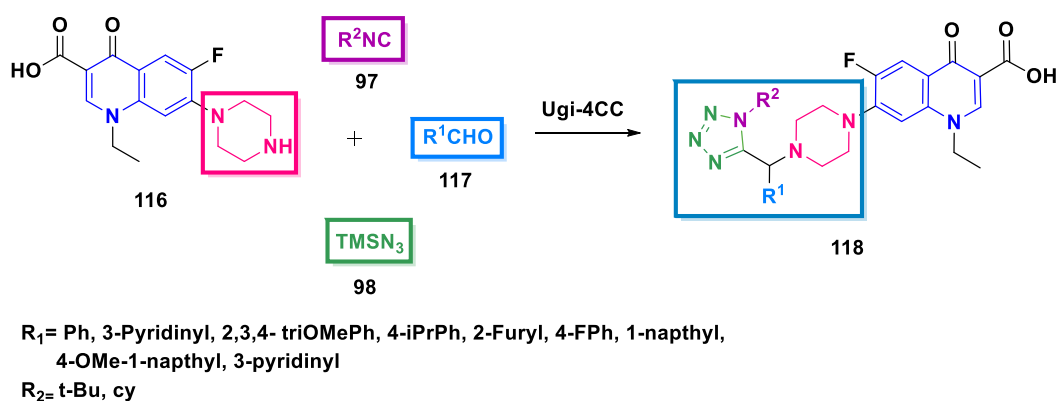
Una vez sintetizado el aldehído **96** se procedió a realizar la reacción de homologación de Bestmann-Ohira tomando como referencia reportes anteriores,⁸⁰ (Esquema 21). No obstante que en la publicación original se describe como un buen método de obtención de alquinos a partir de aldehídos, el resultado utilizando el compuesto **96** no fue tan satisfactorio, según se apreció por CCF y por RMN una vez aislados la serie de productos obtenidos. Asumiendo que el aldehído fuera también inestable bajo estas condiciones de reacción, intentó formar el alquino y sin aislarlo se probó la segunda reacción que es la cicloadición alquino-azida catalizada con cobre (CuAAC) mediante las condiciones clásicas reportadas en la literatura⁸¹ utilizando la 4-cianofenilazida, pero no se observó y ni se pudo identificar la formación de ningún producto.



Esquema 21. Reacción de homologación con el reactivo Bestmann-Ohira.

La síntesis lineal representa un reto, no únicamente por las situaciones inesperadas de reactividad o solubilidad sino también por la inestabilidad de los intermediarios obtenidos, como es el caso del trabajo experimental hasta aquí descrito, demostrando que un intermediario inestable puede ser una limitante en una síntesis lineal. Aunque es posible proponer otras estrategias, estarán encausadas por rutas más complicadas que seguramente en un futuro el grupo de trabajo desarrollará. De esta manera, tanto por la limitante de reactivos como de tiempo para desarrollar el proyecto, en este punto se decidió replantearlo, pero sin alterar el objetivo principal que es la síntesis de moléculas híbridas con la estructura de la fluoroquinolona. Con la finalidad de mantener la esencia de las estructuras planteadas inicialmente, se pensó en incorporar el alquino en el anillo bencénico de la fluoroquinolona y a partir de ahí obtener el triazol correspondiente, sin embargo ya hay reportes de estructuras de ese tipo y que incluso han sido evaluadas biológicamente.⁸² Por otra parte, aprovechando la experiencia metodológica que ya hay en nuestro grupo de trabajo sobre la síntesis de tetrazoles 1,5-disustituidos por la vía de reacciones de multicomponentes de Ugi-azida,⁸³ la relevancia biológica y farmacológica de este heterociclo nitrogenado,⁸⁴ y considerando que el aldehído-fluoroquinolona **80** no se ha utilizado en ningún proceso de multicomponentes, se optó por considerar como excelente alternativa la reacción de Ugi-azida para sintetizar nuevos sistemas híbridos fluoroquinolona-tetrazol. La propuesta de síntesis se describe en el esquema 14, en donde se aprecia que esta es factible mediante una reacción de multicomponentes de Ugi-azida utilizando el aldehído de la fluoroquinolona **96**, derivados de anilinas **99**, trimetilsililazida **98** e isonitrilo **97**.

Es importante resaltar que existe descrito en la literatura el sistema híbrido fluoroquinolona-tetrazol **118** reportado por Chauhan en el 2014,⁸⁵ en donde el tetrazol se encuentra directamente enlazado a la piperazina de la posición siete de la quinolona además de ser obtenido por una estrategia similar en donde el componente amina es parte de la quinolona (esquema 22). Por lo que resultará interesante desde el punto de vista biológico, saber cuál sería el efecto del tetrazol 1,5-DS en la posición tres, sobretodo porque por mucho tiempo se consideró una posición que al ser modificada con grupos sustituyentes, otros que no fuera el carboxilato, la actividad podría perderse. Actualmente, se ha descrito que la modificación estructural en dicha posición resulta en compuestos interesantes, no como antibacterianos inhibidores de la girasa sino como agentes citotóxicos.⁸⁶



Esquema 22. Híbridos Fluoroquinolona-Tetrazol sintetizados vía Ugi-4CC reportados por Chauhan en 2014.⁸⁵

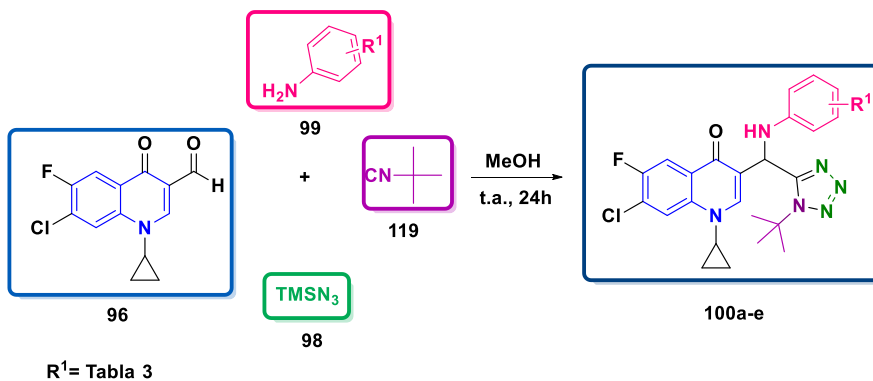
De acuerdo con la propuesta aquí planteada (Esquema 14), a diferencia de la síntesis descrita para los compuestos **118**, además de la posición del tetrazol, destaca que el aldehído forma parte de la fluoroquinolona.

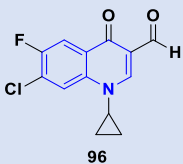
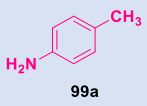

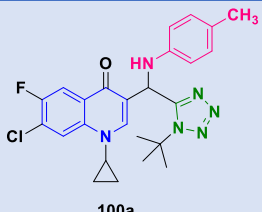
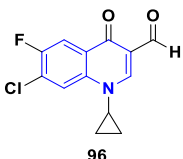
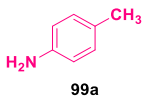
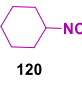
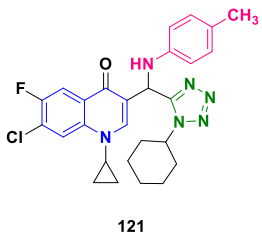
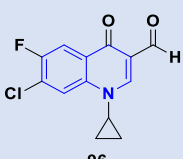
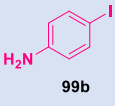
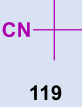
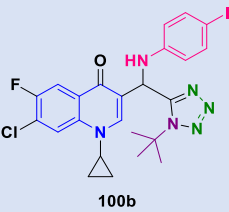
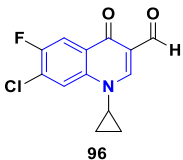
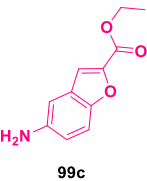
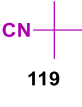
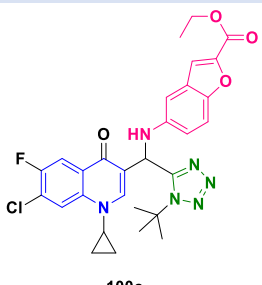
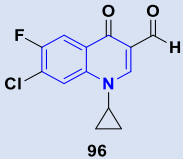
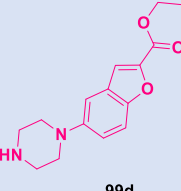
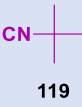
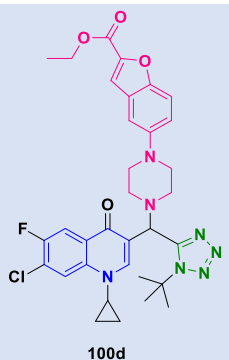
Así, la síntesis de los compuestos propuestos **100a-e** se intentó empleando la misma metodología de un reporte reciente en el grupo de trabajo del Dr. Luis Chacón. Los compuestos sintetizados, se muestran en la tabla 3. De acuerdo a la tabla 3, se observa que la naturaleza nucleofílica del isonitrilo afecta a la reacción, ya que usar ciclohexilisonitrilo que es menos nucleofílico que el ter-butilisonitrilo no da lugar a una reacción productiva; por lo que se decidió usar este último, para sintetizar los compuestos **100c, d y e**. Estos compuestos, cuentan con las características estructurales para considerarlos de relevancia biológica además de ser nuevos sistemas *tris*-heterocíclicos, particularmente para **100c-d** ya que presentan en su estructura al heterociclo

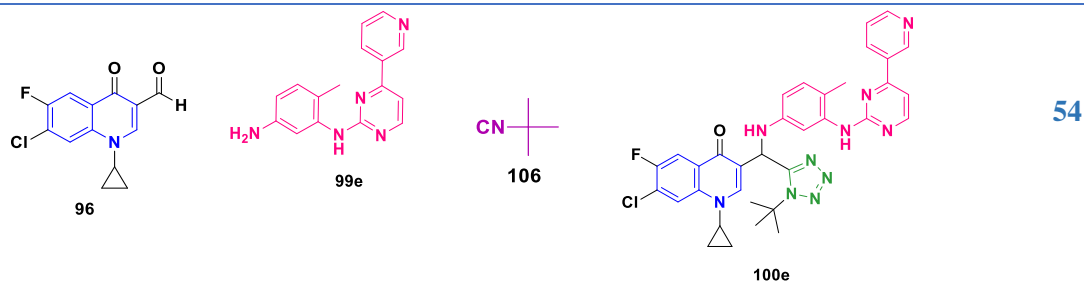
benzofurano, que es considerado uno de los heterociclos de mayor relevancia biológica y farmacológica,⁸⁷ y una fenilaminopirimidina, en **100e**, que es un fragmento que se encuentra presente en fármacos anticancerígenos como Imatinib, Nilotinib y Bafetinib, siendo considerado también núcleo importante para la química medicinal.⁸⁸ Por su parte, el compuesto **100d** es considerada sistema *tetra*-heterocíclico ya que aparte del benzofurano, presenta otro fragmento de relevancia biológica y farmacológica como es la piperazina,⁸⁹ también presente en fármacos en uso como la Vilazodona indicada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Los tetrazoles 1,5-DS **a-d** se obtuvieron en rendimientos que oscilaban de bajos a moderados, debido a la baja solubilidad del aldehído en metanol. Por lo que, a manera de perspectiva del proyecto, se propone llevar a cabo una exploración de las condiciones óptimas para la reacción de Ugi-azida, ya que este tipo de sistemas al ser novedosos y de interés para los químicos sintéticos y medicinales requiere un tratamiento metodológico para mejorar el rendimiento de la reacción y así probar con nuevos sustratos para preparar nuevos sistemas híbridos con base al núcleo de la fluoroquinolona.

