

Síntesis de [2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi]metoxibenzaldehídos a partir de Metronidazol y estudio de sus transformaciones químicas en nuevos híbridos imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (tionas), análogos de Monastrol

Jhon David Montañez Abril

Trabajo de Grado para Optar el Título de Químico

Director

Prof. Julio Roberto Pinzón Joya, *PhD*

Codirector

Prof. Vladimir V. Kouznetsov *PhD, DSc*



Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2025

Dedicatoria

A mis padres, quienes por un poco más de cinco años me han acompañado en esta odisea, a pesar de la distancia, me han aliviado, llenado de amor y de apoyo incondicional. Sin esto, nada hubiese tenido el mismo “color”. En los momentos más críticos lograron sembrar algo de paz en mí y me guiaron cuando todo estaba “perdido”. Con mucho amor, esto es para ustedes.

«Si he logrado ver más lejos ha sido porque he subido a hombros de Gigantes».

Isaac Newton.

Agradecimientos

Al profesor Julio Roberto Pinzón, por permitirme ser parte de su grupo de investigación y depositar su confianza en mí. Por orientarme cuando más lo he necesitado en mis momentos de crisis al purificar o caracterizar mis híbridos.

Al profesor Vladimir V. Kouznetsov, por darme la oportunidad de ser uno de sus últimos estudiantes de pregrado, a pesar de su jubilación. Por toda la paciencia que tuvo frente a mis errores y desaciertos en las reacciones. Por todas las tardes de café científico con sus charlas como profesor y amigo. Por toda la ayuda brindada cuando “corría” por “auxilio”, siempre me escuchó y me ayudó en su medida.

A María Paula Pedraza, por todo su cariño incondicional a lo largo de estos últimos años, con ella siempre tuve un lugar seguro donde estar, y sin tí, mi vida, sobrevivir a esta “jungla de cemento” hubiese sido imposible.

A mis compañeras de laboratorio, el maravilloso grupo AHIMSA: Tatiana Tarazona, Daniella Ceballos y Yuneidy Quintero. Su compañía en el laboratorio fue imprescindible para continuar y culminar este trabajo de grado. Gracias por todas las tardes de laboratorio donde compartíamos alegrías, risas, batallas vencidas y otras cuantas que nos vencían, pero nunca nos rendíamos.

A Yuneidy Quintero, por todo su amor y paciencia a mis desastres en el laboratorio, que luego se convirtió en una maravillosa amistad; agradezco todo su apoyo, tanto personal como académico. Su alma llenó los vacíos en mí y así nos podremos ver pronto en París.

Tabla de Contenido

	Pág.
INTRODUCCIÓN	13
1. OBJETIVOS	18
1.1 Objetivo General	18
1.2 Objetivos Específicos.....	18
2. MARCO TEÓRICO.....	19
2.1 Sistemas heterocíclicos de imidazol y 3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona.....	19
2.2 Reacción de Biginelli.....	29
2.3 Fármaco Monastrol	33
2.4 Fármaco Metronidazol.....	37
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	44
4. PARTE EXPERIMENTAL	46
4.1 Procedimiento general para la síntesis del 2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil 4-metilbencenosulfonato (MTZ-OTs).....	48
4.2 Procedimiento general para la síntesis de los metoxi-(2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etoxi)benzaldehídos.....	49
4.3 Procedimiento general para la síntesis de los nuevos híbridos imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona vía la reacción multicomponente de Biginelli.....	52
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	56
5.1 Síntesis del 2-(2-metil-5-nitro-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil 4-metilbencenosulfonato (MTZ-OTs). 56	

SÍNTESIS DE NUEVOS HÍBRIDOS MTZ-3,4-DIHIDROPIRIMIDIN-2(1*H*)-ONAS (TIONAS)

5

5.2 Síntesis de los precursores metoxi-(2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehídos (MTZ-Ar-CHO) 64

5.3 Síntesis de los nuevos híbridos imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona vía la reacción multicomponente de Biginelli..... 80

6. CONCLUSIONES 95

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 97

APÉNDICES..... 116

Lista de Figuras

Figura 1 Estructuras de algunos fármacos y agroquímicos basados en los esqueletos imidazólico y dihidropirimidínico.	15
Figura 2 Estructura del imidazol: formas de resonancia (estructuras mesoméricas).	19
Figura 3 Algunos fármacos basados en el núcleo 5-nitroimidazol.	22
Figura 4 Híbridos-imidazol propuestos como potentes agentes antituberculosos comparado con el fármaco delamanid 15	24
Figura 5 A. Sistema de la 1,3-diazina. Estructura general del anillo dihidropirimidínico. B. Posibles transformaciones y funcionalizaciones químicas de las DHPM's 19	25
Figura 6 Relación Estructura-Actividad (SAR) para los análogos de 20 como inhibidores NIS. 27	
Figura 7 Fármacos representativos que contienen el núcleo DHPM en su estructura.	28
Figura 8 Posibles rutas que explican el mecanismo de la reacción de Biginelli.	31
Figura 9 Estructura del antibiótico azomicina e imidazoles sintéticos simples.	37
Figura 10 Espectro infrarrojo (IR) del derivado vinilimidazol 3	58
Figura 11 Efecto del grupo aceptor de electrones (GAE) sobre la fuerza del enlace C–H.	61
Figura 12 Espectro infrarrojo (IR) del intermediario tosilato de metronidazol 2	64
Figura 13 Espectro de infrarrojo (IR) para el precursor aldehídico 9	70
Figura 14 Espectro de resonancia magnética nuclear de protones ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) para el aldehído 9	72
Figura 15 Espectro ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) del precursor aldehídico 9	74
Figura 16 Correlaciones a un enlace $^1\text{J}_{\text{C-H}}$ observadas en el espectro bidimensional HSQC del derivado 9	76

Figura 17 Ampliación del espectro bidimensional HSQC en la zona aromática.	76
Figura 18 Correlación a tres enlaces de la señal del protón -OCH ₃ con la señal del carbono 2'-C _{Ar}	78
Figura 19 Ampliación del espectro HMBC en la zona aromática para el derivado 9	78
Figura 20 Correlaciones a dos y tres enlaces observados en el aldehído precursor 9	79
Figura 21 Espectro ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) para el híbrido MTZ-DHPM 12	87
Figura 22 Espectro ¹³ C RMN (100 MHz, DMSO-d ₆) para el híbrido MTZ-DHPM 12 y las correspondientes asignaciones de sus carbonos	89
Figura 23 Ampliación del espectro COSY ¹ H- ¹ H en la región entre 5.0-9.5 ppm en f1 y f2 del híbrido 12	91
Figura 24 Espectro HMBC y sus principales correlaciones C-H a dos y tres enlaces para el híbrido 12	93

Lista de Esquemas

Esquema 1 <i>Estructura de nuevas moléculas híbridas imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (tionas) y su retro-análisis.</i>	17
Esquema 2 <i>Reactividad del imidazol. A. Ataque nucleófilo. B. Ataque electrófilo.</i>	20
Esquema 3 <i>Tautomerismo de los imidazoles monosustituídos.</i>	21
Esquema 4 <i>Obtención de 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tionas N-3 sustituidas.</i>	27
Esquema 5 <i>Síntesis de productos de Biginelli.</i>	29
Esquema 6 <i>Síntesis de aductos de Biginelli catalizada por bases.</i>	30
Esquema 7 <i>Modificaciones a la reacción de Biginelli para la obtención de DHPM-tionas.</i>	32
Esquema 8 <i>Reacción tradicional de Biginelli para la síntesis de (±)-Monastrol.</i>	34
Esquema 9 <i>Ejemplos de rutas para la síntesis enantioselectiva de la molécula S-monastrol.</i>	35
Esquema 10 <i>Control estérico de la reacción de Biginelli.</i>	36
Esquema 11 <i>Sustitución nucleofílica regioselectiva en el anillo nitroimidazol.</i>	39
Esquema 12 <i>Funcionalización en C-4 vía la reacción SNV</i>	39
Esquema 13 <i>A. Centros de reactividad del MTZ. B. La derivatización del MTZ vía una reacción de O-tosilación (mesilación)</i>	40
Esquema 14 <i>Síntesis de derivados de metronidazol como precursores en la obtención de nuevos híbridos metronidazol-quinolina 35 y metronidazol-tiazolidinediona 37.</i>	41
Esquema 15 <i>A. Síntesis de éteres-MTZ. B. Síntesis de ésteres-MTZ.</i>	42
Esquema 16 <i>Oxidación en la posición C-2 del derivado Cl-MTZ.</i>	43
Esquema 17 <i>A. Tosilación directa del metronidazol esperada. B. Reacción del metronidazol con el ácido p-toluensulfónico y la formación del vinilimidazol 3.</i>	57

Esquema 18 <i>Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de 2-metil-5-nitro-1-vinylimidazol</i>	60
Esquema 19 <i>Síntesis del precursor tosilato de metronidazol 2</i>	62
Esquema 20 <i>A. Formación del agente tosilante [DMAPTs]⁺Cl⁻ 6. B. Mecanismo de reacción para la síntesis de MTZ-OTs</i>	63
Esquema 21 <i>Mecanismo de reacción propuesto para la reacción vía la sustitución nucleofílica S_N2 para la formación del aldehído precursor 9</i>	68
Esquema 22 <i>Estructuras de resonancia para los iones fenóxido de los correspondientes aldehídos (iso)vainillina. A. Estabilización de resonancia para el ión fenóxido de la vainillina y sus rutas de reacción O/C-alquilación. B. Estabilización de resonancia para el ión fenóxido de la isovainillina y sus rutas de reacción O/C-alquilación</i>	69
Esquema 23 <i>Posible hidrólisis de la 3,4-dihidropirimin-2(1H)-ona al ácido-DHPM</i>	82
Esquema 24 <i>Síntesis de los nuevos híbridos imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona catalizada con ácido cítrico</i>	84
Esquema 25 <i>Mecanismo propuesto para la formación de los productos de Biginelli</i>	85

Lista de Tablas

Tabla 1 <i>Evaluación de las condiciones de reacción O-alquilación</i>	65
Tabla 2 <i>Principales propiedades fisicoquímicas de los aldehídos 9 y 11</i>	71
Tabla 3 <i>Evaluación del ácido cítrico y ácido láctico como organocatalizadores en la reacción de Biginelli entre el aldehído aromático 9, acetoacetato de etilo y urea</i>	81

Lista de Apéndices

Apéndice A Espectro IR del derivado 11	116
Apéndice B Espectro ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) del derivado 11	117
Apéndice C Espectro ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) del derivado 11	118
Apéndice D Espectro IR del híbrido 12	118
Apéndice E Espectro ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) del híbrido 13	120
Apéndice F Espectro ¹³ C RMN (100 MHz, DMSO-d ₆) del híbrido 13	121
Apéndice G Espectro IR para el híbrido 14	122
Apéndice H Espectro ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) para el híbrido 14	123
Apéndice I Espectro ¹³ C RMN (100 MHz, DMSO-d ₆) para el híbrido 14	124
Apéndice J Espectro ¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) para el híbrido 15	125
Apéndice K Espectro ¹³ C RMN (100 MHz, DMSO-d ₆) para el híbrido 15	126

Resumen

Título: Síntesis de [2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etoxi]metoxibenzaldehídos a partir de Metronidazol y estudio de sus transformaciones químicas en nuevos híbridos imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas (tionas), análogos de Monastrol*

Autor (a): Jhon David Montañez Abril **

Palabras claves: Metronidazol, Monastrol, 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas, híbridos moleculares, reacción multicomponente de Biginelli.

Descripción:

El núcleo del imidazol constituye un sistema heterocíclico de amplio interés en química medicinal debido a sus diversas propiedades biológicas, entre las que destacan su actividad antibacteriana, antiparasitaria, antifúngica y anticancerígena. En particular, los derivados imidazólicos presentan notable eficacia frente a infecciones por bacterias anaerobias y protozoarios; sin embargo, el incremento de cepas resistentes ha impulsado la búsqueda de nuevas estructuras híbridas con mecanismos de acción alternativos. Por otro lado, los compuestos que contienen el núcleo 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (tiona) (DHPM), obtenidos mediante la reacción multicomponente de Biginelli, también exhiben un amplio espectro de actividad farmacológica, incluyendo efectos antiinflamatorios, antihipertensivos, antivirales y antitumorales.

En este trabajo se describe la síntesis de nuevos híbridos imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas (tionas) (MTZ-DHPM), obtenidos a partir de aldehídos derivados del metronidazol mediante la condensación de Biginelli catalizada por ácidos orgánicos verdes (ácido cítrico y ácido láctico) en etanol, bajo condiciones “*one-pot*”. La optimización de la reacción modelo permitió determinar que el ácido cítrico, en proporción de 1 equivalente, actúa como el catalizador más eficiente. Los productos fueron aislados con rendimientos buenos (68.9–75.1%) y caracterizados mediante espectroscopía IR, RMN ¹H, RMN ¹³C y experimentos bidimensionales (COSY, HSQC, HMBC), confirmando las estructuras propuestas. El desarrollo de esta investigación contribuye a la exploración de nuevos híbridos moleculares derivados del metronidazol, orientados al diseño de compuestos con potencial aplicación terapéutica.

* Trabajo de grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Julio Roberto Pinzón. Doctor en química. Codirector: Vladimir V. Kouznetsov. Doctor en química.

Abstract

Title: Synthesis of [2-(2-methyl-5-nitro-1*H*-imidazol-1-yl)ethoxy]methoxybenzaldehydes from metronidazole and study of their chemical transformations into new hybrid imidazol-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones (thiones), analogues of Monastrol*

Author: Jhon David Montañez Abril**

Keywords: Metronidazole, Monastrol, 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones, molecular hybrids, multicomponent Biginelli reaction.

Description:

The imidazole core represents a heterocyclic system of great interest in medicinal chemistry due to its diverse biological properties, notably its antibacterial, antiparasitic, antifungal, and anticancer activities. In particular, nitroimidazole derivatives exhibit remarkable efficacy against infections caused by anaerobic bacteria and protozoa; however, the increasing emergence of resistant strains has driven the search for new hybrid structures with alternative mechanisms of action. On the other hand, compounds containing the 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (thione) (DHPM) core, obtained through the Biginelli multicomponent reaction, also display a wide spectrum of pharmacological activities, including anti-inflammatory, antihypertensive, antiviral, and antitumor effects.

In this work, the synthesis of new imidazole–3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (thione) hybrids (MTZ–DHPM) is described. These compounds were obtained from metronidazole-derived aldehydes through the Biginelli condensation, catalyzed by “green” organic acids (citric acid and lactic acid) in ethanol under one-pot conditions. Optimization of the model reaction revealed that citric acid, in a 1 equivalent ratio, acts as the most efficient catalyst. The products were isolated in good yields (68.9–75.1%) and characterized by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, and 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC), confirming the proposed structures. The development of this research contributes to the exploration of new metronidazole-derived molecular hybrids, aimed at the design of compounds with potential therapeutic applications.

*Bachelor research work

**Faculty of Science. School of Chemistry. Director: Julio Roberto Pinzón. Ph.D. in Chemistry. Vladimir V. Kouznetsov, Ph.D. in Chemistry.

Introducción

El desarrollo de la síntesis orgánica ha impulsado numerosos descubrimientos e investigaciones innovadoras que han revolucionado la ciencia y la tecnología. No obstante, uno de los retos constantes de esta disciplina se encuentra en el sector farmacéutico, el cual está condicionado por factores científicos (diseño y síntesis), ambientales (toxicidad de reactivos y desechos), sociales, económicos y legales, tanto a nivel global como local, que determinan las etapas de aprobación, fabricación, comercialización y venta de los medicamentos (Olaya et al., 2006). Por otro lado, uno de los temas más debatidos en los últimos años dentro del ámbito farmacéutico es el problema de la caducidad de los medicamentos (García et al., 2004).

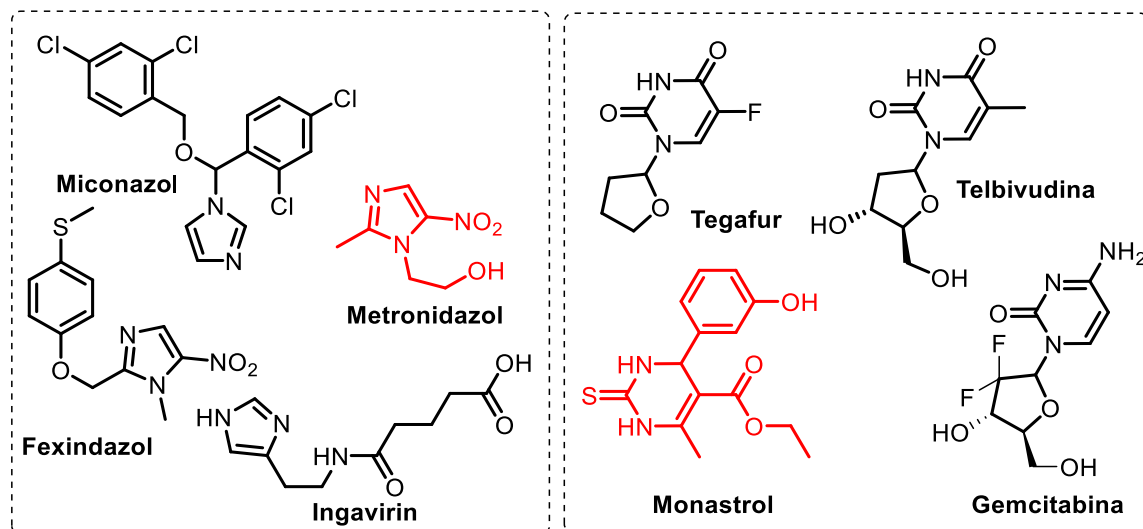
Se sabe que, durante cierto periodo de almacenamiento, los fármacos podrían perder sus propiedades y expirar; los hospitales y farmacias están obligados a deshacerse de estos medicamentos vencidos sin tener en cuenta su costo. Hoy en día, se considera que es mejor reciclarlos químicamente al transformarlos en un nuevo andamio (que podría ser usado para generar moléculas análogas con nuevas propiedades), en vez de incinerarlos, que es un procedimiento muy costoso, el cual puede generar más sustancias tóxicas. Esta problemática ambiental ha empeorado debido a la expansión de la industria farmacéutica de los últimos años. Resulta que cada día los medicamentos están más disponibles y, por lo tanto, está en aumento la cantidad de desechos farmacológicos. En este contexto, la síntesis orgánica debe enfocarse en las metodologías y protocolos benignos ambientalmente (García *et al.*, 2004).

El fármaco Metronidazol (MTZ) (Figura 1), un agente antibacteriano y antiparasitario (Bendesky y Menéndez, 2001), no es excepción de los problemas mencionados anteriormente. Químicamente, su principio activo es de naturaleza heterocíclica aromática. Los heterociclos

aromáticos como sistemas rígidos forman parte de la estructura molecular de la mayor parte de los fármacos actuales y también están presentes en la naturaleza; por ejemplo, en numerosos antibióticos naturales y alcaloides, productos de metabolismo secundario de las plantas, animales y microorganismos (Saini *et al.*, 2013; Arora *et al.*, 2012; Jampilek, 2019). El esqueleto principal de MTZ es un heterociclo imidazol, que consta de cinco átomos con dos átomos nitrógeno en las posiciones 1 y 3; pertenece al grupo de compuestos químicos aromáticos, caracterizado por disponer de un anillo nitrogenado que sirve de base para el desarrollo de numerosos fármacos con potentes y diversas propiedades farmacológicas (Figura 1) (Rani *et al.*, 2013a; Rani *et al.*, 2013b; Gupta y Gupta, 2015).

Otro sistema análogo, con dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 3, es la pirimidina, destacado ciclo en las ciencias naturales. El anillo de pirimidina de seis miembros es la unidad de construcción del ADN y del ARN y, por lo tanto, las arquitecturas químicas basadas en pirimidina exhiben diversas actividades farmacológicas. Entre los atributos medicinales reportados de pirimidinas, la actividad anticancerígena es la más extensamente desarrollada (se pueden citar los siguientes fármacos “históricos” contra cáncer, 5-Fluorouracil, 5-Fluorotiouracil, Tegafur, Gemcitabina, etc.) (Figura 1), pero se sabe que los derivados de pirimidina tienen otras diversas actividades farmacológicas, tales como anticonvulsivantes, analgésicas, sedantes, antidepresivas, antipiréticas, antiinflamatorias, antivirales, anti-VIH, antimicrobianas, entre otras (Merugu *et al.*, 2015; Mohana & Sompalle, 2016; Selvam *et al.*, 2015; Sharma *et al.*, 2014). Estas características medicinales del núcleo de (dihidro)pirimidina impulsan a los investigadores a sintetizar cada vez más compuestos de pirimidina biológicamente activos a través de rutas simples y ecológicas.

Figura 1 Estructuras de algunos fármacos y agroquímicos basados en los esqueletos imidazólico y dihidropirimidínico.



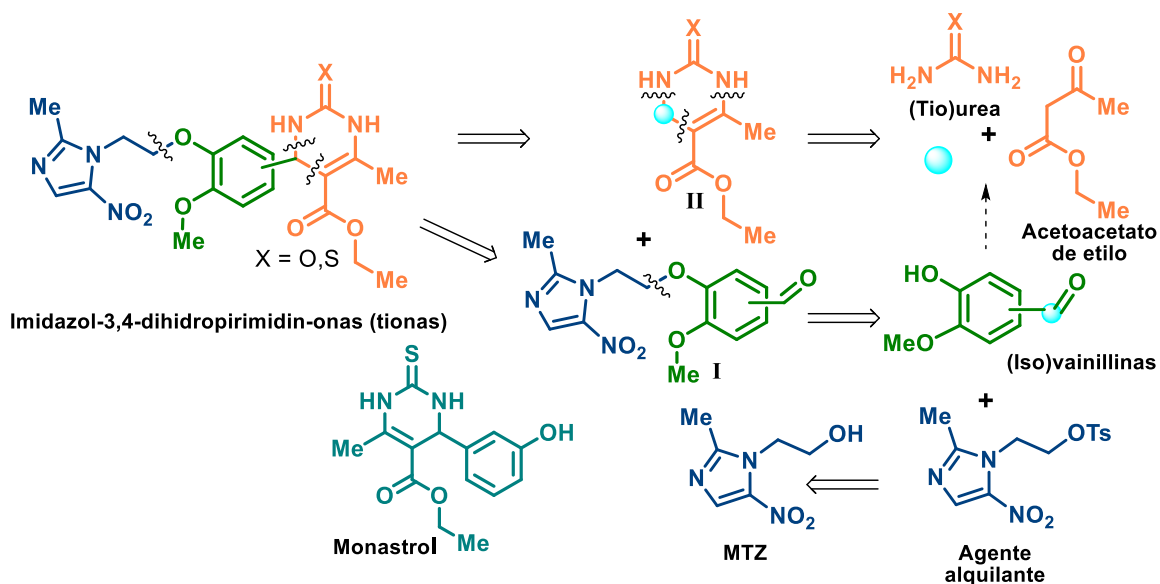
Entre numerosas rutas de obtención del núcleo dihidropirimidínico, la reacción de Biginelli es el método más común (Mohana & Sompalle, 2016; Jubeen *et al.*, 2018; Mahfoudh *et al.*, 2017): es una reacción multicomponente entre urea (tiourea), acetoacetato de etilo y aldehídos aromáticos. Cabe notar que el nuevo agente prometido Monastrol (MNT), con el esqueleto de 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tione (Figura 1), inhibe la proteína kinesina-5, lo que da como resultado husos mitóticos monopolares que no logran segregar los cromosomas (Mayer *et al.*, 1999; Trauner *et al.*, 2020). Los inhibidores de mayor afinidad de la kinesina-5 se están probando para la terapia del cáncer. Este agente se sintetiza vía la reacción de Biginelli (Oliverio *et al.*, 2014), la cual se seleccionó en nuestra investigación.

De acuerdo con lo descrito anteriormente y en el contexto de nuestros esfuerzos por desarrollar rutas sintéticas simples, eficientes y ambientalmente benignas para la preparación de compuestos heterocíclicos bioactivos, en esta investigación se propuso el estudio sintético para la

obtención de moléculas híbridas imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (tionas) y relacionadas, que podrían ser de interés en la química medicinal. En este trabajo se busca “unir” los esqueletos de 5-nitroimidazol, y 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-(tio)onas conectados vía fragmento-espaciadores arilos (metoxi-2-etoxifenilos) usando el principio activo de Metronidazol (MTZ) y vainillina (4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído) o isovainillina (3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído), considerados estos últimos como productos renovables.

Los productos deseados pueden ser también considerados como híbridos entre el anillo de 5-nitroimidazol y el esqueleto de MNT conjugados vía espaciador corto de dos grupos metilénicos, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. La preparación de estas nuevas moléculas híbridas se basa en los lineamientos de la química sostenible, *e.g.*, el uso de materiales renovables, los catalizadores biocompatibles (ácido cítrico o ácido láctico) y economía de átomos. En la etapa inicial del trabajo se planteó convertir el MTZ en el 1-(2-tosiloxietil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol, agente alquilante, el cual es un compuesto clave en la preparación de los productos deseados. Así, usando este tosilato en la siguiente etapa de la investigación, se prepararon los (2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi)metoxibenzaldehídos (**I**). Su naturaleza química de aldehídos aromáticos permite esperar alta reactividad en reacciones de condensación, incluyendo la reacción de Biginelli, que es una reacción multicomponente entre benzaldehídos, provenientes de la vainillina y la isovainillina, (tio)urea y acetoacetato de etilo, que generaron las 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (tionas) (**II**). Todas las etapas sintéticas se resumen en el siguiente esquema (Esquema 1):

Esquema 1 Estructura de nuevas moléculas híbridas imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (tionas) y su retro-análisis.



Este estudio permitirá la síntesis de nuevos productos con posible actividad antiparasitaria y/o anticancerígena y que sirva de modelo útil en la química medicinal, contribuyendo al desarrollo de nuevos agentes antibacterianos y/o anticancerígenos y de química heterocíclica sostenible.

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Demostrar la utilidad práctica del metronidazol en la obtención de nuevas moléculas híbridas imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas (tionas) por medio de la reacción de *O*-alquilación y la posterior reacción multicomponente de Biginelli, acorde a los principios de la química verde, estableciendo nuevos protocolos que involucren el uso de organocatalizadores.

1.2 Objetivos Específicos

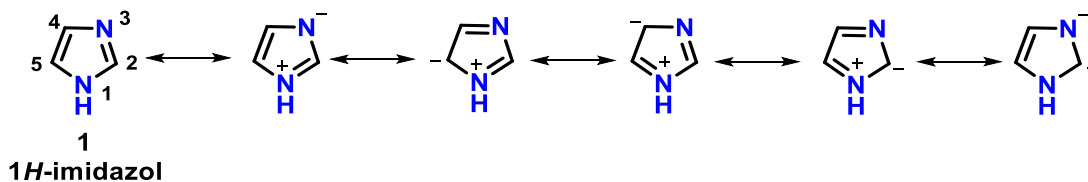
- Preparar el tosilato-MTZ **4** a partir del metronidazol **1** y el cloruro *p*-toluensulfonilo **5** (o el ácido *p*-toluensulfónico) usando su reacción de fase líquida.
- Obtener los (2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)metoxibenzaldehídos (ArCHO-MTZ) **9** y **11** por medio de la reacción de *O*-alquilación de las vainillina e isovainillina y el tosilato de MTZ **4**.
- Preparar nuevas moléculas híbridas imidazol-3,4-dihidropirimidin-onas (tionas) (IMIDHP) **12-15** por medio de la reacción de Biginelli bajo organocatálisis, evaluando ácidos cítrico y láctico.
- Realizar la elucidación estructural de todos los productos intermediarios y finales sintetizados, así como la determinación de sus propiedades fisicoquímicas.

2. Marco teórico

2.1 Sistemas heterocíclicos de imidazol y 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona

En 1858 Debus preparó por primera vez el imidazol aislando derivados de los tres sustratos, compuestos por el dicarbonilo, aldehído, amoníaco, o sus sales (Soni *et al.*, 2022). El imidazol **1** o 1,3-diazol es una molécula heterocíclica de cinco miembros: tres átomos de carbono y dos de nitrógeno en la primera y tercera posición (Figura 2). El imidazol posee una estructura plana al ser un heterociclo aromático, y es un compuesto altamente polar gracias al momento dipolar que le confieren los dos átomos de nitrógeno en el anillo (Joule & Mills, 2009). Es un compuesto anfótero ya que puede reaccionar como base o como ácido, a causa de las formas de resonancia; así mismo, también forma varias interacciones débiles con objetivos terapéuticos, lo que lo hace indispensable en el área del diseño de fármacos antimicrobianos con amplia actividad farmacológica (Soni *et al.*, 2022).

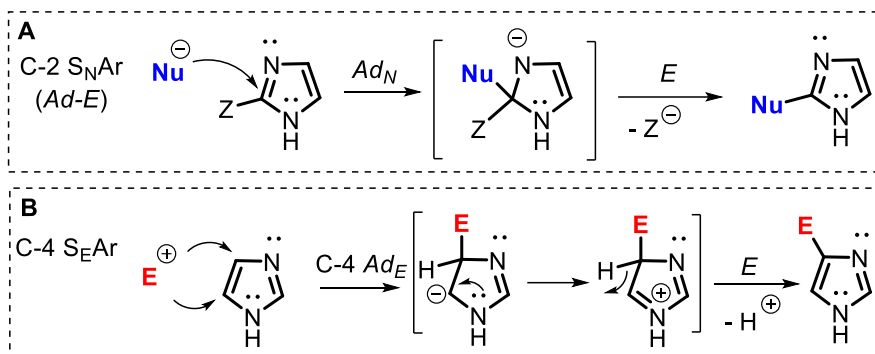
Figura 2 Estructura del imidazol: formas de resonancia (estructuras mesoméricas).



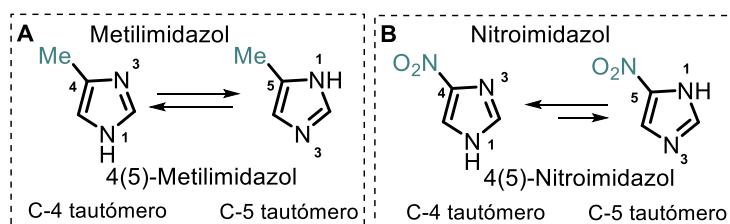
En general, la reactividad del imidazol está sujeta a las estructuras de resonancia, estas predicen el ataque electrofílico o nucleofílico (Bhatnagar *et al.*, 2011). Las sustituciones nucleofílicas se presentan en la posición C-2 del heterociclo debido a la electrofilia de este carbono y a la estabilización de la carga negativa una vez se efectúa el ataque (Esquema 2A). Por otro lado, las sustituciones electrofílicas se llevan a cabo en las posiciones C-4 y C-5 (Esquema

2B) lo que dan el mismo producto resultante después de la tautomerización (Tlahuext & García, 2014).

Esquema 2 Reactividad del imidazol. **A.** Ataque nucleófilo. **B.** Ataque electrófilo.



Gracias a la basicidad del imidazol, otorgada por la presencia de los dos átomos de nitrógeno que contribuyen a la estabilización de la carga, el imidazol puede participar fácilmente en la formación de enlaces de hidrógeno, tanto de aceptor como de donador y, puede intervenir en sistemas biológicos como intermediario para la transferencia de protón (Joule & Mills, 2009). Una característica de los imidazoles mono-sustituidos es que muestran dos tautómeros (C-4/C-5) desde el hidrógeno unido al nitrógeno (N-H), ya que dicho hidrógeno podría estar ubicado en cualquiera de los dos nitrógenos, presentando el equilibrio tautomérico que depende la naturaleza electrónica (*i.e.*, efectos inductivos) del sustituyente (Esquema 3). Por ejemplo, para el 4(5)-metilimidazol este equilibrio es rápido y la relación de los tautómeros C-4/C-5 es $\sim 1:1$ (Esquema 3A), mientras que la relación del equilibrio observado en el 4(5)-nitroimidazol es $\sim 400:1$ (C-4/C-5) (Esquema 3B) (Alvarez-Bulla *et al.*, 2011; Tolomeu & Fraga, 2023).

Esquema 3 Tautomerismo de los imidazoles monosustituídos.

El sistema heterocíclico del imidazol representa una de las estructuras más versátiles y estudiadas dentro de la química orgánica y medicinal. Este núcleo está presente en una amplia variedad de compuestos bioactivos con reconocidas aplicaciones farmacológicas, entre las que se destacan su actividad antibacteriana, antifúngica, antidiabética, antiparasitaria, antioxidante, antitumoral, antituberculosa, antiinflamatoria, antipalúdica, anticancerígena, antihipertensiva, antidepressiva y ansiolítica (Soni *et al.*, 2022).

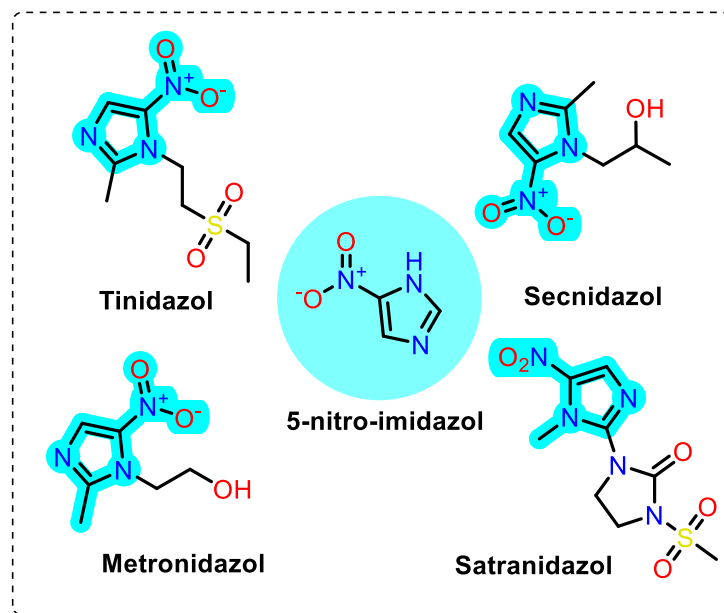
Dentro de esta familia de heterociclos, adquieren especial relevancia los derivados nitroimidazólicos, caracterizados por la presencia de un grupo nitro en el anillo. Los nitroimidazoles han demostrado poseer un amplio espectro de actividad biológica frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, parásitos y micobacterias, lo que los convierte en moléculas de gran interés para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos (Ang *et al.*, 2017).

Es importante destacar que el grupo nitro es el principal responsable de la actividad antiinfecciosa o antibacteriana de los derivados nitroimidazólicos. Esta actividad se manifiesta tras la bioactivación del grupo $-\text{NO}_2$ por medio de proteínas específicas, entre las que se incluyen la tiorredoxina reductasa y la nitroreductasa 1 (Leitsch *et al.*, 2016). Estas enzimas catalizan la reducción secuencial del grupo nitro, generando intermediarios reactivos como hidroxilaminas y derivados $-\text{nitroso}$, los cuales pueden interactuar con biomoléculas celulares, modificando su estructura y función. Dichas interacciones son las responsables de los efectos

terapéuticos como de la potencial actividad mutagénica observada en algunos compuestos de esta clase (Nepali *et al.*, 2018).

Algunos de los fármacos más representativos del tipo nitroimidazol –en particular los 5-nitroimidazoles– son el Metronidazol **2**, Tinidazol **3**, Satranidazol **4** y Secnidazol **5** (Figura 3). Sin embargo, su eficacia clínica ha disminuido en los últimos años debido al desarrollo de mecanismos de resistencia bacteriana, los cuales involucran la reducción en la expresión o actividad de las enzimas reductoras responsables de su activación (Edwards, 1993). Como consecuencia, ha surgido un creciente interés en el diseño y síntesis de nuevos derivados nitroimidazólicos capaces de superar dicha resistencia y mantener su potencial terapéutico frente a cepas bacterianas resistentes.

Figura 3 Algunos fármacos basados en el núcleo 5-nitroimidazol.



Una de las estrategias más prometedoras para contrarrestar la resistencia a los fármacos del tipo nitroimidazol consiste en el diseño de nuevas moléculas con mecanismos de acción distintos a la bioactivación enzimática. En este contexto, la atención se ha dirigido hacia la

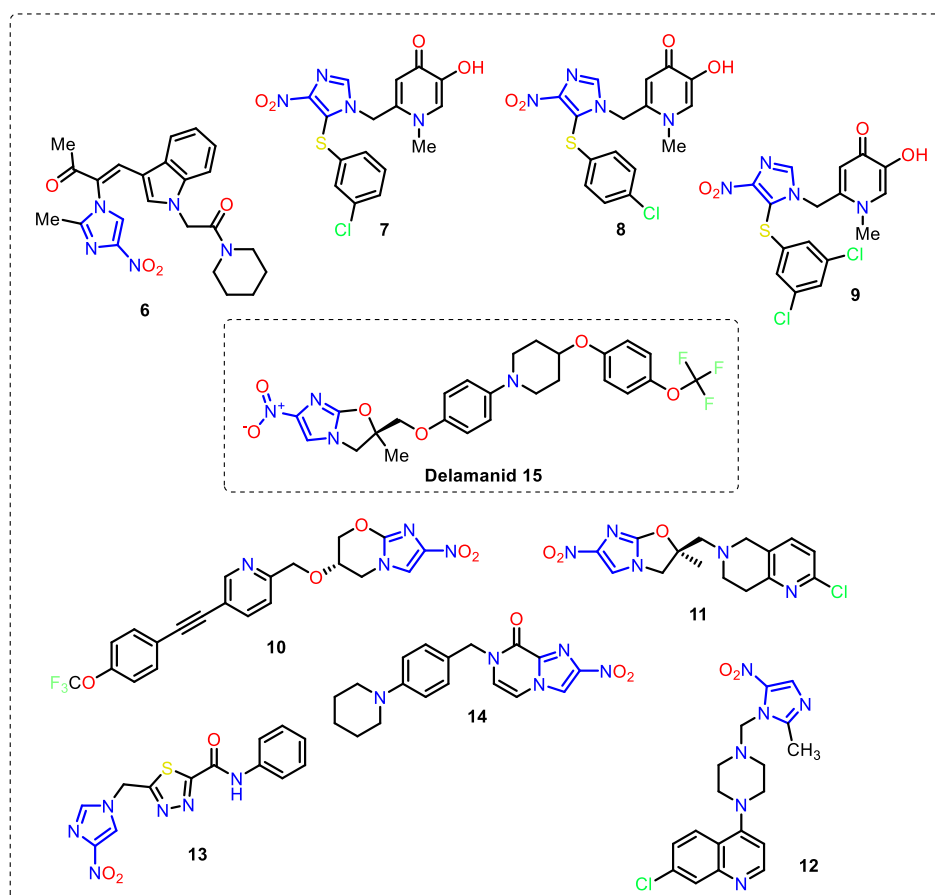
síntesis de híbridos moleculares en los cuales el anillo imidazólico se encuentra fusionado o conjugado con otros sistemas heterocíclicos o aromáticos, con el fin de potenciar o diversificar su actividad biológica. Entre los híbridos más estudiados se destacan los imidazol–azoles, tales como imidazol–pirazol, imidazol–tiadiazol, imidazol–triazol e imidazol–imidazol, así como otras combinaciones estructurales como imidazol–chalcona, imidazol–cumarina, imidazol–furano (o tiofeno), imidazol–pirimidina e imidazol–quinolina, entre muchos otros (Fan *et al.*, 2018).

