

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

"ESTUDIO EXPLORATORIO SOBRE EL EFECTO ELECTRON
ATRACTOR HACIA LA PREFERENCIA DE CICLACION DEL ANILLO
PIRAZOLINICO EN UN SISTEMA α,β -DIINSATURADO".

Informe de Tesis

Presentado por

Cariño Alejandra Morales De La Peña.

Estudiante de la carrera de
QUÍMICA

Guatemala, 01 de abril de 2003

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
BIBLIOTECA CENTRAL

DL
06
T(2121)

JUNTA DIRECTIVA

M. Sc. Gerardo Leonel Arroyo Catalán	Decano
Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona	Secretaria
Licda. Gloria Elizabeth Navas Escobedo	Vocal I
Lic. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Dr. Federico Adolfo Richter Martínez	Vocal III
Br. Jorge José García Polo	Vocal IV
Br. Liza Leonor Carranza Jui	Vocal V

DEDICATORIA

A la memoria de mis abuelitos Mama E. y Paquito.

A mi papá, Fredy Morales Mérida.

A mi mamá, Rosa María De La Peña Illescas de Morales

A mis hermanos: Rita, Rosa María, Roberto, Alex y Fredy.

A mi querido sobrino Paco.

AGRADECIMIENTOS

A mis papás: Fredy y Rosa María.

Al Instituto de Química de la UNAM, especialmente al Dr. Cecilio Alvarez Toledano, Dra. Mónica Moya, Dr. Oscar, Dr. Raul Rosas, Dr. Marcos Martínez.

A la Escuela de Química de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC, especialmente al Dr. Fredy Galvez Sinibaldi.

Al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, USAC, especialmente a la Licda. Diana Pinagel Cifuentes, Licda. Noemí Orozco y Licda. Idolly Carranza.

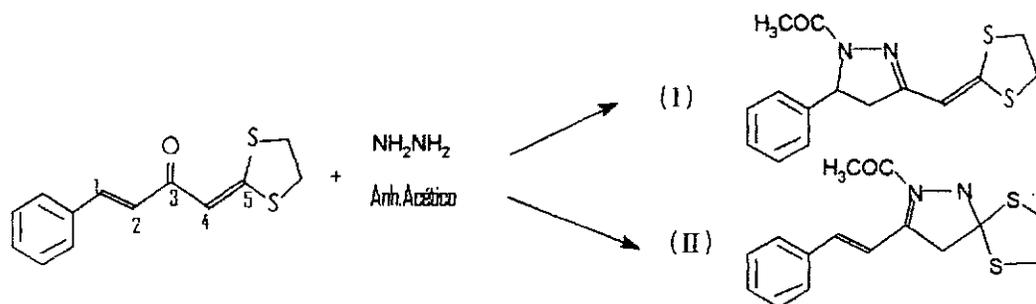
A la familia Padilla Lechuga.

INDICE

1.	Resumen	1
2.	Introducción	2
3.	Antecedentes	4
4.	Justificación	19
5.	Objetivos	20
6.	Hipótesis	21
7.	Materiales y Métodos	22
8.	Resultados	30
9.	Discusión de Resultados	35
10.	Conclusiones	38
11.	Recomendaciones	40
12.	Referencia	41
13.	Anexos	43

1. RESUMEN

El presente es un estudio exploratorio para determinar la preferencia de ciclación en la formación del producto pirazolínico de la reacción entre el compuesto 4-fenil-1-(1,3-ditiolan-2-etenil)-3-buten-2-ona e hidrazina, hacia la posición vecina al anillo aromático (I) o a la posición vecina al heterociclo ditiolan (II).



Para determinar si se disminuye la densidad electrónica sobre las posiciones 1 y 2 de la cadena del compuesto se utilizaron sustratos de anillos aromáticos con grupos electrón atractivos, siendo éstos: bromo en posición *orto* y *nitro* en posiciones *meta* y *para*, todos ellos desactivantes de la nube electrónica π (π). Al disminuir la densidad electrónica se esperaba obtener una mayor cantidad de producto II.

Los productos se aislaron y purificaron por cromatografía en columna y luego se identificaron por técnicas espectroscópicas (IR, masas, RMN C^{13} y H^1). Se logró determinar que los grupos desactivantes no influyen en la preferencia de ciclación y la formación del anillo pirazolínico, dado que sólo se obtuvo productos del tipo (I), aunque el efecto electrón atractor sí disminuye la densidad de electrones en la posición 1 y 2 dando como resultado concentraciones menores del producto.

Las condiciones de temperatura, tiempo y agitación de la reacción se mantuvieron constantes, logrando observar únicamente el efecto de los sustituyentes del anillo aromático sobre el doble enlace en posición 1 y 2 en el producto final de la reacción.

2. INTRODUCCIÓN

La mayoría de compuestos heterocíclicos con anillos nitrogenados poseen importancia en el estudio de productos naturales, en la industria de colorantes, y ya que en su mayoría presentan potencial actividad biológica, sin duda son también de interés para la industria farmacéutica.

Para la síntesis de anillos, las reacciones más comunes que suelen utilizarse son aquellas en las que un átomo nucleofílico interactúa con un electrófilo, los tipos de reacción predominantes son el desplazamiento nucleofílico en un átomo de carbono saturado, la adición nucleofílica a un carbono insaturado y la adición-eliminación nucleofílica (1-2).

Las reacciones de ciclación comunmente utilizadas son las cicloadiciones, este tipo de reacciones ofrecen rutas sintéticas útiles para una amplia gama de heterociclos, especialmente los que contienen cuatro, cinco y seis átomos en el anillo (1-2).

Mediante una reacción de adición nucleofílica se sintetizaron compuestos con un anillo pirazolínico sobre un sistema carbonílico α , β -diinsaturado, dándose una ciclación sobre la insaturación carbono-carbono vecina al grupo fenilo que presentaba el sustrato de la reacción, además se estudió el efecto de los grupos nitro y bromo en el anillo aromático respecto a la ciclación de la pirazolina en el sistema α , β -diinsaturado. El sustrato de la reacción utilizado fue el compuesto 4-fenil-1-(1,3-ditiolan-2-iliden)-3-buten-2-ona, este compuesto se sintetizó por el método propuesto por A. Thuiller (3), a partir de la síntesis previa del compuesto 1-(1,3-ditiolan-2-iliden)acetona. Este compuesto no está disponible en el mercado por lo que para su síntesis se utilizaron reactivos de fácil adquisición como lo son acetona, disulfuro de carbono y dibromoetano. Asimismo para la obtención del sustrato de la reacción y derivados se utilizaron reactivos asequibles como benzaldehído, o-bromobenzaldehído, m-nitrobenzaldehído, p-nitrobenzaldehído y etanol.

Se estudió por medio de la elucidación de las estructuras de los productos de reacción, el efecto desactivante del grupo nitro y bromo en el anillo aromático respecto a la ciclación de la pirazolina en el sistema α,β -diinsaturado.

Para el trabajo práctico de laboratorio y análisis instrumental, se contó con la colaboración y asesoría del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

3. ANTECEDENTES

3.1 Química de las Pirazolinás:

A continuación se detallan algunos conceptos importantes sobre los compuestos heterocíclicos del tipo pirazolínico en cuanto a su estructura, algunos métodos de síntesis y actividad biológica.

3.1.1. Definición de Pirazolinás:

Se llaman pirazolinás a los dihidropirazoles. Es posible obtener 3 clases de pirazolinás, dependiendo de la posición del doble enlace.



Figura 1. Clases de pirazolinás

Las pirazolinás son mucho menos estables que sus correspondientes pirazoles, y son atacadas por agentes oxidantes. La deshidrogenación del correspondiente pirazol debe ser efectuada con un agente oxidante suave como bromo o tetraacetato de plomo (7).

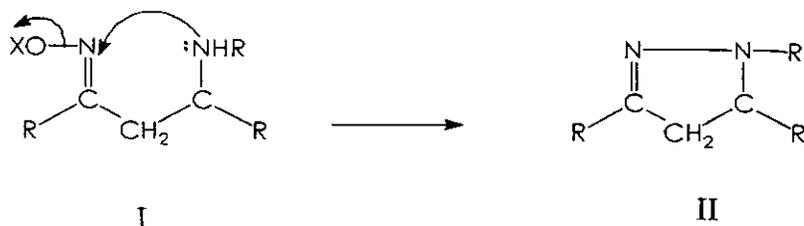
3.1.2. Síntesis de Pirazolinás:

La síntesis de 1,2-pirazolinás generalmente requiere que el enlace N-N se forme antes de la ciclación. De hecho, las reacciones de ciclación de compuestos orgánicos que involucran la formación de un enlace N-N se conocen escasamente. Los ejemplos reportados para la preparación de triazoles o tetrazoles usualmente no son aplicados para la síntesis de pirazolinás (4).

En la búsqueda del método de enlace N-N, la ecuación 1 bajo condiciones especiales favorece la formación de pirazolinás. El caso

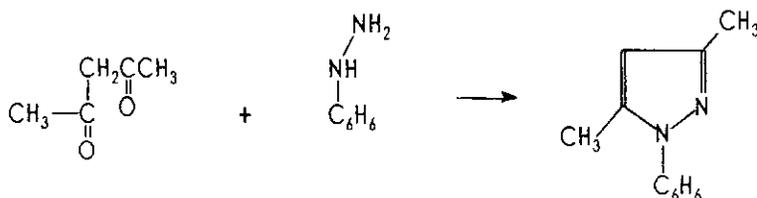
donde OX representa buenos grupos salientes como acilatos o tosilatos podría parecer adecuado, pero la presencia de un grupo amino en la oxima I (X=H) impide el uso de agentes acilantes en la formación de I (OX=acilatos) (4).

Ecuación 1



Usualmente para la preparación de pirazolinas se procede de reacciones análogas para la síntesis de pirazoles. Uno de los métodos más importantes para síntesis de pirazoles es probablemente la reacción que se lleva a cabo con hidrazina (o algún compuesto semejante) con un compuesto 1,3-dicarbonílico. Un ejemplo típico es la preparación del 3,5-dimetil-1-fenilpirazol:

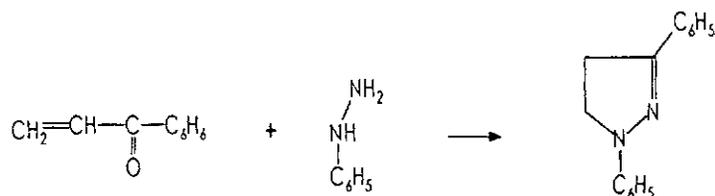
Ecuación 2



La reacción generalmente procede bajo las condiciones usuales para la formación de una hidrazona. En algunos casos, la hidrazona es aislada y puede ser convertida en un pirazol por calentamiento. Si un compuesto dicarbonílico asimétrico es utilizado, pueden obtenerse dos posibles productos. Por ejemplo al reaccionar la benzilacetona y metilhidrazina, da, 1,3-dimetil-5-fenilpirazol y 1,5-dimetil-3-fenilpirazol. Cuando β -cetoesteres son utilizados como compuestos dicarbonílicos, se forman las correspondientes pirazolonas (7).

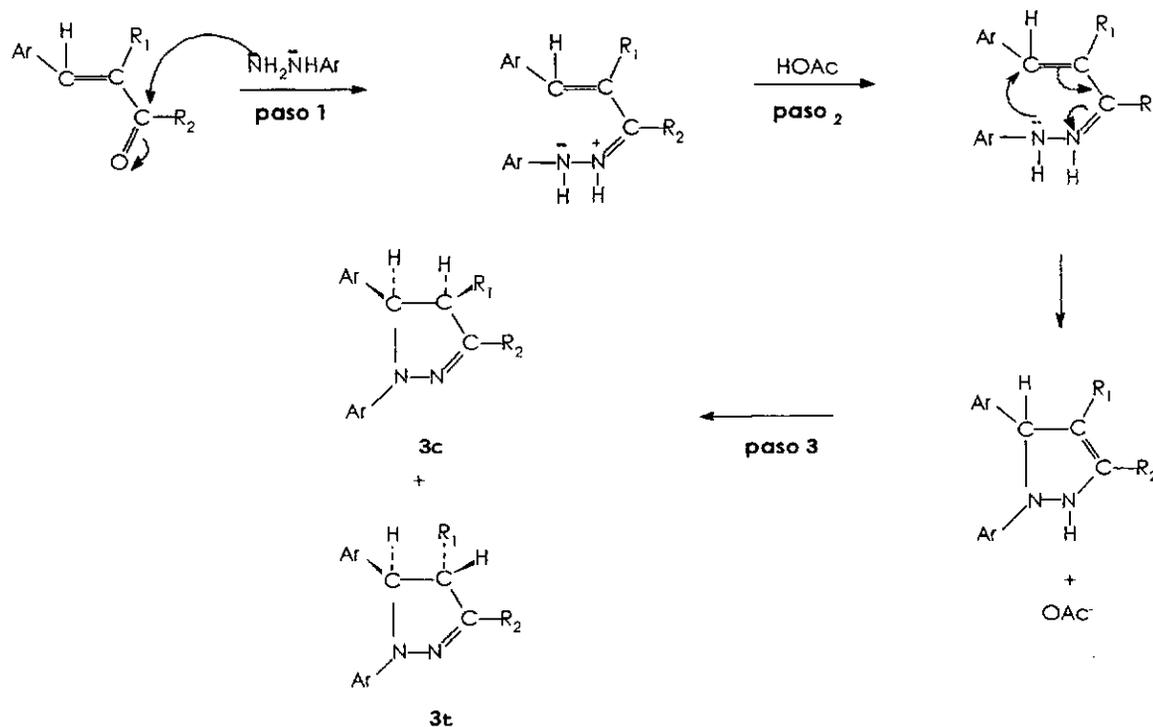
Otra síntesis de gran aplicación envuelve la reacción de hidrazina con cetonas α,β -insaturadas. La hidrazona es primeramente formada, y generalmente calentando sobre ácido acético, hay una transposición para la formación de la pirazolina. Algunas veces las pirazolinas son formadas tan rápidamente que la hidrazona no puede ser detectada (7).

Ecuación 3



El mecanismo aceptado para la ciclación de fenilhidrazonas de algunas cetonas α,β -insaturadas es el siguiente:

Mecanismo 1



Bajo condiciones de control cinético, el producto estereoquímico es determinado por los pasos estereoquímicos (2) a (3). La forma tautomérica enamina-imina es el análogo nitrógeno de la forma tautomérica ceto-

enol el cual es conocido por ser estereoselectivo en algunos casos. La ciclación del ejemplo del mecanismo 1, cuando $R_1 = H$, $R_2 = CH_3$, en ácido deuteroacético da estereoselectivamente preferencia al compuesto *trans* (8).

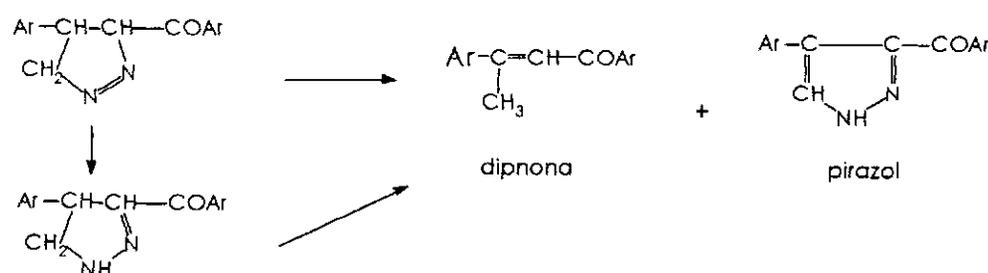
Otra manera de obtener pirazolinas es a partir de la adición de diazometano a esteres α,β -insaturadas la cual procede de tal manera que el nitrógeno se enlaza al carbono alfa (9).

3.1.3. Productos de descomposición de las pirazolinas:

Se ha demostrado que bajo la influencia de ciertos reactivos como ácidos halogenados, la Δ^1 -pirazolina puede cambiar a su isomero Δ^2 -pirazolina, este cambio es el resultado en la formación del sistema conjugado (9).

