

ESTUDIO ELECTROQUÍMICO PARA LA OBTENCIÓN DE PIRAZOLES MEDIANTE LA OXIDACIÓN DE HIDROPIRAZOLINAS

Ilse Johana Gómez Montelongo ^a, Juan Manuel Trinidad Espinoza ^a, Guadalupe
Rafaela González Martínez ^a, Rosa M. Sevillano-Arredondo ^a, Oracio Serrano ^{a,*}

^aDepartamento de Química, Sede Pueblito de Rocha, Cerro de la Venada s/n, Universidad de
Guanajuato, Guanajuato, Gto., C.P. 36040

Resumen

En el presente proyecto del Verano de Investigación de la DCNE se llevó a cabo la síntesis de una serie de chalconas funcionalizadas con sustituyentes con alta demanda estérica, mediante una condensación aldólica cruzada tipo Claisen-Schmidt, aunado a su posterior funcionalización mediante la reacción de Suzuki-Miyaura. Las pirazolininas se obtuvieron fácilmente a través de la reacción de condensación de la chalcona con la hidracina. Los intentos realizados para obtener los pirazoles mediante métodos electroquímicos han sido infructuosos a la fecha. Finalmente, se realizaron pruebas preliminares de actividad antimicrobiana contra *E. coli*, donde las chalconas mostraron mejores resultados que las pirazolininas seleccionadas.

Palabras clave: Pirazoles, Pirazolininas, Chalconas, Electrosíntesis.

ELECTROCHEMICAL STUDY TO PYRAZOLE OBTENTION VIA HYDROPYRAZOLINE OXIDATION

Abstract

Here in, we report our results obtained in our research project on Verano de Investigación de la DCNE, were a successful synthesis of chalcones by Claisen-Schmidt reaction. Later, a functionalization by pi-conjugation extension was fruitfully obtained via Suzuki-Miyaura coupling reaction. Additionally, hydropyrazolines can be obtained by condensation reaction. Under our experimental conditions, our attempts to obtain the corresponding pyrazoles under electrochemical conditions has been fruitless. Finally, our preliminary results suggest that chalcones species have an inhibition grown property on E. Coli.

Keywords: Pyrazole, Pyrazoline, Chalcone, Electrosynthesis

1. Introducción

Las chalconas son especies de tipo α,β -insaturados, conteniendo un sistema conjugado carbonilo-doble enlace, ampliamente utilizadas como intermediarios en síntesis orgánica debido a su reactividad química y versatilidad estructural. Estas moléculas pueden obtenerse mediante la reacción de condensación aldólica cruzada de tipo Claisen-Schmidt, entre un derivado cetona y un aldehído aromático, en medio básico, dando lugar a estructuras con potencial actividad biológica. Además, poseen una reactividad excelente debido a la presencia de dos centros electrofílicos, los cuales pueden actuar como una sola unidad o de manera independiente, permitiéndoles sufrir ataque de nucleófilos a través una adición 1,2- (adición directa) o 1,4- (adición conjugada). Una de las ventajas de utilizar las chalconas en este tipo de reacciones son: i) la formación de un producto mayoritario y ii) poder obtener sistemas parcialmente hidrogenados a diferencia del caso de los compuestos 1,3-dicarbonílicos. La propiedad anteriormente mencionada, es muy útil para la construcción de sistemas heterocíclicos de 5, 6 y 7 miembros, por ejemplo, pirazolidinas, isoxazoles, piridinas, pirimidinas y diazepinas (Zhuang y col., 2017)

En ese sentido, los pirazoles y sus derivados parcialmente saturados se pueden sintetizar a partir de chalconas. Los pirazoles son compuestos heterocíclicos aromáticos que consisten en un anillo de cinco miembros con dos átomos de nitrógeno en posiciones adyacentes. Son conocidos por su amplio espectro de actividades farmacológicas y se utilizan en la síntesis de productos farmacéuticos y agroquímicos (Ma y col., 2022)

En tanto, las hidropirazolidinas, también llamadas 2-pirazolidinas, en su estructura presentan un único doble enlace en el anillo y se diferencian por su grado de saturación intermedio entre pirazol (totalmente insaturado) y pirazolidina (totalmente saturada). Además, existen varios isómeros estructurales (2-, 3- y 4-pirazolidinas), definidos por la posición del doble enlace, lo que permite modular las propiedades fisicoquímicas y biológicas de estos compuestos (Ahsan y col., 2022)

