

Trabajo Científico

Empleo de la radiación de microondas en las reacciones de ciclación intramolecular y S_NA de la ruta sintética propuesta para la obtención de derivados de norfloxacina

Using microwave radiation in the intramolecular cyclization and S_NAr reaction of the synthetic pathway proposed for development of norfloxacin derivatives

Hiram Hernández L., Socorro Leyva R.

Centro de Investigación y Estudios de Posgrado de la Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Resumen

Se propone un método para acelerar la obtención de moléculas intermedias en la síntesis de análogos de norfloxacina empleando radiación de microondas. El ajuste adecuado de los parámetros como potencia y temperatura, permitieron la formación de la 6,7-difluoro-4-hidroxiquinolina como producto de la ciclación intramolecular a partir del 3,4-difluoroacrilato en solución con el reactivo de Eaton, alcanzando un rendimiento moderado y teniendo una reducción en el tiempo de reacción. De manera similar, la S_NA en el C-7 del anillo de la fluoroquinolona, presentó buenos rendimientos empleando de 20 a 60 minutos de reacción tanto con el complejo quinolona-boro como la quinolona ácida, utilizando diferentes aminas heterocíclicas. Proponiendo así una ruta sintética alterna con condiciones suaves de reacción para la elaboración de una amplia variedad de moléculas análogas a la norfloxacina.

Abstract

A method is proposed to speed-up the development of intermediate molecules in the synthesis of norfloxacin analogues assisted by microwave. The correct adjustment of parameters like potency and temperature, allowed to achieve the 6,7-difluoro-4-hydroxyquinoline as product of the intramolecular cyclization reaction from 3,4-difluoroacrylate in solution with Eaton's reagent, reaching moderate yields and having shorter reaction time. In similar way, S_NAr reaction over C-7 of fluoroquinolone ring presented good yields in a range of 20 to 60 minutes of reaction using the complex quinolone-boron or quinolone acid, using different heterocyclic amines. An alternative synthetic pathway with mild conditions of reaction could be used to prepare a wide range of norfloxacin analogues.

Palabras clave: reactivo de Eaton, ciclación intramolecular, complejo quinolona-boro, quinolona ácida.

Keywords: Eaton's reagent, intramolecular cyclization, quinolone-boron complex, quinolone acid.

Correspondencia

Socorro Leyva R.
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado,
Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Av. Manuel Nava No.6, Zona Universitaria
C.P. 78210. San Luis Potosí, S.L.P., México

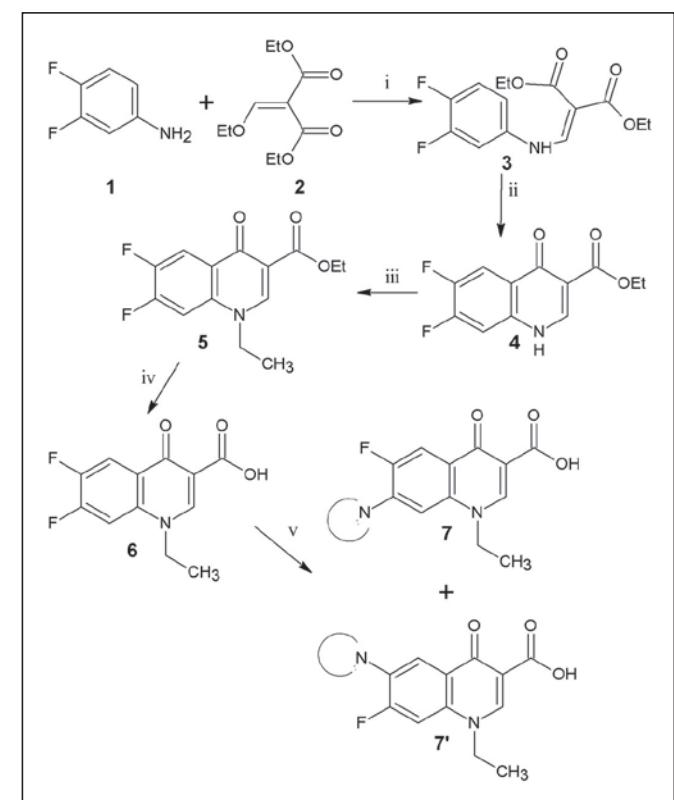
Tel: 444 826 2440 al 46 Ext. 526
Fax: 444 826 2372
e-mail: sleyva@uaslp.mx

Fecha de recepción: 19 de febrero de 2011
Fecha de recepción de modificaciones: 25 de marzo de 2011
Fecha de aceptación: 29 de abril de 2011

Introducción

La norfloxacina es un fármaco que pertenece al grupo de las fluoroquinolonas,¹ agentes antimicrobianos de amplio espectro, que han sido extensamente empleados en el tratamiento de infecciones bacterianas presentes en las distintas partes del cuerpo.² La norfloxacina, primera fluoroquinolona aceptada para el tratamiento de enfermedades en humanos,³ presenta buena actividad contra bacterias Gram (-), tolerancia farmacológica, mayor tiempo de vida media, poca interacción proteica y baja toxicidad.⁴

La síntesis para la obtención de fluoroquinolonas a partir de la anilina di o trihalogenada, desarrollada en 1939 por Gould-Jacobs,⁵ es uno de los métodos más utilizados para la síntesis de derivados de norfloxacina⁶⁻⁸ (Figura 1). A pesar de ser una síntesis con pocos pasos de reacción, tiene algunos inconvenientes en su metodología, como el uso de difeniléter a 250°C para la reacción de ciclación intramolecular a partir del 3,4-difluoroacrilato. Teniendo además, una pobre



i) 110-120°C, 2 h. ii) difeniléter 250°C, 6 h. iii) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$, K_2CO_3 , DMF, 80-90°C, 8 h. iv) $\text{NaOH}(2\text{N})/\text{HCl}(1:1)$, 110°C, 1.5 h. v) nucleófilo, piridina/DMF ó CH_3CN , 130-145°C, 8 h.