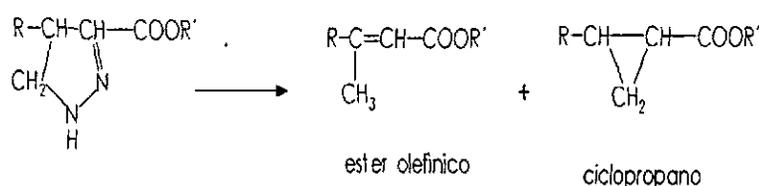
De acuerdo a las siguientes reacciones toma lugar el cambio de la Δ^1 -pirazolina a su isomero Δ^2 -pirazolina. La descomposición térmica de estos productos es probablemente como sigue:

Ecuación 4



La descomposición térmica de estos productos da esteres olefínicos y derivados ciclopropanos (9).

Ecuación 5



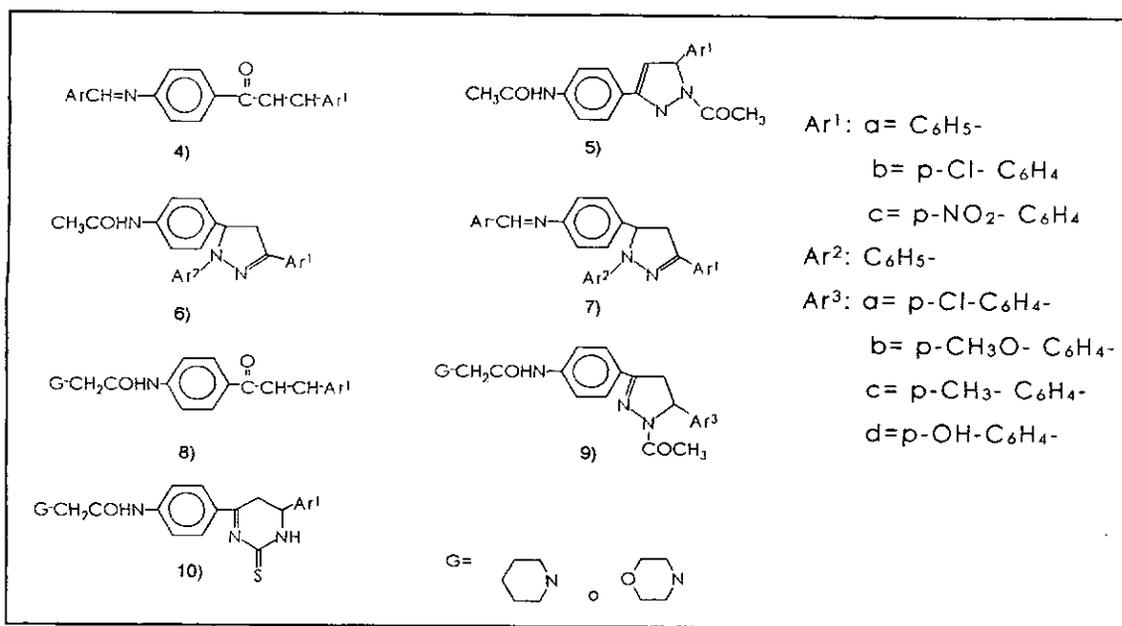
Las 1-propenonas muestran un 100 % de muerte a concentraciones por debajo de 10 ppm. El compuesto 4-fluorochalcona (1^o) es más activo que el derivado 4,4-difluoro (1b) particularmente a concentraciones por debajo de 10 ppm. Mientras que, 1-acetilpirazolininas (2) muestran excelentes resultados especialmente (2^a) que exhibe una muerte del 90 % de caracoles a concentraciones por debajo de las 5 ppm.

Por otro lado, los compuestos, 1-etilcarbamoil y 1-etiltiocarbamoil-2 pirazolininas (3a, 3b, 3c) muestran buena actividad a concentraciones menores a 10 ppm.

Se puede concluir que el sustituyente enlazado al anillo pirazolínico, particularmente en la posición 1, juega un papel importante en el desarrollo de la actividad total moluscicida del compuesto. La actividad se vé incrementada si en la posición 1 hay grupos acetilo y tiocarbamoil. Además la función 1-alkil carbamoil incrementa aún más la actividad que la función 1-arilcarbamoil (5).

Además de la actividad de las pirazolininas contra parásitos, las pirazolininas también presentan actividad anestésica, y antiinflamatoria. En el cuadro 2 se ilustran los compuestos que presentan actividad contra algunas bacterias y hongos.

Cuadro 2



Los compuestos (4 a-c) exhiben un 30-70% de actividad contra las bacterias *Serratia*, *Bacillus*, *Micrococcus*, y hongos *Fusarium* y *Rizoctonia*. Cuando las bases de Schiff (4) son convertidas a amidopirazolinas (5 a-c) estos exhiben un 30-50 % de actividad contra *Micrococcus* y *Bacillus* y un 100 % contra *Fusarium* y *Rizoctonia*.

Las amidopirazolinas (6 a-c) y pirazolinas (7 a-c) que poseen un enlace azometino muestran una actividad mayor o igual a 70 % contra *Serratia* y *Micrococcus*. De alguna manera, esta actividad es máxima contra *Fusarium* (50-70 %) y *Rizectonia* (100 %)

Cuando las chalconas (8) son convertidas a pirazolinas su actividad microbiológica se modifica. Los datos experimentales demuestran que la morfolinacetamidopirazolina (9 a-d) y pirimidintionas (10 a-d) exhiben un 70-100 % de actividad contra la mayoría de las bacterias y hongos mencionados anteriormente (6).

3.2 Compuestos α,β -Insaturados:

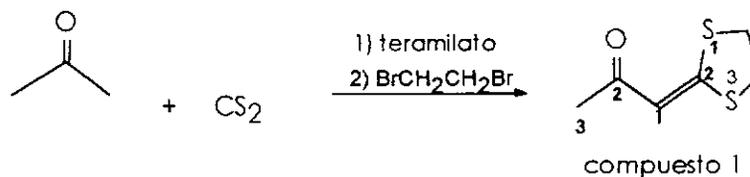
El compuesto carbonílico α,β -diinsaturado que se utilizó como sustrato de la reacción es el 4-fenil-1-(1,3-ditiolan-2-iliden)-3E-buten-2-ona, compuesto que se sintetiza por el método de A. Thuilleir (3) el cual propone dos etapas para su síntesis. Los temas siguientes estudian la relación que el compuesto carbonílico α,β -diinsaturado con grupos electrón atrectores puede presentar hacia la reacción de síntesis con hidrazina para obtener los productos pirazolínicos propuestos en este estudio.

3.2.1 Metodología reportada para sintetizar el sustrato de la reacción:

Etapa 1: Preparación del compuesto 1:

1-(1,3-ditiolan-2-etilen) acetona

Ecuación 7



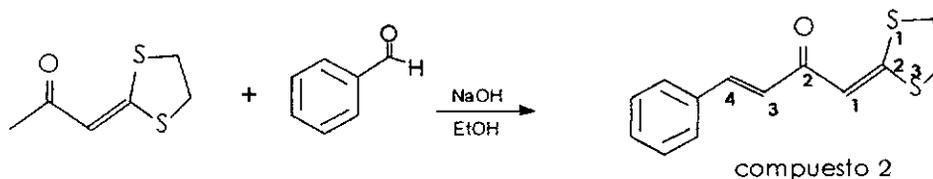
El compuesto 1 es una cetona α,β -insaturada en el C1 unida a un ciclo 1,3-ditiolano.

Este método propone la síntesis mediante cantidades equimolares de acetona, disulfuro de carbono y 1,2-dibromoetano. Se utiliza como base fuerte teramilato de sodio 0.1N. Las condiciones de la reacción se llevan a cabo a temperaturas bajas. El solvente se extrae por destilación y el precipitado obtenido se purifica por cromatografía en columna con alúmina neutra, utilizando como eluyente hexano al 100%. El compuesto 1 se obtiene como un sólido blanco que funde a 67°C con un rendimiento del 70% [3].

Etapa 2: Preparación del compuesto 2:

4-fenil-1-(1,3-ditiolan-2-etilen)-3-buten-2-ona

Ecuación 8



El compuesto 2 es una cetona α,β -diinsaturada, la primera insaturación está en el C1 vecina al ciclo 1,3-ditiolan. La segunda insaturación C3-C4 está unida al grupo aromático originado por la adición del benzaldehído al compuesto 1.

En esta etapa se proponen también cantidades equimolares del compuesto I y de benzaldehído. El compuesto I se disuelve en etanol. Como base se utiliza hidróxido de sodio en una solución hidroalcohólica. De esta manera la reacción dura de 3-4 h a una temperatura por debajo de los 10° C. El precipitado que se forma se filtra y se recrystaliza en etanol. El compuesto 2 se obtiene como un sólido amarillo que funde a 115°C. El porcentaje de rendimiento reportado bajo estas condiciones es del 85% (3).

Para confirmar la estructura de los compuestos 1 y 2 se realiza un análisis espectral mediante las técnicas de IR, EM, ¹H RMN, ¹³C RMN (3).

3.2.2 Interacción de Grupos Funcionales en Compuestos Carbonílicos

α,β -Insaturados:

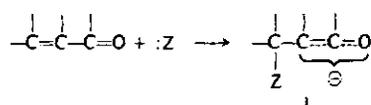
Un compuesto que contiene un doble enlace carbono-carbono y un doble enlace carbono-oxígeno tiene por lo general propiedades que son características de ambos grupos funcionales. Un éster o una cetona no saturados sufren la adición electrofílica de ácidos y halógenos en el doble enlace carbono-carbono y también hidrogenación, hidroxilación y degradación. En el grupo carbonilo, en cambio, se produce la sustitución nucleofílica típica de un éster o la adición nucleofílica característica de una cetona (10).

En la adición electrofílica un sustituyente que libera electrones activa un doble enlace carbono-carbono, mientras que uno que lo atrae, lo desactiva. El doble enlace carbono-carbono sirve de fuente de electrones para el reactivo electrofílico, y la disponibilidad de sus electrones depende de los grupos que tiene unidos. Dicho de otra forma, un sustituyente que libera electrones, estabiliza el estado de transición que conduce al carbocatión inicial mediante dispersión de la carga positiva en desarrollo: un sustituyente que atrae electrones desestabiliza el estado de transición, porque intensifica la carga positiva (10).

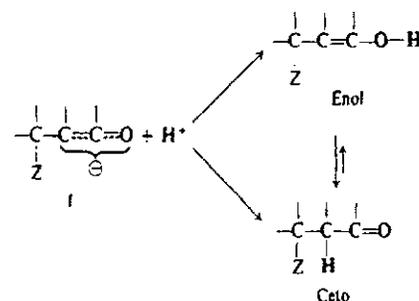
Los grupos carbonilo, ácido, éster y nitrilo atraen fuertemente a los electrones, por lo que se espera que desactiven un doble enlace entre carbonos para la adición electrofílica.

Sin embargo, esta poderosa atracción de electrones que desactiva la unión doble entre carbonos, activa simultáneamente ante reactivos que son electrónicamente ricos, de lo que resulta que el doble enlace carbono-carbono de un ácido, éster, nitrilo o cetona α,β -insaturada es susceptible al ataque nucleófilo, dando un conjunto de reacciones no comunes para alquenos simples: la adición nucleofílica. Esta reactividad hacia nucleófilos no se debe a un simple efecto inductivo de estos sustituyentes, sino principalmente a su conjugación con el doble enlace carbono-carbono (10).

Se cree que las reacciones de adición nucleofílica se realizan por el mecanismo siguiente:



Ecuación 9



Ecuación 10

El reactivo nucleofílico se adiciona al doble enlace entre carbonos (ecuación 9) para generar el anión híbrido I, que entonces acepta un protón del disolvente (ecuación 10) para dar el producto final. Este protón puede unirse al carbono α o al oxígeno, dando la forma cetónica o la enólica del producto. En ambos casos resulta finalmente la misma mezcla en equilibrio, que consiste principalmente en la forma cetónica (10).

El agente nucleofílico $:Z$, puede ser un anión muy básico como el $:\text{CN}^-$, una base neutra como amoníaco y sus derivados $:\text{NH}_2\text{-G}$

Estos reactivos nucleofílicos se agregan al sistema conjugado para generar el anión intermediario más estable, que es I, un híbrido de II y III. La adición inicial ocurre en un extremo del sistema conjugado, y en este caso al extremo (carbono β) que permite al oxígeno electronegativo acomodar la carga negativa (10).

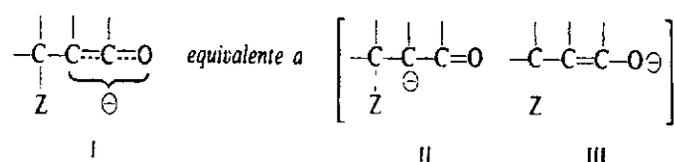
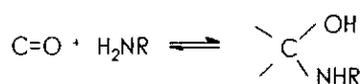


Figura 2. Resonancia del sistema α,β -insaturado

La tendencia de los compuestos carbonílicos α,β -no saturados a la adición nucleofílica, no se debe simplemente a la capacidad de atraer electrones que tiene el grupo carbonílico, sino a la existencia del sistema conjugado que permite la formación del anión I estabilizado por resonancia (10).

3.2.3. Adiciones de Nitrógeno Nucleofílico a Carbonos Carbonílicos:

Un número importante de procesos químicos y bioquímicos son iniciados por adición de un nitrógeno nucleofílico a un grupo carbonilo (7).



Ecuación 11

La adición de aminas primarias a grupos carbonilos sigue el mismo patrón que se ha establecido para nucleófilos que forman una carbinolamina. En algunos casos estos compuestos son suficientemente estables como para ser aislados, pero usualmente conllevan a una imina por eliminación. Esta reacción es análoga a la eliminación de agua en el segundo estado de la formación de acetales, el producto es isoelectrónico con la estabilización del oxígeno del carbocatión. Usualmente las iminas son demasiado reactivas como para poder ser aisladas si los sustituyentes sobre el

carbono y nitrógeno son todos alquilo o hidrógeno. Las iminas enlazadas a un hidrógeno han sido demostradas espectrofotométricamente, pero después conllevan condensaciones y no pueden ser aisladas. Las iminas pueden ser estabilizadas por uno o más grupos arilo enlazados al carbono o nitrógeno, en tal caso los compuestos son fácilmente aislados y son llamados bases de Schiff. La estabilización es atribuida también si un grupo hidroxilo o un segundo nitrógeno está enlazado al nitrógeno. Las estructuras más comunes de este tipo son la oximas, semicarbazonas e hidrazonas (11).

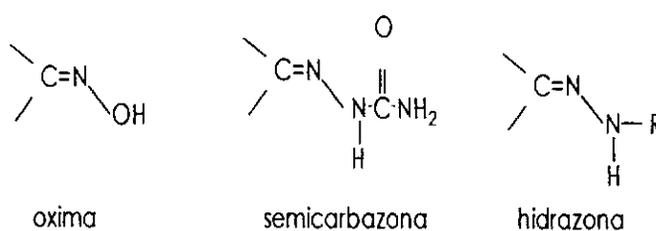
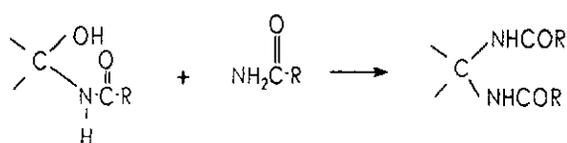


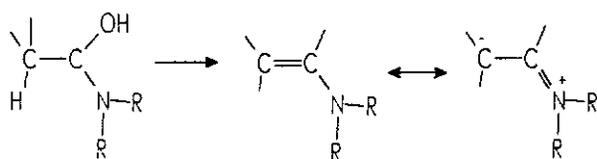
Figura 3. Compuestos carbono-nitrógeno

Otra posible reacción de las carbinolaminas, referentes a la adición de amidas o urea, es la sustitución del hidroxilo por una segunda molécula nucleofílica (11).



Ecuación 12

La adición de una amina secundaria a un grupo carbonilo forma una carbinolamina que no puede formar una estructura neutra con el doble enlace carbono-nitrógeno, si hubiera un hidrógeno sobre el carbono α , la eliminación de agua puede ocurrir en dirección a favorecer un producto con doble enlace carbono-carbono. Un proceso similar es el que ocurre con la condensación tipo aldólica (11).