La síntesis estándar de hidropirazoles se logra a partir de una reacción de ciclocondensación de chalconas con hidracina ($\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$). Este proceso ocurre típicamente en medio etanólico y con ácido acético como catalizador, ofreciendo una vía sintética

directa, eficiente y de buen rendimiento para la formación del anillo pirazolínico. La simplicidad experimental la convierten en una herramienta clave en la obtención de derivados pirazolínicos con potencial aplicación en química farmacéutica. El anillo dihidropirazolínico actúa como ligando versátil en complejos metálicos mejorando selectividad en catálisis homogénea. Farmacológicamente, su flexibilidad conformacional y capacidad de interacción con dianas biológicas explica su presencia en principios activos como el Celecoxib un inhibidor selectivo de la COX-2 con actividad antiinflamatoria y analgésica, cuyo núcleo pirazolínico es esencial para su afinidad y selectividad, y derivados en investigación oncológica. Además, diversos derivados de pirazolinas se encuentran en investigación preclínica por su potencial actividad antitumoral, antimicrobiana y antiviral.

Por otro lado, las reacciones de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki-Miyaura, implica la formación de un enlace C-C, mediante el empleo de haluros de arilo y ácidos borónicos, de manera general, en medio básico y con una especie catalítica de naturaleza organometálica, habitualmente, a base de paladio. Derivado de dicho acoplamiento, los productos obtenidos

presentan una extensión de la conjugación π , optimizando las propiedades bioactivas, complementando el enfoque de interés en la actividad biológica de estos compuestos (Smith y col., 1994)

Así, el presente proyecto de investigación fue dirigido a la obtención de una familia pequeña de hidropirazolinas conteniendo sustituyentes con alta demanda estérica, sus estudios para la oxidación electroquímica e inhibición de crecimiento bacteriano.

2. Resultados y discusión

El primer paso fue dirigido a sintetizar y caracterizar las chalconas conteniendo el anillo de mesitilo como grupo con alta demanda estérica y otro con extensión potencial de la conjugación, a través de la reacción de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura (Figura 1). Para nuestro deleite, las chalconas (1-2) se obtuvieron con excelentes rendimientos en cantidades de 5 g, con pureza espectroscópica del 99 % en base a los experimentos de RMN de 1 y 2D.

La estructura de la chalcona (1) obtenida de la reacción entre el p-bromo-benzaldehído y la acetona de mesitilo, se basa en el análisis del espectro de RMN de 1 y 2D. De manera

puntual, en el espectro de protón se observan dos señales que resuenan como dobletes a 7.04 y 6.80 ppm, asignados a los protones del doble enlace del sistema α,β -insaturado. En tanto los dobletes observados 7.43 y 7.28

ppm, son asignados a los protones del fragmento del Br-benceno (Figura 1, espectro en color rojo).

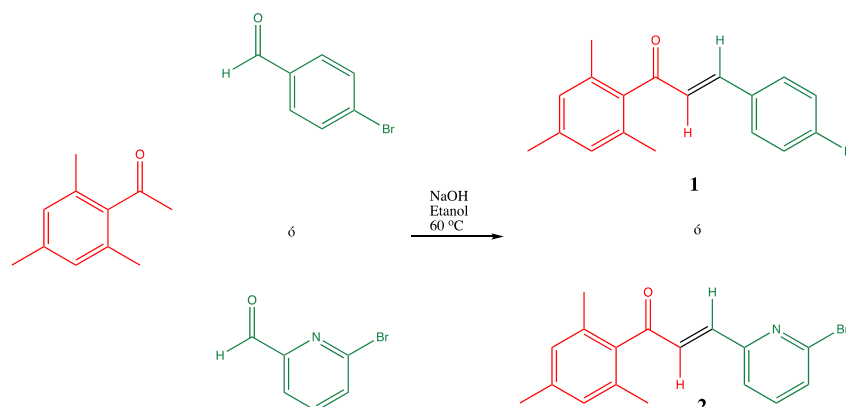


Figura 1. Síntesis de las chalconas derivadas de mesitilo.

