

TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

SECRETARIA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



**CENTRO DE GRADUADOS E INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE TIJUANA**

TESIS

**“SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE LINEZÓLIDA AMINOALQUILADOS CON
ACTIVIDAD BIOLÓGICA POTENCIAL”**

PRESENTA

ING. ADILENE ZARAHÍ LÓPEZ ARREDONDO

Para obtener el grado de

Maestra en Ciencias en Química

DIRECTOR

Dr. Adrián Ochoa Terán

CODIRECTOR

Dr. Julio Montes Ávila

Tijuana, Baja California, México.

Abril del 2024

Carta de liberación de tesis



Instituto Tecnológico de Tijuana

Tijuana, Baja California, 20/marzo/2024

Oficio No. 105/CG/2024

Asunto: Se autoriza impresión de trabajo de tesis

GUADALUPE HERNÁNDEZ ESCOBEDO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
PRESENTE

Los que suscriben tienen a bien informar que el manuscrito de tesis titulado “Síntesis de análogos de linezólida aminoalquilados con actividad biológica potencial”, presentado por la C. Adilene Zarahi López Arredondo, (con número de control M22210028), cumple con los requisitos de calidad y formato para tesis de Maestría en Ciencias en Química. Por consiguiente, se aprueba y autoriza al interesado para que proceda a la impresión del mismo.

ATENTAMENTE


DR. ADRIÁN OCHOA TERÁN
Presidente


DRA. NORMA AIDE CORTEZ LEMUS
Secretario del Jurado


DR. IGNACIO ALFREDO RIVERO ESPEJEL
Vocal del Jurado

C.p. Oficina de Titulación
C.p. Expediente



Calzada del Tecnológico 12950 esquina Castillo de Chapultepec y calle Cuauhtemotzin,
Fracc. Tomás Aquino C.P.22414 Tijuana, Baja California. Tel. 01 (664) 6078400
dir_tijuana@tecnm.mx | tecnm.mx | tijuana.tecnm.mx



Carta de autorización de impresión emitida por la (DEPI)



EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



TECNOLÓGICO
NACIONAL DE MÉXICO

Instituto Tecnológico de Tijuana

Tijuana, Baja California, 11/abril/2024

Oficio No. 059/DEPI/2024

Asunto: Autorización de Impresión de Tesis

MARÍA MAGDALENA SERRANO ORTEGA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE SERVICIOS ESCOLARES
PRESENTE

En lo referente al trabajo de tesis, "Síntesis de análogos de linezólida aminoalquilados con actividad biológica potencial". Presentado por C. **Adilene Zarahi López Arredondo**, alumna de la Maestría en Ciencias en Química con número de control **M22210028**; informo a usted que a solicitud del comité de tutorial, tengo a bien **Autorizar la Impresión de Tesis**, atendiendo las disposiciones de los Lineamientos para la Operación de Estudios de Posgrado del Tecnológico Nacional de México.

Sin más por el momento le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Excelencia en Educación Tecnológica
Por una Juventud Integrada al Desarrollo de México



GUADALUPE HERNÁNDEZ ESCOBEDO
JEFE DE DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

ccp. Archivo
GHE/lap



Calzada del Tecnológico 12950 esquina Castillo de Chapultepec y calle Cuauhtemotzin,
Fracc. Tomás Aquino C.P.22414 Tijuana, Baja California. Tel. 01 (664) 6078400
dir_tijuana@tecnm.mx | tecnm.mx | tijuana.tecnm.mx



2024
Felipe Carrillo
PUERTO
PRESIDENTE DEL GOBIERNO
CONSTITUCIONAL Y FEDERAL
2do. MANDATO

Carta de cesión de derechos

**EDUCACIÓN**
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

**TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO**

Instituto Tecnológico de Tijuana

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE TIJUANA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

En la ciudad de Tijuana B. C. el 9 de abril del 2024, la C. Adilene Zarahi López Arredondo, alumna del programa de Maestría en Ciencias en Química con número de control M22210028, manifiesta que es la autora intelectual del presente trabajo de tesis bajo la dirección de del Dr. Adrián Ochoa Terán y ceden los derechos del trabajo titulado "Síntesis de análogos de linezólida aminoalquilados con actividad biológica potencial" al Tecnológico Nacional de México /Instituto Tecnológico de Tijuana para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, figuras, gráficos o datos del trabajo sin el permiso expreso del director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección de correo electrónico adrian.ochoa@tectijuana.edu.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y cita la fuente del mismo.


Adilene Zarahi López Arredondo



Calzada del Tecnológico 12950 esquina Castillo de Chapultepec y calle Cuahtemotzin,
Fracc. Tomás Aquino C P 22414 Tijuana, Baja California Tel 01 (664) 6078400
dir_tijuana@tecnm.mx | tecnm.mx | tijuana.tecnm.mx

**2024**
Felipe Carrillo
PUERTO
GOBIERNO DEL ESTADO DE BAJA CALIFORNIA

Dedicatorias

Este trabajo está dedicado a mis padres Joel y Constanza por inculcarme buenos valores, enseñarme a trabajar y ser independiente, además, ser mi más grande apoyo y siempre estar ahí en cada paso que doy, sin ellos este logro no hubiera podido ser posible.

Agradezco a mis hermanos Jorge, Karla, Enrique y Víctor que siempre han sido un ejemplo de calidad humana y buenos valores. A mis tíos Karla, Cástulo, Ismael.

A mis compañeros por brindarme su amistad y consejos durante esta etapa.

A mis maestros especialmente al doctor Adrián Ochoa Terán por ser una guía, un ejemplo y un gran apoyo en este camino.

Reconocimientos institucionales

Un reconocimiento al tecnológico nacional de México/Instituto tecnológico de Tijuana, al centro de graduados e investigación en química y a Conahcyt por la beca otorgada.



**TECNOLÓGICO
NACIONAL DE MÉXICO**



LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
Ac ₂ O	Anhídrido acético
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ACN	Acetonitrilo
ATCC	Colección americana de cultivos
PTC	Peptidil transferasa
ATC	Aminoacil transferasa
CMI	Concentración mínima inhibitoria
DCM	Diclorometano
DMF	Dimetilformamida
d	Doblete
dd	Doble de dobles
EM	espectrometría de masas
EM-IE	Espectrometría de masas por impacto electrónico
FTIR	Espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier
FDA	Administración de alimento y medicamentos
F-moc	9-Fluorenilmetoxcarbonilo
g	Gramo
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta eficacia
Hz	Hertzios
h	Hora
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
MWCNT	Nanotubos de carbono de pared múltiple
IAH	Infecciones adquiridas en hospitales
INB	Infecciones nosocomiales bacterianas
MWCNT	Nanotubos de carbono de pared múltiple

MeOH	Metanol
MsCl	Cloruro de mesilo
MHz	Mega Hertzios
min	Minutos
mmol	Milimol
mL	Mililitros
mg	Miligramo
µg	Microgramo
OMS	Organización mundial de la salud
q	Quintuplete
Pd/C	Paladio sobre carbono
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
SN ₂	Sustitución nucleofílica bimolecular
SAVR	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la vancomicina
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina
THF	Tetrahidrofurano
TEA	Trietilamina
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Tetra metil silano
t	tripleto
TMS	Tetrametilsilano
uma	Unidad de masa atómica
UFC	Unidades formadoras de colonias

CONTENIDO

Carta de liberación de tesis	ii
Carta de autorización de impresión emitida por la (DEPI)	iii
Carta de cesión de derechos	iv
Dedicatorias	v
Reconocimientos institucionales	vi
LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS	vii
LISTA DE FIGURAS	xiv
LISTA DE TABLAS	xiv
LISTA DE ESQUEMAS	14
I. INTRODUCCIÓN	15
1.1. Enfermedades infecciosas	15
1.2. Antibióticos y los mecanismos de resistencia bacteriana	16
1.3. Oxazolidinonas	17
1.4. Mecanismo de acción	19
II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	22
2.1. Justificación	22
2.2. Objetivos	22
2.2.1. Objetivo general	22
2.2.2. Objetivos específicos	22
III. ANTECEDENTES	23
3.1. Síntesis de linezólida	23

3.2.	Análogos de linezólida reportados en la literatura	24
IV.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
4.1.	Síntesis y caracterización de 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)morfolina (5)	36
4.2.	Síntesis y caracterización de 3-fluoro-4-morfolinanilina compuesto (6)	39
4.3.	Síntesis de (3-fluoro-4-morfolinifenil)-butilcarbamato (7)	43
4.4.	Síntesis y caracterización de (R)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-5-(hidroximetil)oxazolidin-2-ona (8)	48
4.5.	Síntesis y caracterización de (R)-[N-3-(3-fluoro-4-morfolinilfenil)-2-oxo-5-oxazolidinil] metanosulfonato de metilo (9)	52
4.6.	Síntesis y caracterización de [N-3-(3-fluoro-4-morfolinilfenil)]-5-azidometil-oxazolidin-2-ona (10)	55
4.7.	Síntesis y caracterización de (R)-[N-3-(3-Fluoro-4-morfolinilfenil)-5-aminometiloxazolidin-2-ona] (11)	57
4.8.	Síntesis de los análogos aminoalquilados protegidos 13a y 13b	61
V.	PARTE EXPERIMENTAL	67
5.1.	Generalidades	67
5.2.	Reactivos y solventes	67
5.3.	Técnicas analíticas	67
5.4.	Síntesis de 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)morfolina (5)	68
5.5.	Síntesis de 3-fluoro-4-morfolinanilina (6)	68
5.6.	Síntesis de (3-fluoro-4-morfolinifenil)-butilcarbamato (7)	69
5.7.	Síntesis de 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-5-(hidroximetil)oxazolidin-2-ona (8)	69
5.8.	Síntesis de (R)-[N-3-(3-fluoro-4-morfolinilfenil)-2-oxo-5-oxazolidinil] metanosulfonato de metilo (9)	69
5.9.	Síntesis de [N-3-(3-fluoro-4-morfolinilfenil)]-5-azidometil-oxazolidin-2-ona compuesto (10)	70
5.10.	(R)-[N-3-(3-fluoro-4-morfolinilfenil)-5-aminometiloxazolidin-2-ona] (11)	72

5.11. Síntesis del bromuro de acilo (12)	72
5.12. Síntesis de los análogos aminoalquilados (13a y 13b)	73

VI. CONCLUSIONES	74
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
VIII. ANEXOS	78

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estructura química de la linezólida y relación con su actividad.	18
Figura 2.	Difracción de rayos X de linezólida y su interacción en el sitio receptor.	19
Figura 3.	Subunidad ribosomal 50S y 30S.	20
Figura 4.	Estructura general de nanotubos conjugados con moléculas aminoalquil linezólida.	21
Figura 5.	Ruta de síntesis de linezólida. (A) TEA, AcOEt (B) H ₂ , Pd/C, MeOH (C) ClCO ₂ Et, TEA, THF (D) n-BuLi, THF -78 °C, (R)-butirato de glicidilo, (E) MsCl, DCM, Cl ₂ , (F) NaN ₃ , DMF, 75 °C, (G) Pd/C, H ₂ .	22
Figura 6.	Análogos de linezólida 1a y 1b.	24
Figura 7.	Análogos de linezólida 1c y 1f.	25
Figura 8.	Análogos de linezólida 2a y 2b.	25
Figura 9.	Análogos de linezólida 3a , 3b , 3d , 3e y 3f .	25
Figura 10.	Molécula amino-linezólida a la cual se anclan los residuos R.	27
Figura 11.	Acoplamiento molecular de linezólida y el análogo 4a con la subunidad ribosomal 50s de <i>Staphylococcus aureus</i> .	28
Figura 12.	Derivado catiónico de amino-linezólida 5a.	29
Figura 13.	Conjugados de nanotubos de carbono de pared múltiple MWCNT-linezólida.	30
Figura 14.	coplamiento molecular de linezólida (verde) y al análogo 4d-H ⁺ (amarillo) en el PTC de <i>E. coli</i> .	33
Figura 15.	Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 5 obtenido en CDCl ₃ .	37
Figura 16.	Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 5 obtenido en CDCl ₃ .	38

Figura 17.	Espectro de masas del compuesto 5.	39
Figura 18.	Espectro de RMN- ¹ H del compuesto 6 obtenido en CDCl ₃ .	40
Figura 19.	Espectro de RMN- ¹³ C del compuesto 6 obtenido en CDCl ₃ .	41
Figura 20.	Espectro de masas del compuesto 6.	43
Figura 21.	Estructura química del compuesto 7.	43
Figura 22.	Espectro RMN- ¹ H del compuesto 7 obtenido en CDCl ₃ .	45
Figura 23.	Espectro RMN- ¹³ C del compuesto 7 obtenido en CDCl ₃ .	46
Figura 24.	Espectro de masas del compuesto 7.	47
Figura 25.	Difracción de rayos X del compuesto 7.	48
Figura 26.	Estructura del compuesto 8.	48
Figura 27.	Espectro RMN- ¹ H del compuesto 8 obtenido en CDCl ₃ .	50
Figura 28.	Espectro RMN- ¹³ C del compuesto 8 obtenido en CDCl ₃ .	51
Figura 29.	Espectro de masas del compuesto 8.	52
Figura 30.	Espectro RMN- ¹ H del compuesto 9 obtenido en CDCl ₃ .	54
Figura 31.	Espectro RMN- ¹³ C del compuesto 9 obtenido en CDCl ₃ .	55
Figura 32.	Espectro RMN- ¹ H del compuesto 10 obtenido en CDCl ₃ .	57
Figura 33.	Espectro RMN- ¹³ C del compuesto 10 obtenido en CDCl ₃ .	58
Figura 34.	Espectro RMN- ¹ H del compuesto 11 obtenido en CDCl ₃ .	60
Figura 35.	Espectro RMN- ¹³ C del compuesto 11 obtenido en CDCl ₃ .	61
Figura 36.	Espectro RMN- ¹ H del análogo 13a obtenido en CDCl ₃ .	63
Figura 37.	Espectro RMN- ¹³ C del análogo 13a obtenido el CDCl ₃ .	64
Figura 38.	Espectro RMN- ¹ H del análogo 13b obtenido el CDCl ₃ .	65
Figura 39.	Espectro RMN- ¹³ C del análogo 13b obtenido el CDCl ₃ .	66

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Valores de CMI de linezólida y análogos de linezólida frente <i>S. aureus</i> ATCC 29213.	26
Tabla 2.	Valores CMI de los compuestos aminoalquilados 4a a 4c.	27
Tabla 3.	Datos CMI del análogo 5a frente a bacterias sensibles a los medicamentos.	29
Tabla 4.	Valores CMI obtenidos mediante microdilución en caldo frente a 1= <i>Streptococcus</i> , 5 = <i>Staphylococcus aureus</i> , 9 = <i>Escherichia coli</i> , 13 = <i>Salmonella typhi</i> , 29212 = <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC, 25922 = <i>Escherichia coli</i> ATCC, R1 = MRSA-01, (25923) = <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC.	31
Tabla 5.	Valores CMI obtenidos mediante difusión radial frente a 1= <i>Streptococcus</i> , 5 = <i>Staphylococcus aureus</i> , 9 = <i>Escherichia coli</i> , 13 = <i>Salmonella typhi</i> , 29212 = <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC, 25922 = <i>Escherichia coli</i> ATCC, R1 = MRSA-01, (25923) = <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC.	32
Tabla 6.	Valores de puntuación de los nanomateriales conjugados y los análogos de linezólida libres.	33
Tabla 7.	Resumen de señales de resonancia magnética del compuesto 5.	38
Tabla 8.	Resumen de señales de resonancia magnética del compuesto 6.	42
Tabla 9.	Resumen de señales de resonancia magnética del compuesto 7.	46
Tabla 10.	Resumen de señales de resonancia magnética del compuesto 8.	51
Tabla 11.	Resumen de señales de resonancia magnética del compuesto 9.	55
Tabla 12.	Resumen de señales de resonancia magnética del compuesto 11.	61

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Ruta de síntesis de la amino-linezólida.	35
Esquema 2.	Acoplamiento de amida para la síntesis de linezólida-aminoalquilada.	36
Esquema 3.	Síntesis de los análogos aminoalquilados.	61

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Enfermedades infecciosas

Los padecimientos ocasionados por un agente patógeno se denominan enfermedades infecciosas. A la fecha se conoce una gran variedad de agentes patógenos como bacterias, hongos, virus y parásitos.¹ Las enfermedades bacterianas representan una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad a nivel mundial desde tiempos muy remotos, ya que las personas morían a una edad temprana principalmente por traumas físicos y por infecciones.¹ Estos microorganismos pueden clasificarse como Gram negativos o Gram positivos de acuerdo con las características morfológicas de su pared celular.²

Según un informe de la organización mundial de la salud (OMS), el 60% de las enfermedades adquiridas en hospitales son causadas por algún tipo de bacteria farmacorresistente. Uno de los problemas grandes que enfrentamos en la actualidad es la emergencia creciente de cepas bacterianas que han generado las infecciones nosocomiales bacterianas (INB) o adquiridas en el hospital (IAH), las cuales no estaban presentes al ingreso del paciente. Este tipo de bacterias han mostrado una resistencia mayor a los antibióticos convencionales.^{3,4} Las enfermedades infecciosas representan la primera causa de morbimortalidad a nivel mundial, en especial en países en vías de desarrollo como el nuestro, es por eso por lo que su tratamiento adecuado y oportuno tiene un impacto importante en los índices de salud.⁵

En los últimos años se ha descubierto resistencia a linezólida en bacterias como *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus aureus*, especialmente en pacientes de estancia prolongada en hospitales y que presentan infecciones nosocomiales. El mecanismo de resistencia en estafilococos está relacionado a una mutación puntual G2576T dentro del dominio V del rRNA 23S; mutaciones en L3 y L4 ribosomal

del centro peptidiltransferasa, además del gen CFR codificado en un plásmido, contribuyen a disminuir la susceptibilidad a linezólida.⁶

1.2. Antibióticos y los mecanismos de resistencia bacteriana

El desarrollo de los antibióticos para tratar enfermedades infecciosas tuvo un crecimiento exponencial, desde que se descubrió la penicilina en 1929. Sin embargo, el uso indiscriminado e inadecuado ha promovido la resistencia bacteriana causando que el antimicrobiano ya no tenga el mismo efecto en el microorganismo. En un estudio realizado en el 2019 se informó que las enfermedades bacterianas relacionadas con bacterias resistentes causaron más de 1.7 millones de muertes a nivel mundial, la urgencia de este tema se analizó en la reunión sobre resistencia a los microorganismos y se pronostica que los padecimientos a causa de este tipo de microorganismos causen al menos 10 millones de muertes para el 2050, cobrando la vida de más personas que el mismo cancer.⁷

Las bacterias son capaces de desarrollar mecanismos de resistencia diferentes, estas producen frecuentemente enzimas que desactivan al fármaco. Existen bacterias que producen una enzima llamada β -lactamasa como son *Klebsiella spp*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa* y las *Enterobacteriaceae*s. Una serie de medicamentos inhibidores de esta enzima llamados inhibidores de β -lactamasa se ha desarrollado en contra de este tipo de bacterias.⁸

Desde el punto de vista clínico los antibióticos ejercen su acción mediante la inhibición de algunas proteínas síntesis de proteínas, alterando la forma de la membrana citoplasmática, inhibiendo la síntesis de la pared celular e impidiendo las funciones de los ácidos nucleicos. Con respecto a su espectro de acción los antimicrobianos se han clasificado como bactericidas y bacteriostáticos.

Los agentes bactericidas causan la muerte casi inmediata de los microorganismos responsables de la enfermedad infecciosa, a este grupo pertenecen los betalactámicos, aminoglucósidos, vancomicina, rifampicina polimixinas, fosfomicina, nitrofurantoinas y quinolonas. Los agentes bacteriostáticos

son aquellos antibióticos que pausan el desarrollo de la bacteria hasta que ésta envejece y finalmente muere. Sin embargo, si por alguna razón se suspende el tratamiento el microorganismo puede recuperarse, también existen antibióticos específicos contra cepas Gram positivas, contra Gram negativas y los que son de amplio espectro es decir actúan para ambos tipos de cepas.⁹

Esta clasificación se base en su mecanismo de acción y su estructura química, aunque también están implicados otros factores como la dosis del fármaco aplicada, tipo de bacteria, concentración del inóculo, tiempo de acción y fase de evolución de la bacteria.

1.3. Oxazolidinonas

Los compuestos orgánicos heterocíclicos que poseen un átomo de oxígeno un nitrógeno y un carbonilo en su estructura son nombrados oxazolidinonas. Éstos se han convertido en una clase de antibióticos ampliamente estudiada en la química orgánica y medicinal. El descubrimiento de estos fármacos es de gran importancia debido a que tienen aplicaciones importantes en la química medicinal debido a que manifiestan un comportamiento muy similar a otros compuestos como carbamatos, tiocarbamatos, ureas y amidas.⁹ Analizando la similitud estructural de las oxazolidinonas con los grupos antes enlistados, se descubrió que poseían características muy similares a las de los fármacos, como la formación de enlaces de hidrógeno con aminoácidos dentro del sitio receptor, además de una estabilidad metabólica y química mayor debido a que el carbamato se puede ciclar en un anillo de 5 miembros, a diferencia de otros carbamatos de cadena lineal que son más vulnerables a la hidrólisis.

El primer fármaco sintetizado que posee la estructura de oxazolidinona fue la furazolidona la cual es una nitrofurano-oxazolidinona que fue sintetizada en la década de 1940 como agente antimicrobiano que ataca al ADN bacteriano.⁹ El desarrollo de antibacterianos derivados de oxazolidinona continuó en curso y en 1956 la cicloserina (3-oxazolidinona) fue sintetizada y aplicada como fármaco contra la tuberculosis. Sin embargo, no se les dio tanta importancia en la química medicinal

hasta que se descubrieron las primeras aril-oxazolidinonas, una clase de antimicrobianos sintéticos nueva. Los investigadores de la empresa Pharmacia-Upjohn (ahora Pfizer) partieron de este descubrimiento nuevo y en 1996 sintetizaron la molécula de linezólida, el primer antibiótico de esta familia de fármacos disponible comercialmente el cual fue aprobado por la FDA para su uso clínico en el 2000. Este fármaco presentó actividad contra cepas resistentes como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (SAVR), *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), entre otros.^{3, 10}

La estructura química de la molécula se muestra en la Figura 1, este fármaco se caracteriza por tener un anillo de oxazolidinona con una configuración “S” en el carbono cinco, que es indispensable para inducir una influencia positiva en la actividad antibacteriana, además de un grupo de fluoro fenilo y un anillo de morfolina. La presencia de este anillo no es indispensable para la actividad biológica del fármaco y se puede intercambiar por algún otro grupo para mejorar la solubilidad o disminuir la toxicidad del antibiótico. Al extremo tiene un grupo acilaminometilo responsable de su interacción con el sitio receptor. Este grupo también se puede funcionalizar o intercambiar en busca de mejorar la actividad biológica siempre y cuando sea por un grupo que pueda formar enlaces de hidrógeno intermoleculares con los nucleótidos del sitio receptor, de no ser así se pierde la actividad biológica.¹¹

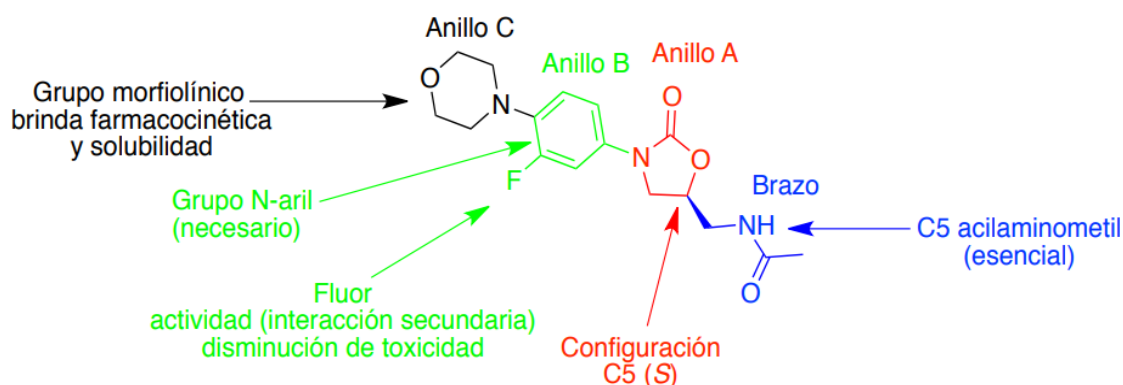


Figura 1. Estructura química de la linezólida y relación con su actividad.

La interacción más importante de la molécula se da mediante la formación de enlaces de hidrógeno con los grupos fosfato que se encuentran dentro del sitio receptor, el NH del grupo acetamidometilo es el encargado de formar el enlace de hidrógeno con el fosfato G2540 (Figura 2). Además, el anillo de oxazolidinona adopta una posición que le permite tener interacciones débiles de van der Waals con el nucleótido U2539. El fluorofenilo participa en interacciones de apilamiento desplazado aromático con el nucleótido C2487; finalmente el anillo de morfolina no presenta ninguna interacción importante, por ello puede ser fácilmente sustituido por algún otro grupo funcional.¹⁸

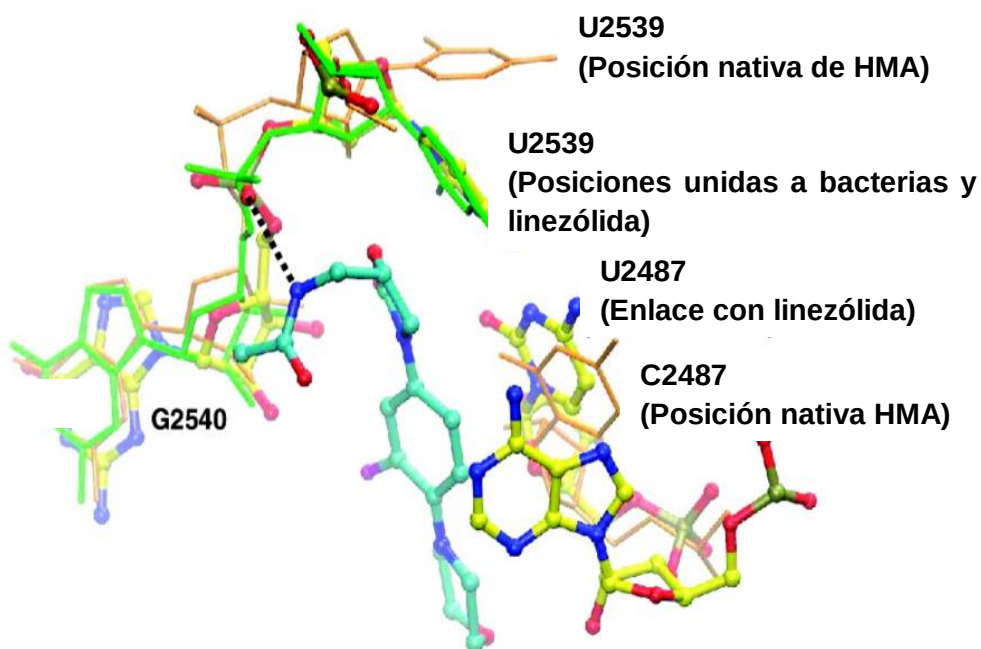


Figura 2. Difracción de rayos X de linezólida y su interacción en el sitio receptor.

