

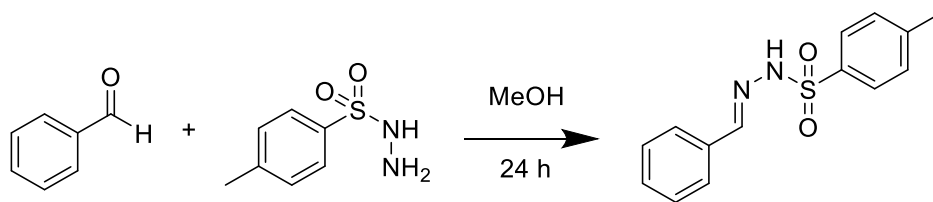
Informe de conclusión de Proyecto de Investigación para el Servicio Social

El trabajo de servicio social del estudiante Atl Emiliano Tarbuck Valle de la UAM-X se realizó durante el periodo comprendido entre 14/11/2022 y 14/06/2023, principalmente en dos proyectos que fueron llevados a cabo en el laboratorio de Química Farmacéutica Orgánica del Dr. Eduardo Hernández Vázquez en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México:

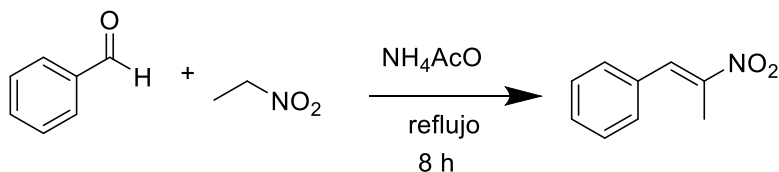
A) Preparación de pirazoles 3,4-disustituídos a partir de una cicloadición de tosilhidrazonas y nitroalquenos.

Se trabajo en este proyecto como parte de la tesis de maestría del alumno Carlos García Mejía. La ruta de síntesis del 3,4-pirazol se empezó con la producción de sus dos materias primas: una tosilhidrazona y un nitroalqueno. Todos los compuestos preparados fueron purificados mediante cromatografía en columna.

Las tosilhidrazonas se prepararon mediante una reacción entre diferentes benzaldehídos/heterociclos de aldehído con tosilhidrazida en MeOH (**Esquema 1**). Sin embargo, el método reportado de la reacción de Henry para la formación del nitroalqueno no fue exitoso, o resultaba en un muy bajo rendimiento; por lo que se experimentó hasta encontrar las condiciones óptimas. Esta se llevó a cabo con diferentes benzaldehídos/heterociclos de aldehído usando acetato de amonio como base y un exceso de nitroetano a reflujo (**Esquema 2**).



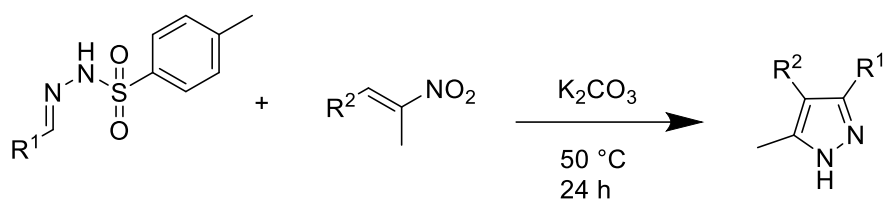
Esquema 1. Síntesis de tosilhidrazonas.