En la última década, el estudio de los híbridos derivados del nitroimidazol ha cobrado gran relevancia debido a su potencial terapéutico frente a diversas patologías, entre ellas la tuberculosis, el VIH-1 y las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*. Por ejemplo, Li y colaboradores (2019) reportaron que el híbrido indol–nitroimidazol **6** (Figura 4) logra disminuir la resistencia a la meticilina en cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes (MRSA) mediante dos mecanismos complementarios: (i) intercalación en el ADN, lo que bloquea el proceso de replicación, y (ii) interacción con la proteína fijadora de penicilina 2a (PBP2a), reduciendo la expresión de tres genes clave involucrados en la resistencia bacteriana. Por su parte, Shirvani y colaboradores (2019) sintetizaron tres compuestos 2-((5-sustituido-4-nitro-1H-imidazol-1-il)metil)-5-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-onas **7–9** (Figura 4), los cuales mostraron prometedora actividad antiproliferativa frente a las líneas celulares leucémicas MOLM-13 y K562. De acuerdo con los autores, estos híbridos podrían ejercer su efecto biológico mediante la inhibición de enzimas tirosina quinasas, lo que sugiere un posible mecanismo antitumoral.

En este mismo contexto, Pulgarín y colaboradores (2020) evaluaron la actividad anticancerígena de una serie de derivados *N*-alquil-nitroimidazol frente a las líneas celulares MDA-MB-231 (adenocarcinoma de mama) y A549 (carcinoma de pulmón), con el objetivo de analizar la influencia de la longitud del sustituyente alquílico en el anillo *N*-imidazólico sobre la

respuesta biológica. Para ello, se estudiaron los compuestos *N*-metil-, *N*-etil-, *N*-propil- y *N*-butil-imidazol, encontrándose que la actividad anticancerígena disminuye al aumentar la longitud de la cadena alquímica, tendencia observada exclusivamente en las células tumorales de pulmón (A549). En el caso de la actividad antituberculosa, se han desarrollado diversos agentes anti-TB derivados de imidazol, tales como imidazol-oxazinas **10**, imidazol-oxazoles **11** (Showalter, 2020), imidazol-quinolinas **12** (Shalini *et al.*, 2018), imidazol-tiadiazoles **13** (Vedekhina *et al.*, 2023) y nitroimidazopirazinonas **14** (Ang *et al.*, 2020), los cuales han mostrado una mayor actividad biológica frente a *Mycobacterium tuberculosis* en comparación con el fármaco convencional delamanid **15** (Figura 4).

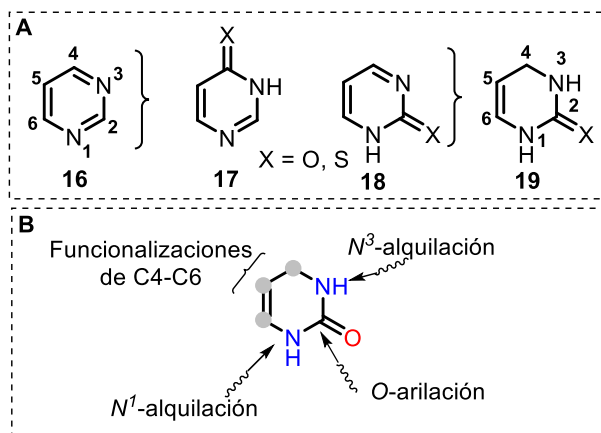
Figura 4 Híbridos-imidazol propuestos como potentes agentes antituberculosos, comparado con el fármaco delamanid **15**.



Otro farmacóforo de gran relevancia en el campo de la química medicinal es el núcleo 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (tiona) (DHPM). Diversos estudios han demostrado que los derivados DHPM exhiben un amplio espectro de actividades biológicas, actuando como potenciales agentes antiinflamatorios, antifúngicos, antibacterianos, antihipertensivos, antioxidantes, anticancerígenos (Kaur *et al.*, 2017), antiarrítmicos (Bryzgalov *et al.*, 2006), además de mostrar actividad inhibitoria de la replicación del VIH-1 (Kim *et al.*, 2012) y comportamiento como antagonistas selectivos de los receptores de adenosina A2B (Crespo *et al.*, 2013).

Este heterociclo es un derivado del sistema 1,3-diazina, *i.e.*, la pirimidina **16**, compuesto aromático heterocíclico similar al benceno y a la piridina (Figura 5A). Este sistema puede generar los núcleos de pirimidin-4(3H)-ona(tiona) **17** y pirimidin-2(1H)-ona(tiona) **18**, y el último puede formar el núcleo de 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (tiona) **19** (Figura 5A), objeto de esta investigación.

Figura 5 A. Sistema de la 1,3-diazina. Estructura general del anillo dihidropirimidínico. **B.** Posibles transformaciones y funcionalizaciones químicas de las DHPMs **19**.



Las DHPM's son moléculas heterocíclicas de seis miembros: cuatro átomos de carbono y dos de nitrógeno. La importancia biológica de este sistema proviene de la presencia de sus derivados citosina, timina y uracilo en los ácidos nucleicos: citosina y timina en el ADN y citosina y uracilo en el ARN. La reactividad química de la DHPM, sistema parcialmente saturado, está sujeta a la presencia del fragmento amídico, -NH-CO-NH-, que puede sufrir las reacciones de *N*-alquilación y *O*-arilación (Figura 5B). Las *N*-alquilaciones proceden al usar bases fuertes como NaH, LiOH y *tert*-BuOK. Sin embargo, es muy probable que se obtenga el producto dialquilado. Para resolver esto, se puede usar una base fuerte voluminosa como el hidróxido de tetrabutilamonio (TBAOH), el cual induce una N¹-alquilación por impedimento estérico de la reacción en el átomo de N-3 (Liu *et al.*, 2019).

Las funcionalizaciones químicas de los carbonos C-4 - C-6 se logran con la selección adecuada de los reactivos iniciales para la construcción del anillo dihidropirimidínico, la cual se basa usualmente en la reacción de Biginelli.

Otra metodología para lograr la alquilación selectiva en la posición N-1 consiste en emplear, en la condensación de Biginelli, ureas monoalquiladas que se preparan mediante la reacción entre aminas primarias (R-NH₂) y urea en medio ácido (HCl) bajo condiciones de reflujo (Lacotte *et al.*, 2012). Por otro lado, la obtención de análogos N-3-alquilados de 3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-onas (tionas) se alcanza mediante la modificación propuesta por Atwal de la reacción de Biginelli (ver Esquema 4) (Manos-Turvey *et al.*, 2016).

En general, en el núcleo DHPM (Figura 6), el sustituyente R¹ suele corresponder a un grupo arilo, mientras que R² puede ser un éster o una amida, y R³ un grupo alquilo. Estas variaciones estructurales son de gran relevancia, ya que se relacionan directamente con la actividad biológica de los derivados DHPM (Liu *et al.*, 2019). Un ejemplo representativo se

observa en la síntesis de 4-aryl-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (Esquema 4) como inhibidores del simportador de yoduro de sodio (NIS), donde Lacotte, Puente y Ambroise (2012) evaluaron el efecto de diversas modificaciones estructurales en 115 análogos del compuesto **20** (Figura 6) sobre la actividad inhibidora.

Esquema 4 Obtención de 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-tionas N-3 sustituidas.

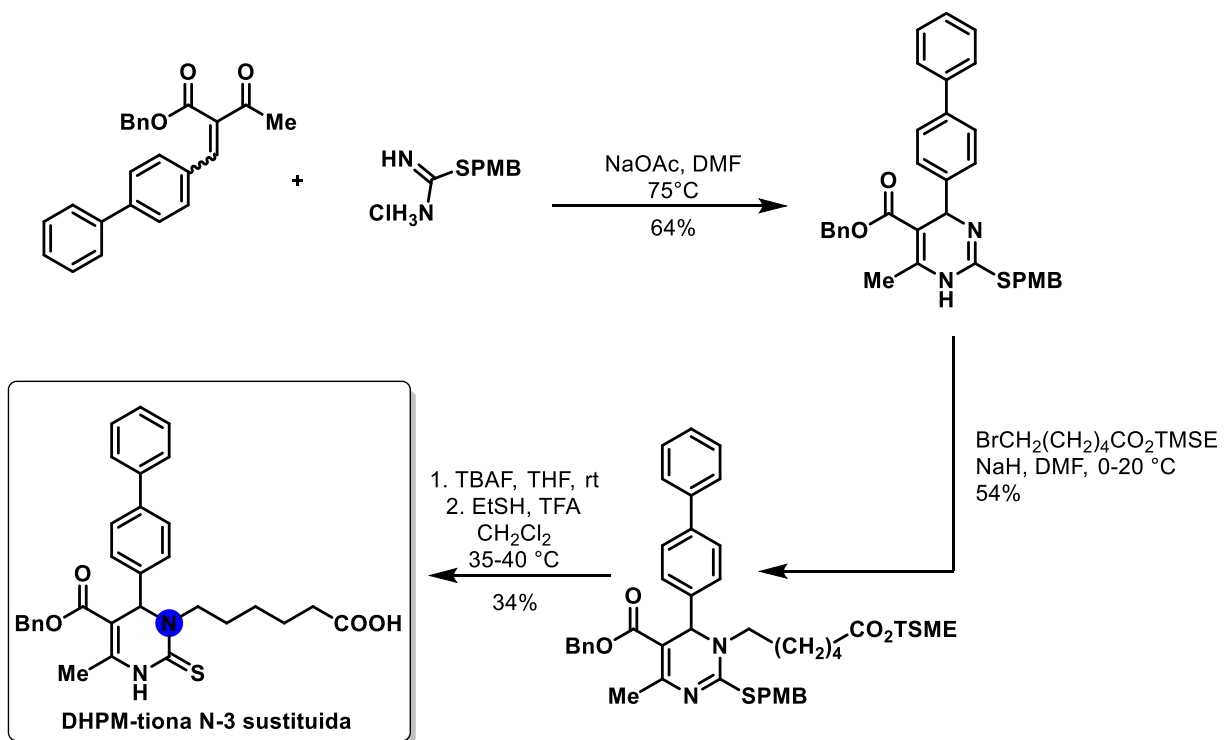
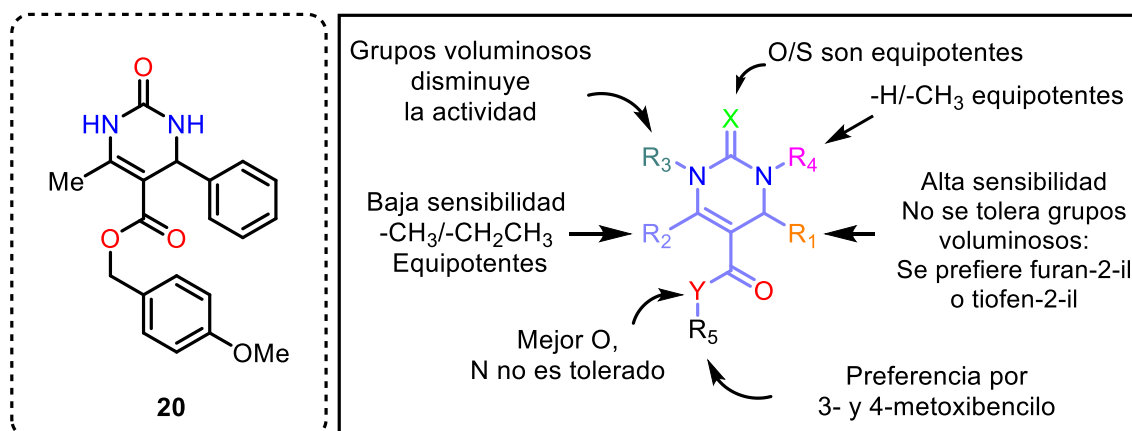


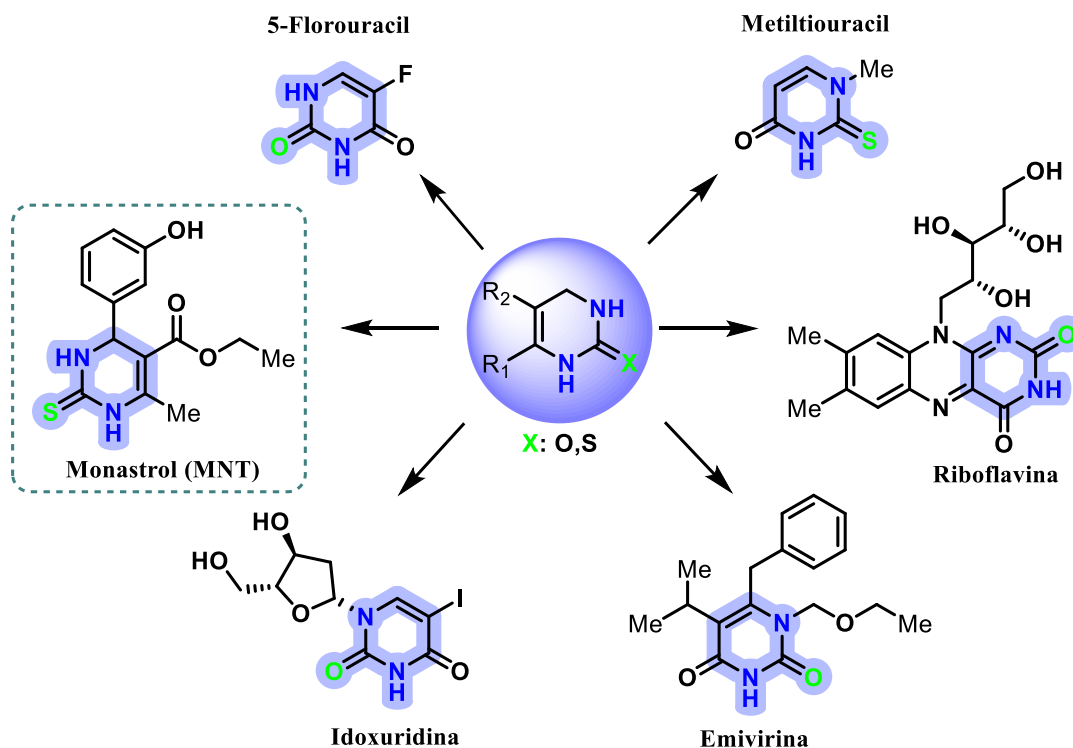
Figura 6 Relación Estructura-Actividad (SAR) para los análogos de **20** como inhibidores NIS.



De este estudio se concluyó que los derivados con mayor actividad biológica correspondían a aquellos que presentaban anillos heterocíclicos de cinco miembros enlazados en la posición C-4, entre otras características estructurales relevantes (Figura 6).

A modo de ejemplo, en la Figura 7 se presentan algunos fármacos que incorporan en su estructura química el esqueleto del anillo 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (DHPM). Entre ellos, se destaca el Monastrol (MNT), compuesto de especial relevancia para el presente trabajo.

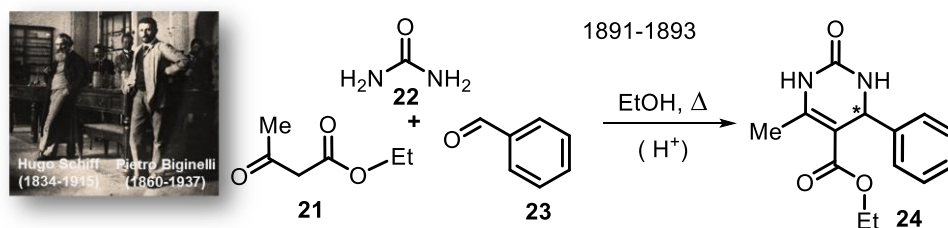
Figura 7 Fármacos representativos que contienen el núcleo DHPM en su estructura.



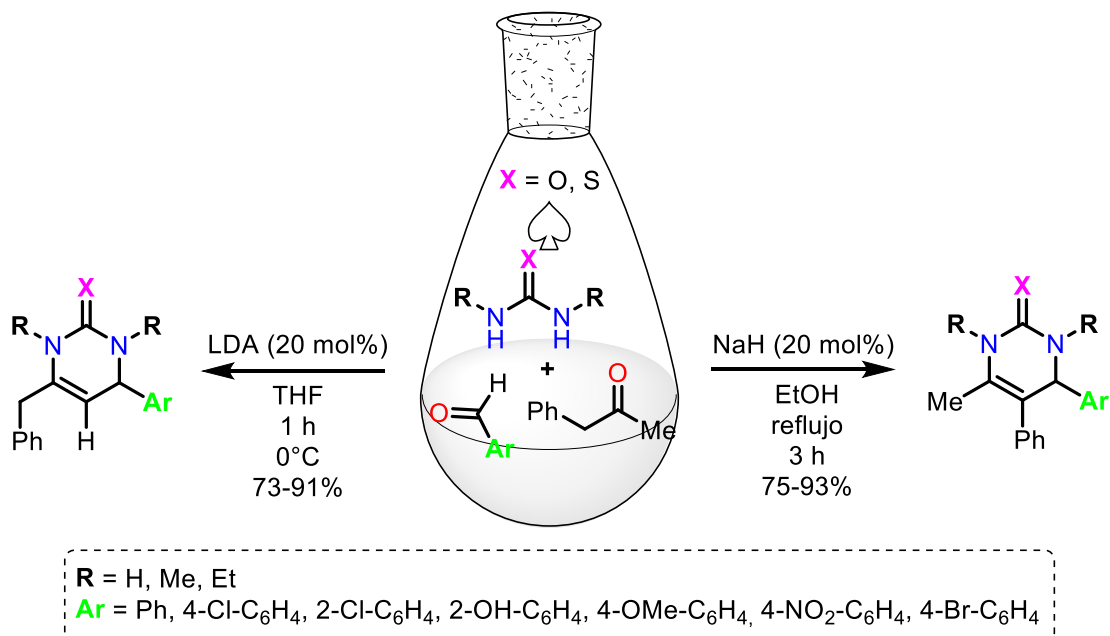
2.2 Reacción de Biginelli

La reacción de Biginelli hace parte de un conjunto de transformaciones en química orgánica conocidas como reacciones multicomponentes (MCRs de sus siglas en inglés), las cuales involucran por lo menos tres sustratos iniciales (via *one-pot*) para la obtención de estructuras más complejas, con el mínimo número de pasos en la síntesis y con una alta economía atómica, esto último implica que el producto contiene en su estructura todos o la mayoría de los átomos de sus precursores (Leonardi *et al.*, 2018). La condensación original de Biginelli, que se basaba en las investigaciones de Schiff y Behrend, produce 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona **24** a partir de la reacción entre β -cetoéster **21**, urea **22** y benzaldehído **23** (ArCHO) en etanol caliente. Luego, para mejorar la eficiencia del proceso se adicionó HCl como un catalizador ácido, lo que permitió usar también aldehídos alifáticos (Esquema 5) (Sagar *et al.*, 2020).

Esquema 5 Síntesis de productos de Biginelli.



La reacción no es exclusiva para la catálisis ácida, por el contrario, puede llevarse a cabo empleando catalizadores básicos (*i.e.* *t*-BuOK, K₂CO₃, KOH, NaOEt, LiOH, *n*-BuLi). Un ejemplo de ello fue reportado por Nematpour y colaboradores (2017), quienes describieron la síntesis regioselectiva de derivados DHPM catalizada por *N,N*-diisopropilamida de litio (LDA), bajo control cinético, e hidruro de sodio (NaH), bajo control termodinámico (Esquema 6).

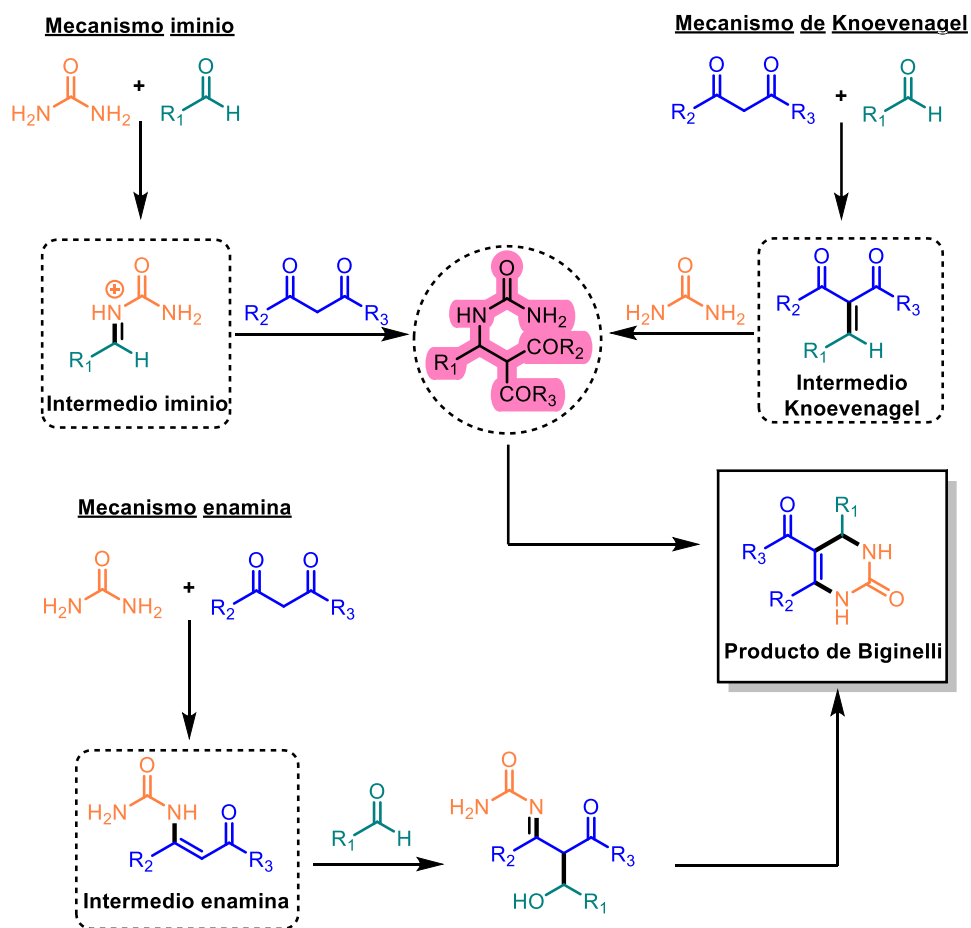
Esquema 6 Síntesis de aductos de Biginelli catalizada por bases.

Uno de los principales inconvenientes de esta reacción bajo las condiciones clásicas es la obtención de bajos rendimientos, atribuida a la formación de reacciones secundarias catalizadas por ácido entre los compuestos aromáticos sustituidos y los aldehídos (Kappe, 2000). Por tal motivo, diversos investigadores han explorado la modificación de los sistemas catalíticos empleados, con el objetivo de optimizar el rendimiento y la selectividad del proceso. Algunas condiciones incluyen $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ (Kong *et al.*, 2019), $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Mohamadpour, 2020), $\text{H}_4\text{W}_{12}\text{SiO}_{40}$ /bentonita (Chopda & Dave, 2020), $\text{HClO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3$ (Zanin & Porto, 2020), $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Mohamadpour, 2018), $[\text{Et}_3\text{NH}][\text{HSO}_4]$ (Behjat *et al.*, 2018), titanoceno (Zheng *et al.*, 2018), nanopartículas de ZnO (Bhuyan *et al.*, 2018), entre muchos otros sistemas reportados. Entre otras alternativas más amigables con el medioambiente, se prioriza el uso de catalizadores “verdes”, por ejemplo, grafito en ausencia de solventes orgánicos (Dhumaskar *et*

al., 2014), cafeína (Mohamadpour & Lashkari, 2018), ácido ftálico (Mohamadpour *et al.*, 2018), ácido salicílico (Mohamadpour, 2019), ácido 2-aminoetanosulfónico o taurina (Mahmoud & Omar, 2020), etc. También, la metodología experimental empleada en la síntesis ha evolucionado hacia el uso de técnicas más sostenibles y eficientes, como las reacciones asistidas por irradiación de microondas (Patel *et al.*, 2019), irradiación por ultrasonido (Safaei-Ghomi *et al.*, 2018) y extrusión reactiva (Carvalho & Joshi, 2019).

Al entrar a los detalles mecanísticos, se encuentra que el mecanismo de la reacción de Biginelli puede ser explicado mediante tres posibles rutas: vía intermediario iminio, intermediario enamina y el mecanismo de Knoevenagel. Estos tres caminos conllevan al mismo producto, el aducto de Biginelli (ver Figura 8), por lo que se cree que los mecanismos pueden ocurrir simultáneamente (Brenno *et al.*, 2019).

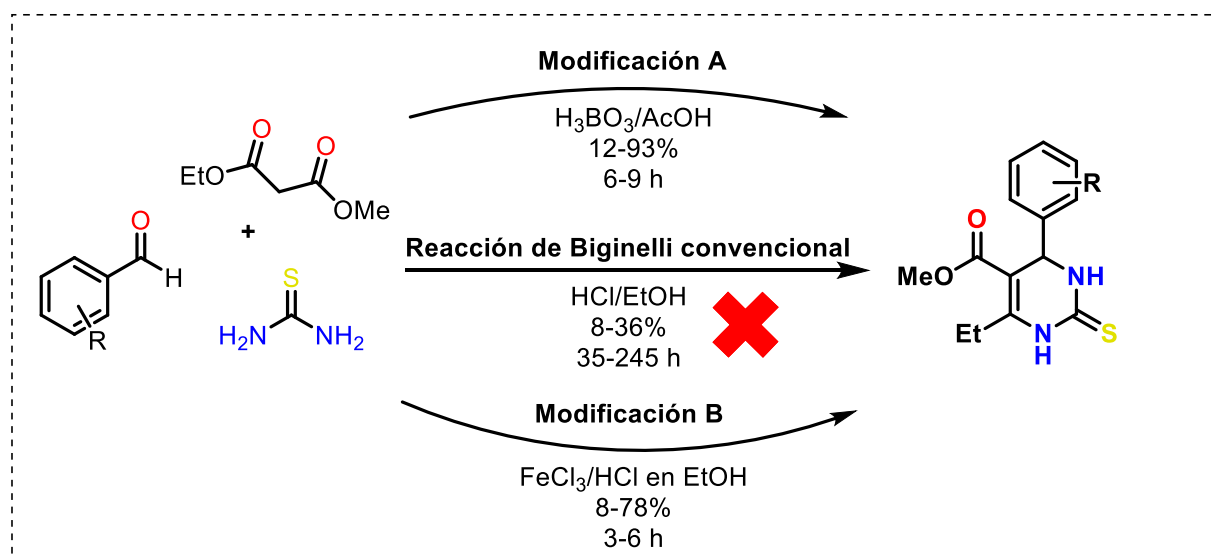
Posibles rutas que explican el mecanismo de la reacción de Biginelli.



Sin embargo, se puede favorecer la prevalencia de un mecanismo específico sobre los otros al variar el catalizador y el disolvente. Por ejemplo, el mecanismo iminio se prioriza cuando la reacción es catalizada tanto por ácidos de Lewis como por ácidos de Brønsted. En este sentido, Zorkun y colaboradores (2006) usaron los ácidos de Lewis y de Brønsted $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y H_3BO_3 para catalizar la síntesis *one-pot* de DHPM-2(1H)-tionas (Esquema 7). Ellos encontraron que se obtenían mejores rendimientos comparados con la reacción clásica, lo cual se argumentó que se debía a una posible estabilización de los iones *N*-aciliminio mediante los ácidos de Lewis.

Además, la formación de iones iminio depende de la presencia del tautómero enol del aldehído, por lo que el uso de disolventes próticos ácidos favorecería este mecanismo (Clark *et al.*, 2013).

Esquema 7 Modificaciones a la reacción de Biginelli para la obtención de DHPM-tionas.



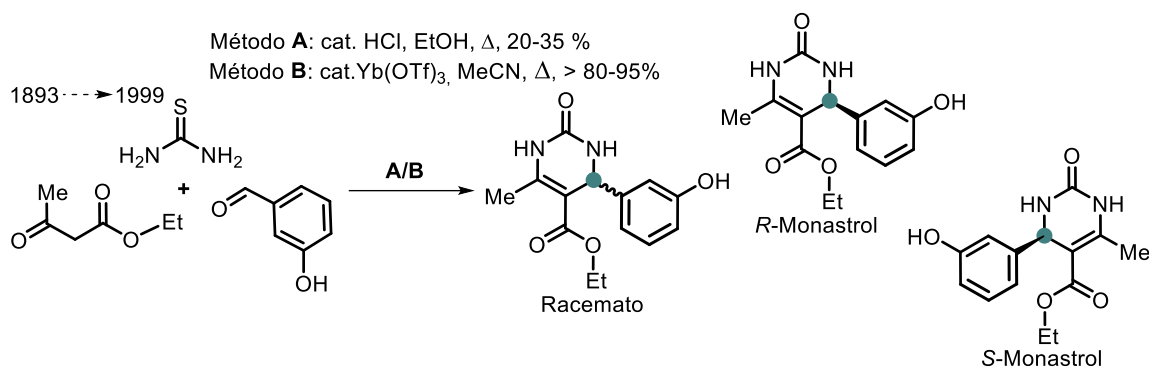
Por otro lado, el mecanismo vía el intermediario enamina es alcanzado cuando la reacción de Biginelli es catalizada por bases; por último, el mecanismo de Knoevenagel es el menos probable ya que su intermediario tiene una barrera de energía mayor comparada con la

barrera energética de los intermediarios iminio y enamina (Costanzo *et al.*, 2020). En caso de no usar catalizador ni solvente, la reacción procede vía el mecanismo iminio debido a que la urea es capaz de estabilizar el intermediario (Puripat *et al.*, 2015), es decir, la síntesis es autocatalizada por la urea que no reacciona.

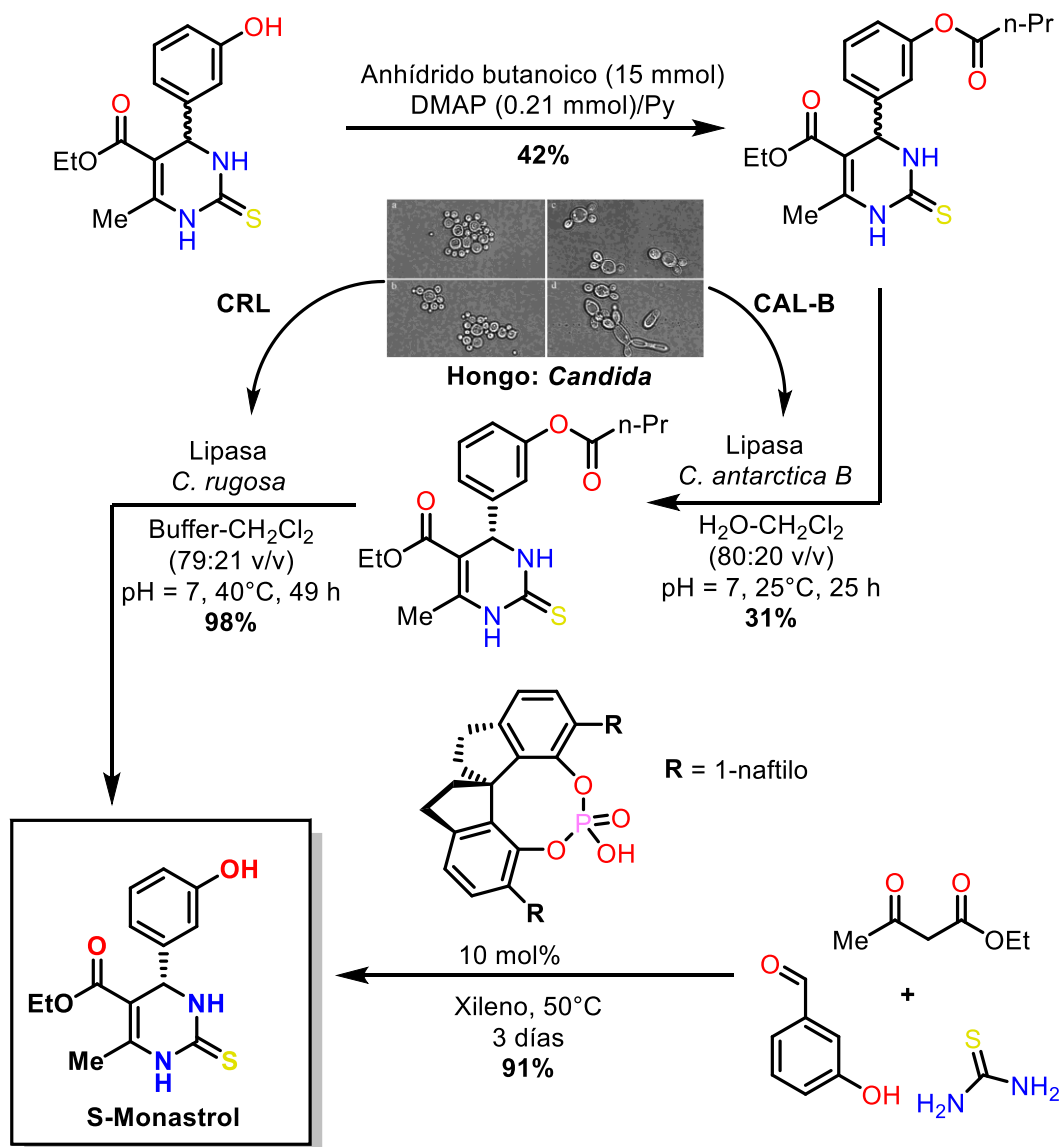
2.3 Fármaco Monastrol

El Monastrol es una molécula permeable a la membrana celular que inhibe alostéricamente la proteína motora kinesina Eg5, la cual está involucrada en la formación del huso mitótico en el ciclo celular (Maliga *et al.*, 2002); también se cree que actúa como inhibidor de la centrina (Duan *et al.*, 2015) e induce apoptosis celular. En el mecanismo de acción, se ha encontrado que un paso clave son los cambios estructurales que se producen en la kinesina (en especial, en el bucle L5) cuando se forma el complejo ternario Eg5-ADP-Monastrol (Maliga *et al.*, 2006). Al investigar sobre la actividad biológica del fármaco, se confirmó que el Monastrol exhibe un efecto anti-proliferativo diferencial entre las líneas celulares de adenocarcinoma de mama (MCF-7), carcinoma de células glandulares atípicas (AGS) y células epiteliales mamarias no tumorales (HB4a), encontrándose mayor actividad en las células cancerígenas (Marques *et al.*, 2016).

En 1893, Pietro Biginelli sintetizó el aducto a partir de la condensación de 3-hidroxibenzaldehído, acetoacetato de etilo y tiourea en etanol con HCl como catalizador (Método A) (Esquema 8) (Bose *et al.*, 2005). Posteriormente, Mayer y colaboradores (1999) destacaron la utilidad de este producto al descubrir su capacidad como inhibidor de la kinesina Eg5. Ahora, este aducto se conoce como Monastrol (MNT).

Esquema 8 Reacción tradicional de Biginelli para la síntesis de (\pm)-Monastrol.

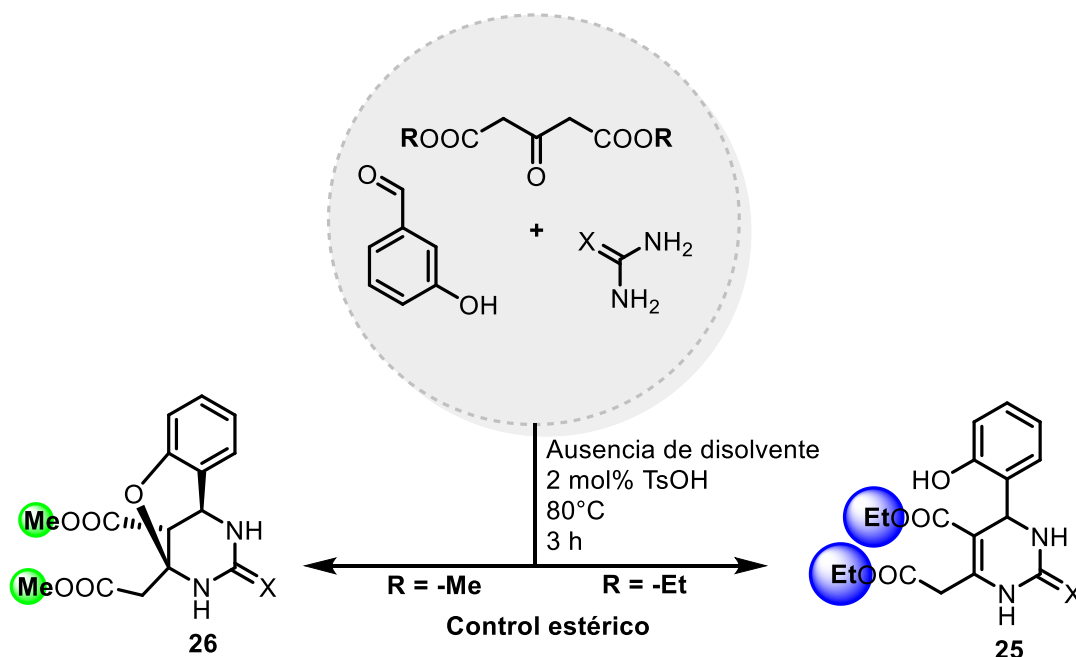
Cabe destacar que en la posición C-4 del anillo dihidropirimidínico se genera un centro asimétrico, por lo que la síntesis del monastrol bajo las condiciones clásicas de la reacción de Biginelli conduce a una mezcla racémica. La actividad biológica de este compuesto depende fuertemente de la configuración absoluta en dicha posición (Kappe *et al.*, 2000). En este sentido, DeBonis y colaboradores (2003) demostraron que el enantiómero *S* presenta una mayor potencia como inhibidor ($IC_{50} = 5 \mu\text{M}$) en comparación con el enantiómero *R* ($IC_{50} = 120 \mu\text{M}$) y la mezcla racémica ($IC_{50} = 100 \mu\text{M}$) en células HeLa. Como consecuencia, Blasco y colaboradores (2010) propusieron una ruta biocatalítica para la obtención enantioselectiva de *S*-monastrol a partir de la mezcla racémica. Inicialmente, el racemato se somete a una reacción de *O*-acilación con anhídrido butanoico en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y piridina seca; posteriormente, mediante el uso de diferentes lipasas se obtiene la configuración *S*, seguida de la hidrólisis quimioselectiva del grupo butanoilo. Por otro lado, Xu y colaboradores (2012) desarrollaron una ruta alternativa empleando un catalizador de ácido fosfórico espirocíclico quiral, el cual permite promover la reacción de Biginelli de forma enantioselectiva, como se muestra en el Esquema 9.