Tabla 3. Rendimiento de los derivados fluoroquinolona-tetrazol **100 a-e**.



Aldehído-quinolona	Aminas	Isonitrilo	Fluoroquinolona-T-1,5-DS	Rendimiento %
 <p>96</p>	 <p>99a</p>	 <p>119</p>	 <p>100a</p>	33
 <p>96</p>	 <p>99a</p>	 <p>120</p>	 <p>121</p>	N.R.
 <p>96</p>	 <p>99b</p>	 <p>119</p>	 <p>100b</p>	28
 <p>96</p>	 <p>99c</p>	 <p>119</p>	 <p>100c</p>	35
 <p>96</p>	 <p>99d</p>	 <p>119</p>	 <p>100d</p>	15



Como ejemplo de la elucidación estructural por RMN de ^1H y ^{13}C de las fluoroquinolonas-tetrazol **100**, se utilizó el tetrazol **100a** (Figura 15 y 16). En su espectro de RMN de protón (Figura 15) se observa a 6.61 ppm la señal clave que indica la convergencia de los componentes como una señal doble debido a la interacción con el N-H de la amina secundaria. También, se observan las señales características de la fluoroquinolona, las dos señales de los protones del anillo aromático entre 7.9-8.1 ppm, así como las señales del sustituyente ciclopropilo alrededor de 1.4 ppm. En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 16) en 45.4 ppm se observa la señal del carbono del metino en donde convergen todos los componentes de la reacción y en 156.21 ppm se observa la señal correspondiente al carbono del tetrazol.

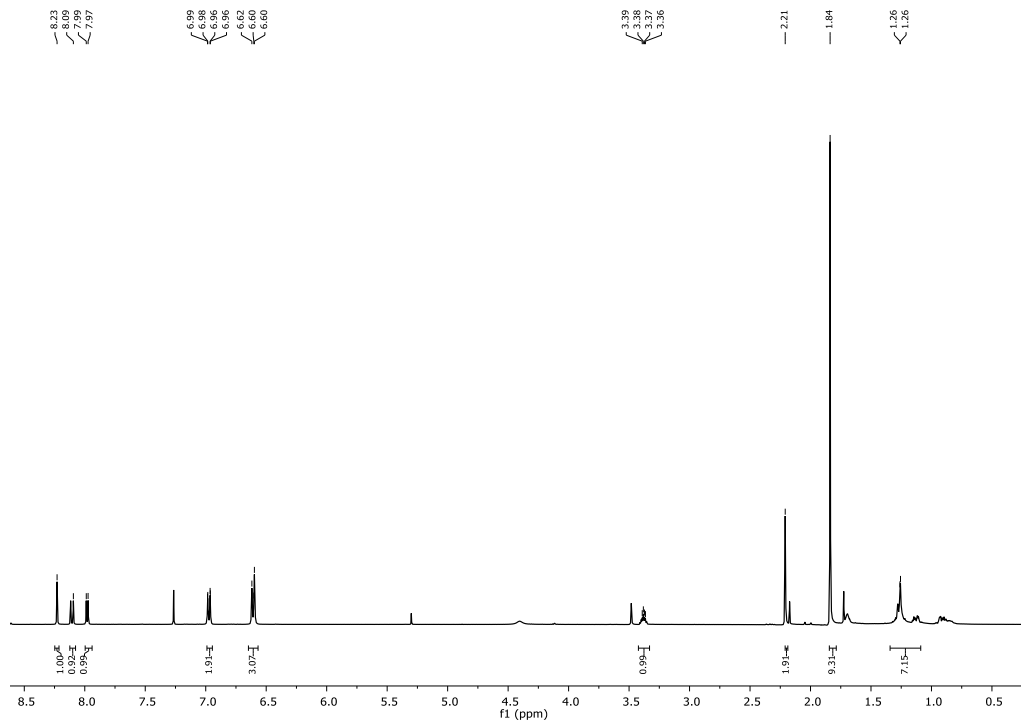


Figura 15. RMN de ^1H del derivado fluorquinolona-tetrazol **100a**.

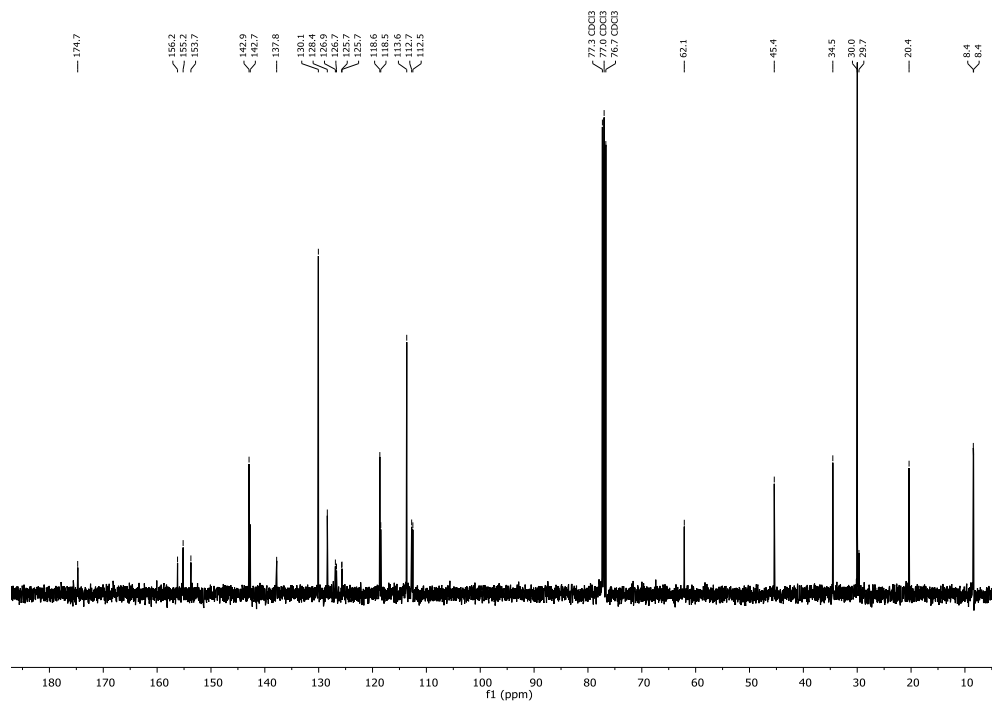
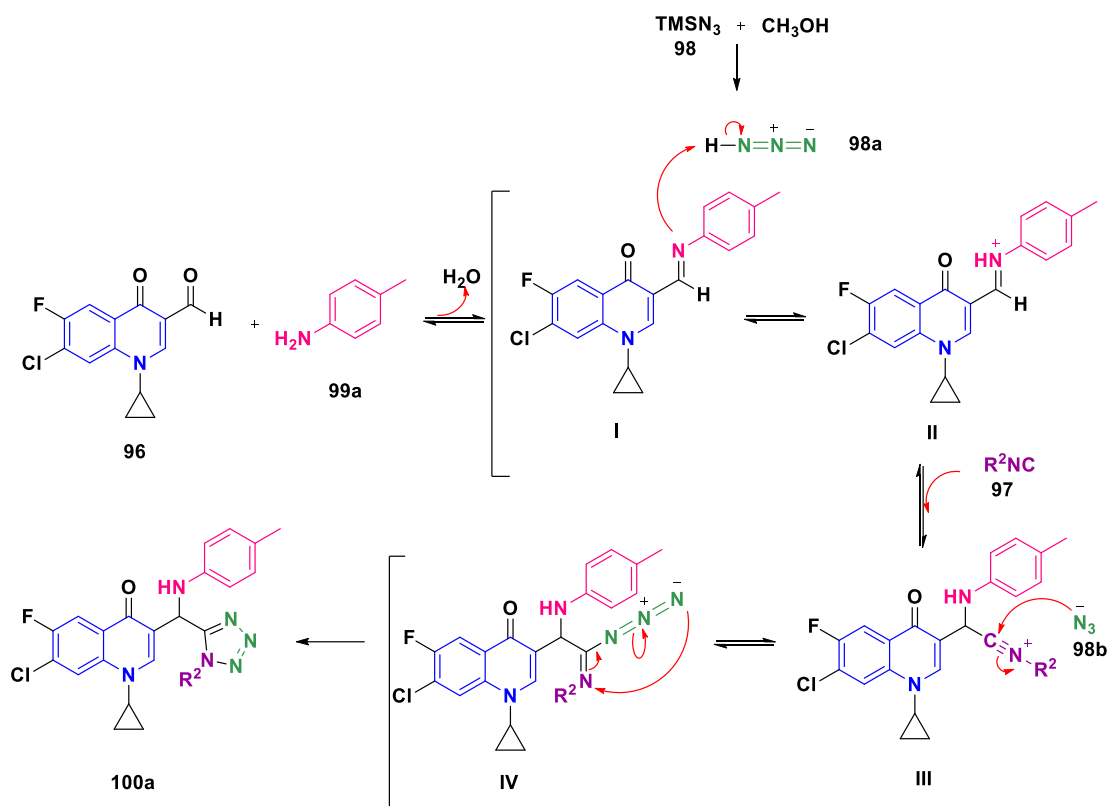


Figura 16. RMN de ^{13}C del derivado fluorquinolona-tetrazol **100a**.