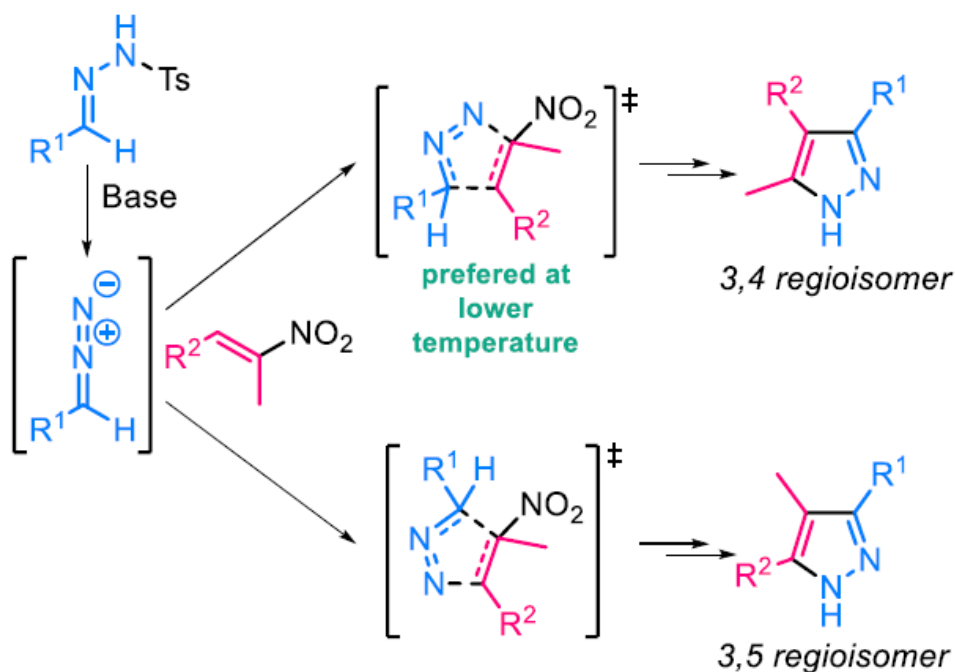
Esquema 2. Síntesis de nitroalquenos

Finalmente, se obtuvieron más de treinta diferentes 3,4-diarilpirazoles mediante una cicloadición 1,3-dipolar de las diversas materias primas usando carbonato de potasio como base en THF (**Esquema 3**). Se determinó que la temperatura más adecuada para que se llevara a cabo la reacción y se obtuviera el 3,4 regioisómero era de 50 °C (**Esquema 4**). Los compuestos fueron caracterizados mediante espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (mono y bidimensionales), espectrometría de masas y análisis de rayos X.

En el Esquema 5 se muestra el rango de la cicloadición 1,3-dipolar con algunos de los pirazoles obtenidos y su rendimiento correspondiente.



Esquema 3. Síntesis de 3,4-pirazoles



Esquema 4. Influencia de la temperatura y el tiempo de reacción para la formación del estado de transición.

El trabajo fue aceptado en la revista *Organic and Biomolecular Chemistry* de la Royal Society of Chemistry:

A regioselective synthesis of 3,4-diaryl-1H-pyrazoles through a 1,3-dipolar cycloaddition of tosylhydrazones and nitroalkenes



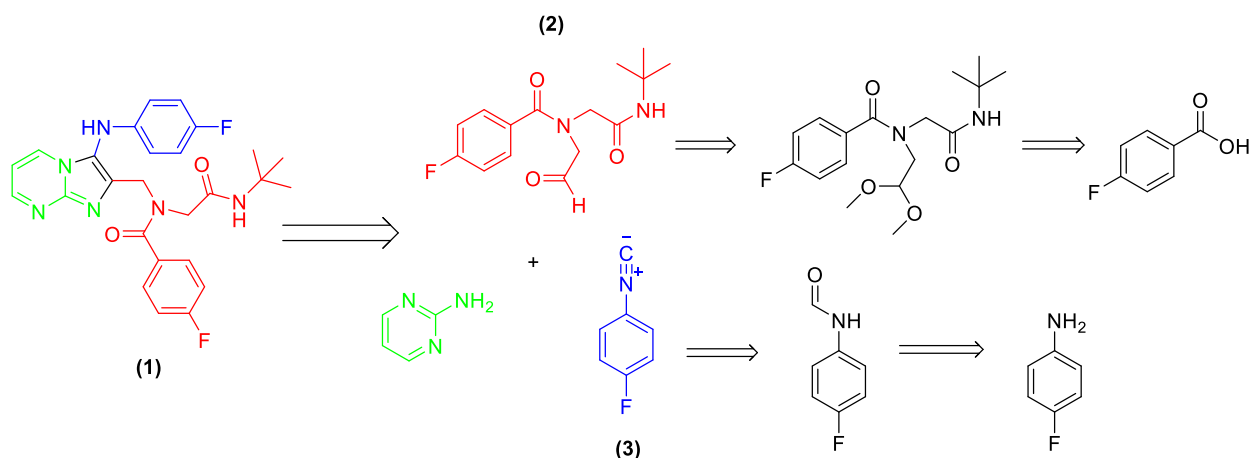
[Eduardo Hernández-Vázquez](#), [Carlos D. García-Mejía](#), [Javier A. Ibarra Hernández](#), [Atl E. Tarbuck-Valle](#) and [María Teresa Obdulia Ramírez-Apan](#)

Figura 1. Portada del artículo publicado.

B) Elaboración de compuestos derivados de imidazopirimidinas como potenciales antimicrobianos mediante reacciones multicomponentes Ugi y GBB.