Esquema 9 Ejemplos de rutas para la síntesis enantioselectiva de la molécula *S*-monastrol.

Se presenta un caso particular en la síntesis de análogos de monastrol cuando se emplea el isómero 2-hidroxibenzaldehído (salicilaldehído) en lugar del 3-hidroxibenzaldehído. En este contexto, se observa una dicotomía en el curso de la reacción al variar el tipo de dialquil-acetona-1,3-dicarboxilato empleado como reactivo. De esta forma, es posible obtener el aducto clásico de Biginelli **25** o un producto tricíclico **26** (Esquema 10), como consecuencia de una

adición intramolecular de Michael promovida por el grupo –OH fenólico. Este comportamiento se atribuye a un efecto de control estérico que se manifiesta durante la etapa de la ciclocondensación (Svetlík *et al.*, 2008).

Esquema 10 Control estérico de la reacción de Biginelli.



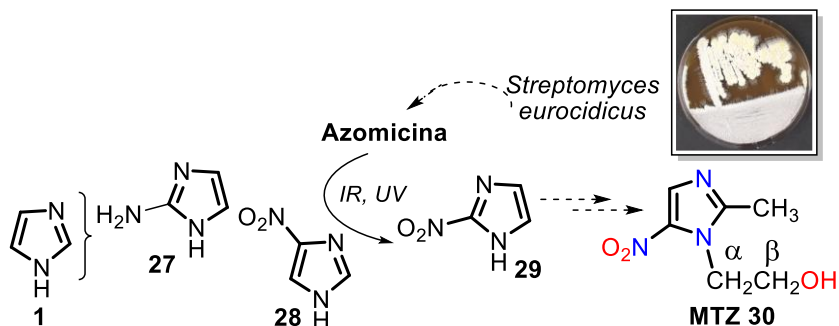
Generalmente, para mejorar el rendimiento de reacción, así como el tiempo para la síntesis de monastrol y sus análogos, se realizan diferentes modificaciones en las condiciones de reacción, por ejemplo, 1) se ha remplazado los ácidos de Brønsted por ácidos de Lewis tales como $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (Bose & Idrees, 2007), $SbCl_3$ en CH_3CN o THF (Russowsky *et al.*, 2006), $In(OTf)_3$ (Godoi *et al.*, 2005), $BF_3 \cdot Et_2O/Cu(OAc)_2$ y $ZrCl_4$, entre otros (Kulkarni *et al.*, 2009); 2) realizar la síntesis en ausencia de disolventes y con catalizadores como zeolitas (Kulkarni *et al.*, 2009), cloruro de benciltrietilamonio (TEBA) (Bose *et al.*, 2005) y $K_5CoW_{12}O_{40} \cdot 3H_2O$ (Bose *et al.*, 2006); y 3) promover la reacción tradicional de Biginelli por

radiación microondas (MW) (Mazaahir *et al.*, 2007; Dallinger & Kappe, 2007) y en ausencia de disolvente con MW (Mukhopadhyay *et al.*, 2007).

2.4 Fármaco Metronidazol

En 1953, Maeda y colaboradores aislaron del cultivo de bacterias *Streptomyces eurocidicus* una sustancia antibiótica (bacterioestática) llamada azomicina, sin analizar su estructura molecular. Dos años después, realizando un estudio espectral comparativo (IR y UV) de la azomicina, el imidazol **1** y sus derivados **27-30**, Nakamura (1955) estableció correctamente la estructura de la azomicina como el 2-nitroimidazol **29** (Figura 9).

Figura 8 Estructura del antibiótico azomicina e imidazoles sintéticos simples.



Es de notar que mientras la azomicina (2-nitroimidazol **29**) exhibe potentes efectos antibacterianos, sus análogos **27** y **28** carecen de esta actividad. En 1956 se conoció la actividad microbicida de la azomicina contra el protozoo patógeno *Trichomonas vaginalis*, el cual causa la trichomoniasis, una enfermedad parasitaria de transmisión sexual. De esta manera, se dio inicio al estudio y a la síntesis de fármacos derivados de nitroimidazoles.

A finales de los 50, Cosar y Julou sintetizaron el 1-(β-hidroxiethyl)-2-metil-5-nitroimidazol, conocido como el Metronidazol **30** (Figura 9) (Bendesky & Menéndez, 2001).

El Metronidazol (**MTZ**, C₆H₉N₃O₃) se encuentra activo en el tratamiento de infecciones anaerobias protozoarias y bacterianas. Inicialmente fue aprobado para uso humano en 1963 en el tratamiento de la tricomoniasis, se encuentra disponible en formulación oral, parenteral, vaginal y tópica (Simms-Cendan, 1996).

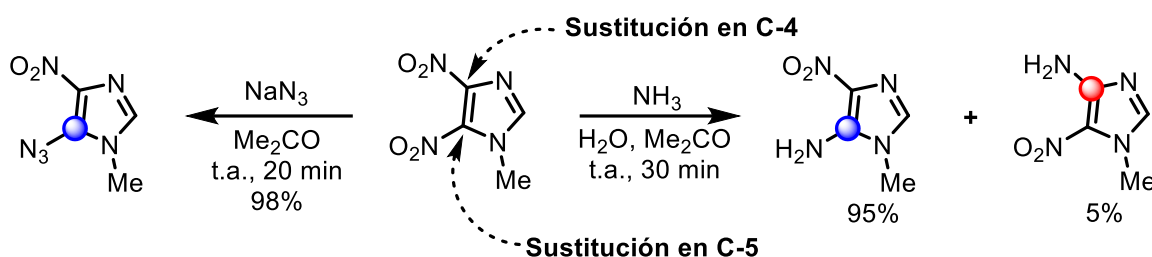
El campo de acción del metronidazol (MTZ) no se limitó únicamente al tratamiento de la tricomoniasis; en 1966 fue empleado también para tratar la disentería amebiana causada por el protozoo *Entamoeba histolytica*, y en 1970 se utilizó contra *Giardia lamblia* (sinónimo: *G. intestinalis*, *G. duodenalis*), un protozoo flagelado responsable de la giardiasis, una parasitosis intestinal (Ang *et al.*, 2017; Busatti *et al.*, 2013). En la actualidad, el metronidazol es considerado uno de los fármacos más eficaces para combatir infecciones ocasionadas por bacterias anaerobias Gram-positivas y Gram-negativas, entre otros patógenos (Bendesky & Menéndez, 2001).

Muchos de los derivados de metronidazol son resultado de la funcionalización de los principales centros de reactividad del MTZ. La presencia del grupo alcohólico -CH₂-CH₂-OH primario en el esqueleto de MTZ permite modificar fácilmente la naturaleza de este fármaco ya que los alcoholes alifáticos muestran alta reactividad como especies nucleofílicas o electrofílicas. Cabe recordar que el grupo -NO₂ también puede ser derivatizado; sin embargo, es el farmacóforo principal del metronidazol, por ende, no es conveniente modificarlo. Otro centro de reactividad del MTZ es el grupo metilo enlazado al carbono C-2 del anillo nitroimidazol (veáse el Esquema 3A).

También, otros derivados son productos de doble funcionalización en N-1 y C-2 o N-1 y C-4 mediante *N*-alquilaciones y *C*-alquilaciones, respectivamente.

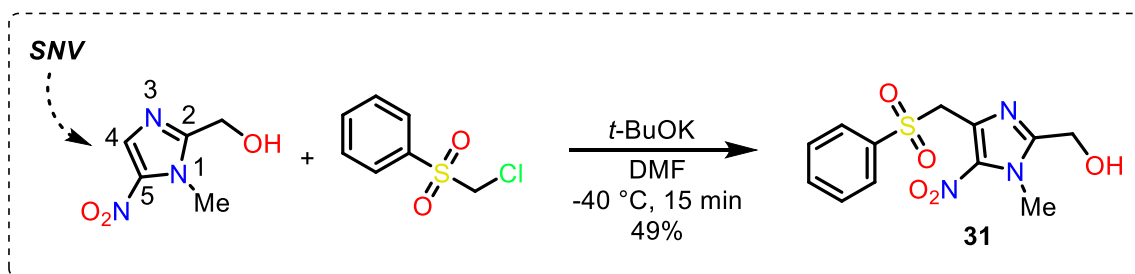
Es importante resaltar que la presencia del grupo metilo (-CH₃) en C-2 tiene un efecto significativo al facilitar las reacciones de sustitución en las posiciones C-4 o C-5 (Zwawiak & Zaprutko, 2023). Un ejemplo de ello se muestra en el Esquema 11, donde la sustitución nucleofílica se favorece predominantemente en la posición C-5 (Lian *et al.*, 2018).

Esquema 11 Sustitución nucleofílica regioselectiva en el anillo nitroimidazol.



La funcionalización en la posición C-4 se logra mediante la reacción del anillo nitroimidazol con α -halocarboniones derivados de halometilarilsulfonas, a través de una sustitución nucleofílica vicaria (SNV). En este caso, Spitz y colaboradores (2019) reportaron la síntesis de {1-metil-5-nitro-4-[(fenilsulfonil)metil]-1H-imidazol-2-il}metanol **31** empleando dicha reacción (Esquema 12).

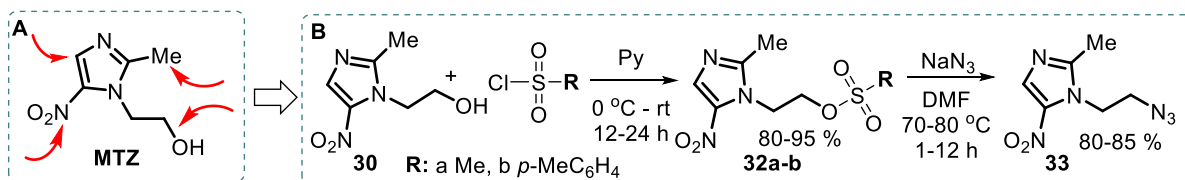
Esquema 12 Funcionalización en C-4 vía la reacción SNV.



Generalmente, la derivatización del metronidazol parte con una reacción *O*-mesilación (o tosilación) para obtener el derivado Ms-MTZ **32a** o Ts-MTZ **32b** como sustrato en posteriores

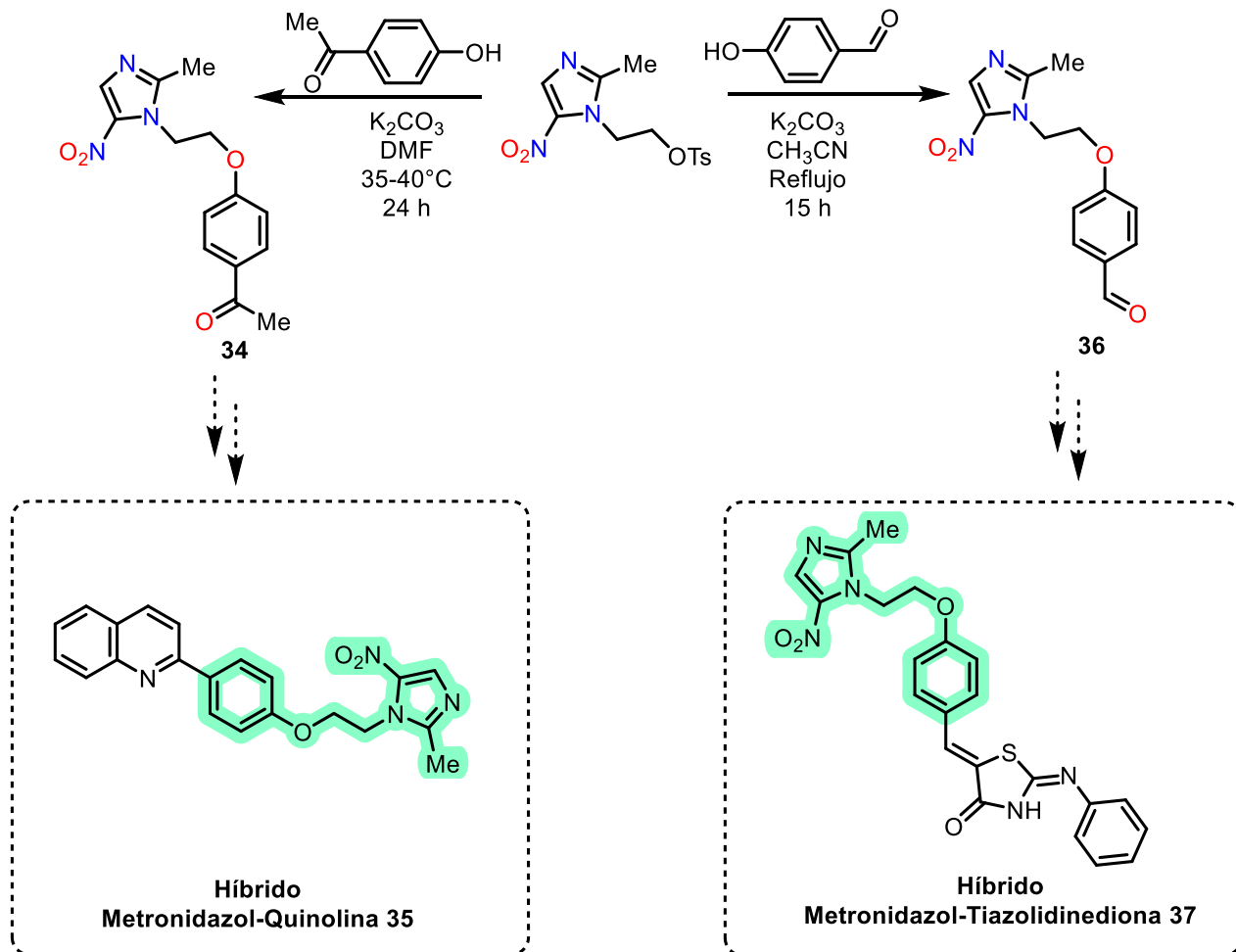
sustituciones nucleofílicas (azida sódica) (Esquema 13B). En este sentido, Negi y colaboradores (2018) obtuvieron el tosil-derivado **32b** al hacer reaccionar el MTZ con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina (TsCl/Py), mientras que Pelozo y colaboradores (2021) usaron cloruro de metansulfonilo en piridina (MsCl/Py) para sintetizar el Ms-MTZ **32a**; en ambos casos, el tratamiento con azida de sodio conlleva a la formación de N₃-MTZ **33**, material clave en la generación de nuevos derivados de MTZ, por ejemplo, MTZ-triazoles. Otros sistemas para la preparación de Ts-MTZ incluyen *p*-TsCl en Py/CHCl₃ (Faghih-Mirzaei *et al.*, 2018), Et₃N/CH₂Cl₂ (Ansari *et al.*, 2020) y Et₃N/CH₂Cl₂/DMAP (Avula *et al.*, 2021).

Esquema 13 A. Centros de reactividad del MTZ. **B.** La derivatización del MTZ vía una reacción de *O*-tosilación (mesilación).



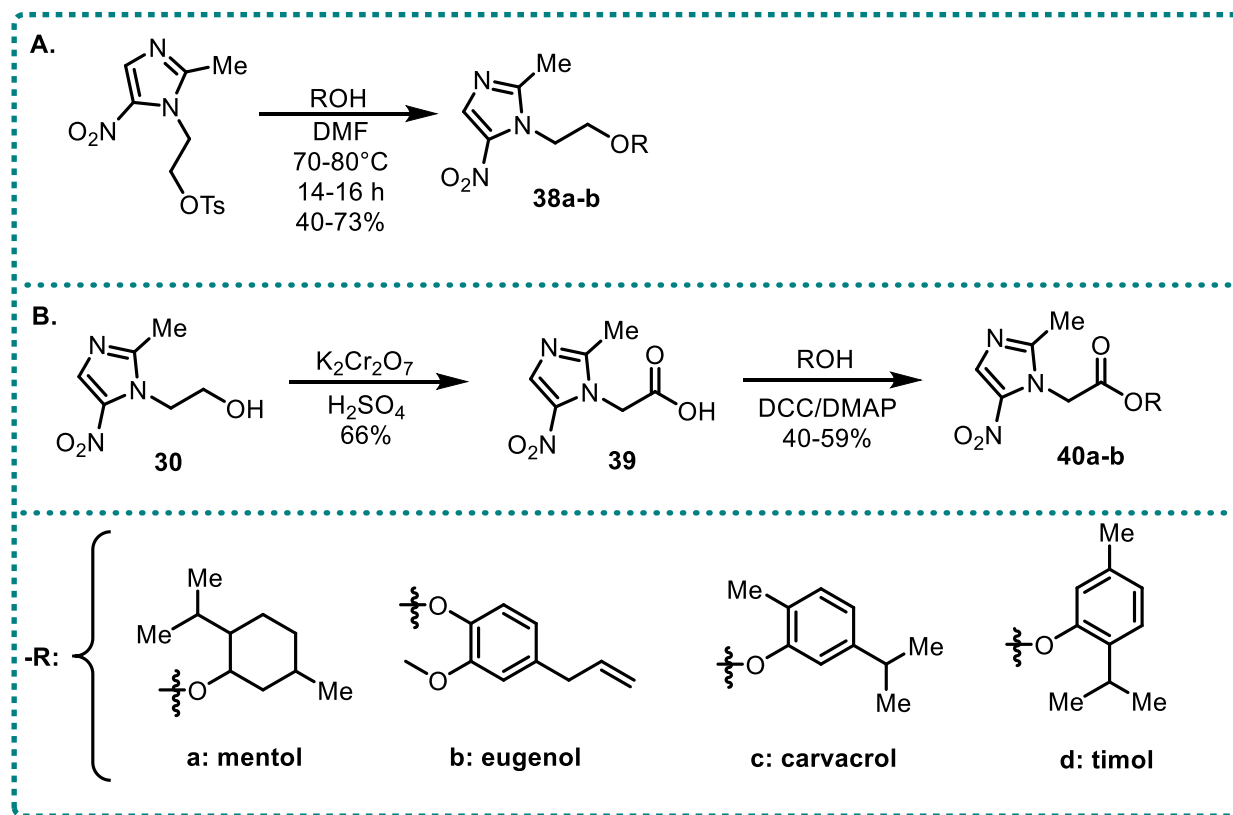
El tosil-derivado también ha sido empleado como un sustrato clave, principalmente en reacciones de *O*-alquilación, para la síntesis de precursores de nuevos híbridos moleculares. En este contexto, Upadhyay y colaboradores (2019) hicieron reaccionar el Ts-MTZ con 4-hidroxiacetofenona en medio básico (K₂CO₃/DMF) para obtener el intermediario **34**, precursor en la síntesis de híbridos metronidazol-quinolina **35** (Esquema 14). Un protocolo análogo fue utilizado por Ansari y colaboradores (2020) para generar el intermediario **36** a partir de Ts-MTZ y 4-hidroxibenzaldehído, reemplazando el disolvente DMF por CH₃CN.

Esquema 14 Síntesis de derivados de metronidazol como precursores en la obtención de nuevos híbridos metronidazol-quinolina **35** y metronidazol-tiazolidinediona **37**.



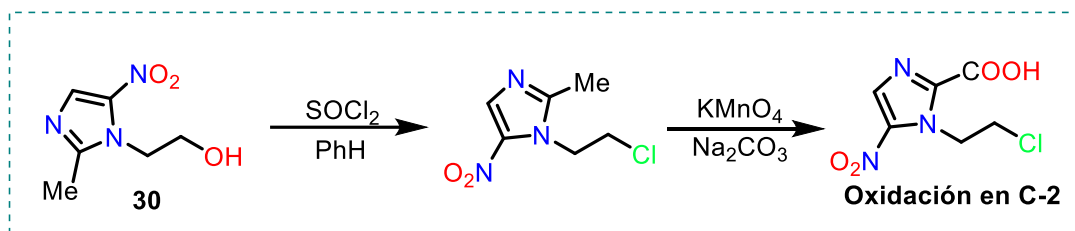
Análogamente a los trabajos de Fawad y Upadhyay, Bkhaitan y colaboradores (2018) sintetizaron una serie de ésteres y éteres conjugados del MTZ. La reacción del Ts-MTZ con monoterpenos (mentol, timol, carvacrol) y eugenol conduce a los derivados tipo éter **38a-b** (Esquema 15A), mientras que la reacción del ácido 2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)acético (ácido-MTZ) **39** con los mismos alcoholes, en presencia de diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP), permite la obtención de los derivados tipo éster **40a-b** (Esquema 15B). Este ácido-MTZ se prepara mediante la oxidación clásica del fragmento N-CH₂CH₂-OH del MTZ utilizando dicromato de potasio en ácido sulfúrico concentrado.

Esquema 15 A. Síntesis de éteres-MTZ. **B.** Síntesis de ésteres-MTZ.



Por otro lado, la oxidación en la posición C-2 puede llevarse a cabo si primero se protege el grupo –OH en la posición N-1, o bien si este grupo funcional se sustituye (Pattanayak *et al.*, 2022), como se muestra a continuación:

Esquema 16 Oxidación en la posición C-2 del derivado Cl-MTZ.



Posteriormente, Gonçalves-Santos y colaboradores (2023) exploraron la actividad antiparasitaria contra *Trypanosoma cruzi* de los híbridos metronidazol–eugenol, obtenidos por la reacción de Ms-MTZ con nitroeugenol y nitro-dihidroeugenol en medio de $\text{NaHCO}_3/\text{DMF}$. Los autores demostraron que el enfoque de hibridación empleado potencia la actividad antiparasitaria de las moléculas sintetizadas en comparación con los resultados obtenidos al administrar metronidazol y los fenoles por separado.

Además de los híbridos mencionados, se ha reportado la síntesis de otros derivados como MTZ-Cl (Chacon *et al.*, 2018), carbamato-MTZ (Rocha-Garduño *et al.*, 2020), aminoéster-MTZ (Yasir *et al.*, 2020) y oxadiazol-MTZ (Mohammed & Haj, 2023), entre otros. Estas moléculas híbridas representan un campo promisorio para el desarrollo de nuevos tratamientos, ya que exhiben potencial actividad anticancerígena, antidiabética, antiinflamatoria, antiparasitaria, antimicrobiana y anti-VIH (Patel *et al.*, 2020).

3. Planteamiento del problema

Las enfermedades bacterianas son la principal causa de mortalidad a nivel mundial y, debido al uso desordenado de antibióticos, la resistencia a los antimicrobianos se ha convertido en una amenaza emergente. Un informe de Investigación Global sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (GRAM) advierte que más de 1,2 millones de personas murieron en 2019 como resultado directo de infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos (Izquierdo, 2022). La resistencia a los antibióticos (RAM) es ahora una de las principales causas de muerte en todo el mundo, por encima del VIH/SIDA o la malaria. Concretamente, la resistencia a sólo en seis patógenos (*E. coli*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *A. baumannii* y *P. aeruginosa*) condujo directamente a 929.000 muertes.

En el caso de las infecciones parasitarias, se estima que 2.800 millones de personas están infectadas por geo-helminths, y para los esquistosomas existen asimismo 200 millones de personas infectadas, según la OMS (Apt, 2014). Las llamadas enfermedades tropicales desatendidas, las cuales agrupan enfermedades muy diversas causadas por bacterias, virus, gusanos, ectoparásitos, hongos, protozoos o causas no infecciosas, afectan a más de mil millones de personas en todo el mundo y la mayoría de estas personas requieren intervenciones.

En el caso del cáncer (una gran cantidad de enfermedades caracterizadas por el desarrollo de células anormales que se dividen sin control y tienen la capacidad de infiltrarse y destruir el tejido corporal normal), las cifras no son menos alarmantes. Se estima que en 2020 hubo 19,3 millones de nuevos casos de cáncer (18,1 millones excluyendo el cáncer de piel no melanoma) y casi 10,0 millones de muertes por cáncer (9,9 millones excluyendo el cáncer de piel no melanoma). Los cánceres diagnosticados con mayor frecuencia en todo el mundo fueron el

cáncer de mama femenino (2,26 millones de casos), el de pulmón (2,21) y el de próstata (1,41); las causas más comunes de muerte por cáncer fueron el cáncer de pulmón (1,79 millones de muertes), de hígado (830.000) y de estómago (769.000) (Ferlay *et al.*, 2021).

Viendo los reportes estadísticos, no es difícil entender la importancia del desarrollo de las industrias farmacéuticas, especialmente en los países tropicales como Colombia.

Sin embargo, en la actualidad, nuestra sociedad enfrenta diversos problemas relacionados con el medio ambiente. Curiosamente, mientras que las industrias farmacéuticas siguen contribuyendo enormemente al desarrollo, a la salud y a la calidad de vida, generan gran cantidad de residuos contaminantes que se convierten en un problema grave del medio ambiente; adicionalmente, gastan mucha energía (la calefacción, la ventilación y el aire acondicionado, etc.), todo eso aporta al cambio climático, que a su vez influye en la salud y en la calidad de vida (Belkhir, 2019).

En este contexto, es innegable que hoy en día los retos sociales y medioambientales proceden directamente de la explotación no sostenible de los recursos naturales. Por lo tanto, los dos problemas principales, no separables (efectos medioambientales y la progresiva resistencia de los microorganismos/cáncer) a los fármacos plantean un desafío para los científicos al desarrollo de métodos prácticos, económicos y eficientes en la fabricación de productos farmacéuticos, *i.e.*, ingredientes farmacéuticos activos (APIs, abreviatura de inglés). Esto involucra la disminución considerable, o mejor, la eliminación de los desechos tóxicos; del mismo modo reducir el uso de disolventes convencionales y emplear reactivos provenientes de fuentes renovables y de bajo costo en las reacciones químicas. Con esto, en consonancia con la visión a futuro de la química sostenible, se pueden acentuar los siguientes aspectos de este trabajo de investigación: *i*) La reutilización de los desechos tóxicos de la industria farmacéutica

(las pastillas de Metronidazol vencidas) en la preparación de nuevas entidades químicas con potencial biológico, *ii*) El uso reactivos renovables (vainillina, isovanillina), *iii*) El empleo de disolventes verdes y catalizadores alternativos, y *iv*) La preparación del nuevo sistema heterocíclico híbrido de imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona(tiona) que contiene tres unidades de farmacóforo: el esqueleto de 2-metil-5-nitroimidazol, que es responsable de la alta actividad antiparasitaria, el anillo de etil 3,4-dihidro-2-tioxo-pirimidin-5-carboxilato que forma el armazón del fármaco Monastol, agente antineoplásico y antileishmanial, y el fragmento fenólico que abunda en la naturaleza.

En resumen, esta investigación se centra en la búsqueda de sustratos que provienen de productos farmacéuticos y reactivos económicamente viables para generar nuevos *N*-ariloxietil-2-metil-5-nitroimidazoles con potencial biológico. Por eso, el problema planteado en este proyecto es actual, importante y justificado.

4. Parte experimental

Los reactivos y catalizadores empleados durante la síntesis fueron adquiridos a través de las compañías Aldrich[®] y Merck[®]; estos fueron usados directamente sin previa purificación. El metronidazol usado en este proyecto fue suministrado por el Laboratorio de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander (UIS) ubicado en el Parque Tecnológico de Guatiguará (PTG) y fue utilizado sin previa purificación. Los disolventes usados en las reacciones y durante la purificación de los productos fueron destilados y secados previamente a su uso. El progreso de las reacciones, junto con el análisis preliminar de la pureza de los compuestos finales, se realizó mediante cromatografía de capa fina (CCF) con placas cromatográficas de sílica gel PF₂₅₄ en hojas de aluminio, marca Merck[®]. Cada placa fue revelada mediante el uso de una cámara UV

marca Spectroline Model CM-10 con longitudes de onda (λ) de 366 nm y 254 nm. La purificación de los compuestos obtenidos se llevó a cabo a través de cromatografía en columna (CC) utilizando gel de sílice (60-120 mesh) como fase estacionaria, y mezclas de acetato de etilo/hexano como fase móvil, según la naturaleza del compuesto.

La elucidación molecular de los compuestos sintetizados se hizo mediante métodos instrumentales (IR, RMN). Los espectros infrarrojos (IR) fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro FT-IR Bruker Alpha, con láser de diodo y módulo de Reflectancia Total Atenuada (ATR), con un rango de registro de 4000-400 cm^{-1} (resolución 2 cm^{-1}). Cada espectro fue visualizado en el software OPUS y extraído para ser analizados mediante el programa Origin. Las señales vibracionales están expresadas en función de las siguientes abreviaturas: tensión (ν) y flexión (γ).

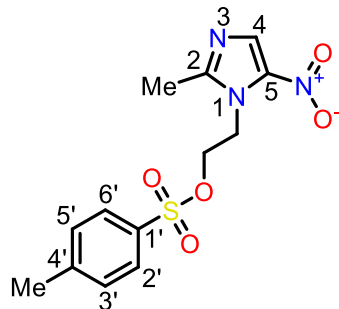
Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H , ^{13}C y bidimensionales (2D-COSY, HSQC y HMBC) se registraron en un espectrómetro Bruker Avance-400 (400 MHz), empleando como disolvente y referencia de escala cloroformo deuterado (CDCl_3 , 99.8 % Merck®) y DMSO- d_6 . Los valores de desplazamiento químico (δ) y las constantes de acoplamiento (nJ) se expresan en ppm y Hz, respectivamente. La multiplicidad de las señales está expresada en función de las siguientes abreviaturas: (s) singlete, (br. s) singlete ancho, (d) doblete, (dd) doblete de dobletes, (t) triplete y (q) cuartete.

Los puntos de fusión de los productos fueron determinados en un fusiómetro SMP10 BioCote® (precisión $\pm 1,0$ °C), los valores no fueron corregidos y se reportaron como el promedio de tres mediciones.

4.1 Procedimiento general para la síntesis de 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil 4-metilbencenosulfonato (MTZ-OTs)

En este paso inicial, se sintetizó el 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil 4-metilbencenosulfonato o tosilato de metronidazol **MTZ-OTs** como precursor clave para la posterior sustitución nucleofílica. Esto se llevó a cabo siguiendo la metodología descrita por Avula y colaboradores (2021) para la reacción de *O*-tosilación (Esquema 20). En un balón de fondo redondo de 500 mL se vertió una solución de metronidazol (5.990 g, 35.0 mmol) en diclorometano CH₂Cl₂ seco (100 mL) y se llevó a 0 °C en un baño de hielo. Posteriormente, se adicionó 22.3 mL (159.25 mmol) de trietilamina (Et₃N) y se mantuvo con agitación constante. Luego, se preparó una solución de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (TsCl, 9.175 g, 48.1 mmol) en 100 mL de CH₂Cl₂ seco con 0.729 g (5.97 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador. Esta última se adicionó gota a gota en la solución de metronidazol que se mantuvo a 0 °C y en agitación constante. Una vez adicionada toda la solución de TsCl/DMAP, a la mezcla resultante se le permitió alcanzar la temperatura del ambiente y se continuó la reacción durante 5 h bajo agitación constante.

Finalizada la reacción, la mezcla fue tratada con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M (3×50 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3×30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3×50 mL) y salmuera. A la fase orgánica se le añadió sulfato de sodio anhidro y se filtró mediante una precolumna con sílica gel. Por último, la solución se concentró en un rotoevaporador y el crudo resultante se purificó por recristalización en CH₂Cl₂ caliente para obtener el tosilato de metronidazol (10.980 g, 96%) como un sólido blanco

2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etil 4-metilbencenosulfonato.

$C_{13}H_{15}N_3O_5S$ (325.34 g/mol). P.f. 150-153 °C. $R_f = 0.27$ (1:1

EtOAc–Hexano). **IR (ATR, $\bar{\nu}_{m\acute{a}x}$):** 3133 (ArC–H), 3034 (C_{sp^2} –H),

2978 ($C-H_{alqu\acute{i}lico}$), 1595 ($C=N_{Im}$), 1524 (N–O), 1458 (NO_2

simétrico), 1363 (SO_2 simétrico), 1256 (C–N), 1170 cm^{-1} (SO_2

asimétrico). **1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):** 7.78 (s, 1H, 4-

H_{Im}), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H; 2',6'– H_{Ar}), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H; 3',5'– H_{Ar}), 4.52 (t, $J = 4.9$ Hz,

2H, N– CH_2 -), 4.35 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, – CH_2 -O-), 2.50 (s, 3H, – CH_{3Im}), 2.44 (s, 3H, – CH_{3Ar}). **^{13}C**

RMN (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 151.7 (1C, 2- C_{Im}), 145.7 (1C, 1'– C_{Ar}), 138.0 (1C, 5- C_{Im}),

133.4 (1C, 4'– C_{Ar}), 131.7 (1C, 4- C_{Im}), 130.2 (2C; 2',6'– C_{Ar}), 127.7 (2C; 3',5'– C_{Ar}), 67.7 (1C, –

CH_2 -O-), 45.5 (N– CH_2 -), 21.8 (1C, – CH_{3Ar}), 14.6 (1C, – CH_{3Im}).

4.2 Procedimiento general para la síntesis de los metoxi-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehídos

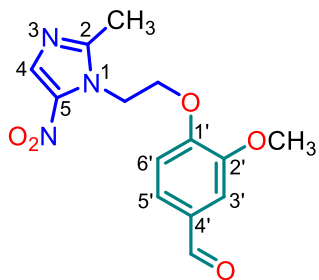
La síntesis de los aldehídos precursores se llevó a cabo mediante una reacción de *O*-alquilación vía la sustitución nucleofílica S_N2 . La metodología propuesta es una versión modificada de la reportada por M.F. Ansari y colaboradores (2020).

Metodología general

En un vial de 20 mL del reactor Xelsius se disolvió el aldehído aromático (13.83 mmol) en 10 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF) en presencia de carbonato de potasio (K_2CO_3 , 18.44 mmol) como base. El vial se selló y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 min bajo agitación constante. Posteriormente, mediante jeringa, se adicionó una solución de MTZ-OTs (9.22 mmol) en 5 mL de DMF y la mezcla resultante se mantuvo a 80 °C bajo agitación continua

durante 24 h. Una vez consumidos los reactivos de partida, según control por cromatografía en capa fina (CCF), el crudo de reacción se vertió sobre agua destilada fría (100 mL), observándose la formación de un sólido. El precipitado se extrajo con acetato de etilo (EtOAc, 3×100 mL); las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada de carbonato de sodio (Na₂CO₃) y, posteriormente, con salmuera. A continuación, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro en un matraz Erlenmeyer. Finalmente, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo orgánico obtenido se purificó mediante cromatografía flash, empleando mezclas de acetato de etilo–hexano como eluyente.

3-metoxi-4-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehído **9**.

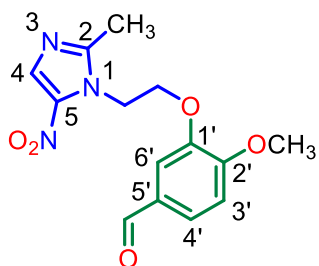


A partir de 3.000 g (9.22 mmol) del tosilato de metronidazol, 2.125 g (13.83 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (vainillina) y 2.549 g (18.44 mmol) de carbonato de potasio, se obtuvieron 3.788 g (12.4 mmol, 74.3%) de **9**, C₁₄H₁₅N₃O₅ (305.29 g/mol), después de purificar por cromatografía flash como un sólido blanco. P.f. 159-160 °C. R_f =

0.20 (1:1 EtOAc–Hexano). **IR (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}$):** 3100 (ArC–H), 2956 (–CH₃), 2821 (H–C=O), 1682 (C=O), 1600 (C=N), 1462 (–NO₂ simétrico), 1368 (estiramiento –NO₂), 1277 (C–O–C), 1266 (C–N) cm⁻¹. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 9.82 (s, 1H, –CHO), 7.96 (s, 1H, 4-H_{Im}), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H, 5'-H_{Ar}), 7.36 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, 3'-H_{Ar}), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 6'-H_{Ar}), 4.77 (t, 2H, *J* = 4.7 Hz, N–CH₂-), 4.41 (t, 2H, *J* = 4.7 Hz, –CH₂–O-), 3.85 (s, 3H, –OCH₃), 2.69 (s, 3H, –CH₃Im). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 190.9 (1C, C=O), 152.8 (1C, 1'-C_{Ar}), 152.6 (1C, 2-C_{Im}), 149.9 (1C, 2'-C_{Ar}), 138.4 (1C, 5-C_{Im}), 133.5 (1C, 4-C_{Im}), 131.0 (1C, 4'-

C_{Ar}), 126.5 (1C, 5'- C_{Ar}), 111.7 (1C, 3'- C_{Ar}), 109.4 (1C, 6'- C_{Ar}), 67.8 (1C, -CH₂-O), 55.9 (1C, -OCH₃), 46.0 (-N-CH₂), 14.5 (1C, -CH_{3Im}).

4-metoxi-3-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehído 11.



A partir de 3.000 g (9.22 mmol) del tosilato de metronidazol, 2.125 g (13.83 mmol) de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (isovainillina) y 2.549 g (18.44 mmol) de carbonato de potasio, se obtuvieron 1.622 g (5.31 mmol, 57.6%) de 11, C₁₄H₁₅N₃O₅ (305.29 g/mol), después de

purificar por cromatografía flash como un sólido blanco. P.f. 188-189 °C. R_f = 0.18 (1:1 EtOAc-Hexano). **IR (ATR, $\bar{\nu}_{máx}$):** 3120 (ArC-H), 2969 (-CH₃), 2833 (H-C=O), 1685 (C=O),

1596 (C=N), 1455 (-NO₂ simétrico), 1366 (estiramiento -NO₂), 1272 (C-O-C), 1262 (C-N) cm⁻¹.

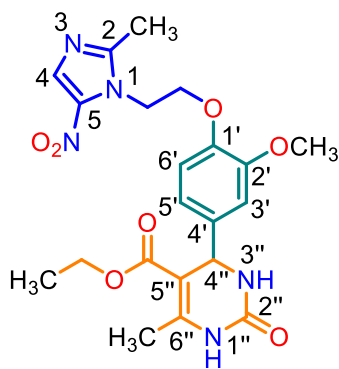
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9.81 (s, 1H, -CHO), 7.95 (s, 1H, 4-H_{Im}), 7.47 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H, 4'-H_{Ar}), 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H, 6'-H_{Ar}), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 3'-H_{Ar}), 4.76 (t, 2H, J = 4.7 Hz, N-CH₂-), 4.38 (t, 2H, J = 4.7 Hz, -CH₂-O-), 3.87 (s, 3H, -OCH₃), 2.67 (s, 3H, -CH_{3Im}). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 190.5 (1C, C=O), 154.7 (1C, 1'- C_{Ar}), 152.3 (1C, 2- C_{Im}), 148.0 (1C, 2'- C_{Ar}), 138.4 (1C, 5- C_{Im}), 133.2 (1C, 4'- C_{Ar}), 129.9 (1C, 4- C_{Im}), 127.5 (1C, 5'- C_{Ar}), 110.8 (1C, 6'- C_{Ar}), 110.7 (1C, 3'- C_{Ar}), 67.8 (1C, -CH₂-O-), 56.0 (1C, -OCH₃), 45.9 (N-CH₂-), 14.5 (1C, -CH_{3Im}).