Ecuación 13

Las aminas vinílicas son conocidas como enaminas, tienen aplicación en síntesis y son importantes intermediarios bioquímicos. Las enaminas sirven como carbaniones en virtud de la distribución electrónica indicada por la resonancia de las estructuras anteriores (11).

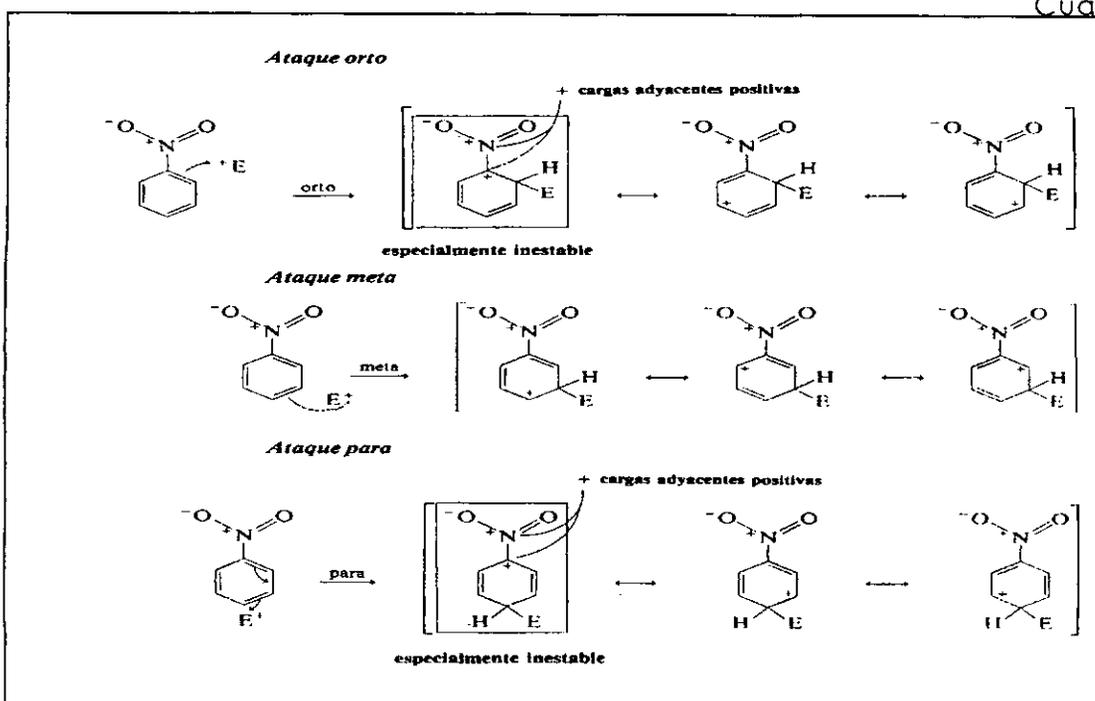
3.2.4. Sustituyentes Desactivantes del Anillo Bencénico:

Un sustituyente en un anillo de benceno tiene su mayor efecto en los átomos de carbono orto y para respecto al sustituyente. Un sustituyente donador de electrones activa principalmente las posiciones orto y para. Un sustituyente que atrae electrones desactiva principalmente esas posiciones (11).

Esta desactivación selectiva deja las posiciones meta como las más reactivas y se observa entonces sustitución meta en los productos. Los directores meta, que también se denominan permisores meta, desactivan menos la posición meta que las orto y para, permitiendo la sustitución en meta (11).

A continuación se muestra por qué el grupo nitro es un grupo desactivante fuerte, tomando en cuenta las estructuras de resonancia.

Cuadro 3



El átomo de nitrógeno siempre tiene una carga formal positiva. El nitrógeno, que tiene una carga positiva, atrae por inducción, la densidad electrónica del grupo al que está enlazado. En el caso del nitrobenzénico, el grupo nitro retira la densidad electrónica del anillo aromático. Este anillo es menos nucleofílico que el benceno y, por tanto, está desactivado cuando reacciona con electrófilos (11).

Las reacciones que aparecen en el cuadro 3 muestran por qué este efecto desactivante es más intenso en las posiciones orto y para, permitiendo que predominen los productos meta sustituidos. Cada complejo sigma tiene su carga positiva repartida sobre tres átomos de carbono. En los casos en que la sustitución es orto y para, uno de los átomos de carbono que lleva esta carga positiva también está unido al átomo de nitrógeno con carga positiva, el del grupo nitro. Como las cargas iguales repelen, esta gran proximidad de las dos cargas positivas es muy inestable. En el complejo sigma que corresponde a la sustitución meta, el carbono enlazado con el grupo nitro no comparte la carga positiva del anillo. Es una situación más estable, porque las cargas positivas están más alejadas. Como resultado de ello, el nitrobenzénico reacciona principalmente en la posición meta. En resumen el grupo nitro es desactivante y es un permisivo o director meta (11).

Así como todos los grupos activantes son directores orto-para, la mayor parte de los sustituyentes desactivantes son directores meta. En general, los sustituyentes desactivantes son grupos con una carga positiva (o una carga parcial positiva) en el átomo unido al anillo aromático. En el caso del grupo nitro, este átomo cargado positivamente repele cualquier carga positiva en el átomo de carbono adyacente del anillo. De los complejos sigma posibles, solo el que corresponda a la sustitución meta no tiene una carga positiva en este carbono (11).

Los halógenos son excepciones a la regla general. Los halógenos son grupos desactivantes, sin embargo, son directores orto-para. Esta rara combinación de propiedades se puede explicar tomando en cuenta que (11):

1. Los halógenos son muy electronegativos y atraen la densidad electrónica de un átomo de carbono a través del enlace sigma.
2. Los halógenos tienen electrones no enlazantes que pueden donar su densidad electrónica a través del enlace pi

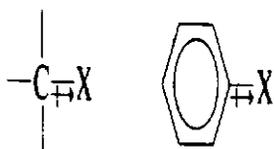
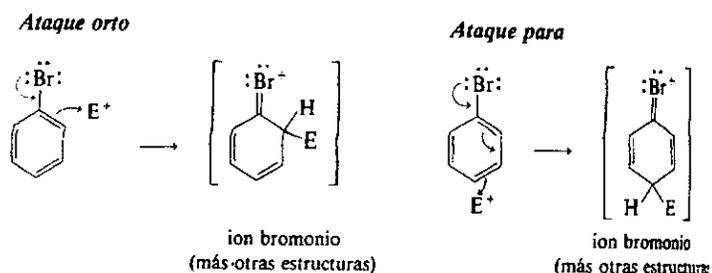


Figura 4. Efecto Inductivo de halógenos

El enlace carbono-halógeno está muy polarizado y se forma estando un dipolo con el extremo positivo en el átomo de carbono. Esta polarización atrae densidad electrónica del anillo de benceno y lo hace menos reactivo hacia la sustitución electrofílica (11).

Si un electrófilo reacciona en la posición orto o para, la carga positiva del complejo sigma es compartida por el átomo de carbono unido al halógeno. Los electrones no enlazantes del halógeno pueden deslocalizar más la carga en el halógeno, dando estructura de ión halogenonio. Es esta estabilización por resonancia la que permite que un halógeno sea donador pi, al mismo tiempo que atrae electrones por su electronegatividad (11).

Ecuación 14



La reacción en la posición meta da un complejo sigma cuya carga positiva no está deslocalizada por la estructura del ion halogenonio (11).

4. JUSTIFICACION

En Guatemala no existe un programa continuo de investigación sobre síntesis de compuestos orgánicos que sean de utilidad y beneficio para la industria. Es por ello que el país es dependiente en cuanto al consumo y manufactura de medicamentos importados, en el caso de las industrias farmacéuticas.

La importancia de la síntesis de compuestos heterocíclicos, en el caso de las pirazolinas, radica en que muchos de ellos son de importancia para el estudio de sus propiedades químicas, si fuese utilizado como ligando en compuestos organometálicos, además en la industria farmacéutica por su potencial actividad como bactericida, fungicida, antiviral, antiinflamatorio y analgésica.

Los compuestos heterocíclicos que se desean obtener, son compuestos nuevos y por su estructura podrían presentar actividad biológica, lo que desencadenaría trabajos de investigación posteriores a éste. De esta manera es que suele enfocarse a la química orgánica como un campo de investigación activo, por lo que investigaciones en el ramo de la síntesis de heterociclos vendrían a ser pioneras en nuestro medio, aportando de ésta manera desarrollo y progreso científico-tecnológico al país.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General:

5.1.1 Sintetizar varios compuestos heterocíclicos del tipo pirazolínico a partir del sustrato 4-fenil-1-(1,3-ditiofan-2-iliden)-3-buten-2-ona.

5.2 Específicos:

5.2.1 Estudiar el efecto electrón atractor de los sustituyentes bromo (posición orto) y nitro (posiciones meta y para) sobre la preferencia de ciclación del anillo pirazolínico en el sustrato de reacción.

5.2.2 Utilizar las mismas condiciones de reacción (temperatura, agitación, moles de hidracina, tiempo) para la síntesis de los diferentes compuestos pirazolínicos que se desean obtener.

5.2.3 Caracterizar por medio de técnicas espectroscópicas los productos obtenidos en las síntesis.

6. HIPOTESIS

- 6.1 A partir de la reacción del compuesto (2): α,β -diinsaturado (4-fenil-1-(1,3-ditiolan-2-iliden)-3-buten-2-ona) e hidrazina puede obtenerse uno de los dos posibles productos pirazolónicos con un porcentaje mayor a 50% de rendimiento.
- 6.2 Es posible obtener una pirazolina ciclada con orientación hacia la insaturación vecina al 1,3-ditiolan del compuesto (2) α,β -diinsaturado cuando se desactiva con un grupo nitro el anillo aromático en posición meta y/o para.
- 6.3 Es posible obtener una pirazolina ciclada con orientación hacia la insaturación vecina al 1,3-ditiolan del compuesto (2) α,β -diinsaturado cuando se desactiva con un grupo bromo el anillo aromático en posición orto.

7. MATERIALES Y METODOS

7. 1 Materiales:

7.1.1 Reactivos:

Hexano 99%

Acetato de Etilo 99%

Etanol Absoluto 99%

Anhídrido Acético G.R.

Hidrazina Anhídra G.R.

Benzaldehído G.R.

o- Bromobenzaldehído G.R.

m- Nitrobenzaldehído G.R.

p- Nitrobenzaldehído G.R.

Disulfuro de carbono G.R.

Tetrahidrofurano G.R.

Terbutóxido de potasio G.R.

Dibromuro de etilo G.R.

Hidróxido de Sodio

Sodio elemental viruta

Sulfato de sodio anhidro

Sílica Gel 60

Alumina

Yodo elemental en perlas

7.1.2 Equipo

Rotavapor

Balanza Analítica

Horno

Agitador magnético teflón 1 ½ x 3/8

Estufa con agitador magnético

Cámaras de vidrio para cromatografía en capa fina

Lámpara UV longitud de onda 360nm

Espectrofotómetro JEOL de 300 MHz

Espectrofotómetro de IR Perkin Elmer 283B

Espectrómetro de Masas JEOL JMS-AX505

7.1.3 Cristalería:

Agitador de vidrio 5.5/200 mm

Boquilla para pipetas

Matraces de 25, 50 y 250 ml

Pipeta graduada 5 ml/0.01

Pipeta Volumétrica 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 25, ml

Probeta de vidrio 10, 50 y 100 ml

Vasos de precipitación de 25,50,100 ml

Vidrio Reloj 80 mm

Balones de fondo plano, 24/40, de 100, 150, 250 ml

Sistema de destilación para solventes corning

Columnas para cromatografía de 3 x 50 cm, 2 x 25 cm

Placas de vidrio para cromatografía en capa fina.

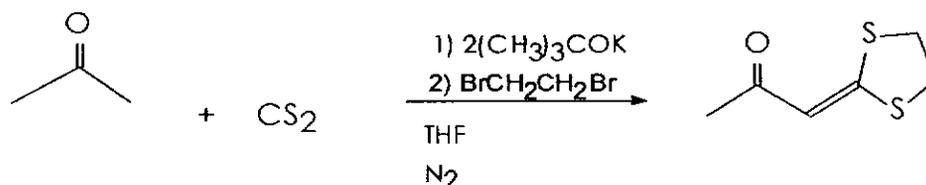
7.2. METODOLOGIA:

7.2.1. Diseño de la Investigación

El tipo de investigación a realizar es del tipo exploratorio-correlacional. Es una investigación exploratoria porque el área de estudio no ha sido investigado con anterioridad siendo el propósito conocer el grado de relación que exista entre las variables. El estudio es también correlacional pues las conclusiones que se pretenden hacer sobre el tema no han sido estudiadas. Se pretende también ver si existe relación entre las variables planteadas. Finalizado el estudio pueden establecerse investigaciones posteriores (12).

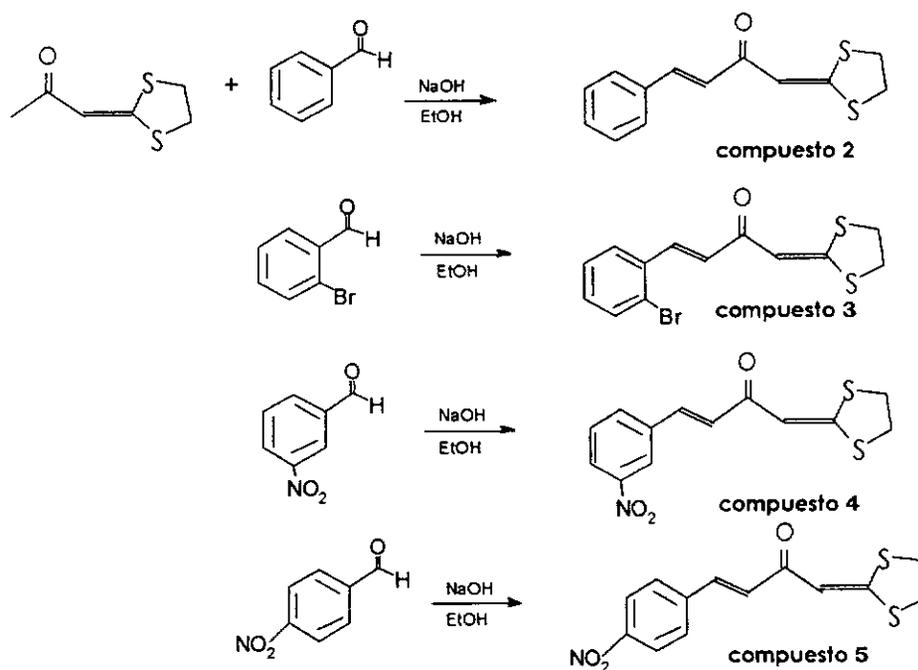
7.2.2. Síntesis de Compuestos:

7.2.2.1. Preparación del Compuesto 1:



- En un balón de fondo plano Corning 24/40 de 250 mL, se pesaron y disolvieron 0.068 moles de ter-butóxido de potasio en 175 ml de THF recién destilado.
- La disolución se hizo con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno.
- Por aparte en un embudo de decantación se mezclan 0.034 moles de acetona y 0.034 moles de disulfuro de carbono.
- Ésta mezcla, se adicionó gota a gota a la solución de ter-butóxido y THF recién destilado.
- En este punto se forma una como emulsión amarilla.
- El sistema se deja con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora a temperatura ambiente.
- Transcurrido el tiempo de reacción, se midieron y adicionaron 0.034 moles de dibromoetano disuelto en THF, al momento de la adición se pudo observar un cambio de color de amarillo claro a amarillo ladrillo.
- La reacción se llevó a cabo durante 12 horas a temperatura ambiente y atmósfera de nitrógeno y agitación.
- Terminado el tiempo de reacción, se realizaron tres extracciones de acetato de etilo/agua (50 ml : 20 ml).
- La fase orgánica se evaporó a sequedad utilizando un rotavapor, con un baño de agua a 30° C.
- El producto sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna con alúmina neutra utilizando como eluyente hexano / acetato de etilo. Eluyendo el producto a una relación de 96:4 de hexano : acetato de etilo.