1.4. Mecanismo de acción

La molécula actúa mediante interacciones de enlace de hidrógeno y empaquetamiento hidrofóbico con los nucleótidos dentro del sitio receptor específicamente dentro de la subunidad 50S del centro aminoacil transferasa (sitio A) impidiendo así el ensamble con la subunidad 30S, lo que evita la formación del complejo de iniciación 70S e inhibe las fases de iniciación y traducción en la síntesis

de proteínas.¹² El mecanismo de acción antes descrito hace que la linezólida se incluya en la clasificación de antibiótico bacteriostático, es decir, inhibe el crecimiento hasta que la bacteria envejece y finalmente muere (Figura 3).

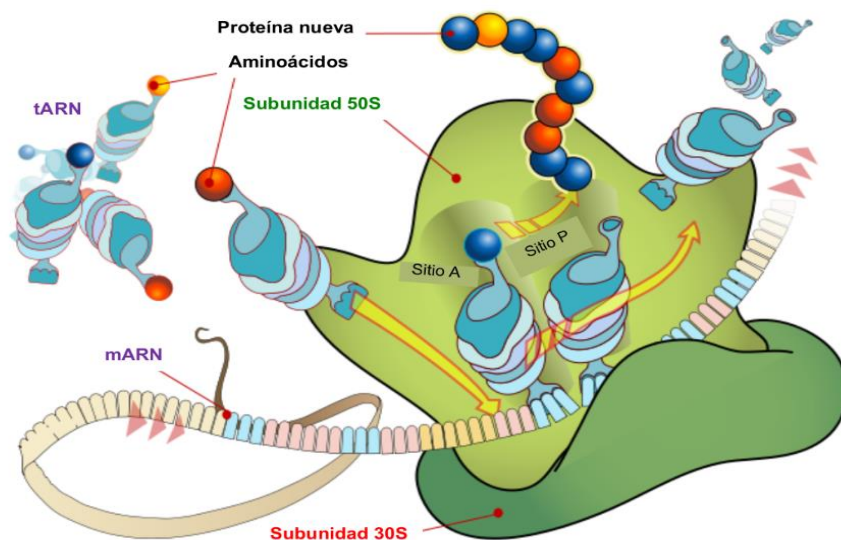


Figura 3. Subunidad ribosomal 50S y 30S.

No obstante, en investigaciones actuales se ha evidenciado la resistencia a linezólida en algunas bacterias,¹² por lo que resulta necesario sintetizar fármacos nuevos que retarden el proceso de resistencia bacteriana y que sean más efectivos.

En un estudio realizado por Alatorre-Barajas y colaboradores se estudiaron nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT) conjugados con análogos de linezólida aminoalquilados, teniendo cadenas alquílicas de longitud variable (Figura 4). Estos conjugados se evaluaron mediante microdilución en caldo y sensidisco para determinar su actividad antibacteriana, como resultado encontraron que algunos de los nanomateriales evaluados exhibieron actividad biológica frente a algunas bacterias Gram positivas, sin embargo, el resultado sobresaliente fue que estos nanomateriales conjugados también presentaron buena actividad antibacteriana frente a bacterias Gram negativas, lo cual es de gran interés dado que la linezólida es activa casi exclusivamente frente a bacterias Gram positivas.¹³ En este trabajo se propuso que la actividad sobresaliente mostrada frente a bacterias Gram negativas se debe a que una vez liberada la molécula de aminoalquil

linezólida la amina primaria terminal se encuentra parcialmente protonada a pH fisiológico,¹⁴ lo que facilita el paso de la molécula por la pared celular Gram negativa debido a la carga superficial negativa y la interacción electrostática con la molécula favoreciendo el transporte activo del fármaco. Con base en los resultados obtenidos en esta investigación se propuso ahora llevar a cabo la síntesis de los análogos aminoalquil linezólida en forma libre para evaluar su actividad antimicrobiana y determinar si la actividad del nanomaterial conjugado se debe exclusivamente a la presencia de la molécula o si existe un efecto sinérgico con el nanomaterial.¹³

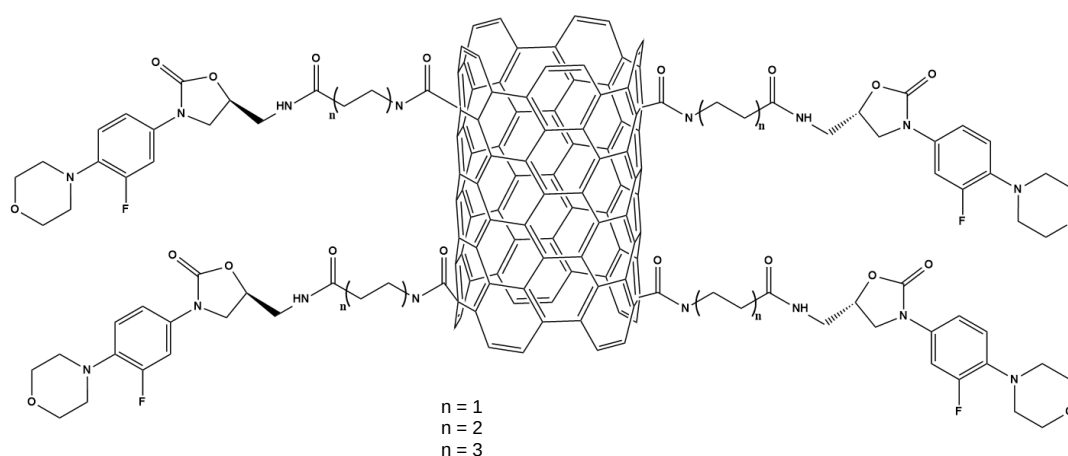


Figura 4. Estructura general de nanotubos conjugados con moléculas aminoalquil linezólida.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

Teniendo en cuenta que se obtuvieron resultados importantes en la actividad antimicrobiana de los conjugados de nanotubos de carbono de pared múltiple funcionalizados con moléculas de linezólida unidas mediante una cadena alquilada, frente a cepas Gram positivas y Gram negativas, resulta importante evaluar la actividad biológica de análogos de linezólida aminoalquilados en forma libre y determinar si presentan la actividad biológica que se tuvo en el nanomaterial conjugado.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo general

El objetivo general de este proyecto es sintetizar análogos de linezólida aminoalquilados con actividad biológica potencial frente a bacterias gram positivas y negativas.

2.2.2. Objetivos específicos

1. Sintetizar el precursor amino-linezólida.
2. Sintetizar una serie de tres análogos de linezólida aminoalquilados.
3. Caracterizar mediante técnicas espectroscópicas (RMN, FTIR) y espectrométricas (EM-IE) los compuestos sintetizados.

III. ANTECEDENTES

3.1. Síntesis de linezólida

La síntesis de la linezólida se lleva cabo empleando la metodología reportada por Bricker (Figura 5) que consiste en una serie de siete reacciones. La primera etapa está dirigida a la síntesis de 3,4 difluoronitrobenceno, posteriormente el grupo nitro se reduce mediante una reacción de hidrogenación catalítica para obtener la amina, la cual en un segundo paso se hace reaccionar con cloroformiato de etilo para obtener el carbamato, del cual se parte para la síntesis del anillo de axazolidinona para ello se emplea *n*-BuLi y el epóxido quiral butirato de glicidilo, la quinta reacción se lleva a cabo empleando cloruro de mesilo (MsCl) para obtener el mesilato. Posteriormente este grupo es desplazado mediante una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) por el anión azida, y en un paso posterior se reduce el azida para obtener el amino-linezólida.¹⁴

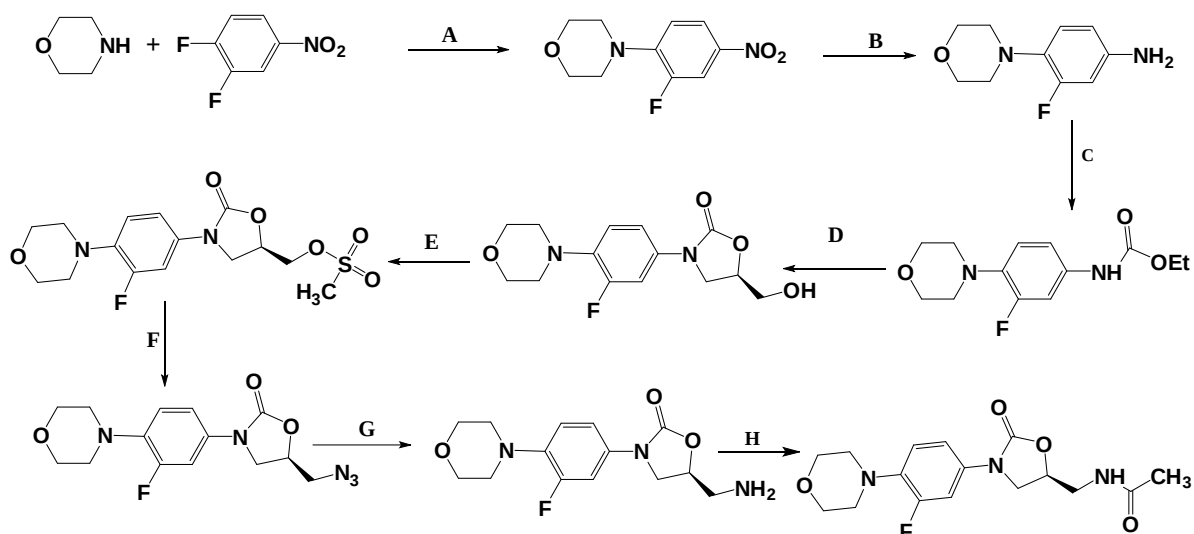


Figura 5. Ruta de síntesis de linezólida. (A) TEA, AcOEt (B) H_2 , Pd/C, MeOH (C) $ClCO_2Et$, TEA, THF (D) *n*-BuLi, THF $-78\text{ }^\circ\text{C}$, (*R*)-butirato de glicidilo, (E) MsCl, DCM, Cl_2 , (F) NaN_3 , DMF, $75\text{ }^\circ\text{C}$, (G) Pd/C, H_2 .

3.2. Análogos de linezólida reportados en la literatura

Después del descubrimiento y aplicación de linezólida para uso clínico se descubrieron cepas nuevas resistentes al fármaco. Este problema condujo a los científicos al desarrollo de una generación nueva de oxazolidinonas con actividad biológica mejorada, análogos con diferencias estructurales principalmente en el anillo C y D.¹⁵ En la gran mayoría de los casos, los derivados de oxazolidinona reportados en la literatura se encuentran en las primeras etapas de desarrollo de fármacos y, es muy común que solo se presenten datos de la inhibición antibacteriana inicial.¹⁶ No obstante la familia de oxazolidinonas parece muy prometedora y actualmente hay una molécula que ya ha sido aprobada por la FDA la cual es estructuralmente relacionada con la linezólida, pero es de 8 a 16 veces más potente. El fármaco lleva el nombre de tedizólida **1a** (Figura 6), y está indicado para tratar enfermedades en la piel, sin embargo, existe gran variedad de moléculas que siguen en fase de ensayos clínicos como es el caso de delpazólida un fármaco estructuralmente muy parecido a linezólida con modificaciones en el anillo C.¹⁷

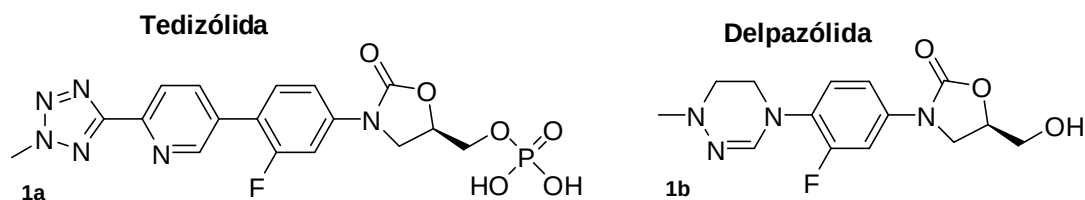


Figura 6. Análogos de linezólida **1a** y **1b**.

En el 2011, Khera y colaboradores sintetizaron una serie de análogos de linezólida con estructura de 1,2,4-triazolo[4,3- α]pirimidin-oxazolidinona entre los cuales destacó el compuesto **1c**, éste presentó actividad antibacteriana excelente frente a bacterias Gram positivas, con valores CMI de 1.0 $\mu\text{g/mL}$ contra *S. aureus* ATCC 25923, 0.5 $\mu\text{g/mL}$ contra *S. ureus* SARM 43300, *S. epidermidis* ATCC 12228 y *E. faecalis* ATCC 29212.¹⁸ Estos mismos autores sintetizaron una serie de análogos a los cuales colocaron un anillo aromático adicional (Figura 7). Ellos utilizaron varios candidatos entre estos destacaron el 2-fluorofenilo, piridina, metoxifenilo, tiofeno y fenilo. El compuesto que tiene el anillo de tiofeno disustituido fue el que presentó actividad biológica mayor contra cepas Gram positivas con valores CMI por debajo de 0.125 $\mu\text{g/mL}$.

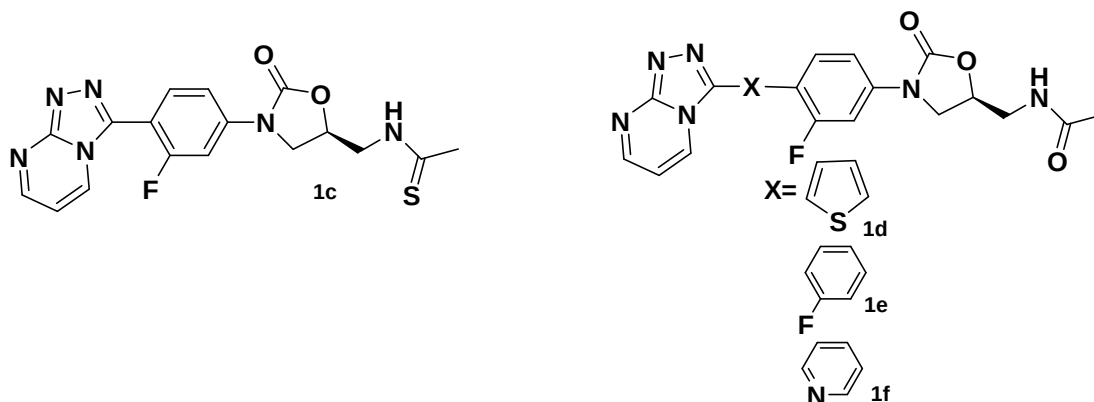


Figura 7. Análogos de linezólida **1c** y **1f**.

Incluso se han combinado fármacos donde una cefalosporina se ancla a una molécula de linezólida mediante un carbamato en la posición 3' de la cefalosporina (Figura 8). Esta molécula presentó las propiedades inhibitorias tanto de oxazolidinona como de cefalosporina.¹⁸

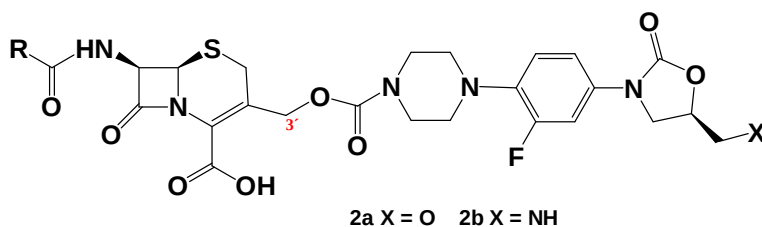


Figura 8. Análogos de linezólida **2a** y **2b**.

Estos conjugados sintetizados mostraron actividad biológica buena, comparable con los componentes separados. Además, presentaron estabilidad muy buena en medios acuosos.

También se reportó la síntesis y la actividad antibacteriana de análogos de linezólida nuevos con los grupos funcionales urea y tiourea en la posición C-5 Figura 9.

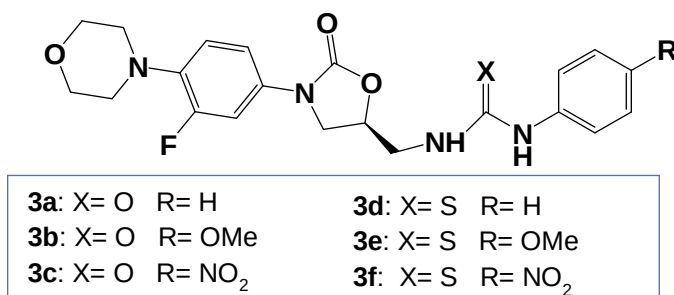


Figura 9. Análogos de linezólida **3a**, **3b**, **3d**, **3e** y **3f**.

La evaluación de la actividad antimicrobiana de los análogos sintetizados frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 se realizó mediante el método de microdilución en caldo, obteniendo los resultados que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Valores de CMI de linezólida y análogos de linezólida frente *S. aureus* ATCC 29213.

Compuesto	CMI ($\mu\text{g/mL}$)
3^a	>100
3b	>100
3c	>100
3e	>100
3d	10
3f	2
Linezólida	1

Las concentraciones inhibitorias mínimas (CMI) de los análogos de linezólida **3a-f**, determinaron frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 sensible a meticilina. Los compuestos **3a-c** mostraron CMI superior a 100 $\mu\text{g/mL}$, en cambio **3d** fue capaz de inhibir a *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 a una concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$.¹⁹ Finalmente, **3f** fue el compuesto más activo con una CMI de 2 $\mu\text{g/mL}$ comparable a la actividad de la linezólida. Con base en estos resultados procedieron a hacer otra evaluación frente a la cepa *S. aureus* ATCC 43300, la cual ha presentado resistencia a la vancomicina, los resultados obtenidos fueron muy positivos pues inhibió a la bacteria a una concentración de 1 $\mu\text{g/mL}$ al igual que linezólida.¹⁹

Recientemente, en una investigación realizada por Matsingos y colaboradores.²⁰ Ellos exploraron el efecto de modificaciones en la posición C5 del anillo de oxazolidinona, sintetizando análogos funcionalizados con una cadena aminoalquilada de uno, dos y tres carbonos, y evaluaron su actividad biológica frente a bacterias Gram positivas altamente resistentes.

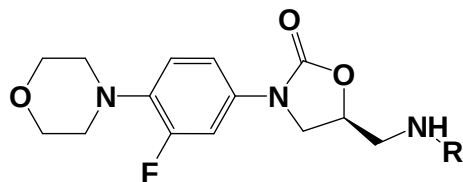


Figura 10. Molécula amino-linezólida a la cual se anclan los residuos R.

Tabla 2. Valores CMI de los compuestos aminoalquilados **4a** a **4c**.

COMPUESTO	RAMIFICACIÓN	<i>S. AUREUS</i>		<i>E. FAECALIS</i>			<i>E. FAECIUM</i>	
		ATCC9144	NCTC13616	USA300	1199B	NCTC775	NCTC12201	NCTC12204
LINEZÓLIDA		2	2-4	2	2-4	2-4	2	2
4a		>128	>128	>128	>128	64	64	32
4b		>128	>128	>128	>128	>128	>128	16-32
4c		>128	>128	>128	>128	>128	>128	64

Sorprendentemente, los tres compuestos fueron significativamente menos activos en comparación con linezólida (Tabla 2). Los autores observaron una pérdida completa de actividad contra todas las cepas excepto dos cepas de *enterococos*. La pérdida de actividad la atribuyeron a diferencias en las interacciones intermoleculares con nucleótidos diferentes dentro del sitio de unión.²¹ Aunque es poco probable que solo tomando en cuenta las interacciones se explique la pérdida completa de actividad observada para estos análogos de amina. En la Figura 11 se muestra el mapa de interacciones de uno de los análogos sintetizados, específicamente **4a** frente a la linezólida.

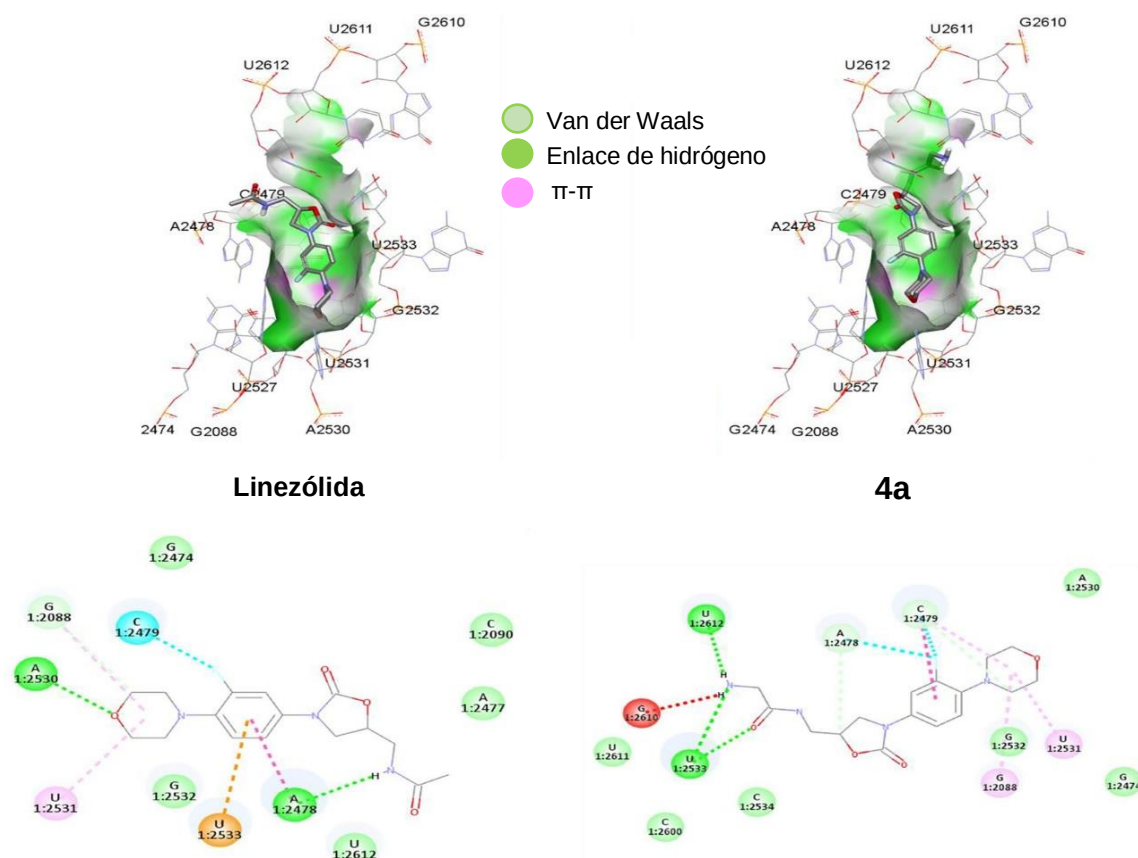


Figura 11. Acoplamiento molecular de linezólida y el análogo **4a** con la subunidad ribosomal 50s de *Staphylococcus aureus*.

En el mapa de interacciones se observa que el análogo aminoalquilado perdió la interacción de enlace de hidrógeno que presenta la linezólida con el nucleótido A2478, lo cual podría ser la causa de la disminución significativa de la actividad biológica, además de que el análogo se acomoda tridimensionalmente de manera diferente en el sitio de interacción de la linezólida.²⁰

Con base en la actividad antibacteriana que presentan los imitadores de péptidos antibacterianos y linezólida, Peng-Yan y colaboradores propusieron la síntesis de antibacterianos derivados de acetil linezólida más eficaces, para ello diseñaron y llevaron a cabo a la síntesis tres series de derivados catiónicos de acetil linezólida con actividad antibacteriana de amplio espectro (Figura 12).

Los compuestos sintetizados poseen propiedades que contribuyen a la actividad biológica como cadenas alquílicas lipofílicas, cargas negativas, y un

enlace amida no peptídico.²² Además, en este estudio, se evaluó la actividad antibacteriana de estas moléculas contra cepas sensibles a los algunos medicamentos, incluidas *S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*, *S. enterica*, y bacterias resistentes como MRSA, NDM y KPC.

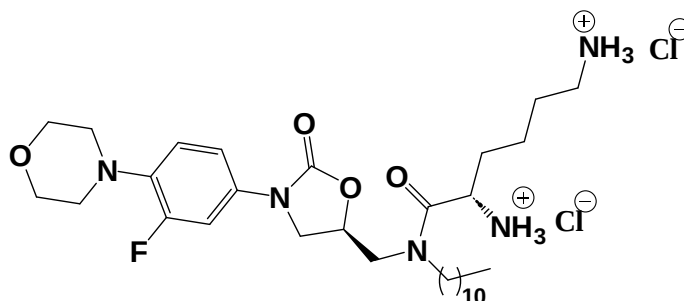


Figura 12. Derivado catiónico de amino-linezólida **5a**.