4.3 Procedimiento general para la síntesis de los nuevos híbridos imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona vía la reacción multicomponente de Biginelli

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL se disolvieron el aldehído precursor (1.0 mmol), acetoacetato de etilo (AE, 1.1 mmol) y (tio)urea (2.0 mmol) en 3 mL de etanol absoluto (EtOH). Una vez disueltos, se agregó ácido cítrico monohidratado (H₃Cit, 1.0 mmol) como catalizador ácido de la reacción de Biginelli y la mezcla se llevó a reflujo durante 24 h bajo agitación constante. Al finalizar la reacción, se adicionaron 10 mL de agua destilada fría a la mezcla, precipitándose el sólido correspondiente. Para asegurar la completa precipitación del producto, la mezcla se colocó en un baño de hielo con agitación suave durante 15 min. El sólido se filtró a través de un embudo con capa filtrante y se lavó con etanol y agua fríos. Posteriormente, el crudo de reacción se secó y se purificó por recristalización en mezclas acetona/agua caliente, obteniéndose los productos como sólidos blancos.

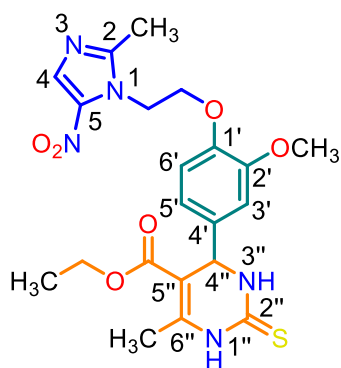
Etil 4-(3-metoxi-4-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi)fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato 12



El compuesto fue preparado a partir de 0.200 g (0.655 mmol) de 3-metoxi-4-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehído, 92.2 μ L (0.72 mmol) de acetoacetato de etilo, 0.0787 g (1.31 mmol) de urea y 0.137 g (0.655 mmol) de ácido cítrico monohidratado. Después de la recristalización en acetona/agua, se obtuvieron 0.226 g (0.492 mmol, 75.1%) de 12, C₂₁H₂₅N₅O₇ (459.46 g/mol), como un

sólido blanco. P.f. 194-195 °C. $R_f = 0.11$ (4:1 EtOAc–Hexano). **IR (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}$):** 3241 (-NH), 3108 ($C_{\text{sp}^2}\text{-H}$ aromático), 2994 ($C_{\text{sp}^3}\text{-H}$ alifático), 1706 ($C=O_{\text{ester}}$), 1658 ($C=O_{\text{amida/DHPM}}$), 1526 (-NO₂ asimétrico), 1229 cm^{-1} (C-O). **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm):** 9.13 (br s, 1H, 1''-NH), 8.02 (s, 1H, 4- H_{Im}), 7.66 (br s, 1H, 3''-NH), 6.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 6'- H_{Ar}), 6.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 3'- H_{Ar}), 6.68 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, 5'- H_{Ar}), 5.08 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 4''-H), 4.69 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-}$), 4.25 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, -O- $\text{CH}_2\text{-}$), 3.98 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, - $\text{CH}_2_{\text{ester}}$), 3.67 (s, 3H, -OCH₃), 2.57 (s, 3H, - CH_3_{Im}), 2.23 (s, 3H, 6''-CH₃), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, - $\text{CH}_3_{\text{ester}}$). **$^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm):** 165.4 (1C, $C=O_{\text{ester}}$), 152.3 (1C, 2- C_{Im}), 152.2 (1C, $C=O_{\text{DHPM}}$), 148.4 (1C, 6''- C_{DHPM}), 148.2 (1C, 1'- C_{Ar}), 146.6 (1C, 2'- C_{Ar}), 138.4 (1C, 5- C_{Im}), 138.1 (1C, 4'- C_{Ar}), 132.9 (1C, 4- C_{Im}), 117.8 (1C, 5'- C_{Ar}), 112.9 (1C, 6'- C_{Ar}), 110.5 (1C, 3'- C_{Ar}), 99.3 (1C, 5''- C_{DHPM}), 67.3 (1C, -O- $\text{CH}_2\text{-}$), 59.2 (1C, - $\text{CH}_2_{\text{ester}}$), 55.5 (1C, -OCH₃), 53.4 (1C, 4''- C_{DHPM}), 45.5 (1C, N- $\text{CH}_2\text{-}$), 17.7 (1C, 6''-CH₃), 14.1 (1C, - CH_3_{Im}), 14.0 (1C, - $\text{CH}_3_{\text{ester}}$).

Etil 4-(3-metoxi-4-(2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)fenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato 13

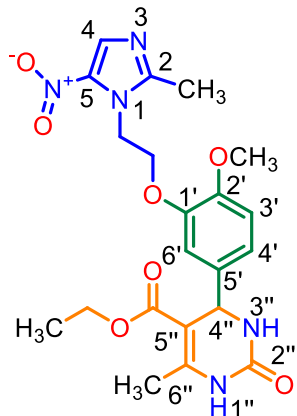


El compuesto fue preparado a partir de 0.200 g (0.655 mmol) de 3-metoxi-4-(2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehído, 92.2 μL (0.72 mmol) de acetoacetato de etilo, 0.0997 g (1.31 mmol) de tiourea y 0.137 g (0.655 mmol) de ácido cítrico monohidratado. Después de la recrystalización en acetona/agua, se obtuvieron 0.220 g (0.462 mmol, 70.5%) de **13**, $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ (475.52 g/mol), como

un sólido blanco. P.f. 220-221 °C. $R_f = 0.47$ (4:1 EtOAc–Hexano). **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm):** 10.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 1''-NH), 9.59 (dd, $J = 3.9, 1.9$ Hz, 1H, 3''-NH),

8.02 (s, 1H, 4-H_{Im}), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 6'-H_{Ar}), 6.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 3'-H_{Ar}), 6.66 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, 5'-H_{Ar}), 5.11 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, 4''-H), 4.69 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, N-CH₂-), 4.26 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, -O-CH₂-), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, -CH₂ester), 3.68 (s, 3H, -OCH₃), 2.57 (s, 3H, -CH₃Im), 2.27 (s, 3H, 6''-CH₃), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃ester). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 174.2 (1C, C=S), 165.1 (1C, C=O_{ester}), 152.3 (1C, 2-C_{Im}), 148.5 (6''-C_{DHPM}), 146.8 (1C, 1'-C_{Ar}), 144.9 (1C, 2'-C_{Ar}), 138.4 (1C, 5-C_{Im}), 136.7 (1C, 4'-C_{Ar}), 132.9 (1C, 4-C_{Im}), 118.0 (1C, 5'-C_{Ar}), 112.9 (1C, 6'-C_{Ar}), 110.5 (1C, 3'-C_{Ar}), 100.7 (1C, 5''-C_{DHPM}), 67.3 (1C, -O-CH₂-), 59.5 (1C, -CH₂ester), 55.5 (1C, -OCH₃), 53.5 (1C, 4''-C_{DHPM}), 45.5 (1C, N-CH₂-), 17.1 (1C, 6''-CH₃), 14.1 (1C, -CH₃Im), 13.9 (1C, -CH₃ester).

Etil 4-(4-metoxi-3-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi)fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato 14

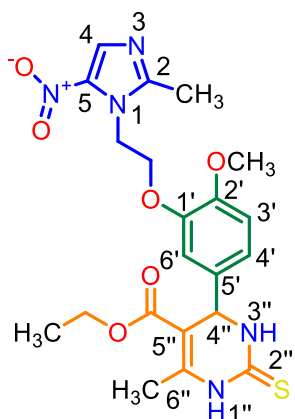


El compuesto fue preparado a partir de 0.200 g (0.655 mmol) de 4-metoxi-3-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehído, 92.2 μ L (0.72 mmol) de acetoacetato de etilo, 0.0787 g (1.31 mmol) de urea y 0.137 g (0.655 mmol) de ácido cítrico monohidratado. Después de la recristalización en acetona/agua, se obtuvieron 0.211 g (0.460 mmol, 70.2%) de **14**, C₂₁H₂₅N₅O₇ (459.46 g/mol), como un sólido blanco. $R_f = 0.14$ (4:1 EtOAc–Hexano). **IR (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}$):** 3233 (-NH), 3125 (C_{sp²}-H aromático),

2976 (C_{sp³}-H alifático), 1698 (C=O_{ester}), 1675 (C=O_{amida/DHPM}), 1517 (-NO₂ asimétrico), 1256 cm⁻¹ (C-O). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm):** 9.13 (br s, 1H, 1''-NH), 8.03 (s, 1H, 4-H_{Im}), 7.63 (br s, 1H, 3''-NH), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, 3'-H_{Ar}), 6.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, 6'-H_{Ar}), 6.73 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, 4'-H_{Ar}), 5.07 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 4''-H), 4.70 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H, N-CH₂-

), 4.24 (m, 2H, -O-CH₂-), 3.97 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -CH₂_{ester}), 3.67 (s, 3H, -OCH₃), 2.58 (s, 3H, -CH₃_{Im}), 2.24 (s, 3H, 6''-CH₃), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃_{ester}). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 165.4 (1C, C=O_{ester}), 152.4 (1C, 2-C_{Im}), 152.2 (1C, C=O_{DHPM}), 148.3 (1C, 6''-C_{DHPM}), 148.0 (1C, 1'-C_{Ar}), 147.0 (1C, 2'-C_{Ar}), 138.4 (1C, 5-C_{Im}), 137.3 (1C, 4'-C_{Ar}), 133.0 (1C, 4-C_{Im}), 118.7 (1C, 5'-C_{Ar}), 111.9 (1C, 6'-C_{Ar}), 111.8 (1C, 3'-C_{Ar}), 99.1 (1C, 5''-C_{DHPM}), 67.4 (1C, -O-CH₂-), 59.2 (1C, -CH₂_{ester}), 55.6 (1C, -OCH₃), 53.3 (1C, 4''-C_{DHPM}), 45.6 (1C, N-CH₂-), 17.8 (1C, 6''-CH₃), 14.1 (1C, -CH₃_{Im}), 14.0 (1C, -CH₃_{ester}).

Etil 4-(4-metoxi-3-(2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)fenil)-6-metil-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxilato 15



El compuesto fue preparado a partir de 0.200 g (0.655 mmol) de 4-metoxi-3-(2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehído, 92.2 μ L (0.72 mmol) de acetoacetato de etilo, 0.0997 g (1.31 mmol) de tiourea y 0.137 g (0.655 mmol) de ácido cítrico monohidratado. Después de la recristalización en acetona/agua, se obtuvieron 0.215 g (0.451 mmol, 68.9%) de 15, C₂₁H₂₅N₅O₆S (475.52 g/mol), como un sólido blanco. $R_f = 0.50$ (4:1 EtOAc–Hexano). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 10.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, 1''-NH), 9.58 (dd, $J = 3.8, 1.9$ Hz, 1H, 3''-NH), 8.03 (s, 1H, 4-H_{Im}), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 3'-H_{Ar}), 6.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, 6'-H_{Ar}), 6.70 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, 4'-H_{Ar}), 5.09 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, 4''-H), 4.71 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H, N-CH₂-), 4.24 (m, 2H, -O-CH₂-), 4.00 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, -CH₂_{ester}), 3.68 (s, 3H, -OCH₃), 2.59 (s, 3H, -CH₃_{Im}), 2.28 (s, 3H, 6''-CH₃), 1.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, -CH₃_{ester}). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 174.1 (1C, C=S), 165.2 (1C, C=O_{ester}), 152.4 (1C, 2-C_{Im}), 148.3 (6''-C_{DHPM}), 147.1 (1C, 1'-C_{Ar}), 145.0 (1C, 2'-C_{Ar}), 138.4

(1C, 5-C_{Im}), 135.9 (1C, 4'-C_{Ar}), 133.0 (1C, 4-C_{Im}), 118.9 (1C, 5'-C_{Ar}), 112.0 (1C, 6'-C_{Ar}), 111.8 (1C, 3'-C_{Ar}), 100.6 (1C, 5''-C_{DHPM}), 67.4 (1C, -O-CH₂-), 59.5 (1C, -CH₂_{ester}), 55.6 (1C, -OCH₃), 53.5 (1C, 4''-C_{DHPM}), 45.6 (1C, N-CH₂-), 17.1 (1C, 6''-CH₃), 14.0 (1C, -CH₃_{Im}), 13.9 (1C, -CH₃_{ester}).

5. Resultados y discusión

En esta sección se discutirán los aspectos sintéticos de cada paso de reacción empleado para la obtención de los nuevos híbridos moleculares del tipo imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (MTZ-DHPM), así como su caracterización molecular mediante las técnicas espectroscópicas habituales, principalmente la elucidación por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).

5.1 Síntesis de 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil 4-metilbencenosulfonato (MTZ-OTs)

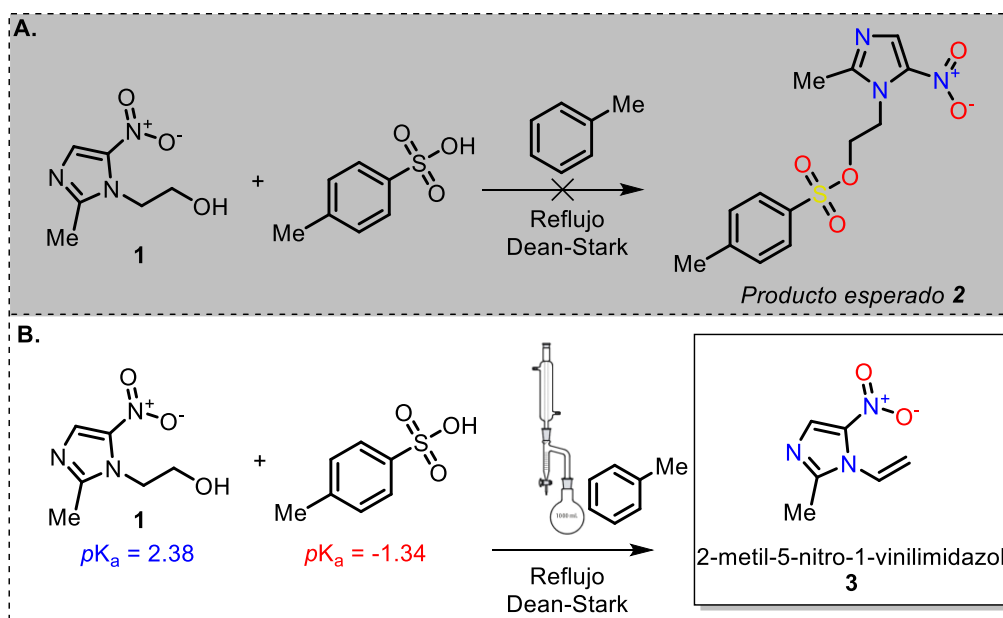
Para acceder de manera efectiva a los compuestos objeto de estudio del presente trabajo, en primera instancia se llevó a cabo la síntesis del precursor estratégico 2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etil 4-metilbencenosulfonato. Para tal fin, se evaluó la reacción del metronidazol (MTZ) con ácido *p*-toluensulfónico (TsOH) en tolueno –síntesis directa del éster sulfonato–, así como la reacción de tosilación clásica con el sistema catalítico TsCl/DMAP. El metronidazol utilizado en este paso fue adquirido en el Laboratorio de Rayos X de la Universidad Industrial de Santander (UIS).

Con el fin de promover la tosilación del metronidazol bajo condiciones más “verdes”, se ensayó inicialmente la reacción con TsOH, ya que es bien conocido que el ácido *p*-toluensulfónico es un catalizador ácido sólido reciclable, no volátil y benigno para el medio

ambiente (Banerjee *et al.*, 2024); de bajo costo y disponible comercialmente, soluble en agua, alcoholes y otros disolventes orgánicos polares (Sanchari *et al.*, 2024). Estas características lo convierten en un buen candidato para llevar a cabo transformaciones orgánicas alineadas con los principios de la química verde.

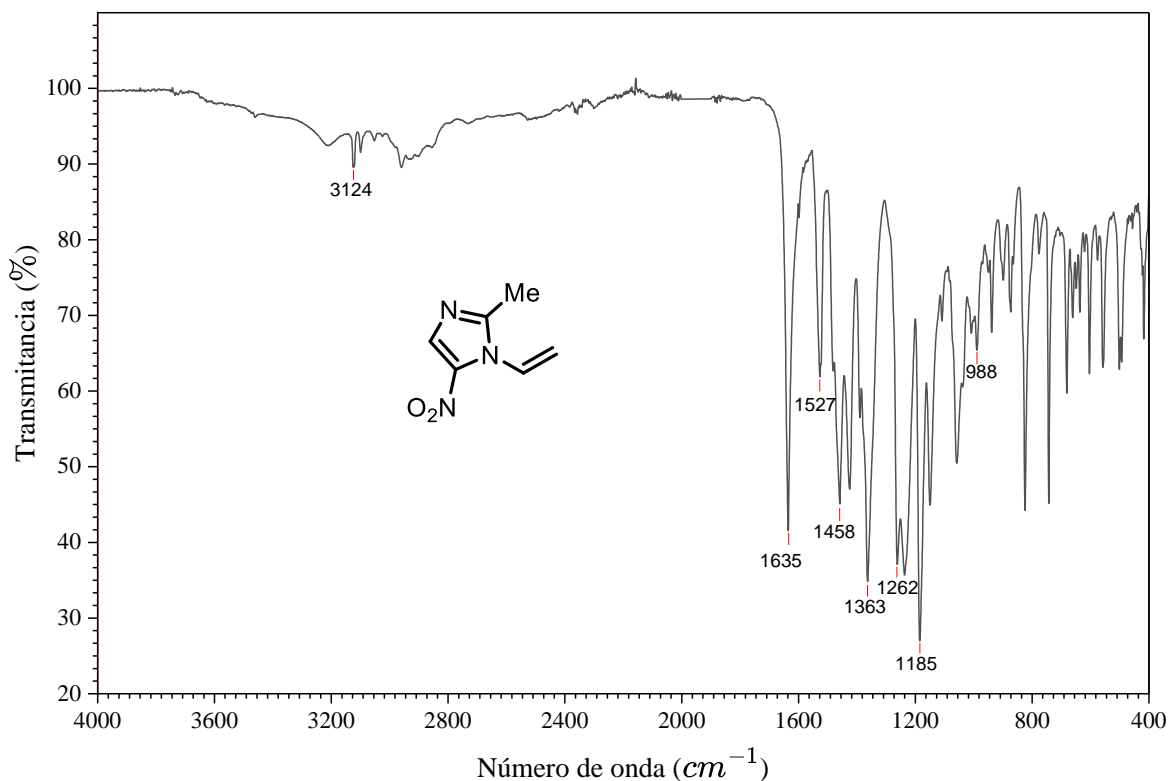
La metodología empleada fue la reportada por Chandra y colaboradores (2017), en la cual una serie de alcoholes primarios y secundarios se trataron con ácidos sulfónicos –entre ellos el ácido *p*-toluensulfónico– para producir directamente los ésteres sulfonato. Bajo estas condiciones, el metronidazol (alcohol primario) no experimentó la tosilación prevista (Esquema 17A). En cambio, se observó predominantemente la formación del alqueno 2-metil-5-nitro-1-vinilimidazol **3**, lo que sugiere que las condiciones empleadas favorecieron un proceso de eliminación en lugar de la sustitución (Esquema 17B).

Esquema 17 A. Tosilación directa del metronidazol esperada. **B.** Reacción del metronidazol con el ácido *p*-toluensulfónico y la formación del vinilimidazol **3**.



El alqueno se aisló mediante cromatografía de columna y se identificó por su punto de fusión (p.f. 48–49 °C) y por espectroscopía infrarroja, en la cual se observaron los estiramientos característicos de la molécula, en concordancia con lo reportado en la literatura (Clayton & Ramsden, 2005). La banda intensa registrada en 1635 cm^{-1} corresponde al estiramiento del doble enlace C=C del sistema vinílico generado sobre la posición N-1 del imidazol (Figura 10). De manera consistente, las absorciones en 3124 cm^{-1} se atribuyen a las vibraciones de estiramiento $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ de los sistemas insaturados, mientras que las bandas a 1527 cm^{-1} y 1363 cm^{-1} indican la presencia del grupo nitro mediante sus modos simétrico y asimétrico, respectivamente. La señal a 1458 cm^{-1} refleja deformaciones asociadas al grupo metilo y al esqueleto del anillo. Por su parte, las absorciones en 1262 cm^{-1} y 1185 cm^{-1} se relacionan con los enlaces C–N característicos del heterociclo. Finalmente, la banda a 988 cm^{-1} confirma la naturaleza terminal del grupo vinilo por su modo –C–H fuera del plano.

Figura 9 *Espectro infrarrojo (IR) del derivado vinilimidazol 3.*

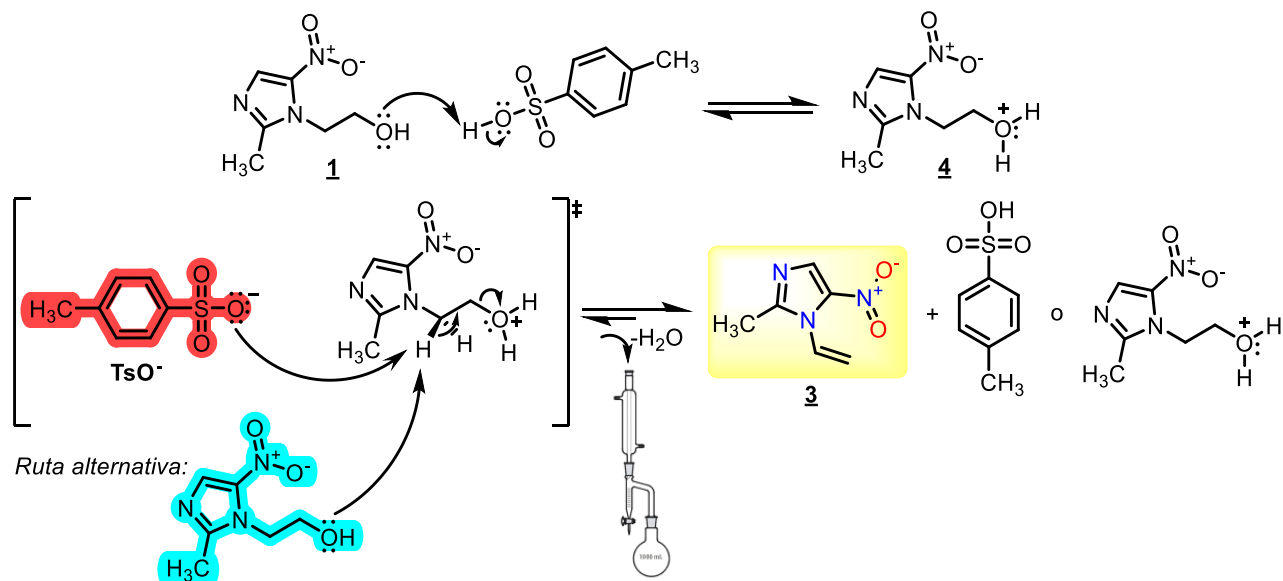


No se consideró necesaria su elucidación molecular mediante RMN, ya que este producto ha sido previamente descrito por Clayton y Ramsden y su identificación no resulta imprescindible para la síntesis de los híbridos propuestos.

La ruta B mostrada en el esquema puede explicarse porque el TsOH actuó predominantemente como ácido fuerte –como lo indica su valor de pK_a – y no como nucleófilo, lo que condujo a una reacción de eliminación tipo E2, específicamente a una deshidratación de alcoholes. Adicionalmente, esta reacción se vio favorecida por las condiciones de alta temperatura y calentamiento prolongado (107 °C durante 24 h) empleadas.

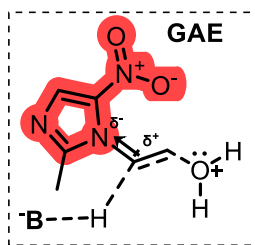
A continuación, se muestra el mecanismo de reacción propuesto para la formación del vinilimidazol (Esquema 18).

Esquema 18 Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de 2-metil-5-nitro-1-vinilimidazol.



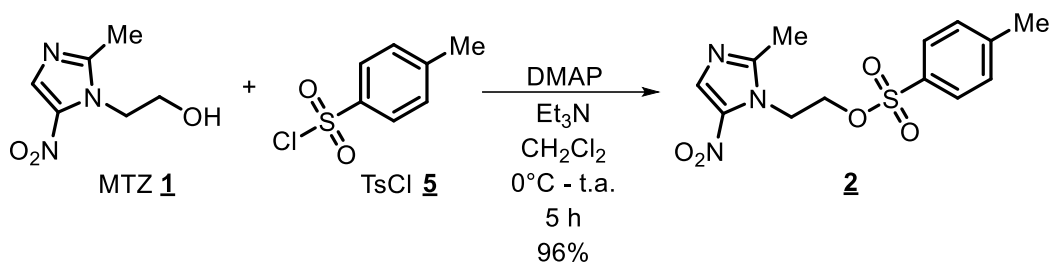
El metronidazol **1** deprotona el ácido TsOH y, en consecuencia, se forma el intermediario activado **4**. Cabe destacar que el pK_a de **1** (2.38) es mayor que el de TsOH (-1.34), lo que indica que, en este sistema, el metronidazol actúa como base al deprotonar el ácido *p*-toluensulfónico. En el estado de transición, el intermediario **4** puede perder un protón por dos posibles rutas: por deprotonación con la base conjugada TsO^- o mediante otra molécula de metronidazol. Como resultado del rearrreglo electrónico, se libera una molécula de agua como grupo saliente y se forma el doble enlace del alqueno **3**. Nótese que el equilibrio en este último paso está desplazado hacia la derecha, ya que la trampa Dean–Stark retira el agua del medio de reacción como un azeótropo tolueno–agua.

Adicionalmente, el efecto electroatractor del heterociclo nitroimidazol de **4** provoca que el enlace C–H de la cadena N–CH₂ se vuelva más lábil (incrementa su acidez) (Figura 11) y, por consiguiente, ocurre más fácil la reacción de eliminación que la sustitución bajo este mecanismo.

Figura 10 Efecto del grupo aceptor de electrones (GAE) sobre la fuerza del enlace C–H.

Dado que el intento de tosilación con ácido *p*-toluensulfónico no condujo al producto deseado **2**, se hace necesario retomar las condiciones típicas de la tosilación clásica, las cuales incluyen el uso del agente tosilante cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (TsCl, **5**) junto con una base, como trietilamina (Et₃N) o piridina (Py). De esta forma se busca continuar con el estudio bajo condiciones comprobadas y ampliamente reportadas en la literatura para obtener el precursor requerido

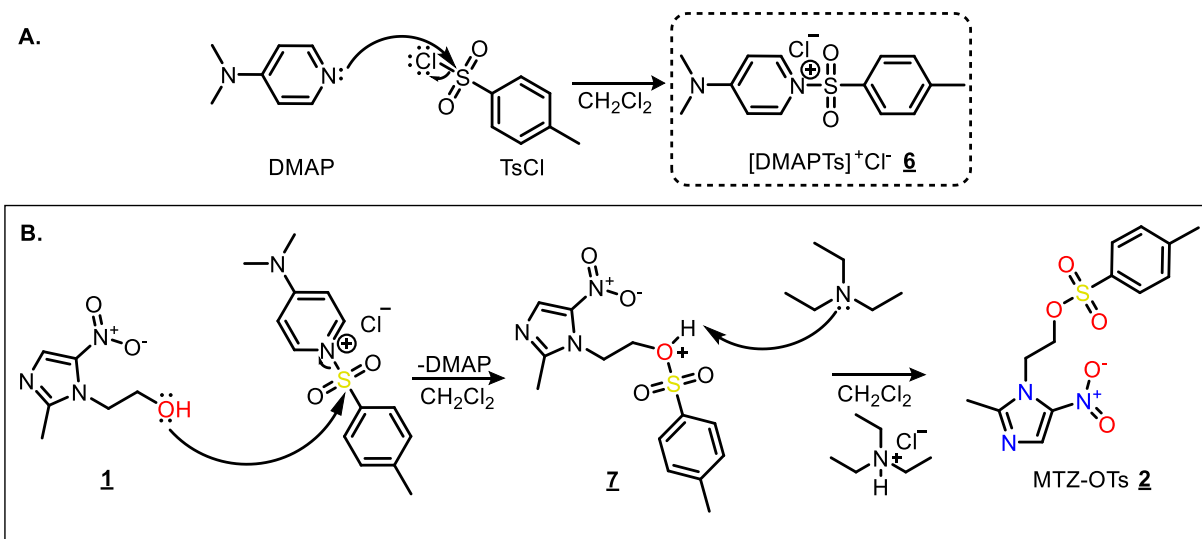
Para identificar las condiciones de reacción reportadas para la tosilación del metronidazol, se utilizó SciFinder, lo que permitió filtrar los artículos por la estructura exacta de **2**. De este modo, se obtuvieron diferentes condiciones, tales como: TsCl/Py/CH₂Cl₂, TsCl/Et₃N/CH₂Cl₂ y TsCl/DMAP/Et₃N/CH₂Cl₂. Posteriormente, se evaluaron estas condiciones considerando tanto el rendimiento reportado como la toxicidad de los reactivos; por esta razón, se descartaron aquellas que empleaban piridina —por ser más tóxica que la trietilamina— y se seleccionaron las condiciones con mejor rendimiento para la síntesis del precursor. En este sentido, se tomó como referencia la metodología descrita por Avula y colaboradores (2021) (las condiciones se describen en el Esquema 19).

Esquema 19 Síntesis del precursor tosionato de metronidazol **2**.

El uso del catalizador *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (DMAP) incrementa la electrofilicidad del átomo de azufre en TsCl, haciéndolo más susceptible al ataque nucleofílico del átomo de oxígeno del metronidazol; por tanto, mejora el rendimiento obtenido en comparación con el sistema TsCl/Et₃N solo. Este aumento en el carácter electrófilo del azufre se explica por la formación del reactivo activado de transferencia de tosilo [DMAPT_s]⁺Cl⁻ **6** que resulta más reactivo que TsCl (Esquema 20A) (Donthulachitti *et al.*, 2017).

A pesar de este paso adicional –la formación de **6**–, la reacción sigue el mismo mecanismo de la tosilación clásica de alcoholes, mediante una reacción de sustitución sobre el átomo de azufre. En este sentido, el átomo de oxígeno del metronidazol ataca nucleofílicamente al azufre de **6**, lo que permite transferir el grupo tosilo y recuperar el catalizador DMAP para formar más [DMAPT_s]⁺Cl⁻ (Esquema 20B). Posteriormente, la reacción prosigue con la deprotonación del intermediario **7** por parte de Et₃N como base, produciendo el tosionato de metronidazol **2**. Aunque podría plantearse que tanto la trietilamina como la *N,N*-dimetil-4-aminopiridina participen en la deprotonación del intermediario, los valores de *pK*_a de sus ácidos conjugados indican que la trietilamina es la base predominante en esta etapa del mecanismo.

Esquema 20 A. Formación del agente tosillante $[DMAPT_s]^+Cl^-$ **6**. **B.** Mecanismo de reacción para la síntesis de MTZ-OTs.

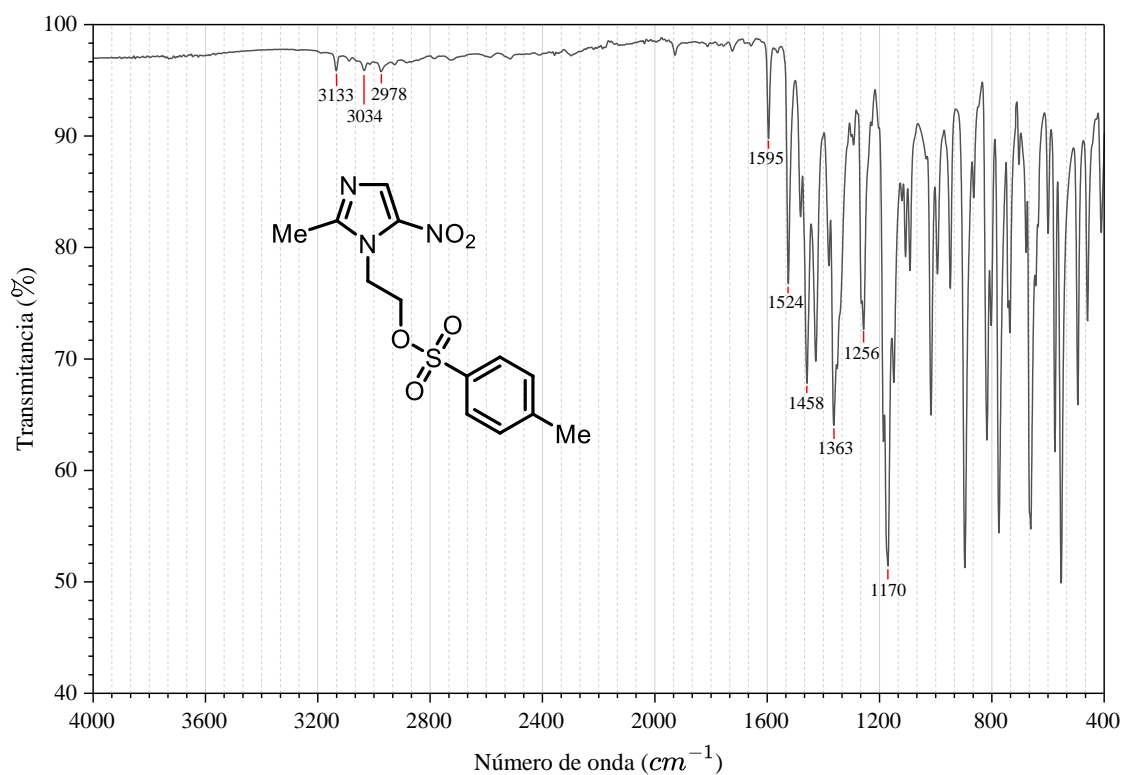


En este apartado, la caracterización molecular de **2** se discutirá únicamente mediante espectroscopía de infrarrojo (Figura 12), ya que se encuentra reportado en la literatura. Un primer indicio de la formación del tosionato se evidencia en la desaparición de la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión O–H del metronidazol en el espectro IR. En su lugar, se registran bandas de absorción en 3133 y 3034 cm^{-1} , atribuibles a la vibración de tensión de los hidrógenos aromáticos (ArC–H) del fragmento tosilo y al estiramiento $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{--H}$ del anillo imidazol, respectivamente. La banda a 2978 cm^{-1} corresponde a la tensión del enlace C–H_{alquílico}.

La banda de absorción en 1595 cm^{-1} se asocia a la vibración de tensión C=N del anillo imidazol; en 1524 cm^{-1} aparece una banda de intensidad media atribuida a la tensión del enlace N–O del grupo nitro, mientras que la banda en 1458 cm^{-1} corresponde al estiramiento simétrico. En 1256 cm^{-1} se ubica la banda de tensión del enlace C–N. Finalmente, las bandas más

relevantes para evidenciar la conversión del alcohol al tosilato son las de estiramiento simétrico y asimétrico del grupo sulfonato (enlace S=O) (Trivedi *et al.*, 2011), que se localizan en 1363 y 1170 cm^{-1} , respectivamente.

Figura 11 Espectro infrarrojo (IR) del intermediario tosilato de metronidazol **2**.



5.2 Síntesis de los precursores metoxi-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehídos (MTZ-Ar-CHO)

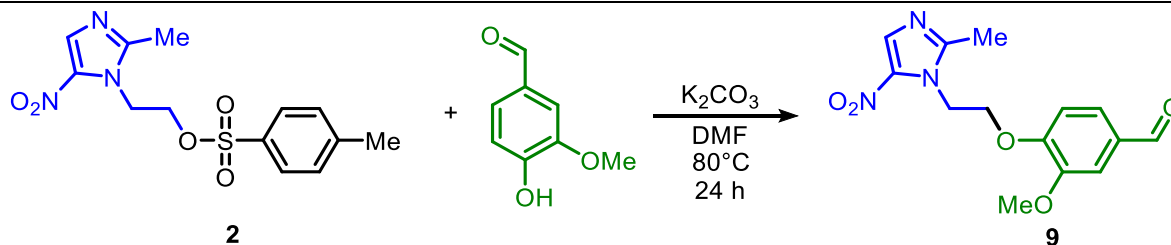
Continuando con el desarrollo de esta investigación, se llevó a cabo la segunda etapa, centrada en el estudio de las condiciones de reacción entre el tosilato de metronidazol **2** y los

benzaldehydos seleccionados. Con base en las condiciones comúnmente descritas en la literatura para reacciones análogas con otros hidroxibenzaldehydos, se escogió el uso de carbonato de potasio (K_2CO_3) como base y *N,N*-dimetilformamida (DMF) como disolvente. Este tipo de reacciones de *O*-alquilación suelen realizarse empleando bases y disolventes polares apróticos como medio de reacción, ya que dichas condiciones son las más frecuentemente reportadas y han demostrado ser eficaces en este tipo de transformaciones.

En esta etapa se empleó como reacción modelo la transformación del tosilato de metronidazol **2** con 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (vainillina), con el fin de evaluar la proporción óptima de base y aldehído a utilizar, manteniendo el compuesto **2** como reactivo límite. En todos los experimentos realizados (véase Tabla 1), el tiempo de reacción se fijó en 24 h, de acuerdo con los controles periódicos efectuados mediante CCF.

Tabla 1

Evaluación de las condiciones de reacción O-alquilación.^a



Entrada	Vainillina (equiv)	K_2CO_3 (equiv)	Rendimiento (%) ^b
1	1.0	1.5	74.3
2	1.0	2.0	63.4
3	1.0	3.0	65.6
4	1.5	1.5	70.9

5	1.5	2.0	53.2
6	1.5	3.0	54.6
7	2.0	1.5	69.2
8	2.0	2.0	51.9
9	2.0	3.0	51.6

^aCondiciones de reacción: MTZ-OTs **2** (0.5 mmol, 1 equiv), 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (0.5 mmol, 1 equiv) y K₂CO₃ (0.75 mmol, 1.5 equiv). ^bProducto aislado después de purificación por cromatografía flash.

El correspondiente aldehído 3-metoxi-4-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehído **9** se obtuvo en buen rendimiento (74.3 %) empleando las condiciones del experimento 1 (Tabla 1, entrada 1), que corresponde a una relación molar de 1:1:1.5 (MTZ-OTs:vainillina:K₂CO₃). No obstante, se realizaron experimentos adicionales (entradas 2–9) con el objetivo de evaluar si era posible mejorar dicho rendimiento; sin embargo, no se observaron incrementos significativos para esta reacción.