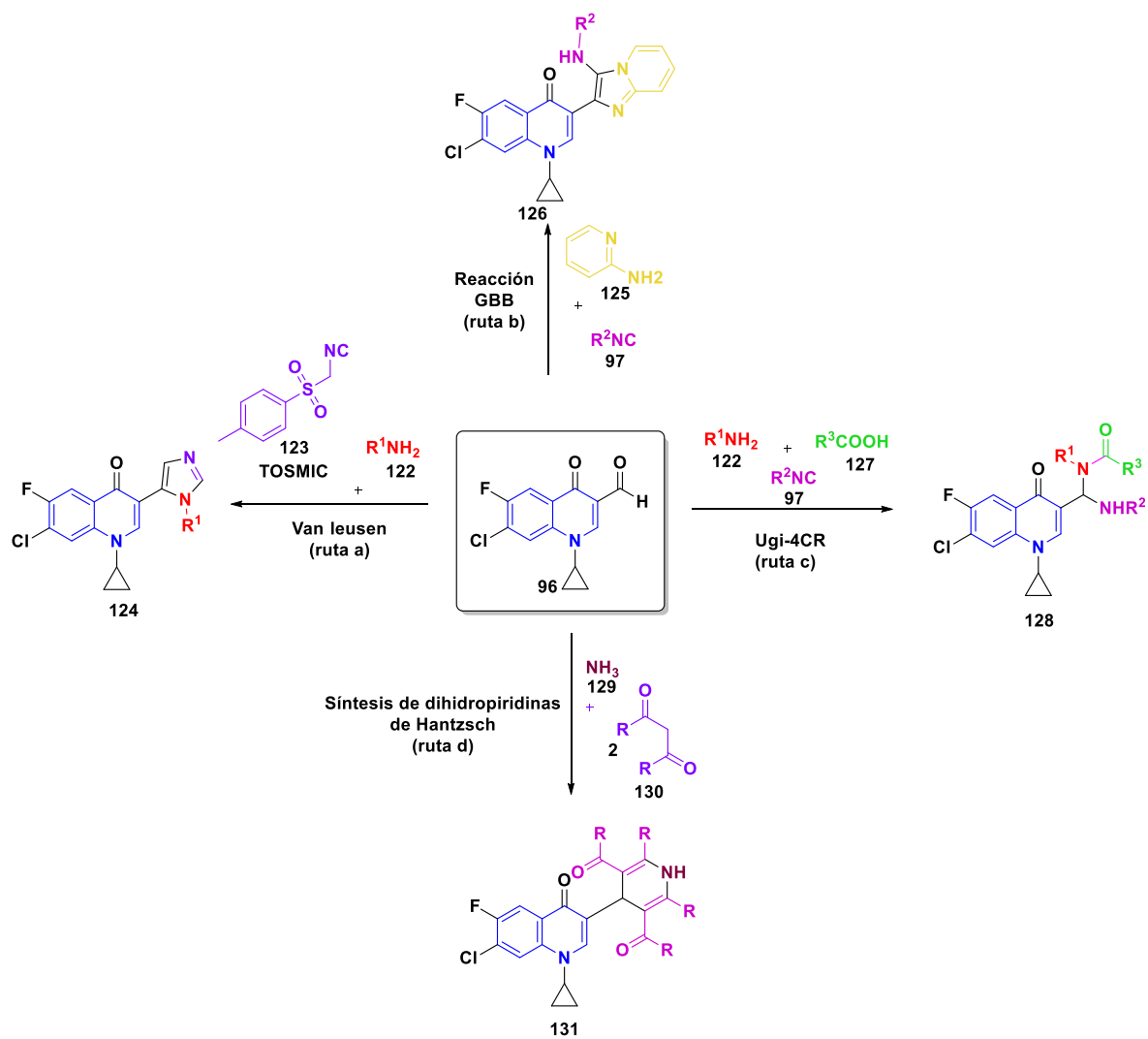
El mecanismo de reacción Ugi-azida se ilustra en el esquema 23. Inicialmente el aldehído **96** reacciona con la amina **99a** para dar la imina intermediaria **I** y agua. Por otra parte, el metanol reacciona con el TMSN_3 generando el ácido hidrazoico **98a** y el ácido hidrazoico **98a** protona el átomo de nitrógeno de la imina **I** para dar el ion iminio **II** que es atacado por el isonitrilo **97** para formar el ion nitrilio **III** el cual reacciona con el ion azida **98b** y mediante una electrociclación 1,5 dipolar **IV** se obtiene el T-1,5-DS **100a**.



Esquema 23. Mecanismo de RMC Ugi-azida.

7. PERSPECTIVAS

Como perspectivas al presente proyecto de tesis y con base a que el componente aldehído **96** no se ha utilizado en ningún proceso de multicomponentes a excepción de la Ugi-azida descrito en este trabajo, se propone como nueva línea de investigación explorar otras reacciones de multicomponentes, ya sea utilizando o no, isonitrilos. En el esquema 24, se muestran las otras posibles reacciones que podrían llevarse a cabo. La ruta propuesta **a** consiste en una reacción de Van Leusen para formar el sistema híbrido fluoroquinolona-imidazol **124**, haciendo reaccionar un derivado de amina primaria **122**, TOSMIC **123** y el componente aldehído.⁹⁰ La ruta de síntesis propuesta **b**, consiste en una reacción de GBB de tres componentes, haciendo reaccionar la 2-amino piridina **125**, un derivado de isonitrilo **97** y el componente aldehído para formar la molécula híbrida fluoroquinolona- imidazo[1,2-*a*]piridina **126**.⁹¹ En la ruta de síntesis propuesta **c**, se sintetizaría la molécula **128** bis-amidafluoroquinolona mediante una reacción de multicomponentes de Ugi clásica, haciendo reaccionar un componente amina **122**, un derivado de ácido carboxílico **127** e isonitrilo **97** y el aldehído **96**.⁹² Por último, la ruta de síntesis **d** consiste en una reacción de multicomponentes de Hantzsch, para formar derivados de 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) **131** haciendo reaccionar amoníaco **129** y derivados de 1,3-dicarbonílicos **130**.⁹³



Esquema 24. Rutas de síntesis propuestas para obtener nuevos sistemas híbridos con base al núcleo de la fluoroquinolona vía RMC.

8. CONCLUSIONES

No se logró obtener el objetivo fluoroquinolona-triazol debido a que el aldehído **96**, aunque si se logró obtener en bajos rendimientos, no es sustrato para la reacción de Bestmann-Ohira posiblemente a la inestabilidad del mismo bajo estas condiciones de reacción, probablemente generadas por los diversos grupos funcionales presentes en la fluoroquinolona, como puede ser la presencia del carbonilo α , β -insaturado, que disminuye la selectividad del reactivo hacia el sustrato. Sin embargo, se demostró que la síntesis de los compuestos *bis*-heterociclos fluoroquinolona-tetrazol **100a-e** si es factible en rendimientos bajos a moderados. Estas moléculas, que no han sido descritos y representan estructuras novedosas, son interesantes desde el punto de vista biológico y sintético por el fragmento de tetrazol 1,5-DS que se encuentra unido directamente en la posición 3 del núcleo base de la fluoroquinolona.

Las moléculas híbridas **100c** y **100e** son considerados sistemas *tris*-heterociclos ya que presentan en su estructura tres núcleos privilegiados: fluoroquinolona, tetrazol y benzofurano, considerados de interés en la química medicinal. El híbrido **100d** es un sistema *tetra*-heterociclo que además de benzofurano presenta el anillo de piperazina. Por lo que estos compuestos se utilizarán para evaluar su posible actividad biológica mediante estudios *in-vitro* e *in-silico* y en la medida de lo posible en ensayos biológicos.

9. PARTE EXPERIMENTAL

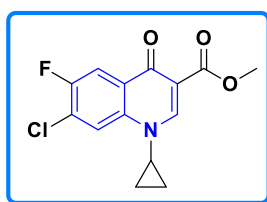
9.1 Reactivos, disolventes e instrumentación.

Los reactivos y disolventes se utilizaron de grado reactivo (>98% de pureza) procedentes de Sigma-Aldrich sin previa purificación. El progreso de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando sílica gel 60 F254 de Merck y las manchas se visualizaron bajo luz UV a 254 o 365 nm. La cromatografía en columna se realizó utilizando sílica gel (malla 230-400).

9.2 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Los espectros de RMN se obtuvieron mediante un espectrómetro Bruker Fourier (300 Mhz), Bruker Avance I (400 Mhz) y en un Mercury (400 Mhz), empleando como referencia interna tetrametilsilano (TMS) y como disolvente cloroformo (CDCl₃). Los desplazamientos químicos δ se reportaron en partes por millón (ppm). Las constantes de acoplamiento J se reportan en Hertz (Hz). Las multiplicidades se expresaron como: señal singulete (s), señal doblete (d), señal triplete (t), señal cuadruplete (q), señal doble de doble (dd), señal ancha (sa), señal doble de triples (dt), señal triple de dobles (td), señal cuarteto de dobles (qd), señal multiplete (m), señal triplete aparente (ta). Los espectros de RMN se analizaron utilizando el software MestreNova TM (versión 6.0.2-5475).

9.3 Obtención del éster metílico de la fluoroquinolona



En un matraz se añadió el ácido carboxílico **9a** (500mg, 1.69mmol), K₂CO₃ (702.66 mg, 5.08 mmol), 10mL DMF, CH₃I (0.63mL, 1443.25 mg, 10.17 mmol). Se adiciono 20mL de agua, y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 40mL), Las fases orgánicas se juntaron y se lavaron con agua (2 x 10mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. El sólido se lavó con 10mL de MeOH para obtener un sólido blanco puro (359mg, 68%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.57 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (m, J = 7.2, 3.9 Hz, 1H), 1.42–1.32 (m, 2H), 1.21–1.11 (m, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ = 172.64, 165.72, 155.64 (d, J = 250.8 Hz), 149.02, 137.11, 128.58 (d, J = 5.9 Hz), 126.96 (d, J = 20.2 Hz), 118.94, 113.76 (d, J = 22.8 Hz), 110.32, 52.15, 34.75, 8.21.

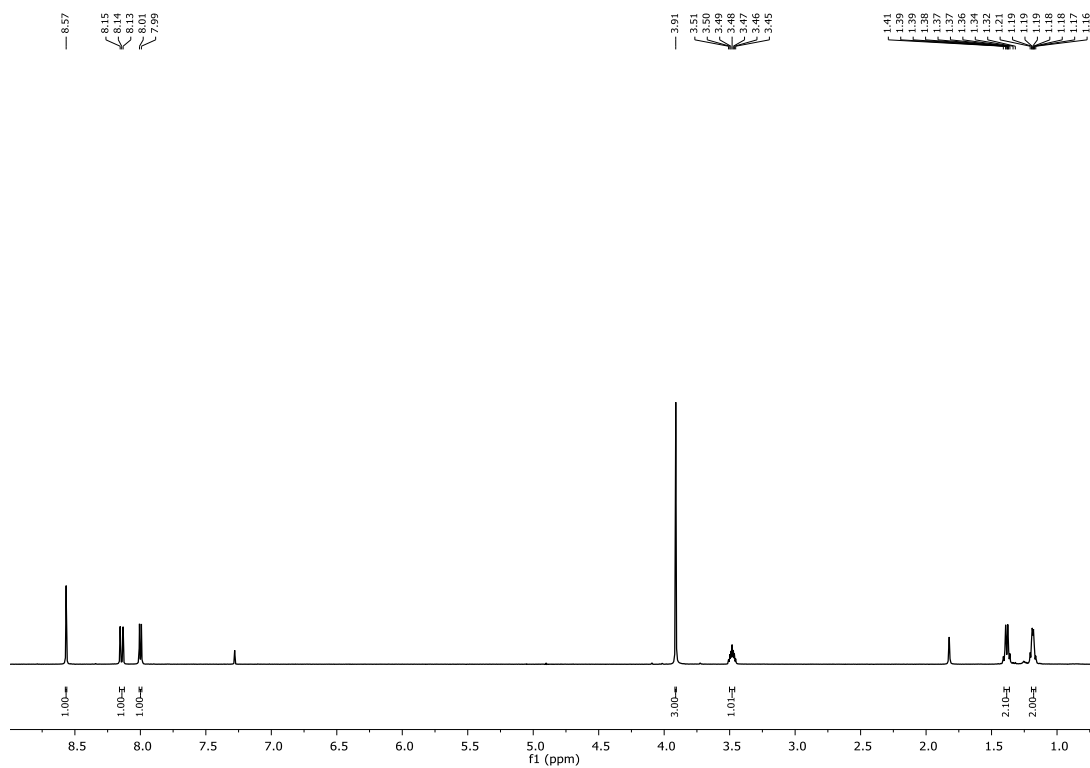


Figura 17. RMN de ^1H del éster de la fluoroquinolona **101**.