El compuesto **5a** presentó actividad biológica buena frente a las bacterias estudiadas (CMI: 2–16 µg/mL), los resultados fueron comparables con linezólida (CMI: 2–64 µg/mL), vancomicina (CIM: >64 µg/mL) y meropenem (CMI: <0.125-4 µg/mL) (Tabla 3). El análogo catiónico **5a** presentó datos de inhibición similares a linezólida y mejores que vancomicina, pero menores frente a meropenem, sin embargo, este compuesto catiónico mostró actividad de amplio espectro, mientras que linezólida y vancomicina presentan selectividad contra cepas Gram positivas.²²

Tabla 3. Datos CMI del análogo **5a** frente a bacterias sensibles a los medicamentos.

Compuesto	CMI µg/mL			
	<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. entérica</i>
Linezólida	2	2	>64	>64
Vancomicina	2	2	64	32
Meropenem	0.125	4	<0.125	<0.125
Análogo 5a	2	4	8	16

Por otra parte, Alatorre-Barajas y colaboradores prepararon nanomateriales sintetizando sobre nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT) análogos de linezólida unidos covalentemente a través de cadenas de oligoetileno de longitud variable (2, 4 y 6 carbonos) (Figura 13), los cuales se evaluaron en ensayos antibacterianos frente a nueve cepas bacterianas Gram positivas y tres Gram negativas.¹³

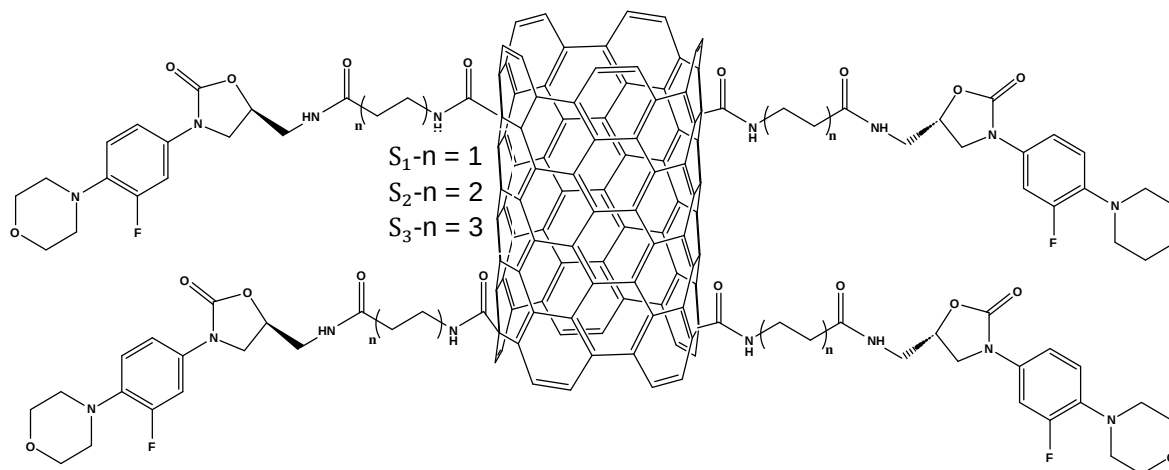


Figura 13. Conjugados de nanotubos de carbono de pared múltiple MWCNT-linezólida.

En los ensayos de para evaluar la actividad antibacteriana de los conjugados se obtuvieron resultados prometedores. Sobre todo, en el método de microdilución en caldo (Tabla 4) donde el nanomaterial que posee un espaciador de cuatro carbonos (**f-MWCNT-S₂-11-2**) presentó actividad contra todas las cepas Gram positivas. Sin embargo, el resultado más destacado se obtuvo en cepas Gram negativas de *Escherichia coli* (aislado clínico), *Salmonella typhi* (aislado clínico) y *Escherichia coli* ATCC 2592, mostrando datos muy buenos de inhibición tomando en cuenta que linezólida no presenta actividad frente a cepas Gram negativas.¹³

Tabla 4. Valores CMI obtenidos mediante microdilución en caldo frente a 1= *Streptococcus*, 5 = *Staphylococcus aureus*, 9 = *Escherichia coli*, 13 = *Salmonella typhi*, 29212 = *Enterococcus faecalis* ATCC, 25922 = *Escherichia coli* ATCC, R1 = MRSA-01, (25923) = *Staphylococcus aureus* ATCC.

CMI ($\mu\text{g mL}^{-1}$) Microdilución en caldo												
Compuesto	1	5	9	13	29212	25922	R1	R2	R3	R4	43300	25923
Linezólida	0.5	4	>16	>16	4	>16	0.5	4	8	8	4	4
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
f-MWCNT-S ₁ -11-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
f-MWCNT-S ₂ -11-1	0	12.5	12.5	6.25	0	25	25	25	25	25	6.25	25
f-MWCNT-S ₁ -11-2	0	0	0	6.25	0	12.5	12.5	0	0	0	6.25	25
f-MWCNT-S ₂ -11-2	6.25	6.25	6.25	<0.758	0	0	50	6.25	6.25	6.25	12.5	12.5

En el ensayo de difusión radial se observaron también buenos datos de inhibición manteniéndose la actividad de los conjugados frente a las bacterias Gram negativas (Tabla 5).

Tabla 5. Valores CMI obtenidos mediante difusión radial frente a 1= *Streptococcus*, 5 = *Staphylococcus aureus*, 9 = *Escherichia coli*, 13 = *Salmonella typhi*, 29212 = *Enterococcus faecalis* ATCC, 25922 = *Escherichia coli* ATCC, R1 = MRSA-01, (25923) = *Staphylococcus aureus* ATCC.

Inhibición (mm) ensayo de difusión radial

Compuesto	1	5	9	13	29212	25922	R1	R2	R3	R4	43300	25923
Linezólida	17	21	0	0	19	0	21	23	21	21	22	26
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
f-MWCNT-S ₁ -11-1	0	L	L	L	L	L	0	0	0	L	L	L
f-MWCNT-S ₂ -11-1	0	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
f-MWCNT-S ₃ -11-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
f-MWCNT-S ₁ -11-2	0	0	0	0	0	0	L	L	L	L	L	L
f-MWCNT-S ₂ -11-2	7	11	11	14	L	L	L	11	12	L	L	L
f-MWCNT-S ₃ -11-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Los análogos linezólida aminoalquilo incorporados en los nanotubos de carbono también fueron estudiados mediante modelado molecular en el centro de la fosforil transferasa (PTC) de *E. coli* para visualizar las interacciones diferentes que presentan las moléculas, además se calcularon sus energías de puntuación y colocación, las cuales pueden emplearse como parámetros para predecir la actividad biológica de las moléculas, dado que entre más negativo sea el valor de puntuación, mayor será la estabilidad de la termodinámica del complejo formado entre el compuesto y su receptor biológico. En el caso de las moléculas modeladas en esta investigación la que presentó la energía de puntuación más negativa fue el análogo libre **4d** en su forma protonada **4d-H⁺** (Tabla 6). Incluso presentó una puntuación menor que la linezólida, lo que está de acuerdo con la actividad significativa que presentó el nanomaterial conjugado con esta molécula.

Tabla 6. Valores de puntuación de los nanomateriales conjugados y los análogos de linezólida libres.

Compuestos	Puntuación (kcal mol ⁻¹)
Linezólida	-7.21
11	-5.86
S₁-11	-7.52
S₁-11-H⁺	-7.71
4d	-6.90
4d-H⁺	-8.55
S₃-11	-7.92
S₃-11-H⁺	-7.03

El análogo aminoalquilado libre presenta un acomodo muy parecido y un solapamiento casi perfecto con respecto a linezólida siendo esto un factor responsable de la actividad biológica importante encontrada (Figura 14) además se mantienen las interacciones de enlace de hidrógeno con el nucleótido G2505, aunado al hecho de que la amina primaria terminal esté parcial o totalmente protonada esto favorece la internalización del compuesto al interior de la bacteria favoreciendo la actividad antibacteriana frente a cepas Gram negativas.

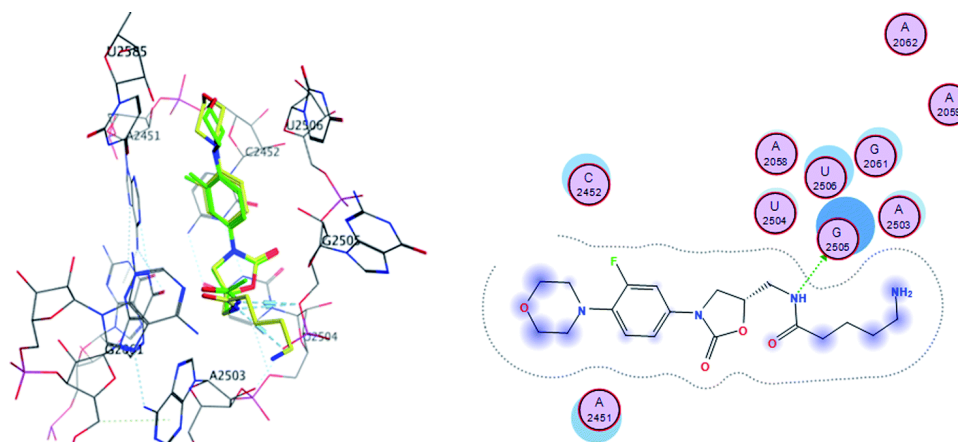


Figura 14. Acoplamiento molecular de linezólida (verde) y al análogo **4d-H⁺** (amarillo) en el PTC de *E. coli*.

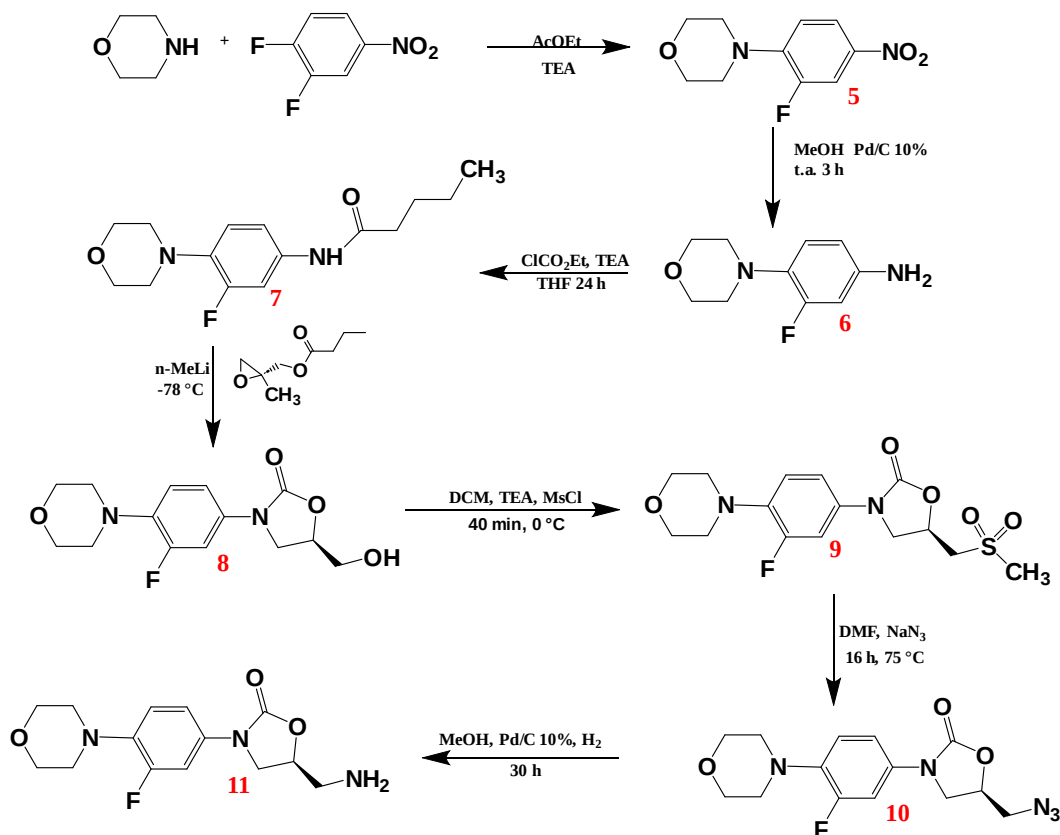
Los resultados en esta investigación fueron muy prometedores dado que la carga de compuesto orgánico en el nanotubo es de apenas el 16% de la masa. Es importante señalar que en la investigación realizada por Alatorre-Barajas y colaboradores, no se reportó la síntesis de los análogos de linezólida aminoalquilados en forma libre solo se modelaron y discutieron los resultados, por lo que este estudio es un antecedente fundamental para el desarrollo de este proyecto. Partiendo de toda esta información reportada para realizar la síntesis de los análogos aminoalquilados libres y la evaluación de la actividad antibacteriana frente a cepas de bacterias Gram negativas.

3.3. HIPÓTESIS

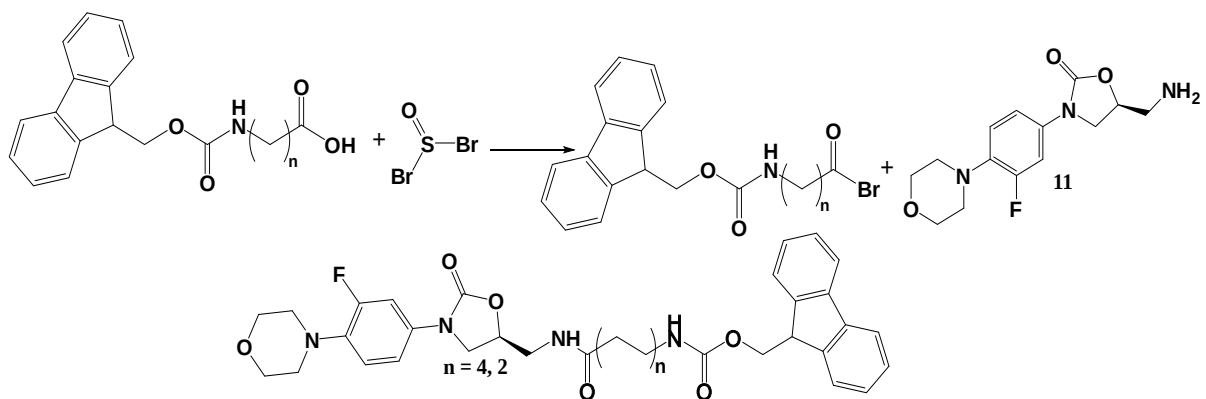
Los análogos de linezólida amino-alquilados presentarán actividad biológica antibacteriana frente a cepas Gram positivas y negativas debido a que mantienen la estructura base de linezólida y contienen un grupo amino-alquilo ionizable.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La primera etapa de este trabajo estuvo dirigida a la síntesis del compuesto amino-linezólida **11** (Esquema 1), el cual se obtuvo mediante una ruta sintética de siete reacciones iniciando con una sustitución aromática de la morfolina hacia el 3,4-diflouronitrobenzenceno, esta reacción condujo al nitro-compuesto **5** que posteriormente fue reducido mediante una reacción de hidrogenación para obtener la amina **6**. Este compuesto reaccionó con cloroformiato de etilo para llegar al carbamato **7** que fue tratado con *n*-MeLi y butirato de glicidilo para obtener la oxazolidinona **8** correspondiente. Posteriormente, se llevó a cabo una reacción de mesilación para obtener el compuesto **9**, en el cual mediante una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) fue desplazado el grupo mesilato por el anión azida para formar el compuesto **10** que mediante una reducción por hidrogenación permitió obtener la amina **11**.

Esquema 1. Ruta de síntesis de la amino-linezólida **11**.

En la síntesis de los análogos de linezólida aminoalquilo **4a** y **4b** se partió de la activación de aminoácidos protegidos con Fmoc con bromuro de tionilo para obtener el bromuro de acilo correspondiente *in situ*. Después se realizó el acoplamiento con el precursor amino-linezólida **11** y de esta manera se obtuvieron los análogos linezólida aminoalquilo protegidos.



Esquema 2. Acoplamiento de amida para la síntesis de linezólida-aminoalquilada.

4.1. Síntesis y caracterización de 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)morfolina (**5**)

La reacción para obtener el compuesto **5** se realizó reaccionando morfolina con difluoronitrobenceno en AcOEt y TEA, el producto se obtuvo con un rendimiento del 87%. El punto de fusión del compuesto fue de 110-111 °C. En espectro de IR del compuesto (Anexo 1) se observaron en 3055 cm^{-1} y 2053 las vibraciones de estiramiento aromático y alifático, en 1605 cm^{-1} el estiramiento del enlace estiramiento C=C, en 1512 cm^{-1} la vibración del estiramiento N=O, en 1442 cm^{-1} la vibración de estiramiento del enlace C-F, en 1326 cm^{-1} la vibración del enlace C-N y en 1120 cm^{-1} la vibración de estiramiento C-O.

En el espectro de RMN- ^1H (Figura 15) se observa una señal en 8.00 ppm que integra para un hidrógeno y se ve como un doble de doble de dobles con constantes de acoplamiento de $J = 9.0, 2.6$ y 1.1 Hz y se asigna al H-9. También se observa una señal en 7.91 ppm que integra para un hidrógeno y se ve como un doble de dobles y tiene una $J = 13.1$ y 2.6 Hz, esta señal se asigna al H-7. En 6.92 ppm hay una señal que debería ser un dd pero colapsa como triple tiene una $J = 8.8$ Hz que

corresponde al H-10. En 3.87 y 3.28 ppm se observaron dos tripletes que integran para cuatro hidrógenos correspondientes a H-2 y H-3 del anillo morfolínico.

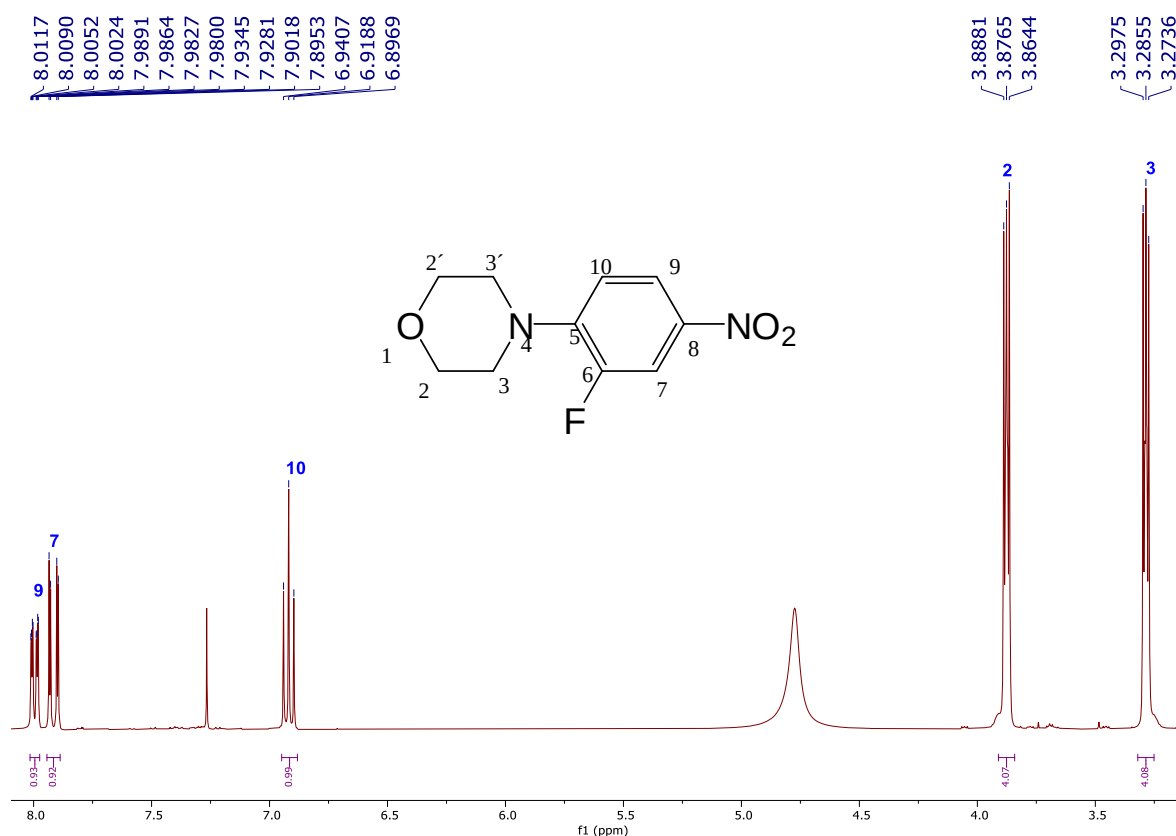


Figura 15. Espectro de RMN-¹H del compuesto **5** obtenido en CDCl₃.

En el espectro de RMN-¹³C del compuesto **5** (Figura 16) se observa un doblete en 153.1 ppm y $J_{C-F} = 249.6$ Hz que corresponde al C-6, éste sale a campo más bajo debido al efecto desprotector del flúor. La señal doble en 145.4 ppm y $J = 7.6$ Hz se asigna al C-5, la señal doble en 140.8 ppm y $J_{C-F} = 8.2$ Hz sale un doblete que se asigna al C-8 que está en posición para respecto al grupo nitro y además tiene del otro extremo un sustituyente flúor que también es desprotector. La señal que sale en 120.9 ppm y $J_{C-F} = 3.1$ Hz se asigna al C-9. En 116.8 ppm y $J = 3.8$ Hz se observa un doblete que se asigna al C-10, en 112.6 ppm y $J_{C-F} = 26.8$ Hz se presenta un doblete más que corresponde al C-7. Los carbonos morfolínicos 2 y 2' salen en 66.5 ppm y la señal en 49.9 ppm corresponde a los carbonos el C-3 y C-3', respectivamente.

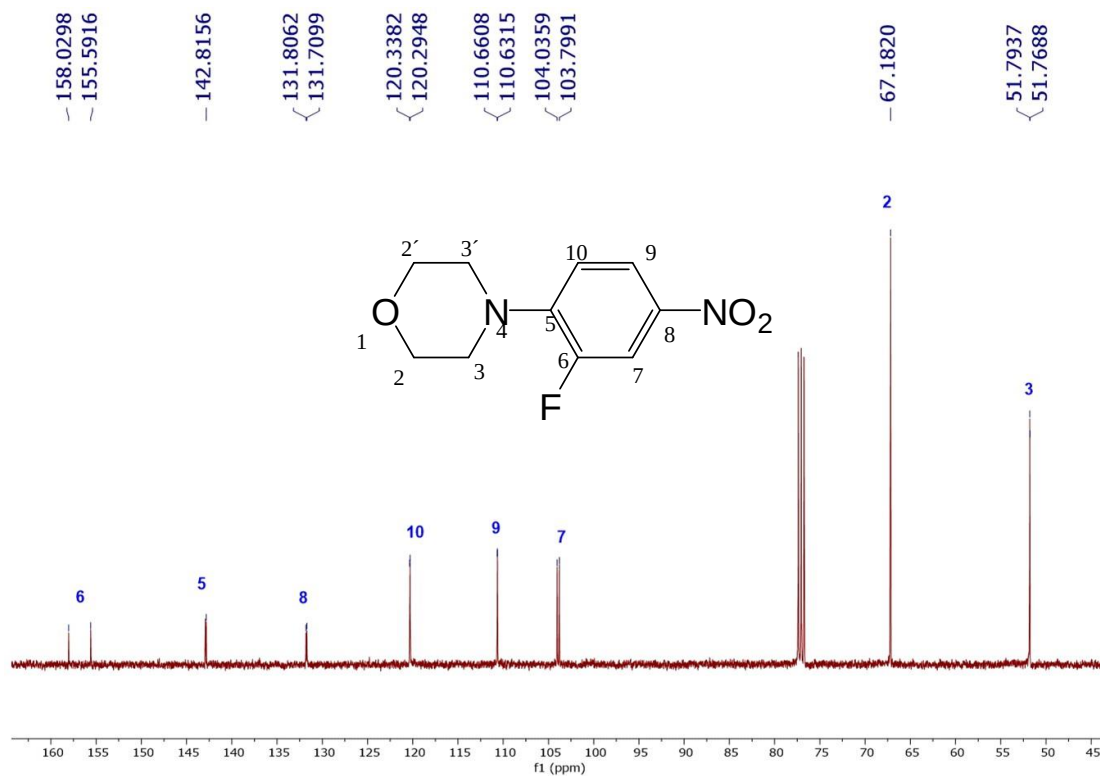
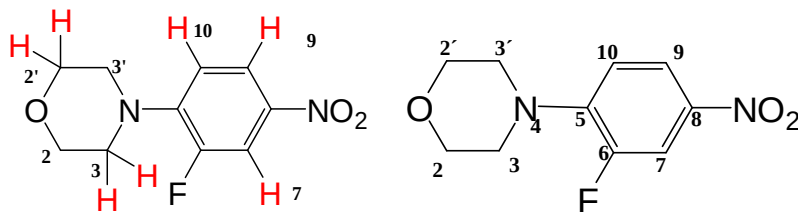


Figura 16. Espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **5** obtenido en CDCl_3 .



En la Tabla 7 se resumen las señales de los espectros de RMN- ^{13}C y RMN- ^1H procesados en CDCl_3 del compuesto **5**.

Tabla 7. Resumen de señales de resonancia magnética nuclear del compuesto **5**.

H	ppm ^1H	C	ppm ^{13}C
9	8.99	2, 2'	66.5
7	9.93	3, 3'	49.9
10	6.91	5	145.9
2,2'	3.87	6	154.4
3,3'	3.28	7 y 8	120.9, 140.2
		9, 10	116.8, 112.7

En el espectro de masas que se muestra en la Figura 17 aparece el ion molecular M^+ de compuesto en 226 uma, en 168 uma se observa el pico base este se origina por ruptura β al nitrógeno y rearreglo en el anillo de morfolina perdiendo un fragmento neutro de 58 m/e. También se observa un fragmento en 138 uma el cual se origina de la pérdida de NO desde el pico base.