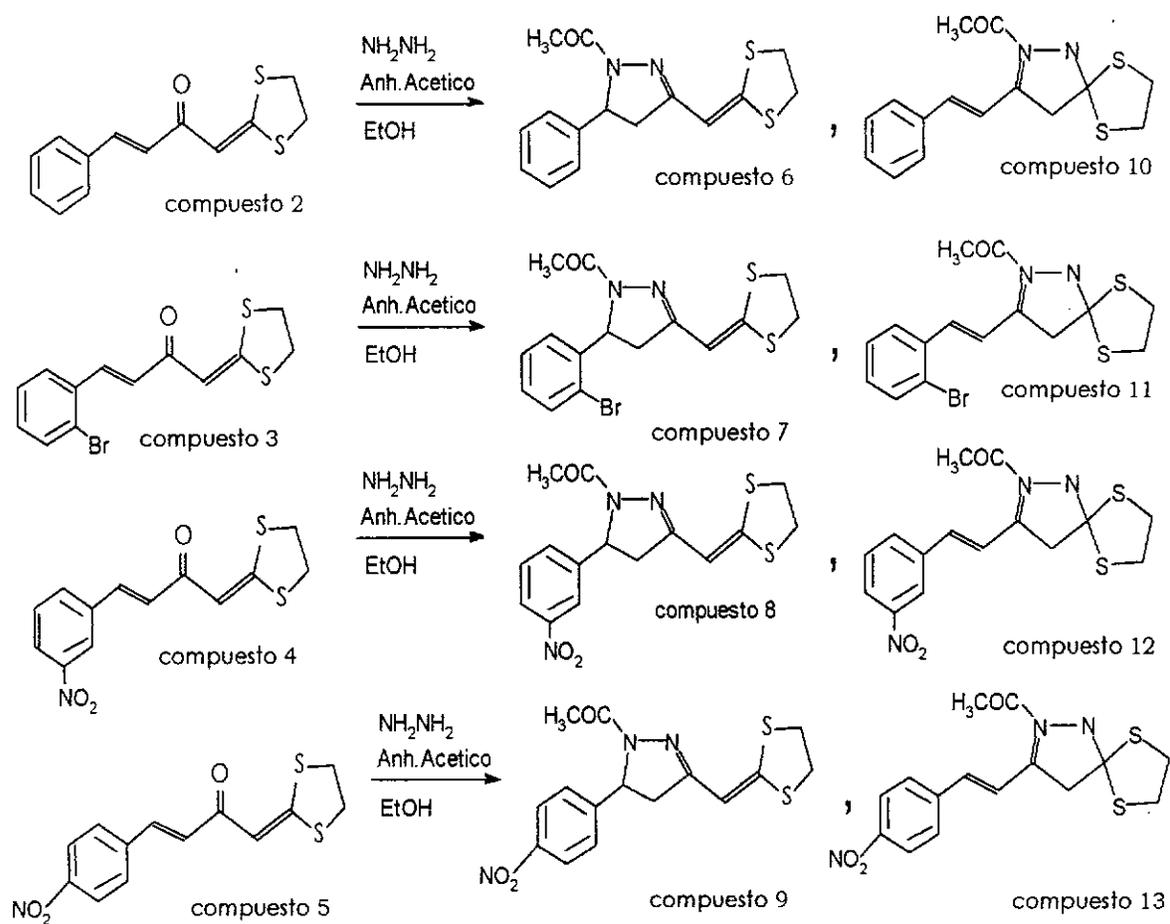
7.2.2.2. Preparación del compuesto 2 y derivados:



- En un balón de fondo plano de 250 mL, Corning 24/40, provisto de agitación, se disolvió 0.1 mmol del compuesto 1 en 60 ml de etanol, se lleva la disolución a una temperatura de 5° C, en un baño de hielo.
- Se adicionaron 5.2 g de hidróxido de sodio en 15 ml de etanol, después gota a gota se adicionó un exceso de benzaldehído (0.11 mmol), este debe destilarse antes de utilizarlo.
- Al terminar la adición del benzaldehído, se suspendió la reacción a baja temperatura y se trabajó bajo condiciones normales, 23-24° C.
- Al cabo de 2 horas se observó cierta turbidez en la solución, dando un indicio de la formación del producto.
- La reacción se dejó con agitación durante 24 horas más.
- El producto obtenido después del tiempo de reacción se filtró y se recristalizó en etanol.

- El mismo procedimiento se utilizó con los reactivos m-nitrobenzaldehído, p-nitrobenzaldehído y o-bromobenzaldehído para obtener los compuestos 3, 4 y 5 respectivamente.

7.2.2.3. Preparación de compuestos pirazolónicos:



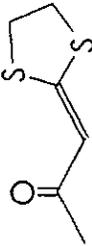
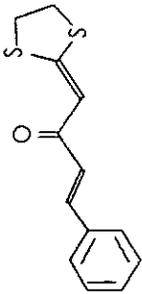
- En un balón de fondo plano de 100 mL, corning 24/40, se lleva a cabo la reacción disolviendo 0.004 mol del compuesto 2 en 40 ml de etanol, con agitación y a temperatura ambiente.
- Se midieron y adicionaron 0.008 mol de hidrazina cuando el compuesto 2 se solubilizo totalmente.
- La reacción se monitoreó por medio de TLC (cromatografía en capa fina al inicio de la reacción y cada 20 min. observándose, una

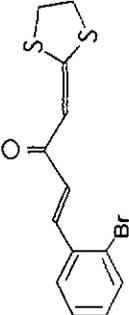
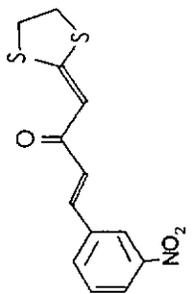
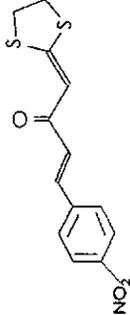
mancha en la placa a los 30 min. y un cambio leve de color en la solución, el sistema se dejó reaccionar por 24 horas.

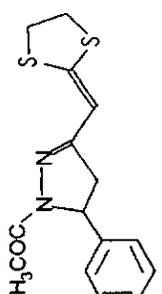
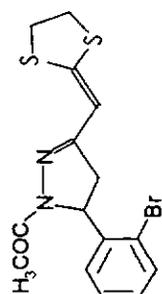
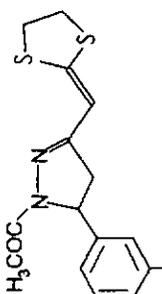
- Al terminar el tiempo de reacción, se volvió a monitorear la reacción y se revelaron dos manchas. En este punto se evaporó el solvente con vacío entre 25-30°C. Al producto resultante se adicionaron 5 ml de anhídrido acético procurando que la temperatura no se elevara.
- Se dejó en agitación por 30 min. y después se adicionaron 10 ml de agua para el caso del compuesto 6, para el caso del compuesto 7 y 8 se adicionaron 10 ml de bicarbonato de sodio al 5 %.
- El producto de reacción se extrajo 50 ml de acetato de etilo.
- Obtenido el producto de la reacción se secó sobre un soporte con sulfato de sodio.
- Se purificaron los productos por cromatografía en columna con sílica gel utilizando como eluyentes hexano y acetato de etilo. En la proporción 80:20 eluye el producto.
- El mismo procedimiento se realizó para obtener los compuestos 7 y 8 utilizando como sustratos los productos obtenidos en 7.2.2.2, compuestos 2,3,4 y 5.
- El producto de reacción del compuesto 5 fue un sólido amorfo amarillo que no se pudo purificar.

8. RESULTADOS

8.1 Compuestos sintetizados: A partir de acetona, disulfuro de carbono, y benzaldehído se sintetizaron compuestos carbonílicos α,β -diinsaturados, los cuales a su vez reaccionaron con hidrazina logrando sintetizar los siguientes compuestos:

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO	FORMULA MOLECULAR		NOMBRE DEL COMPUESTO	% DE RENDIMIENTO	PUNTO DE FUSION		CONFIRMACION DE LA ESTRUCTURA MEDIANTE ESPECTROSCOPIA
	PESO MOLECULAR	g/mol			APARIENCIA		
 COMPUESTO 1		$C_6H_8OS_2$	1-(1,3-ditiolan-2-etil) acetona	84	67° C		IR, Masas, RMN 1H - ^{13}C , (Anexos 13.1-13.4)
 COMPUESTO 2		$C_{13}H_{12}OS_2$	4-fenil-1-(1,3-ditiolan-2-etil)-3-buten-2-ona	91	115° C		IR, Masas, RMN 1H - ^{13}C , (Anexos 13.5-13.8)

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO	FORMULA MOLECULAR		NOMBRE DEL COMPUESTO	% DF RENDIMIENTO	PUNTO DE FUSION		CONFIRMACION DE LA ESTRUCTURA MEDIANTE ESPECTROSCOPIA
	PESO MOLECULAR g/mol	APARIENCIA					
 COMPUESTO 3	C ₁₃ H ₁₁ OBrS ₂	118° C	4-o-bromofenil-1-(1,3-ditiolan-2-etenil)-3-buten-2-ona	92	Cristales amarillo claro	Masas, RMN ¹ H (Anexos 13.9- 13.10)	
	327						
 COMPUESTO 4	C ₁₃ H ₁₁ NO ₃ S ₂	132° C	4-m-nitrofenil-1-(1,3-ditiolan-2-etenil)-3-buten-2-ona	68	Cristales amarillos	Masas, IR, RMN ¹ H- ¹³ C (Anexos 13.24- 13.28)	
	293						
 COMPUESTO 5	C ₁₃ H ₁₁ NO ₃ S ₂	128° C	4-p-nitrofenil-1-(1,3-ditiolan-2-etenil)-3-buten-2-ona	40	Cristales amarillos	Masas, RMN ¹ H (Anexos 13.11- 13.12)	
	293						

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO	FORMULA MOLECULAR		NOMBRE DEL COMPUESTO	% DE RENDIMIENTO	PUNTO DE FUSION		CONFIRMACION DE LA ESTRUCTURA MEDIANTE ESPECTROSCOPIA
	PESO MOLECULAR g/mol				APARIENCIA		
 COMPUESTO 6	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ OS ₂		1-acetil-5-fenil-3-(1',3'-ditiolan-2'-etenil)-2-pirazolina	67	145° C	IR, Masas, RMN ¹ H- ¹³ C, HETCOR (Anexos 13.1-13.17)	
		304			sólido amarillo		
 COMPUESTO 7	C ₁₅ H ₁₅ N ₂ OBrS ₂		1-acetil-5-o-bromofenil-3-(1',3'-ditiolan-2'-etenil)-2-pirazolina	11	161° C	Masas, RMN ¹ H- ¹³ C, (Anexos 13.18-13.20)	
		382			sólido amorfo amarillo		
 COMPUESTO 8	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ OS ₂		1-acetil-5-m-nitrofenil-3-(1',3'-ditiolan-2'-etenil)-2-pirazolina	30	154° C	IR, Masas, RMN ¹ H- ¹³ C, HETCOR, FLOCK (Anexos 13.21-13.28)	
		349			sólido amorfo amarillo		

8.2 Análisis Espectroscópico de los compuestos sintetizados: se presenta la interpretación de los espectros presentados en anexos 13.1-13.8, 13.21-13.28 :

8.2.1 Análisis espectroscópico del compuesto 1:

El espectro de IR presenta una banda de alta intensidad en 1632 cm^{-1} , asignada al grupo carbonilo, en 1498 cm^{-1} una banda que corresponde a C=C.

El espectro de RMN ^1H presenta una señal simple en 2.1 ppm que integra para 3H, que pertenece a los hidrógenos del grupo metilo, en 3.3 ppm una señal triple que integra para 2H ($J=6.3$ Hz) y que se encuentra acoplada a otra señal triple en 3.4 ppm que integra para 2H ($J=6.3$ Hz), las cuales corresponden a los hidrógenos de los grupos metileno, en 6.6 ppm aparece una señal simple, asignada al hidrógeno vinílico.

El espectro de RMN ^{13}C presentar una señal en 29.7 ppm, la cual se asigna al carbono del grupo metilo, en 35.3 y 38.1 ppm dos señales que corresponden a los metilenos, en 112 y 165 ppm las señales asignadas a los carbonos olefínicos, y en 193.2 ppm la señal del carbono del grupo carbonilo.

En el espectro de masas se aprecia un pico en 160 m/z que corresponde al peso molecular del compuesto 1 y un pico base en 145 m/z que corresponde al fragmento ($\text{M}^+ -15$) [3].

8.2.2 Análisis espectroscópico del compuesto 2:

El espectro de IR presenta una banda de intensidad media en 1592 cm^{-1} , que corresponda al grupo carbonilo, una banda en 1497 cm^{-1} que pertenece a las vibraciones de los enlaces C=C.

El espectro de RMN ^1H presenta una señal triple en 3.5 ppm que integra para 2H ($J=6$ Hz) y que se encuentra acoplada a una señal en 3.3 ppm que integre para 2H ($J=6$ Hz), asignadas a los metilenos unidos a los átomos de azufre, una señal simple en 6.7 ppm, que integre para 1H que corresponde al hidrógeno de la olefina unida a los átomos de azufre, en 6.8 ppm una

señal triple ($J=15\text{Hz}$) que integre para 1H y que se encuentre acoplada a una señal triple en 7.6 ppm ($J=15\text{ Hz}$) que integre para 1H perteneciente a los hidrógenos vinílicos de la olefina unida al grupo fenilo, y en 7.3 ppm una señal que integre para 5 H característico de un sistema aromático:

El espectro de RMN ^{13}C debe presentar una señal en 185 ppm que corresponde al átomo de carbono del grupo carbonilo, dos señales una en 168 ppm y 112 ppm se asignan a los carbonos α y β de la olefina unida a los átomos de azufre, dos señales en 142 ppm y en 127 ppm, que pertenecen a los carbonos α y β de la olefina unida al grupo fenilo, en 135, 128, 129 y 130 ppm las señales del sistema aromático, dos últimas señales en 39 y 36 ppm corresponden a los grupos metileno unidos a los átomos de azufre.

En el espectro de masas se observa un pico base en 248 m/z, que corresponda al peso molecular del compuesto 2 (3).

8.2.3 Análisis espectroscópico del compuesto 8:

En el espectro del ^1H -RMN (No. espectro) los hidrógenos metilenos del 1,3-ditiolano aparecen como dos conjuntos de señales múltiples separadas en valores aproximados de desplazamiento químico en 3,42 ppm y 3,54 ppm respectivamente. La señal sencilla en $\delta=2,38$ ppm que integra para 3 hidrógenos se asigna inequívocamente para el grupo metilo H13. Asimismo, la señal sencilla en $\delta=6,24$ ppm se asignó al protón vinílico en H6. En el espectro se observan además, tres conjuntos de señales de multiplicidad dobles de dobles correspondiente a los grupos metileno y metino. La señal en $\delta=5.53$ ppm por su desplazamiento químico y sus constantes de acoplamiento ($J= 4.95$ y 11.85 Hz) corresponde al protón del metino H5. Las señales en $\delta=2.91$ ppm ($J= 4.95$ y -17.61 Hz.) y $\delta=3.60$ ppm ($J = 11.83$ y -17.61 Hz.) corresponden a los hidrógenos del grupo metileno. Las señales correspondientes al grupo aromático se observan como un sistema ABMX m-sustituido. Las señales aparecen en los siguientes desplazamientos químicos para H14 en 7.55 ppm (dt, $J_m= 1.38, 1.51, 1.65$ Hz, 1H); para H15 en 7.49 ppm (t, $J_o = 7.71$ Hz, 1H); para H16 en

8.11 ppm (dt, $J_o = 1.38, 1.65, 2.20, 7.84$ Hz, 1H); para H18 en 8.05 ppm (t, $J_m = 1.93$ Hz, 1H).