Figura 1. Método convencional para la obtención de análogos de norfloxacina.^{7,8}

regioselectividad en la sustitución nucleofílica aromática ($\text{S}_{\text{N}}\text{A}$) sobre el C-7 del anillo de la quinolona, donde se obtienen quinolonas regiosoméricas C-6 (33%) y C-7 (9%) cuando se utiliza el imidazol como nucleófilo, ó una mezcla de quinolonas mono (34% y 6%) y disustituidas (37%) con el pirazol;⁹ empleando además, altas temperaturas y tiempos prolongados de reacción.

Existe una gran cantidad de publicaciones¹⁰ donde se utiliza la secuencia mostrada en la figura 1 para preparar fluorquinolonas sustituidas. Sin embargo, dada la importancia clínica, farmacéutica y microbiológica de las fluoroquinolonas, es necesario desarrollar nuevas estrategias de síntesis suficientemente sencillas y con una eficiencia tal que pueden ser llevadas a la práctica.

En la literatura se encuentra el reactivo de Eaton como catalizador en la ciclación intramolecular,¹¹ disminuyendo drásticamente la temperatura de 250 hasta 50°C empleando 2 horas de reacción. También se adicionó BF_3 en el éster de la quinolona para obtener una mayor regioselectividad en el C-7 del anillo,^{12,13} permitiendo además la introducción de nucleófilos débiles con la obtención de buenos rendimientos. Sin embargo, las condiciones experimentales utilizadas, involucran prolongados tiempos de reacción por lo que no son completamente satisfactorias.

La radiación de microondas tiene la propiedad de transferir energía directamente a los reactantes, provocando el supercalentamiento instantáneo que promueve las transformaciones químicas en menor tiempo comparado al observado en las metodologías que involucran transferencia de calor.¹⁴ El uso de microondas como apoyo en la aceleración de reacciones químicas en la síntesis orgánica,¹⁵ permitió plantear un procedimiento alterno para preparar fluoroquinolonas en combinación con los catalizadores anteriormente descritos, logrando condiciones suaves de reacción con buenos rendimientos. La temperatura de ciclación intramolecular previamente reportada de 80 a 130°C junto con el uso de bases ($t\text{-BuOK}$, NaOEt , NaOH ó K_2CO_3) y microondas,¹⁶ así como de 175 a 225°C usando 280 W y 30 bar de presión,¹⁷ o bien, potencias de 560 a 700 W,^{18,19} se lograron reducir a 55°C y 50 W. Además, se encontraron las condiciones óptimas de reacción para la $\text{S}_{\text{N}}\text{A}$ (40°C, 15 a 50 W). En los métodos encontrados en la literatura, utilizan un microondas doméstico,²⁰ o un microondas CEM (sin especificar potencia y presión),²¹ limitando su reproducción experimental.

Material y método

Para la aplicación de microondas en las reacciones químicas se utilizó un aparato CEM Discover monomodo de microondas focalizado para síntesis, adaptado a un ambiente cerrado (presión artificial) ó abierto (presión atmosférica). Un sistema de reflujo fue colocado en el ambiente abierto para evitar la pérdida de disolventes por evaporación, favoreciendo la reacción química.

Las variables: Potencia (Watts, W), tiempo de reacción (min), temperatura (°C) y presión (PSI, libras/pulgadas²), se ajustaron de acuerdo al tipo de reacción efectuado.

Síntesis de compuestos intermediarios

6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxilato de etilo 4:

En un matraz se mezclaron 500 mg (1.66 mmoles) del 3,4-difluoroacrilato **3** con 0.96 mL (3.41 mmoles) del reactivo de Eaton (P_2O_5/CH_3SO_3H , Sigma-Aldrich) observándose una coloración amarilla clara. La mezcla de reacción se introdujo al aparato de microondas, donde se estableció 50 W de potencia con 50 PSI de presión y 55°C como temperatura máxima durante 30 minutos. Posteriormente, se agregaron 5 mL de agua destilada observándose la formación de un precipitado granular de color amarillo que fue filtrado al vacío y lavado con una mezcla de disolventes etanol-acetona (1:1) resultando un polvo crema **4** con un p.s. de 253–254°C y un rendimiento del 34 %.

Metodología general para la sustitución nucleofílica aromática en la quinolona ácida:

Se colocaron 394 μmoles de la 6,7-difluoroquinolona ácida **6** con 1.97 mmoles del heterociclo (piperazina, morfolina, 2-metilpiperazina, pirrolidina, 2-aminopirimidina, 3,5-diamino-1,2,4-triazol ó 5-aminouracilo) en 1 mL de dimetilformamida (DMF) y 1 mL de piridina. Se agitó durante 5 minutos para disolver los compuestos; posteriormente se llevó a refluo ajustando los parámetros a 150 W y 140–145°C con un tiempo de 10 a 60 minutos. Despues, se dejó reposar la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente; observándose, la formación de cristales, que fueron filtrados al vacío y lavados con un poco de etanol, resultando la quinolona-7-sustituida (**7a-g**).

Procedimiento general para la S_NA en el complejo quinolona-boro:

Se colocaron 665 μmoles del complejo **8** con 1 mmol del heterociclo correspondiente, en 3 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) y 138.83 μL (1 mmol) de trietilamina (TEA). Se agitó durante 5 minutos para disolver los compuestos y posteriormente, se llevó a refluo ajustando los parámetros de 15 a 50 W y 40°C con un tiempo de 20 a 60 minutos, observándose la formación de una emulsión de color amarillo. Se agregó 1 mL de etanol precipitando un sólido, que fue filtrado al vacío y lavado con un poco de etanol, resultando el 1-etil-7-(sustituido)-6-fluoroquinolona-3-carboxilato de difluoruro de boro (**9a-g**).