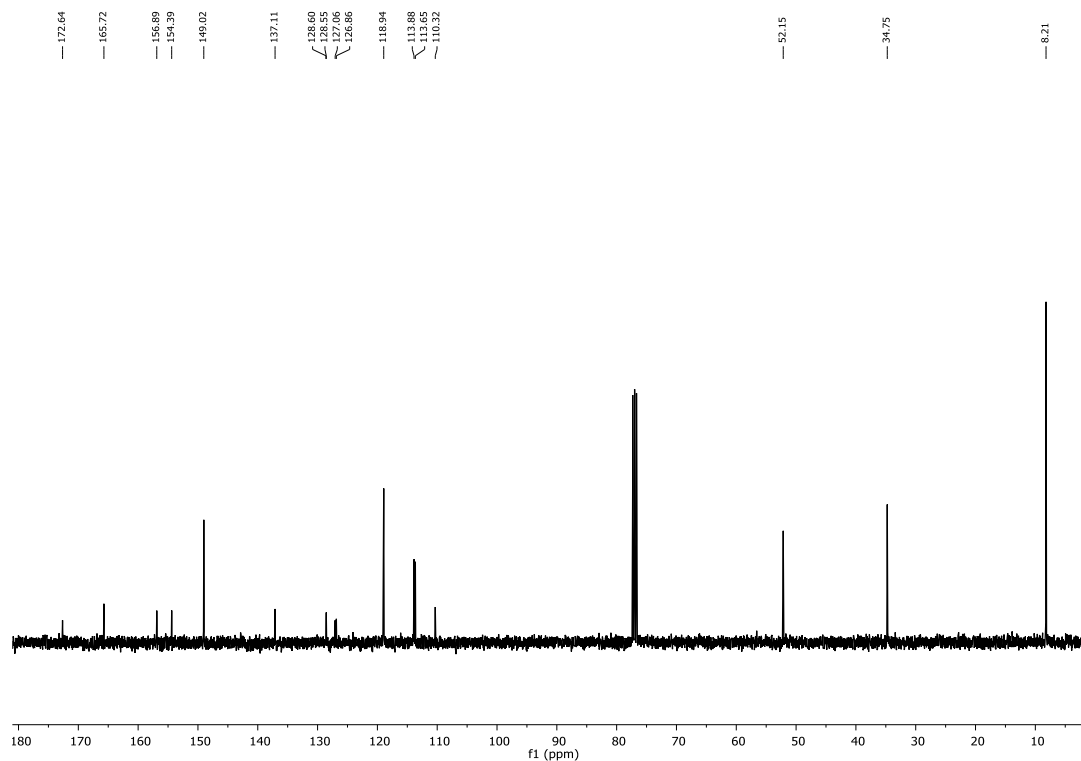
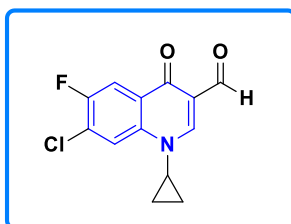


Figura 18. RMN de ^{13}C del éster de la fluoroquinolona **101**.

9.4 Procedimiento para la obtención de la materia prima aldehído de la fluoroquinolona

7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolona-3-carbaldehído.



En un matraz de 10mL se añadió el ácido carboxílico **94** (0.3 mmol) en CH_2Cl_2 , se adiciono gota a gota cloruro de tionilo (0.3mmol), bajo atmosfera de argón. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, el sólido resultante se disolvió en tolueno y se añadió tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (0.02mmol). Se adicionó el hidruro de tributilestano gota a gota (0.34mmol). El disolvente se eliminó bajo presión reducida, el sólido resultante se filtró y lavo con 5mL éter etílico, y el sólido se purifico por cromatografía por cromatografía flash en columna con Hexano: AcOEt 4:6 (v/v).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.4$ (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.1 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.52–3.47 (m, 1H), 1.42 – 1.36 (m, 2H), 1.20–1.26 (m, 2H).

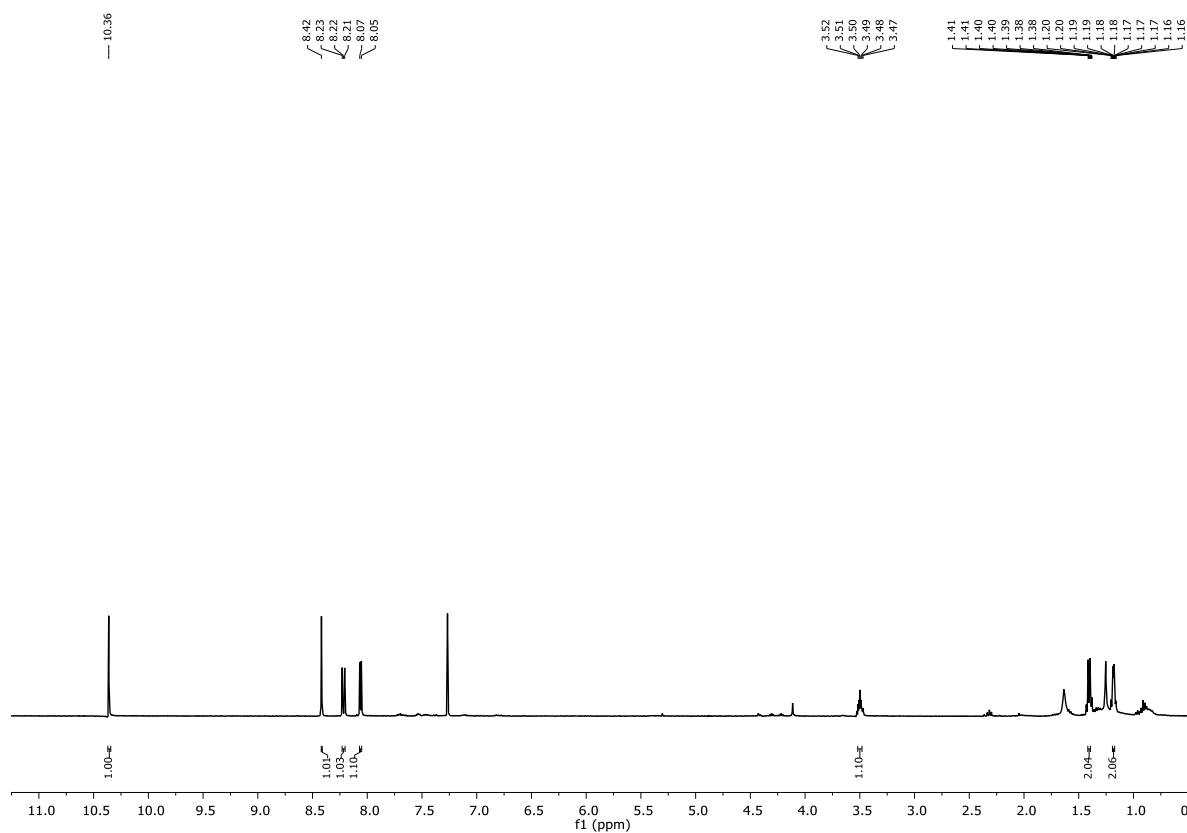


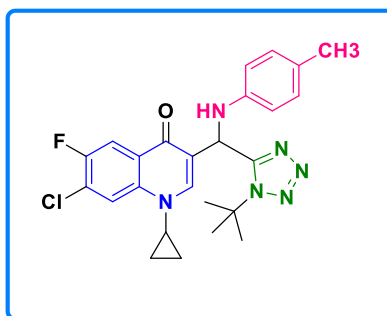
Figura 19. RMN de ^1H del aldehído de la fluoroquinolona 96.

9.5 Síntesis de tetrazoles 1,5- disustituidos

9.5.1 Procedimiento general (PG-1) para la síntesis de los T-1,5-DS.

En un matraz se disolvió en MeOH (1M) aldehído **96** (30mg, 0.11mmol) y amina **99** (0.11mmol, 12.09mg). Se añadió sucesivamente terbutilisonitrilo **119** (12.77 μ L, 0.1mmol) y TMSN₃ **98** (16.48 μ L, 0.1mmol). El disolvente se eliminó a presión reducida. El sólido se purificó por cromatografía flash en columna con 6:4 v/v Hexano: AcOEt.

3-((1-(ter-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(*p*-tolilamino)metil)-7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoroquinolin-4(1*H*)-ona



La síntesis de **100a** se realizó con base al PG-1: se utilizó el aldehído **96** (30mg, 0.1129mmol), *p*-toluidina **99a** (12.09mg, 0.1129mmol), terbutilisonitrilo **119** (12,77 μ L, 0.1128mmol) y TMSN₃ **98** (16.48 μ L, 0.124mmol) para obtener el tetrazol **100a** como sólido beige (rendimiento 19 mg, 33%). $R_f = 0.73$ (4:6 v/v Hexano: AcOEt).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.23$ (s, 1H), 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.62–6.60 (m, 2H), 4.40 (sa, 1H), 3.41–3.35 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.28–1.26 (m, 2H), 1.16–1.11 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.7$, 155.0 (d, $J = 249.5$ Hz), 155.2, 142.9, 142.7, 137.8, 130.1, 128.4, 126.8 (d, $J = 20.6$ Hz), 125.7 (d, $J = 6.1$ Hz), 118.6, 118.5, 113.6, 112.6 (d, $J = 22.5$ Hz), 62.1, 45.4, 34.5, 30.0, 20.4, 8.4.

$R_f = 0.75$ (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v)

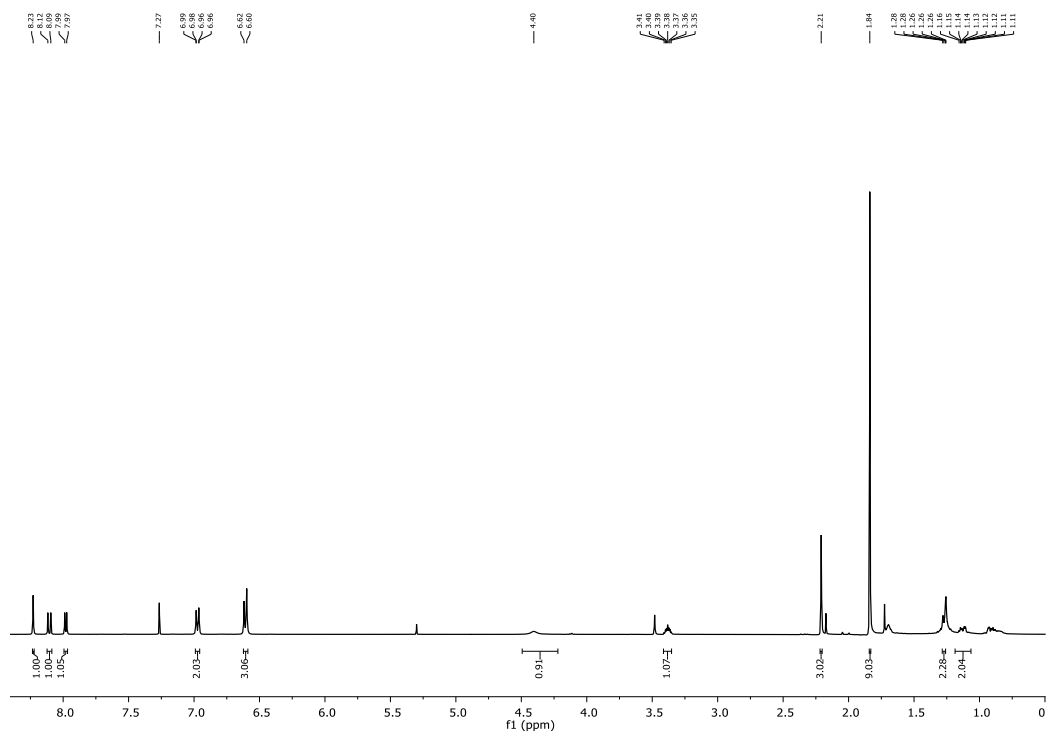


Figura 20. RMN de ^1H del híbrido fluoroquinolona-tetrazol 100a.