El espectro muestra a campo alto tres señales inequívocas. La primera señal es para el carbono metilénico con $\delta = 22.01$ ppm que corresponde al único en la estructura propuesta. Los carbonos metilenos C10 y C9 del grupo 1,3-ditolan aparecen a $\delta = 36.97$ ppm y $\delta = 40.03$ ppm respectivamente. Para los carbonos C6, C4 y C5, el desplazamiento químico se asignó por medio de la técnica experimental HETCOR, correlacionando las señales de protón y carbono. El carbono metilénico C4 $\delta = 44.35$ ppm correlaciona con la señal de protón a $\delta = 2.91$ ppm; la señal correspondiente al carbono de tipo metino C5 $\delta = 58.94$ ppm correlaciona con la señal de protón a $\delta = 5.53$ ppm; para la señal del carbono vinílico C6 con $\delta = 104.72$ ppm correlaciona con la señal de protón a $\delta = 6.23$ ppm. De igual forma los desplazamientos químicos para los carbonos aromáticos fueron asignados con la correlación carbono-hidrógeno. Las señales en $\delta = 144.01, 148.65, 151.69, 152.38$ ppm, son asignadas a carbonos de tipo cuaternario. Las asignaciones de señales para los carbonos C3, C7, C17 y C19, se hicieron a través de correlaciones vecinales de dos a tres ligaduras entre C^{13} y H^1 (FLOCK). Así la señal en $\delta = 144.01$ ppm presenta correlación a dos ligaduras con las señales de protón en $\delta = 2.92$ y $\delta = 3.60$ ppm, correspondiente al C3. Para el C7 la asignación de señal respectiva es la de $\delta = 152.38$ ppm ya que correlaciona con la señal a tres ligaduras de los protones en H9-H10. Así también, la señal en $\delta = 148.65$ ppm corresponde al C19 que correlaciona a dos y tres ligaduras con la señal de protón en H14 y H15 a $\delta = 7.55$ y 7.49 ppm respectivamente.

En el espectro IR, se muestran las bandas características de los grupos funcionales para la estructura propuesta. La banda intensa a 1649 cm^{-1} corresponde a la vibración de enlace del grupo C=O. La intensidad de la banda a 1534.38 cm^{-1} y 1579.38 cm^{-1} correspondiente a la vibración de enlace del grupo C=N, corrobora la formación de la hidrazona o imina por reacción de la hidrazina al grupo carbonilo. Se demuestra también

que la ciclación de la pirazolina se dá sobre la insaturación C5-C4 ya que las bandas de intensidad media para enlaces del tipo C=C, aparece en 1443.58-1419.47 cm^{-1} .

El espectro de masas por bombardeo de impacto electrónico, muestra el pico del ión molecular a 349 m/z, pico que aparece con un 98% de abundancia relativa y que confirma la fórmula molecular propuesta. El pico con relación m/z 307 proviene del ión molecular por pérdida del grupo $-\text{CH}_2\text{CO}$. (-42). Los picos con relación m/z 279 y 185 provienen del ión 307 m/z, con la pérdida de C_2H_2 (-28) para el primero y $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ (-122) para el segundo pico respectivamente.

9. DISCUSION DE RESULTADOS

Los resultados demuestran que se logró la síntesis de 2-pirazolinas a partir de hidrazina y los sustratos α,β -diinsaturados 2, 3, 4 y 5. Según el análisis espectral de ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) principalmente de los compuestos 6, 7 y 8 (anexos 13.15, 13.19, 13.23) se deduce que la ciclación se llevó a cabo, en los tres sustratos, sobre la insaturación vecina al anillo aromático C5, ya que la señal sencilla en $\delta = 6.2$ ppm correspondiente al protón vinílico C6 próxima al ditiolano no desapareció, y las señales para los protones metileno C4 y metino C5 resultantes de la adición sobre la olefina próxima al anillo aromático cambiaron de señal de $\delta = 6.8-7.6$ a 2.9, 3.6 y 5.5 ppm respectivamente.

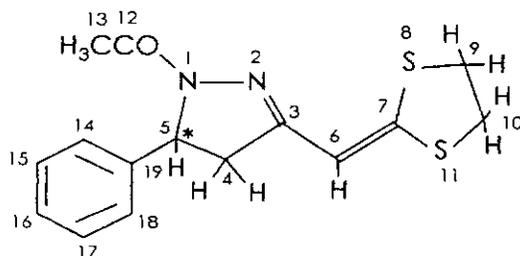


Figura 5. Compuesto 6

Ya que son posibles tres formas de pirazolinas, (ver figura 1 en antecedentes 3.1.1.), la estructura de la pirazolina propuesta para los compuestos 6, 7 y 8, (ver espectro en anexos 13.17, 13.26, 13.27) principalmente por medio de la técnica HETCOR, que proporciona un espectro bidimensional que correlaciona ^{13}C y ^1H , y la técnica FLOCK (anexos 13.28) que correlaciona señales a dos y tres ligaduras, puede verse que no aparece ningún protón unido al C3 y C7 por lo que la pirazolina formada es del tipo -2. El enlace $\text{N}=\text{C}$ se formó tal y como se expone en el mecanismo 1 de ciclación de la pirazolina (antecedentes 3.1.2.). También corroboran esa estructura las señales del espectro de IR para los enlaces $\text{C}=\text{N}$ con bandas de absorción a 1579.38 cm^{-1} para 6, 1576.16 cm^{-1} para 7 y para $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ señales en $1440-1416\text{ cm}^{-1}$ correspondientes al compuesto 6 y $1443-1419$ para el compuesto 8. Las

intensidades son similares para cada compuesto como puede verse en los espectros correspondientes (anexos 13.14, 13.22).

La evidencia de los compuestos pirazolónicos obtenidos puede verse en los espectros de masas por impacto electrónico, (anexos 13.13, 13.18, 13.21) en donde están los iones moleculares M^+ a 304, 382 y 348 respectivamente para 6, 7 y 8, que concuerdan para sus pesos moleculares, y algunos picos por pérdida de los mismos segmentos en 262, 342, 307 M/z por pérdida de $-CH_2C=O$, lo cual hace notar que la acetilación de la hidrozona se llevo a cabo.

La estructura elucidada para los compuestos 6, 7 y 8 denota un centro estereogénico en $*C5$ (ver figura 5), por lo que se llevó cabo un análisis de actividad óptica, que demostró que se obtuvo una mezcla racémica, $[\alpha]_D = \pm 0$, es decir la misma cantidad de compuesto en forma levorrotatoria y dextrorrotatoria.

Los porcentajes de rendimiento de los compuestos 6, 7 y 8 disminuyeron a razón del poder desactivante del sustituyente en el anillo aromático del sustrato, por lo que el poder desactivante orto-bromo es mayor que el meta-nitro.

El compuesto 5 se sintetizó dando un porcentaje de rendimiento menor al obtenido para el compuesto 4, siendo estos de 68 y 40, respectivamente. Estos resultados eran de esperarse debido al efecto inductivo que se propició al desactivar el anillo aromático con el grupo nitro en posición *para*. A diferencia del compuesto 4, con el cual sí se obtuvo un producto de reacción con hidrazina el compuesto pirazolónico 8 con un rendimiento del 30%, el compuesto 5 no reaccionó de la misma manera, dado que no se obtuvo como producto de la última reacción ninguno de los compuestos esperados 9 o 13. Este resultado fue parcialmente satisfactorio, puesto que no se obtuvo el compuesto 9, puede decirse que el efecto desactivante del grupo nitro en posición *para* del anillo aromático afecta en el porcentaje de rendimiento, más no en la

orientación de ciclación de la pirazolina hacia la olefina vecina al *para* nitro-fenilo.

Los productos de la reacción del compuesto 5 e hidrazina para obtener el compuesto 9 o el compuesto 13 no pudieron analizarse por separado ya que se obtuvieron subproductos sólidos amorfos difíciles de separar y purificar. Posiblemente, la pirazolina sintetizada bajo las condiciones de trabajo es inestable a cambios en la temperatura y luz por lo que pudo haberse alterado en la purificación ya que algunos productos de descomposición de las pirazolinas por incremento de la temperatura suelen ser sustancias aceitosas según los reportados (9).



10. CONCLUSIONES

- 10.1 Se sintetizaron tres compuestos pirazolínicos a partir de hidrazina y el sustrato α,β -diinsaturado 4-fenil-1-(1,3-ditiolan-2-etenil)-3-buten-2-ona.
- 10.2 La hipótesis 6.1 se acepta debido a que el producto de reacción obtenido entre hidrazina y el sustrato α,β -diinsaturado: 4-fenil-1-(1,3-ditiolan-2-etenil)-3-buten-2-ona, fue el compuesto 1-acetil-5-fenil-3-(1',3'-ditiolan-2'-etenil)-2-pirazolina con un rendimiento del 67%.
- 10.3 El producto de reacción obtenido entre hidrazina y el compuesto carbonílico α,β -diinsaturado 4-*m*-nitrofenil-1-(1,3-ditiolan-2-etenil)-3-buten-2-ona fue el compuesto 8: 1-acetil-5-*m*-nitrofenil-3-(1',3'-ditiolan-2'-etenil)-2-pirazolina, con un 30 % de rendimiento por lo que se rechaza la hipótesis 6.2.
- 10.4 El producto de reacción obtenido entre hidrazina y el compuesto carbonílico α,β -diinsaturado 4-*o*-bromofenil-1-(1,3-ditiolan-2-etenil)-3-buten-2-ona fue el compuesto 7: 1-acetil-5-*o*-bromofenil-3-(1',3'-ditiolan-2'-etenil)-2-pirazolina, con un 11 % de rendimiento por lo que se rechaza la hipótesis 6.3.
- 10.5 Los grupos desactivantes del anillo aromático en el sustrato carbonílico α,β -diinsaturado de la reacción, *o*-bromo y *m*-nitro, no favorecieron la ciclación de la pirazolina hacia la insaturación vecina al grupo ditiolano.
- 10.6 El efecto electrón atractor de los grupos desactivantes del anillo aromático sobre el sustrato de reacción disminuyó el porcentaje de rendimiento de los compuestos pirazolínicos obtenidos.

- 10.7 Por medio de las técnicas espectroscópicas de IR, Masas, RMN de ^1H y RMN de ^{13}C se logró elucidar las estructuras de los productos de reacción obtenidos en las síntesis propuestas.
- 10.8 Aunque los compuestos pirazolínicos sintetizados en su estructura presentaron un carbono quiral éstos no poseen actividad óptica por encontrarse como mezcla racémica.
- 10.9 El producto de síntesis de la reacción entre hidrazina y el compuesto 4-p-nitrofenil-1-(1,3-ditiolan-2-etilen)-3-buten-2-ona dio una mezcla de subproductos sólido-amorfa los cuales no fue posible separar por la técnica utilizada de cromatografía en columna.

11. RECOMENDACIONES

- 11.1 Para la obtención de compuestos pirazolínicos a partir de hidrazina, anhídrido acético y el compuesto 4-*p*-nitrofenil-1-(1,3-ditiolan-2-etilen)-3-buten-2-ona, las condiciones de reacción deben estudiarse en cuanto a catálisis ácida, tiempo de reacción y temperatura para poder obtener la ciclación hacia la insaturación vecina al grupo ditiolan del sustrato.
- 11.2 La purificación por cromatografía en columna con sílica gel debe mejorarse para conservar los productos pirazolínicos ya que probablemente son inestables a temperaturas por arriba de los 25° C y a la luz.
- 11.3 Estudiar la actividad biológica que presentan los compuestos pirazolínicos sintetizados en esta investigación.

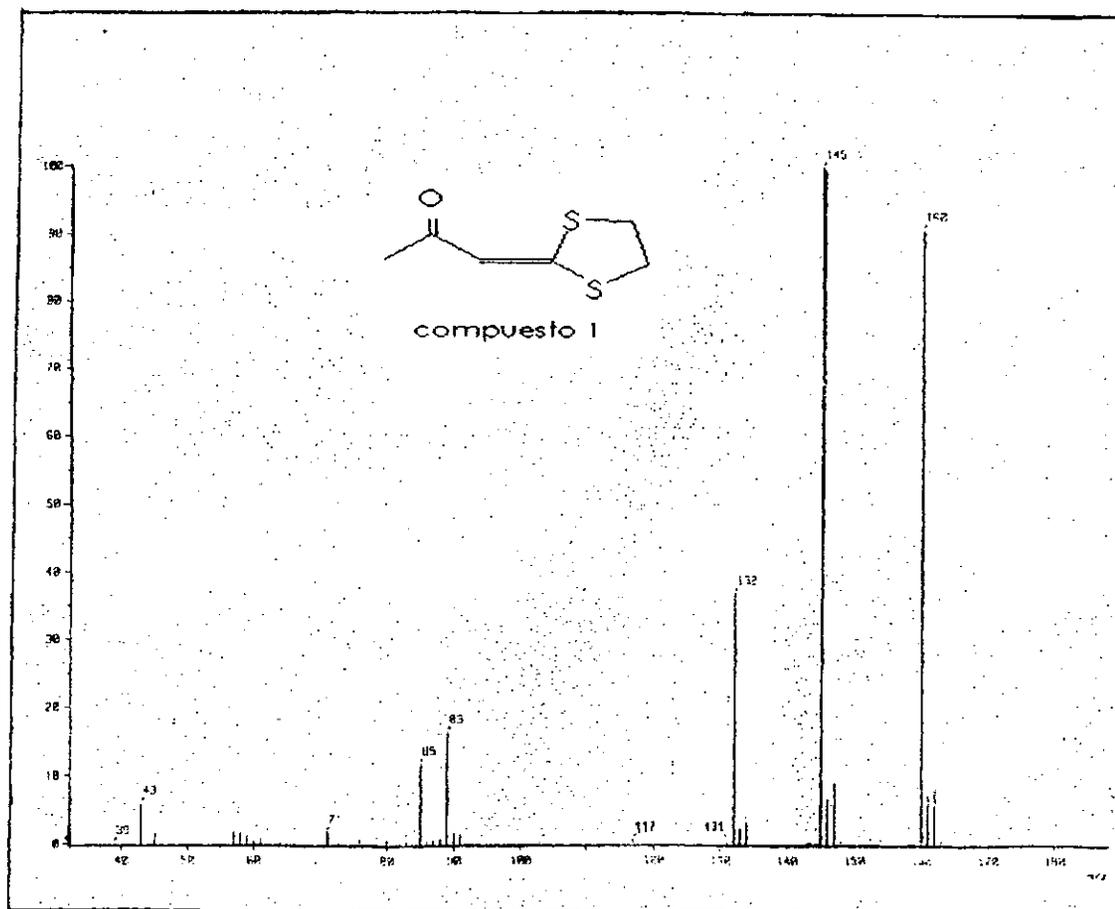
12. REFERENCIAS

1. Paquette Leo A. (1987). Fundamentos de Química Heterocíclica. 1ªed. Limusa. México. 395 p.
2. Gilchrist T.L. (1985). Química Heterocíclica. 2ª ed. Addison-Wesley Iberoamericana. USA. 401 p.
3. Ortega J. (1999). Estudio de la reactividad del 4-fenil-1-(1,3-ditiofan-2-iliden)-3E-buten-2-ona, frente al nonacarbonilhierro. (Tesis de Licenciatura en Química, UNAM, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.)pp 25-39.
4. Rodd E.H. (1957). Chemistry of Carbon Compounds. Vol. IV A. Elsevier Publishing Co. Amsterdam. Pp 261-263
5. Mishrinky N., Asaad F., (september 1996). New 2-pyrazolines of anticipated molluscicidal activity. Indian Journal of Chemistry, 35B, 935-940.
6. Fahmy A., Hassan Kh., Khalaf A., y otros. (september 1987). Synthesis of some new β -lactamas, 4-tiazolidinonas and pyrazolines. Indian Journal of Chemistry, 26B, 884-887.
7. Jacobs T.L. (1957). Heterocyclic Compounds. R.C. Elderfield, ed. Vol.5 Azoles and Related Compounds. Pp 222-227
8. Ferres H., Hamdam M., y Jackson W.,(1973). Mechanism of Hydrazones J.C.S. Perkin II. Pp 936-938
9. Smith L., Pings W., The action of diazometan upon α,β -insaturated ketones. J.Org. Chem. (2), 23-28.

10. Morrison R., Boyd R. (1990). Química Orgánica (Traducido por Rosa Zugazagoita y Peter Fiedler). USA: Addison-Wesley Iberoamericana. (Original publicado en 1959.) pp. 1061-1068
11. Lowry, T.H., Richardson K.S. (1981). Mechanism and Theory in organic chemistry. New York: Harper and Row.
12. Hernández S., Fernández C. y Baptista L., 1998 Metodología de la Investigación. (2ª. Ed) México D.F. McGraw-Hill. Pp 58-201.
13. Pretsch E., Seibl J., Simon W., Clere T. (1983). Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds. Springer-Verlag Massachusetts, USA. 15-225, M5-100.