Resultados y discusión

Se estudió la preparación de fluoroquinolonas a través de compuestos intermediarios que son asistidos por catalizadores y microondas con el fin de incrementar los rendimientos, empleando tiempos cortos y condiciones de reacción suaves.

Primero se sintetizó el 3,4-difluoroacrilato **3**, por medio de una condensación entre la 3,4-difluoroanilina **1** (Sigma-Aldrich) con el etoximetilenmalonato de etilo **2** (Sigma-Aldrich), mediante una adición de Michael [1,4] catalizada por $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (Sigma-Aldrich), obteniéndose buenos rendimientos (Figura 2).

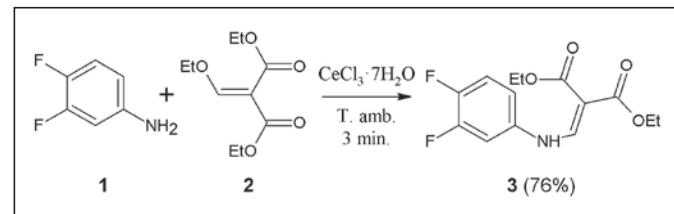
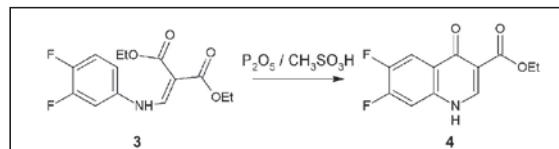


Figura 2. Formación del 3,4-difluoroacrilato **3**.

Seguido de la transformación del acrilato **3** a la hidroxiquinolina **4**, utilizando el reactivo de Eaton (P_2O_5/CH_3SO_3H) en una relación molar 1:2 (acrilato:Eaton), para efectuar la ciclación intramolecular asistida por microondas. Bajo estas condiciones, se favoreció la disolución del acrilato teniendo además una eficiente absorción de microondas, alcanzando valores altos de temperatura en cuestión de segundos (Tabla 1, experimentos 2 y 3). Sin embargo, al disminuir la potencia y aumentar los tiempos de reacción, se observó la formación de la hidroxiquinolina **4** hasta alcanzar una conversión del 34% en 30 minutos.

Tabla 1. Reacción de ciclación intramolecular del 3,4-difluoroacrilato **3** empleando microondas.



Exp.	Pot. (W)	Tiempo (min)	Temp. (°C)	P (PSI)	Rend. (%)
1	--	2 ^a	55	--	50
2	300	5	155	275	--
3	300	5	105	275	--
4	300	5	80	--	17
5	300	5	55	270	25
6	200	5	55	275	8.5
7	200	10	55	275	9.1
8	200	30	55	275	11
9	50	30	55	50	34

^a Semanas. Se utilizó la relación molar (1:2) acrilato-reactivo de Eaton.

Pero, debido a la alta polaridad propiciada por el reactivo de Eaton, solamente se requirió una radiación inicial, que fue suficiente para alcanzar la temperatura programada en cuestión de segundos (Tabla 1, experimentos 4-8), comportándose el resto del tiempo, como una reacción por conducción térmica más que por efecto de microondas. Por tanto, las condiciones óptimas son las mostradas en el experimento 9 (Tabla 1).

Después, se llevó a cabo una N -alquilación en la hidroxiquinolina **4** con yoduro de etilo, resultando el 1-etil-6,7-difluoroquinolona-3-carboxilato de etilo **5** (Figura 3). Seguido de la S_NA en el C-7 de la quinolona por la introducción de nucleófilos heterocíclicos teniéndose rendimientos de moderados a buenos, a través de dos rutas de síntesis (Figura 4). El método A, involucró la conversión del éster **5** al ácido carboxílico **6**,²² lo cual permitió efectuar una S_NA en el anillo quinolónico de manera eficiente, provocado por la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre el ácido carboxílico y el grupo cetónico vecino, ejerciendo un efecto inductivo a distancia sobre el C-7 aumentando su carácter electrofílico.²³

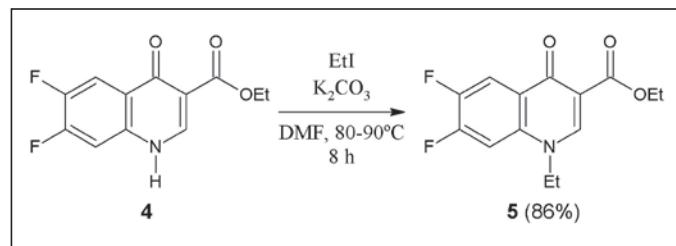
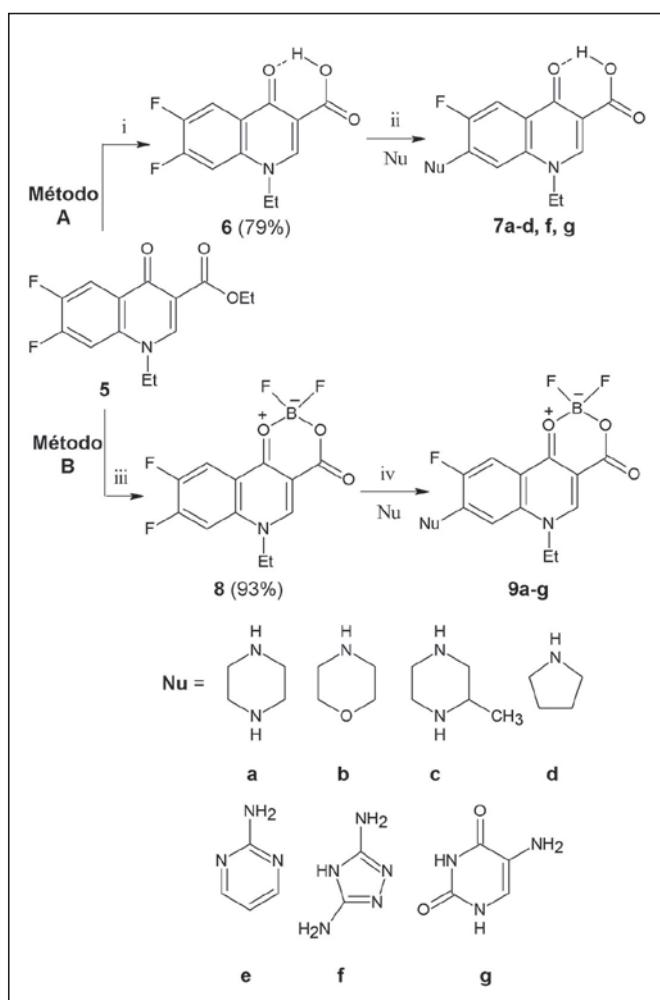