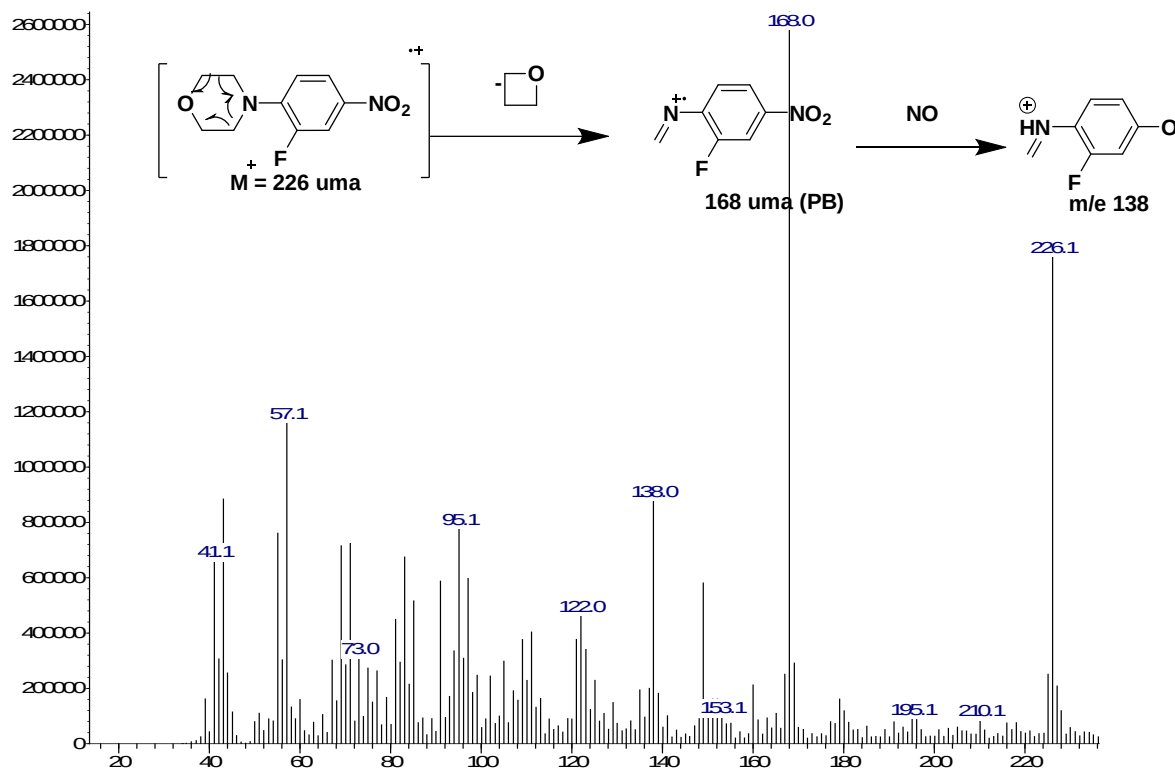
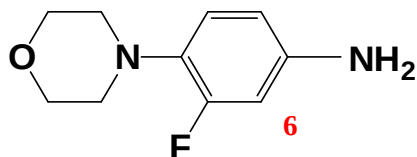


Figura 17. Espectro de masas del compuesto 5.

4.2. Síntesis y caracterización de 3-fluoro-4-morfolinanilina compuesto (6)



La síntesis del compuesto **6** se realizó empleando Pd/C 10% y MeOH seco, la reacción se llevó a cabo en atmósfera de hidrógeno durante 24 h, el producto se obtuvo con un rendimiento de 86%. El producto se caracterizó por espectroscopia de FTIR (Anexo 2) analizando las señales se observa en 3415 cm^{-1} dos bandas de

estiramiento del enlace N-H, en 3055 y 2964 cm^{-1} se observa la vibración de estiramiento del enlace C-H aromático y alifático, en 1605 cm^{-1} se observa el estiramiento C=C aromático, en 1450 cm^{-1} la banda vibracional de estiramiento del enlace C-F, en 1327 cm^{-1} la banda de vibración del enlace C-N y en 1242 y 1122 cm^{-1} el estiramiento del enlace C-O.

En el espectro de RMN- ^1H (Figura 18) de inicio se observa el cambio de desplazamiento químico de las señales, debido a que se cambia un sustituyente desactivante fuerte como el nitro, a un grupo activante que protege los hidrógenos del anillo aromático y las señales salen a campo más alto. El triplete que se observa en 6.81 ppm y una $J = 9.12$ Hz corresponde al H-10, también se observa una señal compleja en 6.47 ppm la cual corresponde a los hidrógenos H-7 y H-9. En 3.48 ppm se encuentra un singulete ancho que se asigna a los hidrógenos del grupo amino, y, por último, en 3.83 y 2.98 ppm se observan dos multipletes que integran para dos hidrógenos los cuales corresponden a los metilenos H-2 y H-3 del anillo de morfolina.

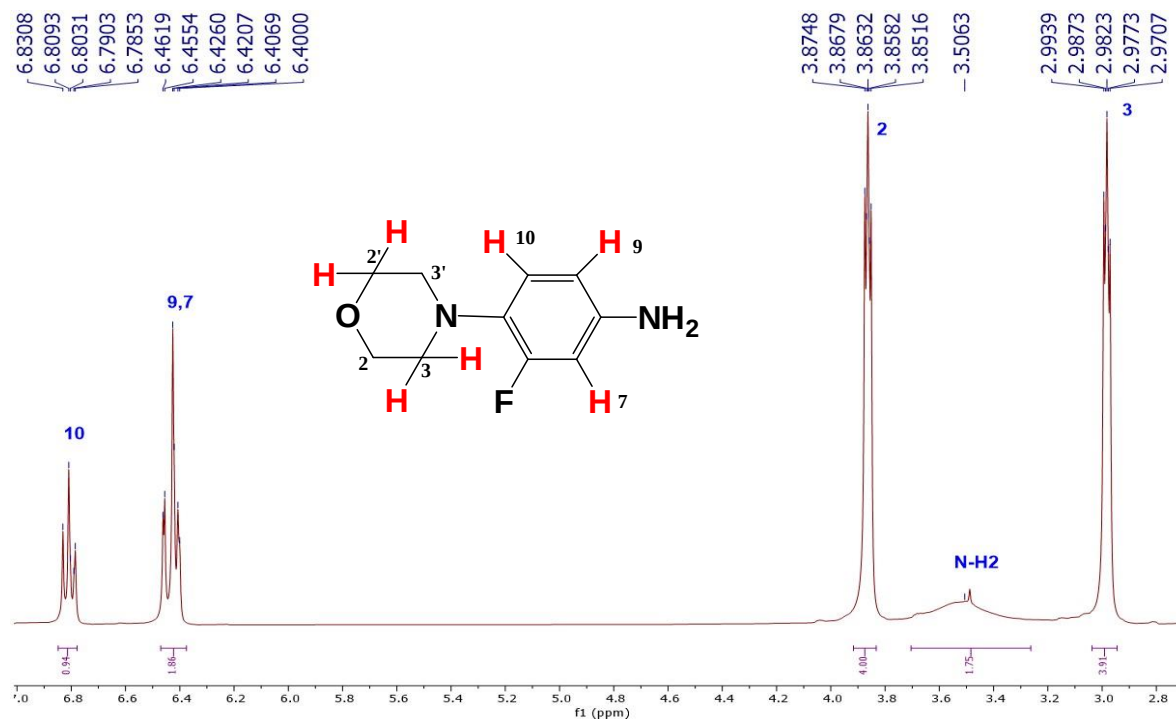


Figura 18. Espectro de RMN- ^1H del compuesto **6** obtenido en CDCl_3 .

En el espectro de RMN- ^{13}C (Figura 19) se observa un carbono en 158.3 ppm con una $J_{\text{C-F}} = 244.8$ Hz esta señal se asigna al C-6 *ipso* al átomo de flúor, en 142.8 ppm con una $J_{\text{C-F}} = 10.0$ Hz aparece una señal que se asigna al C-5, En 131.8 ppm con una $J_{\text{C-F}} = 9.5$ Hz sale una señal que se asigna al C-8, en 120.3 ppm con una $J_{\text{C-F}} = 4.3$ Hz sale una señal que se asigna al C-10. En 110.6 ppm con una $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz aparece una señal la cual se asigna al C-9, en 104.4 ppm se observa la presencia de una señal con una $J_{\text{C-F}} = 27.2$ Hz, esta señal se asigna al C-7. Finalmente, a 67.1 y 51.7 ppm en la zona de las señales alifáticas aparecen dos metilenos que se asignan al C-2 y C-3 del anillo de morfolina.

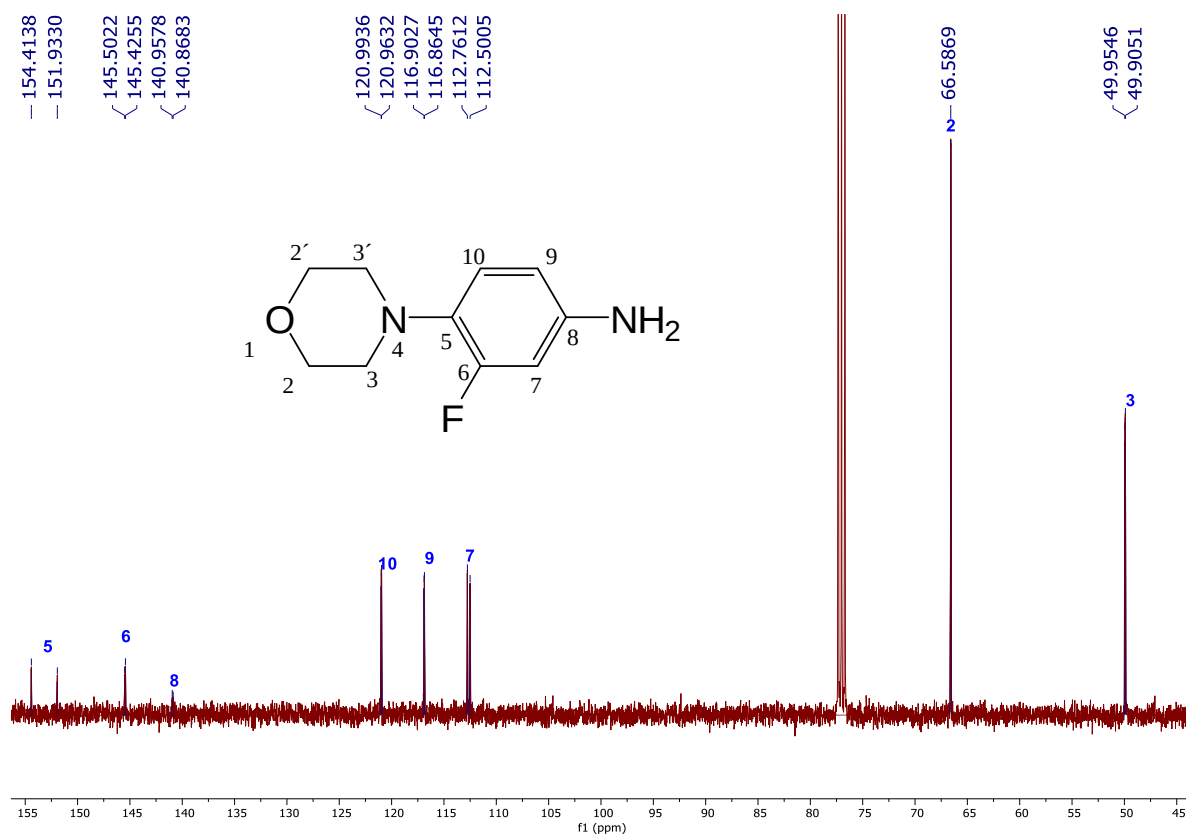
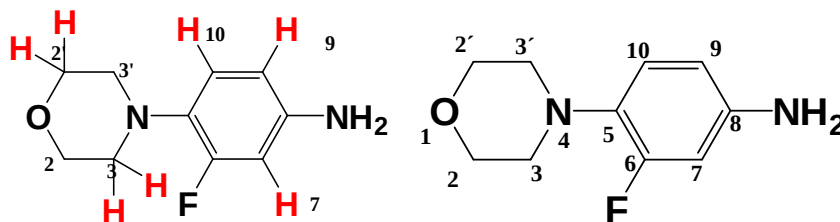


Figura 19. Espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **6** obtenido en CDCl_3 .



En la Tabla 8 se resumen las señales de los espectros de RMN-¹³C y RMN-¹H procesados en CDCl₃ del compuesto **6**.

Tabla 8. Resumen de señales de resonancia magnética del compuesto **6**.

H	ppm ¹ H	C	ppm ¹³ C
10	6.81	6	158.3
9,7	6.47	5	142.8
2	3.83	8	131.8
NH ₂	3.48	10	120.3
3	2.98	9	110.6

En el espectro de masas (Figura 20) se observa el ion molecular del compuesto en 196 uma. 138 uma se observa el pico base que se origina por la pérdida de un fragmento neutro de 58 uma que proviene de una ruptura β al nitrógeno del anillo de morfolina y un rearrreglo, también se ve un fragmento en 124 uma que proviene de la pérdida de 72 uma desde el ion molecular.

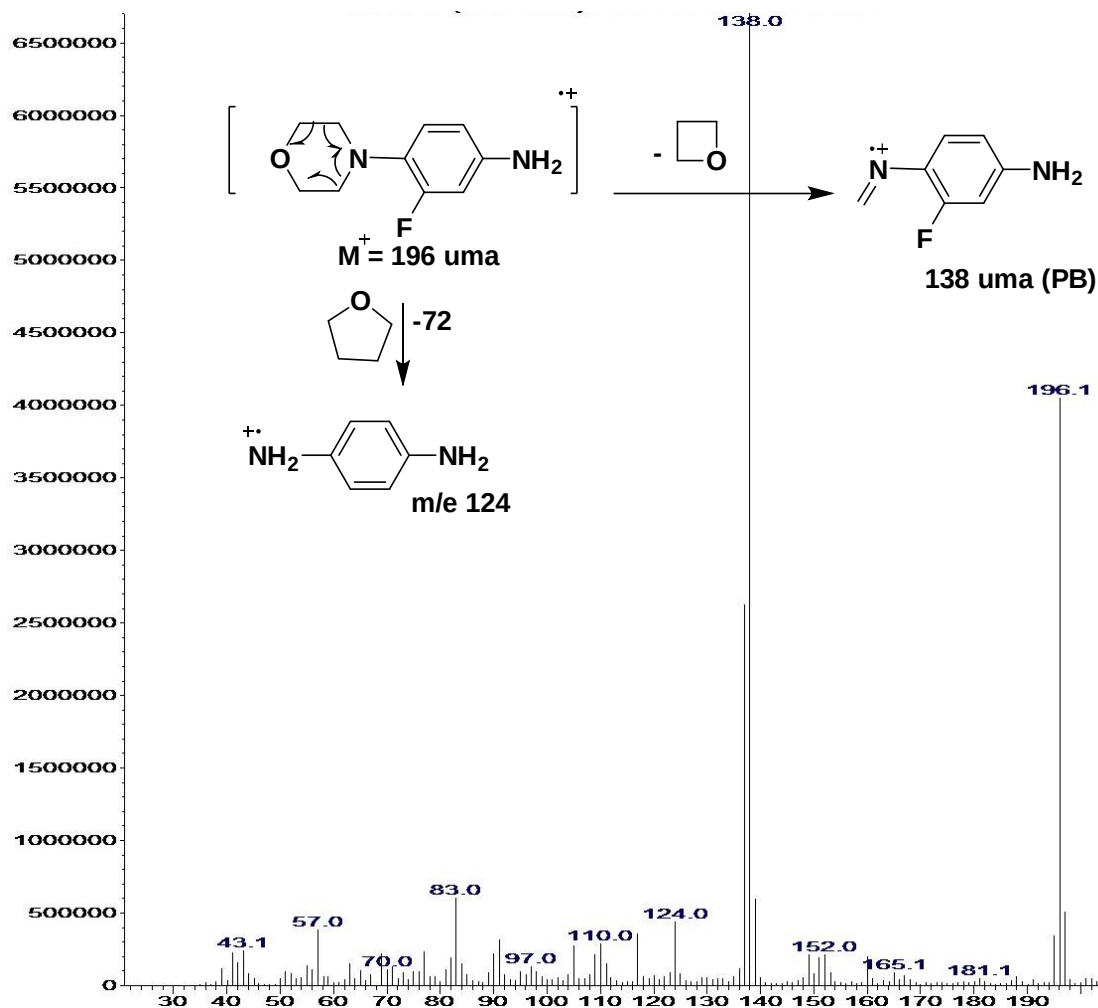


Figura 20. Espectro de masas del compuesto 6.

4.3. Síntesis de (3-fluoro-4-morfolinfenil)-butilcarbamato (7)

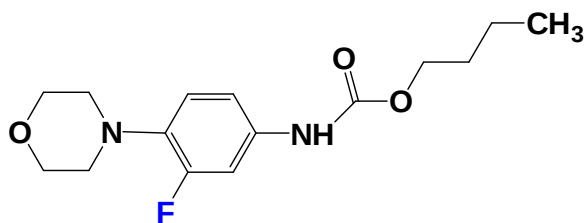


Figura 21. Estructura química del compuesto 7.

En la síntesis del compuesto 7 se empleó TEA, clorofornio de butilo y THF como solvente. Esta reacción se llevó a cabo durante 48 h, el producto se obtuvo con un rendimiento de 98%, este compuesto presentó un punto de fusión de 108-109 °C

En el espectro de FTIR de **7** (Anexo 3) se ve la banda de estiramiento N-H en 3245 cm^{-1} característica de una amina secundaria, en 1715 cm^{-1} se observa la banda de estiramiento del carbonilo del carbamato. Éstas señales son las que confirman la formación del grupo funcional en la molécula. Así mismo entre 3090 y 2800 cm^{-1} se observan las bandas vibracionales de estiramiento C-H aromático y alifático. En 1705 se muestra la banda de estiramiento del enlace C=O, en 1605 cm^{-1} se encuentra la banda del estiramiento C=C aromático, en 1447 cm^{-1} la vibración del estiramiento C-F, en 1325 cm^{-1} la banda de vibración del enlace C-N y en 1243 , 1124 cm^{-1} las bandas de estiramiento del enlace C-O.

El compuesto obtenido también se caracterizó mediante espectroscopia de RMN- ^1H (Figura 22) donde el efecto de la unión del grupo carbonilo al NH ocasiona que las señales se desplacen a campo bajo. En 7.38 ppm sale un doble que corresponde al H-9 este hidrógeno se acopla con el flúor del anillo de fluoro fenilo con una $J = 12.7\text{ Hz}$, en 7.11 ppm se observa un singulete que integra para un hidrógeno y corresponde al hidrógeno del NH. En 6.98 ppm sale un doble de dobles con $J = 8.8$ y 2.7 Hz el cual corresponde al hidrógeno asignado como H-7, en 6.78 ppm se tiene un singulete que integra para un hidrógeno y corresponde al asignado como H-10. En 4.16 ppm se observa un triplete que integra para dos hidrógenos y tiene una $J = 6.7\text{ Hz}$, esta señal corresponde al metileno unido al oxígeno, en 3.93 ppm se ve un triplete con $J = 4.6\text{ Hz}$ que integra para cuatro hidrógenos, estos se asignan a los metilenos de la morfolina H-2 y H-2', en 3.12 ppm se observa otro triplete con $J = 4.5\text{ Hz}$ que integra para cuatro hidrógenos que corresponden a H-3 y H-3' de la morfolina. En 1.65 ppm se observa la presencia de un quintuplete que integra para dos hidrógenos y se asigna al metileno H-15. En 1.46 ppm se observa un sextuplete que integra para dos hidrógenos y corresponde al metileno H-16, finalmente en 0.95 ppm se sale un triplete que integra para tres hidrógenos asignado como el metilo H-17.

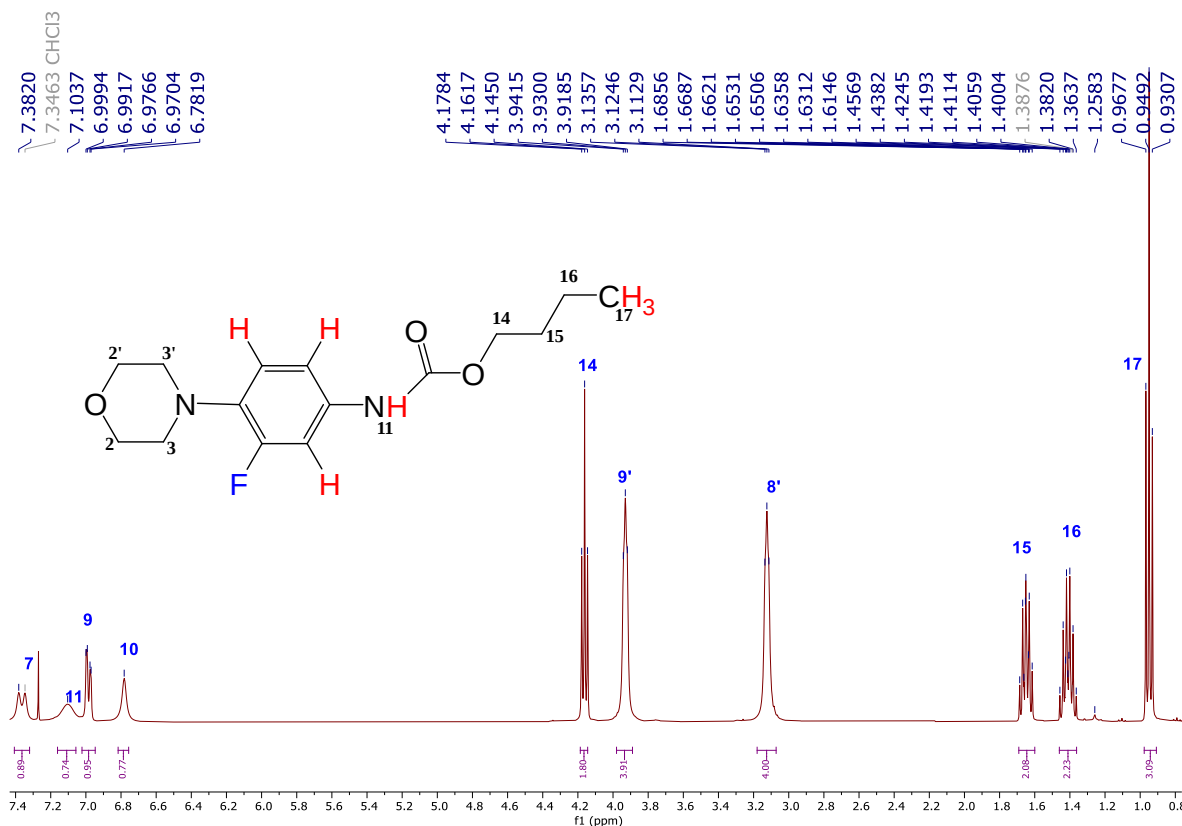


Figura 22. Espectro RMN-¹H del compuesto **7** obtenido en CDCl₃.

En el espectro de RMN-¹³C (Figura 23) aparece un doblete con un desplazamiento de 157.2 ppm con una $J_{C-F} = 251.1$ Hz correspondiente al carbono C-6, *ipso* al flúor C-6. En 154.5 ppm sale un doblete que se asigna al carbono carbonílico C-12. En 133.6 con una $J_{C-F} = 9.0$ Hz ppm aparece un doblete que se asigna al C-5. En 119.2, 114.5, 107.7 ppm con $J_{C-F} = 4.1, 9.3, 26.1$ Hz aparecen tres dobletes que se asignan a los carbonos C-10, C-9, C-7. En las señales a campo alto se observa en 67.4 ppm un metileno unido al oxígeno que se asigna a C-14, en 51.2 ppm se aprecia un doblete que corresponde a los carbonos morfolínicos C-2 y C-3. En 32.0 ppm se observa una señal que corresponde al metileno C-15, en 20.0 ppm se observa una señal que corresponde a otro metileno C-15 y finalmente la señal a campo más alto en 15.8 ppm corresponde al metilo C-17.

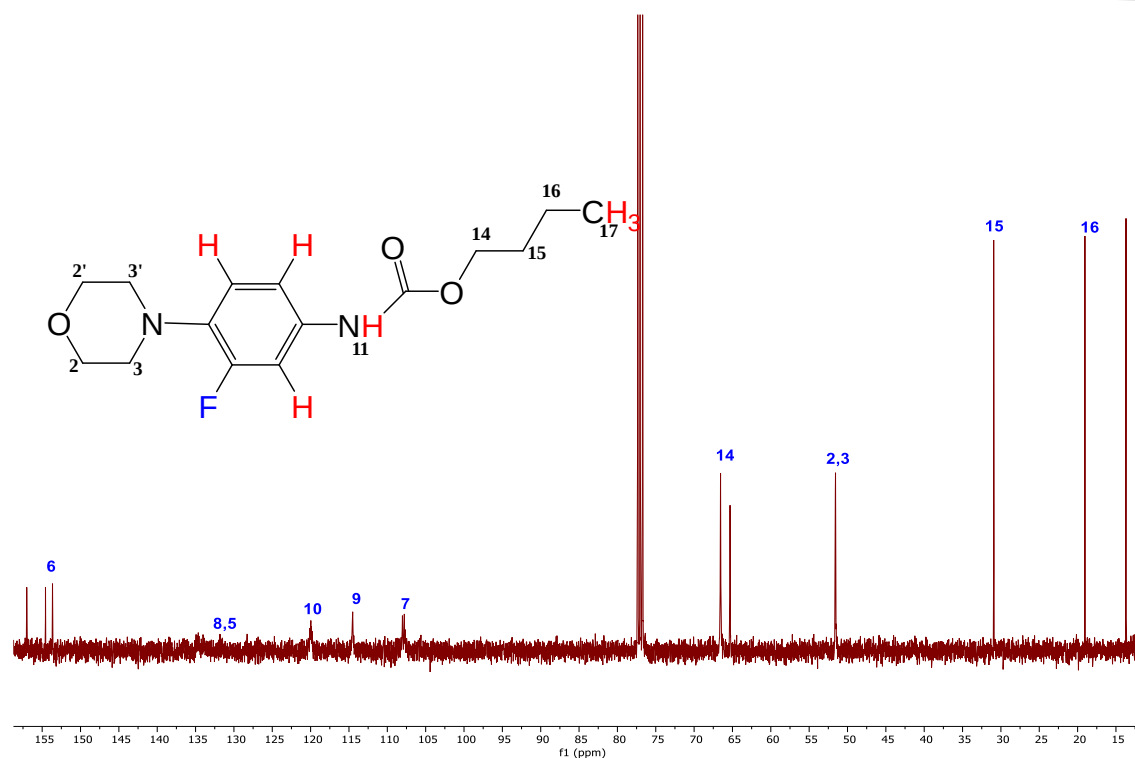


Figura 23. Espectro RMN- ^{13}C del compuesto **7** obtenido en CDCl_3 .