13. ANEXOS

Anexo 13.1	Espectro de masas del compuesto 1.
Anexo 13.2	Espectro de IR del compuesto 1
Anexo 13.3	Espectro de ^1H RMN del compuesto 1
Anexo 13.4	Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 1
Anexo 13.5	Espectro de masas del compuesto 2
Anexo 13.6	Espectro de IR para el compuesto 2
Anexo 13.7	Espectro de ^1H RMN del compuesto 2
Anexo 13.8	Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 2
Anexo 13.9	Espectro de masas del compuesto 3
Anexo 13.10	Espectro de ^1H RMN del compuesto 3
Anexo 13.11	Espectro de masas del compuesto 5
Anexo 13.12	Espectro de ^1H RMN del compuesto 5
Anexo 13.13	Espectro de masas del compuesto 6
Anexo 13.14	Espectro de IR del compuesto 6
Anexo 13.15	Espectro de ^1H RMN del compuesto 6
Anexo 13.16	Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 6
Anexo 13.17	Espectro de HETCOR ^1H - ^{13}C RMN del compuesto 6.
Anexo 13.18	Espectro de masas del compuesto 7
Anexo 13.19	Espectro de ^1H RMN del compuesto 7.
Anexo 13.20	Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 7
Anexo 13.21	Espectro de masas del compuesto 8.
Anexo 13.22	Espectro de IR del compuesto 8
Anexo 13.23	Espectro de ^1H RMN del compuesto 8
Anexo 13.24	Espectro ampliado de ^1H RMN del compuesto 8
Anexo 13.25	Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 8.
Anexo 13.26	Espectro de RMN ^{13}C - ^1H HETCOR del compuesto 8.
Anexo 13.27	Espectro de RMN ^{13}C - ^1H HETCOR del compuesto 8.
Anexo 13.28	Espectro de RMN ^{13}C - ^1H FLOCK del compuesto 8.

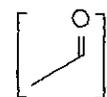
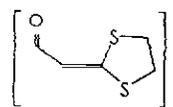
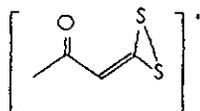


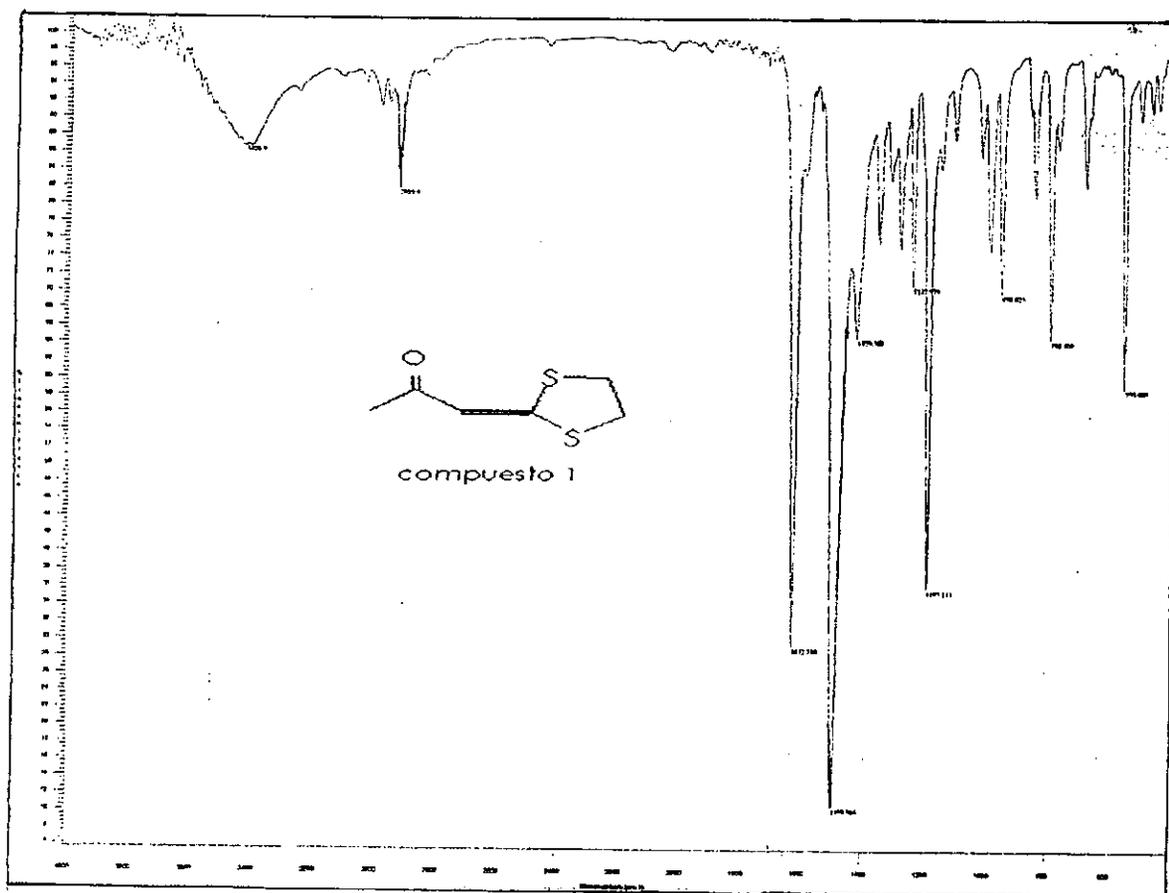
Anexo 13.1 Espectro de masas por impacto electrónico del Compuesto 1.

Señales significativas:

M/z: 160 [M⁺] : ion molecular

M/z: 145 [M⁺ - CH₃] 132 [M⁺ - CH₂CH₂] 43 [M⁺ - C₄H₅S₂]

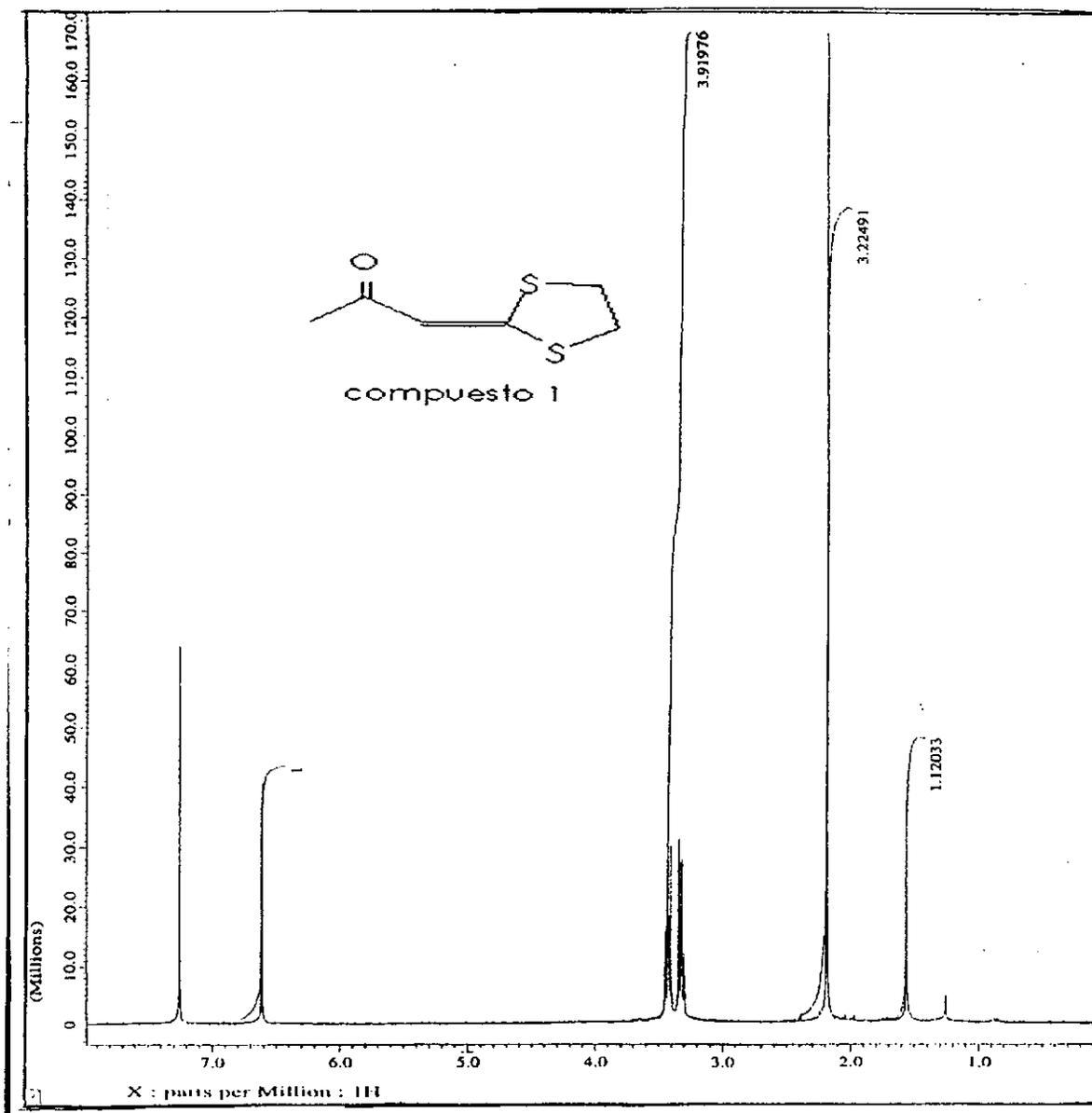




Anexo 13.2 Espectro de IR del compuesto 1

Señales significativas:

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2921.8 (C-H), 1632.7 (CO), 1498 (C=C)

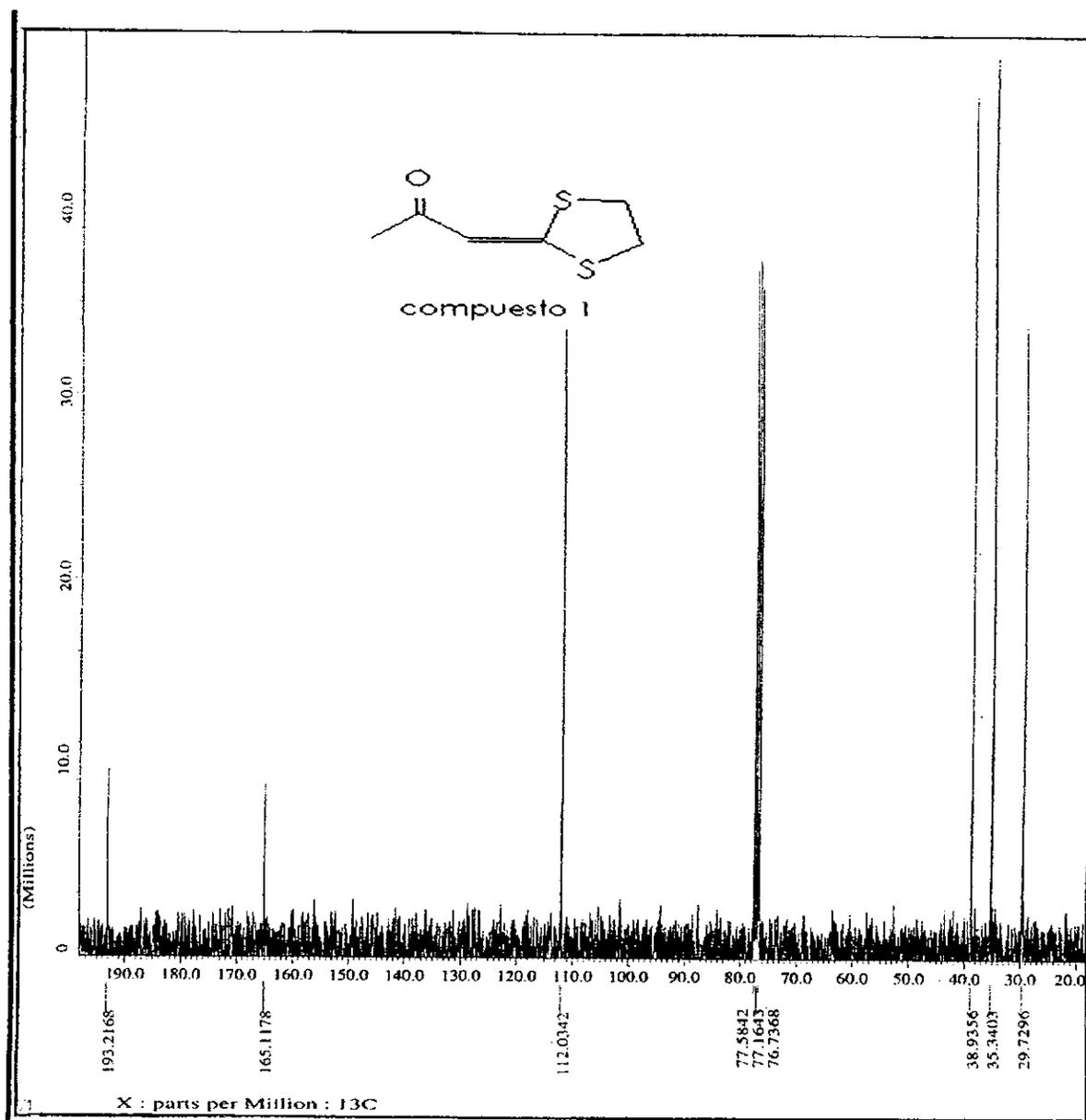


Anexo 13.3

Espectro de ^1H RMN del compuesto 1

Señales significativas:

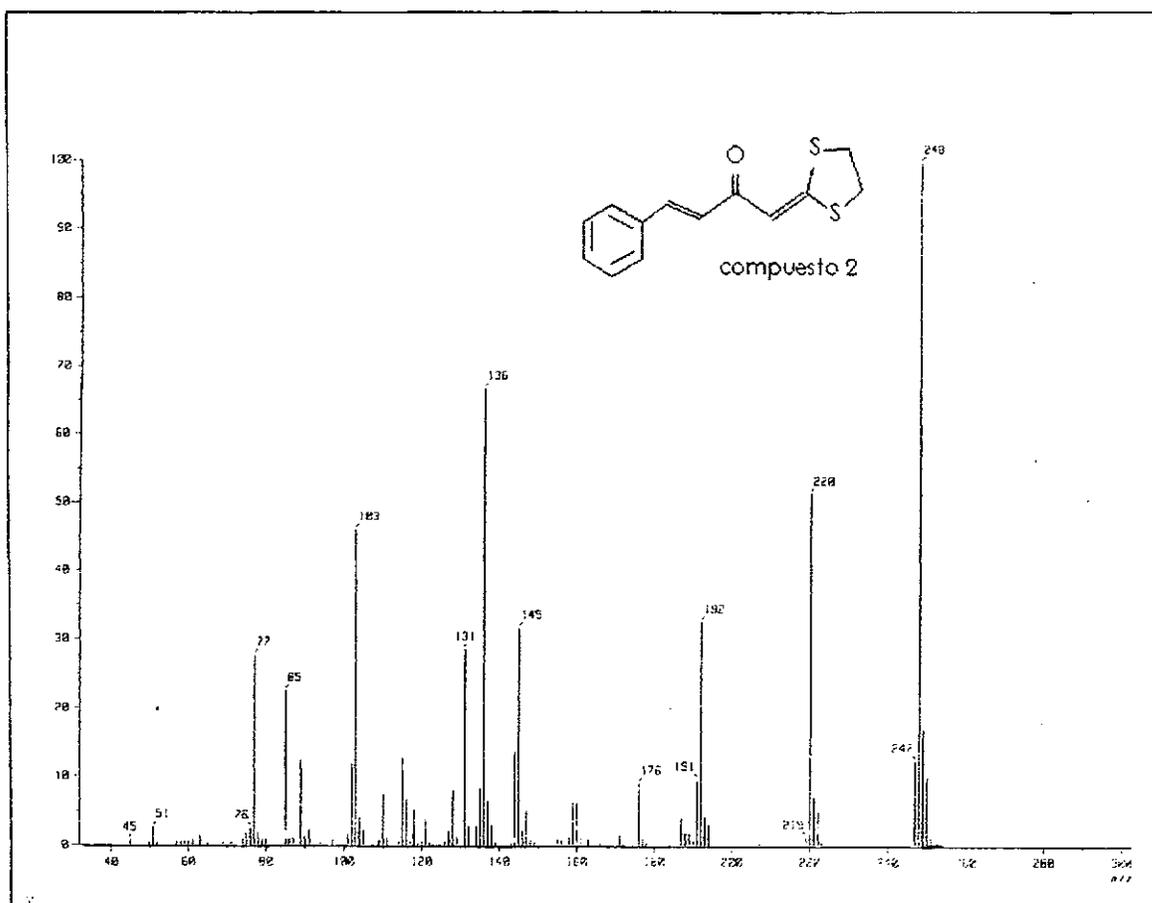
RMN ^1H (CDCl_3) ppm: 2.18 (s, 3H, CH_3), 3.42 (t, 2H, $J=6.3$ Hz, CH_2CH_2), 3.31 (t, 2H, $J=6.3$ Hz, CH_2CH_2); 6.63 (s, 1H, CHCSS).