Por el contrario, se encontró que, al incrementar la concentración de base el rendimiento de la reacción tiende a disminuir. Este comportamiento podría atribuirse a la estabilización del ion fenóxido por la alta concentración de su contraión K⁺ (formación del intermediario iónico Nu⁻K⁺), lo que reduce la disponibilidad del nucleófilo en su forma reactiva para participar en la sustitución. En este sentido, se ha reportado que la introducción de un contraión aumenta las barreras de energía para la reacción S_N2 porque el contraión estabiliza el HOMO del nucleófilo, es decir, convierte al nucleófilo en una base de Lewis más débil (Hamlin *et al.*, 2018).

Asimismo, se observó que el exceso de K₂CO₃ permanece como sólido no disuelto en DMF, generando un sistema heterogéneo que limita el efecto característico del disolvente polar aprótico en la sustitución nucleofílica. Este comportamiento es consistente con el hecho de que el

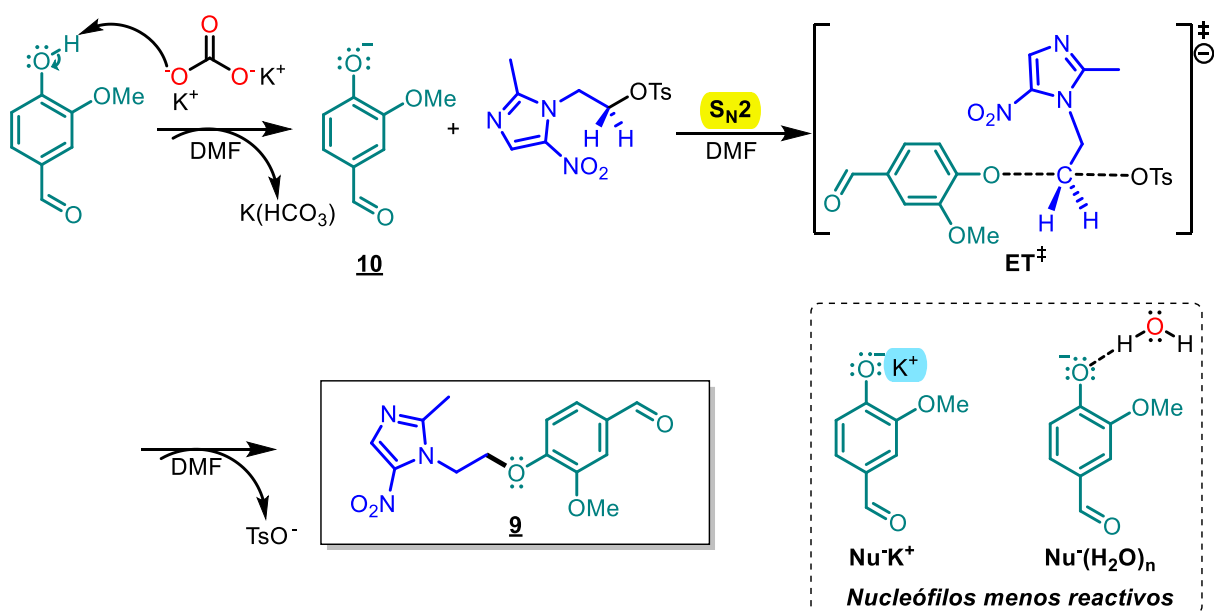
disolvente ejerce una influencia determinante en la reactividad y en el mecanismo de las reacciones S_N2 . En este caso, el uso de un disolvente polar aprótico favorece la solvatación de los iones formados a partir del intermediario fenóxido- K^+ , liberando al nucleófilo en su forma más reactiva para atacar posteriormente al carbono electrófilo ($C^{\delta+}$) del tosilato de metronidazol. En otras palabras, la mejora en la velocidad de las reacciones S_N2 en disolventes polares apróticos se debe a que estos estabilizan la separación de carga presente en el estado de transición (ET), disminuyendo su energía y favoreciendo el avance de la reacción.

Otro factor importante a controlar es la humedad en el disolvente, ya que la (micro)solvatación del nucleófilo por moléculas de agua, $Nu^-(H_2O)_n$, puede inhibir el mecanismo de sustitución. Esto ocurre porque las moléculas de agua permanecen fuertemente asociadas al ion reactivo mediante enlaces de hidrógeno $HOH \cdots Nu^-$. La desolvatación del nucleófilo –requisito previo para que ocurra la reacción– solo se produce cuando la distancia $HOH \cdots Nu^-$ entre la molécula de agua y el nucleófilo alcanza aproximadamente 2.2 Å, valor que corresponde al límite superior típico para un enlace de hidrógeno (Liu *et al.*, 2017). En consecuencia, un mayor grado de hidratación del nucleófilo incrementa su impedimento estérico debido a la esfera de solvatación, eleva la barrera de energía potencial y reduce la velocidad de reacción. Por esta razón, es altamente recomendable mantener condiciones anhidras del disolvente (DMF anhidro) en este tipo de reacciones, en las cuales el disolvente desempeña un papel esencial.

Al emplear el disolvente anhidro se garantiza que el mecanismo de reacción no se vea afectado y transcurra por la vía de sustitución nucleofílica tradicional: en primer lugar, se produce la activación del centro nucleofílico del 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído en presencia de K_2CO_3 , formándose el intermediario reactivo fenóxido **10**. Posteriormente, esta especie inicia el ataque nucleofílico al carbono electrofílico ($C^{\delta+}$) del tosilato de metronidazol, promoviendo

simultáneamente la formación del enlace fenóxido-C δ^+ y la ruptura del enlace C δ^+ -OTs en una etapa concertada, que culmina con la obtención del producto de interés **9**.

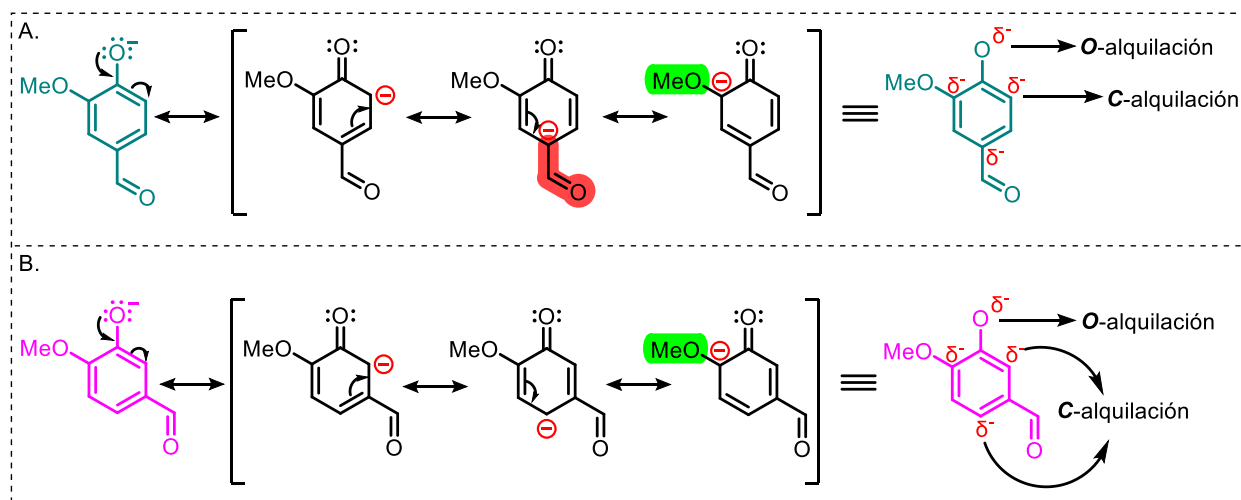
Esquema 21 Mecanismo de reacción propuesto para la reacción vía la sustitución nucleofílica S_N2 para la formación del aldehído precursor **9**.



Una vez fijadas las condiciones de reacción a partir de la reacción modelo que proporcionó el mayor rendimiento para el producto **9**, se emplearon en la síntesis del derivado 4-metoxi-3-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehído **11** y se aisló como un sólido blanco en un rendimiento moderado de 57.6 %. Como se observa, el empleo de isovainillina como precursor conduce a un rendimiento significativamente menor en la reacción de *O*-alquilación, en comparación con el obtenido al emplear vainillina, lo cual pone de manifiesto la influencia de la posición del grupo hidroxilo en la reactividad. Esta diferencia puede justificarse mediante el análisis de las estructuras resonantes de los iones fenóxido derivados de la

(iso)vainillina, donde se aprecia cómo la ubicación de los sustituyentes modula la deslocalización de la carga negativa, estabilizando en mayor o menor medida el nucleófilo (ver Esquema 22). En consecuencia, el efecto inductivo +/- de los sustituyentes en posiciones distintas determina la estabilidad y reactividad del anión fenóxido y, con ello, la eficiencia global de la reacción de *O*-alquilación. En algunos casos, ciertas estructuras pueden favorecer un mecanismo alternativo de *C*-alquilación, lo que disminuye el rendimiento global al conducir a la formación de subproductos (Nogueira & Pliego, 2018).

Esquema 22 Estructuras de resonancia para los iones fenóxido de los correspondientes aldehídos (iso)vainillina. **A.** Estabilización de resonancia para el ión fenóxido de la vainillina y sus rutas de reacción *O/C*-alquilación. **B.** Estabilización de resonancia para el ión fenóxido de la isovainillina y sus rutas de reacción *O/C*-alquilación

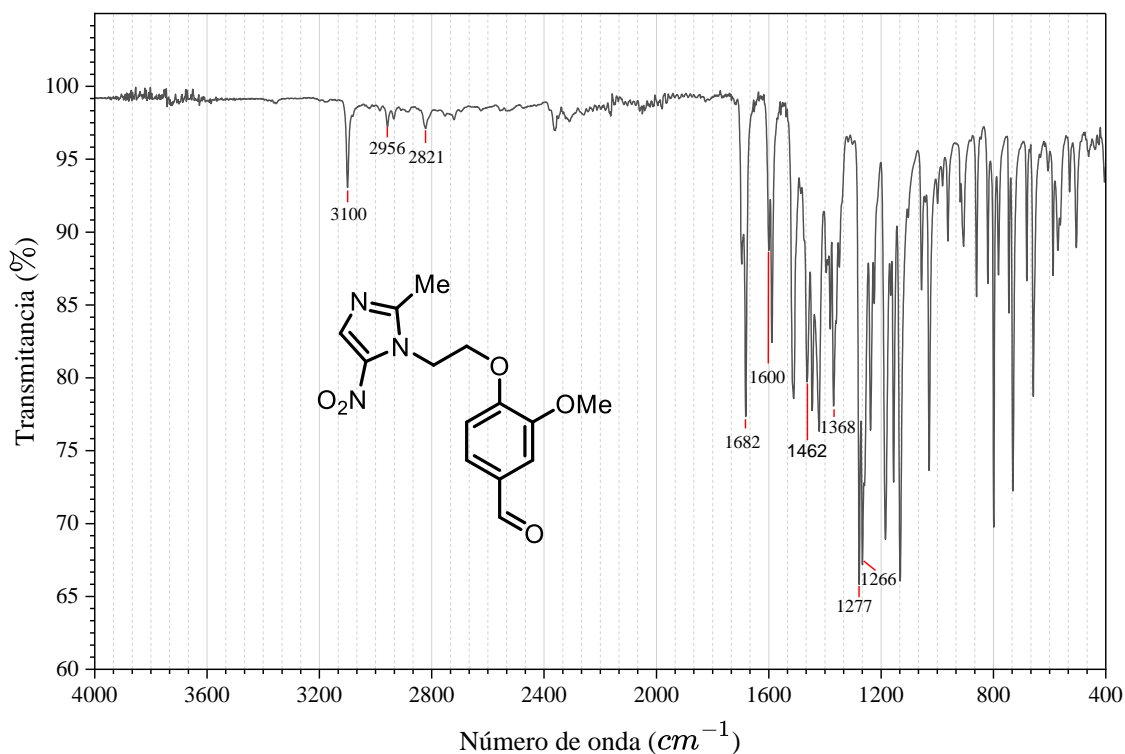


Se observa que el intermediario fenóxido derivado de la isovainillina (Esquema 22B) presenta dos posibles regiones nucleofílicas y, por lo tanto, una mayor probabilidad de participar en una reacción de *C*-alquilación. Esto implica una disminución del rendimiento en comparación

con la vainillina, debido a la competencia entre *O*- y *C*-alquilación y a la consecuente formación de subproductos no deseados.

Ambos derivados de metoxibenzaldehídos fueron obtenidos como sólidos estables, siendo posible el estudio de sus propiedades físicas y su caracterización a través de espectroscopia infrarroja (IR) (Figura 13) y resonancia magnética nuclear (RMN) (Figura 14).

Figura 12 Espectro de infrarrojo (IR) para el precursor aldehídico **9**.



Como característica clave de la transformación de **2** a **9**, se observó la desaparición de la banda entre 1363 y 1170 cm^{-1} , correspondiente al grupo éster sulfonato. En 3100 cm^{-1} aparece una banda de baja intensidad asociada a la vibración de estiramiento de los hidrógenos aromáticos (ArC-H), mientras que en 2956 cm^{-1} se registra la señal atribuida al estiramiento del

grupo metilo ($-\text{CH}_3$) (Figura 13). Las bandas en 1600, 1462, 1368 y 1266 cm^{-1} corresponden, respectivamente, al estiramiento del enlace $\text{C}=\text{N}$, a la vibración simétrica y asimétrica del estiramiento del grupo $-\text{NO}_2$, así como al estiramiento del enlace $\text{C}-\text{N}$, todas relacionadas con el anillo imidazólico. Finalmente, la vibración de estiramiento del grupo carbonilo se identifica en 2821 cm^{-1} ($\text{H}-\text{C}=\text{O}$) y en 1682 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), mientras que la señal en 1277 cm^{-1} corresponde al estiramiento del grupo $\text{C}-\text{O}-\text{C}$, confirmando la formación del enlace éter característico de la *O*-alquilación. Estos resultados proporcionan evidencia preliminar del éxito de la reacción y de la obtención de los derivados aldehídicos.

En la Tabla 2 se resumen las principales propiedades físicas de las moléculas obtenidas en esta etapa.

Tabla 2

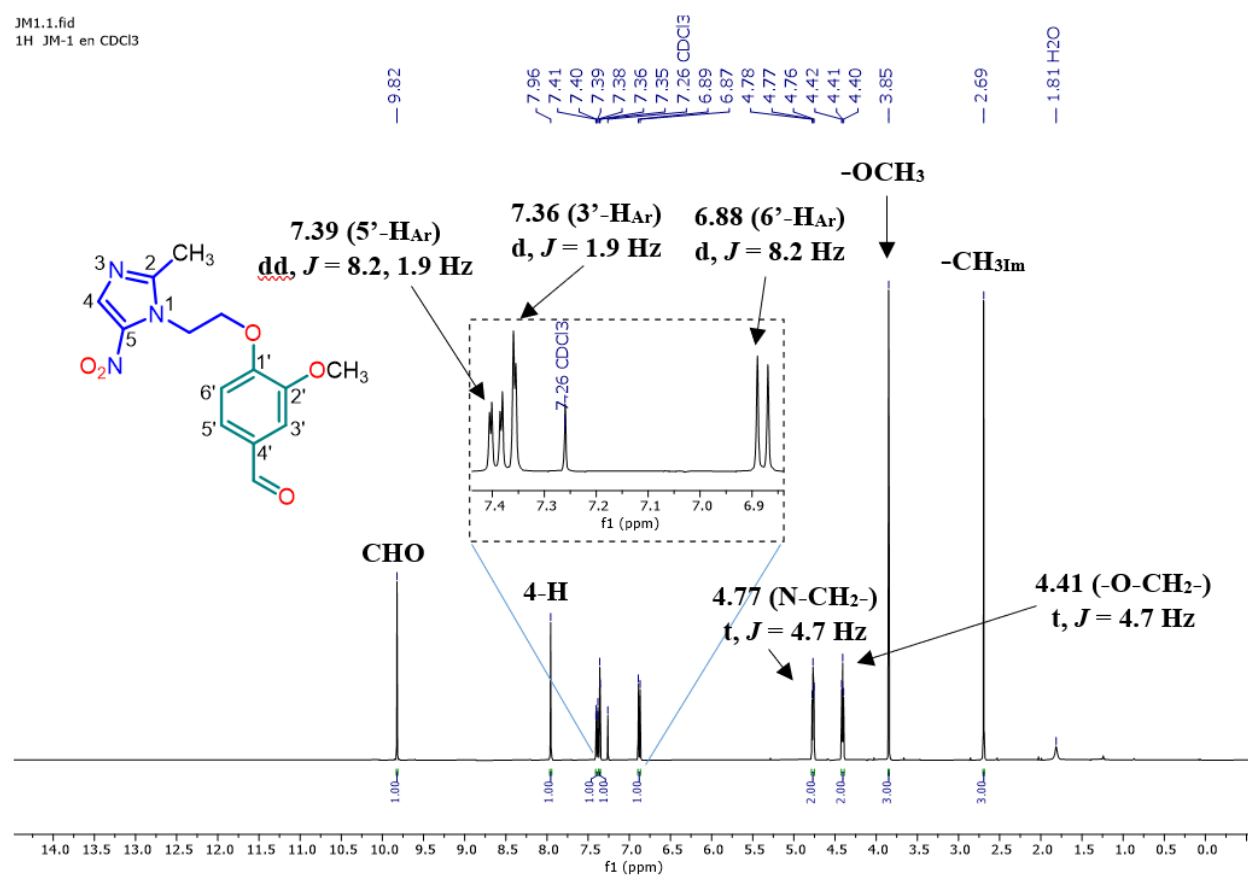
*Principales propiedades físicas de los aldehídos **9** y **11**.*

Compuesto	Fórmula molecular	PM (g/mol)	P.f. (°C)	R_f	Rendimiento (%)	Bandas de absorción IR (cm^{-1})	
						Tensión $\text{C}=\text{O}$	Tensión $\text{C}-\text{O}-\text{C}$
9	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$	305.29	159–160	0.20	74.3	1682	1277
11	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$	305.29	188–189	0.18	57.6	1685	1272

Finalmente, la caracterización molecular de los metoxibenzaldehídos se complementó mediante el análisis de resonancia magnética nuclear (^1H RMN y ^{13}C RMN). Como referencia, en la Figura 14 se presenta el espectro de ^1H RMN del compuesto 3-metoxi-4-(2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehído, en el cual se identifican las señales correspondientes

a los protones de la molécula. Dado que el otro derivado presenta un patrón espectral análogo, no se incluye su discusión detallada.

Figura 13 Espectro de resonancia magnética nuclear de protones ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) para el aldehído **9**



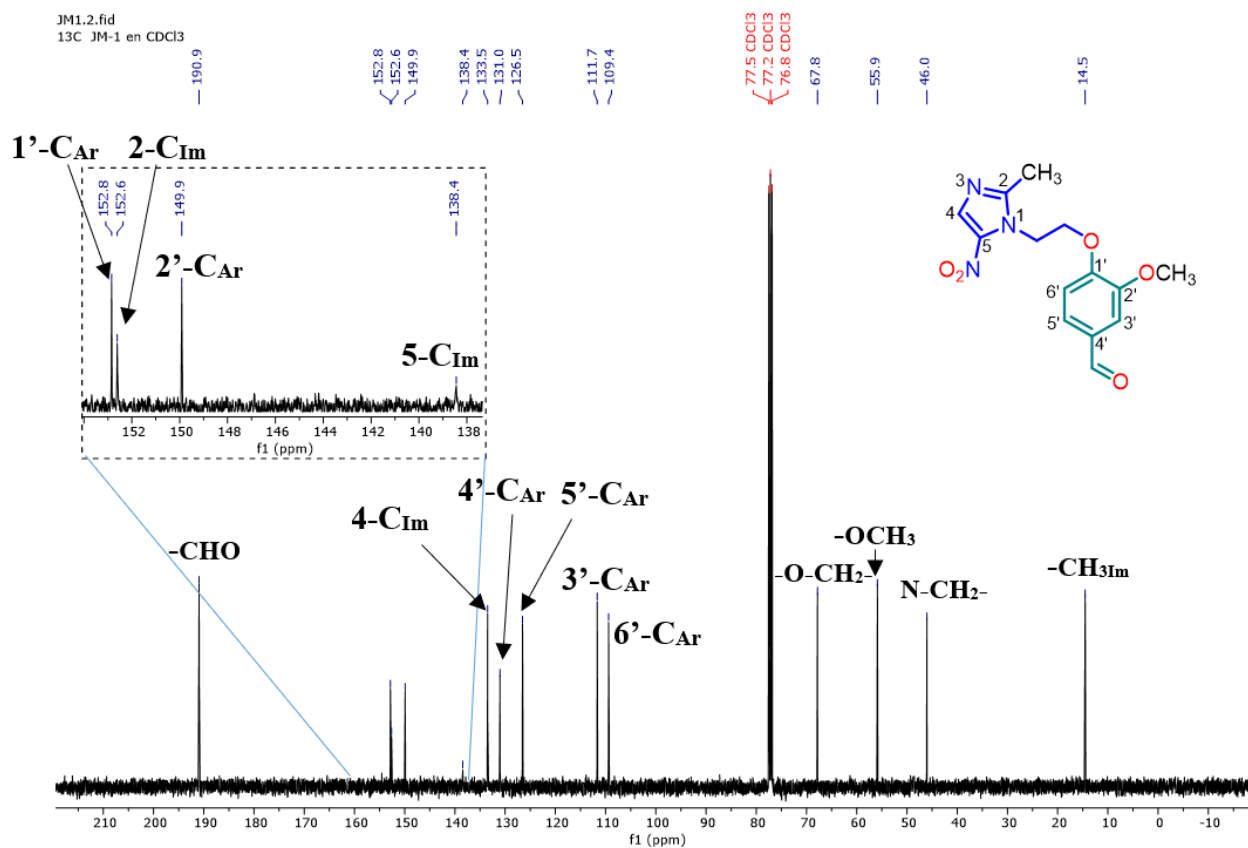
Comenzando desde campos altos a campos bajos, se observa un singlete (s) a 2.69 ppm que integra a 3H asignable al grupo $-\text{CH}_3$ unido al anillo imidazólico ($-\text{CH}_3\text{Im}$). A continuación, aparece un singlete a 3.85 ppm (3H) correspondiente al grupo metoxilo $-\text{OCH}_3$. En la región de 4–5 ppm se registran dos tripletes (t) análogos a 4.77 ppm (2H, $J = 4.7$ Hz) y 4.41 ppm (2H, $J = 4.7$ Hz), atribuibles respectivamente a los fragmentos $\text{N}-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-$ de la cadena etoxilo

(-N-CH₂-CH₂-O-); las constantes de acoplamiento iguales y la integración 2H/2H confirman la presencia de un par de metilenos contiguos en una unidad CH₂-CH₂.

En la región aromática se distinguen tres señales que corresponden al fragmento arilo: a 6.88 ppm se observa un doblete (d) con constante de acoplamiento a tres enlaces (³J) de 8.2 Hz (1H, 6'-H_{Ar}), a 7.36 ppm aparece un doblete con ⁴J = 1.9 Hz (1H, 3'-H_{Ar}), y en 7.39 ppm se registra un doblete de dobletes (dd) con constantes ³J = 8.2 Hz, correspondiente al acoplamiento *orto* entre 5'-H_{Ar}/6'-H_{Ar}, y ⁴J = 1.9 Hz, debido al acoplamiento *meta* entre 5'-H_{Ar}/3'-H_{Ar}. Este patrón es consistente con un anillo aromático 1,2,4-trisustituido, donde el acoplamiento *orto* y *meta* permiten asignar inequívocamente a 5'-H como dd, mientras que 3'-H y 6'-H aparecen como dobletes. Más arriba (campo bajo), se observa un singlete en 7.96 ppm, que se asigna al protón 4-H del anillo imidazólico (4-H_{Im}), concordando con una señal aislada típica de este heterociclo.

Finalmente, en la región de mayor desplazamiento químico se observa la señal del grupo aldehído como un singlete a 9.82 ppm (-CHO), lo cual respalda la correcta obtención del precursor aldehídico. En conjunto, la presencia del par de tripletes a 4.77 y 4.41 ppm confirma la conectividad del fragmento etoxilo (N-CH₂-CH₂-O-Ar), mientras que el patrón aromático (6'/5'/3') es consistente con un anillo bencénico 1,2,4-trisustituido. Asimismo, las señales características del metilimidazol (2.69 y 7.96 ppm), junto con la resonancia del aldehído, corroboran la formación del 3-metoxi-4-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehído.

Por otra parte, en el espectro de ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) se distingue un total de catorce señales, todas consistentes con la estructura propuesta del derivado 3-metoxi-4-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehído (Figura 15).

Figura 14 Espectro ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) del precursor aldehído **9**.

Comenzando por la región de campo bajo, aparece una señal a 190.9 ppm atribuida al carbono carbonílico del grupo aldehído ($-\text{CHO}$), cuya presencia constituye una evidencia fundamental para confirmar la formación del aldehído esperado a partir del tosilato de metronidazol.

En la región correspondiente a carbonos aromáticos se registran varias señales, las cuales fueron asignadas así: a 152.8 ppm aparece la señal del carbono cuaternario $1'-\text{CAr}$ del anillo aromático; muy próxima, en 152.6 ppm, se asigna la señal del carbono 2-C del anillo imidazólico. Ambas señales se encuentran desplazadas hacia bajo campo debido al efecto

despolarizante ejercido por los heteroátomos O y N. En 149.9 ppm resuena el 2'-C, unido al oxígeno del grupo metoxilo sustituido en esta posición, mientras que en 138.4 y 133.5 ppm aparecen respectivamente los carbonos 5-C y 4-C del imidazol.

El resto de las señales aromáticas del anillo bencénico resuenan entre 131.0-109.4 ppm. A 131.0 ppm se asigna el 4'-C, directamente unido al carbonilo aldehídico; a 126.5 ppm el 5'-C; y en la región más protegida, 111.7 y 109.4 ppm, los carbonos 3'-C y 6'-C, respectivamente. Estas asignaciones son compatibles con un anillo aromático 1,2,4-trisustituido, en concordancia con el patrón observado en el espectro de ^1H .

Por último, en la región alifática se reconocen los carbonos de la cadena del etoxilo que enlaza ambos fragmentos; la señal a 67.8 ppm corresponde al carbono metileno adyacente al oxígeno ($-\text{CH}_2-\text{O}-$), mientras que en 46.0 ppm aparece el carbono metileno unido al nitrógeno ($\text{N}-\text{CH}_2-$). La señal a 55.9 ppm se asigna inequívocamente al grupo metoxilo ($-\text{OCH}_3$), típico de este desplazamiento químico. Finalmente, el singlete en 14.5 ppm corresponde al grupo metilo del anillo imidazólico ($-\text{CH}_{3\text{Im}}$), ubicado en la región de los carbonos alifáticos apantallados.

Este conjunto de señales, en plena concordancia con la estructura propuesta, confirma la obtención del derivado de benzaldehído y evidencia la correcta incorporación de los sustituyentes a través de la reacción de *O*-alquilación. La asignación de los diferentes hidrógenos y carbonos se realizó en paralelo con el análisis detallado de los espectros bidimensionales COSY, así como de correlación heteronuclear HSQC y HMBC, lo que permitió corroborar de manera inequívoca cada una de las asignaciones previamente descritas y, en consecuencia, confirmar la identidad molecular de los aldehídos **9** y **11**.

Por ejemplo, el espectro HSQC facilitó la asignación inequívoca de nueve señales, correspondientes a carbonos enlazados directamente a sus protones a través de acoplamientos de un solo enlace ($^1J_{C-H}$) como se muestra en las Figuras 16-17.

Figura 15 Correlaciones a un enlace $^1J_{C-H}$ observadas en el espectro bidimensional HSQC del derivado **9**.

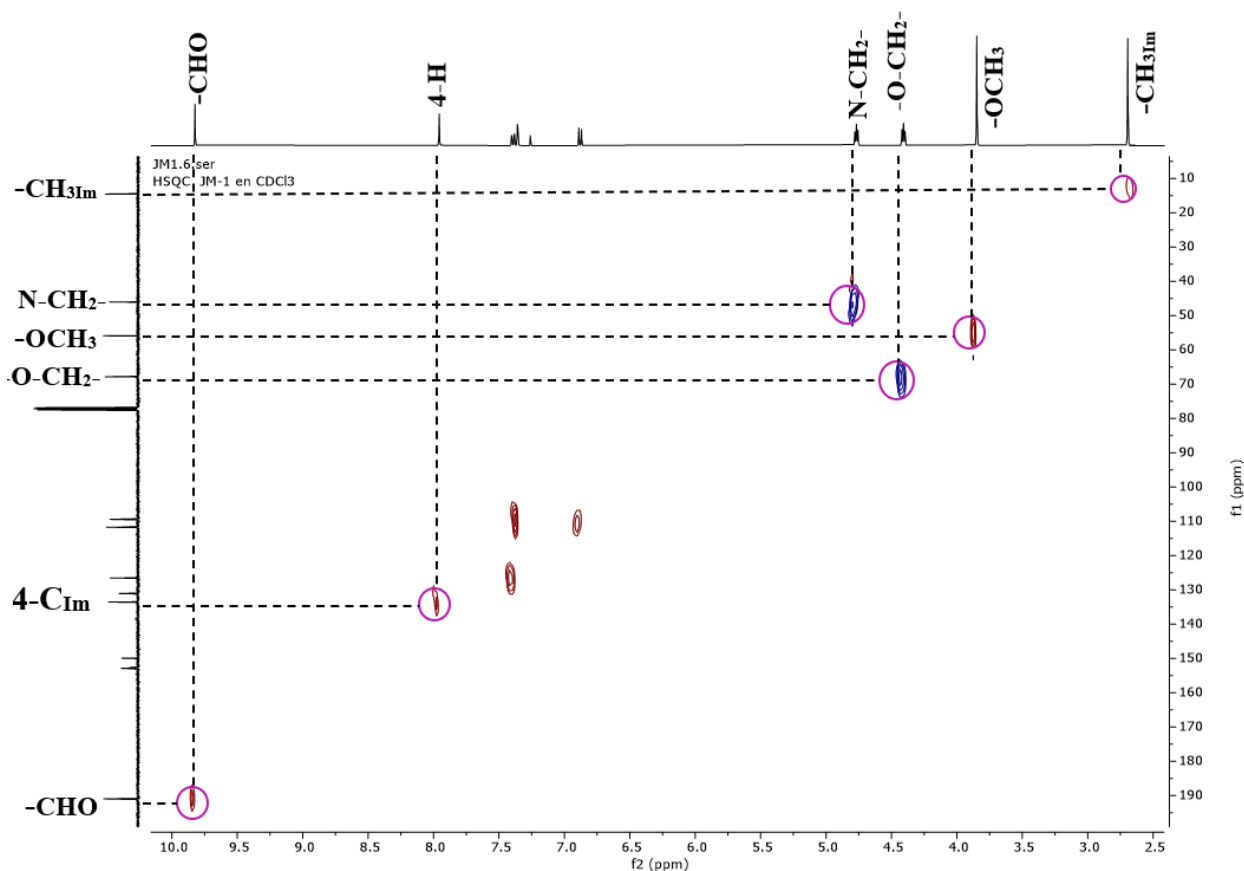
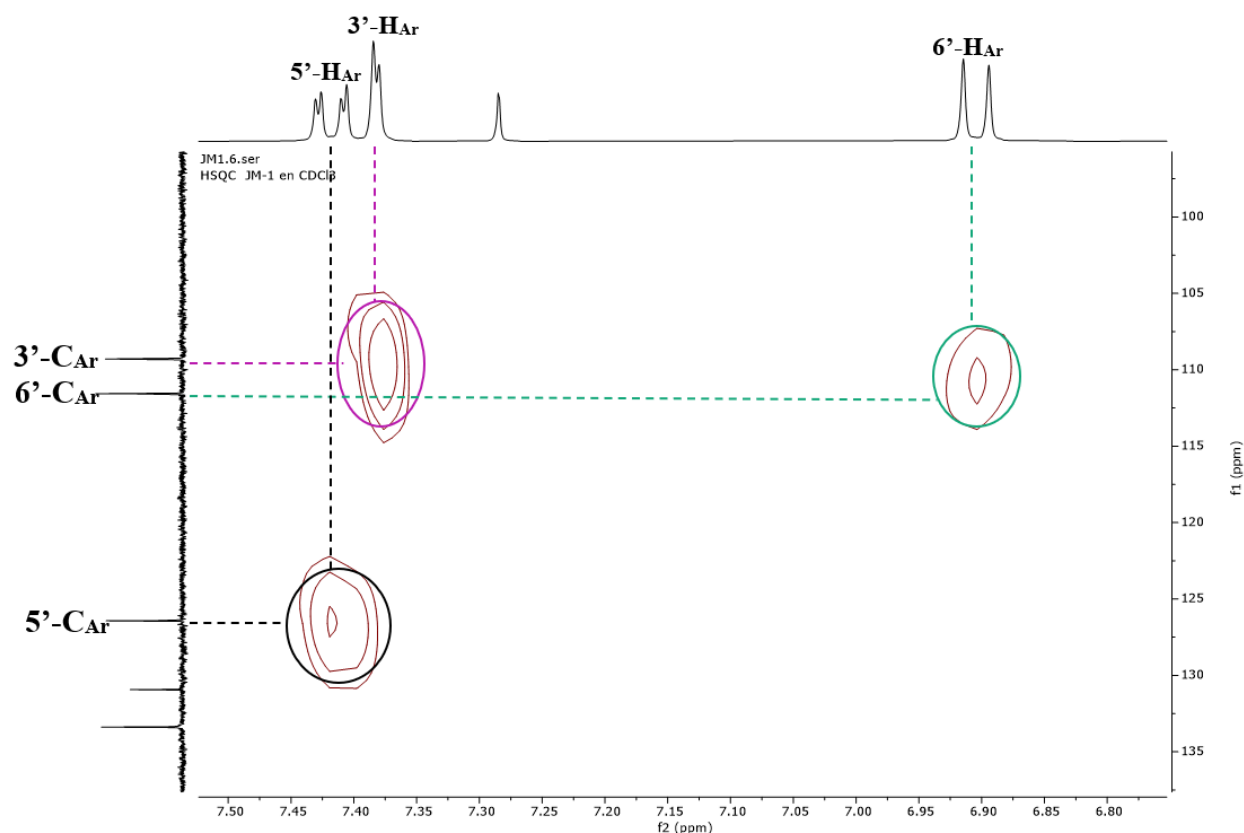


Figura 16 Ampliación del espectro bidimensional HSQC en la zona aromática del comp. **9**.



Las cinco señales restantes se identificaron mediante el análisis del espectro HMBC (Figuras 18 y 19), el cual evidenció correlaciones heteronucleares a dos y tres enlaces ($^2J_{C-H}$ y $^3J_{C-H}$), permitiendo completar inequívocamente la asignación molecular del compuesto. La línea de color morado corresponde a los picos cruzados generados por la correlación del protón del anillo imidazólico 4-H a dos enlaces con la señal del carbono 5-C_{Im} (138.4 ppm) y a tres enlaces con la señal del carbono 2-C_{Im} (152.6 ppm). La línea de color amarillo representa las correlaciones del protón aromático 5'-H_{Ar}, el cual muestra acoplamiento a dos enlaces con el carbono 6'-C_{Ar} (109.4 ppm), y a tres enlaces con los carbonos 1'-C_{Ar} (152.8 ppm) y C=O (190.9 ppm).

Por otra parte, la línea de color verde indica la correlación del protón aromático 3'-H_{Ar}, que presenta acoplamiento a tres enlaces con las señales de los carbonos 5'-C_{Ar} (126.5 ppm), 1'-

C_{Ar} (152.8 ppm) y con el carbono carbonílico C=O (190.9 ppm). Finalmente, la línea de color rojo destaca las correlaciones observadas entre el protón 6'- H_{Ar} y los carbonos 4'- C_{Ar} (131.0 ppm) y 2'- C_{Ar} (149.9 ppm), ambas a tres enlaces.

Figura 17 Correlación a tres enlaces de la señal del protón - OCH_3 con la señal del carbono 2'- C_{Ar} en el comp. **9**.