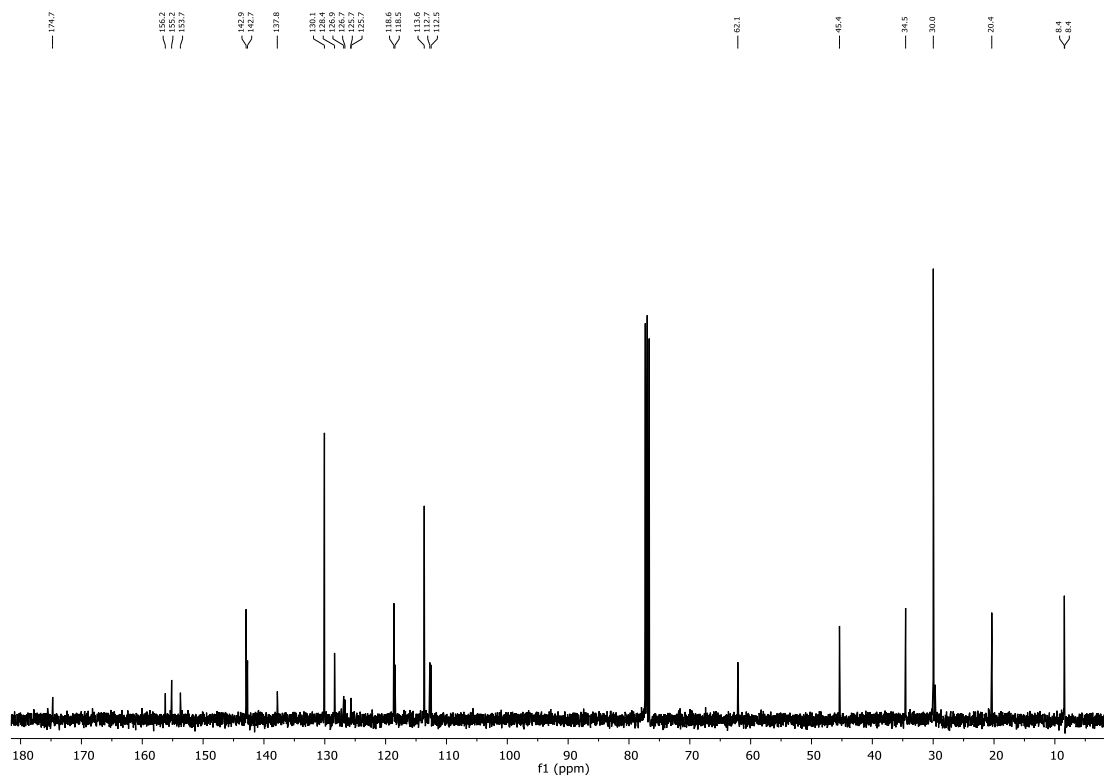
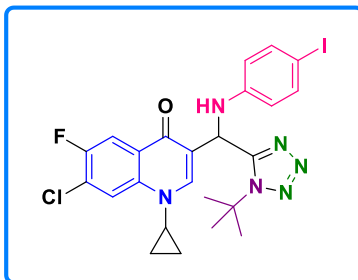


Figura 21. RMN de ^{13}C del híbrido fluoroquinolona-tetrazol 100a.

3-((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)((4-iodofenil)amino)metil)-7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoroquinolin-4(1*H*)-ona



Con base al PG-1, se utilizó el aldehído **96** (30mg, 0.1129mmol), 4-iodoanilina **99b** (24,73mg, 0,1129mmol), *tert*butilisonitrilo **119** (12,77 μ L, 0.1128mmol) y TMSN₃ **98** (16.48 μ L, 0.124mmol) para obtener el derivado **100b** como sólido beige (rendimiento 19mg, 28%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.19–7.15 (m, 1H), 6.73–6.69 (m, 2H), 6.52 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.45–3.40 (m, 1H), 1.86 (s, 9H), 1.33–1.29 (m, 2H), 1.18–1.13 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 174.6, 155.1 (d, J = 250.0 Hz), 154.5, 144.4, 143.2, 139.3, 137.8, 129.9, 126.9 (d, J = 20.6 Hz), 125.6 (d, J = 5.7 Hz), 120.6, 118.8, 117.9, 112.6 (d, J = 22.6 Hz), 112.0, 62.2, 45.3, 34.7, 29.9, 8.5

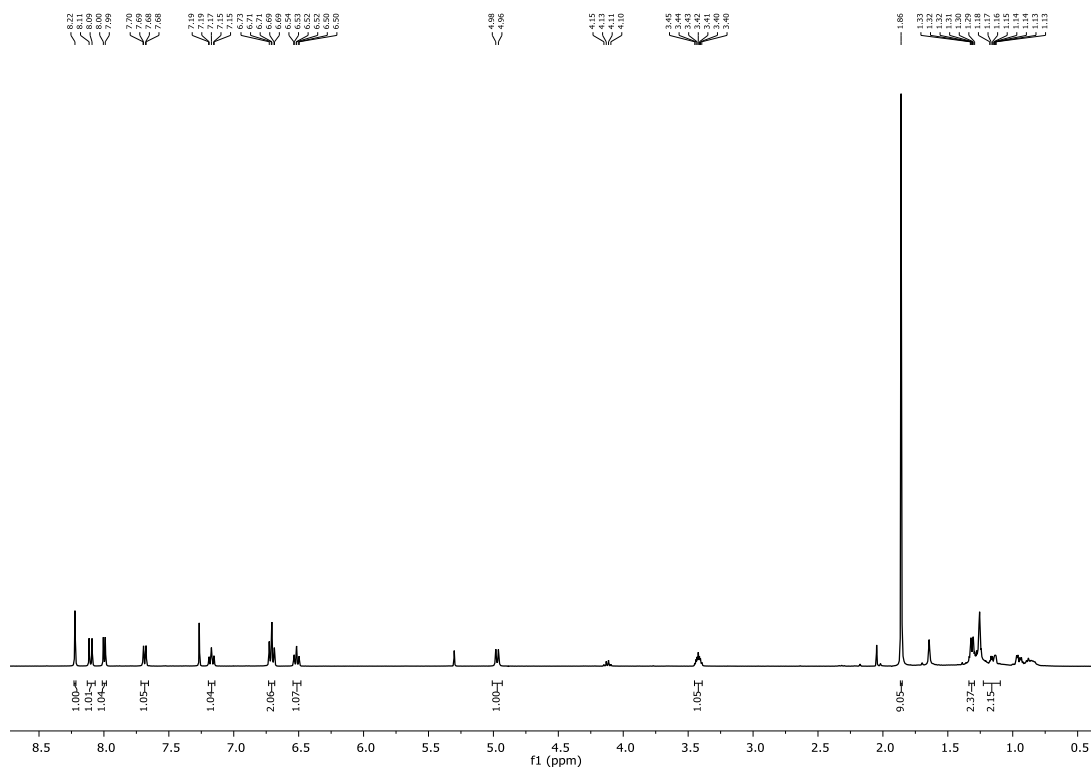


Figura 22. RMN de ^1H del híbrido fluoroquinolona-tetrazol **100b**.

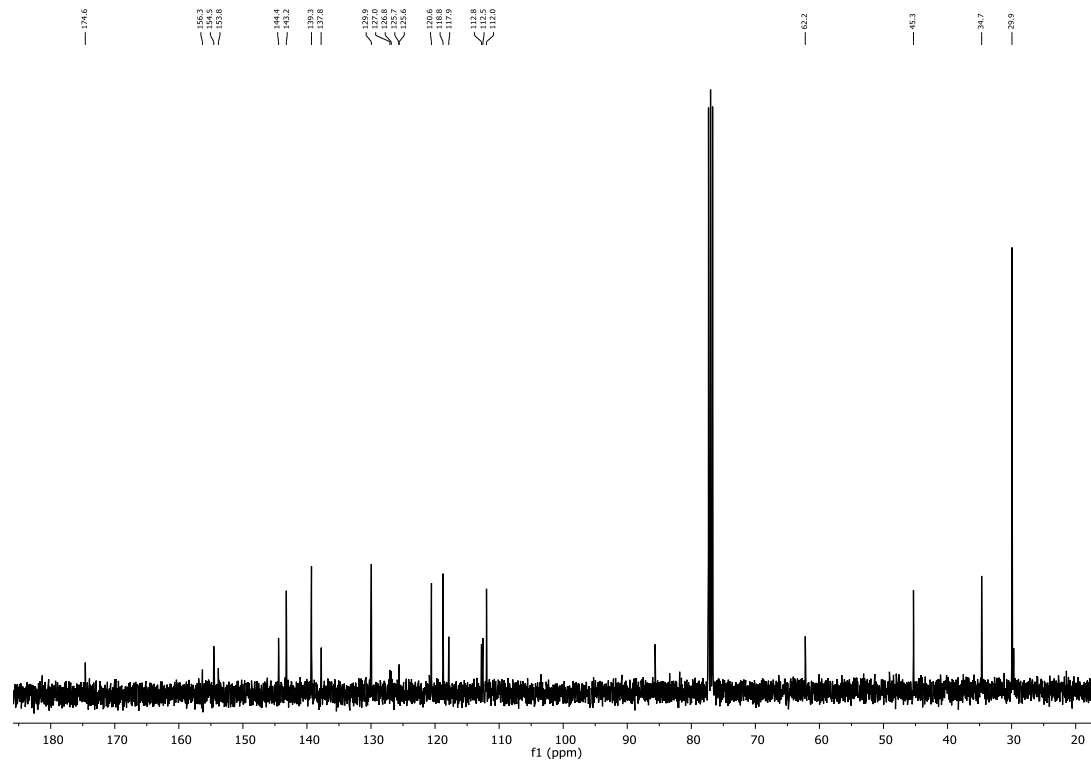
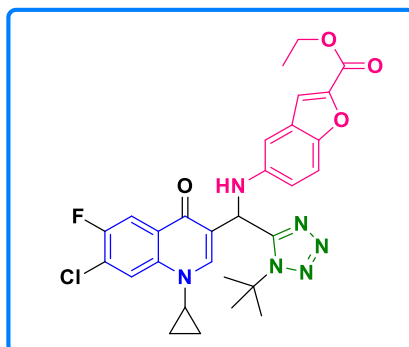


Figura 23. RMN de ^{13}C del híbrido fluoroquinolona-tetrazol **100b**.

etil5-(((1-(*tert*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)(7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)amino)benzofuran-2-carboxilato



Con base al PG-1, se utilizó el aldehído **96** (25mg, 0.094mmol), la amina **99c** (19.31mg, 0.094mmol), *tert*butilisonitrilo **119** (10,64μL, 0.093mmol), y TMSN₃ **98** (10.86μL, 0.103mmol) para obtener la molécula **100c** como sólido amarillo (rendimiento 19mg, 35%). R_f= 0.63 (4:6 v/v Hexano: AcOEt).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.70–7.64 (m, 1H), 7.49–7.45 (m, 1H), 7.41–7.38 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.69 (sa, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.40–3.35 (m, 1H), 1.83 (s, 9H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.34–1.29 (m, 2H), 1.14–1.09 (m, 2H),

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 174.7, 159.5, 156.3, 155.1 (d, *J* = 250.0 Hz), 155.0, 150.4, 146.1, 143.0 (d, *J* = 6.1 Hz), 141.9, 137.8 (d, *J* = 1.9 Hz), 128.5 (d, *J* = 12.1 Hz), 128.0, 127.0 (d, *J* = 20.4 Hz), 125.7 (d, *J* = 5.9 Hz), 116.8, 113.5 (d, *J* = 2.9 Hz), 113.2, 112.7 (dd, *J* = 22.5, 6.1 Hz), 104.3 (d, *J* = 5.5 Hz), 62.4, 61.4, 45.9 (d, *J* = 7.4 Hz), 30.0, 29.9, 14.3 (d, *J* = 3.5 Hz), 8.4 (d, *J* = 10.1 Hz).