Anexo 13.4 Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 1

Señales significativas:

RMN ^{13}C (CDCl_3) ppm: 29.72 (CH_3), 35.4 (SCH_2CH_2), 38.93 (SCH_2CH_2) 112.03 ($\text{CHC}=\text{S}$), 165.11 ($\text{CHC}=\text{S}$), 193.21 (CO)

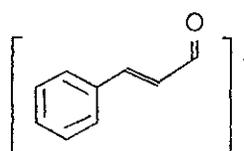
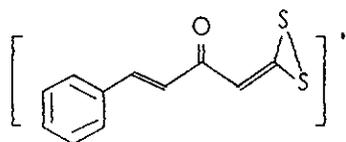


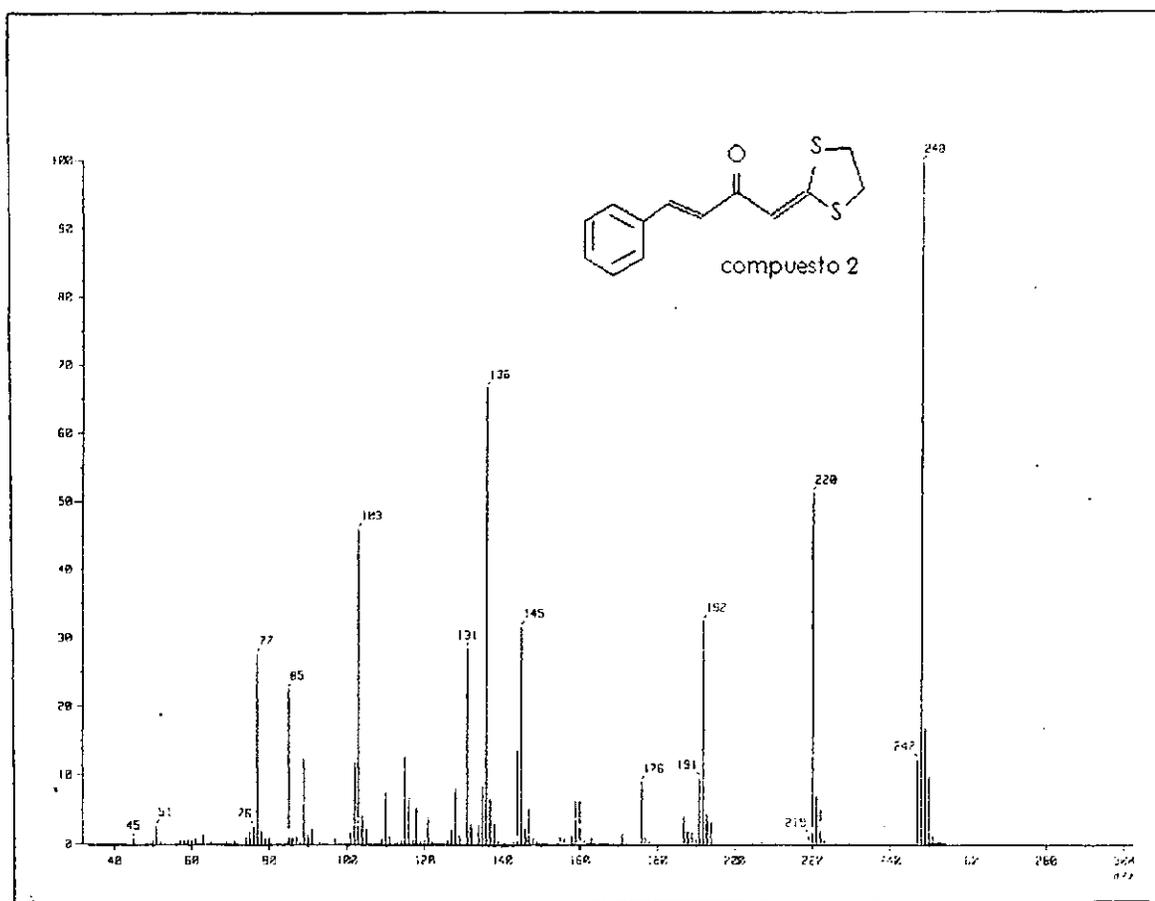
Anexo 13.5 Espectro de masas por impacto electrónico del compuesto 2

Señales significativas:

m/z: 248 [M⁺]: ion molecular

m/z: 220 [M⁺ - CH₂CH₂] 131 [M⁺ - C₄H₆S₂]



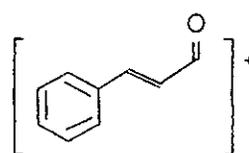
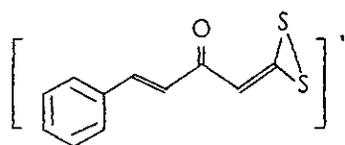


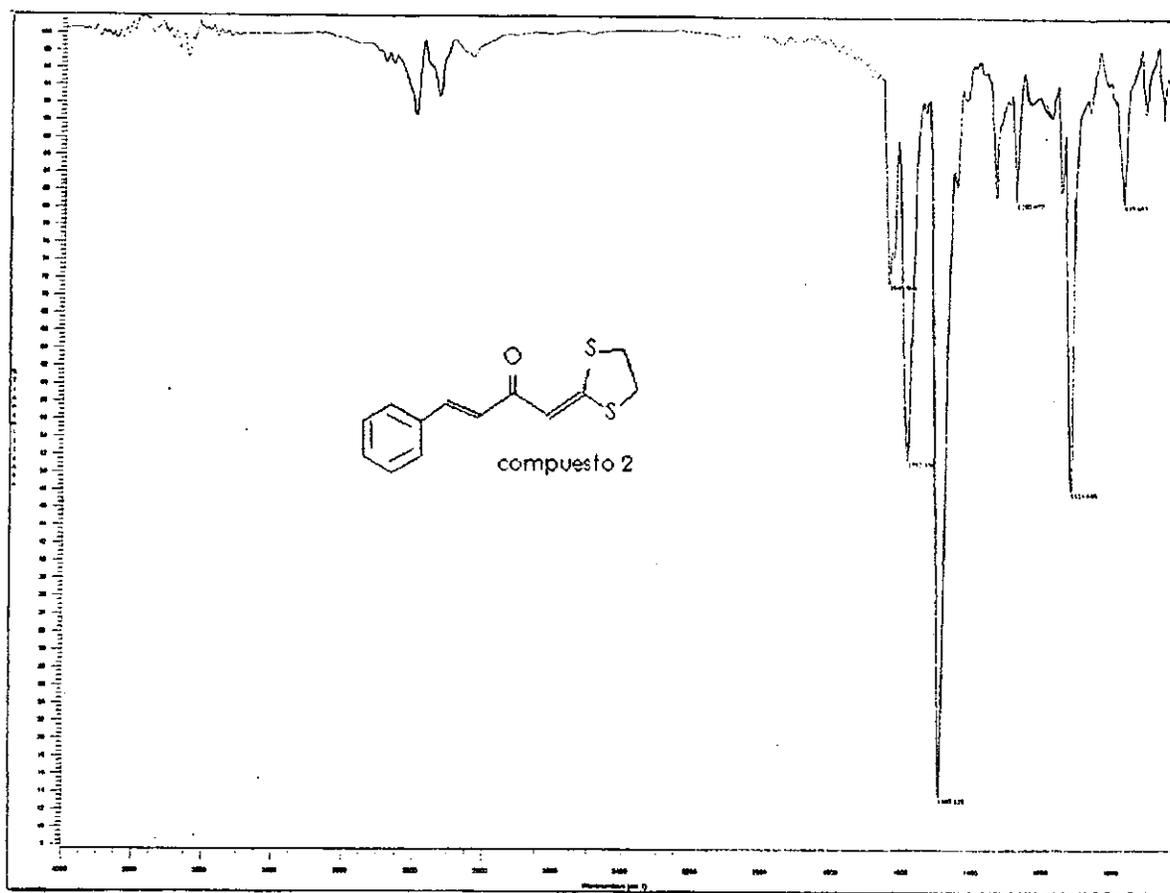
Anexo 13.5 Espectro de masas por impacto electrónico del compuesto 2

Señales significativas:

m/z: 248 [M⁺]: ion molecular

m/z: 220 [M⁺ - CH₂CH₂] 131 [M⁺ - C₄H₆S₂]



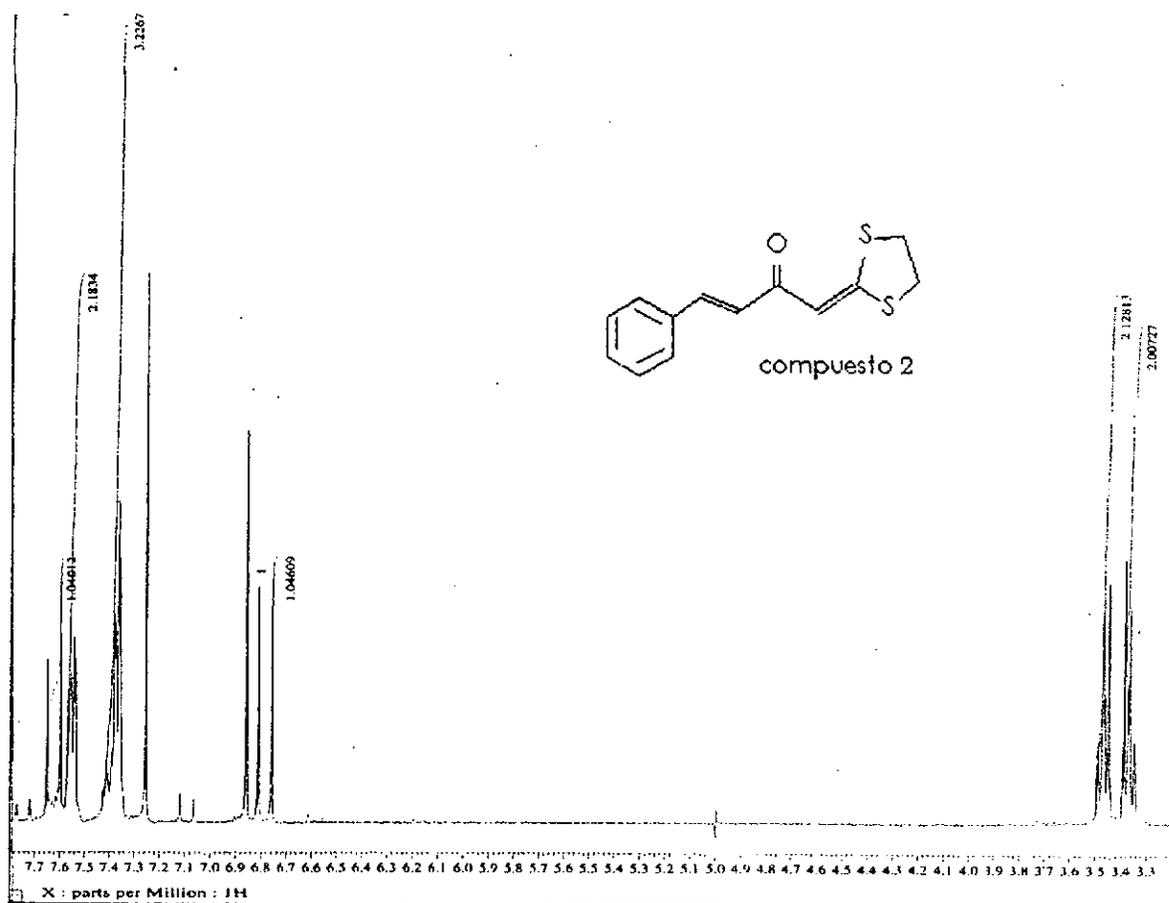


Anexo 13.6

Espectro de IR para el compuesto 2

Señales significativas:

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2950 (C-H), 1591 (CO), 1497 (C=C)

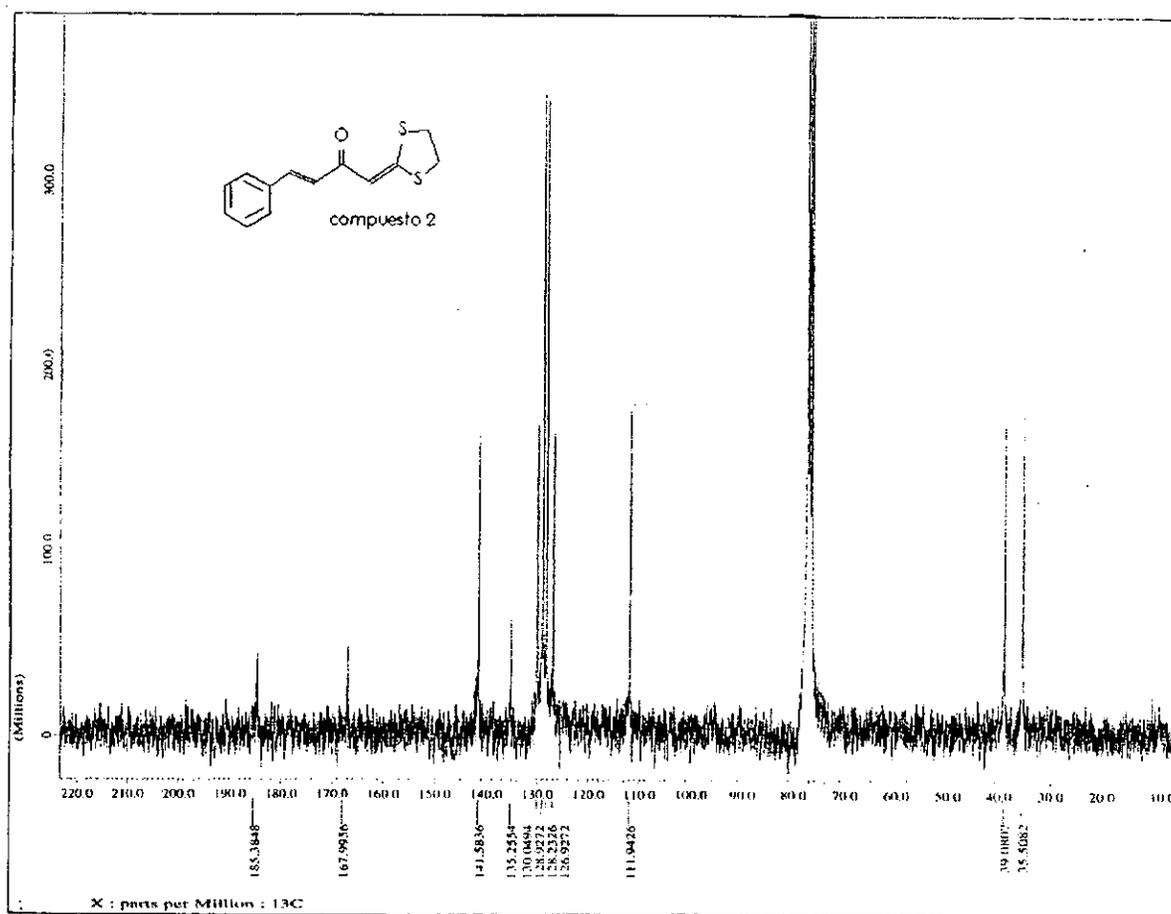


Anexo 13.7

Espectro de ^1H RMN para el compuesto 2

Señales significativas:

RMN ^1H (CD_3Cl) ppm: 3.46 (t, $J=6$ Hz, CH_2CH_2), 3.36 (t, $J=6$ Hz, CH_2CH_2), 6.75 (s, 1H, $\text{CHCS}_2\text{C}_2\text{H}_4$), 6.85 (d, 1H, $J=15$ Hz CHCO), 7.60 (d, 1H, $J=15$ Hz, CHCHCO), 7.36 (aromático).