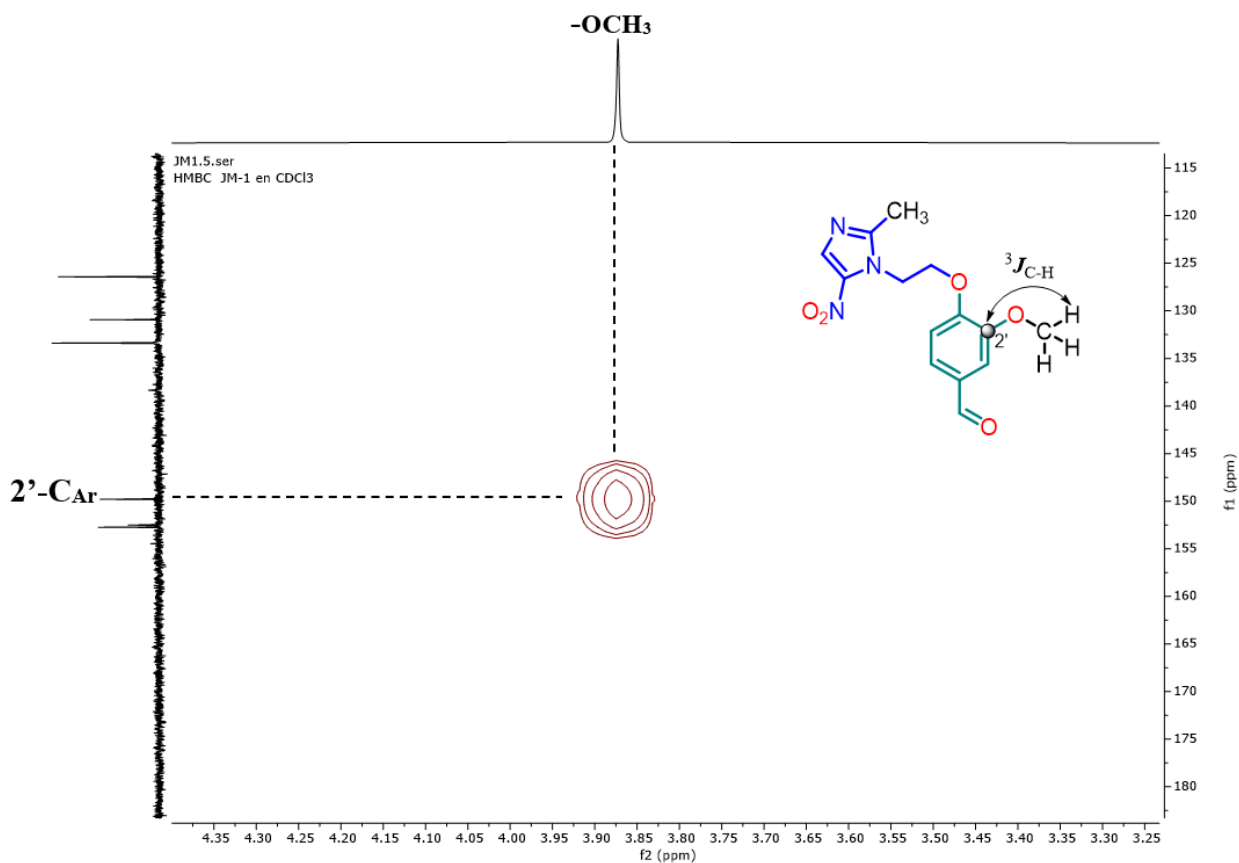
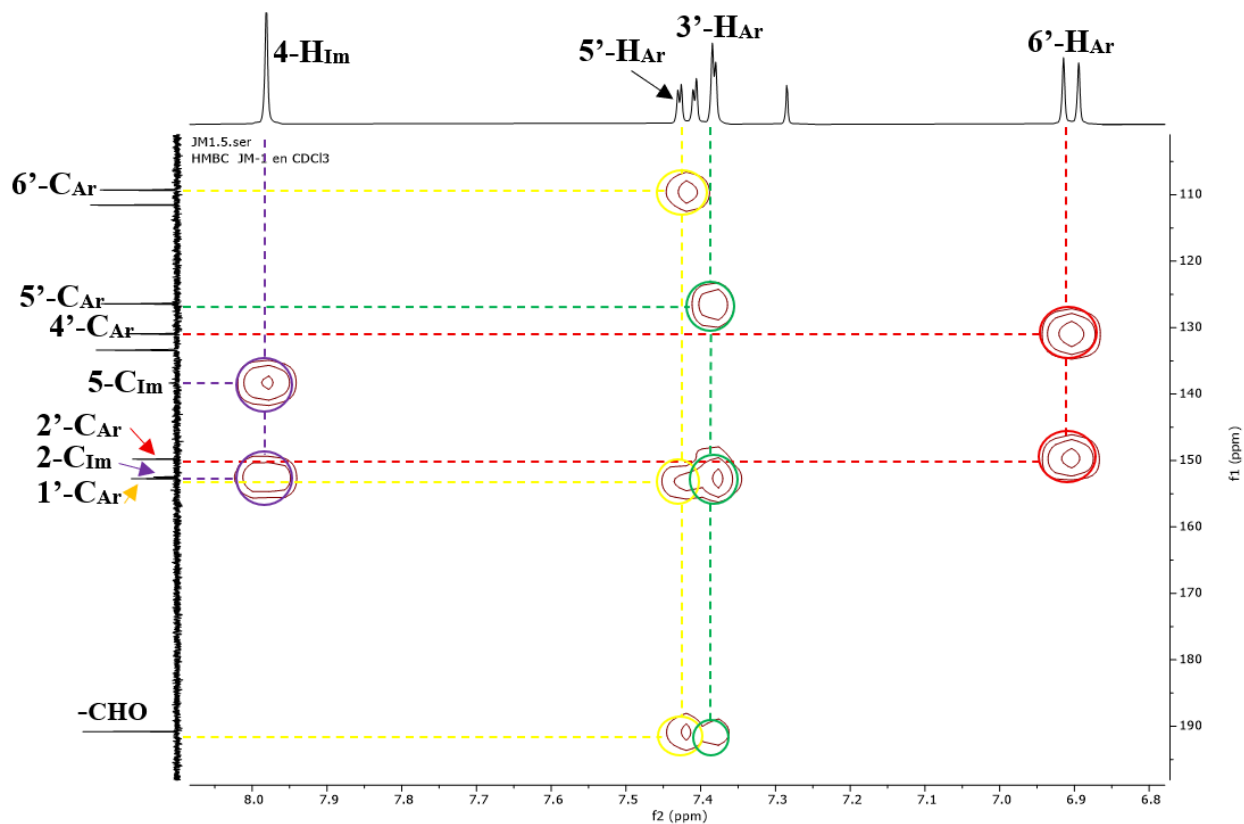
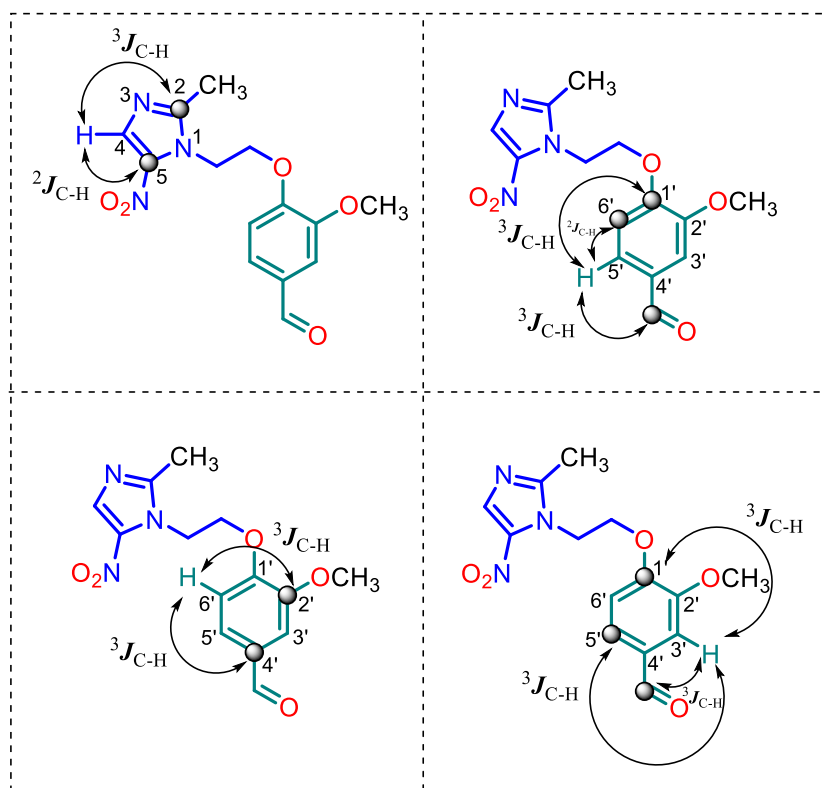


Figura 18 Ampliación del espectro HMBC en la zona aromática para el derivado **9**.



La siguiente figura ilustra las correlaciones a dos y tres enlaces C-H descritas anteriormente para el derivado 3-metoxi-4-(2-(2-metil-5-nitro-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehído (Figura 20).

Figura 19 Correlaciones a dos y tres enlaces observados en el aldehído precursor 9.



5.3 Síntesis de los nuevos híbridos imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona vía la reacción multicomponente de Biginelli

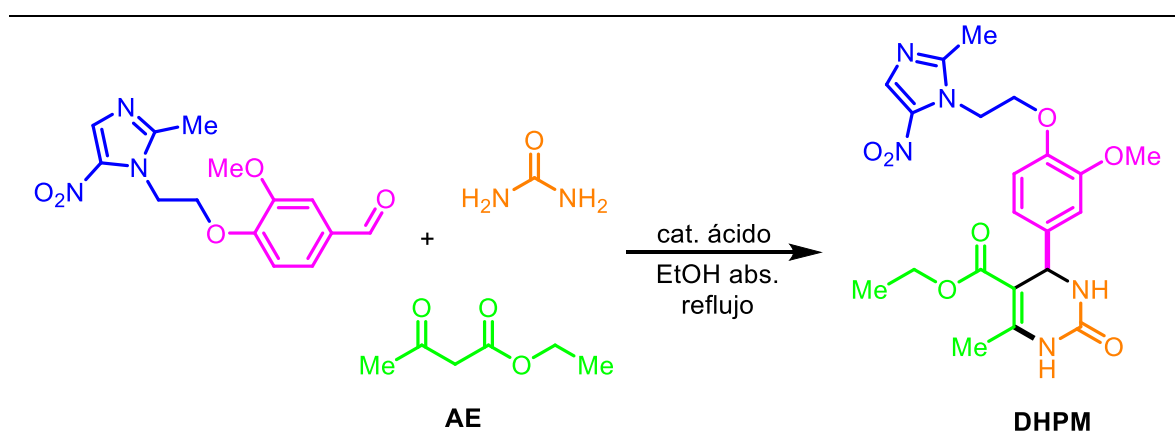
El siguiente paso en el cumplimiento de los objetivos planteados consistió en la síntesis de nuevos híbridos moleculares imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (tionas), evaluando el ácido cítrico y el ácido láctico como organocatalizadores ácidos. Para ello, se adoptaron las condiciones ampliamente reportadas en la literatura, en las cuales el reactivo (tio)urea se emplea en exceso, en una proporción de 2.0–2.5 equivalentes por 1.0 equivalente de aldehído precursor. En este trabajo, se utilizó una relación molar de 1.0:1.1:2.0 correspondiente a aldehído **9**:acetoacetato de etilo (AE):(tio)urea.

Por otro lado, con el propósito de evaluar la influencia de la concentración del catalizador ácido, se empleó como reacción modelo la condensación de Biginelli entre el 3-metoxi-4-(2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etoxi)benzaldehído **9**, acetoacetato de etilo y urea, llevada a

reflujo en etanol absoluto bajo las mismas condiciones generales descritas anteriormente. En la Tabla 3 se presentan las proporciones de ácido catalizador utilizadas junto con los rendimientos obtenidos para cada ensayo.

Tabla 3

*Evaluación del ácido cítrico y ácido láctico como organocatalizadores en la reacción de Biginelli entre el aldehído aromático **9**, acetoacetato de etilo y urea.*

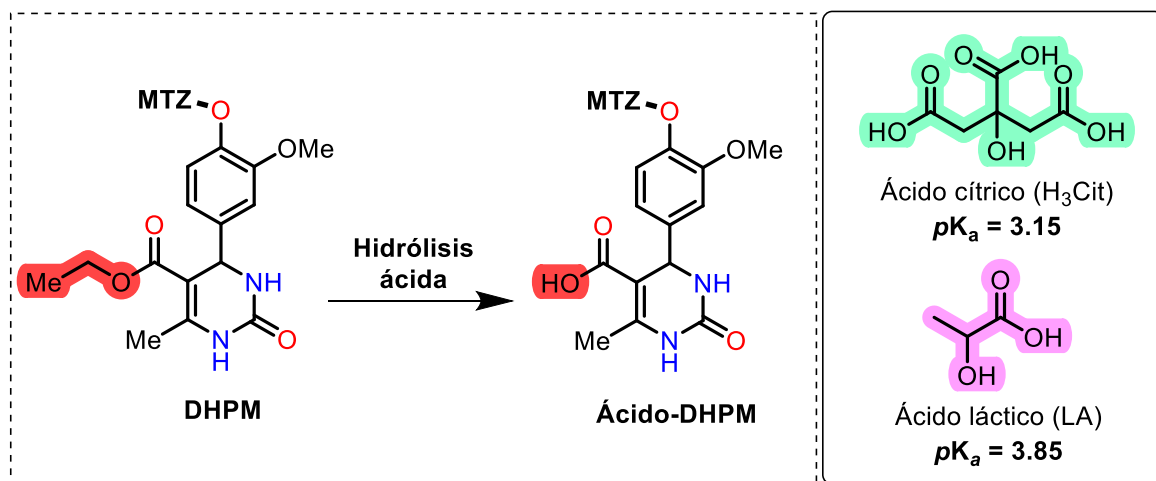


Experimento	Ácido Cítrico	Ácido Láctico	Rendimiento (%)
1	10% mol	---	55.5
2	20% mol	---	59.5
3	50% mol	---	69.2
4	1 equiv	---	75.1
5	2 equiv	---	71.0
6	3 equiv	---	67.2
7	4 equiv	---	65.0
8	5 equiv	---	60.4
9	---	20% mol	40.5
10	---	50% mol	44.3
11	---	1 equiv	46.8
12	---	2 equiv	54.2
13	---	3 equiv	57.5
14	---	4 equiv	58.2
15	---	5 equiv	51.7
16	---	10 equiv	47.9

En la Tabla 3 se presentan los resultados obtenidos para la reacción modelo de Biginelli catalizada por ácido cítrico y ácido láctico, bajo las mismas condiciones generales de reflujo en etanol absoluto. Se observa que, al emplear el ácido cítrico como catalizador, el rendimiento del producto 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (DHPM) aumenta progresivamente con la concentración del catalizador, alcanzando un valor máximo de 75.1% al utilizar 1 equivalente (Experimento 4). Sin embargo, al incrementar la cantidad de ácido por encima de esta proporción, el rendimiento tiende a disminuir ligeramente, lo cual podría atribuirse a un desplazamiento del equilibrio hacia la hidrólisis del acetoacetato de etilo o incluso del propio heterociclo DHPM, dando lugar a la formación de subproductos tipo ácido-DHPM (puede ocurrir hasta ~10% su conversión) (Esquema 23) (Soumyanarayanan *et al.*, 2012).

Por otra parte, al evaluar el ácido láctico como catalizador bajo las condiciones análogas, se observa una tendencia similar, aunque con rendimientos ligeramente menores en todos los casos. El mayor rendimiento obtenido con este ácido corresponde al uso de 4 equivalentes, con un valor de 58.2% (Experimento 14). La menor eficiencia catalítica del ácido láctico puede asociarse a su menor acidez (pK_a más alto respecto del ácido cítrico) y a la posible formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares que reducen la disponibilidad de protones libres para activar los centros carbonílicos.

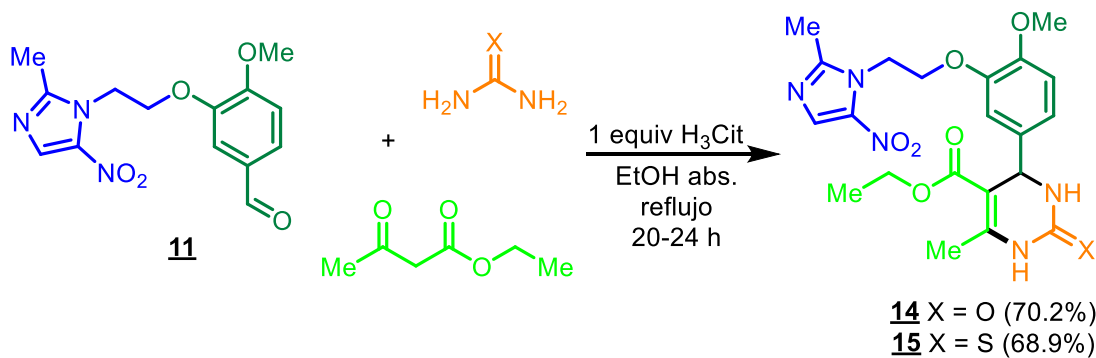
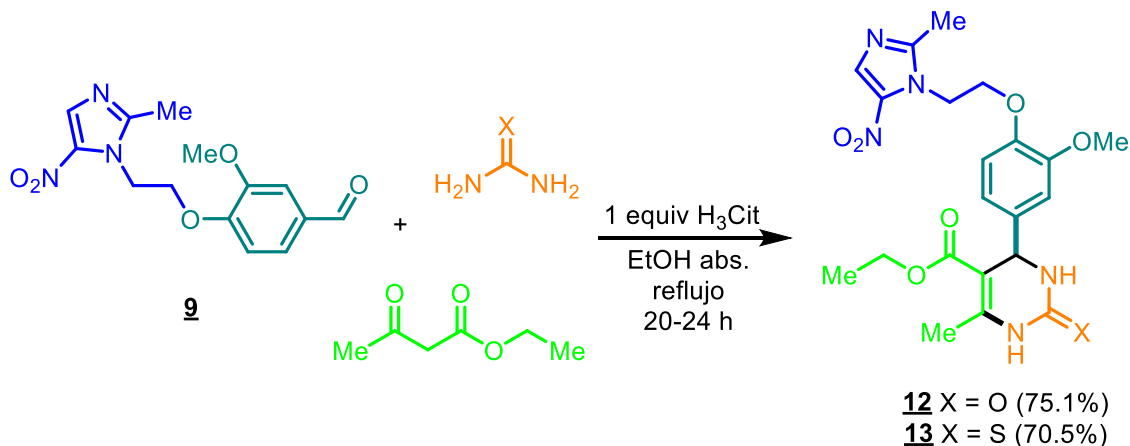
Esquema 23 Posible hidrólisis de la 3,4-dihidropirimin-2(1H)-ona al ácido-DHPM.



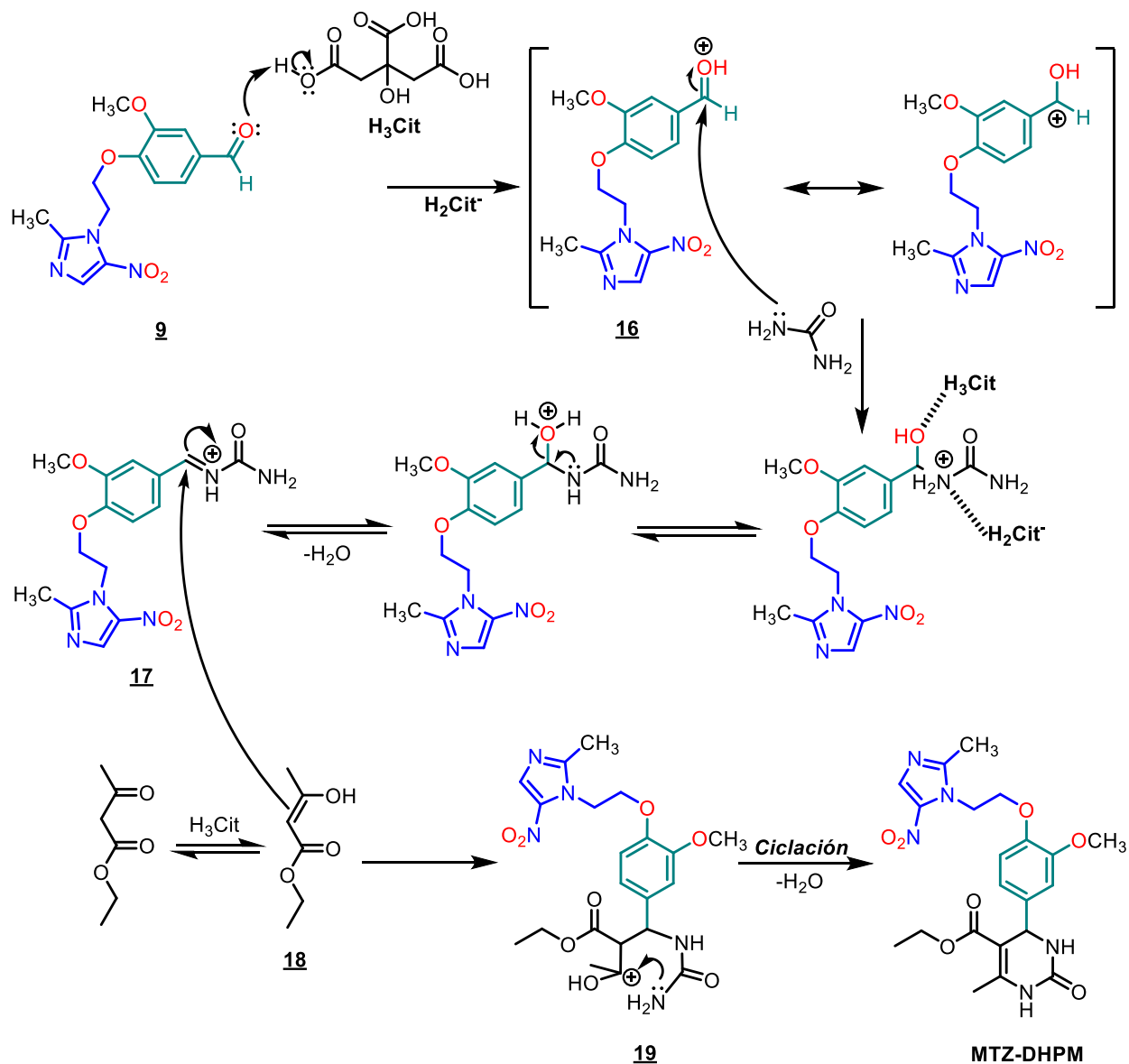
En conjunto, estos resultados indican que el ácido cítrico constituye un catalizador más eficaz para promover la condensación multicomponente de Biginelli bajo las condiciones estudiadas, especialmente en una proporción de 1 equivalente, la cual fue seleccionada para las siguientes síntesis de los híbridos imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (tionas).

Al aplicar estas condiciones a los aldehídos aromáticos **9** y **11**, se obtuvieron los correspondientes productos híbridos imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (tionas) (MTZ-DHPM) restantes. El seguimiento de la reacción mediante cromatografía en capa fina (CCF) mostró que, transcurridas entre 20 y 24 horas, no se detectaban vestigios de los reactivos de partida. En todos los casos, los crudos de reacción se purificaron por recristalización a partir de mezclas acetona:agua, aislándose los productos de interés como sustancias sólidas con rendimientos buenos (68.9–75.1%). El Esquema 24 resume las condiciones experimentales empleadas y los productos obtenidos.

Esquema 24 Síntesis de los nuevos híbridos imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona catalizada con ácido cítrico.



Como se ha mencionado, la obtención de los híbridos procede mediante una reacción de condensación multicomponente de Biginelli, la cual involucra un aldehído, un β -cetoéster (en este caso, el acetoacetato de etilo), (tio)urea y un catalizador ácido, llevada a cabo en una sola etapa (*one-pot*) en etanol. El mecanismo propuesto para la reacción de Biginelli se muestra en el Esquema 25, tomando como ejemplo la reacción del aldehído precursor **9**, catalizada por ácido cítrico.

Esquema 25 Mecanismo propuesto para la formación de los productos de Biginelli.

En la primera etapa, tiene lugar la condensación entre el aldehído y la urea, proceso favorecido por la protonación del grupo carbonilo del aldehído mediada por el ácido cítrico, lo que incrementa su carácter electrofílico y conduce a la formación del intermediario activado **16**.

Esta etapa da lugar a la generación del ion iminio **17**, cuya formación es acelerada por la acción del catalizador ácido.

El ion iminio **17** actúa como un potente electrófilo, siendo atacado por la forma enólica **18** del β -cetoéster (acetoacetato de etilo), para dar origen al aducto **19**. Posteriormente, este intermediario experimenta una condensación intramolecular con el grupo amino de la urea, promoviendo la ciclación y la formación del esqueleto dihidropirimidínico, con la eliminación de una molécula de agua, formándose así el producto híbrido imidazol-3,4-dihidropirimidin-2(1*H*)-ona (tiona) (MTZ–DHPM).

Finalmente, el ácido cítrico se regenera al término del ciclo catalítico, actuando tanto como donador de protones en las etapas de activación electrofílica y como posible estabilizador de los intermediarios cargados mediante enlaces de hidrógeno. Esta doble función explica su eficiencia y carácter ecológico como catalizador en la condensación multicomponente de Biginelli.

Al igual que en el caso de los precursores aldehídicos, la caracterización molecular de las nuevas moléculas híbridas **12-15** se llevó a cabo mediante las técnicas convencionales de elucidación estructural, tales como espectroscopía infrarroja (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN) mono- y bidimensional (COSY, HSQC y HMBC).

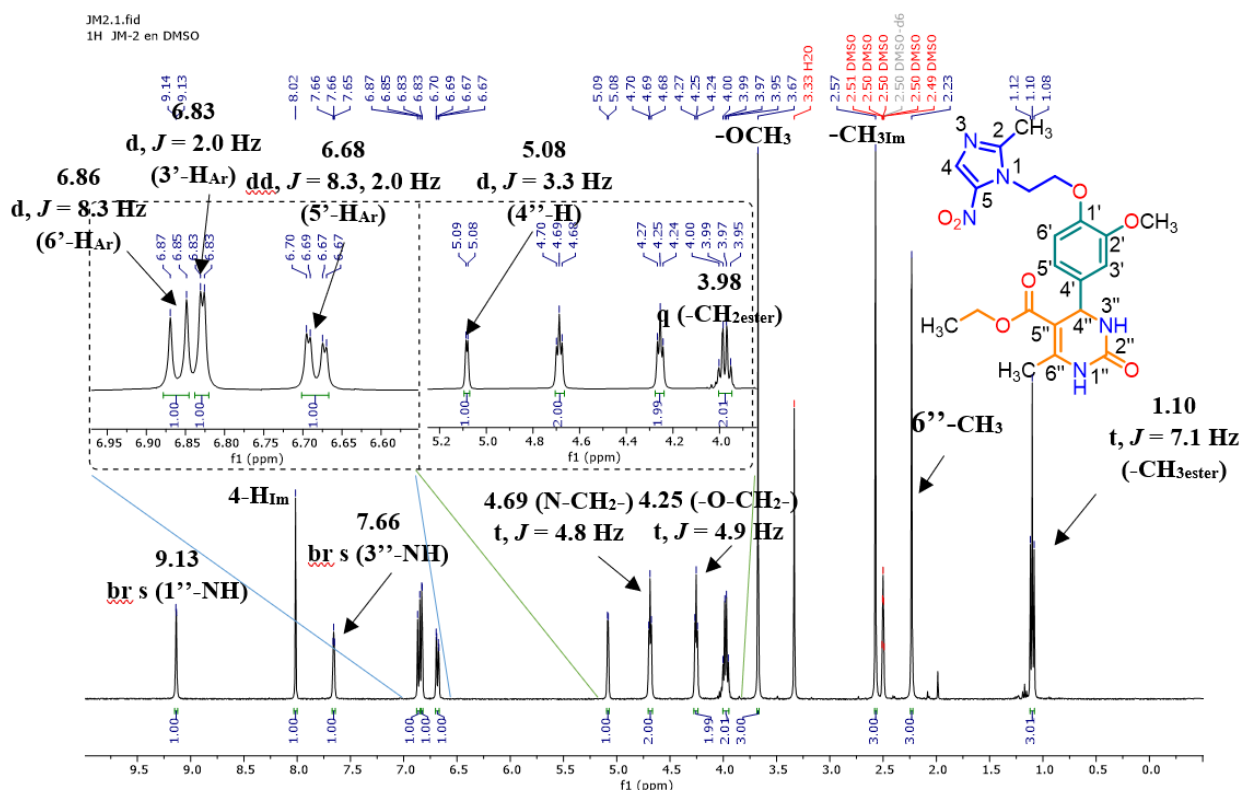
Un primer indicativo de la formación del híbrido MTZ-DHPM **12** se evidenció en su espectro infrarrojo (ver apéndice D), el cual mostró la presencia de las señales características de los grupos funcionales esperados en la estructura propuesta. Se observa una banda ancha en 3241 cm^{-1} atribuida al estiramiento del enlace N–H propio del grupo amida, junto con señales en 3108 y 2994 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces C_{sp^2} –H aromático y C_{sp^3} –H alifático, respectivamente. La región carbonílica presenta dos bandas intensas en 1706 y

1658 cm^{-1} , asignadas a las vibraciones de tensión C=O de los grupos éster y amida, respectivamente. Asimismo, se distingue una banda de fuerte intensidad en 1526 cm^{-1} característica de la vibración simétrica del grupo nitro ($-\text{NO}_2$), mientras que la vibración asimétrica se encuentra solapada en la región de 1350–1300 cm^{-1} . Finalmente, la señal intensa observada en 1229 cm^{-1} se asocia a la vibración de tensión del enlace C–O de los grupos éter y éster, confirmando la presencia del metoxilo y de otros grupos C–O–C en la molécula. En el caso de los derivados **13** y **15**, se observa una banda de absorción en el rango de 1590-1550 cm^{-1} , atribuida a la vibración de tensión del enlace C=S, propia de las dihidropirimidin-2(1H)-tionas.

Mediante el análisis detallado y combinado de los espectros de RMN monodimensionales (RMN ^1H , ^{13}C) y bidimensionales (COSY ^1H – ^1H , HMBC y HSQC), se realizaron las asignaciones inequívocas de todos los hidrógenos y carbonos que conforman la estructura de cada uno de los híbridos moleculares **12-15** sintetizados.

La primera evidencia de la formación de los híbridos MTZ–DHPM se observa en los espectros de ^1H RMN, donde desaparecen las señales correspondientes a los protones aldehídicos ($-\text{CHO}$) de los precursores **9** y **11**, normalmente registradas alrededor de 9.80 ppm, lo que confirma la completa conversión del aldehído en el sistema cíclico DHPM (ejemplo del comp. **12**, ver Figura 21).

Figura 20 Espectro ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) para el híbrido MTZ-DHPM **12**.



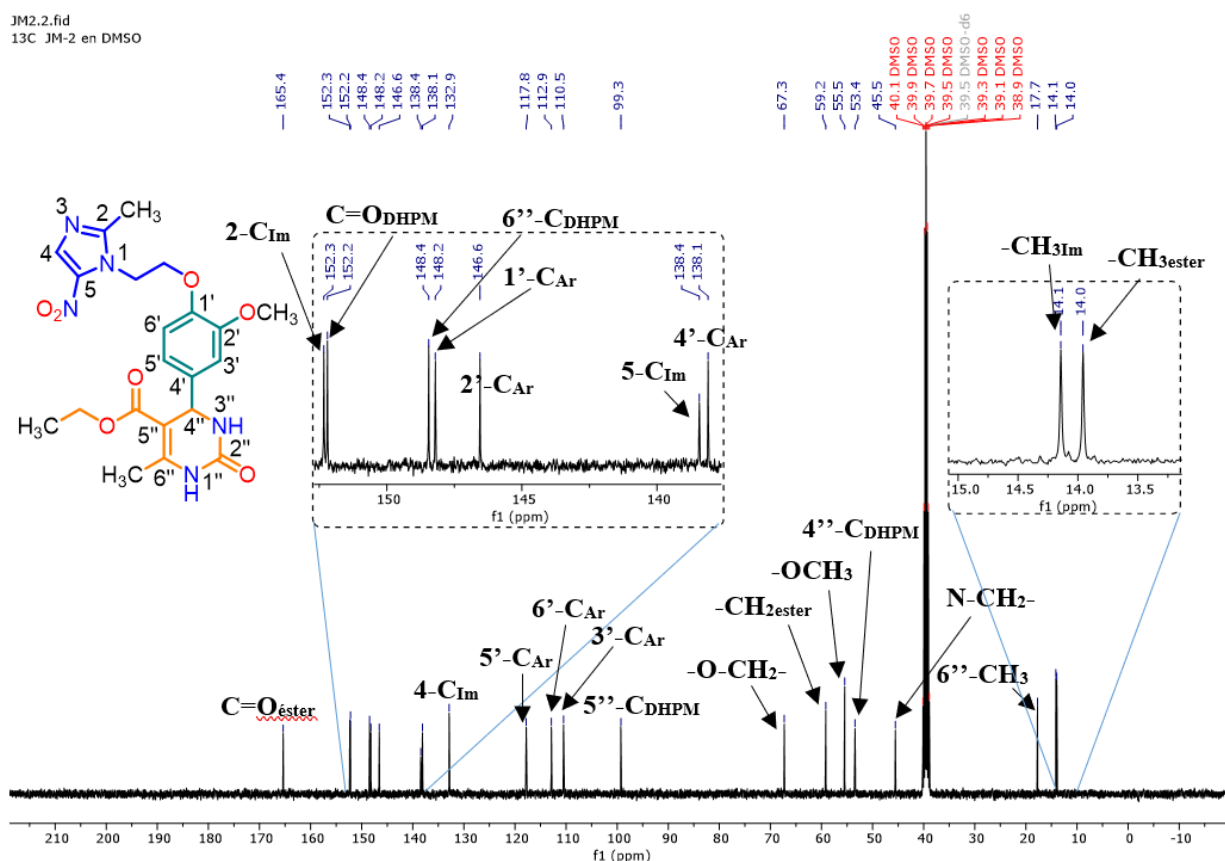
En la región de campo bajo, entre 9.13 y 7.66 ppm, se identifican dos señales anchas (br. s) asignadas a los protones 1''-NH y 3'''-NH del anillo dihidropirimidínico, respectivamente, las cuales constituyen una clara evidencia de la formación del núcleo heterocíclico en el producto de Biginelli esperado. Adicionalmente, se distingue un singlete a 8.02 ppm, correspondiente al protón 4-H del anillo imidazol.

En la región aromática, comprendida entre 6.86-6.68 ppm, se registran tres señales características del anillo sustituido derivado de la vainillina: un doblete a 6.86 ppm ($J = 8.3$ Hz) atribuido al protón 6'-H_{Ar} con un valor de constante de acoplamiento consistente a una posición *orto*, un doblete a 6.83 ppm ($J = 2.0$ Hz, constante de acoplamiento *meta*) correspondiente al 3'-H_{Ar}, y un doblete de dobletes a 6.68 ppm ($J = 8.3, 2.0$ Hz) asignado al 5'-H_{Ar}. Este patrón de acoplamientos *orto* y *meta* confirma la sustitución 1'/2'/4' en el anillo aromático.

En la zona alifática, se observa un doblete (d) a 5.08 ppm ($J = 3.3$ Hz) debido al acoplamiento del protón 4''-H del sistema dihidropirimidínico con el protón 3''-NH del mismo heterociclo. Asimismo, se registran dos tripletes (t) a 4.69 ppm ($J = 4.8$ Hz, 2H) y 4.25 ppm ($J = 4.9$ Hz, 2H), que corresponden a los grupos N-CH₂- y O-CH₂-, respectivamente, los cuales enlazan el fragmento imidazólico con el anillo aromático a través del conector etoximetilénico. Por otro lado, la presencia del grupo éster se confirma por las señales típicas de un cuartete (q) centrado en 3.98 ppm ($J = 7.2$ Hz, 2H) y un triplete (t) a 1.10 ppm ($J = 7.1$ Hz, 3H), correspondientes a los protones de -CH₂- y -CH₃, respectivamente. Por último, a campo más alto se detectan tres singletes bien definidos: uno a 3.67 ppm atribuible al grupo metoxilo (-OCH₃) del anillo aromático, otro a 2.57 ppm correspondiente al metilo del anillo imidazólico (-CH₃_{im}) y finalmente uno a 2.23 ppm asignado al metilo en posición 6'' del sistema dihidropirimidínico.

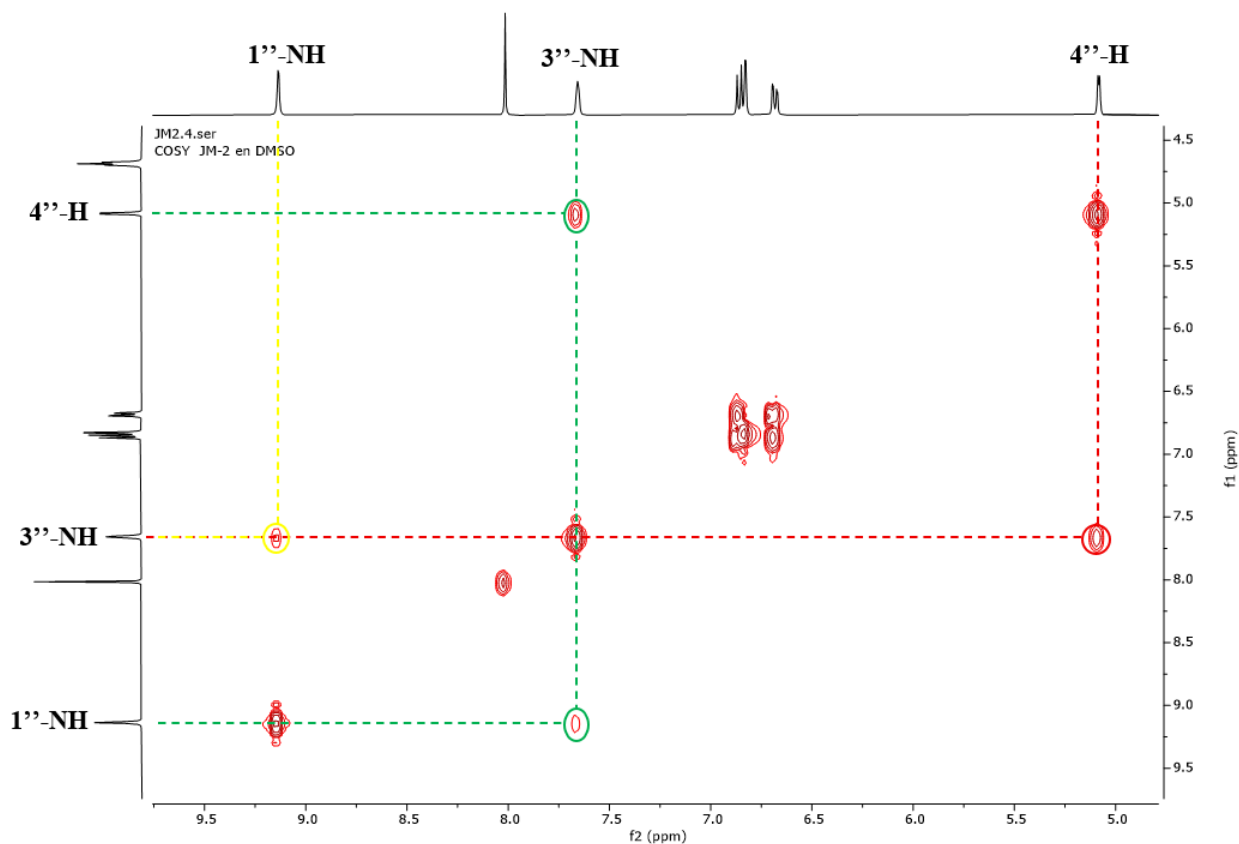
El espectro de ¹³C RMN del comp. **12** confirma la estructura propuesta para este derivado del MTZ (Figura 22).

Figura 21 Espectro ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) para el híbrido MTZ-DHPM **12** y las correspondientes asignaciones de sus carbonos.



Para confirmar la asignación de la multiplicidad de las señales observadas en el espectro de ^1H RMN, se empleó como herramienta complementaria el experimento bidimensional COSY (Figura 23). En particular, se analizan las señales reportadas inicialmente como señales anchas (br. s), cuya apariencia puede atribuirse a acoplamientos a tres y cuatro enlaces entre los protones del anillo dihidropirimidínico (según lo observado en el espectro). Estos acoplamientos presentan constantes de acoplamiento pequeñas ($J \sim 2-3$ Hz), las cuales ocasionan que la separación entre los picos del multiplete sea muy estrecha, haciendo que las señales aparezcan como singletes anchos o mal definidos y, por tanto, se ve afectada la resolución de los patrones de multiplicidad en el espectro unidimensional.

Figura 22 Ampliación del espectro COSY ^1H - ^1H en la región entre 5.0-9.5 ppm en f1 y f2 del híbrido **12**.



