

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



---

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO

**“SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DOCKING DE COMPLEJOS 1-(ETIL/METIL)-6-  
FLUOROQUINOLONA-BORO CON MODIFICACIONES EN C-7 Y/O C-8”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

**Q.F.B. CHRISTIAN JAIRO TEJADA RODRÍGUEZ**

**DIRECTORA DE TESIS:**

DRA. SOCORRO LEYVA RAMOS

**CODIRECTOR:**

DR. HIRAM HERNÁNDEZ LÓPEZ



SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P., SEPTIEMBRE 2021



**CIEP**

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

La presente tesis se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, bajo la dirección de la Dra. Socorro Leyva Ramos y el Dr. Hiram Hernández López de la Universidad Autónoma de Zacatecas, contando con el apoyo financiero de la beca de maestría con registro CONACyT número-712595, CVU-930410.

El programa de Maestría en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), registro 520, en el nivel consolidado.



“Síntesis y evaluación docking de complejos 1-(etil/metil)-6-fluoroquinolona-boro con modificaciones en C-7 y/o C-8” por Christian Jairo Tejada Rodríguez se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO

**“SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DOCKING DE COMPLEJOS 1-(ETIL/METIL)-6-  
FLUOROQUINOLONA-BORO CON MODIFICACIONES EN C-7 Y/O C8”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

PRESENTA:

**Q.F.B. CHRISTIAN JAIRO TEJADA RODRÍGUEZ**

DIRECTORA DE TESIS:

**DRA. SOCORRO LEYVA RAMOS**

CODIRECTOR:

**DR. HIRAM HERNÁNDEZ LÓPEZ**

SINODALES:

**DRA. SOCORRO LEYVA RAMOS**

\_\_\_\_\_

**DR. HIRAM HERNÁNDEZ LÓPEZ**

\_\_\_\_\_

**DR. CÉSAR FERNANDO AZAEL**

**GÓMEZ DURÁN**

\_\_\_\_\_



SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P., SEPTIEMBRE 2021

San Luis Potosí, S.L.P.  
03 de septiembre del 2021

**Comité Académico del Posgrado en Ciencias Químicas.**

**Facultad de Ciencias Químicas, UASLP.**

**Presente.**

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por el alumno de maestría Q.F.B. Christian Jairo Tejada Rodríguez, titulada "Síntesis y evaluación docking de complejos 1-(etil/metil)-6-fluoroquinolona-boro con modificaciones en C-7 y/o C-8", ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para iniciar los trámites correspondientes para su titulación. El examen de grado tendrá lugar el próximo 14 de septiembre del presente año a las 12:00 hrs, en la sala audiovisual adjunta a la hemeroteca de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP.

**ATENTAMENTE**

Dra. Socorro Leyva Ramos  
Directora de Tesis

Dr. Hiram Hernández López  
Codirector de Tesis

Dr. César Fernando Azael Gómez Duran  
Miembro del Comité Tutelar Extendido

## DEDICATORIA

*A mi Familia, en especial a mis madres, Alicia Tejada Rodríguez y Verónica Manuela Rodríguez Sosa, por ser mi fuerza motora y pilares más fuertes.*

*A mis Amigos: Meño, Genaro y José (grillo),  
a quienes recordaré con gran aprecio.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis asesores: la Dra. Socorro Leyva Ramos y el Dr. Hiram Hernández López, por la formación, asesoramiento, así como todo el apoyo y los buenos consejos.

A la Dra Kim M. Baines de la Universidad de Western Ontario, Canadá, y a su grupo de investigación: Sarah McOnie, Taylor Cosby y Sanjog Brar, por su contribución en los análisis de resonancia magnética nuclear.

A mi compañera M.C.Q. Brenda Virginia Loera por su asesoramiento y apoyo dentro y fuera del laboratorio de síntesis, así también en la teoría y el estudio de acoplamiento molecular presentado.

A mis compañeros del laboratorio de síntesis orgánica: Karina Trujillo, Johana Aguilar, Saúl Noriega, Diego Zapata, Alberto Pedraza y Hanzel, por los conocimientos y todas las experiencias compartidas.

A todos mis profesores y compañeros del posgrado en ciencias químicas y la UASLP por contribuir en mi formación.

A mis amigos de la patineta por la motivación.

Al CONACyT por la beca otorgada.