R_f= 0.63 (Hexano–AcOEt 4:6 v/v)

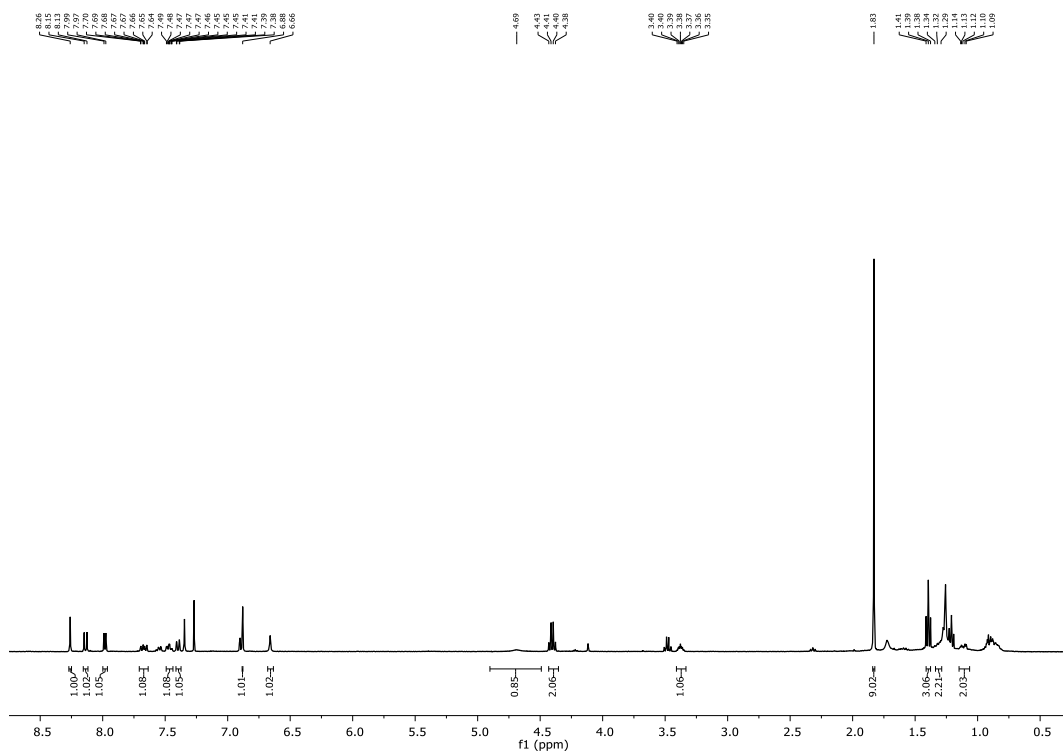


Figura 24. RMN de ^1H del híbrido fluoroquinolona-tetrazol **100c**.

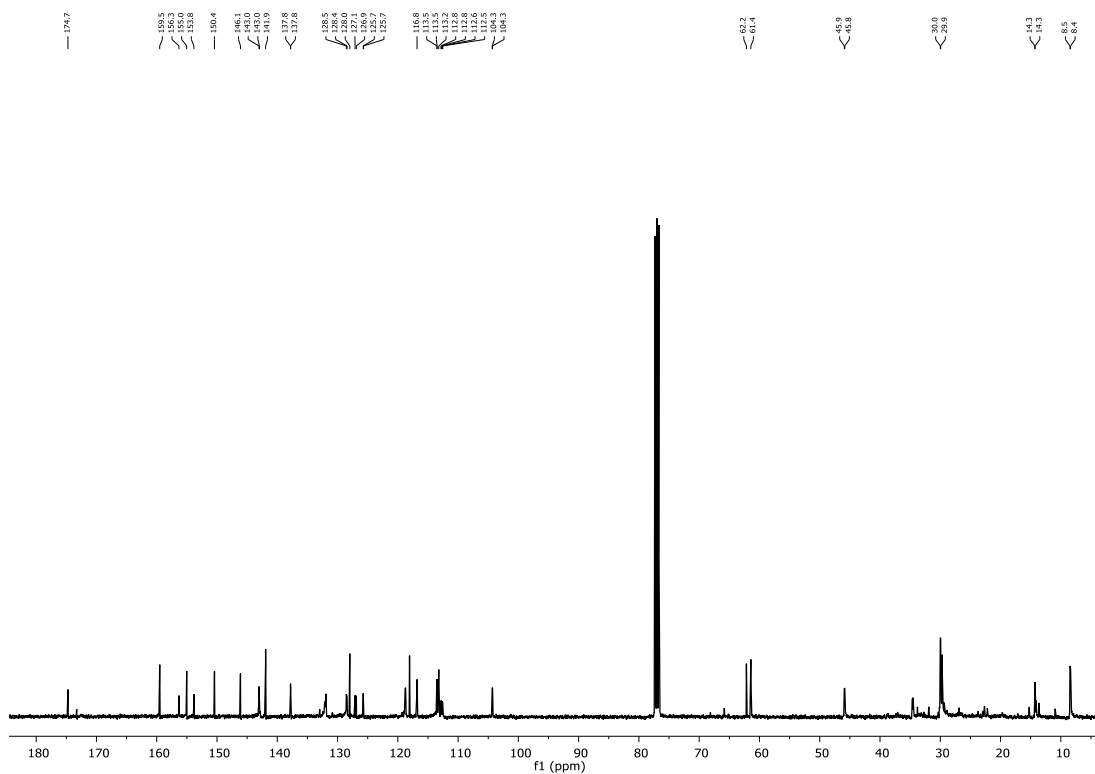
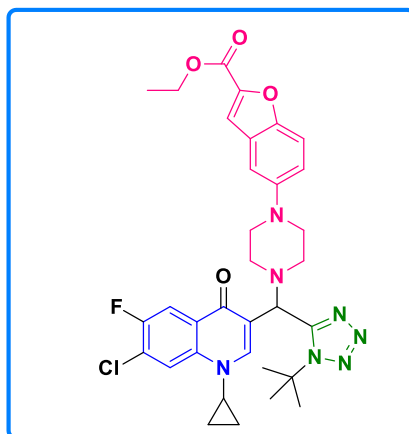


Figura 25. RMN de ^{13}C del híbrido fluoroquinolona-tetrazol **100c**.

etil 5-(4-((1-*ter*-butil)-1H-tetrazol-5-il)(7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)piperazin-1-il)benzofuran-2-carboxilato.



La síntesis del compuesto **100d** se realizó con base al PG-1: se utilizó el aldehído **96** (33mg, 0.1242mmol), amina **99d** (34mg, 0.12mmol), *tert*-butilisonitrilo **119** (14,04μL, 0.12mmol), TMSN₃ **98** (18.13μL, 0.14mmol), para obtener el tetrazol **100d** como sólido beige (rendimiento 12mg, 15%) R_f= 0.7 (4:6 v/v Hexano: AcOEt).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.76(s,1H), 8.16(d, J= 9.0 Hz, 1H), 8.04(d, J= 5.9Hz, H), 7.75–7.41(m, 2H), 7.10–7.06(dd, J=9.1, 2.4 Hz, 1H), 7.03(d, J= 2.4Hz, 1H), 6.30(s, 1H), 4.42 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 3.49–3.43(m, 1H), 3.12–3.05 (m, 4H), 2.89–2.73 (m, 4H), 1.84 (s,9H), 1.41(t, J= 7.1 Hz, 3H), 1.30–1.21(m, 2H), 1.21–1.08 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ = 174.99 (d, J= 2.2Hz), 159.7, 155.06(d, J= 249.8 Hz), 154.1, 150.9, 148.3, 146.0(d, J = 6.7 Hz), 137.4, 127.4, 126.9(d, J = 20.5 Hz), 125.53 (d, J = 5.9 Hz), 120.0, 118.73 (d, J = 6.1 Hz), 113.77 (d, J = 3.4 Hz), 113.5, 113.2 (dd, J = 47.3, 4.6 Hz), 112.6, 108.4, 62.0, 61.4, 52.2 (d, J = 8.0 Hz), 50.9, 49.0, 34.6, 30.1 (d, J = 5.2 Hz), 14.3 (d, J = 3.3 Hz), 8.58 (d, J = 24.0 Hz)

R_f= 0.7 (Hexano–AcOEt, 4:6 v/v)

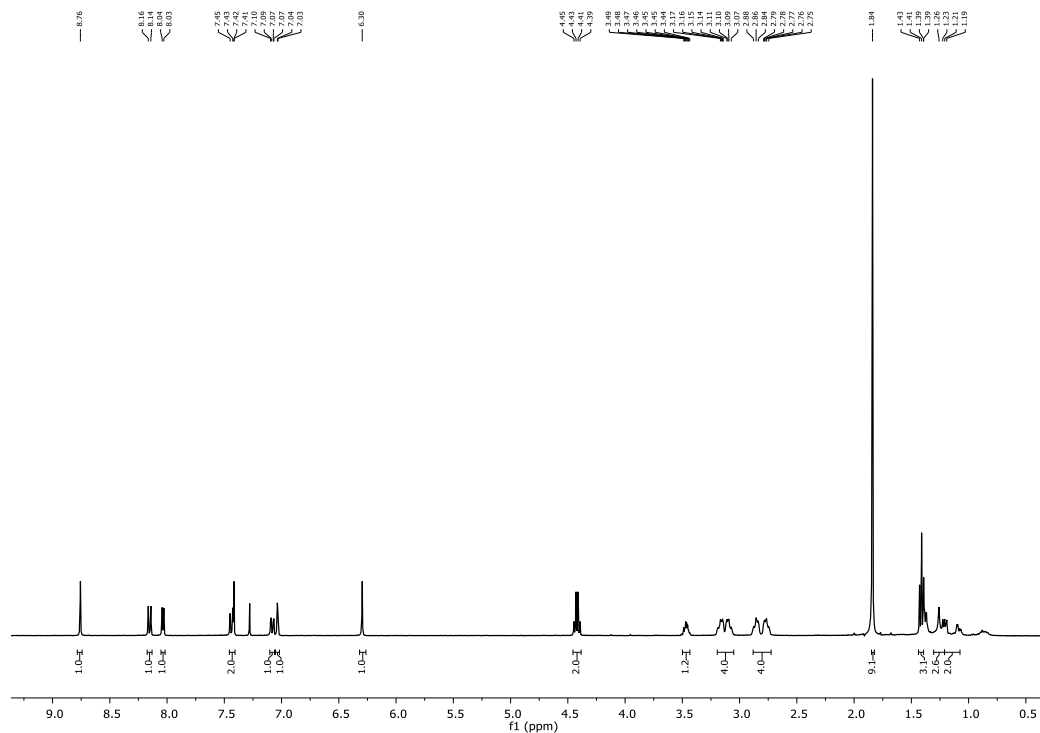


Figura 26. RMN de ^1H del híbrido fluoroquinolona-tetrazol 100d.