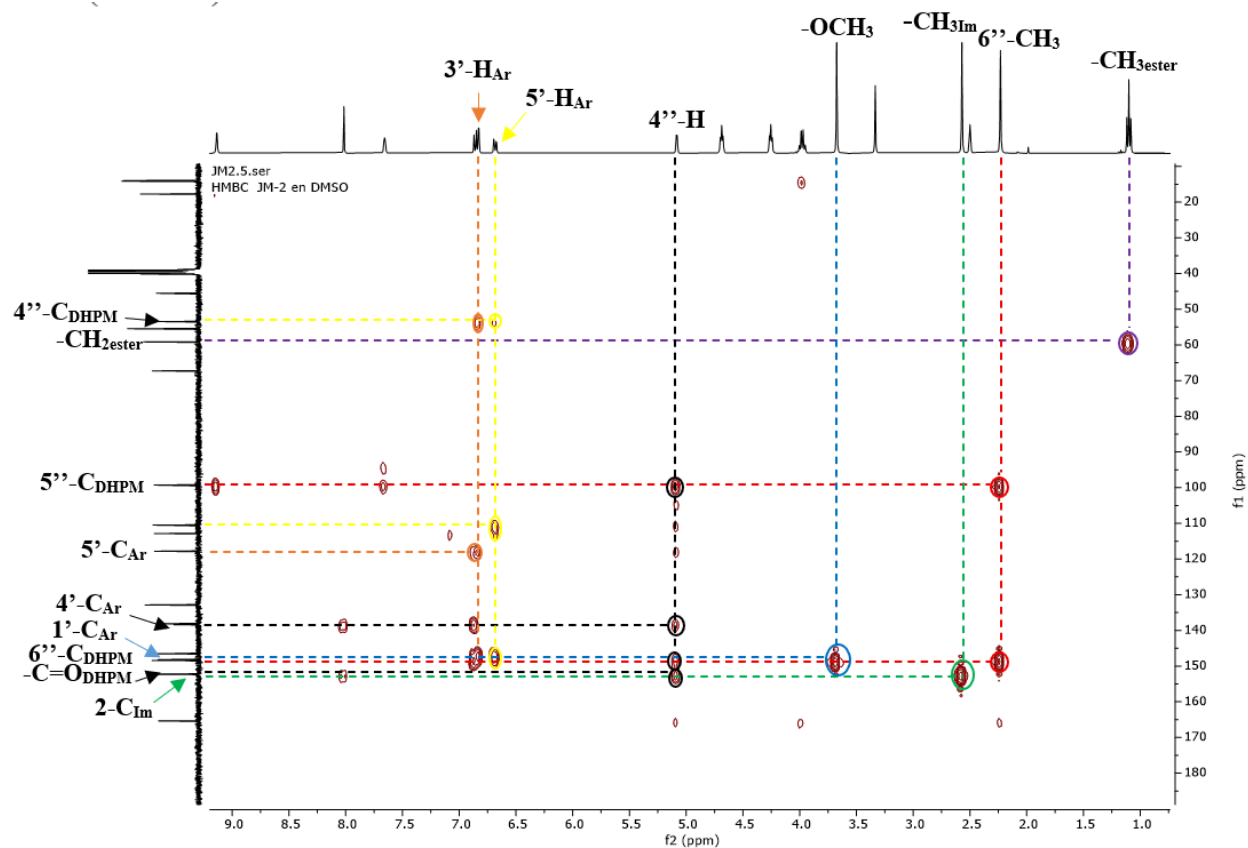
En este sentido, el protón 4''-H acopla con el protón 3''-NH a través de tres enlaces ($^3J_{\text{H-H}}$), mientras que el protón 3''-NH acopla con 4''-H y con el protón 1''-NH, a tres y cuatro enlaces, respectivamente. Finalmente, el protón 1''-NH acopla con el protón 3''-NH a cuatro enlaces de distancia ($^4J_{\text{H-H}}$), lo cual se correlaciona con la intensidad de la señal observada en el espectro COSY.

En cuanto al espectro de ^{13}C RMN del híbrido MTZ-DHPM **12** (ver Figura 22), se observa la señal característica del carbono del grupo éster (C=O) en 165.4 ppm, así como la señal del carbono perteneciente al anillo dihidropirimidínico (C=O_{DHPM}) en 152.2 ppm. De igual

forma, se identifican las señales correspondientes a los carbonos 2-C del anillo imidazólico y 6''-C del anillo DHPM, que resuenan a 152.3 y 148.4 ppm, respectivamente. Los carbonos aromáticos del anillo arilo sustituido (1'-C, 2'-C y 4'-C) se registran en el rango de 148.2–138.1 ppm, mientras que los carbonos 5'-C, 6'-C y 3'-C aparecen entre 117.8–110.5 ppm. Por otro lado, las señales de los carbonos del sistema imidazólico 4-C y 5-C se localizan a 132.9 y 138.4 ppm, respectivamente.

En cuanto al fragmento dihidropirimidínico, el carbono 5''-C se observa a 99.3 ppm y el 4''-C a 53.4 ppm, en concordancia con los valores típicos reportados para derivados tipo DHPM. Las señales correspondientes a los carbonos alifáticos del híbrido se registran a 67.3 ppm ($-\text{O}-\text{CH}_2-$), 59.2 ppm ($-\text{CH}_2\text{éster}$), 55.5 ppm ($-\text{OCH}_3$), y 45.5 ppm ($\text{N}-\text{CH}_2-$). Finalmente, los carbonos metílicos terminales aparecen a 17.7 ppm ($6''-\text{CH}_3$), 14.1 ppm ($-\text{CH}_3\text{Im}$) y 14.0 ppm ($-\text{CH}_3\text{éster}$), completando el conjunto de desplazamientos químicos que confirman la formación del híbrido MTZ–DHPM **12**.

Figura 23 Espectro HMBC y sus principales correlaciones C-H a dos y tres enlaces para el híbrido 12.



La asignación inequívoca de las señales de todos los carbonos que conforman el esqueleto del híbrido se corroboró mediante el análisis detallado del espectro de correlación heteronuclear HMBC del híbrido MTZ-DHPM 12, lo cual permitió establecer las conectividades entre los núcleos del fragmento metronidazol y el anillo de la dihidropirimidinona (DHPM). A manera de ejemplo, en la Figura 24 se destacan las principales correlaciones a dos y tres enlaces ($^2J_{C-H}$ y $^3J_{C-H}$). Con la línea morada se resalta el pico cruzado formado por la señal del protón del grupo $-CH_{3ester}$, que acopla a dos enlaces ($^2J_{C-H}$) con la señal del carbono a 59.2 ppm correspondiente al $-CH_{2ester}$. La línea roja indica la correlación del protón $6''-CH_3$ con las señales

de los carbonos a 99.3 ppm ($5''\text{-C}_{\text{DHPM}}$, ${}^3J_{\text{C-H}}$) y a 148.4 ppm ($6''\text{-C}_{\text{DHPM}}$, ${}^2J_{\text{C-H}}$). De manera análoga, la línea verde muestra la correlación a dos enlaces del protón $\text{-CH}_{3\text{Im}}$ con el carbono 2-C_{Im} a 152.4 ppm, confirmando la estructura del núcleo imidazólico. Por su parte, la línea azul evidencia el acoplamiento a tres enlaces entre el protón del grupo -OCH_3 y el carbono aromático $1'\text{-C}_{\text{Ar}}$ (148.2 ppm).

Asimismo, con la línea negra se destacan los picos cruzados correspondientes al protón $4''\text{-H}$ del anillo DHPM, el cual se correlaciona a dos enlaces (${}^2J_{\text{C-H}}$) con el carbono $5''\text{-C}$ (99.3 ppm) y el carbono $4'\text{-C}_{\text{Ar}}$ (138.1 ppm), y a tres enlaces (${}^3J_{\text{C-H}}$) con los carbonos $6''\text{-C}_{\text{DHPM}}$ (148.4 ppm) y el carbono carbonílico del anillo DHPM $\text{-C=O}_{\text{DHPM}}$ (152.2 ppm). Por otro lado, la línea amarilla resalta los picos cruzados formados por la correlación del protón aromático $5'\text{-H}_{\text{Ar}}$ con la señal del carbono $4''\text{-C}_{\text{DHPM}}$ (53.4 ppm), así como las correlaciones a tres enlaces (${}^3J_{\text{C-H}}$) con los carbonos $1'\text{-C}_{\text{Ar}}$ (148.2 ppm) y $3'\text{-C}_{\text{Ar}}$ (110.5 ppm). Finalmente, la línea naranja evidencia la correlación heteronuclear del protón $3'\text{-H}_{\text{Ar}}$ con el carbono $4''\text{-C}_{\text{DHPM}}$ (53.4 ppm) y con el carbono $5'\text{-C}_{\text{Ar}}$ (117.8 ppm), ambas a tres enlaces (${}^3J_{\text{C-H}}$). Estas correlaciones permiten confirmar la conectividad entre los fragmentos aromático e imidazólico con el sistema DHPM, validando la estructura propuesta para el híbrido MTZ–DHPM **12**. Las estructuras de otros híbridos MTZ–DHPM **13-15** se confirmaron análogicamente (Apéndices E-J).

6. Conclusiones

Se logró establecer una ruta sintética eficiente para la obtención de los híbridos derivados del metronidazol mediante un enfoque racional que comprende tres etapas principales. En primer lugar, se desarrolló la síntesis del tosilato de metronidazol, que actuó como un intermediario reactivo más favorable para promover la posterior *O*-alquilación, vía sustitución nucleofílica, en medio polar aprótico, optimizando así el acoplamiento con los núcleos fenólicos de la vainillina e isovainillina.

A partir de este tosil intermediario, se obtuvieron exitosamente los aldehídos híbridos **9** y **11**, en los cuales el fragmento del metronidazol se enlazó covalentemente con los núcleos aromáticos de vainillina e isovainillina, respectivamente. Estos compuestos se constituyeron en los precursores clave para la reacción multicomponente de Biginelli, en la cual se condensaron con urea y tiourea, dando lugar a una serie de cuatro híbridos finales **12-15** con potencial farmacológico.

El procedimiento experimental realmente condujo al producto esperado, como se corroboró mediante el análisis espectroscópico (IR, RMN ¹H, ¹³C, COSY y HMBC), confirmando la conectividad entre los fragmentos heterocíclicos y aromáticos, así como la adecuada formación de los sistemas dihidropirimidínicos. De esta manera, se estableció una ruta sintética eficiente y orientada a los principios de la química verde al usar el ácido cítrico como catalizador de la reacción de Biginelli.

La metodología desarrollada demuestra la viabilidad de emplear el metronidazol como unidad farmacofórica versátil (viabilidad de esta estrategia de hibridación molecular), capaz de

integrarse a distintos esqueletos bioactivos a través de estrategias de condensación multicomponente.

Aunque no se realizaron ensayos biológicos en esta etapa del proyecto, los híbridos obtenidos representan candidatos promisorios para futuros estudios orientados a evaluar su actividad biológica, en particular su potencial como agentes antiparasitarios o anticancerígenos.

Referencias Bibliográficas

- Alvarez-Builla, J., Vaquero, J. J., & Barluenga, J. (2011). Modern heterocyclic chemistry. WileyVCH Verlag & Co. Weinheim, Germany, p. 814-815.
- Ang, C. W., Jarrad, A. M., Cooper, M. A., & Blaskovich, M. A. (2017). Nitroimidazoles: Molecular fireworks that combat a broad spectrum of infectious diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(18), 7636–7657. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00143>
- Ang, C. W., Tan, L., Sykes, M. L., AbuGharbiyeh, N., Debnath, A., Reid, J. C., ... Blaskovich, M. A. T. (2020). Antitubercular and Antiparasitic 2-Nitroimidazopyrazinones with Improved Potency and Solubility. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(24), 15073-16042. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01372
- Ansari, M. F., Inam, A., Ahmad, K., Fatima, S., Agarwal, S. M., & Azam, A. (2020). Synthesis of metronidazole based thiazolidinone analogs as promising antiamebic agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 30(23), 127549. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127549>
- Apt, B. W. (2014). Infecciones por parásitos más frecuentes y su manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(3), 485-528. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70065-3](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70065-3)
- Arora, P., Arora, V., Lamba, H. S., Wadhwa, D. (2012). Importance of heterocyclic chemistry: A review. *Inter. J. Pharma Sc. Res.* 3, 2947-2954. [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3\(9\).2947-54](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.3(9).2947-54)
- Avula, S. K., Raza Shah, S., Al-Hosni, K., U Anwar, M., Csuk, R., Das, B., & Al-Harrasi, A. (2021). Synthesis and antimicrobial activity of 1*H*-1,2,3-triazole and carboxylate

- analogues of metronidazole. *Beilstein journal of organic chemistry*, 17, 2377–2384.
<https://doi.org/10.3762/bjoc.17.154>.
- Banerjee, B., Han, H., & Bhowmik, P. K. (2024). Versatile Use of Para-Toluenesulfonic Acid in Organic Synthesis. A Review. Preprints.
<https://doi.org/10.20944/preprints202404.1337.v1>
- Pouramiri, B., Fayazi, R., Tavakolinejad Kermani, E. (2018). Facile and Rapid Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-one Derivatives Using [Et₃NH][HSO₄] as Environmentally Benign and Green Catalyst. *Irinian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 37(1), 159-167. doi: 10.30492/IJCCE.2018.26367
- Belkhir, L. (2019). Big pharma emits more greenhouse gases than the automotive industry. THE CONVERSATION. Recuperado el 06 de junio del 2023 de <https://theconversation.com/bigpharma-emits-more-greenhouse-gases-than-the-automotive-industry-115285>.
- Bendesky, A., Menéndez, D. (2001). Metronidazol: una visión integral. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 44(6), 255-259.
- Bhatnagar, A., Sharma, P. K., & Kumar, N. (2011). A Review on “Imidazoles”: Their Chemistry and Pharmacological Potentials. *Int. J. Pharmtech Res.* 3(1), 268-282.
- Bhuyan, D., Saikia, M., & Saikia, L. (2018). ZnO nanoparticles embedded in SBA-15 as an efficient heterogeneous catalyst for the synthesis of dihydropyrimidinones via Biginelli condensation reaction. *Microporous and Mesoporous Materials*, 256, 39–48. doi: 10.1016/j.micromeso.2017.06.052
- Bkhaitan, M. M., Alarjah, M., Mirza, A. Z., Abdalla, A. N., El-Said, H. M., & Faidah, H. S. (2018). Preparation and biological evaluation of metronidazole derivatives with

- monoterpenes and eugenol. *Chemical Biology & Drug Design*. 92(6), 1954-1962. doi: 10.1111/cbdd.13366
- Blasco, M. A., Thumann, S., Wittmann, J., Giannis, A., & Gröger, H. (2010). Enantioselective biocatalytic synthesis of (S)-monastrol. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(15), 4679–4682. doi: 10.1016/j.bmcl.2010.05.063
- Bose, D. S., & Idrees, M. (2007). An Efficient and High Yielding Protocol for the Synthesis of Substituted Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones and Spiro-Fused Heterocycles by Involving Tandem Reactions. *ChemInform*, 38(24). doi: 10.1002/chin.200724129
- Bose, D. S., Chary, M. V., & Mereyala, H. B. (2006). Water-Tolerant and Reusable Catalyst for the One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones under Solvent-Free Conditions. *ChemInform*, 37(42). doi: 10.1002/chin.200642151
- Bose, Subhas & Madapa, Sudharshan & Chavhan, Sanjay. (2005). New protocol for Biginelli reaction - A practical synthesis of Monastrol. *Arkivoc*. (iii) 228-236. <https://www.arkat-usa.org/get-file/19242/>
- Neto, B. A., De Fernandes, T. A., & Correia, M. V. (2018). Chemistry and biology of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one (or thione) derivatives obtained by the biginelli multicomponent reaction. *Targets Heterocycl. Syst*, 22, 356-376. doi: <http://dx.medra.org/10.17374/targets.2019.22.356>
- Bryzgalov, A. O., Dolgikh, M. P., Sorokina, I. V., Tolstikova, T. G., Sedova, V. F., & Shkurko, O. P. (2006). Antiarrhythmic activity of 4,6-di(het)aryl-5-nitro-3,4-dihydropyrimidin-(1*H*)-2-ones and its effects on arterial pressure in rats. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(5), 1418–1420. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.11.043

- Busatti, H. G. N. O., Alves, R. J., Santana-Anjos, K. G., Gil, F. F., Cury, M. C., Vannier-Santos, M. A., & Gomes, M. A. (2013). Effects of metronidazole analogues on *Giardia Lamblia*: Experimental infection and Cell Organization. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 75(2), 160–164. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.001>
- Donthulachitti, C., Kothakapu, S. R., Shekunti, R. K., & Neella, C. K. (2017). [DMAPT_s]⁺Cl⁻: A Promising Versatile Regioselective Tosyl Transfer Reagent. *ChemistrySelect*, 2(19), 5321-5328. <https://doi.org/10.1002/slct.201700675>
- Carvalho, R. B., & Joshi, S. V. (2019). Solvent and catalyst free synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones by twin screw extrusion. *Green Chemistry*, 21(8), 1921–1924. doi: 10.1039/c9gc00036d
- Chacon, M. O., Fonseca, T. H. S., Oliveira, S. B. V., Alacoque, M. A., Franco, L. L., Tagliati, C. A., ... Gomes, M. A. (2018). Chlorinated metronidazole as a promising alternative for treating trichomoniasis. *Parasitology Research*, 117(5), 1333–1340. doi: 10.1007/s00436-018-5813-y
- Chandra, J., Chaudhuri, R., Manne, S. R., Mondal, S., & Mandal, B. (2017). Direct Synthesis of Sulphonates of Alcohol, Oxyma-O-sulphonates and Oxime-O-sulphonates under Microwave Irradiation. *ChemistrySelect*, 2(27), 8471-8477. <https://doi.org/10.1002/slct.201701554>
- Dhonthulachitty, C., Kothakapu, S. R., & Neella, C. K. (2016). An efficient practical tosylation of phenols, amines, and alcohols employing mild reagent [DMAPT_s]⁺Cl⁻. *Tetrahedron Letters*, 57 (41), 4620-4623. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.09.010>

- Chopda, L., & Dave, P. N. (2020). 12-Tungstosilicic Acid $H_4[W_{12}SiO_{40}]$ Over Natural Bentonite as a Heterogeneous Catalyst for the Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-Ones. *ChemistrySelect*, 5(8), 2395–2400. doi: 10.1002/slct.201904962
- Clark, J. H., Macquarrie, D. J., & Sherwood, J. (2013). The Combined Role of Catalysis and Solvent Effects on the Biginelli Reaction: Improving Efficiency and Sustainability. *Chemistry - A European Journal*, 19(16), 5174–5182. doi: 10.1002/chem.201204396
- Clayton & Ramsden. (2005). N-Vinyl-Nitroimidazole Cycloadditions: Potential Routes to Nucleoside Analogues. *Synthesis*, 2005(16), 2695–2700. doi: 10.1055/s-2005-872083
- Costanzo, P., Nardi, M., & Oliverio, M. (2020). Similarity and Competition between Biginelli and Hantzsch Reactions: an Opportunity for Modern Medicinal Chemistry. *European Journal of Organic Chemistry*. 2020(26), 3954-3964. doi: 10.1002/ejoc.201901923
- Crespo, A., El Maatougui, A., Biagini, P., Azuaje, J., Coelho, A., Brea, J., ... Sotelo, E. (2013). Discovery of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones As a Novel Class of Potent and Selective A2B Adenosine Receptor Antagonists. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 4(11), 1031–1036. doi: 10.1021/ml400185v
- Dallinger, D., & Kappe, C. O. (2007). Rapid preparation of the mitotic kinesin Eg5 inhibitor monastrol using controlled microwave-assisted synthesis. *Nature Protocols*, 2(2), 317–321. doi: 10.1038/nprot.2006.436
- Debesa García, F., Fernández Argüelles, R., Pérez Peña, J. (2004). La caducidad de los medicamentos: justificación de una duda. *Revista Cubana de Farmacia*, 38(3), 1-1.
- DeBonis, S., Simorre, J.-P., Crevel, I., Lebeau, L., Skoufias, D. A., Blangy, A., ... Kozielski, F. (2003). Interaction of the Mitotic Inhibitor Monastrol with Human Kinesin Eg5†. *Biochemistry*, 42(2), 338–349. doi: 10.1021/bi026716j

- Dhumaskar, K. L., Meena, S. N., Ghadi, S. C., & Tilve, S. G. (2014). Graphite catalyzed solvent free synthesis of dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones and their antidiabetic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(13), 2897–2899. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.04.099
- Duan, L., Wang, T.-Q., Bian, W., Liu, W., Sun, Y., & Yang, B.-S. (2015). Centrin: Another target of monastrol, an inhibitor of mitotic spindle. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 137, 1086–1091. doi: 10.1016/j.saa.2014.08.050
- Edwards D. I. (1993). Nitroimidazole drugs--action and resistance mechanisms. II. Mechanisms of resistance. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 31(2), 201–210. <https://doi.org/10.1093/jac/31.2.201>
- Faghih-Mirzaei, E., Sabouri, S., Zeidabadinejad, L., AbdolahRamazani, S., Abaszadeh, M., Khodadadi, A., ... Pirhadi, S. (2018). Metronidazole Aryloxy, Carboxy and Azole Derivatives: Synthesis, Anti-tumor Activity, QSAR, Molecular Docking and Dynamics Studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 27(2), 305-314. doi: 10.1016/j.bmc.2018.12.003
- Fan, Y.-L., Jin, X.-H., Huang, Z.-P., Yu, H.-F., Zeng, Z.-G., Gao, T., & Feng, L.-S. (2018). Recent advances of imidazole-containing derivatives as anti-tubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 150, 347–365. doi:10.1016/j.ejmech.2018.03.016
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778-789.

- Godoi, M. N., Costenaro, H. S., Kramer, E., Machado, P. S., D'Oca, M. G. M., & Russowsky, D. (2005). Synthesis of monastrol and of new Biginelli compounds promoted by $\text{In}(\text{OTf})_3$. *Quimica Nova*, 28(6), 1010-1013. https://inis.iaea.org/search/search.aspx?orig_q=RN:38093409
- Gonçalves-Santos, E., Caldas, I. S., Fernandes, V. Â., Franco, L. L., Pelozo, M. F., Feltrim, F., Maciel, J. S., Machado, J. V. C., Gonçalves, R. V., & Novaes, R. D. (2023). Pharmacological potential of new metronidazole/eugenol/dihydroeugenol hybrids against *Trypanosoma cruzi* in vitro and in vivo. *International immunopharmacology*, 121, 110416. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110416>
- Gündüz, M. G., Dengiz, C., Denzinger, K., Huang, S., Lee, J. T., Nafie, J. W., Armstrong, D. W., Wolber, G., & Zamponi, G. W. (2025). Biginelli dihydropyrimidines and their acetylated derivatives as L-/T-type calcium channel blockers: Synthesis, enantioseparation, and molecular modeling studies. *Archiv der Pharmazie*, 358(3), e2400584. <https://doi.org/10.1002/ardp.202400584>
- Gupta, P., Gupta, J. K. (2015). Synthesis of bioactive imidazoles: A review. *Chemical Sciences Journal*, 6(2), 91. doi: 10.4172/2150-3494.100091
- Hamlin, M. Swart, F. M. Bickelhaupt. (2018). Nucleophilic Substitution ($\text{S}_{\text{N}}2$): Dependence on Nucleophile, Leaving Group, Central Atom, Substituents, and Solvent. *ChemPhysChem*, 19, 1315.
- Izquierdo, N. (2022). En 2019 murieron 1,2 millones de personas por resistencia a los antibióticos. *Gaceta Médica*. Recuperado el 06 de Junio del 2023 de <https://gacetamedica.com/investigacion/2019-personas-resistencia-antibioticos-vih-malaria>

- Jampilek, J. (2019). Heterocycles in Medicinal Chemistry. *Molecules*, 24(21), 3839. <https://doi.org/10.3390/molecules24213839>
- Jia, H., Li, Q., Bayaguud, A. et al. (2017). Tosylation of alcohols: an effective strategy for the functional group transformation of organic derivatives of polyoxometalates. *Scientific Reports*, 7(1), 12523. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12633-8>
- Joule, J. A., & Mills, K. (2009). *Heterocyclic Chemistry* (5th Ed.). Wiley, United Kingdom, p. 461-462.
- Jubeen, F., Iqbal, S. Z., Shafiq, N., Khan, M., Parveen, S., Iqbal, M., Nazir, A. (2018). Eco-friendly synthesis of pyrimidines and its derivatives: A review on broad spectrum bioactive moiety with huge therapeutic profile. *Synthetic Communications*, 48(6), 601-625. <https://doi.org/10.1080/00397911.2017.1408840>
- Kappe C. O. (2000). Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog. *Accounts of chemical research*, 33(12), 879–888. <https://doi.org/10.1021/ar000048h>
- Kappe, C. O., Shishkin, O. V., Uray, G., & Verdino, P. (2000). X-Ray Structure, Conformational Analysis, Enantioseparation, and Determination of Absolute Configuration of the Mitotic Kinesin Eg5 Inhibitor Monastrol. *Tetrahedron*, 56(13), 1859–1862. doi: 10.1016/s0040-4020(00)00116-2
- Kaur, R., Chaudhary, S., Kumar, K., Gupta, M. K., & Rawal, R. K. (2017). Recent synthetic and medicinal perspectives of dihydropyrimidinones: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 132, 108–134. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.03.025
- Kim, J., Ok, T., Park, C., So, W., Jo, M., Kim, Y., ... No, Z. (2012). A novel 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one: HIV-1 replication inhibitors with improved metabolic

- stability. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22(7), 2522–2526. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.01.133
- Kong, R., Han, S.-B., Wei, J.-Y., Peng, X.-C., Xie, Z.-B., Gong, S.-S., & Sun, Q. (2019). Highly Efficient Synthesis of Substituted 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones (DHPMs) Catalyzed by Hf(OTf)₄: Mechanistic Insights into Reaction Pathways under Metal Lewis Acid Catalysis and Solvent-Free Conditions. *Molecules*, 24(2), 364. doi: 10.3390/molecules24020364
- Kulkarni, M. G., Chavhan, S. W., Shinde, M. P., Gaikwad, D. D., Borhade, A. S., Dhondge, A. P., ... Birhade, D. R. (2009). Zeolite catalyzed solvent-free one-pot synthesis of dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones – A practical synthesis of monastrol. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 5(1), 4. doi:10.3762/bjoc.5.4
- Lacotte, P., Puente, C., & Ambroise, Y. (2012). Synthesis and Evaluation of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones as Sodium Iodide Symporter Inhibitors. *ChemMedChem*, 8(1), 104–111. doi: 10.1002/cmdc.201200417
- Leitsch, D., Müller, J., & Müller, N. (2016). Evaluation of *Giardia lamblia* thioredoxin reductase as drug activating enzyme and as drug target. *International journal for parasitology. Drugs and drug resistance*, 6(3), 148–153. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2016.07.003>
- Li, Z.-Z., Reddy Tangadanchu, V. K., Battini, N., Yadav Bheemanaboina, R. R., Zang, Z.-L., Zhang, S.-L., & Zhou, C.-H. (2019). Indole-nitroimidazole conjugates as efficient manipulators to decrease the genes expression of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 179, 723-735. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.06.093

- Lian, P.-B., Guo, X.-J., Wang, J.-L., Chen, L.-Z., & Shen, F.-F. (2018). Nucleophilic substitution reactions of 1-methyl-4,5-dinitroimidazole with aqueous ammonia or sodium azide. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 54(11), 1045-1049. doi: 10.1007/s10593-018-2389-5.
- Liu, Y., Liu, J., Zhang, R., Guo, Y., Wang, H., Meng, Q., ... Liu, Z. (2019). Synthesis, Characterization, and Anticancer Activities Evaluation of Compounds Derived from 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-one. *Molecules*, 24(5), 891. doi:10.3390/molecules24050891
- Maeda K, Osato T, Umezawa H. (1953). A new antibiotic, azomycin. *J. Antibiot.* 6: 182.
- Mahfoudh, M., Abderrahim, R., Leclerc, E., Campagne, J. M. (2017). Recent approaches to the synthesis of pyrimidine derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, 2017(20), 2856-2865. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700008>
- Mahmoud Abd El Aleem Ali El-Remaily and Omar M. (2020) Elhady Green Bio-organic and Recoverable Catalyst Taurine (2-aminoethanesulfonic acid) for Synthesis of Bio-active Compounds 3,4-Dihydropyrimidin Derivatives in Aqueous Medium. *ChemistrySelect* 5(39), 12098-12102. Doi:10.1002/slct.202002575
- Maliga, Z., Kapoor, T. M., & Mitchison, T. J. (2002). Evidence that Monastrol Is an Allosteric Inhibitor of the Mitotic Kinesin Eg5. *Chemistry & Biology*, 9(9), 989–996. doi: 10.1016/s1074-5521(02)00212-0
- Maliga, Z., Xing, J., Cheung, H., Juszczak, L. J., Friedman, J. M., & Rosenfeld, S. S. (2006). A Pathway of Structural Changes Produced by Monastrol Binding to Eg5. *Journal of Biological Chemistry*, 281(12), 7977–7982. doi: 10.1074/jbc.m511955200

- Manisha N. Trivedi, S.Y.Gabhe, Urmila D. Vachhani, Rima Brijesh Patel, Charmi P. Shah. (2011). Synthesis of some 2-methyl-5-nitroimidazole derivatives as potential antimicrobial agentes. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(1), 313-319.
- Manos-Turvey, A., Al-Ashtal, H. A., Needham, P. G., Hartline, C. B., Prichard, M. N., Wipf, P., & Brodsky, J. L. (2016). Dihydropyrimidinones and -thiones with improved activity against human polyomavirus family members. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26(20), 5087–5091. doi: 10.1016/j.bmcl.2016.08.080
- Leonardi, M., Villacampa, M., & Menéndez, J. C. (2018). Multicomponent mechanochemical synthesis. *Chem. Sci.*, 2018, 9(8), 2042-2064. Doi: 10.1039/c7sc05370c
- Marques, L. A., Semprebon, S. C., Niwa, A. M., D'Epiro, G. F. R., Sartori, D., de Fátima, Â., ... Mantovani, M. S. (2016). Antiproliferative activity of monastrol in human adenocarcinoma (MCF-7) and non-tumor (HB4a) breast cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 389(12), 1279–1288. doi: 10.1007/s00210-016-1292-9
- Mayer, T. U., Kapoor, T. M., Haggarty, S. J., King, R. W., Schreiber, S. L., Mitchison, T. J. (1999). Small molecule inhibitor of mitotic spindle bipolarity identified in a phenotype-based screen. *Science*, 286(5441), 971-974.
- Kidwai, M., Kukreja, S., Rastogi, S., & Singhal, K. (2007). Microwave Accelerated Multicomponent Synthesis for a Novel Scaffold of Monastrol Analogues. *Letters in Organic Chemistry*, 4(5), 357–361. doi: 10.2174/157017807781212085
- Merugu, R., Garimella, S., Balla, D., Sambaru, K. (2015). Synthesis and Biological Activities of Pyrimidines: A Review. *Synthesis*, 8(6), 88-93.
- Mohamadpour, F. (2018). Development of an environment-friendly and solvent-free synthetic route for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones/thiones by $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

- as an efficient catalyst. *Makara Journal of Science*. 22(3), 142-148.
<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:260652766>
- Mohamadpour, F. (2020). An eco-safe and solvent-free approach for clean and one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one/thione derivatives using $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ as an environmentally friendly, ready and efficient catalyst. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* (2020), 59B(7), 1030-1038
- Mohamadpour, F., & Lashkari, M. (2018). Three-component reaction of β -keto esters, aromatic aldehydes and urea/thiourea promoted by caffeine: A green and natural, biodegradable catalyst for eco-safe Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-ones/tiones derivatives under solvent-free conditions. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 83(6), 673–684. <https://doi.org/10.2298/JSC170712041M>
- Mohamadpour, F., & Researchers, Y. (2019). Salicylic Acid as a Bio-Based, Natural and Versatile Catalyst for Green, Solvent-Free and One-Pot Biginelli Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one/thione Derivatives. *Chemistry & Chemical Technology*. 13, 136. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:155981680>
- Mohamadpour, Farzaneh, Lashkari, Mojtaba, Maghsoodlou, Malek Taher, & Heydari, Reza. (2018). Phthalic acid: a green, biodegradable and environmentally benign nature di-functional brønsted acid catalyst for the one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one derivatives and substituted dihydro-2-oxypyrroles. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 63(1), 3811-3818. <https://dx.doi.org/10.4067/s0717-97072018000103811>

- Mohammed, M., & Haj, N. (2023). Synthesis and Pharmacological Characterization of Metronidazole-Oxadiazole Derivatives. *Iranian journal of medical sciences*, 48(2), 167–175. <https://doi.org/10.30476/IJMS.2022.95534.2691>
- Mohana Roopan, S., Sompalle, R. (2016). Synthetic chemistry of pyrimidines and fused pyrimidines: a review. *Synthetic Communications*, 46(8), 645-672.
- Mukhopadhyay, C., Datta, A., & Banik, B. K. (2007). Microwave-induced perchloric acid catalyzed novel solvent-free synthesis of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidonesviabiginelli condensation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 44(4), 979–981. doi: 10.1002/jhet.5570440439
- Nakamura, S. (1955). Structure of azomycin, a new antibiotic. *Pharm. Bull.* 3(5), 379-383. <https://doi.org/10.1248/cpb1953.3.379>
- Negi, B., Poonan, P., Ansari, M. F., Kumar, D., Aggarwal, S., Singh, R., Azam, A., & Rawat, D. S. (2018). Synthesis, antiamebic activity and docking studies of metronidazole-triazole-styryl hybrids. *European journal of medicinal chemistry*, 150, 633–641. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.033>.
- Nematpour, M., Rezaee, E., Jahani, M., & Tabatabai, S. A. (2017). Highly regioselective, base-catalyzed, Biginelli-type reaction of aldehyde, phenylacetone and urea/thiourea kinetic vs. thermodynamic control. *Journal of Sulfur Chemistry*, 39(2), 151–163. doi:10.1080/17415993.2017.140233
- Nepali, K., Lee, H.-Y., & Liou, J.-P. (2018). Nitro Group Containing Drugs. *Journal of Medicinal Chemistry*. 62(6), 2851-2893. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00147

- Nogueira & Pliego. (2018). Theoretical study of the mechanism and regioselectivity of the alkylation reaction of the phenoxide ion in polar protic and aprotic solvents. *Computational & Theoretical Chemistry*. 1138, 117-122.
- Olaya, E. S., García, R. G., Torres, N. S., Ferro, D. C., Torres, S. (2006). Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos. *Vitae*, 13(2), 69-82.
- Oliverio, M., Costanzo, P., Nardi, M., Rivalta, I., Procopio, A. (2014). Facile ecofriendly synthesis of monastrol and its structural isomers via Biginelli reaction. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2(5), 1228-1233. <https://doi.org/10.1021/sc5000682>
- Patel, N., Pathan, S., & Soni, H. I. (2019). 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-One Analogues: Microwave irradiated Synthesis with Antimicrobial and Antituberculosis Study. *Current Microwave Chemistry*, 6(1), 61–70. doi: 10.2174/221333560666619072409
- Patel, O. P. S., Jesumoroti, O. J., Legoabe, L. J., & Beteck, R. M. (2020). Metronidazole-conjugates: A comprehensive review of recent developments towards synthesis and medicinal perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 112994. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112994
- Pattanayak, P., Saravanan, K. (2022). Synthesis and Biological Activity of Some Novel Metronidazole Derivatives Containing a 1,3,4-Thiadiazole Schiff Base Moiety. *Russ J Org Chem* 58, 99–105. <https://doi.org/10.1134/S1070428022010146>
- Pelozo, M. F., Lima, G. F. S., Cordeiro, C. F., Silva, L. S., Caldas, I. S., Carvalho, D. T., Lavorato, S. N., Hawkes, J. A., & Franco, L. L. (2021). Synthesis of New Hybrid Derivatives from Metronidazole and Eugenol Analogues as Trypanocidal Agents. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences: a publication of the Canadian Society for*

- Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques, 24, 421–434.
<https://doi.org/10.18433/jpps31839>
- Pulgarin, J., Salamanca, C., Garzón, J., Varela-M, R. (2020). Antitumor Activity In Vitro Provided by N-Alkyl-Nitroimidazole Compounds. The Open Medicinal Chemistry Journal. 14(1), 45-48. Doi: 10.2174/1874104502014010045
- Puripat, M., Ramozzi, R., Hatanaka, M., Parasuk, W., Parasuk, V., & Morokuma, K. (2015). The Biginelli Reaction Is a Urea-Catalyzed Organocatalytic Multicomponent Reaction. The Journal of Organic Chemistry, 80(14), 6959–6967. doi: 10.1021/acs.joc.5b00407
- Rani, N., Sharma, A., Kumar Gupta, G., Singh, R. (2013). Imidazoles as potential antifungal agents: A review. Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 13(11), 1626-1655.
- Rani, N., Sharma, A., Singh, R. (2013). Imidazoles as promising scaffolds for antibacterial activity: a review. Mini Reviews in Medicinal Chemistry, 13(12), 1812-1835.
- Rocha-Garduño, G., Hernández-Martínez, N. A., Colín-Lozano, B., Estrada-Soto, S., Hernández-Núñez, E., Prieto-Martínez, F. D., ... Navarrete-Vázquez, G. (2020). Metronidazole and Secnidazole Carbamates: Synthesis, Antiprotozoal Activity, and Molecular Dynamics Studies. Molecules, 25(4), 793. doi:10.3390/molecules25040793
- Russowsky, D., Canto, R. F. S., Sanches, S. A. A., D'Oca, M. G. M., de Fátima, Â., Pilli, R. A., ... de Carvalho, J. E. (2006). Synthesis and differential antiproliferative activity of Biginelli compounds against cancer cell lines: Monastrol, oxo-monastrol and oxygenated analogues. Bioorganic Chemistry, 34(4), 173–182. doi: 10.1016/j.bioorg.2006.04.003
- Safaei-Ghomi, J., Tavazo, M., & Mahdavinia, G. H. (2018). Ultrasound promoted one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones using dendrimer-attached

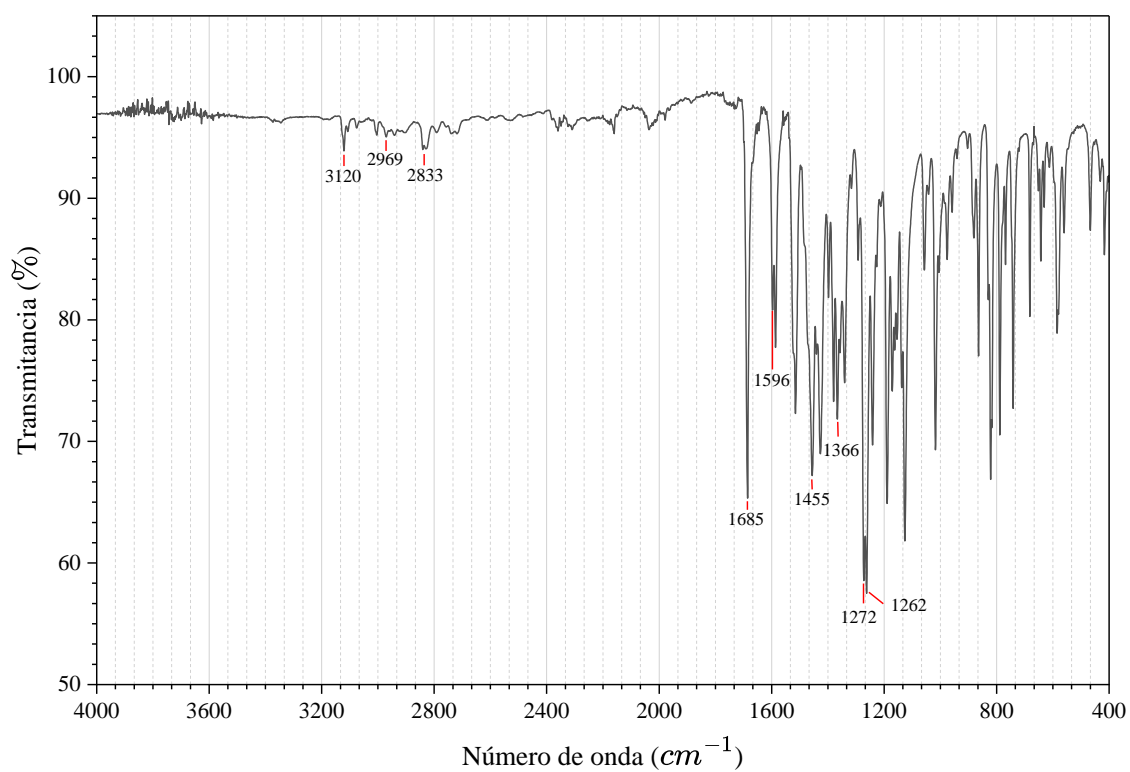
- phosphotungstic acid nanoparticles immobilized on nanosilica. *Ultrasonics sonochemistry*, 40(Pt A), 230–237. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2017.07.015>
- Deole, S. D., Dalvi, K. A., Garud, D. P. (2020). A Review on Synthetic Mechanisms and Biological Properties of Dihydropyrimidines Derivatives. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*. 18(2), 290-308. https://ijppr.humanjournals.com/wp-content/uploads/2020/06/19.Sagar-D.Deole-Kalyani-A.Dalvi-Dhanashri-P.Garud_.pdf
- Saini, M. S., Kumar, A., Dwivedi, J., Singh, R. (2013). A review: biological significances of heterocyclic compounds. *Inter. J. Pharma Sc. Res.* 4, 66-77. <https://www.ijpsr.info/docs/IJPSR13-04-03-005.pdf>
- Pal, S., Das, D., & Bhunia, S. (2024). p-Toluenesulfonic acid-promoted organic transformations for the generation of molecular complexity. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 22(8),1527-1579. <https://doi.org/10.1039/D3OB01766D>
- Viljoen, A., Kremer, L., & Kumar, V. (2015). A mini review of pyrimidine and fused pyrimidine marketed drugs. *Research in Pharmacy*, 2(4), 1-9.
- Shalini, Viljoen, A., Kremer, L., & Kumar, V. (2018). Alkylated/aminated nitroimidazoles and nitroimidazole-7-chloroquinoline conjugates: Synthesis and anti-mycobacterial evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28(8), 1309–1312. doi: 10.1016/j.bmcl.2018.03.021
- Sharma, V., Chitranshi, N., Agarwal, A. K. (2014). Significance and biological importance of pyrimidine in the microbial world. *International journal of medicinal chemistry*, 2014(1), 202784. <https://doi.org/10.1155/2014/202784>

- Shirvani, P., Fassihi, A., Saghale, L., Van Belle, S., Debyser, Z., & Christ, F. (2019). Synthesis, anti-HIV-1 and antiproliferative evaluation of novel 4-nitroimidazole derivatives combined with 5-hydroxy-4-pyridinone moiety. *Journal of Molecular Structure*, 1202, 127344. doi: 10.1016/j.molstruc.2019.127344
- Showalter H. D. (2020). Recent Progress in the Discovery and Development of 2-Nitroimidazooxazines and 6-Nitroimidazooxazoles to Treat Tuberculosis and Neglected Tropical Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(18), 4137. <https://doi.org/10.3390/molecules25184137>
- Simms-Cendan, J. S. (1996). Metronidazole. *Prim. Care Update Ob/Gyns*, 3(5), 153–156. [https://doi.org/10.1016/1068-607x\(96\)00016-9](https://doi.org/10.1016/1068-607x(96)00016-9).
- Soni, J., Sethiya, A., & Agarwal, S. (2022). Imidazole and its derivatives: Introduction and synthetic aspects. En: “Imidazole-Based Drug Discovery”, edited by Agarwal, S., Elsevier Inc., Amsterdam, Netherlands 1–34. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-85479-5.00003-4>
- Soumyanarayanan U, Bhat V. G, Kar S. S, Mathew J. A. (2012). Monastrol mimic Biginelli dihydropyrimidinone derivatives: synthesis, cytotoxicity screening against HepG2 and HeLa cell lines and molecular modeling study. *Organic Medicinal Chemistry Letters*. 2(1), 23. doi: 10.1186/2191-2858-2-23.
- Spitz, C., Mathias, F., Péchiné, S., Doan, T. H. D., Innocent, J., Pellissier, S., ... Vanelle, P. (2019). 2,4-Disubstituted 5-nitroimidazoles potent against *Clostridium difficile*. *ChemMedChem*.14(5), 561-569. doi: 10.1002/cmdc.201800784.