Figura 3. Preparación de la quinolona éster **5**.

En el método B, el grupo éster **5** se transformó al complejo quinolona-boro **8**,^{12,13} teniéndose un incremento en el efecto inductivo ejercido sobre el C-7 de la quinolona; causado por la interacción del par de electrones del oxígeno cetónico con el orbital vacío del boro, siendo posible realizar la S_NA a temperatura ambiente, en 24 horas.²⁴

Dado que el complejo quinolona-boro presentó una buena solubilidad en DMSO, se estudió la S_NA empleando radiación de microondas. Por esta metodología fue posible introducir tanto nucleófilos fuertes como débiles, disminuyendo drásticamente el tiempo de 24 horas a un intervalo de 20 a 60 minutos teniendo una eficiencia de reacción de moderada a buena (Tabla 2). En contraste, la aplicación de microondas en la difluoroquinolona ácida, sólo permitió la introducción de nucleófilos fuertes con rendimientos moderados, logrando reducir los tiempos de reacción de 8 horas, reportado por el método convencional, a un intervalo de 10 a 60 minutos (Tabla 2). Uno de los inconvenientes en esta última metodología, fue la pobre solubilidad que tiene la difluoroquinolona ácida en diferentes disolventes.



Método A: (i) a) $NaOH$ (2N), 110-120°C, 120 min. b) HCl (1:1). (ii) DMF/Piridina, nucleófilo (Nu), 140°C, 8 horas.^{8,25-27} Método B: (iii) difeniléter, $BF_3 \cdot OEt_2$, 200°C, 30 min. (iv) DMSO, TEA, nucleófilo (Nu), T. ambiente, 24 horas.^{12,13,24}

Figura 4. Métodos empleados para la introducción de diversos nucleófilos en el anillo de la quinolona.

Estas diferencias en reactividad, probablemente se deban a las características electrónicas propias de cada difluoroquinolona y al tipo de nucleófilo. La presencia del boro, confiere un mayor carácter iónico al anillo de la quinolona, provocando una eficiente absorción de la radiación, aumentando la posibilidad de tener un mayor número de calentamientos instantáneos que afectan la cinética del sistema.^{28,29} Mientras que la formación del puente de hidrógeno intramolecular, en la quinolona ácida, ocasiona una menor polaridad en la molécula disminuyendo la absorción de microondas resultando bajos rendimientos. Este cambio en la cinética, indicó que el complejo quinolona-boro fue más efectivo que el ácido carboxílico en el S_NA , siendo menos afectada por la naturaleza del nucleófilo.

Tabla 2. Resultados obtenidos de la reacción de S_N^A en la quinolona ácida 6 y en el complejo quinolona-boro 8 asistido por microondas.

	Nucleófilo	P (W)	t (min)	T (°C)	R (%)	R (%)		P (W)	t (min)	T (°C)	R (%)	R (%)		
Piperazina	7a	150	60	145	52	70 ^a	9a	50	60	40	86	82		
Morfolina	7b	150	30	140	34	56 ^c	9b	25	30	40	83	93		
2-metilpiperazina	7c	150	30	140	32	52 ^d	9c	15	20	40	77	74		
Pirrolidina	7d	150	20	100	40	56 ^e	9d	15	30	40	84	75		
2-aminopirimidina	7e	100	10	140	--	--	9e	15	30	40	54	69		
3,5-diamino-1,2,4-triazol	7f	100	10	140	30	--	9f	15	30	40	42	54		
5-aminouracilo	7g	100	20	140	1	--	9g	15	30	40	22	69		

P= potencia. t= tiempo. T= temperatura. R= rendimiento. Referencias= ^a8, ^b24, ^c25, ^d26, ^e27 (Método convencional).

Conclusiones

Se ha propuesto una ruta sintética para la generación de una gran variedad de análogos de norfloxacina y otros agentes fluorados con posible potencial quimioterapéutico, donde la combinación de catalizadores y microondas permitió la construcción del anillo de la quinolona y su funcionalización en el C-7 por la introducción de diferentes nucleófilos, requiriéndose tiempos cortos de reacción y condiciones experimentales suaves, logrando rendimientos de moderados a buenos.