Se está trabajando en la preparación de imidazo[1,2-*a*]pirimidinas (**1**) como potenciales antimicrobianos. Para su síntesis, se llevó a cabo la preparación y purificación de compuestos *bis*-amidas mediante la reacción multicomponente Ugi (**2**), seguido de una reacción de multicomponente de Groebkhe-Blackburn-Bienaymé (GBB) con un isonitrilo halogenado (**3**) para la obtención del producto final.

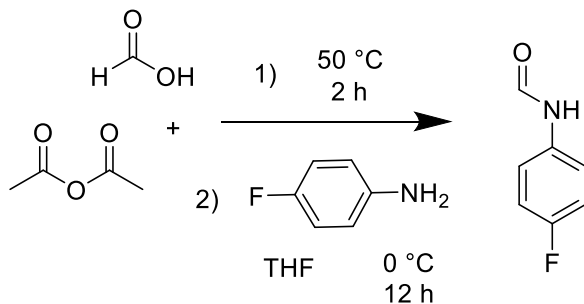
Se propuso la retro síntesis mostrada en el Esquema 5.



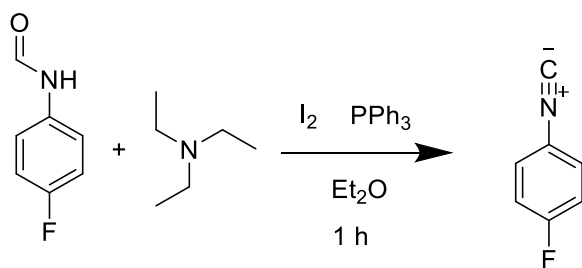
Esquema 5. Retrosíntesis propuesta.

La síntesis se empezó con la construcción de la formamida halogenada a partir de la anilina correspondiente un anhidrido mixto formado con ácido fórmico y anhidrido acético en THF (**Esquema 6**).

La formamida resultante se deshidrató con PPh₃ y I₂ en medio básico (**Esquema 7**) para obtener el isonitrilo deseado

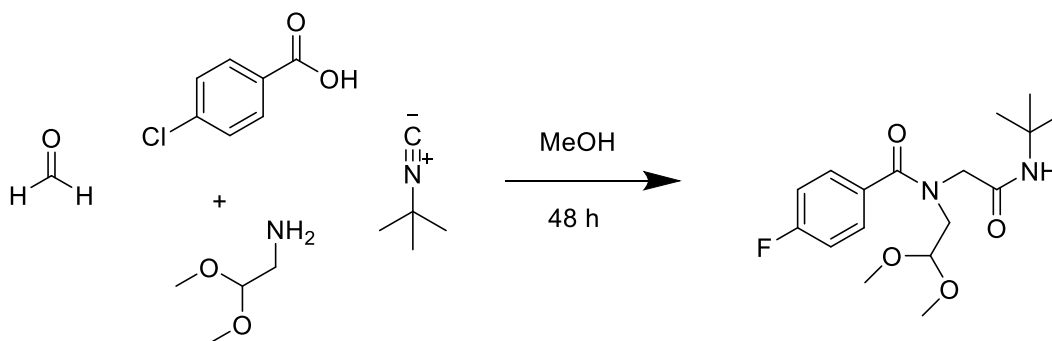


Esquema 6. Síntesis de formamidas



Esquema 7. Síntesis de isonitrilos

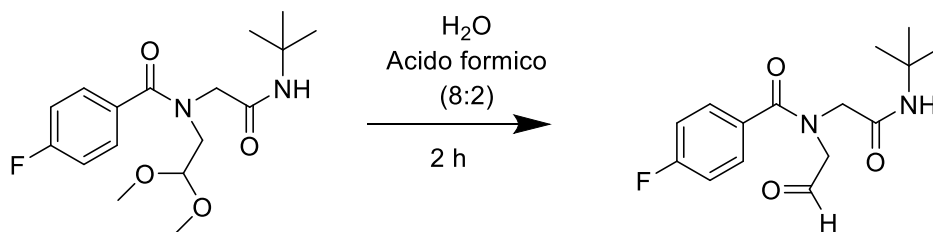
La reacción multicomponente Ugi se llevó a cabo con paraformaldehído, aminoacetaldehído dimetil acetal, *ter*-butilisonitrilo y diversos ácidos benzoicos con sustituyentes halogenados (**Esquema 8**).