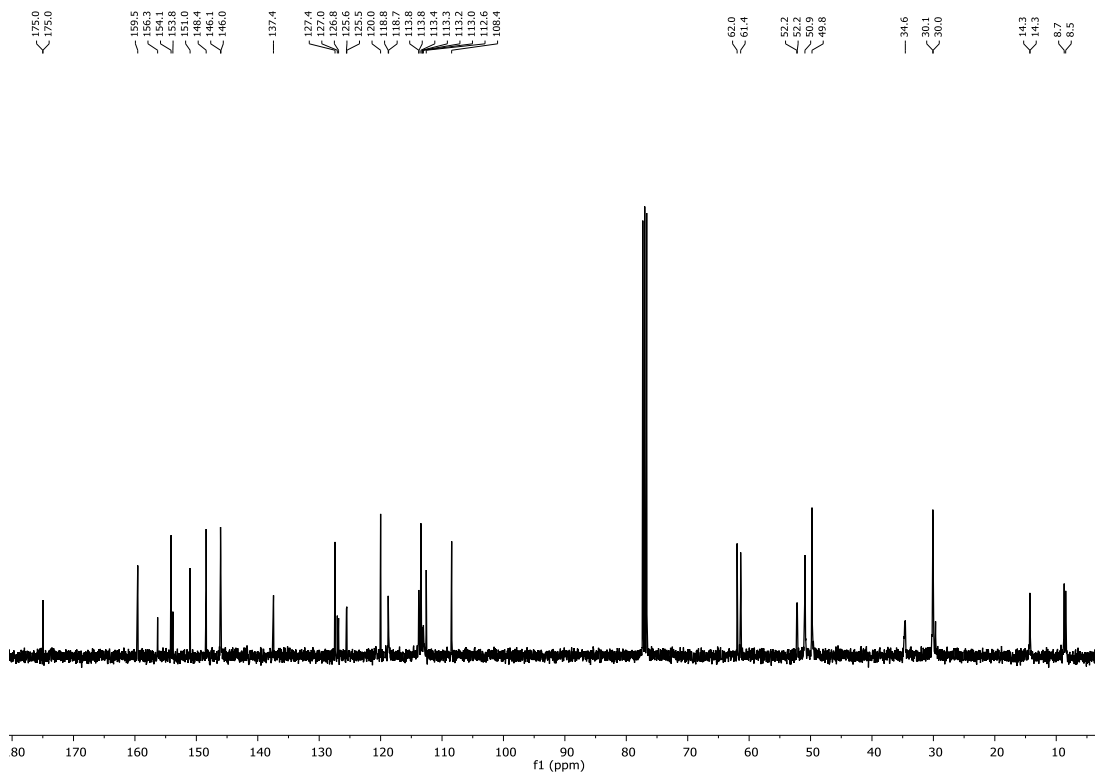
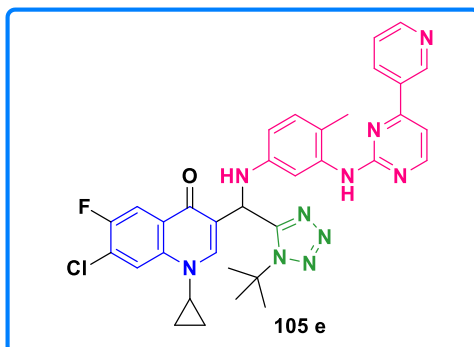


Figura 27. RMN de ^{13}C del híbrido fluoroquinolona-tetrazol 100d.

3-((1-(*ter*-butil)-1*H*-tetrazol-5-il)((4-metil-3-((4-piridin-3-il)pirimidin-2il)amino)fenil)amino)metil)-7-cloro-1-ciclopropil-6-fluoroquinolin-4(1*H*)-ona



Con base al PG-1, se utilizó el aldehído **96** (20mg, 0.0752mmol), la amina **99e** (20.87mg, 0.08mmol), *tert*butilisonitrilo **119** (8.310μL, 0.08mmol) y TMSN₃ **98** (10.99μL, 80.08mmol) para obtener el tetrazol **100e** como sólido color amarillo rendimiento (26mg, 54%). *R_f*= 0.76 (8:2 v/v AcOEt: MeOH).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 9.20 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31–8.28 (m, 2H), 8.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.43–7.40 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 4.65 (sa, 1H), 3.41–3.36 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.84 (s, 9H), 1.32–1.22 (m, 2H), 1.15–1.11 (m, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): 174.7, 162.6, 160.5, 158.8, 154.9 (d, *J* = 249.3 Hz), 155.1, 151.4, 148.5, 142.9 (d, *J* = 5.2 Hz), 138.2, 137.9, 134.4 (d, *J* = 3.7 Hz), 132.6, 131.3, 126.7 (d, *J* = 20.6 Hz), 125.7 (d, *J* = 5.8 Hz), 123.6, 118.7, 118.6 (d, *J* = 11.5 Hz), 112.6, 108.3, 108.2, 107.1 (d, *J* = 4.5 Hz), 62.1, 45.6, 30.0, 17.2, 8.5

R_f= 0.76 (AcOEt– MeOH, 8:2 v/v)

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1.-a) Kerru, N., Singh, P., Koorbanally, N., Raj, R., & Kumar, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 142, 179.
b) Shaveta, Mishra, S., & Singh, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 124, 500.
2. - Chackalamni, S.; Rotella, D.; Ward, S.E. *Cromprehensive Medicinal Chemistry III*. Third edition. Editorial Elsevier, **2017**, United Kingdom.
3. - a) Viegas, C.; Barreiro, E.J.; Manssour F.C. *Curr. Med. Chem.* **2017**, 14, 1829.
b) Bérubé, G. *Expert Opin Drug Discov.* **2016**, 11(3), 281.
- 4.- a) Reymond, J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 722. (b) Slobbe, P.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 1189. (c) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234. (d) Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1300.
- 5.- a) Zhu, J.; Wang, Q.; Wang, M. *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*. Second Edition. Editorial Wiley-VCH. **2015**, Germany. (b) Domnling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3083. (c) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*. First Edition. Editorial Wiley-VCH. **2005**, France.
- 6.- a) Nenajdenko, V. *Isocyanide Chemistry*. First Edition. Editorial Wiley-VCH. **2012**, Germany. b) Berkel, S. S. V.; Bogels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3543. (c) Domnling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.
- 7.- Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
- 8.- a) Neochoritis, G. C.; Zhao, T.; Dömling, A.; *Chem. Rev.* **2019**, 119, 1970. (b) El kaim, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron.* **2009**, 65, 2153.
- 9.- Mohammadkhani, L.; Heravi, M. M.; *Mol. Divers.* **2019**, 5, 1.
- 10.- Kerns, R. J.; Rybak, M. J.; Kaatz, G. W.; Vaka, F.; Cha, R.; Grucz, R. G.; Diwadkar, V. U.; Ward, T. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1745
- 11.- Xu, J.H.; Fan, Y.L.; Zhou, J.J. *Heterocyclic Chem.* **2018**, 55, 1854.

- 12.- a) Álvarez, H. D.; Garza, M. G.; Vázquez, L. R. *Rev. Chil. Infectol.* **2015**, 32, 5, 499-504. b) Rothlin, P.R *Medicina (B.Aires)* **1999**, 59. c) Mitscher Lester A. *Chem. Rev.*, **2005**; 105, 59.
- 13.-Chávez, V.M.; Ramírez, D.M.I.; Silva, S. J.; Cervantes C. *REB.* **2015**,34, 4-9.
- 14.- a) Emami, S.; Shafiee, A.; Foroumadi, A. *Iran. J. Pham. Res.* **2005**, 3,123-136. b) Blondeau, J. M. *Survey. Ophthal.* **2004**, 49, S73–S78. Suarfan, G.A.R.Y.; Mohammed, A.A.M. *Bioorg. Med.Chem.* **2019**, 27, 3005-3060.
- 15.-Wang, Y.; Damu, G. L. V.; Lv, J.; Geng, R.; Yang, D.; Zhou, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 5363–5366.
- 16.-Plech, T.; Kaproń, B.; Paneth, A.; Kosikowska, U.; Malm, A.; Strzelczyk, A.; Rajtar, B. *Eur J. Med. Chem.* 2015,20, 6254-6272.
- 17.-Jubie, S.; Prabitha, P.; Kumar, R. R.; Kalirajan, R.; Gayathri, R.; Sankar, S.; Elango, K. *Med. Chem. Res.* 2012, 21: 1403–1410.
18. - a) Hu, Y.; Zhang, S., Xu, Z.; Lv, Z.; Liu, M.; Feng, L. *Eur. J. Med. Chem.* 2017. b) Kant, R.; Singh, V.; Nath, G.; Kumar, S.; Agarwal, A. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, 124, 218–228.
- 19.- Dana, S.; Valissery, P.; Kumar, S.; Gurung, S.K.; Mandal, N.; Dhar, S.K.; Mukhopachyay, P. *ASC Med.Chem. Lett.*
- 20.- Dileep, K.; Polepalli, S.; Jain, N.; Buddana, S.K.; Prakasham, R.S.; Murty, M.S.R. *Mol. Divers.* **2018**, 22,83-93.
- 21.-Dax, S.L.; Pruess, D.L.; Rossman, P.L.; Wei, C.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**,3, 209-214.
- 22.-Azad, C.S.; Narula, A.K.; *RSC Adv.* **2016**, 6, 19052-19059.
- 23.-Li, B.; Cociorva, O.M.; Nomanbhoy, T.; Li, Q.; Nakamura, K.; Nomura, M.; Okada, K.; Yumoto, K.; Liyanage, M.; Zhang, M.C.; Aban, A.; Szardenings, A.K.; Kozarich, J.W.; Kohno, Y.; Shreder, K.R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1005-1008.
- 24.-Sarvary, A.; Maleki, A. *Mol Divers.* **2015**, 19, 189-212.
- 25.-Mohammadkhani, L.; Heravi, M.M. *Mol Divers.* **2019**
- 26.-Roh, J.; Vávrova, K.; Hrabálek, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6101-6118.