Caracterización de los compuestos sintetizados

Instrumentos

Los puntos de fusión (p.f.) y sublimación (p.s.) se determinaron usando un aparato Fisher-Johns con control de voltaje manual. Los infrarrojos (IR) fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FTIR-1600. Para los espectros de Ultravioleta-Visible (UV-Vis) se utilizó un espectrofotómetro SHIMADZU UV-2401 PC, empleando celdas de cuarzo marca SPECTROCELL R-3010 FUV de 3.5 mL. Los espectros de RMN de ¹H se obtuvieron en un espectrofotómetro de NMR Varian 300 MHz, utilizando como disolventes, dimetilsulfóxido deuterado (CD_3SOCD_3), *N,N*-dimetilformamida deuterada [$(CD_3)_2NCOD$] y ácido acético deuterado (CD_3COOD). Los desplazamientos químicos (δ) están reportados en partes por millón (ppm). Las masas

se determinaron en un espectrómetro de masas V6 de doble enfoque, JOEL. La técnica fue de bombardeo de alta energía o por iones energéticos, los espectros están reportados en masa/carga (m/z) contra porcentaje de abundancia (%).

Caracterización

Ácido 1-etil-7-(piperazin-1-il)-6-fluoroquinolona-3-carboxílico (7a): Polvo blanco con un p.f. de 277–278°C y un rendimiento del 52%. En el IR se observaron las señales (cm⁻¹): 3200–2500 (O-H), 1699 y 1652 (C=O), 1527 y 1516 (C=C), 1454 (O-C-O), 1267 y 1204 (C-O). UV-Vis fue determinado en CH_3OH , encontrándose las bandas (nm): $\pi \rightarrow \pi^*$ (234, ácido carboxílico), (249, cetona), (281, aromático) y $n \rightarrow \pi^*$ (316, ácido carboxílico), (332, cetona). RMN de ¹H se determinó en CD_3COOD encontrándose las señales (ppm), ácido carboxílico: 8.90 (s, 1H), vinílico: 8.15 (s, 1H), aromático: 7.96 (d, $J_{HF\ ortho} = 13.1$ Hz, 1H) y 7.07 (d, $J_{HF\ meta} = 6.7$ Hz, 1H), metilénico: 4.45 (c, $J_{HH} = 6.5$ Hz, 2H), 3.75 (sa, 2H), 3.64 (sa, 2H), 3.37 (sa, 2H) y 3.31 (sa, 2H), amínico: 1.95 (q, 1H), metílico: 1.49 (t, $J_{HH} = 6.47$ Hz, 3H). En el espectro de masas se encontraron los fragmentos (m/z): 320 [$C_{16}H_{19}FN_3O_3$], 154 [$C_9H_{13}FN$], 149 [C_9H_8FN], 136 [C_8H_7FN], 107 [C_7H_9N], 89 [C_7H_5], 69 [C_5H_9], 57 [C_3H_7N], 55 [C_3H_5N], 43 [C_3H_7].

Ácido 1-etil-7-(morfolin-4-il)-6-fluoroquinolona-3-carboxílico (7b): Polvo blanco con un p.f. de 247–248°C y un rendimiento del

34%. En el IR se observaron las señales (cm^{-1}): 3000 (O-H), 1706 y 1627 (C=O), 1674 y 1443 (O-C-O), 1473 (C=C), 1253 (C-O), 1009 (C-F). UV-Vis se determinó en CH_3OH , encontrándose las bandas (nm): $\pi \rightarrow \pi^*$ (208, ácido carboxílico), (226, cetona insaturada), (280, aromático) y $n \rightarrow \pi^*$ (317, ácido carboxílico), (334, cetona). En el espectro de masas se encontraron los fragmentos (m/z): 321 [$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_4$], 307 [$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_4$], 289 [$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_3$], 176 [$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FNO}$], 154 [$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{FN}$], 136 [$\text{C}_8\text{H}_7\text{FN}$], 107 [$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$], 89 [C_7H_5], 77 [C_6H_5], 57 [$\text{C}_3\text{H}_7\text{N}$], 55 [$\text{C}_3\text{H}_5\text{N}$], 43 [C_3H_7].

Ácido 1-etil-7-(3-metil-piperazin-1-il)-6-fluoroquinolona-3-carboxílico (7c): Polvo blanco con un p.f. de 230-231°C y un rendimiento del 32%. En el IR se observaron las señales (cm^{-1}): 3300-2300 (O-H), 1701 (C=O), 1625 y 1486 (C=C), 1267 y 1205 (C-O). UV-Vis se determinó en CH_3OH , encontrándose las bandas (nm): $\pi \rightarrow \pi^*$ (211, ácido carboxílico), (234, cetona insaturada), (274, aromático), (310, ácido carboxílico) y $n \rightarrow \pi^*$ (325, cetona). En el espectro de masas se encontraron los fragmentos (m/z): 334 [$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_3\text{O}_3$], 329 [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$], 307 [$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$], 289 [$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$], 274 [$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_3\text{O}$], 176 [$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FNO}$], 154 [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FO}$], 149 [$\text{C}_9\text{H}_8\text{FN}$], 136 [$\text{C}_8\text{H}_7\text{FN}$], 107 [$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$], 89 [C_7H_5], 77 [C_6H_5], 57 [$\text{C}_3\text{H}_7\text{N}$], 55 [$\text{C}_3\text{H}_5\text{N}$], 43 [C_3H_7].

Ácido 1-etil-7-(pirrolidin-1-il)-6-fluoroquinolona-3-carboxílico (7d): Polvo blanco con un p.f. de 260-261°C y un rendimiento del 40%. En el IR se observaron las señales (cm^{-1}): 3600-2500 (O-H), 1703 y 1630 (C=O), 1579 y 1500 (O-C-O), 1559 y 1500 (C=C), 1351 (C-O), 1095 (C-F). UV-Vis se determinó en CH_3OH , encontrándose las siguientes bandas (nm): $\pi \rightarrow \pi^*$ (209, ácido carboxílico), (229, cetona), (288, aromático) y $n \rightarrow \pi^*$ (312, ácido carboxílico), (354, cetona). En el espectro de masas se encontraron los fragmentos (m/z): 305 [$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_3$], 165 [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FN}_2$], 154 [$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{FN}$], 136 [$\text{C}_8\text{H}_7\text{FN}$], 120 [$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}$], 107 [$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$], 89 [C_7H_5], 77 [C_6H_5], 65 [C_5H_5], 51 [C_4H_3], 39 [C_3H_3].