En la Tabla 9 se resumen las señales de los espectros de RMN- ^{13}C y RMN- ^1H procesados en CDCl_3 del compuesto **7**.

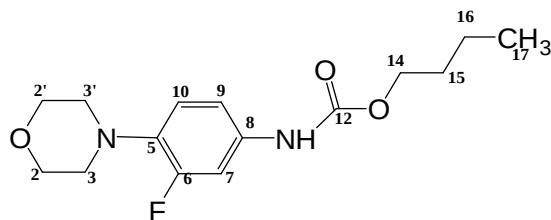


Tabla 9. Resumen de señales de resonancia magnética nuclear del compuesto **7**.

H	ppm ^1H	C	ppm ^{13}C
7	7.38	6	156.9
13	6.98	12	153.7
10	6.78	8 y 7	133.6
2,2'	3.93	9	119.2
3,3'	3.12	10	114.5
14	4.16	14, 15	66.9, 30.9
15	1.64	2 y 3	51.2
16 y 17	1.41, 0.95	16 y 17	19.0, 13.7

En el espectro de masas (EMIE) que se muestra en la Figura 24, se observa el ion molecular en 296 uma, el cual corresponde al peso del compuesto. En 240 uma aparece el pico base que se origina de la ruptura alfa al oxígeno del grupo carbamato perdiendo butilo y dejando un hidrógeno que da paso a la formación del ácido. En 182 uma se observa la fragmentación mencionada de la morfolina perdiendo un fragmento neutro de 58 uma, el fragmento de 195 proviene de la pérdida del ácido desde el pico base.

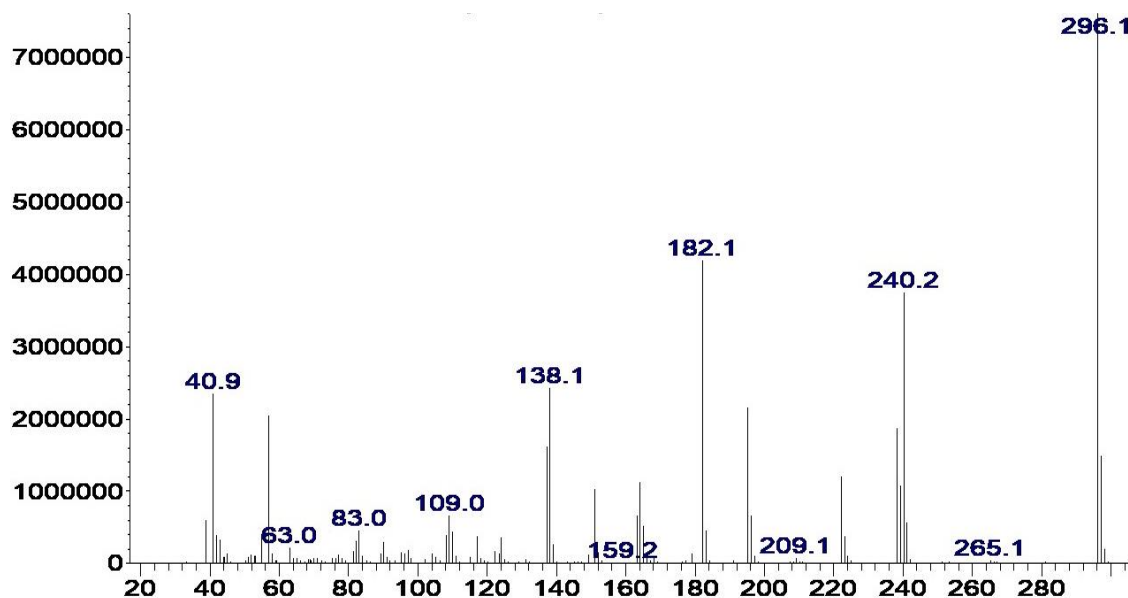
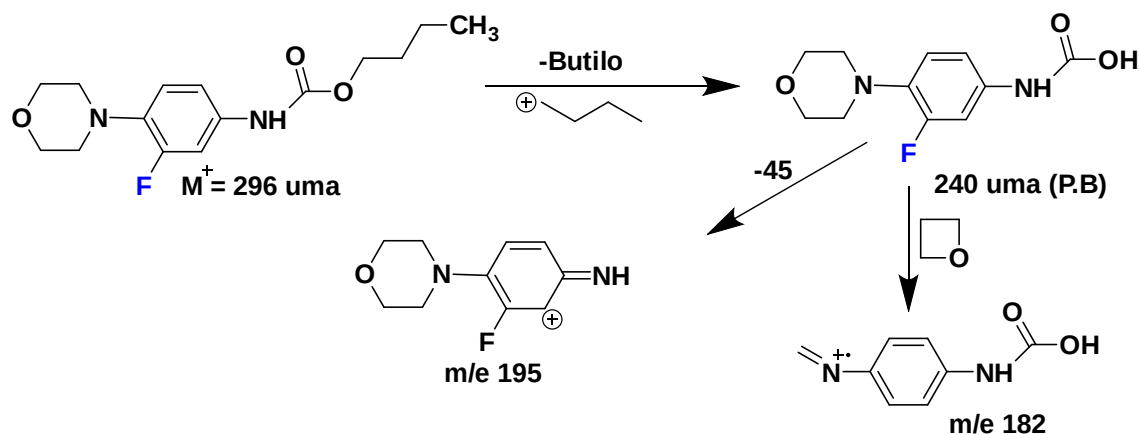


Figura 24. Espectro de masas del compuesto 8.

La molécula también se caracterizó mediante difracción de rayos X de monocristal (Figura 25) La molécula pertenece al grupo espacial I2 y es un cristal de tipo monoclinico con un porcentaje de factor R del 9.99%

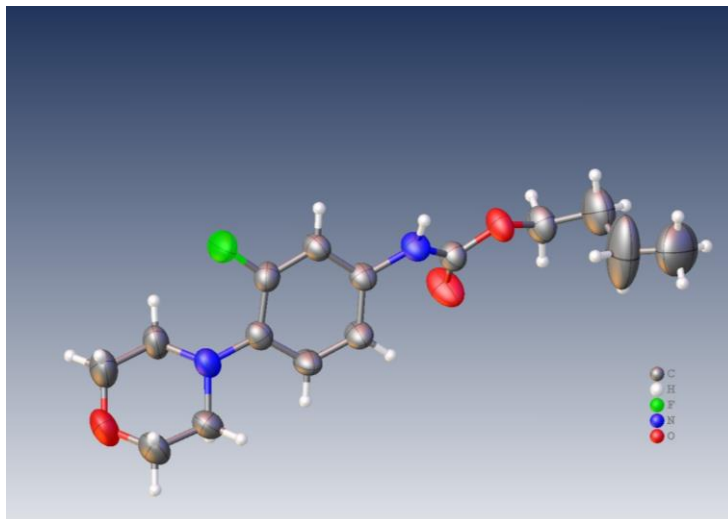


Figura 25. Difracción de rayos X del compuesto **7**.

4.4. Síntesis y caracterización de (*R*)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-5-(hidroximetil)oxazolidin-2-ona (**8**)

La síntesis del compuesto **8** se llevó a cabo empleando *n*-MeLi, THF y el epóxido quiral butirato de glicidilo, la reacción se mantuvo durante 24 horas, el producto se obtuvo con un 28% de rendimiento, se determinó el punto de fusión el cual fue de 104-106 °C.

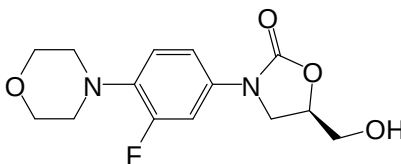


Figura 26. Estructura del compuesto **8**.

En la caracterización mediante espectroscopia de FTIR del compuesto **8** (Anexo 4) se observa una banda de estiramiento O-H en 3394 cm^{-1} así como la banda de estiramiento en 1735 cm^{-1} del C=O del anillo de oxazolidinona, estas vibraciones confirman la presencia de estos grupos funcionales en la molécula. Entre 3100 y 2800 cm^{-1} se observan bandas vibracionales de estiramiento C-H aromático y alifático. A 1510 cm^{-1} se tiene el estiramiento C=C aromático, en 1415

cm^{-1} se encuentra la banda vibracional de estiramiento C-F, en 1331 cm^{-1} la banda de vibración del enlace C-N, finalmente en 1228 y 1175 cm^{-1} se observan las bandas de estiramiento del enlace C-O.

El producto se caracterizó mediante espectroscopia de RMN- ^1H en CDCl_3 (Figura 26). En el espectro se puede observar un doble de dobles en 7.43 ppm con una $J = 14.4$ y 2.6 Hz que se asigna al H-6', en 6.09 ppm se observa otro doble de dobles con una $J = 8.8$ y 2.6 Hz , esta señal se asigna al H-2'. En 6.90 ppm y $J = 9.1 \text{ Hz}$ se ve un doble de dobles que colapsa como triplete y se asigna al H-5'. En las señales alifáticas la primera que se observa es un multiplete en 4.72 ppm que integra para un hidrógeno y corresponde al H-5 del anillo de oxazolidinona, en 3.95 ppm se observa un multiplete que integra para dos hidrógenos el cual corresponde a uno de los hidrógenos del metileno diasterotópico H-4a, y a un hidrógeno del otro metileno diasterotópico H-6a. En 3.84 y 3.09 ppm se observan dos multipletes que integran para tres hidrógenos y se asignan a H-9' y H-8'. En 3.71 ppm se observa la señal del hidrógeno diasterotópico H-4b y el hidrógeno del hidroxilo asignado como H-7.

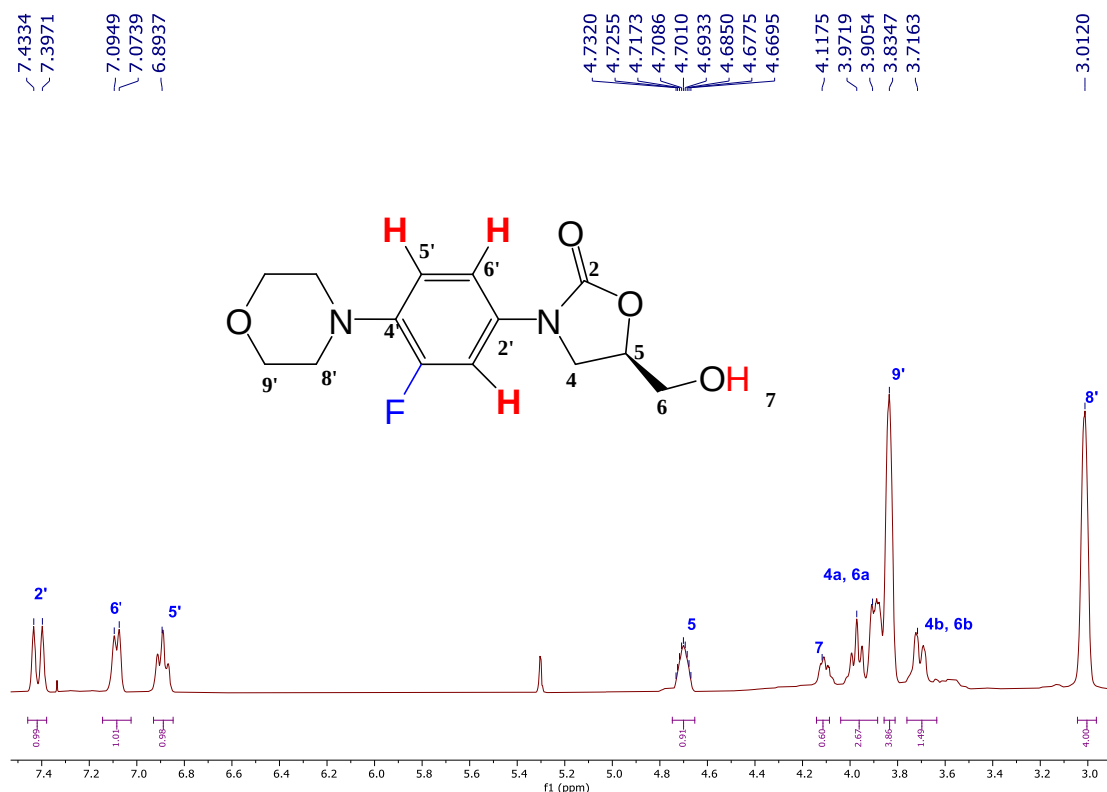


Figura 27. Espectro RMN- ^1H del compuesto **8** obtenido en CDCl_3 .

En el espectro de RMN- ^{13}C (Figura 28) se observa la presencia de una señal en 156.5 ppm con una $J_{\text{C-F}} = 255.21$ Hz y se asigna al C-3', posteriormente una señal en 155.1 ppm con una $J_{\text{C-F}} = 9.1$ Hz se asigna al carbono carbonílico C-2, también se observa una señal a 136.1 ppm con una $J_{\text{C-F}} = 9.14$ Hz se asigna al C-4', en 133.1 ppm está una señal con una $J_{\text{C-F}} = 10.3$ Hz y corresponde al C-1'. En 118.8, 113.9, 107.30 ppm con $J_{\text{C-F}} = 4.04, 3.30, 26.4$ Hz aparecen los carbonos C-5', C-6' y C-2'. A campo alto en la zona de los alifático se observa una señal en 73.3 ppm la cual se asigna al metino C-5 del anillo de la oxazolidinona, posteriormente se ven dos señales a desplazamientos de 66.8 y 50.9 ppm estas se asignan a los carbonos de la morfolina C-9' y C-8'. En 62.4 ppm se observa un carbono unido a oxígeno y se asigna al C-6, por último, en 47.0 se observa una señal que se asigna al C-4.

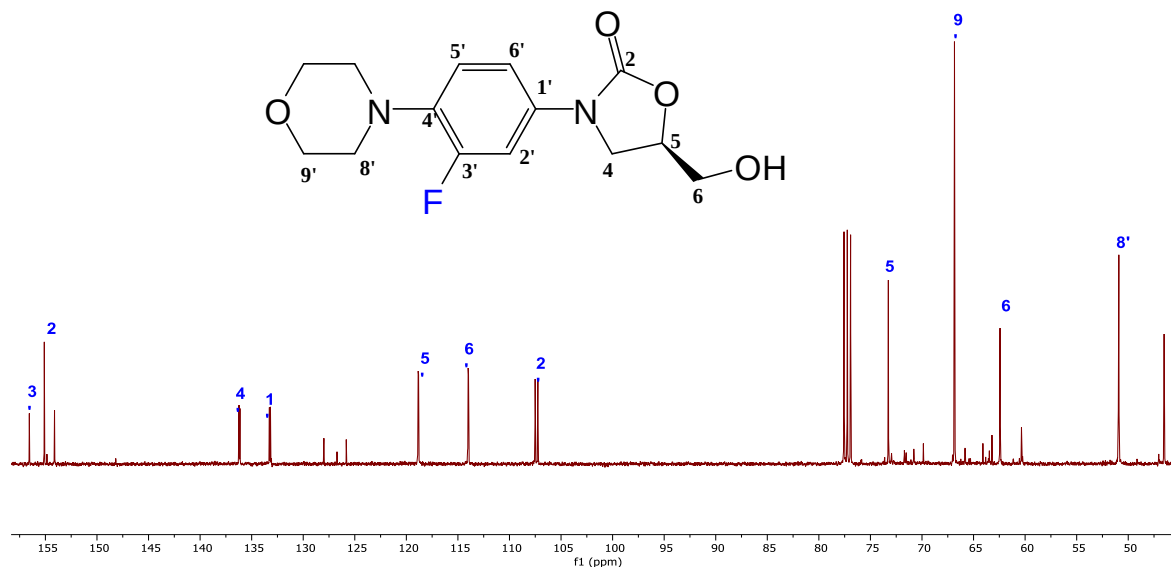


Figura 28. Espectro RMN- ^{13}C del compuesto **8** obtenido en CDCl_3 .

En la Tabla 10 se resumen las señales de los espectros de RMN- ^{13}C y RMN- ^1H procesados en CDCl_3 del compuesto **8**.

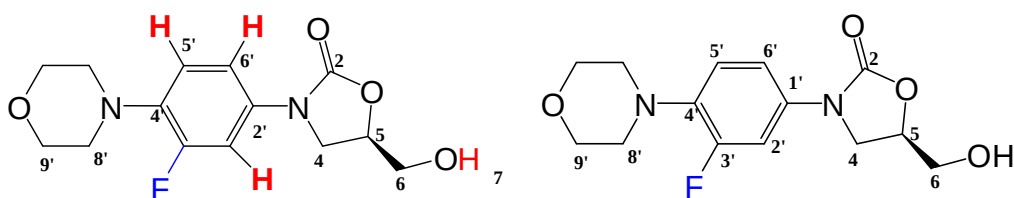


Tabla 10. Resumen de señales de resonancia magnética nuclear del compuesto **8**.

H	ppm ^1H	C	ppm ^{13}C
6'	7.43	3'	156.5
2'	6.09	2	155.1
5'	6.90	4'	136.1
5	3.95	1', 2'	133.1, 107.6
4 ^a , 6	3.95	5', 6'	118.8, 113.9
9', 8'	3.84, 3.09	4, 5, 6	47.0, 73.3, 62.4,
4b, 7	3.71	9', 8'	66.8 y 50.9

En el espectro de masas (EMIE) que se muestra en la Figura 29 se observa el ion molecular del compuesto en 296 uma correspondiente al peso de la molécula además este fragmento también es el pico base. En 238 uma se observa otro fragmento de buena intensidad que proviene del pico base el cual se origina por la ruptura común de la morfolina generando la pérdida de una molécula neutra de 58 uma, otro pico importante es 149 uma este proviene de la ruptura α 1 al carbonilo y un rearreglo.

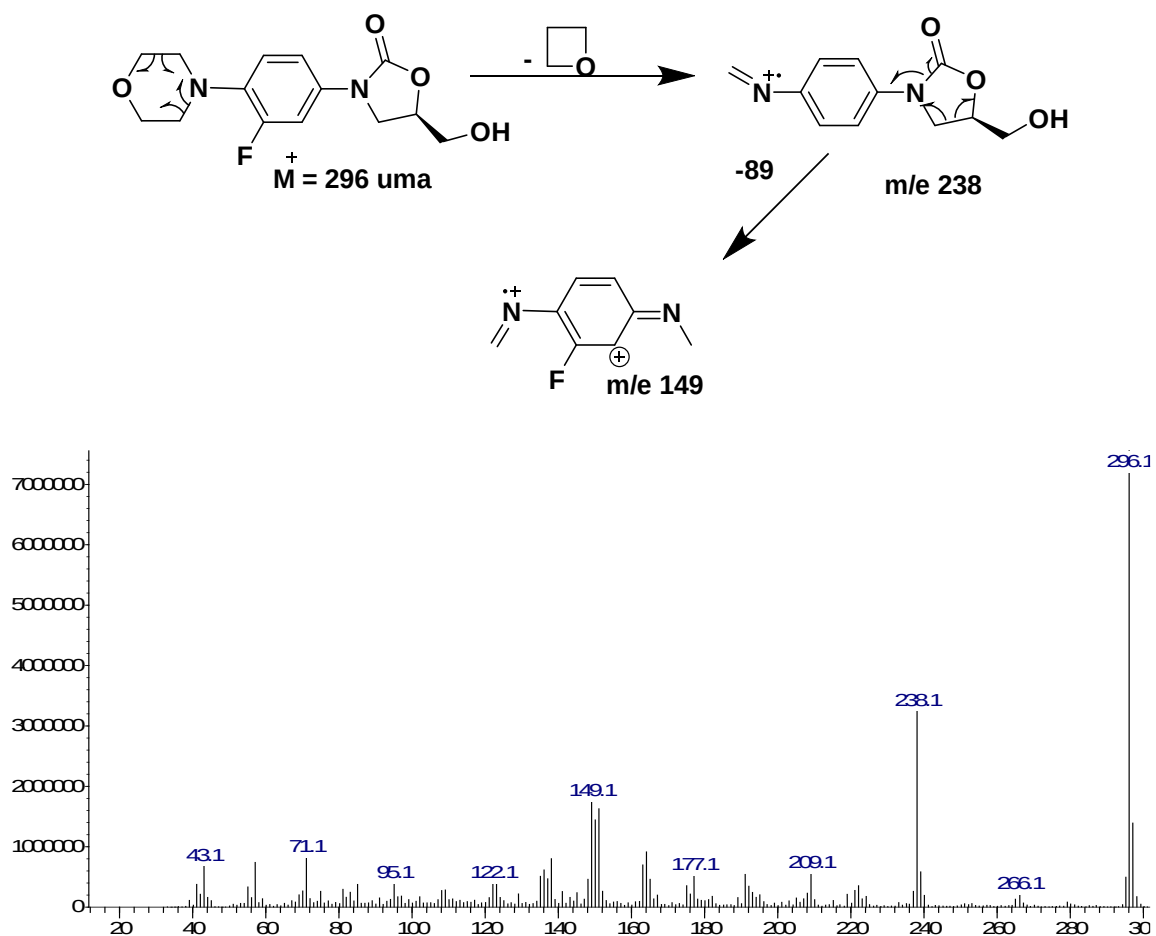


Figura 29. Espectro de masas del compuesto **8**.

4.5. Síntesis y caracterización de (*R*)-[*N*-3-(3-fluoro-4-morfolinilfenil)-2-oxo-5-oxazolidinil] metanosulfonato de metilo (**9**)

La síntesis del compuesto **9** se llevó a cabo empleando TEA y MsCl en atmósfera de argón y DCM como disolvente. La reacción se dejó agitando durante

40 minutos, el producto se obtuvo con un 96% de rendimiento con un punto de fusión 112 °C.

El producto se caracterizó mediante espectroscopia de RMN-¹H (Figura 30) en el espectro existe una señal doble de dobles a 8.38 ppm con una $J = 14.4$ y 2.6 Hz que se asigna al H-6'. En 7.89 ppm se observa otro doble de dobles con una $J = 8.8$ y 2.6 Hz, esta señal se asigna al H-2', en 7.30 ppm con $J = 9.1$ Hz aparece un doble de dobles que colapsa como triplete y se asigna al H-5'. La primera señal alifática que se observa es un multiplete en 5.1 ppm que integra para un hidrógeno y corresponde al H-5 del anillo de oxazolidinona, a 4.58 ppm se observa un multiplete que integra para dos hidrógenos de los metilenos diasterotópicos H-4a y 6a. En 4.32 y 3.72 ppm se observan dos tripletes que integran para cuatro hidrógenos y se asignan como H-9' y H-8', en 4.05 ppm se observa la señal del hidrógeno diasterotópico H-4b y el hidrógeno del hidroxilo asignado como H-7 y la señal que confirma la estructura del compuesto es la que se encuentra a 2.80 ppm que integra para tres hidrógenos y se ve como un singulete este asigna al metilo del grupo de metano sulfonilo.

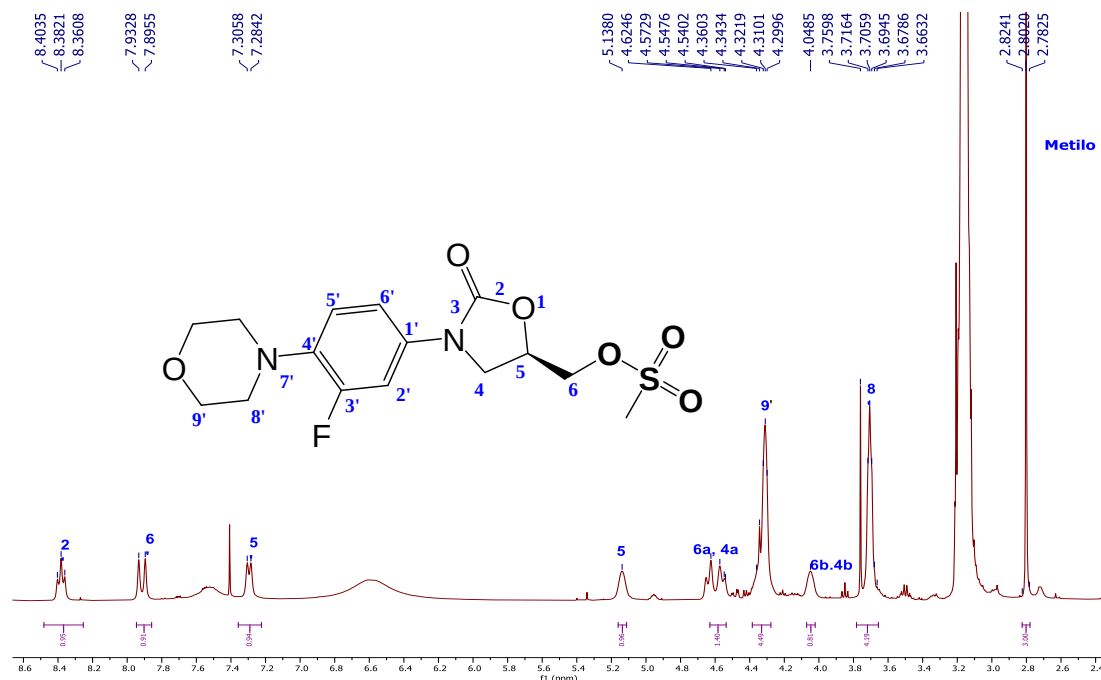
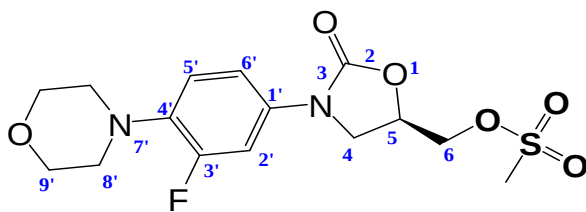


Figura 30. Espectro RMN- ^1H del compuesto **9** obtenido en CDCl_3 .