- Svetlík, J., Veizerová, L., & Kettmann, V. (2008). Biginelli-like reaction with dialkyl acetone-1,3-dicarboxylates: a remarkable case of steric control. *Tetrahedron Letters*, 49(21), 3520–3523. doi: 10.1016/j.tetlet.2008.03.136
- Kapoor, T. M., Mayer, T. U., Desai, A., Maddox, P., Salmon, E. D., Schreiber, S. L., & Mitchison, T. J. (1999). Investigating the inhibition of bipolar spindle formation by monastrol, a small molecule kinesin inhibitor, *Mol Biol Cell*, 10 128A-128^a.
- Tlahuext Aca, A., & García Alejandre, J. J. (2014). Síntesis de imidazoles e imidazolinas tetrasustituidos a partir de iminas aromáticas catalizadas por especies de Ni(0). (Trabajo de grado para optar al título de Maestro en Ciencias). Recuperado de <http://132.248.9.195/ptd2014/marzo/0709840/0709840.pdf>
- Tolomeu, H. V., & Fraga, C. A. M. (2023). Imidazole: Synthesis, Functionalization and Physicochemical Properties of a Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Molecules*, 28(2), 1- 27. <https://doi.org/10.3390/molecules28020838>
- Trauner, D., Impastato, A. C., Shemet, A. (2020). Discovery and Synthesis of Monastrol. *Synfacts*, 16(01), 0090. doi: 10.1055/s-0039-1691378
- Upadhyay, A., Chandrakar, P., Gupta, S., Parmar, N., Singh, S. K., Rashid, M., Kushwaha, P., Wahajuddin, M., Sashidhara, K. V., & Kar, S. (2019). Synthesis, Biological Evaluation, Structure-Activity Relationship, and Mechanism of Action Studies of Quinoline-Metronidazole Derivatives Against Experimental Visceral Leishmaniasis. *Journal of medicinal chemistry*, 62(11), 5655–5671. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00628>
- Vedekhina T.S., Chudinov M.V., Lukin A.Yu. (2023). Design and synthesis of 4-nitroimidazole derivatives with potential antitubercular activity. *Fine Chemical Technologies*. 18(3), 219-229. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-219-229>

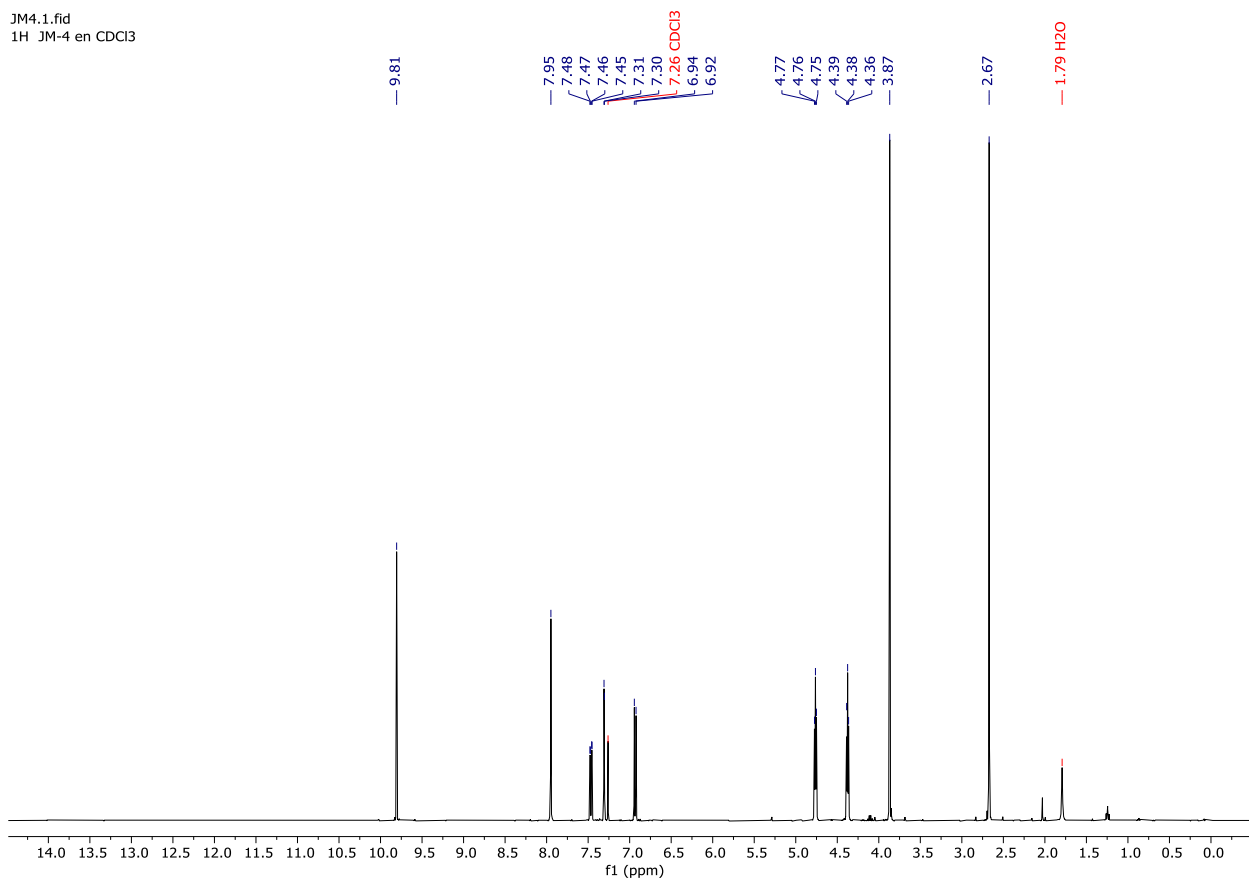
- Xu, F., Huang, D., Lin, X., & Wang, Y. (2012). Highly enantioselective Biginelli reaction catalyzed by SPINOL-phosphoric acids. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 10(22), 4467. doi: 10.1039/c2ob25663k
- Yasir K. Mahdi and Najwan Jubair. (2020). Design, synthesis and in vitro anti-microbial study of new metronidazole-amino ester prodrugs. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 9(11), 2152-2158. doi: 10.20959/wjpps202011-17743
- Yongho Kim, Christopher J. Cramer, and Donald G. Truhlar. (2009). Steric Effects and Solvent Effects on SN2 Reactions. *The Journal of Physical Chemistry A*, 113 (32), 9109-9114 doi: 10.1021/jp905429p
- Zanin, L. L., & Porto, A. L. M. (2020). HClO₄-Al₂O₃ as a Prominent Catalyst in the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones under Environmentally Friendly Solvent Conditions. *ChemistrySelect*, 5(28), 8604–8608. doi: 10.1002/slct.202001830
- Zheng, S., Jian, Y., Xu, S., Wu, Y., Sun, H., Zhang, G., ... Gao, Z. (2018). N-Donor ligand activation of titanocene for the Biginelli reaction via the imine mechanism. *RSC Advances*, 8(16), 8657–8661. doi: 10.1039/c8ra01208c
- Zorkun, İ. S., Saraç, S., Çelebi, S., & Erol, K. (2006). Synthesis of 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thione derivatives as potential calcium channel blockers. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14(24), 8582–8589. doi: 10.1016/j.bmc.2006.08.031
- Zwawiak, J.; Zaprutko, L. (2023). Synthesis and Predicted Activity of Some 4-Amine and 4-(α -Aminoacid) Derivatives of N-Expandedmetronidazole Analogues. *Compounds*, 3(1), 97–106. [https:// doi.org/10.3390/compounds3010009](https://doi.org/10.3390/compounds3010009).

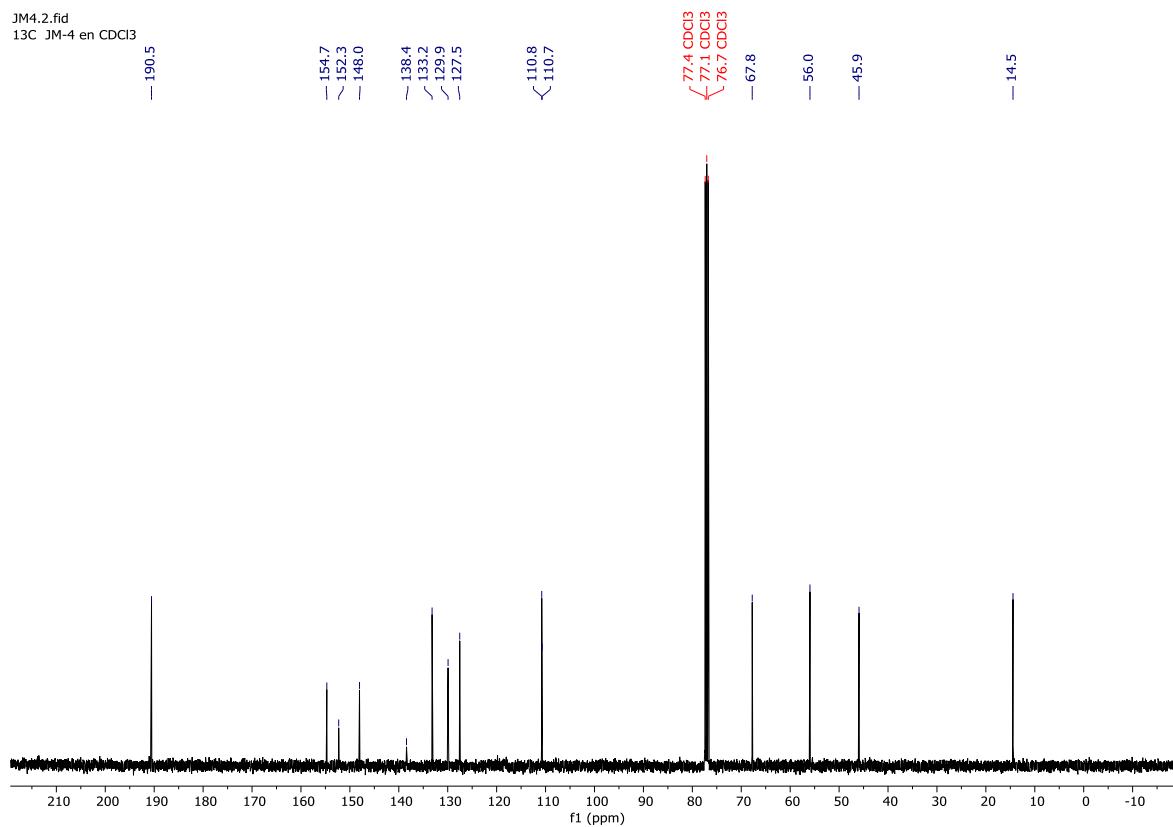
Apéndices

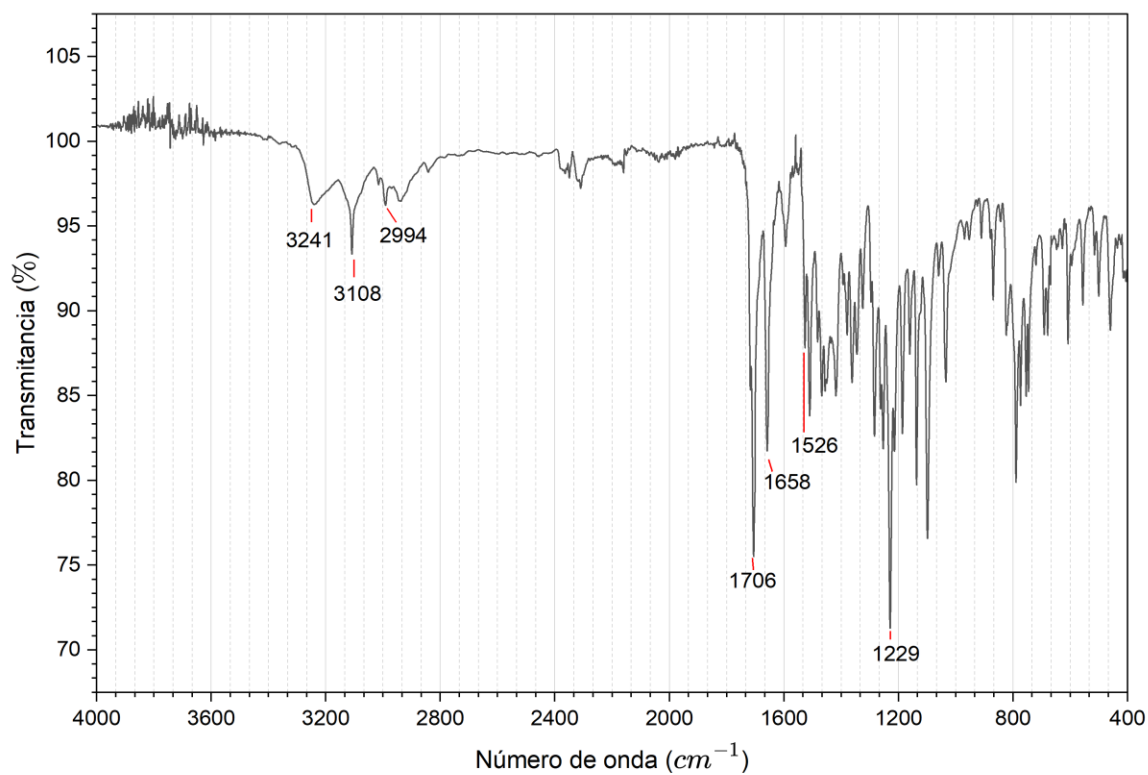
Apéndice A Espectro IR del derivado **11**

Apéndice B Espectro ^1H RMN del derivado 11

JM4.1.fid
1H JM-4 en CDCl₃

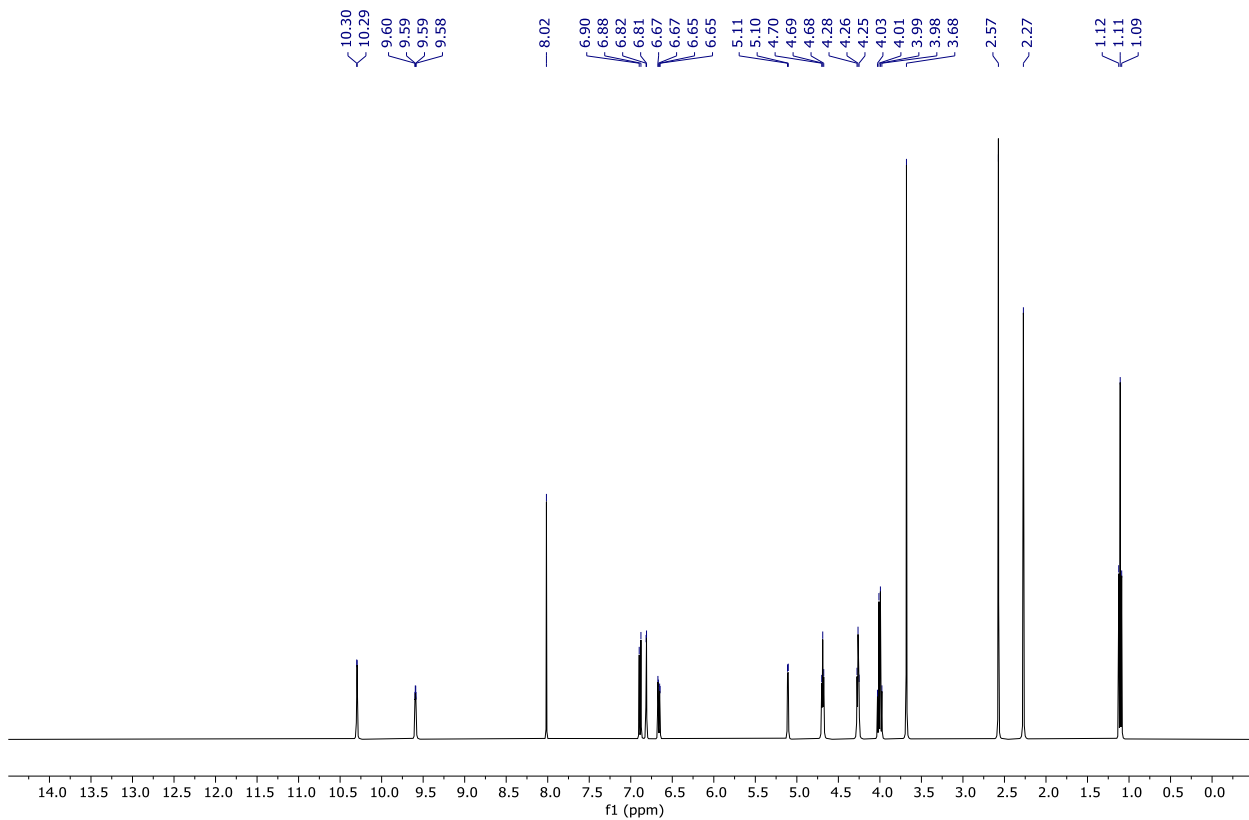


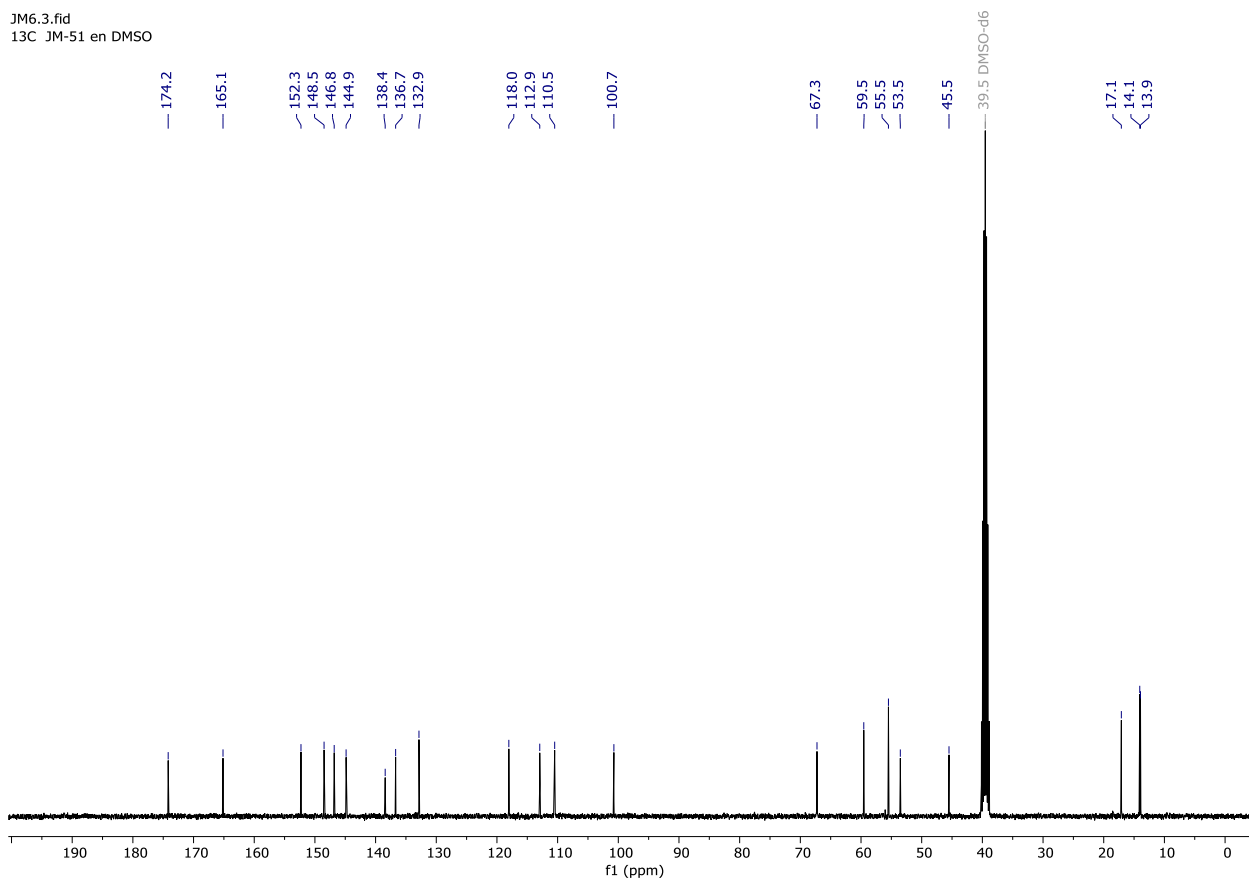
Apéndice C Espectro ^{13}C RMN del derivado **11**Apéndice D Espectro IR del híbrido **12**

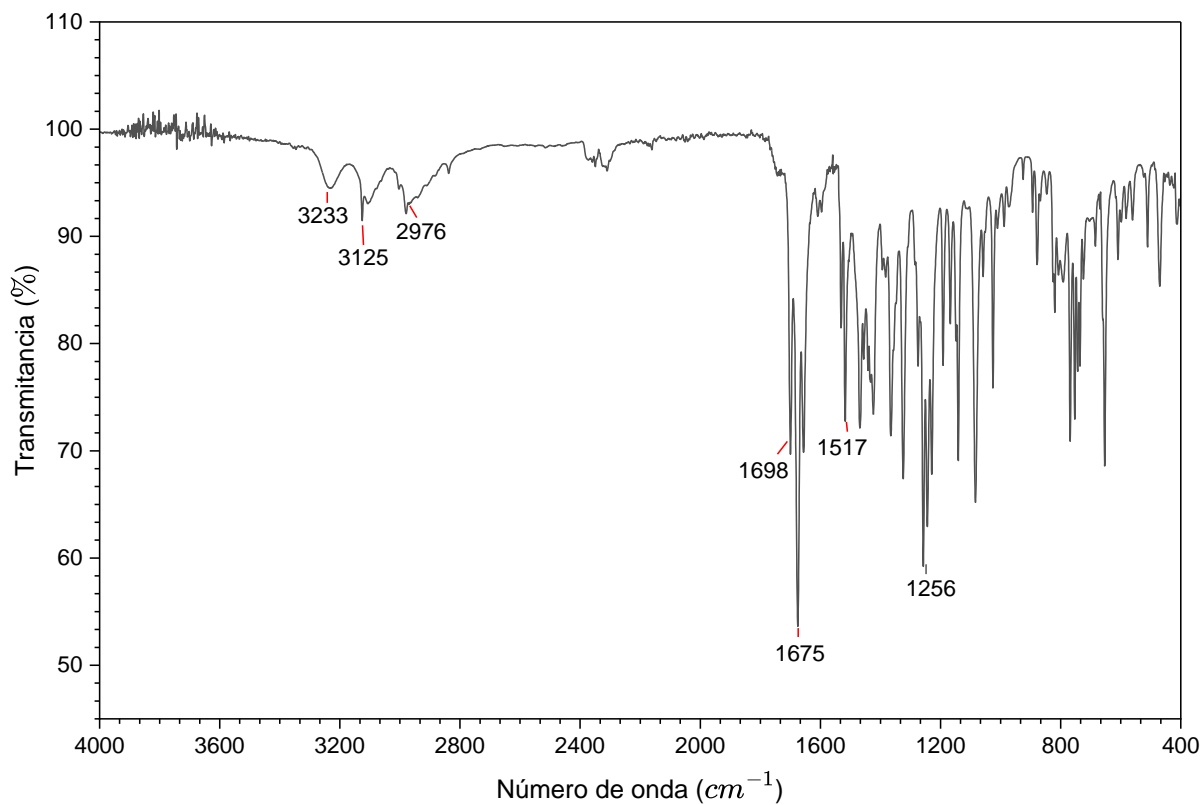


Apéndice E Espectro ^1H RMN del híbrido **13**

JM6.1.fid
1H JM-51 en DMSO

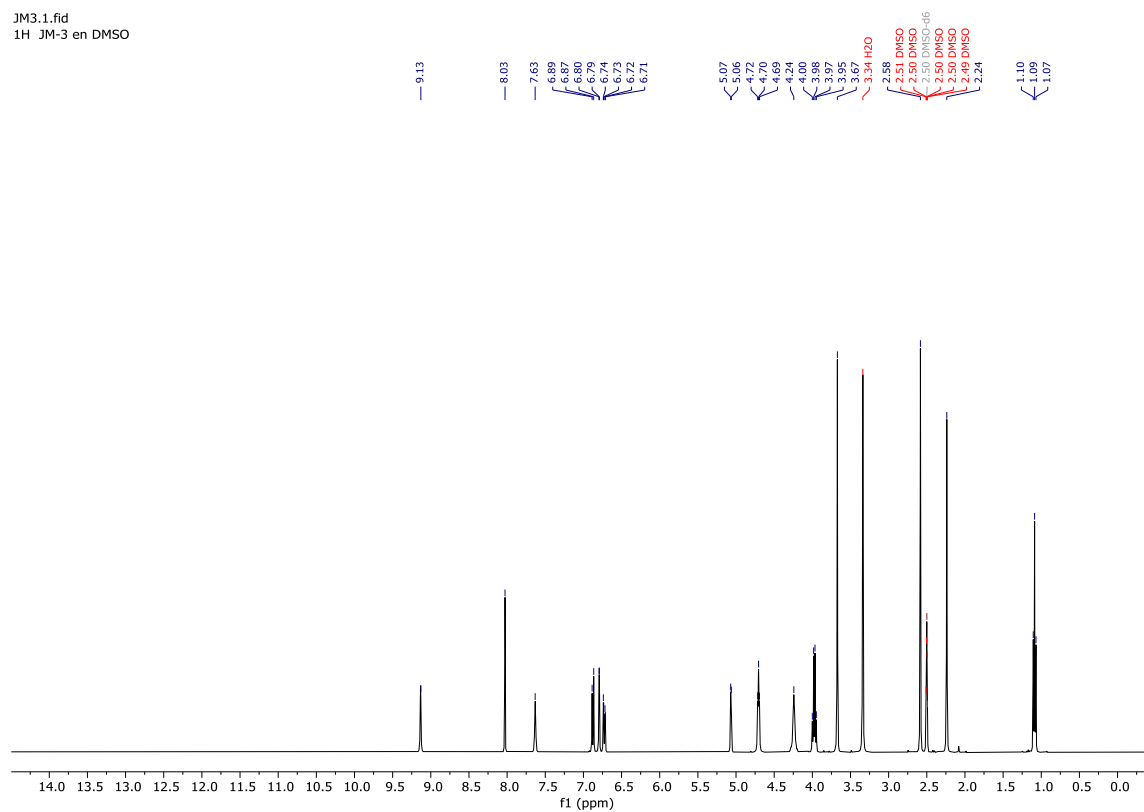


Apéndice F Espectro ^{13}C RMN del híbrido **13**JM6.3.fid
13C JM-51 en DMSO

Apéndice G Espectro IR para el híbrido **14**

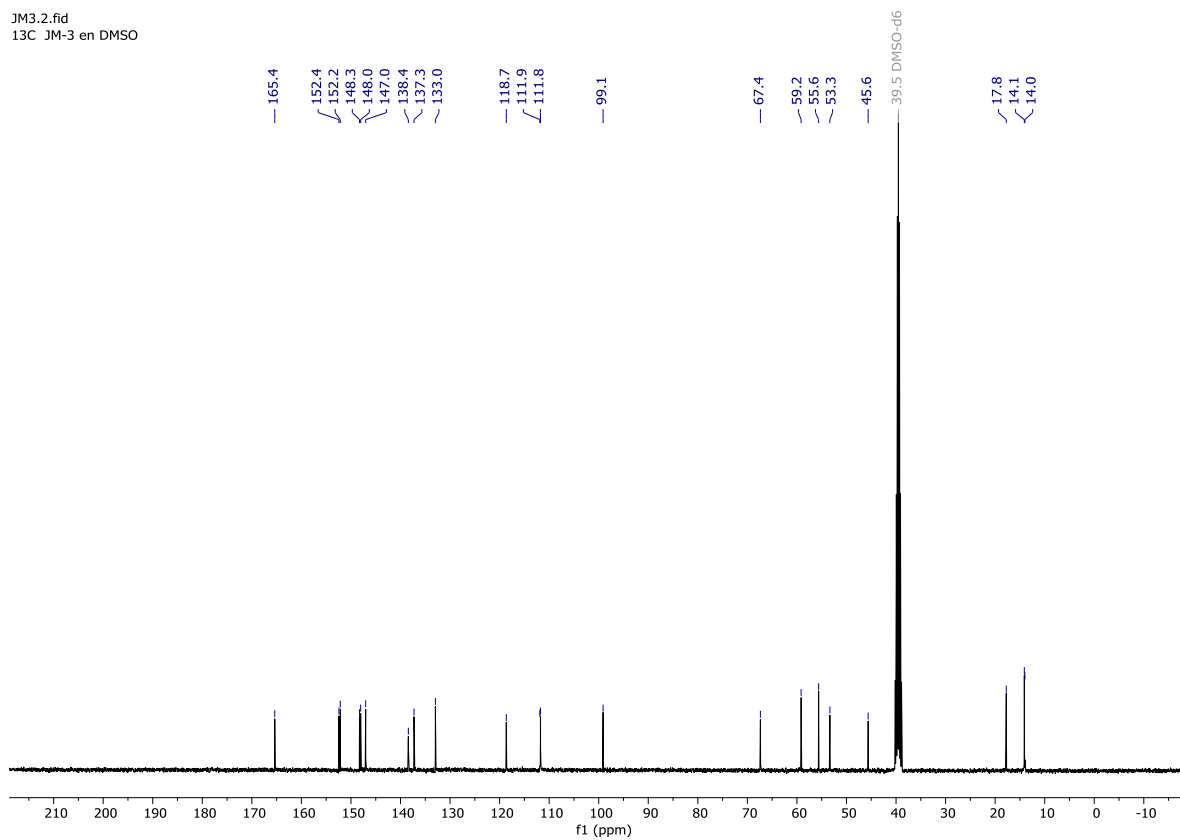
Apéndice H Espectro ^1H RMN para el híbrido **14**

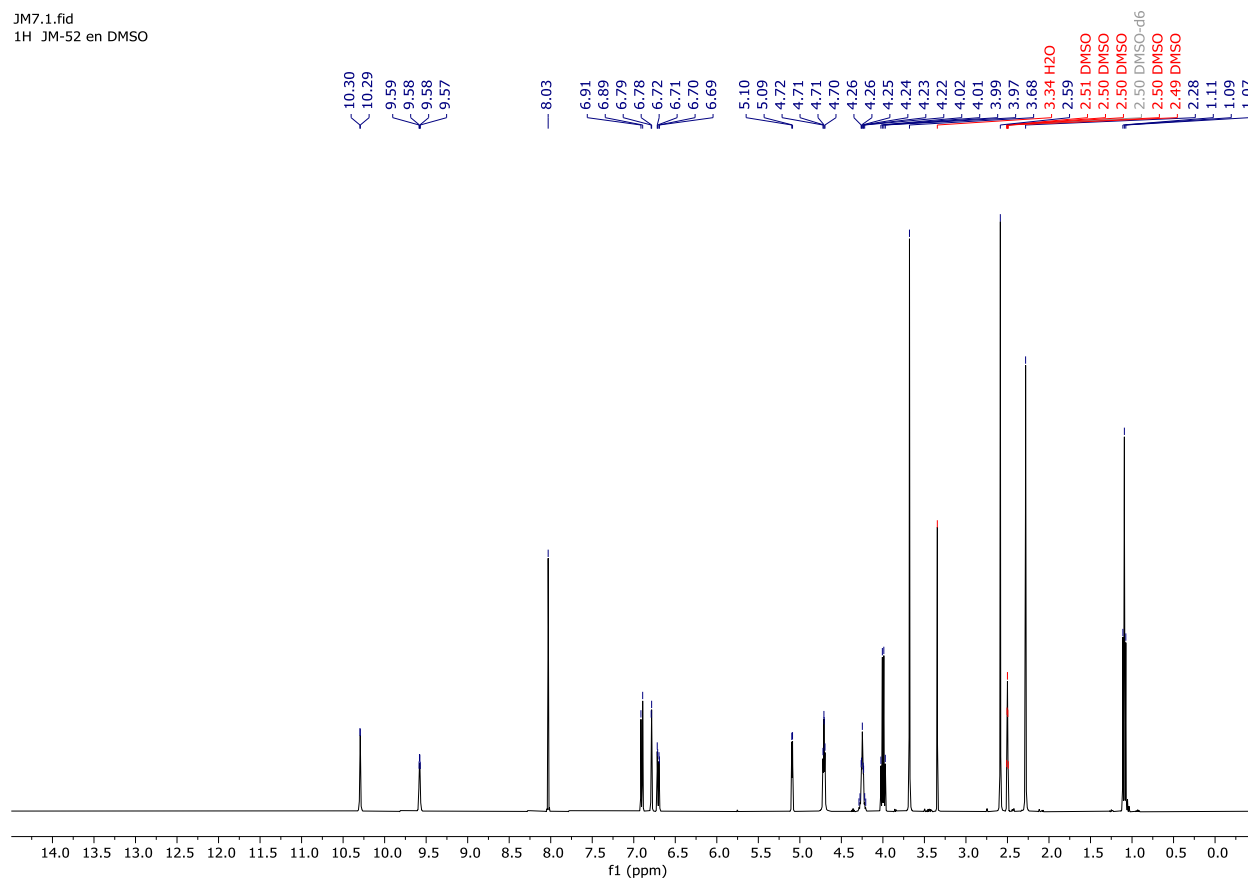
JM3.1.fid
 ^1H JM-3 en DMSO



Apéndice I Espectro ^{13}C RMN para el híbrido **14**

JM3.2.fid
13C JM-3 en DMSO



Apéndice J Espectro ^1H RMN para el híbrido **15**JM7.1.fid
1H JM-52 en DMSO

Apéndice K Espectro ^{13}C RMN para el híbrido **15**JM7.3.fid
13C JM-52 en DMSO