Ácido 1-etil-7-(5-amino-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il-amino)-6-fluoroquinolona-3-carboxílico (7f): Polvo blanco con un p.f. de 289-290°C y un rendimiento del 30%. En el IR se observaron las señales (cm^{-1}): 3500-2900 (O-H), 3411 (N-H), 3337 (N-H secundario), 3212 (NH sobretono), 1709 y 1626 (C=O), 1649 y 1468 (O-C-O), 1579 y 1498 (C=C). UV-Vis se determinó en CH_3OH , encontrándose las bandas (nm): $\pi \rightarrow \pi^*$ (213, ácido carboxílico), (253, cetona), (299, aromático) y $n \rightarrow \pi^*$ (325, ácido carboxílico), (338, cetona). En el espectro de masas

se encontraron los fragmentos (m/z): 333 [$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_6\text{O}_3$], 289 [$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}_6\text{O}_2$], 165 [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FN}_2$], 154 [$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{FN}$], 136 [$\text{C}_8\text{H}_7\text{FN}$], 107 [$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$], 89 [C_7H_5], 77 [C_6H_5], 63 [C_5H_3], 51 [C_4H_3], 39 [C_3H_3].

Ácido 1-etil-7-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il-amino)-6-fluoroquinolona-3-carboxílico (7g): Polvo amarillo pálido con un p.f. mayor de 400°C y un rendimiento del 1%. En el IR se observaron las señales (cm^{-1}): 3500-2500 (O-H), 1700 y 1630 (C=O), 1519 (O-C-O), 1309 y 1204 (C-O), 1477 (C-N). UV-Vis se determinó en CH_3OH , encontrándose las bandas (nm): $\pi \rightarrow \pi^*$ (207, ácido carboxílico), (232, cetona), (276, aromático) y $n \rightarrow \pi^*$ (330, ácido carboxílico y cetona). En el espectro de masas se encontraron los fragmentos (m/z): 361 [$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_4\text{O}_5$], 307 [$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_4$], 289 [$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3$], 220 [$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FN}_3$], 167 [$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FN}_2$], 154 [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FO}$], 136 [$\text{C}_9\text{H}_9\text{F}$], 120 [$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}$], 107 [$\text{C}_7\text{H}_9\text{N}$], 89 [C_7H_5], 77 [C_6H_5], 63 [C_5H_3], 39 [C_3H_3], 27 [C_2H_3].

1-etil-7-(piperazin-1-il)-6-fluoroquinolona-3-carboxilato de difluoruro de boro (9a): Polvo amarillo canario con un p.f. de 268-269°C y un rendimiento del 86%. RMN de ^1H se determinó en $(\text{CD}_3)_2\text{NCOD}$ encontrándose las señales (ppm), vinílico: 9.62 (s, 1H), aromático: 8.27 (d, $J_{\text{HF orto}} = 13.9$ Hz, 1H) y 7.70 (d, $J_{\text{HF meta}} = 7.3$ Hz, 1H), metilénico: 3.64 (dd, $J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, 4H), 3.15 (dd, $J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, 4H) y 5.20 (c, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2H), amínico: 3.48 (br s, 1H), metílico: 1.83 (t, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 3H).

1-etil-7-(morfolin-4-il)-6-fluoroquinolona-3-carboxilato de difluoruro de boro (9b): Polvo crema con un p.f. de 269-270°C y un rendimiento del 83%. RMN de ^1H se determinó en $(\text{CD}_3)_2\text{NCOD}$ encontrándose las señales (ppm), vinílico: 9.62 (s, 1H), aromático: 8.31 (d, $J_{\text{HF orto}} = 14.1$ Hz, 1H) y 7.76 (d, $J_{\text{HF meta}} = 7.3$ Hz, 1H), metilénico: 5.21 (c, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, 4H) y 3.72 (t, $J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, 4H), metílico: 1.83 (t, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 3H).

1-etil-7-(3-metil-piperazin-1-il)-6-fluoroquinolona-3-carboxilato de difluoruro de boro (9c): Polvo amarillo con un p.f. de 286-287°C y un rendimiento del 77%. RMN de ^1H se determinó en $(\text{CD}_3)_2\text{NCOD}$ encontrándose las señales (ppm), vinílico: 9.58 (s, 1H), aromático: 8.27 (d, $J_{\text{HF orto}} = 14.0$ Hz, 1H) y 7.07 (d, $J_{\text{HF meta}} = 7.3$ Hz, 1H), metilénico: 5.20 (c, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 4H) y 3.22 (td, $J_{\text{HH}, \text{HNH}} = 11.0$, 1.6 Hz, 2H), amínico y metínico: 3.13 (m, 2H), metílico: 1.82 (t, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 3H) y 1.25 (d, $J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3H).

1-etil-7-(pirrolidin-1-il)-6-fluoroquinolona-3-carboxilato de difluoruro de boro (**9d**): Polvo amarillo canario con un p.f. de 285-286°C y un rendimiento del 84%. La RMN de ^1H se determinó en $(\text{CD}_3)_2\text{NCOD}$ encontrándose las señales (ppm), vinílico: 9.44 (s, 1H), aromático: 8.15 (d, $J_{\text{HF}\text{ otro}} = 10.2$ Hz, 1H) y 7.15 (d, $J_{\text{HH}\text{ meta}} = 7.3$ Hz, 1H), metilénico: 5.09 (c, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2H, metilénico), 3.94 (m, $J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, 4H) y 2.22 (m, $J_{\text{HH}} = 3.7$ Hz, 4H), metílico: 1.80 (t, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 3H).