En el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **9** (Figura 31) se observa una señal a 154.5 ppm con una $J_{\text{C-F}} = 256.2$ Hz que se asigna al C-3', la señal en 153.5 ppm con una $J_{\text{C-F}} = 9.1$ Hz se asigna al carbono carbonílico C-2, el carbono en 125.0 ppm con una $J_{\text{C-F}} = 9.2$ Hz se asigna al C-4', la señal en 124.0 ppm con una $J_{\text{C-F}} = 10.0$ Hz corresponde al C-1'. La señal que aparece 121.7 ppm y una $J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz se asigna al C-5', la señal en 114.2 con una $J_{\text{C-F}} = 3.30$ Hz se asigna al C-6', la 107.1 ppm con una $J = 27.2$ Hz se asigna al C-2'. A campo alto la señal en 71.6 ppm se asigna al metino C-5 del anillo de oxazolidinona, a 70.3 y 63.8 ppm y una $J_{\text{C-F}} = 3.09$ Hz aparecen dos señales correspondientes a los metilenos de la morfolina C-9' y C-8', en 68.9 ppm se observa la señal del carbono unido a oxígeno el cual se asigna al C-6, a 53.6 ppm se observa una señal que se asigna al C-4, por último, en 46.2 ppm se observa la señal correspondiente al metilo del grupo de metanosulfonilo.

En la Tabla 11 se resumen las señales de los espectros de RMN- ^{13}C y RMN- ^1H procesados en CDCl_3 del compuesto **9**.



H	ppm ¹ H	C	ppm ¹³ C
6'	7.93	3'	154.5
2'	8.38	2	153.5
5'	7.12	4', 5', 6'	125.0, 118.8, 121.7
5	5.15	1'	124.0.1
4 ^a , 6	3.75	2'	108.4
8', 9'	3.62, 4.34	5	71.6
4b, 7	4.05	9', 8'	70.3 y 63.8
CH ₃ -S	2.8	6 ,4	68.9, 53.6

4.6. Síntesis y caracterización de [N-3-(3-fluoro-4-morfolinilfenil)]-5-azidometil-oxazolidin-2-ona (**10**)

La síntesis del compuesto **10** se realizó mediante una reacción de sustitución nucleofílica (S_N2) empleando azida de sodio y DMF a 65 °C durante 16 horas, el rendimiento de este compuesto fue del 28%.

El producto se caracterizó mediante espectroscopia de RMN- 1H (Figura 32) en el espectro se observa a 7.43 ppm un doble de dobles con una $J = 14.4$ y 2.6 Hz asignado al H-2', en 7.13 ppm se observa otro doble de doble de dobles con $J = 8.8$, 2.7 y 1.1 Hz el cual se asigna al H-5', En 6.93 ppm se observa una señal con una $J = 9.1$ Hz, esta se asigna al H-6'. A 4.82 ppm se observa un multiplete que integra para 1H y corresponde al H-5 de la oxazolidinona, en 4.74 ppm se observa un triplete que integran para un hidrógeno que corresponde a H-4a, en 3.87 y 3.06 ppm se observan dos tripletes que integra para cuatro hidrógenos y se asignan a los H-8' y H-9' del anillo de morfolina, a 3.84 se observa un multiplete que integra para 1H el cual se asigna a H-4b. En 3.65 y 3.54 ppm se observan dos multipletes que se asignan a H-6 y H-6b, respectivamente.

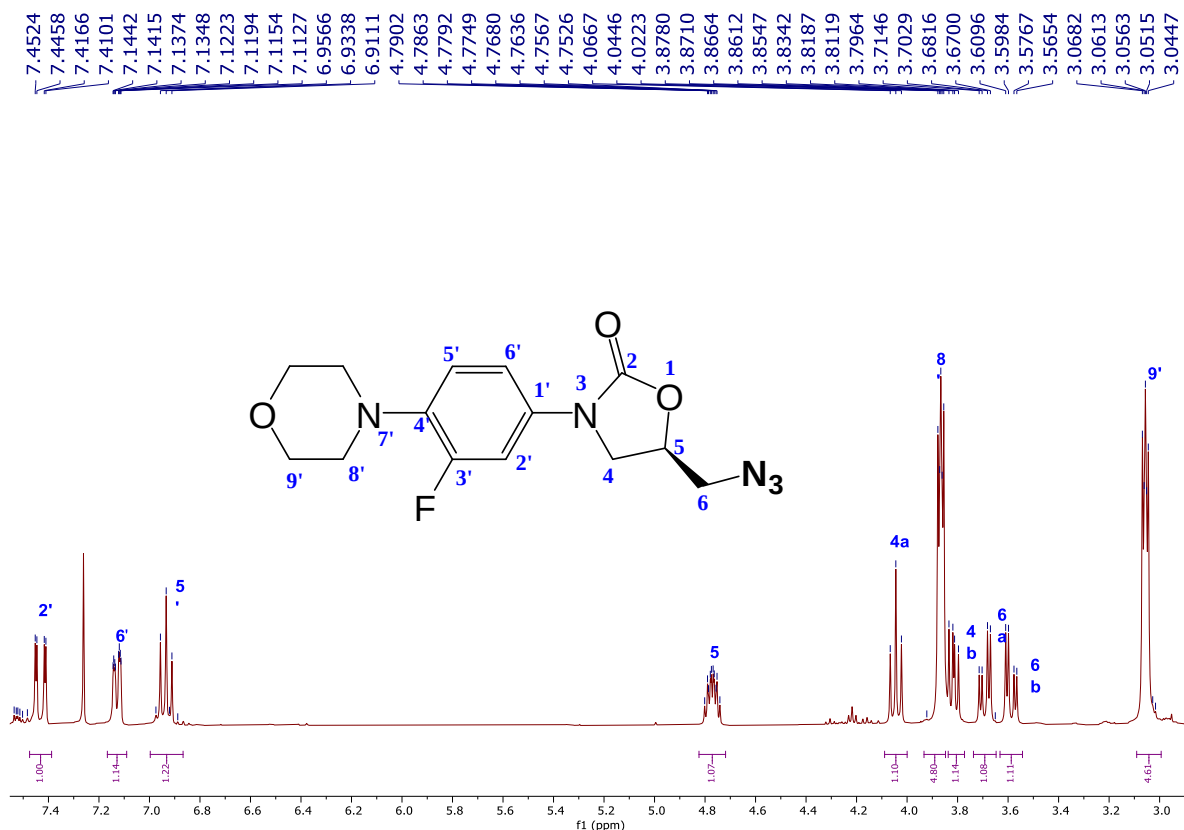


Figura 32. Espectro RMN-¹H del compuesto **10** obtenido en CDCl₃.

En el espectro de RMN-¹³C (Figura 33) la señal que se observa como un doble a 155 ppm con una $J_{C-F} = 154.3$ Hz se asigna al C-3' *ipso* al flúor, en 154.3 ppm sale la señal del carbonilo del grupo carbamato C-2, en 136.5 ppm aparece una señal que se asigna al C-1', en 132.9 ppm se ve un doble este se asigna a C-4'. En 118.9, 114.0 y 113.5 ppm se ven las señales de los carbonos 5, 6 y 2', todas son señales dobles con $J_{C-F} = 1.3$, 3.4 y 26.5 Hz, respectivamente. A campo alto a 70.5 ppm se ve una señal que se asigna al metino C-5 del anillo de la oxazolidinona, enseguida se observan a 66.9 y 51.03 ppm con una $J_{C-F} = 3.09$ Hz los carbonos de la morfolina C-9' y C-8', en 66.9 ppm se observa la señal del carbono unido a oxígeno C-6, por último, en 47.5 se observa una señal que se asigna al C-4.

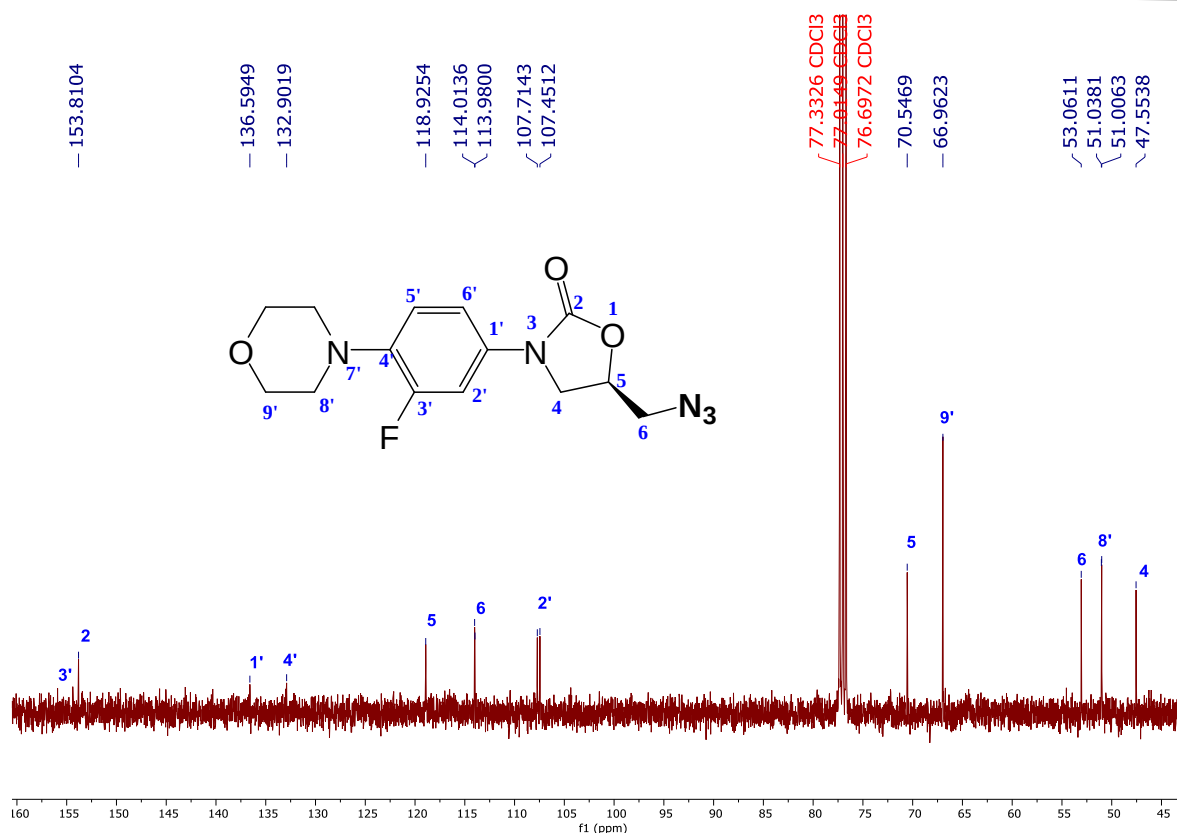


Figura 33. Espectro RMN- ^{13}C del compuesto **10** obtenido en CDCl_3 .

4.7. Síntesis y caracterización de (*R*)-[*N*-3-(3-Fluoro-4-morfolinilfenil)-5-aminometiloxazolidin-2-ona] (**11**)

Para la síntesis del compuesto **11** se realizó una hidrogenación del compuesto **10** con metanol y Pd/C al 10% en atmósfera de hidrógeno. el producto se obtuvo con un rendimiento del 25%. En producto se caracterizó mediante espectroscopia de FTIR (Anexo 5), analizando el espectro se ven dos bandas de estiramiento N-H en 3195 cm^{-1} la cual es característica de una amina primaria, en 1715 cm^{-1} se observa la banda de estiramiento del carbonilo del carbamato. Éstas señales son las que confirman la formación del grupo funcional en la molécula. Así mismo entre 3010 y 2800 cm^{-1} se observan las bandas vibracionales de estiramiento C-H aromático y alifático. En 1726 se muestra la banda de estiramiento del enlace C=O, en 1515 cm^{-1} se encuentra la banda del estiramiento C=C aromático, en 1447 cm^{-1} la vibración del estiramiento C-F, en 1311 cm^{-1} la banda de vibración del enlace C-N y en 1243 , 1124 cm^{-1} las bandas de estiramiento del enlace C-O.

El compuesto se caracterizó mediante espectroscopia de RMN- ^1H (Figura 34) las señales que se observan son muy similares a lo que se presenta en el espectro del compuesto **10** donde se tiene el azida en la posición C-5, solo que desplazadas a campo bajo o desprotegidas, dado que hay un cambio en la molécula de un grupo electro atractor a un grupo electro donador. La primera señal se observa en 7.43 ppm como un doble de dobles con $J = 14.38$ y 2.6 Hz asignado al H-2', en 7.11 se observa un doble de doble de dobles con $J = 8.8$, 2.7 y 1.1 Hz y se asigna al H-5', En 6.91 ppm se observa una señal doble con una $J = 9.1$ Hz esta se asigna al H-6'. En las señales alifáticas se observa un multiplete en 4.70 ppm que integra para un hidrógeno y corresponde al H-5 de la oxazolidinona, en 3.88 ppm se observa un triplete que integra para un hidrógeno y corresponde a uno de los hidrógenos del metileno diastereotópico H-4a, en 3.73 aparece una señal que integra para cuatro hidrógenos esta se asigna a H-8 y H-8' del anillo de morfolina, en 3.84 se observa un multiplete que integra para un hidrógeno el cual se asigna al H-4b, en 3.62 y 3.59 ppm se observan dos multiplotes que se asignan a los H-6 y H-6b. Finalmente en 3.03 ppm se observa un triplete que integra para cuatro hidrógenos y se asigna al H-9 y H-9' del anillo de morfolina.

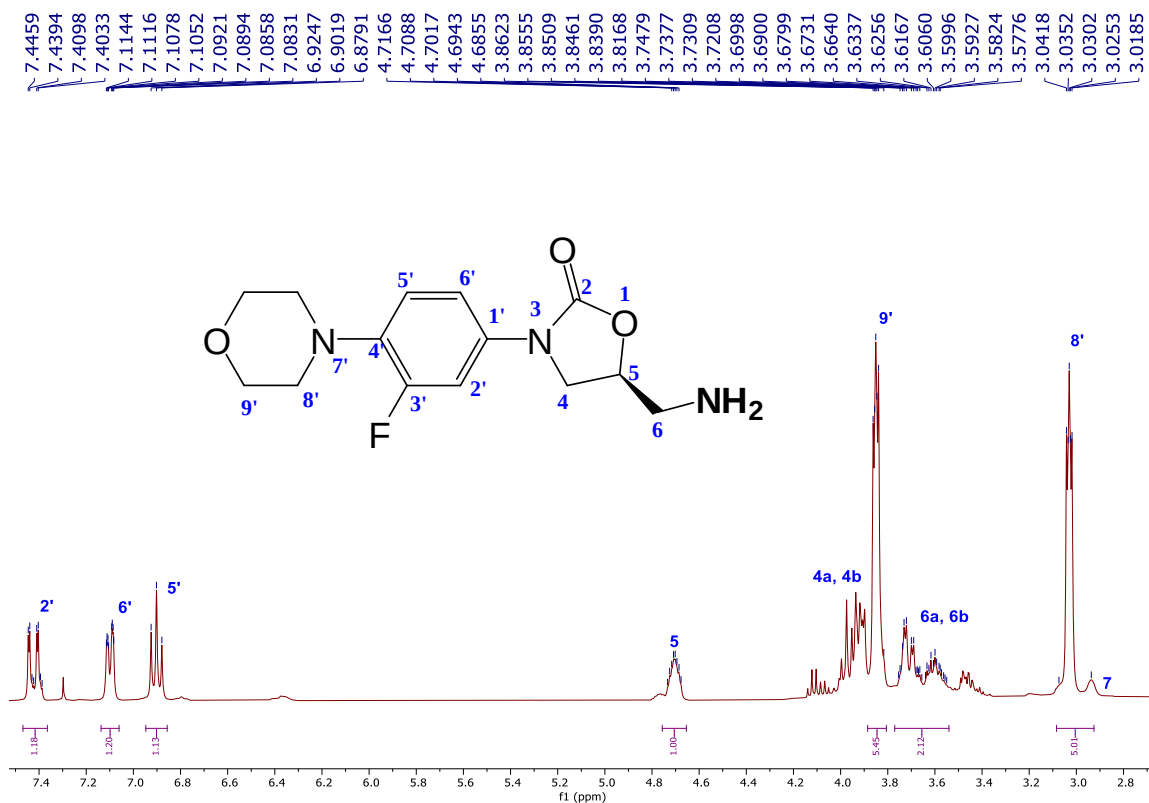


Figura 34. Espectro RMN- ^1H del compuesto **11** obtenido en CDCl_3 .

En el espectro de RMN- ^{13}C que se muestra en la Figura 35, se observa un doble a 156.7 ppm con una $J_{\text{C-F}} = 254.3$ Hz y se asigna al C-3' *ipso* al flúor, en 153.8 ppm aparece la señal del carbonilo del grupo carbamato C-2, en 136.1 ppm se ve una señal que se asigna al C-1' y en 136.5 ppm la señal del C-4'. En 118.9, 114.0 y 107.5 ppm salen los carbonos 5, 6 y 2' todas son dobles con $J_{\text{C-F}} = 1.3$, 3.4 y 26.5 Hz, respectivamente. A campo alto se observa a 70.6 ppm la señal que se asigna al metino C-5 del anillo de oxazolidinona, enseguida se observan dos señales a un desplazamiento de 66.9 y 51.0 ppm con una $J_{\text{C-F}} = 3.09$ Hz correspondientes a los carbonos de la morfolina C-9' y C-8'. En 53.0 ppm se observa la señal del carbono unido a oxígeno C-6, por último, en 47.5 se observa una señal que se asigna al C-4.

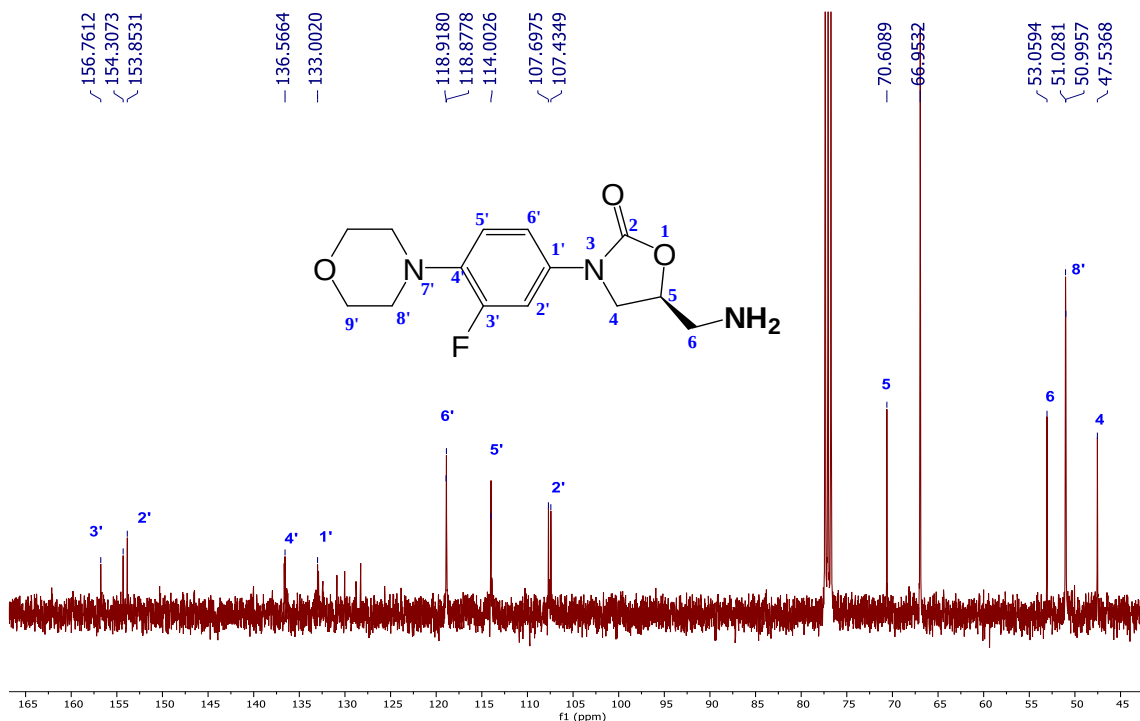


Figura 35. Espectro RMN- ^{13}C del compuesto **11** obtenido CDCl_3 .

En la Tabla 12 se resumen las señales de los espectros de RMN- ^{13}C y RMN- ^1H procesados en CDCl_3 del compuesto **11**.

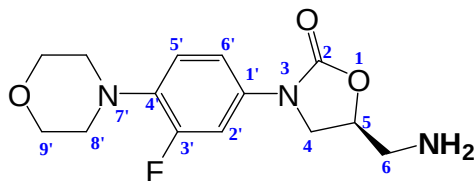
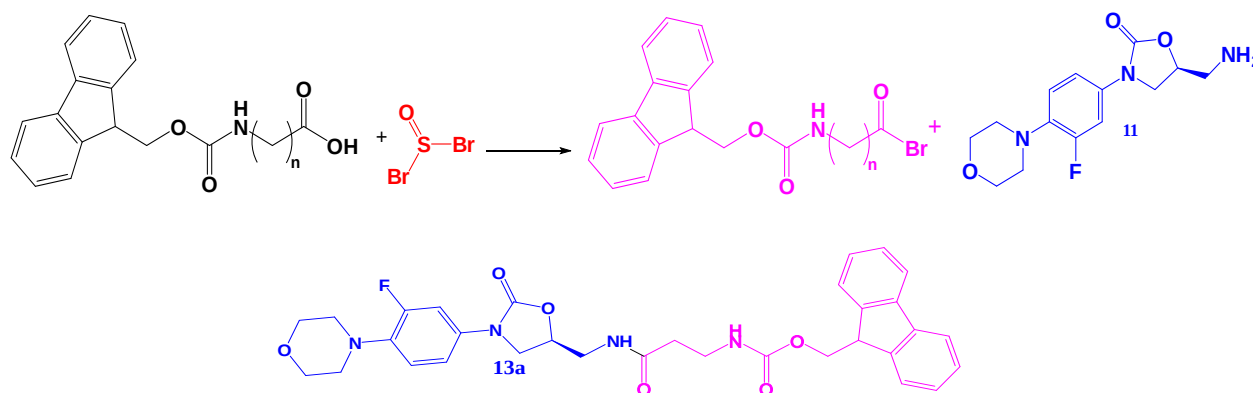


Tabla 12. Resumen de señales de resonancia magnética nuclear del compuesto **11**.

H	ppm ^1H	C	ppm ^{13}C
6'	7.13	3'	156.7
2'	7.43	2	154.3
5'	7.10	4', 5, 6'	136.5, 114.0, 118.9
5	4.73	1', 2'	133.0, 107.6
4 ^a , 6	3.95	5	70.6
8', 9'	3.64, 3.09	9', 8'	66.9 y 50.9
4b, 7	3.71	6, 4	53.0, 47.6

4.8. Síntesis de los análogos aminoalquilados protegidos **13a** y **13b**

En la síntesis de los análogos aminoalquilados se emplearon aminoácidos protegidos con el grupo Fmoc, ya que al tener el grupo funcional amina en cadena alquilada se pueden propiciar reacciones de auto-polimerización si la amina no está protegida. Como primer paso se hicieron reaccionar los aminoácidos con bromuro de tionilo para formar in situ el bromuro de acilo, una vez terminada la reacción el acilo se hizo a reaccionar con el amino-linezólida (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de los análogos aminoalquilados.

En el espectro de RMN-¹H del análogo (Figura 36) se observan las señales anteriormente descritas del fragmento amino-linezólida. Adicionalmente entre 7.81 y 7.42 ppm se observan señales aromáticas del grupo Fmoc, a 4.38 ppm aparece una señal ancha la cual se asigna al metileno C-9 de la cadena alifática, a 3.45 ppm se observa otra señal ancha, que se asigna al metileno C-10. Es importante señalar que las señales se ven anchas y la multiplicidad no es clara debido a la rigidez de la molécula, así como a la posible auto asociación que pueden darse entre las moléculas debido a que están presentes varios grupos donadores y aceptores de enlaces de hidrógeno.