Por otro lado, el análisis del espectro de RMN de protón de la chalcona 2, derivada de la acetona de mesitilo y el 6-bromo-piridina-2-carboxaldehído, permite observar dos tripletes a 7.48 y 7.35 ppm, que integran para uno y dos protones respectivamente, los cuales son asignados al anillo de piridina. En tanto, los dobletes observados a 7.22 y 7.04 ppm, son asignados a los protones del doble enlace α,β -insaturado típico de las chalconas. El singulete observado a 6.79 ppm se asigna a los dos protones del anillo del mesitilo,

aunado a los singuletes a 2.23 y 2.09 ppm, que integran para 3 y 6 protones, asignados a los grupos metilos en posición orto- y para- (Figura 2, espectro en color azul). De manera interesante el efecto del átomo de nitrógeno en el anillo de la piridina provoca un efecto de desprotección sobre el fragmento α,β -insaturado, con un valor aproximado de 0.4 ppm.

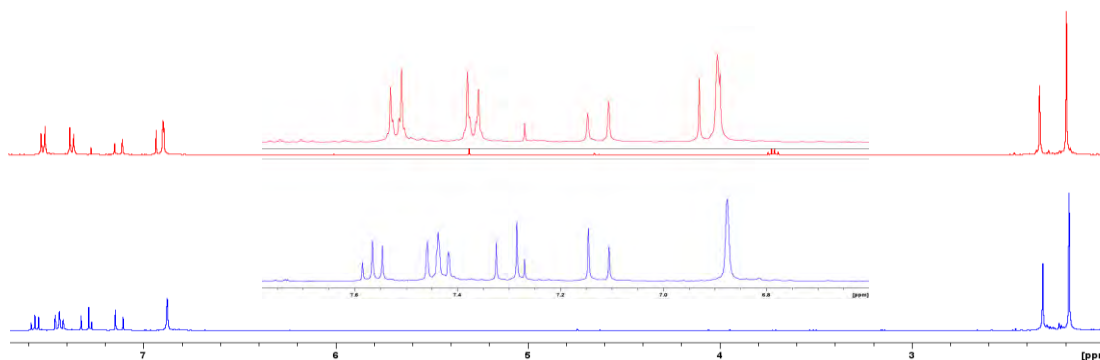


Figura 2. Comparativo de los espectros de RMN de protón de las chalconas 1-2.

En tanto, la chalcona conteniendo el grupo fenilo y mesitilo, fue sintetizada y caracterizada previamente por la Dra. Rosa María Sevillano Arredondo, integrante de nuestro grupo de investigación. Dicha chalcona, nos permitió realizar los estudios para encontrar las condiciones adecuadas para la obtención de pirazolinas (3-4) como se muestra en la Figura 3.

Para la reacción de ciclocondensación con hidracina hacia la obtención del derivado de hidropirazolina (fenilo-mesitilo) podemos observar del análisis comparativo de los espectros de RMN de ^1H que el material de partida se consumió generando una mezcla de productos, dicha mezcla se considera como intratable. El siguiente paso fue dirigido a usar etanol como disolvente. Dado que el etanol presenta un punto de ebullición

relativamente bajo, se optó por realizar la reacción a una temperatura controlada de $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, utilizando un sistema cerrado (ampolla Young). La reacción se mantuvo durante un periodo de 24 horas. Bajo estas condiciones, se logró la obtención satisfactoria de los derivados de hidropirazolina esperados, lo cual fue confirmado mediante técnicas espectroscópicas, evidenciando la eficiencia de esta metodología tanto en términos de rendimiento como de selectividad. La estructura de la pirazolina de fenilo-mesitilo se basa en el análisis de los espectros de RMN de 1D and 2D. En la figura 3 se muestra el espectro de RMN de protón, donde podemos observar las señales esperadas para el protón metínico a 4.92 (CH-N) y los protones del metileno (CH_2) a 3.45 y 2.94 ppm, respectivamente, las cuales se desdoblan

como doble de dobles, debido a la naturaleza del carbono quiral.