1-etil-7-(pirimidin-2-il-amino)-6-fluoroquinolona-3-carboxilato de difluoruro de boro (**9e**): Polvo café con un p.f. de 336-338°C y un rendimiento del 54%. RMN de ^1H se determinó en $(\text{CD}_3)_2\text{NCOD}$ encontrándose las señales (ppm), vinílico: 9.88 (s, 1H), aromático: 9.00 (dd, $J_{\text{HH}\text{ orto,meta}} = 12.5, 6.6$ Hz, 3H) y 8.76 (dd, $J_{\text{HF}\text{ orto,meta}} = 10.2, 8.0$ Hz, 2H), amínico: 8.18 (br s, 1H), metilénico: 5.27 (c, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2H), metílico: 1.84 (t, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 1H).

1-etil-7-(5-amino-1*H*-[1,2,4]-triazol-3-il-amino)-6-fluoroquinolona-3-carboxilato de difluoruro de boro (**9f**): Agujas finas rectangulares de color naranja sin presentar p.f. hasta los 400°C y un rendimiento del 42%. RMN de ^1H se determinó en $(\text{CD}_3)_2\text{NCOD}$ encontrándose las señales (ppm), vinílico: 9.86 (s, 1H), aromático: 8.80 (d, $J_{\text{HF}\text{ orto}} = 10.2$ Hz, 1H) y 8.59 (d, $J_{\text{HF}\text{ meta}} = 6.6$ Hz, 1H), amínico: 8.18 (s, 1H), 6.99 (s, 2H) y 5.67 (s, 1H), metilénico: 5.31 (c, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2H), metílico: 1.87 (t, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 3H).

1-etil-7-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-il-amino)-6-fluoroquinolona-3-carboxilato de difluoruro de boro (**9g**): Polvo café claro sin presentar p.f. hasta los 400°C y un rendimiento del 22%. RMN de ^1H se determinó en $(\text{CD}_3)_2\text{NCOD}$ encontrándose las señales (ppm), amínico: 9.53 (s, 1H), 9.48 (s, 1H) y 6.83 (s, 1H), vinílico: 9.36 (s, 1H) y 5.07 (d, $J_{\text{HNH}} = 6.6$ Hz, 1H), aromático: 8.48 (d, $J_{\text{HF}\text{ orto}} = 10.2$ Hz, 1H) y 7.63 (d, $J_{\text{HF}\text{ meta}} = 8.0$ Hz, 1H), metilénico: 4.94 (c, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H), metílico: 1.71 (t, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3H).

Nota: Debido a que las quinolonas ácidas sintetizadas tuvieron una pobre solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos, no fue posible determinar los espectros de RMN de ^1H . Por otro lado, los compuestos obtenidos con el complejo quinolona-boro ya se encuentran descritos en la literatura,²⁴ por lo que sólo se reporta las señales de RMN de ^1H .

Agradecimientos

A la Dra. Catalina María Pérez Berúmen de la Universidad Autónoma de Coahuila, por facilitar el aparato de microondas. Al CONACYT y a la UASLP, por los apoyos económicos correspondientes a los proyectos SEP-CONACYT-82585 y C10-FRC-07-35.36, así como a la beca otorgada por Conacyt No. 206747.

Referencias

- Ball P. 2000. Quinolone generations: natural history or natural selection? *J Antimicrob Chem.* 46 (suppl. 3):17-24.
- Alós JL. Quinolonas. *Enfer Infec Microbiol Clin.* 2009; 27(5):261-267.
- Li J, Zhao C, Chao J. Investigation on the inclusion behavior of norfloxacin with 2-methyl- β -cyclodextrin. *J Incl Phen Macrocycl Chem.* 2008;62(3-4):325-331.
- a) Corrado ML, Cherubin CE, Shulman M. The comparative activity of norfloxacin with other anti-microbial agents against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chem.* 1983; 11(4):369-376. b) Adhami ZN, Wise R, Weston D, Crump B. The pharmacokinetics and tissue penetration of norfloxacin. *J Antimicrob Chem.* 1984;13 (1):87-92.
- Gould RG, Jacobs WA. The synthesis of certain substituted quinolines and 5,6-benzoquinolines. *J Am Chem Soc.* 1939; 61 (10):2890-2895.
- Leyva E, Monreal E, Hernández A. Synthesis of fluoro-4-hydroxyquinoline-3-carboxilic acids by the Gould-Jacobs reaction. *J Fluorine Chem.* 1999; 94 (1):7-10.
- Shindikar AV, Viswanathan CL. Novel fluoroquinolones: Design, synthesis, and in vivo activity in mice against *Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv* *Bioorg Med Chem Let.* 2005; 15(7):1803-1806.
- Leyva S. Síntesis y actividad biológica de nuevos derivados de norfloxacina y lomefloxacina. Tesis de Doctorado, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, México; 2007.
- Boteva AA, Krasnykh OP. The methods of synthesis, modification, and biological activity of 4-quinolones. *Chem Heterocycl Comp.* 2009; 45 (7):757-785.
- a) Kuo S-C, Lee H-Z, Juang JP, Lin Y-T, Wu T-S, Chang J-J, Lednicer D, Paull KD, Lin C M, Hamel E, Lee K-H. Synthesis and cytotoxicity of 1,6,7,8 - substituted 2 - (4'- substituted phenyl) - 4 - quinolones and related compounds: identification as antimitotic agents interacting with tubulin. *J Med Chem.* 36 (9):1146-1156. b) Stern E, Millet R, Depreux P, Hénichart JP. A versatile and efficient synthesis of 3-aryl-1,4-dihydroquinolin-4-ones. *Tetrahedron Lett.* 2004; 45 (50):9257-9259. c) Kurata H, Suzuki S, Ohhata Y, Ikeda T, Hasegawa T, Kitayama K, Inaba T, Kono K, Kohama T. A novel class of apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitors: the amphiphilic 4-oxo-1-phenyl-1,4-dihydroquinoline derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004; 14 (5):1183-1186. d) Zaho J-L, Chen Y-L, Chang F-S, Tzeng C-C. Synthesis and cytotoxic evaluation of certain 4-anilino-2-phenylquinoline derivatives. *Eur J Med Chem.* 2005; 40 (8):792-797. e) Dorow RL, Herrinton PM, Hohler RA, Maloney MT, Mauragis MA, McGhee WE, Moeslein JA, Strohbach JW, Velej MF. Development of an efficient synthesis of the pyrroloquinolone PHA-529311. *Org Proc Res Dev.* 2006; 10 (3):493-499. f) Hsu M-H, Chen C-J, Kuo S-C, Chung J-G, Lai Y-Y, Teng C-M, Pan S-L, Huang L-H. 2-(3-fluorophenyl)-6-metoxyl-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (YJC-1) induces mitotic phase arrest in A549 cells. *Eur J Pharm.* 2007; 559 (1):14-20.