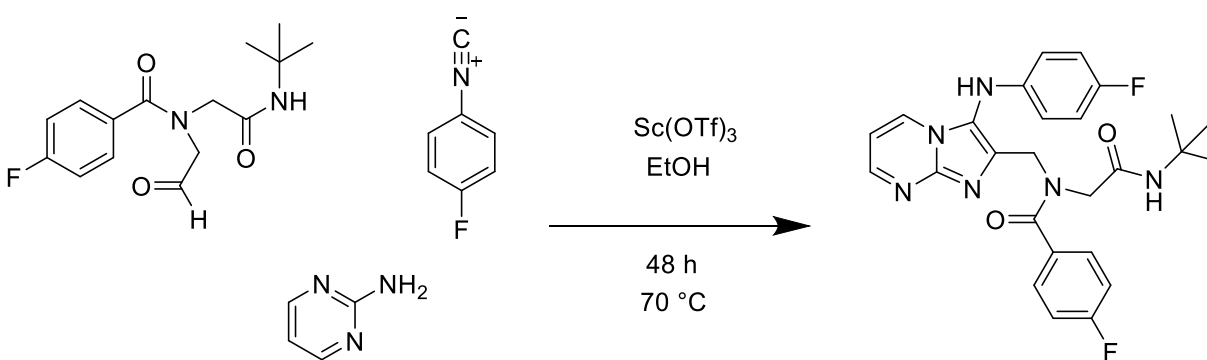
Esquema 8. Reacción Ugi

Al producto obtenido de la reacción Ugi se le realizó una desprotección del grupo acetal para obtener el grupo aldehído. La desprotección se llevó a cabo en medio ácido con ácido fórmico y agua (8:2). Después de retirar la reacción, se lavó con NaHCO₃ para eliminar el ácido restante y se extrajo con AcOEt (**Esquema 9**)

Finalmente, la reacción multicomponente tipo GBB (Groebke-Blackburn-Bienaymé) se efectuó con el aldehído producto de la desprotección de la reacción Ugi, el isonitrilo previamente producido, 2-aminopirimidina, y triflato de escandio como catalizador en EtOH (**Esquema 10**).



Esquema 9. Desprotección de *bis*-amidas



Esquema 10. Reacción GBB

Actualmente, se está trabajando en preparar una serie de compuestos de este tipo para ser evaluados como antimicrobianos frente a cepas multirresistentes y se espera publicar el trabajo durante el siguiente año.

C) Participación en otros proyectos.

Además de las reacciones previamente mencionadas, se participó como ayuda en la elaboración de otras reacciones de síntesis orgánica, las cuales sirvieron como apoyo en otros proyectos de interés del laboratorio como son:

- Preparación de xantonas a partir de fluoroglucinol y ácidos 2-hidroxibenzoicos.
- Reducciones con hierro de imidazopirimidinas nitro sustituidas.
- Reacciones de aminación reductiva.
- Ozonólisis de amidas derivadas de ácido maleico.
- Formación de alquenos a partir del ácido de Meldrum.

D) Otras actividades llevadas a cabo durante la duración del servicio social

1) Aplicación de técnicas de purificación y separación de compuestos

Tales como:

- Cromatografía en columna flash
- Filtración al vacío con celita (aluminato tricálcico)
- Extracciones líquido-líquido
- Evaporación al vacío en rotavapor
- Purificación de disolventes (DCM, AcOEt, acetona, etc)

2) Apoyo en labores de mantenimiento y organización de laboratorio

Tales como limpieza del equipo de laboratorio, realización de inventario, y apoyo en la purificación de diversos disolventes orgánicos.

3) Participación en seminarios de grupo

Se participó en varios seminarios junto al grupo de investigación del laboratorio. Uno de los integrantes exponía un artículo científico y los demás, habiendo leído el artículo previamente, participaban en un ejercicio didáctico utilizando la aplicación Kahoot!

4) Repaso de temas teóricos

Se repasaron temas teóricos de química orgánica, heterocíclica, espectroscopia y caracterización de compuestos (IR, RMN y EM), entre otros; los cuales apoyaron toda actividad llevada a cabo en el laboratorio. Además, se aprendió a utilizar la página web FindMolecule, la cual sirvió como bitácora digital de los proyectos y las reacciones realizadas.

Vo. Bo.



Dr. Eduardo Hernández Vázquez
Asesor externo



Dra. Paula Ximena García Reynaldos
Responsable de Servicio Social



Dr. Alberto Ortega Vázquez

Dr. Alberto Ortega Vázquez
Asesor interno