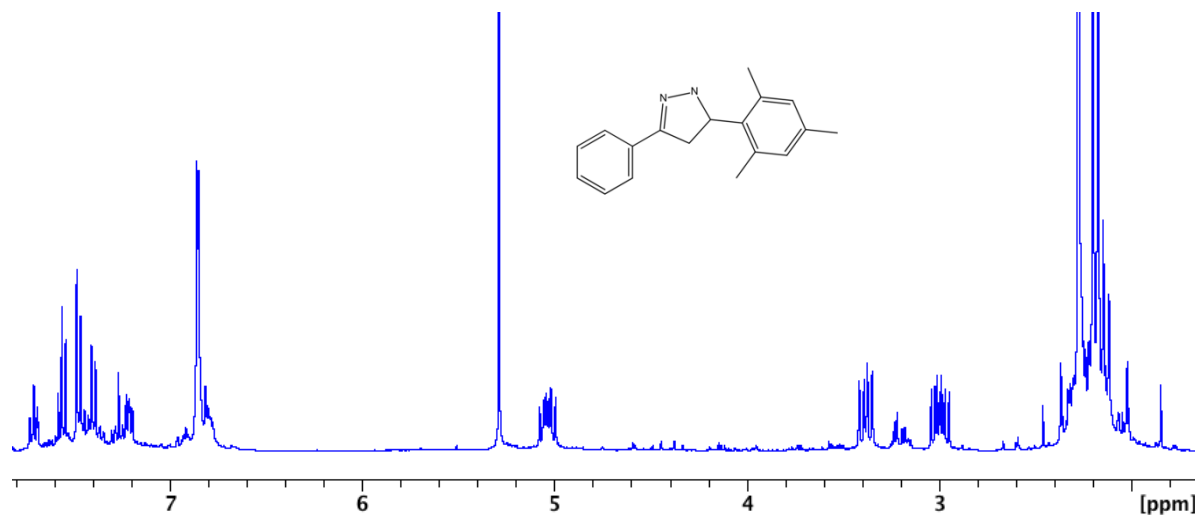


Figura 3. Espectro de RMN de protón de pirazolina fenilo-mesitilo.

Una vez encontradas las condiciones de reacción para descritas, el siguiente paso fue dirigido a la obtención de las pirazolinas (3-4) conteniendo el fragmento Br-C, con la intención de realizar una funcionalización adicional a través del acoplamiento de

Suzuki-Miyaura. Las pirazolinas deseadas se obtuvieron con buenos rendimientos y pureza aceptable, siguiendo las condiciones descritas para la pirazolina de fenilo-mesitilo (Figura 4).

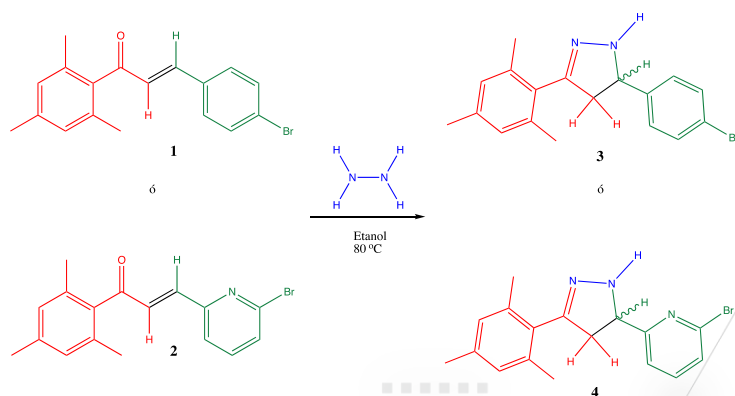


Figura 4. Síntesis de las pirazolinas derivadas de mesitilo.

El análisis comparativo de los espectros de protón de las pirazolinas 3-4 sugiere que el anillo de la piridina causa un efecto de desprotección de los protones del anillo

pirazolina (Figura 5, espectro azul) comparado con el anillo de fenilo (Figura 5, espectro rojo), con un valor de ca. 0.1 ppm.