11. Zewge D, Chen C-Y, Deer C, Dormer PG, Hughes DL. A mild and efficient synthesis of 4-quinolones and quinolone heterocycles. *J Org Chem*. 2007; 72 (11):4276-4279.
12. Anquetin G, Rouquayrol M, Mahmoudi N, Santillana-Hayat M, Gozalbes R, Greiner J, Farhati K, Derouin F, Guedj R, Vierling P. Synthesis of new fluoroquinolones and evaluation of their activity on *Toxoplasma gondii* and *Plasmodium spp*. *Bioorg Med Chem Lett*. 2004; 14 (11):2773-2776.
13. Srivastava BV, Solanki M, Mishra B, Soni R, Jayadev S, Valani D, Jain M, Patel PR. Synthesis and antibacterial activity of 4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridine quinolones. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007; 17(7):1924-1929.
14. Lorentzen EML, Kingston HMS. Comparison of microwave-assisted and convencional leaching using EPA method 3050B. *Anal Chem*. 1996; 68 (24):4316-4320.
15. Nüchter M, Ondruschka B, Bonrath W, Gum A. Microwave assisted synthesis—a critical technology overview. *Green Chem*. 2004; 6 (3):128-141.
16. Ding D, Li X, Wang X, Du Y, Shen J. Microwave-assisted rapid and straightforward synthesis of 2-aryl-4-quinolones from acylated 2'-aminoacetophenones. *Tetrahedron Lett*. 2006; 47 (39):6997-6999.
17. Cao X, You Q-D, Li Z-Y, Yang Y, Wang X-J. Microwave-assisted synthesis of substituted 4-quinolone derivatives. *Synthetic Commun*. 2009; 39(24):4375-4383.
18. Kidwai M, Misra P, Dave B, Bhushan KR, Saxena RK, Singh M. Microwave activated solid support synthesis of new antibacterial quinolones. *Monatsh Chem*. 2000; 131 (11):1207-1212.
19. Pednekar S, Pandey AK. Microwave-assisted synthesis of quinolone derivatives and related compounds. *J Heterocyclic Chem*, 2010; 47 (5):1104-1108.
20. Reddy PG, Baskaran S. Microwave-assisted amination of quinolone carboxylic acids: an expeditious synthesis of fluoroquinolone antibacterials. *Tetrahedron Lett*. 2001; 38 (17):6775-6777.
21. Hayes BL. Synthetic applications. En: *Microwave synthesis: chemistry at the speed of light*. 1a. ed. CEM publishing, North Carolina, 2002, pp. 114-115.
22. Ledoussal B, Bouzard D, Coroneos E. Potent non-6-fluoro-substituted quinolone antibacterials: Synthesis and biological activity. *J Med Chem*. 1992; 35 (1):198-200.
23. Singh R, Fathi-Afshar R, Thomas G, Singh MP, Higashitani F, Hyodob A, Unemi N, Micetich RG. Synthesis and antibacterial activity of 7-hydrazinoquinolones. *Eur J Med Chem*. 1998; 33 (9):697-703.
24. Leyva S, Hernández H. Synthesis of norfloxacin analogues catalyzed by Lewis and Brönsted acids: An alternative pathway. *J Fluorine Chem*. 2010; 131 (10):982-988.
25. Chu DTW, Fernandes PB, Claiborne AK, Pihuleac E, Nordeen CW, Maleczka RE, Pernet, AG. Synthesis and structure-activity relationships of novel arylfluoroquinolone antibacterial agents. *J Med Chem*. 1985; 28 (11):1558-1564.
26. Miyamoto T, Matsumoto J, Chiba K, Egawa H, Shibamori K, Minamida A, Nishimura Y, Okada H, Kataoka M, Fujita M, Hirose T, Nakano J. Pyridonecarboxylic acids as antibacterial agents. Part 14. Synthesis and structure-activity relationships of 5-substituted 6,8-difluoroquinolones including sparfloxacin, a new quinolone antibacterial agent with improved potency. *J Med Chem*. 1990; 33 (6):1645-1656.
27. Domagala JM, Hagen SE, Heifetz CL, Hutt MP, Mich TF, Sanchez JP, Trehan AK. 7-substituted 5-amino-1-cyclopropyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids: synthesis and biological activity of a new class of quinolone antibacterials. *J Med Chem*. 1988; 31 (3):503-506.
28. Mingos DMP, Baghurst DR. Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry. *Chem Soc Rev*. 1991;20 (1):1-47.
29. Luopy A, Perreus L, Liagre M, Burle K, Moneuse M. Reactivity and selectivity under microwaves in organic chemistry. Relation with medium affects and reaction mechanisms. *Pure Appl Chem*. 2001;73 (1):161-166.