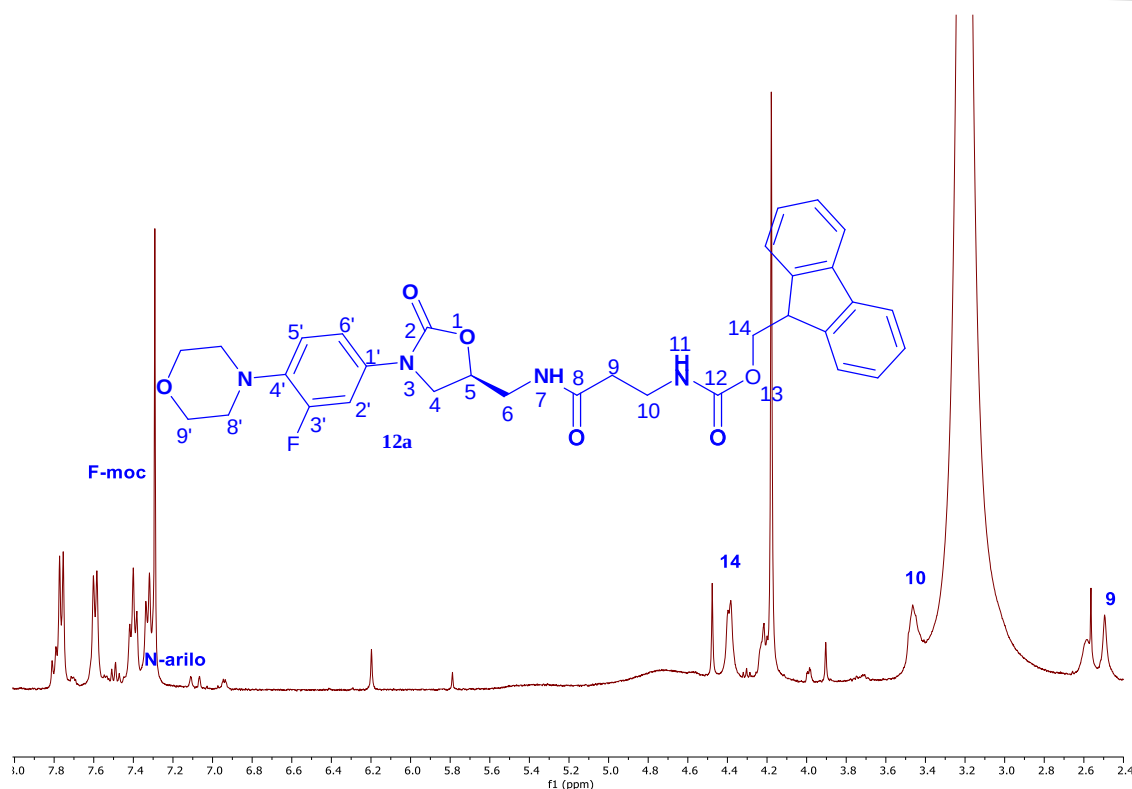


Figura 36. Espectro RMN- ^1H del análogo **13a** obtenido en CDCl_3 .

En el espectro de RMN- ^{13}C del análogo **13a** (Figura 37) se observan las señales anteriormente descritas del fragmento amino-linezólida, y se presentan señales nuevas que evidencian la presencia del producto en 164.2 y 156.2 ppm que se asignan a los carbonos carbonílicos de amida C-8 y C-12, en la zona de los carbonos aromáticos se observan varias señales entre 139.2 y 115.2 ppm, estas se asignan a los carbonos del grupo Fmoc, a campo alto también se destaca la presencia de las señales de los metilenos de la cadena alifática C-10 y C-8, los cuales salen 47.3 y 28.8 ppm.

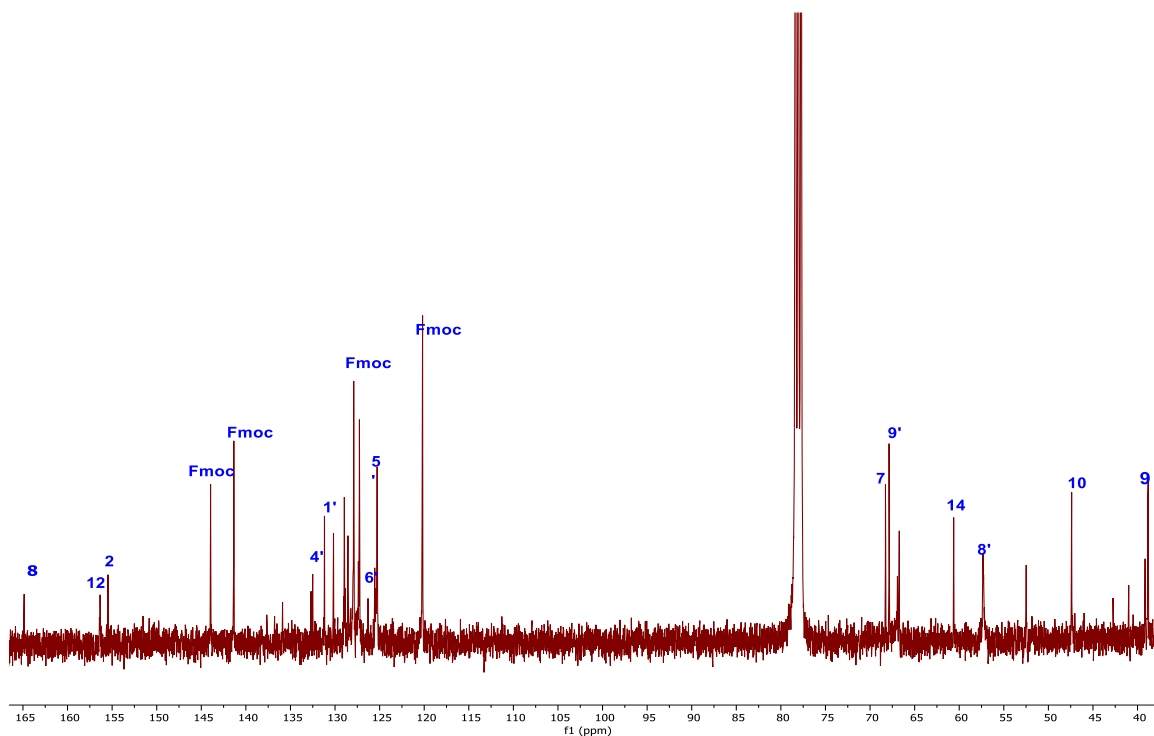


Figura 37. Espectro RMN-¹³C del análogo **13a** obtenido el CDCl₃.

En el espectro de RMN-¹H del análogo **13a** (Figura 38) se observan las señales del fragmento amino-linezólida ya descritas en los espectros anteriormente discutidos, pero las señales que se destacan e indican la formación del compuesto son las señales anchas que integran para un hidrógeno a 8.11 ppm y 7.12 ppm las cuales se asignan a los hidrógenos de amida del Fmoc y del fragmento de linezólida. Entre 7.81 y 7.42 ppm se observan las señales de los hidrógenos aromáticos del grupo Fmoc, en la zona de alifática se destacan las señales de los metilenos C-9, C-10, C-11 y C-12, ubicados en la cadena alifática que se observan aparecen a 3.22, 2.34, 1.62 y 1.25 ppm. Cabe señalar que las señales se ven anchas y la multiplicidad no es clara debido a la rigidez de la molécula, así como a la posible auto asociación que pueden darse entre moléculas.

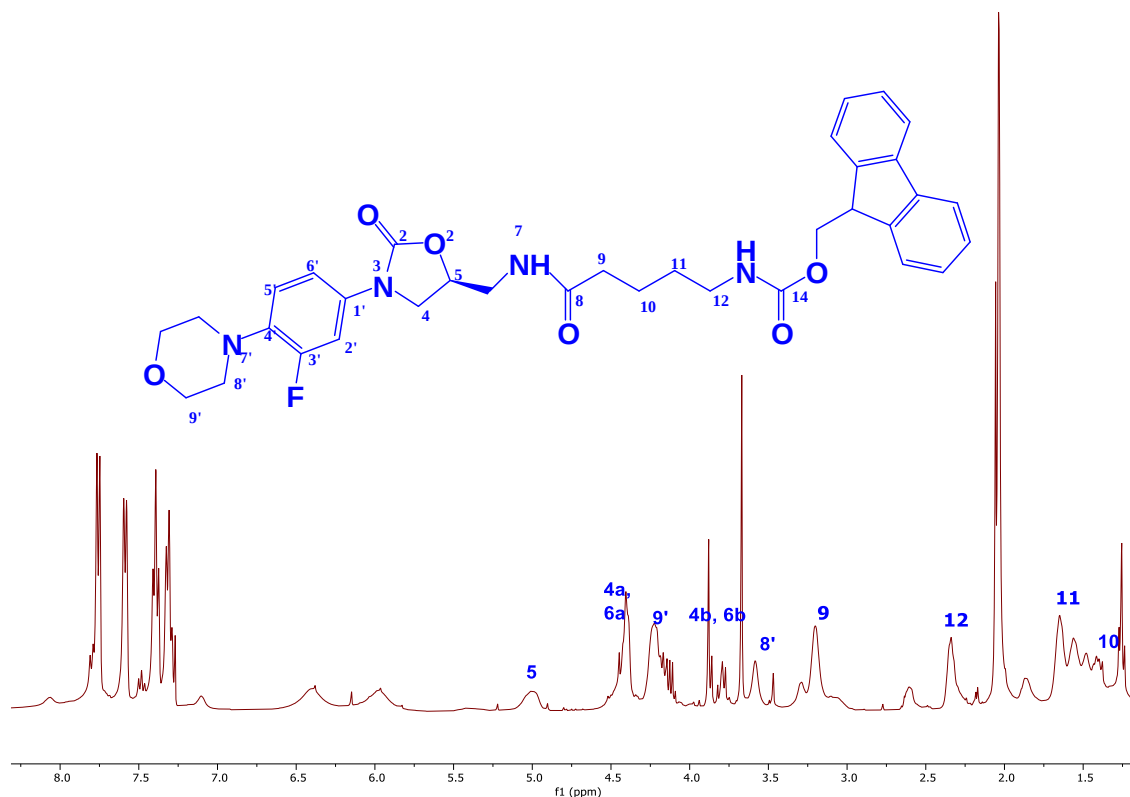


Figura 38. Espectro RMN- ^1H del análogo **13b** obtenido en CDCl_3 .

En el espectro de RMN- ^{13}C del compuesto **13b** (Figura 39) se observan las señales del fragmento amino-linezólida ya descritas en los espectros anteriormente discutidos, sin embargo se destaca la presencia de dos señales a campo alto en 170.7 y 169.5 ppm que se asignan a los carbonos carbonílicos de amida C-8 y C-14, las cuales nos indican la presencia del compuesto, a campo más entre 139.2 y 115.2 ppm se observan las señales que corresponden a los carbonos aromáticos del grupo Fmoc, finalmente en el área de carbonos alifáticos se observa la presencia de los metilenos C-9, C-10, C-11 y C-12 en 23.5, 28.9, 35.2, 39.5 ppm.

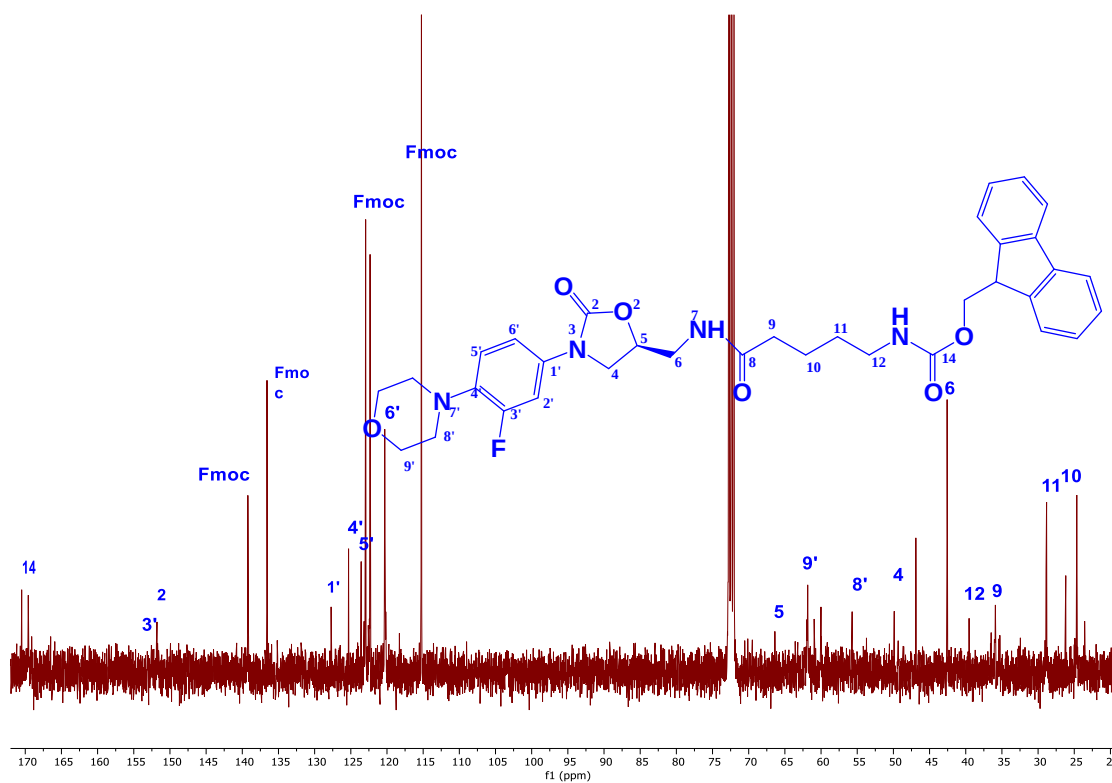


Figura 39. Espectro RMN- ^{13}C del análogo **13b** obtenido en CDCl_3 .

V. PARTE EXPERIMENTAL

El desarrollo de este trabajo consistió en dos etapas las cuales se detallarán a continuación.

1. Síntesis de una serie de tres análogos de linezólida-aminoalquilados.
2. Caracterización mediante técnicas espectroscópicas (IR, RMN) y espectrométricas (EM) los compuestos sintetizados.

5.1. Generalidades

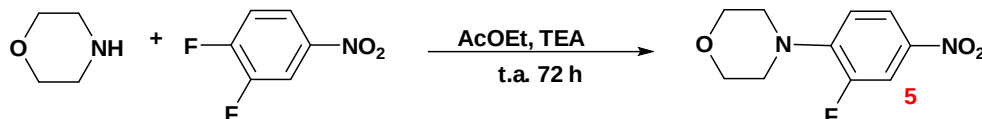
La síntesis de los compuestos se realizó en el laboratorio de Química bioorgánica y Supramolecular del Centro de Graduados e Investigación del Instituto Tecnológico de Tijuana.

5.2. Reactivos y solventes

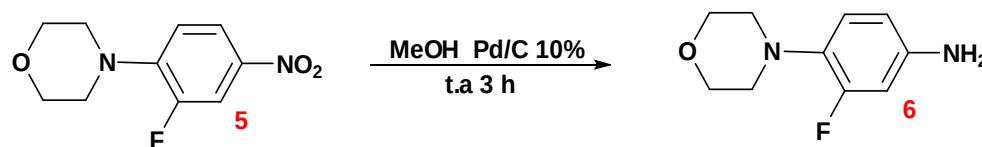
Todos los reactivos utilizados en esta propuesta se obtuvieron de Sigma-Aldrich. Los solventes que se emplearon en las reacciones son de pureza HPLC y anhidros de ser requeridos.

5.3. Técnicas analíticas

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizó en un equipo RMN BRUKER AVANCE III HD 400 MHz. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) son expresados en partes por millón (ppm) y se utilizó como referencia interna tetrametilsilano (TMS). Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertzios (Hz) en todas las moléculas. El análisis de espectroscopia infrarroja (IR) se realizó en un espectrofotómetro de Infrarrojo Perkin Elmer FT-IR Spectrum 400 equipado con el aditamento de ATR donde fueron descritas las absorciones más características en cm^{-1} .

5.4. Síntesis de 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)morfolina (**5**)

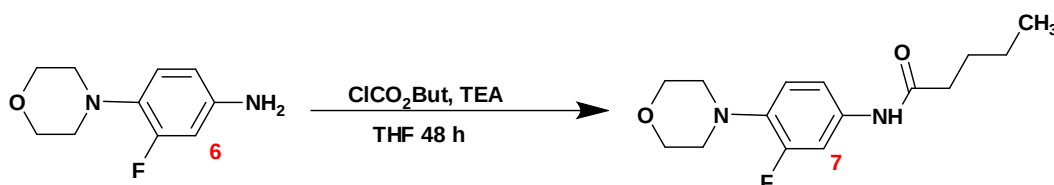
La morfolina se pesó (1 g, 11.47 mmol) y se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética y atmósfera de argón, posteriormente se agregó TEA (8 mL) en 50 mL de acetato de etilo, enseguida se agregó gota a gota diflouronitrobenceno (3.65 g, 2.54 mL) y se dejó reposar durante 30 min. Posteriormente la atmósfera de argón se retiró y se cerró en sistema. La reacción se dejó durante 72 h tapada con papel aluminio debido a que es posible que el compuesto sea sensible a la luz, una vez transcurrido ese tiempo se le sacó una placa de TLC a la reacción para verificar que el producto estuviera puro y en caso de no estarlo se purificó por cromatografía en columna de sílice con una fracción 80/20 de éter de petróleo y acetato de etilo. Rendimiento 89%, sólido amarillo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.00 (ddd, *J* = 9.0, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 13.1, 2.6 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.85 (m, 4H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 153.4 (d, *J*_{C-F} = 249.6 Hz), 145.4 (d, *J*_{C-F} = 7.6 Hz), 140.8 (d, *J*_{C-F} = 22.2 Hz), 120.9 (d, *J*_{C-F} = 3.1 Hz), 120.6 (d, *J*_{C-F} = 3.8 Hz), 112.7 (d, *J*_{C-F} = 26.2 Hz), 66.5, 49.9.

5.5. Síntesis de 3-fluoro-4-morfolinanilina (**6**)

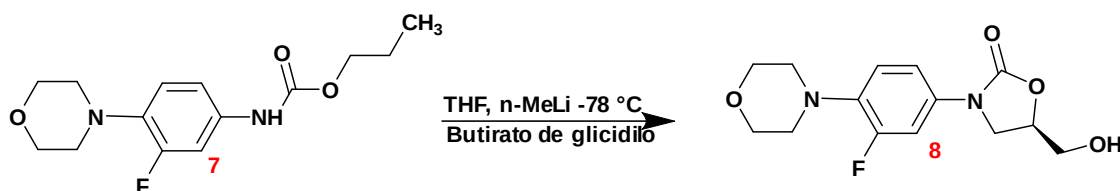
El compuesto **5** se pesó (1 g, 4.42 mmol) y se colocó en un matraz de 100 mL provisto de agitación magnética, posteriormente el compuesto se disolvió en 40 mL de metanol seco a esta solución se añadieron 0.47 g de Pd/C al 10%, el matraz se puso en atmósfera de hidrógeno y la reacción se dejó durante 24 h. Una vez transcurrido el tiempo se tomó una pequeña cantidad del crudo de reacción y se colocó en una placa de cromatografía para ver si la reacción se había llevado a cabo

correctamente, de ser así se procedió a rotavaporar el disolvente. Rendimiento 86%, sólido negro cristalino. RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6.81 (dd, $J = 9.1, 8.6$ Hz, 1 H), 6.47 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.83 (t, 2H) 2.98 (t, 2H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 158.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 244.8$ Hz), 142.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.4$ Hz), 131.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.0$ Hz), 120.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.3$ Hz), 110.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.8$ Hz), 104.49 (d, $J_{\text{C-F}} = 27.2$ Hz), 67.1, 51.7.

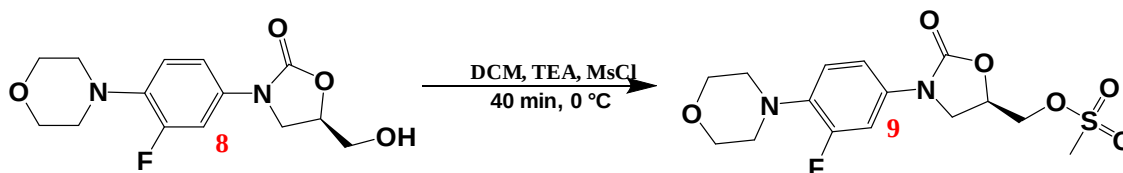
5.6. Síntesis de (3-fluoro-4-morfolinifenil)-butilcarbamato (**7**)



El compuesto **6** se pesó (1 g, 5.09 mmol) y se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 mL, posteriormente se agregaron 40 mL de THF seco provisto de agitación magnética y atmósfera de argón, después se agregó TEA (0.8 g, 0.71 mL, 7.90 mmol) y se dejó reaccionar durante 15 minutos. Enseguida se agregó gota a gota cloroformiato de butilo (0.61 g, 0.58 mL, 4.50 mmol) la reacción se dejó por 48 h, una vez transcurrido el tiempo la solución se filtró realizando lavados con THF (3x50 mL). Finalmente, se rotavoró el solvente a presión reducida y se recolecto el producto. Sólido cristalino morado, rendimiento 98%, P.f. 104-108°C. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.16 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.12 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 1.65 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.46 – 1.36 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 157.9, (d, $J_{\text{C-F}} = 251.1$ Hz), 134.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.0$ Hz), 133.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.7$ Hz), 119.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz), 114.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.3$ Hz), 107.78 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.6$ Hz), 66.9, 65.32, 51.56, 30.9, 19.0, 13.6 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz).

5.7. Síntesis de 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-5-(hidroximetil)oxazolidin-2-ona (**8**)

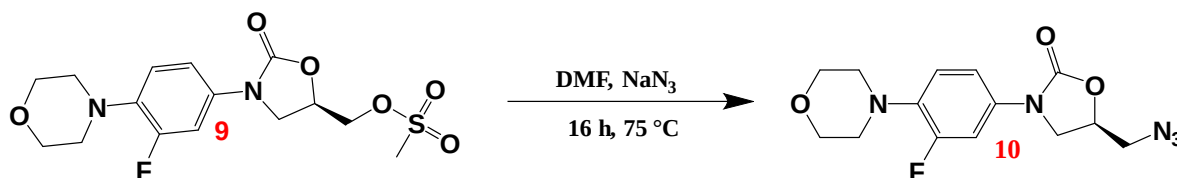
El reactivo **7** se pesó (1 g, 3.7273 mmol) y se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 mL y se disolvió en 40 mL de THF seco provisto de agitación magnética y atmósfera de argón a una temperatura de -78 °C, a esta solución se agregó n-MeLi (7.45 mL, 4.9666 mmol) gota a gota y se dejó reaccionar durante 15 minutos. Pasado el tiempo se añadió gota a gota (1.30 mL, 9.3056 mmol) de butirato de glicidilo la reacción se dejó a temperatura ambiente durante 24 h. Al producto obtenido se le agregó una solución saturada de cloruro de amonio (NH_4Cl) y se realizaron extracciones con acetato de etilo (3×40 mL). En caso de que el producto no estuviera puro se purificaba empleando cromatografía en columna de sílice. Rendimiento de 50% (0.110 g, 0.373 mmol), sólido blanco, P.f. 106 °C. FTIR: 3404, 3246, 2933, 2840, 1732, 1514, 1451, 1418, 1227 cm^{-1} . RMN- ^1H (100 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (dd, $J = 14.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.90 (ddd, $J = 8.8$ y 2.6, Hz, 1H), 6.09 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.86 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.09 (m, 3H), 3.71 (m, 1H). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 156.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 255.2$ Hz), 155.1, 136.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.1$ Hz), 133.1 (d, $J_{\text{C-F}} = 10.3$ Hz), 118.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 4$ Hz), 113.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 107.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 26.4$ Hz), 73.3, 66.8, 62.7, 50.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 46.4.

5.8. Síntesis de (R)-[N-3-(3-fluoro-4-morfolinilfenil)-2-oxo-5-oxazolidinil] metanosulfonato de metilo (**9**)

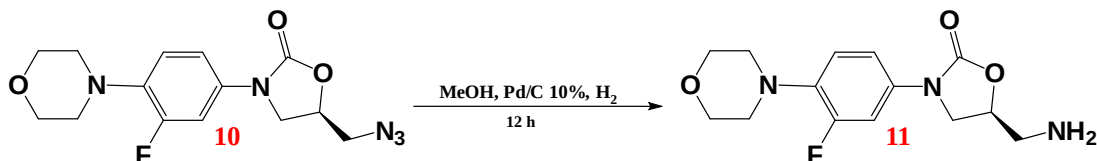
El compuesto **8** se pesó (0.3 g, 1.0135 mmol) y fue colocado en un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de agitación magnética, atmósfera de argón

y un baño de hielo, enseguida se agregaron 30 mL de diclorometano seco (DCM) y de cloruro de cloruro de mesilo (MsCl) (0.109 mL) la reacción se dejó agitando durante 3 h, transcurrido el tiempo se eliminó el solvente a presión reducida y se recolectó el producto. Rendimiento 96%, sólido blanco, P.f. 112 °C. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.58(m, 2H), 4.32 (t, 4H), 4.05 (m, 1H), 3.72 (m, 5H), 2.80 (s, 3H). RMN-¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 154.5 (d, *J*_{C-F} = 256.2 Hz), 125.1 (*J*_{C-F} = 9.2 Hz), 124.1 (d, *J*_{C-F} = 10.6 Hz), 121.7 (d, *J*_{C-F} = 4.1 Hz), 114.2 (d, *J*_{C-F} = 3.4 Hz), 107.5 (d, *J*_{C-F} = 27.2 Hz), 73.2, 66.5, 62.3, 50.0 (d, *J*_{C-F} = 3.0 Hz), 46.5, 46.3.