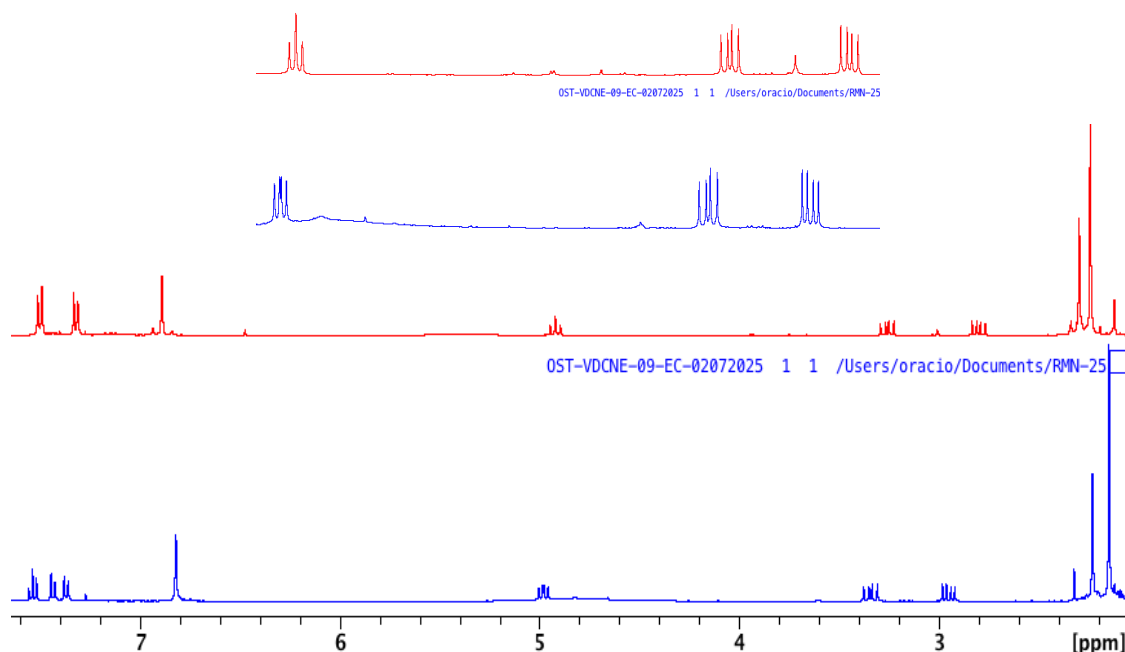


Figura 5. Comparativo de los espectros de RMN de protón de las pirazolin 3-4.

Una vez teniendo en mano las chalconas 1-2, se procedió a realizar algunos ensayos de reacciones de acoplamiento cruzado Suzuki-Mirauya, con el objetivo de extender la conjugación, empleado algunos derivados de ácidos borónicos (trimetilfenilborónico, naftaleno-1-borónico, fenilborónico, 3,5-

difluorfenilborónico). Para nuestro deleite, la mayoría de las reacciones condujeron a buenos resultados. De manera particular en la figura 6 se muestra el espectro de protón del derivado (5) obtenido de la reacción de 1 con el 3,5-difluorfenilborónico.

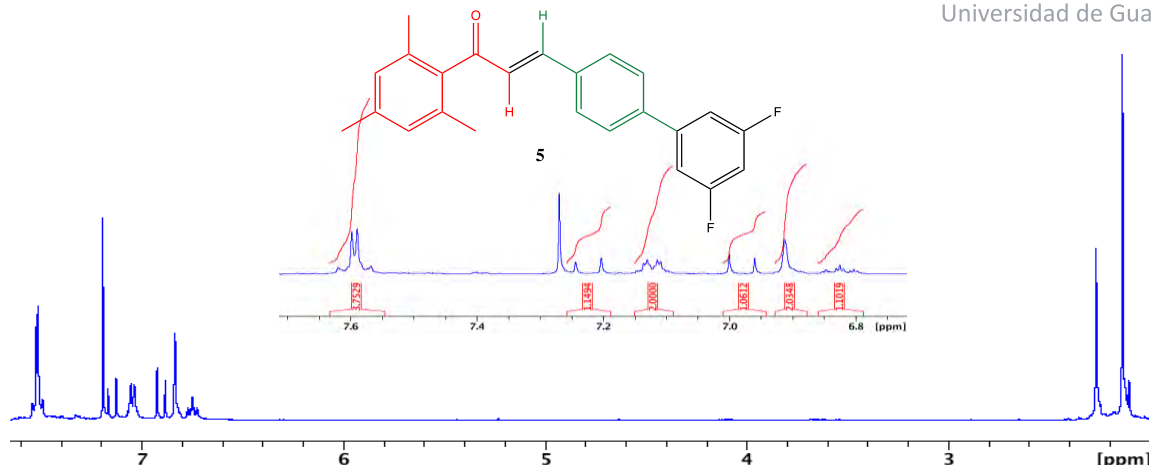


Figura 6. Espectro de RMN de protón de la chalcona 5.