## RESUMEN

El presente trabajo plantea una ruta eficiente para la síntesis de complejos 7-amino-8-nitro-6-fluoroquinolona boro **169** y **170** obteniendo un 71% y 66% de rendimiento respectivamente. Se empleó la metodología de Gould-Jacobs para la construcción del anillo de fluoroquinolona **48** ó **140** partiendo del etoximetilenmalonato de dietilo (EMME) **46** y las anilinas **45** ó **139**, seguido de una *N*-alquilación para formar **159**, **49**, **160** ó **161**; después, se realizó la transformación al éster de borilo **162** ó **50** para incrementar el carácter electrofílico en C-7 favoreciendo la  $S_NA$  con la *para*-metoxibencilamina, obteniendo **165** ó **166**; seguido de una desbencilación en medio ácido para producir los derivados 7-aminofluoroquinolona **167** ó **168**, que fueron sometidos a una nitración convencional mostrando selectividad hacia C-8 dando lugar a los productos **169** y **170**. Todos los intermediarios fueron caracterizados por espectroscopía de IR, UV-Vis y RMN de  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{19}F$ .

Adicionalmente, se realizó un estudio de acoplamiento molecular de una serie de híbridos fluoroquinolona-bencimidazol **171a-j** dirigidos hacia la enzima topoisomerasa II de *M. tuberculosis* y humana. En la actividad antituberculosa, los resultados mostraron una mayor energía de unión por parte de los derivados **171d** y **171i** (-23.18 y -24.36 kcal/mol) en comparación con la moxifloxacina **23** (-22.2 kcal/mol), teniendo interacciones adicionales gracias a la incorporación del anillo de imidazol. Así mismo, los derivados **171c** y **171h** mostraron la mejor energía de enlace hacia la topoisomerasa Ila humana (-5.03 y -5.07 kcal/mol), al presentar energías mayores al etopósido (-4.70 kcal/mol) y cercanas a la moxifloxacina (-5.88 kcal/mol) posicionándolos como potenciales agentes anticancerosos. Este estudio tuvo la finalidad de identificar a los mejores candidatos para su síntesis química a partir de los precursores **169** y **170** sintetizados, optimizando tiempo y recursos, incrementando así las probabilidades de éxito en futuras pruebas *in vitro* o *in vivo*.

Palabras clave: Fluoroquinolonas, bencimidazoles, híbridos, síntesis, docking

## ABSTRACT

The present work showed an efficient route for the synthesis of 7-amino-8-nitro-6-fluoroquinolone boron complexes **169** and **170** obtaining a 71% and 66% of yield respectively. The Gould-Jacobs methodology was used for the construction of the fluoroquinolone ring **48** or **140** starting from EMME **46** and the anilines **45** or **139**, followed by an N-alkylation to form **159**, **49**, **160** or **161**; then, the transformation was carried out to the boryl ester **162** or **50** to increase the electrophilic character at C-7 favoring the S<sub>N</sub>A with the *para*-methoxybenzylamine, obtaining **165** or **166**; followed, by a debenylation in an acid medium to produce the 7-aminofluoroquinolone derivatives **167** or **168**, which were subjected to a conventional nitration showing selectivity towards C-8 giving rise to products **169** and **170**. All intermediates were characterized by IR spectroscopy, UV-Vis and <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F NMR.

Additionally, a molecular docking study of a series of fluoroquinolone-benzimidazole hybrids **171a-j** targeting the *M. tuberculosis* and human topoisomerase II enzyme was performed. In the antituberculous activity, the results showed a higher binding energy by derivatives **171d** and **171i** (-23.18 and -24.36 kcal / mol) compared to moxifloxacin **23** (-22.2 kcal / mol), having additional interactions thanks to incorporation of the imidazole ring. Likewise, derivatives **171c** and **171h** showed the best binding energy towards human topoisomerase IIa (-5.03 and -5.07 kcal / mol), by presenting higher energies than etoposide **172** (-4.70 kcal / mol) and close to moxifloxacin **23** (-5.88 kcal / mol) positioning them as potential anticancer agents. The purpose of this study was to identify the best candidates for their synthesis from precursors **169** and **170** synthesized, optimizing time and resources, thus increasing the chances of success in future *in vitro* or *in vivo* tests.

Key words: Fluoroquinolones, benzimidazoles, hybrids, synthesis, docking