- 27.-May, B. C. H.; Abell, A. O. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5641-5644.
- 28.-Rajasekaran, A.; Thampi, P.P. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 273-279
- 29.-Habich D (1992) Synthesis of 3 -(5-amino-1,2, 3,4-tetrazol-1-yl)-3 -deoxythymidines. *Synthesis* 358–360.
- 30.-Waisser, K.; Adamec, J.; Kunes, J.; Kaustová, J. *Chem Pap.* **2004**, *58*, 214-219.
- 31.-Ashton, W. T.; Cantone, C. L.; Meurer, L. C.; Tolman, R. L.; Greenlee, W. J.; Patchett, A. A.; Lynch, R. J.; Schorn, T. W.; Strouse, J. F.; Siegl, K. S. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2103-2112.
- 32.-Uchidor, M.; Komptsu, M.; Morita, S.; Kanbe, T.; Yamasoki, K.; Nakagawa, K. *Chem Pharm Bull.* **1989**, *37*, 958-961.
- 33.-Ostrovskii, V.A.; Trifonov, R.E.; Popova, E.A. *Russ. Chem. Bull.* **2012**, *61*, 768-780.
- 34.-Wishart, D.S.; Feunang, Y.D.; Guo, A.C.; Lo, E.J.; Marcu, A.; Grant, J.R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; Assempour, N.; Iynkkaron, L.; Liu, Y.; Maciejewski, A.; Gale, N.; Wilson, A.; Chin, L.; Cummings, R.; Le, D.; Pon, A.; Knox, C.; Wilson, M. *Nucleic Acids Res.* 2018, *46*, D1074-D1082.
- 35.-Meunier, B. *Acc Chem Res.* 2008, *41*, 69-77. b) Morales, C.M.; Loera, D.; Contreras, C.C.; Cortes, C.J.; Chacón, L. *Synth Commun.* **2019**, *49*, 2086-2095.
- 36.-Mundra, D.C.; Patel, M.P. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 782-789.
- 37.-Subba, A.V.; Swapna, K.; Shaik, S.P.; Nayak, V.L.; Reddy, S.; Sunkari, S.; Shaik, T.B.; Bagul, C.; Kamal, A. *Bioorg Med Chem.* **2017**, *25*, 977-999.
- 38.-Shaikh, S.K.; Kamble, R.R.; Somagond, S.M.; Devarajegowda, H.C.; Dixit, S.R.; Joshi, S.D. *Eur J Med Chem.* **2017**, *128*, 258-273.
- 39.-Elavarasan, T.; Sivakumar, D.; Gopalakrishnan, M. *J. Pharm. Res.* **2018**, *12*, 749-757.
- 40.-Cano, P. A.; Islas-Jácome, A.; González-Marrero, J.; Yépez-Mulia, L.; Calzada, F.; Gámez-Montaño, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1370-1376.
- 41.-Surmiak, E.; Neochoritis, C. G.; Musielak, B.; Twarda-Clapa, A.; Kurpiewska, K.; Dubin, G.; Camacho, C.; Holak, T. A.; Dömling, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 384-407
- 42.-Cortés-García, C, J.; Islas-Jácome, A.; Rentería-Gómez, A.; Gámez-Montaño R. *Monatsh. Chem.* **2016**, *147*, 1277-1290

- 43.-Zhang, J.; Hu, Y.; Foley, C.; Wang, Y.; Musharrafieh, R.; Xu, S.; Zhang, Y.; Ma, C.; Hulme, C.; Wang, J. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 1-14.
- 44.-a) Gould, R.G.; Jacobs WA. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**; 61:2890-2895. 9. b) Lappin, G.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**; 70:3348-3350.
- 45.-Grohe, K.; Zeiler, H. J. (Bayer A. G.), DE, 3, 142, 854 A1
- 46.-a) Grohe, K.; Heitzer, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1987**; 1:29-37.b) Cecchetti, V.; Fravolini, A.; Lorenzini, M.C.; Tabarrini, O.; Terni, P.; Xin, T. *J. Med. Chem.* **1996**; 39:436-445.
- 47.-Torii, S.; Okumoto, H.; He, Xu L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*: 7175-7178
- 48.- Chen, F.; Qin, C.; Cui, Y.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11487-11491.
- 49.- Katritzky, A. R.; Cai, C.; Meher, N. K. *Synlett*, **2007**, *8*, 1204-1208.
- 50.- Hegarty, A. F.; Tynan, N. M.; Fer-gus, S. J. *Chem. Soc. Perkin Trans.* **2002**, *7*, 1328.
- 51.- LeTiran, A.; Stables, J. P.; Kohn, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2693-2708.
- 52.- Thomas, E. W. *Synthesis*. **1993**, 1993, 767-768.
- 53.- Esikov, K. A.; Morozova, S. E.; Malin, A. A.; Ostrovskii, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 1370-1373.
- 54.- Nishiyama, K.; Watanabe, A. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 455-458.
- 55.- Butler, R. N.; O'Donoghue, D. A. *J. Chem. Res. (S)* **1983**, 18.
- 56.- Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, *41*, 2110-2113.
- 57.- Najafi, P.; Modarresi, A.R. *Res. J. Chem. Env. Sci.* **2013**, *1*, 28-33.
- 58.- Ishihara, K.; Shioiri, T.; Matsugi, M. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1295-1298.
- 59.- Seelam, M.; Kammela, P.R.; Shaikh, B.; Tamminana, R.; Bogiri, S. *Chem Heterocycl Compd.* **2018**, *54*, 535-544.

- 60.- Passerini, M.; Ragni, G. *Chim. Ital.* **1931**, 61, 964.
- 61.- Kazemizadeh, A. R.; Hajaliakbari, N.; Hajian, R.; Shajari, N.; Ramazani, A. *Helv. Chim. Acta.* **2012**, 95, 594- 597.
- 62.- El Kaim, L.; Grimaud, L.; Patil, P. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1261-1263.
- 63.- a) Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 734-742. (b) Ugi, I.; Steinbruckner, C. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267-268. (c) Maleki, A.; Sarvary, A. *RSC Adv.* **2015**, 5, 60938-60955. (d) Roh, J.; Vavrova, K.; Hrabalek, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 6101-6118.
- 64.-Stern, E.; Muccioli, G. G.; Basier, B.; Hamtiaux, L.; Millet, R.; Poupaert, J.H.; Henichart, J.P.; Depreux, P.; Goossens, J.P.; Lambert, D.M. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 5471-5484.
- 65.- Neochoritis, C.G.; Zhao, T.; Dömling, A. *Chem. Rev.* **2019**, 3, 1970–2042
- 66.-a) Ivkovic, J.; Lembacher, F.C.; Breinbauer, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 10456-10460. b) Hu, Y.; Zhang, S.; Xu, Z.; Lv, S.Z.; Liu, M.; Feng, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 141, 335-345.
- 67.-Dhameja, M.; Pandey, J. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 1502-1523
- 68.- 56.-Totobenazara, J., & Burke, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2853–2859
- 69.-Leyva, E.; Monreal, E.; Hernandez, A.; Leyva, S. *Rev. Soc. Quim. Méx.* **1999**, 43, 63-68
- 70.-Morfin, K. (2018) Tesis de Licenciatura “SÍNTESIS DE PIRROLILQUINOLILFLUOROQUINOLONA DERIVADO DE CIPROFLOXACINO. EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD ANTIBACTERIANA Y RECONOCIMIENTO FRENTE A ADN.”
- 71.-Tomisic, B.Z.; Kujundzic, N.; Krajacic, B.M.; Visnjevac, A.; Kojic, P.B. *J. Mol. Struct.* **2002**, 611, 73-81
- 72.-Schroeder, N.; Lied, F.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1448-1451.
- 73.-Kolasa, T.; Gunn, E.D.; Bhatia, P.; Woods, K.M.; Grane, T.; Stewart, A.; Bouska, J.; Harris, R.; Hulkower, K.; Malo, P.; Bell, R.; Carter, G.W.; Brooks, C. D.W.J. *Med. Chem.* **2000**, 43, 690-705.

- 74.-Dickson, H.D.; Smith, S.C.; Hinkle, K.W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5597-5599.
- 75.-eveladores articulo
- 76.-Xu, Y.; Wei, Y. *Synth. Commun.* **2010**, *40*,3423–3429.
- 77.-Nystrom, R.; Brown, W.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1197-1199.
- 78.-Cha, J.S.; Chun, J.H.; Kim, J.M.; Kwon, O.O.; Kwon, S.Y.; Lee, J.C. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **1992**, *20*,4, 400-402.
- 79.-Four, P.; Guibe, F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4439-4445.
- 80.-Müller, S.; Liepold, B.; Roth, G.J.; Bestmann, H.J. *Synlett.* **1996**, *6*, 521-522.
- 81.- 72.-Maisonneuve, S.; Xie, J.; *Synlett.* **2009**, *18*, 2977-2981
- 82.- Mugnaini, C.; Nocerino, S.; Pedani, V.; Pasquini, S.; Tafi, A.; Chiaro, M.D.; Bellucci, L.; Valoti, M.; Guida, F.; Luongo, L.; Dragoni, S.; Ligresti, A.; Rosenberg, A.; Bolognini, D.; Cascio, M.G.; Pertwee, R.G.; Moaddel, R.; Maione, S.; Marzo, V.D.; Corell, F. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 920 – 934.
- 83.-a) Aguilar, C.M.M.; Loera, D.; Contreras, C.C.; Cortes, C.J.G.; Chacón, L.G. *Synth. Commun.* *49*, *16*, 2086–2095. b) Cesia, A. (2019). “Síntesis de compuestos híbridos triazol-tetrazol vía RMC Ugi-azida/pos-condensación.” c) ISRAEL, N. (2019). “Síntesis de bis-heterociclos indolizina-tetrazol RMC vía Ugi-azida/pos-condensación.”
- 84.-Neochoritis, C.G.; Zhao, T.; Dömling, A. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1970–2042.
- 85.-Chauhan, K.; Singh, P.; Kumar, V.; Shukla, P. K.; Siddiqi, M. I.; Chauhan, P. M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 442-454
86. - Gao, F.; Zhang, X.; Wang, T.; Xiao, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *165*, 59-79.
- 87.-a) Nevagi, R.; Dighe, S.N.; Dighe, S.N. *Eur. J. Med. Chem.* *2015*, *97*, 561-581. b) Khanam, H.; Shamsuzzaman. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 483-504
- 88.-Deadman, B.J.; Hopkin, M.D.; Baxendale, I.R.; Ley, S.V. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1766-1800.

- 89.-Halimehjani, A.Z.; Badali, E. RSC Adv. **2019**, *9*, 36386–36409.
- 90.- a) Gracias, V.; Gasiecki, A.F.; Djuric, S.W. Org. Lett. **2005**, *7*, 3183-3186. b) Neochoritis, C.G.; Livadiotou, D.; Tsiaras, V.; Tzitzikas, T.Z.; Samatidou, E. Tetrahedron. **2016**, *72*, 5149- 5156. c) Mathiyazhagan, A.D. ; Anilkumar, G. Org. Biomol. Chem. **2013**, *00*, 1-13.
- 91.- Kurva,, M.; Pharande,, S.G.; Quezada-Soto, A.; Gámez-Montaña, R. *Tetrahedron Lett.***2018**, *59*, 1596-1599. b) Catalán, M.A.C.; Pharande, S.G.; Soto, A.Q.; Kishore, K.G.; Renteria, A.G.; Padilla, F.V.; Gamez, R.M. ACS Omega. **2018**, *3*, 5177-5186. c) Shaaban,S.; Abdel, B.F. Mol Divers. **2016**, *20*, 233-254.
- 92.- a) Bhat, S.I. ChemistrySelect. **2020**, *5*, 8040 –8061. b) Dömling, A. Chem. Rev. **2006**, *106*, 17–89. c) Rocha, R,O.; Rodriguez, M.O.; Neto, B.A.D. ACS Omega, **2020**, *5*, 972-979.
- 93.- Abdella, A.M.; Abdelmoniem, A.M.; Abdelhamid, I.A. *J Heterocyclic Chem.* **2020**, *57*, 1465-1475. b) Costanzo, P.; Nardi, M.; Oliverio, M. **2020**, 3926-4066.