La chalcona 5 se hizo reaccionar con hidracina, bajo las condiciones mencionadas en la Figura 3. El análisis de la muestra mediante experimento de RMN de protón sugiere la formación del producto esperado, aunado a las señales correspondientes al material de partida. Lo anterior sugiere que la extensión de la conjugación provoca un incremento en los estados de transición para obtener la pirazolina. Estudios se están llevando a cabo para favorecer la formación de nuestro producto esperado.

Teniendo en mano las pirazolinas 3-4, nuestro siguiente objetivo fue dirigido a realizar la electrosíntesis de los derivados de pirazol 6-7 (Figura 6). El primer conjunto de experimentos fue mediante la técnica de voltamperometría cíclica y el segundo con potencial constante. De manera inesperada, después de cada experimento realizado,

independientemente de los valores de los parámetros empleados, el análisis de los aceites obtenidos mediante RMN de protón evidencia la recuperación del material de partida.

Finalmente, se realizaron estudios de inhibición de crecimiento de la cepa E. Coli, en colaboración con los Drs. F. Gutiérrez y F. Santos, del Departamento de Biología de la Universidad de Guanajuato. Para ello, se prepararon tres concentraciones (10mM, 10μM, 10nM) de cinco compuestos de interés biológico obtenidos durante el desarrollo del proyecto, de los cuales fueron tres chalconas 1-2 y las pirazolinas 3-4. Los resultados son alentadores, mostrando una inhibición al emplear las chalconas. Sin embargo, se requieren realizar estudios por triplicado para tener resultados inequívocos.

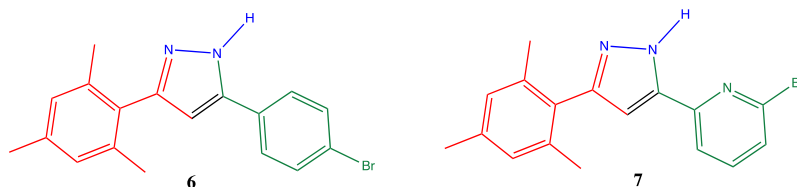


Figura 6. Estructura de los pirazoles 6-7.

3. Conclusiones

Se logró la síntesis de una serie de chalconas (1-2) funcionalizadas mediante una condensación aldólica cruzada tipo Claisen-Schmidt, aunado a su posterior funcionalización mediante la reacción de Suzuki-Miyaura (5). Se obtuvieron las hidropirazolinás 3-4, mediante la reacción de condensación de las chalconas e hidracina. Los intentos realizados para obtener los pirazoles mediante métodos electroquímicos han sido infructuosos a la fecha. Finalmente, se realizaron pruebas preliminares de actividad antimicrobiana contra *E. coli*, donde las chalconas mostraron mejores resultados que las pirazolinás seleccionadas.

Referencias bibliográficas

Ahsan, M.J., Ali, A., Thiriveedhi, A., Bakht, M.A., Yusuf, M., Afzal, O., Altamimi, A.S.A.

(2022). Pyrazoline Containing Compounds as Therapeutic Targets for Neurodegenerative Disorders. *ACS Omega*, 7, 38207-38245. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05339>

Ma, X., Yu, E.C. (2022). Recent synthetic advances in borylated pyrazoles. *Tetrahedron Letters*, 104, 154008. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2022.154008>

Smith, G.B., Dezeny, G.C., Hughes, D.L., King, A.O., Verhoeven, T.R. (1994). Mechanistic Studies of the Suzuki Cross-Coupling Reaction. *J. Org. Chem*, 59, 8151–8156. <https://doi.org/10.1021/jo00105a036>

Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chem. Rev*, 117, 7762–7810. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00020>