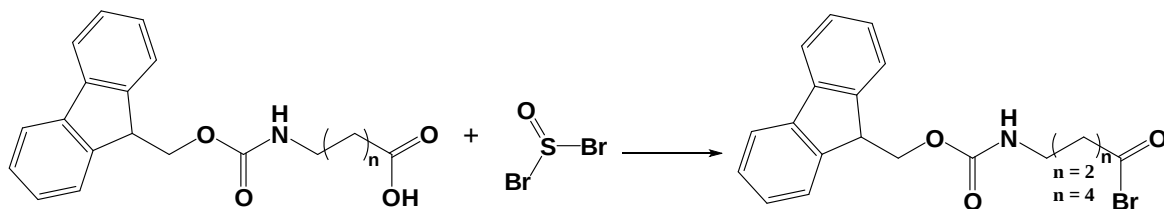
5.9. Síntesis de [N-3-(3-fluoro-4-morfolinilfenil)]-5-azidometil-oxazolidin-2-ona compuesto **(10)**



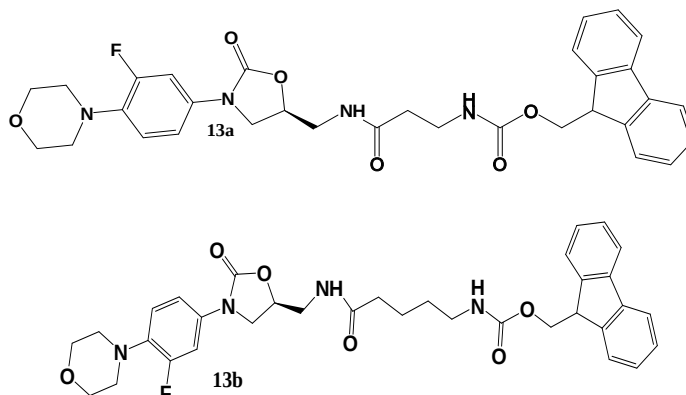
Para la síntesis se pesó el compuesto **9** (50 mg, 0.13 mmol), y se colocaron en un matraz de fondo redondo, posteriormente se agregaron 20 mL de dimetilformamida (DMF), provista de agitación magnética y atmósfera de argón. A esta solución se agregaron (100 mg, 1.4925 mmol) de azida de sodio (NaN₃) la reacción se dejó durante 24 horas a 68° C, una vez transcurrido el tiempo se quitó la reacción y al crudo de la reacción se le agregó una solución saturada de cloruro de sodio (NaCl) y se hicieron extracciones con acetato de etilo en un embudo de separación, posteriormente se secó con sulfato de sodio anhidro. Rendimiento 28%, aceite rojizo. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (dd, *J* = 14.3, 2.6 Hz, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 8.8, 2.7, 1.1 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.04 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.87 (t, 4H), 3.77 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.06 (t, 4H). RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 154.3, (d, *J* = 258.3 Hz), 136.9 (*J*_{C-F} = 9.2 Hz), 118.9, 114.0 y 113.5 (d, *J* = 3.4 Hz), 107.58 (d, *J* = 26.5 Hz), 70.55, 66.96, 53.06, 51.02 (d, *J* = 3.2 Hz), 47.5.

5.10. (*R*)-[*N*-3-(3-fluoro-4-morfolinilfenil)-5-aminometiloxazolidin-2-ona] (**11**)

Para esta síntesis se pesó (15 mg, 0.04671 mmol) del compuesto **10** y se colocaron en un matraz de fondo redondo, al cual se añadieron 20 mL de metanol seco, bajo atmósfera de hidrógeno y agitación magnética. Una vez lista la solución se pesaron 4.97 mg de Pd/C al 10% y se dejó la reacción durante 12 h, pasado el tiempo se monitoré por TLC para verificar que se llevara a cabo la reducción del azida a la amina y si no era así se agregaban otros 4.97 mg de Pd/C. Una vez teniendo el producto deseado este se filtró y se eliminó el solvente a presión reducida. Rendimiento 28%, aceite café. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (dd, *J* = 14.3, 3.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd, *J* = 8.9, 2.7, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 2H), 3.89 – 3.73 (m, 5H), 3.77 – 3.54 (m, 2H), 3.09 (m, 5H). RMN-¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 155.53, (d, *J* = 254.3 Hz), 155.3, 137.6 (*J*_{C-F} = 9.2 Hz), 118.93, 114.00 (d, *J* = 3.4 Hz), 107.57 (d, *J* = 26.5 Hz), 70.5, 66.9, 53.0, 51.0 (d, *J* = 3.2 Hz), 47.5.

5.11. Síntesis del bromuro de acilo (**12**)

En la obtención de los intermedios bromuro de acilo, se pesaron 20 mg del aminoácido protegido con Fmoc-correspondiente, y se colocaron en un matraz de fondo redondo provisto de agitación magnética y atmósfera de argón, al cual posteriormente se agregaron 20 mL de acetonitrilo seco (ACN), posteriormente se agregaron (0.3 mL, 3.88 mmol) de bromuro de tionilo (SOBr₂), la reacción se dejó durante 2 horas, hasta obtener el producto.

5.12. Síntesis de los análogos aminoalquilados (**13a** y **13b**)

En la síntesis de los tres análogos **13a** y **13b** se emplearon las mismas condiciones de reacción partiendo del precursor amino-linezólida el cual se pesó (20 mg, 0.677 mmol) y se colocaron en el matraz de fondo redondo de 100 mL, enseguida a este mismo matraz se agregaron 20 mL del bromuro de acilo preparado in situ. La reacción se dejó agitando durante 16 h a temperatura ambiente, una vez transcurrido el tiempo se rotavaporó el solvente, posteriormente al crudo de la reacción se le adicionaron 10 mL de ACN, con lo que se hicieron dos fases (sólido y líquido) siendo el sólido el producto deseado. Sólido café oscuro. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.43 (dd, $J = 14.3, 3.1$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J = 8.9, 2.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.93 (t $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.78 (m, 1H) 3.59 – 3.83 (m, 5H), 3.75(m), 2.44 (m) RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ 155.53, (d, $J = 256.3\text{Hz}$), 155.3, 137.6 ($J_{\text{C-F}} = 9.2$ Hz), 143.96, 141.35, 131.18, 127.91, 127.27, 125.28, 120.21 (d, $J = 6.2$ Hz), 68.27, 67.87, 60.62, 47.39, 38.83 ppm.

Síntesis del análogo **13b**. Sólido amarillo. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ a 8.11 (1H), 7.12 (1H), 7.81- 7.42 (8H), 7.42 (dd, $J = 14.3, 3.1$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J = 8.9, 2.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.88 (m, 1H) 3.69 – 3.93 (m, 5H), 3.75(m), 2.34 (m), 1.64 (m), 1.11 (m). RMN- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 155.53, (d, $J = 254.3\text{Hz}$), 155.3, 137.6 ($J_{\text{C-F}} = 9.2$ Hz), 118.93, 114.00 (d, $J = 3.4$ Hz), 107.57 (d, $J = 26.5$ Hz), 70.5, 66.9, 53.0, 51.0 (d, $J = 3.2$ Hz), 47.5, 36.3, 38.9, 28.8 24.8 ppm.

VI. CONCLUSIONES

1. Las condiciones experimentales empleadas permitieron la síntesis de los siete compuestos de la ruta de síntesis amino-linezólida **11** con rendimientos que van del 38 a 98%.
2. Algunas modificaciones se hicieron a la metodología reportada, destacando el paso 2 en la síntesis del compuesto **7** donde se logró obtener un sólido cristalino que aún no ha sido reportado en la literatura.
3. Los análogos protegidos **13a** y **13b** se sintetizaron con una cadena aminoalquilada de dos y cuatro carbonos, respectivamente.

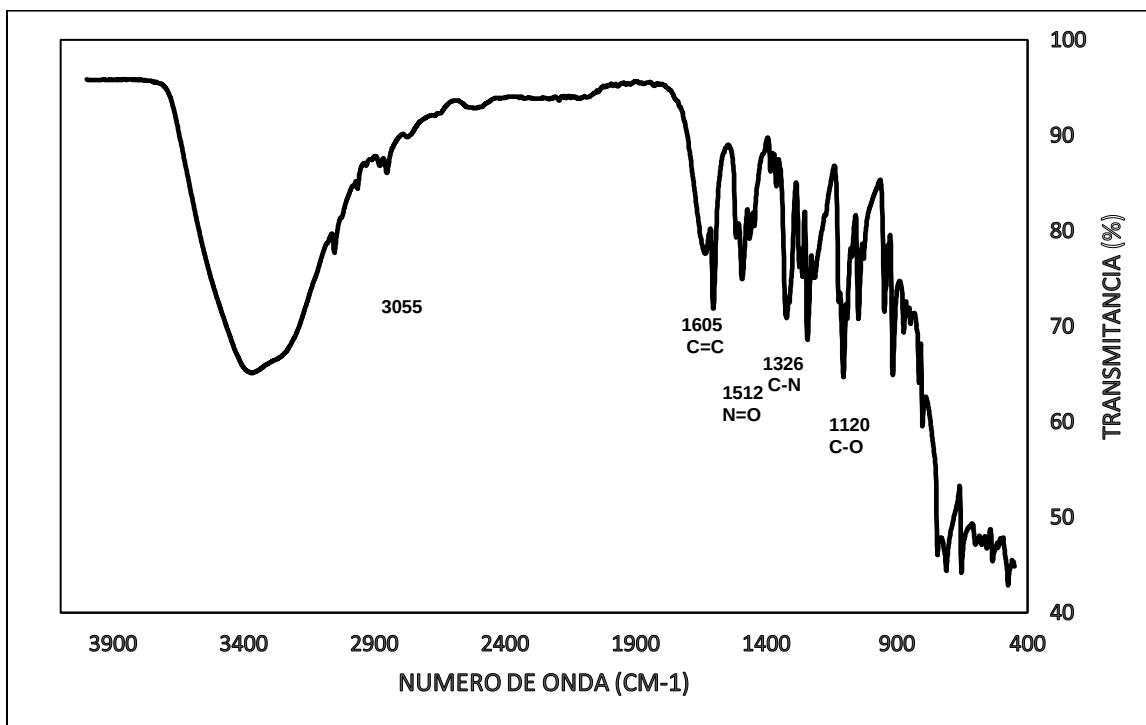
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Ponce, S. P.; Molinar-Ramos, F.; Domínguez-Cherit, G.; Rangel-Frausto, M. S.; Vazquez-Ramos, V. G. Prevalence of infections in intensive care units in México: amulticenter study. *Crit. Care Med.* **2000**, 28, 1316-1321.
- (2) De Jogna, P. S. A. En: Clínica de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Medicina de la UNT, **2005**, Capítulo I, pp 5-19.
- (3) Yachuang, W.; Xiudong, D.; Yifeng Y.; Yingxiu L.; Yinliang Q.; Feng, H.; Mingze, Q.; Yajing, L.; Lu, S.; Yanfang, Z. Optimization of biarylloxazolidinone as promising antibacterial agents against antibiotic-susceptible and antibiotic-resistant Gram-positive bacteria, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 19, S0223-5234.
- (4) Alcántar-Zavala, E.; Hernández-Guevara, E.; Ochoa-Terán, A.; Montes-Ávila, J.; Estrada-Zavala, E. A.; Salazar-Medina, A. J.; Alday, E.; Cabrera, A.; Aguirre, G.; Miranda-Soto, V.; Velazquez, C.; Díaz-Camacho, S. P.; Medina-Franco, J. L. Novel Linezolid Analogues with Antiparasitic Activity against *Hymenolepis nana*. *Bioorg Chem.* **2020**, 105, 104359.
- (5) Khan, H. A.; Ahmad, A.; Mehboob, R. Nosocomial Infections and Their Control Strategies. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* **2015**, 5, 509–514.
- (6) Saager, B.; Rohde, H.; Timmerbeil, B. S.; Franke, G.; Pothmann, W.; Dahlke, J.; Scherpe, S.; Sobottka, I.; Heisig, P.; Horstkotte, M. A. Molecular Characterization of Linezolid Resistance in Two Vancomycin-Resistant (VanB) *Enterococcus faecium* Isolates Using Pyrosequencing. *J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2008**, 27, 873–878.
- (7) Giono-Cerezo, S.; Santos-Preciado, J. I.; Morfín-Otero, M. D. L.; Torres-López, F. J.; Alcántar-Curiel, M. D. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. *Gac. Med. Mex.* **2020**, 156, 172-180.

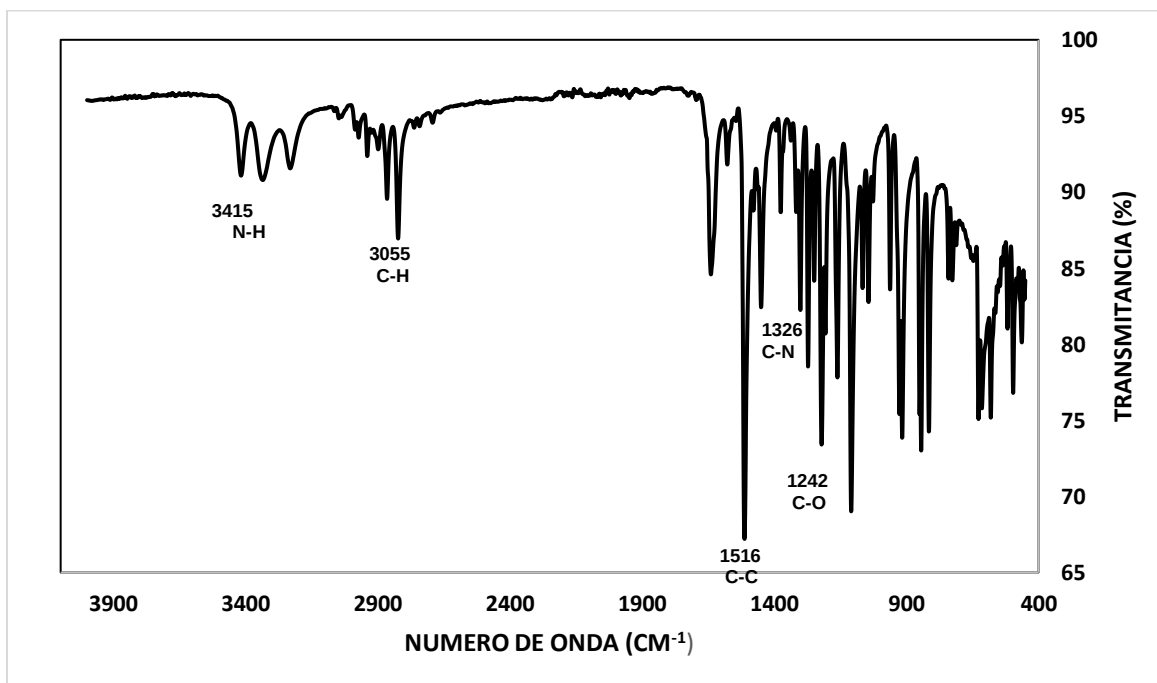
- (8) Zarate, J.; Quilca, D. I. Estafilococo meticilino mesistente un problema actual en la emergencia de resistencia entre los Gram positivos, *Rev. Med. Hered.* **2003**, *14*, 4-195.
- (9) Fernandes, G.; Scarim, C. B.; Kim, S. H.; Wu, J.; Castagnolo, D. Oxazolidinones as Versatile Scaffolds in Medicinal Chemistry. *RSC Med. Chem.* **2023**, *14*, 823.
- (10) Ghosh, A.K.; Brindisi, M. Organic Carbamates in Drug Design and Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2895– 2940.
- (11) Ippolito, A. J.; Kanyo, F. Z.; Wang, D.; Franceschi, J. F.; Moore, B. P.; Steitz, A. T.; Duffy, M. E. Crystal structure of the oxazolidinone antibiotic linezolid bound to the 50S ribosomal subunit. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3353-3356.
- (12) Brickner, S. J.; Hutchinson, D. K.; Barbachyn, M. R.; Manninen, P. R.; Ulanowicz, D. A.; Garmon, S. A.; Grega, K. C.; Hendges, S. K.; Toops, D. S.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E. Synthesis and Antibacterial Activity of U-100592 and U-100766, Two Oxazolidinone Antibacterial Agents for the Potential Treatment of Multidrug Resistant Gram-Positive Bacterial Infections. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 673-679.
- (13) Alatorre-Barajas, J. A.; Alcántar-Zavala, E.; Gil-Rivas, M. G.; Estrada-Zavala, E.; Ochoa-Terán, A.; Gochi-Ponce, Y.; Montes-Ávila, J.; Cabrera, A.; Trujillo-Navarrete, B.; Rivera-Lugo, Y. Y.; Alonso-Núñez, G.; Reynoso-Soto, E. A.; Medina-Franco, J. L. Synthesis of Covalent Bonding MWCNT-Oligoethylene Linezolid Conjugates and Their Antibacterial Activity against Bacterial Strains. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 28912– 28924.
- (14) Brickner, S. J.; Barbachyn, M. R.; Hutchinson, D. K.; Manninen, P.R. Linezolid (ZYVOX), the First Member of a Completely New Class of Antibacterial Agents for Treatment of Serious Gram-Positive Infections. *J. Med. Chem.* **2008**, *41*, 1981-1990.
- (15) Dixit, P. P.; Nair, P. S.; Patil, V. J.; Jain, S.; Arora, S. K.; Sinha, N. Synthesis, and antibacterial activity of novel (un)substituted benzotriazolyl oxazolidinone derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *15*, 3002-3005.

- 16) Santos-Fernandes, G. F.; Kim, S.H.; Wu, J.; Castagnolo, W. Tuberculosis Drug Discovery: Challenges and New Horizons. *J. Med. Chem.* **2022**, 65, 7489–7531.
- (17) Yan, S.; Miller, M.J.; Wencewicza, T.A.; M€ollmann, U. Syntheses and biological evaluation of new cephalosporin-oxazolidinone conjugates. *Med. Chem. Commun.* **2010**, 1, 145–148.
- (18) Khera, M.K.; Cliffe, I.A.; Om, P. Synthesis and in vitro activity of novel 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidine oxazolidinone antibacterial agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 21, 5266-5269.
- (19) De Rosa, M.; Zanfardino, A.; Notomista, E.; Wichelhaus, T. A.; Saturnino, C.; Varcamonti, M.; Soriente, A. Novel Promising Linezolid Analogues: Rational Design, Synthesis and Biological Evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 779–785.
- (20) Matsingos, C.; Al-Adhami, T.; Jamshidi, S.; Hind, C.; Clifford, M.; Mark Sutton, J.; Rahman, K. M. Synthesis, Microbiological Evaluation and Structure Activity Relationship Analysis of Linezolid Analogues with Different C5-Acylamino Substituents. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, 49, 116397.
- (21) Renslo, A. R.; Jaishankar, P.; Venkatachalam, R.; Hackbarth, C.; Lopez, S. Conformational Constraint in Oxazolidinone Antibacterials. Synthesis and Structure-Activity Studies of (Azabicyclo[3.1.0]hexylphenyl)oxazolidinones. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5009-5024.
- (22) Bai, P.Y.; Qin, S.S.; Chu, W.C.; Yang.; Y.; Cui, D.Y.; Hua, Y.G.; Yang, Q.; Zhang, E. Synthesis, and antibacterial bioactivities of cationic deacetyl linezolid amphiphiles. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 155, 925-945.

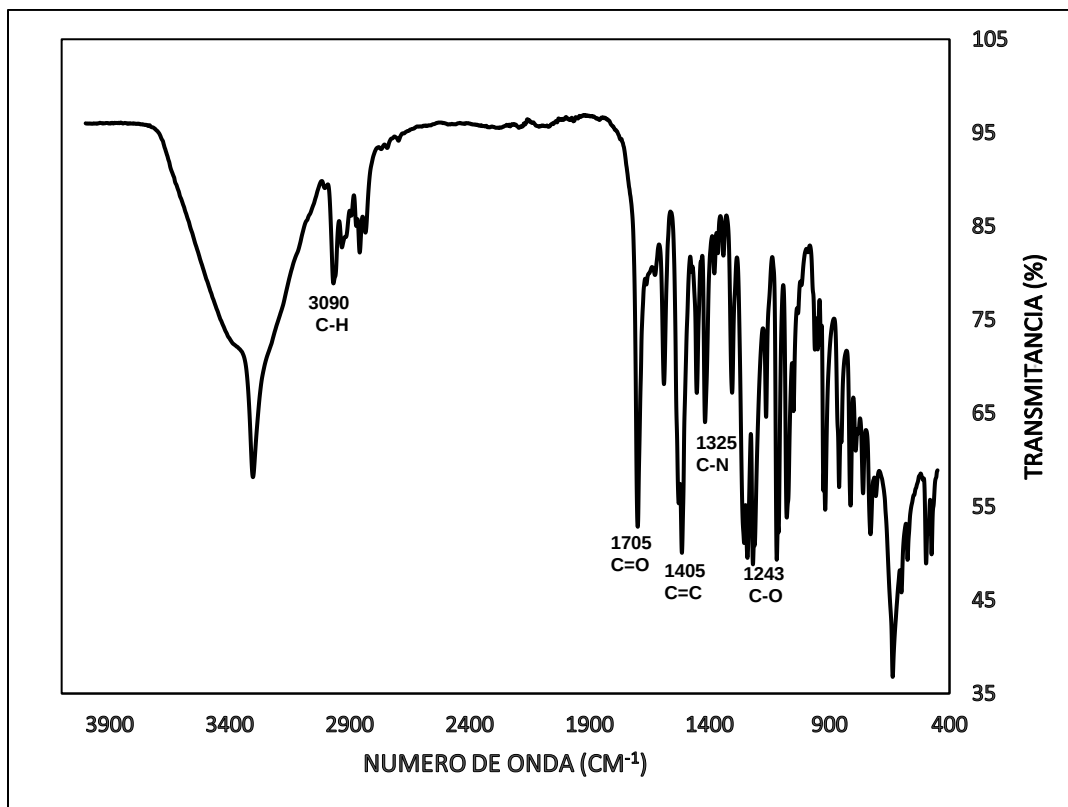
VIII. ANEXOS



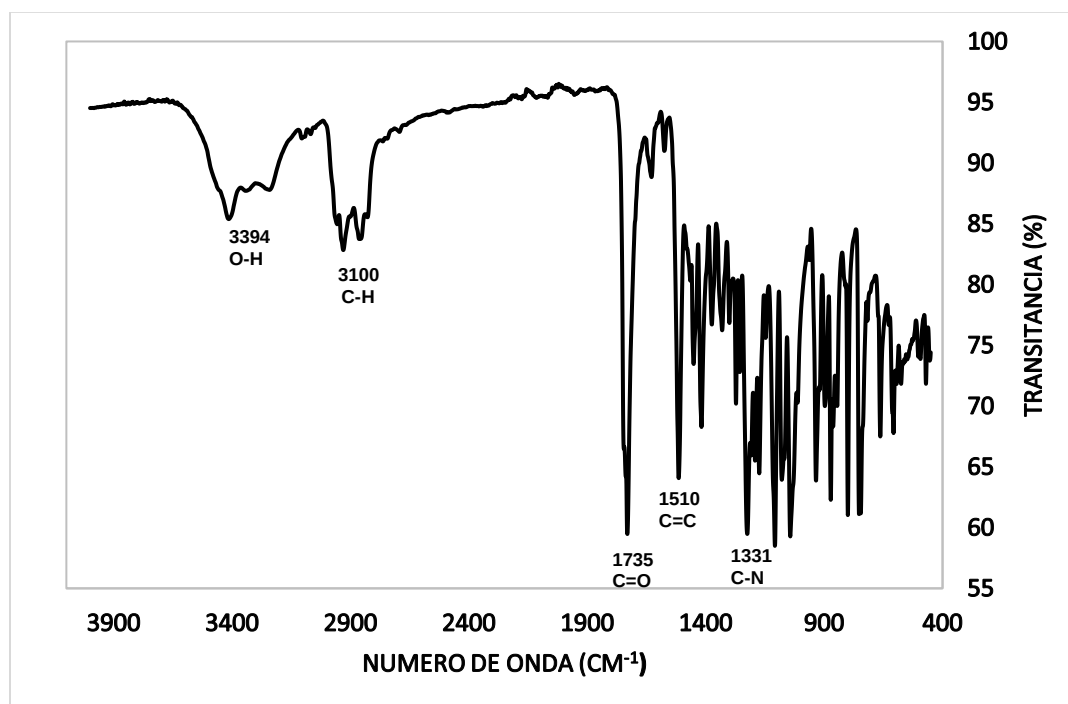
Anexo 1. Espectro de IR del compuesto 5.



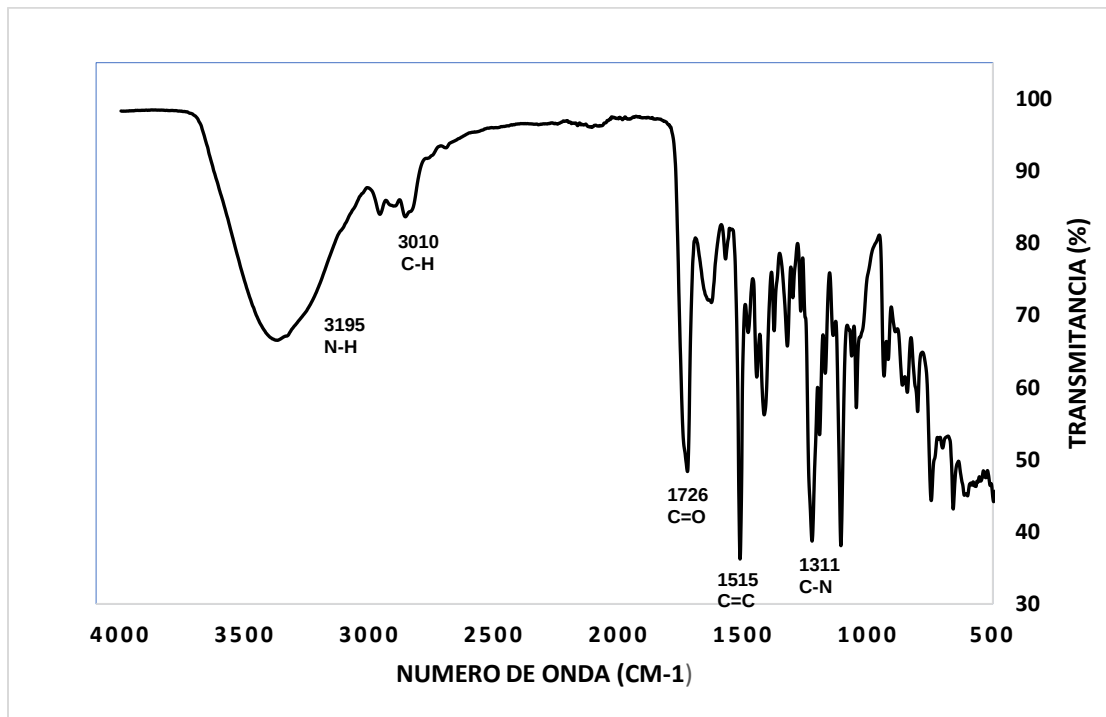
Anexo 2. Espectro de IR del compuesto 6.



Anexo 3. Espectro de IR del compuesto 7.



Anexo 4. Espectro de IR del compuesto 8.



Anexo 5. Espectro de IR del compuesto **11**.