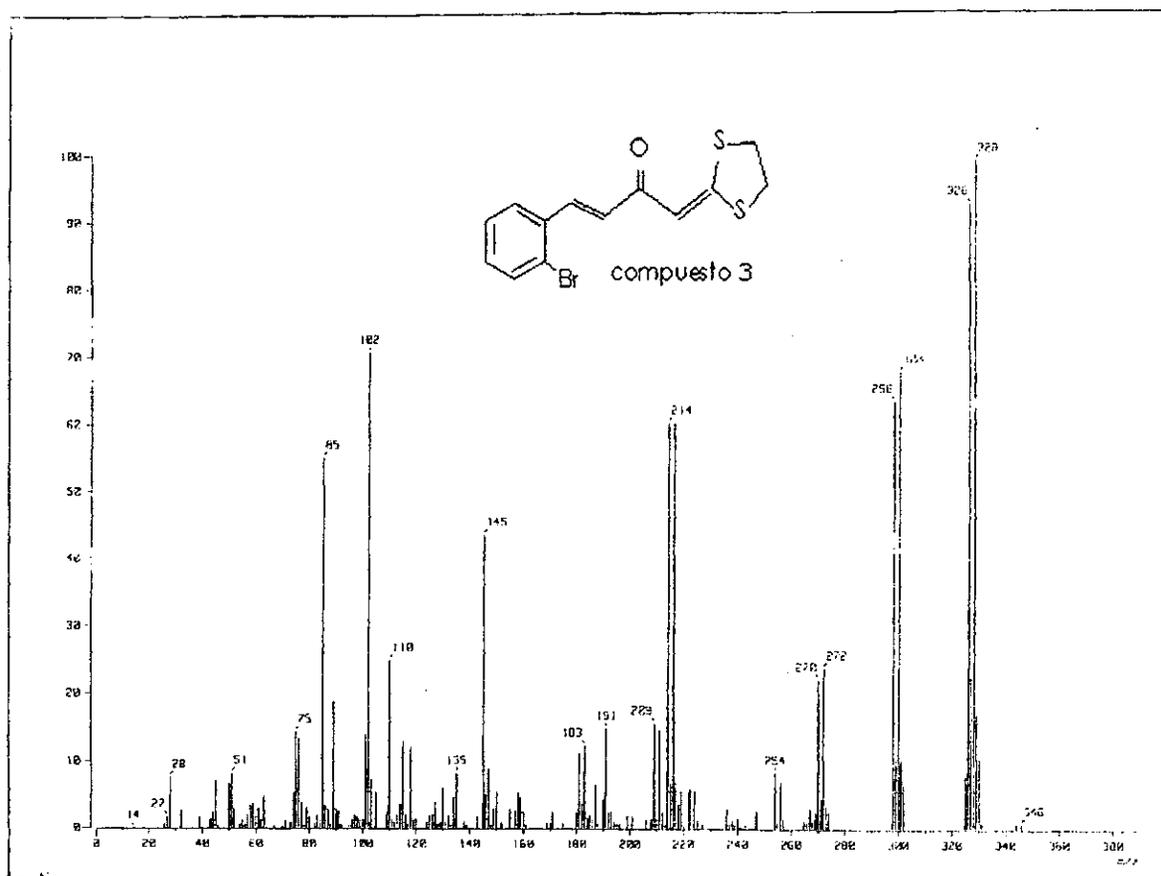


Anexo 13.8

Espectro de ^{13}C RMN para el compuesto 2

Señales significativas:

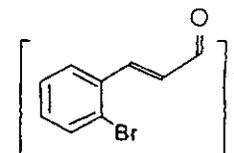
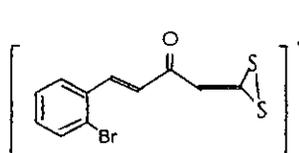
RMN ^{13}C (CDCl_3) ppm: 35.5 ($\text{S}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 39.08 ($\text{S}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 111.9 ($\text{CHCS}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 126.9 (CHCHCO), 128.23, 128.92, 130.04, 135.25 (aromático), 141.5 (CHCHCO), 167.9 ($\text{CS}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 185.3 (CO).

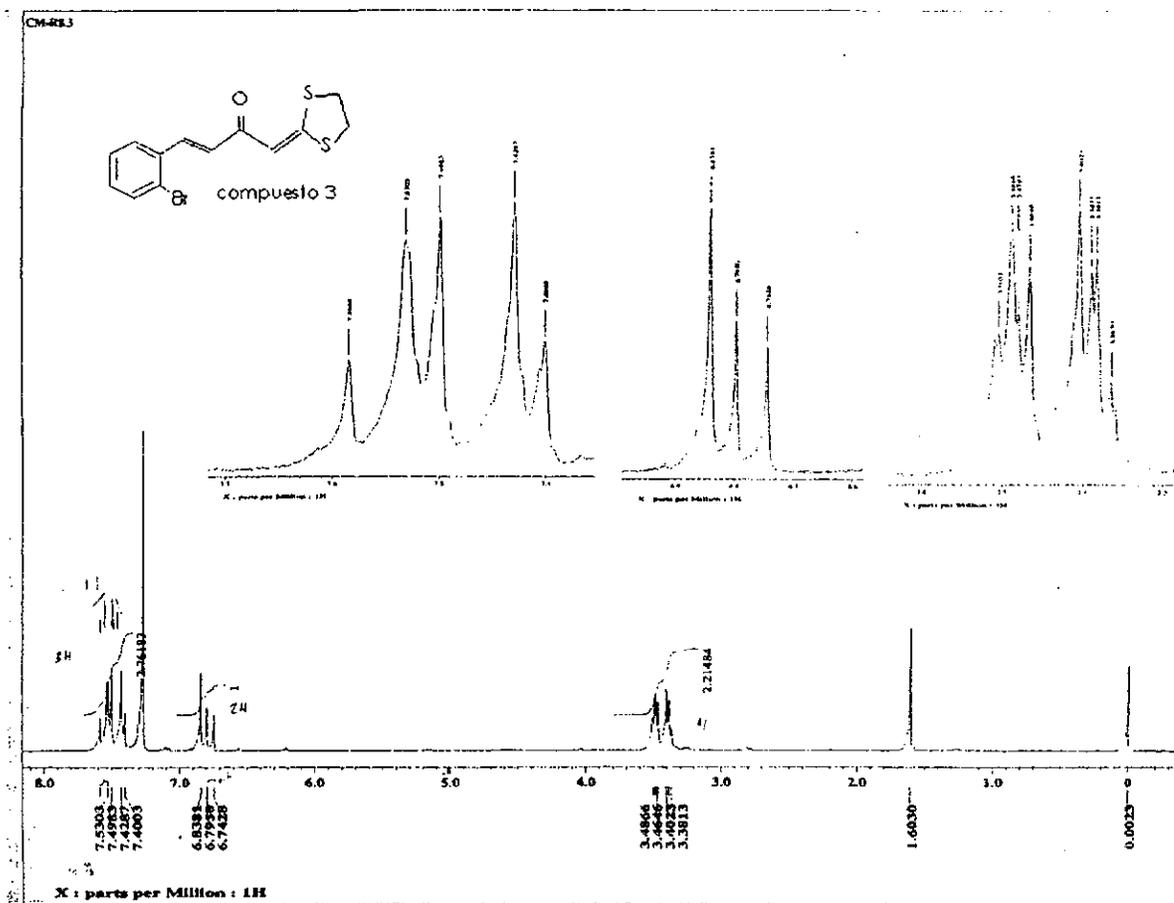


Anexo 13.9

Espectro de masas del compuesto 3.

Señales significativas:

m/z: 328 [M⁺] ion molecularm/z: 300 [M⁺ - CH₂CH₂],214 [M⁺ - CHCS₂CH₂CH₂]

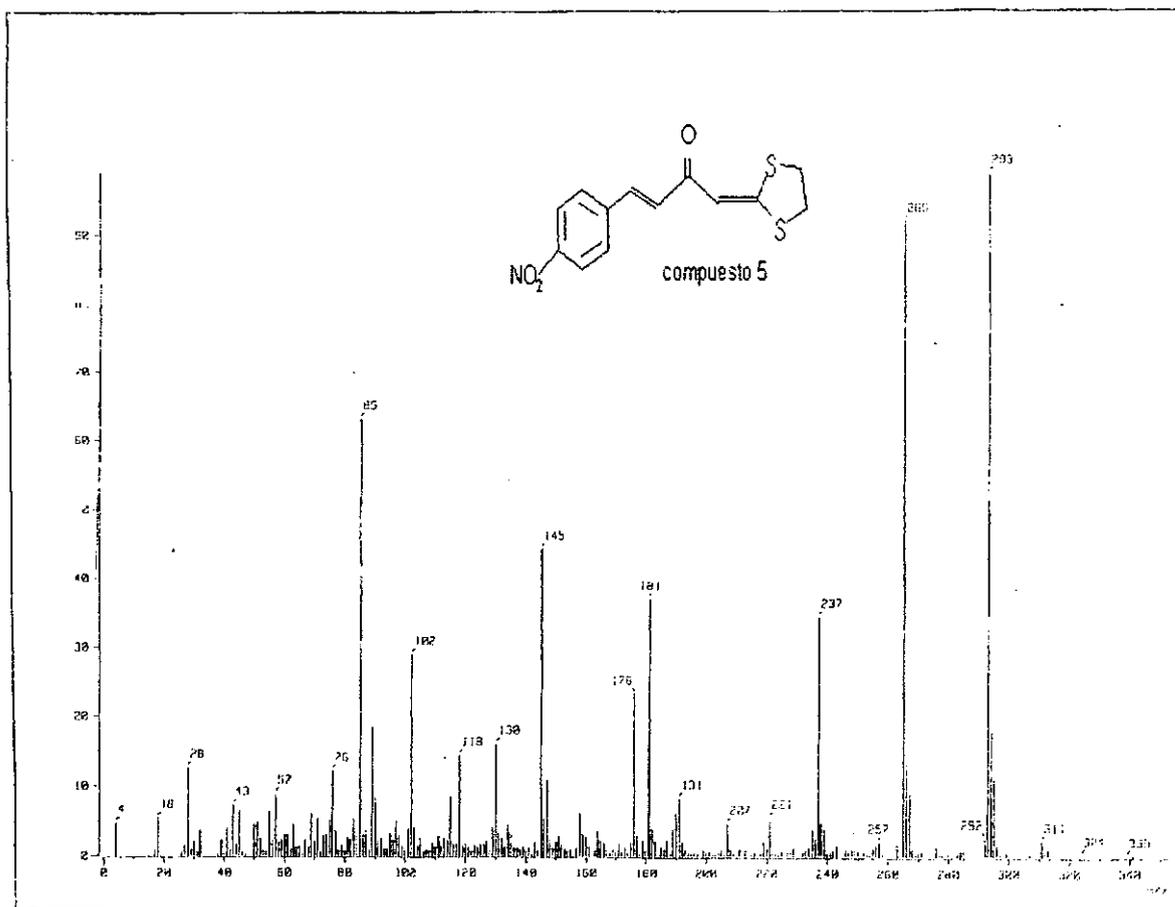


Anexo 13.10

Espectro de ^1H RMN del compuesto 3

Señales significativas:

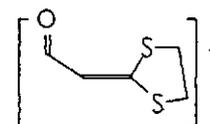
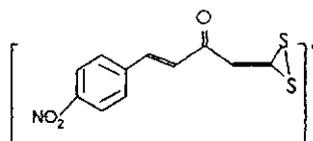
RMN ^1H (CDCl_3) ppm: 3.39 (t, CH_2CH_2), 3.48 (t, CH_2CH_2), 6.75 (s, 1H, $\text{CHCS}_2\text{C}_2\text{H}_4$), 6.83 (d, 1H, $J=15$ Hz CHCO), 7.58 (d, 1H, $J=15$ Hz, CHCHCO), 7.42-7.53 (aromático).

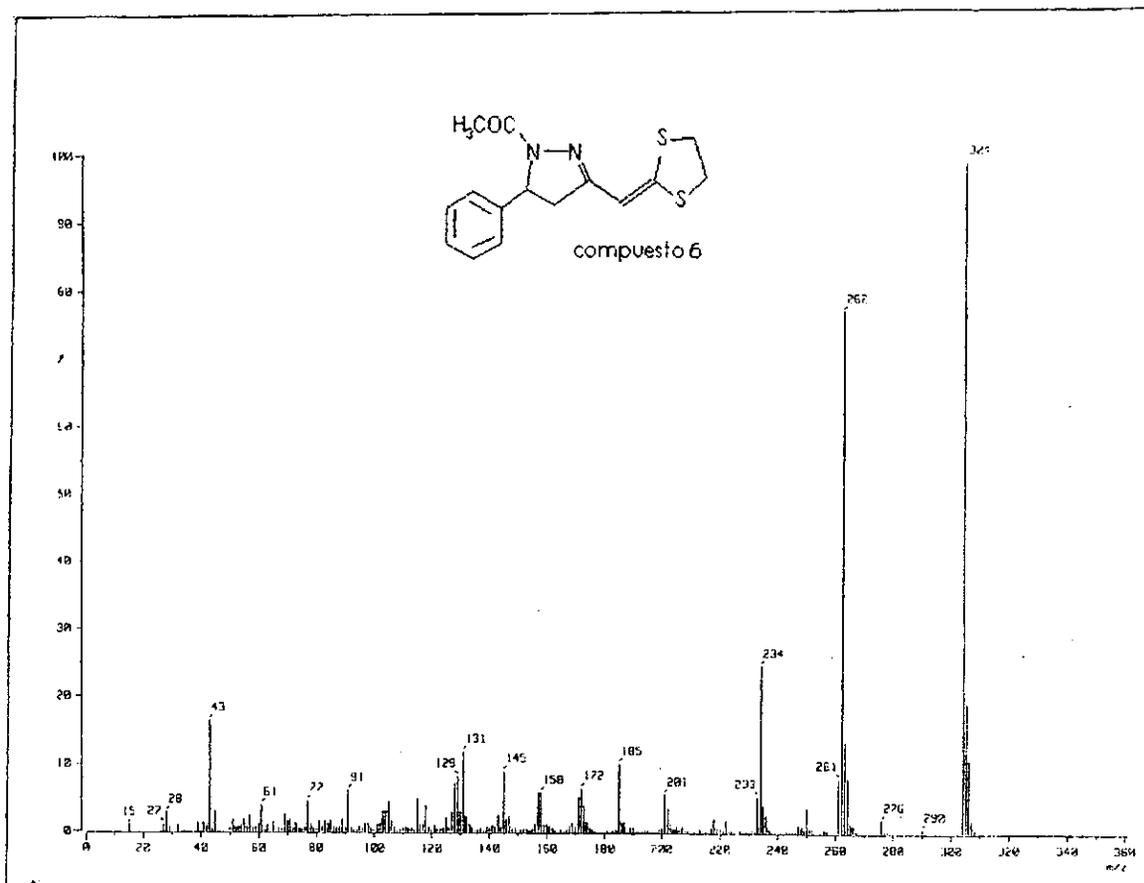


Anexo 13.11

Espectro de masas del compuesto 5.

Señales significativas:

m/z: 293 [M⁺] ion molecularM/Z: 265 [M⁺ - CH₂CH₂]145 [M⁺ - C₈H₆NO₂]



Anexo 13.13 Espectro de masas del compuesto 6.

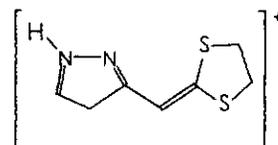
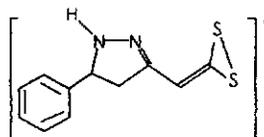
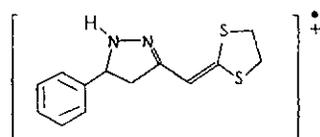
Señales significativas:

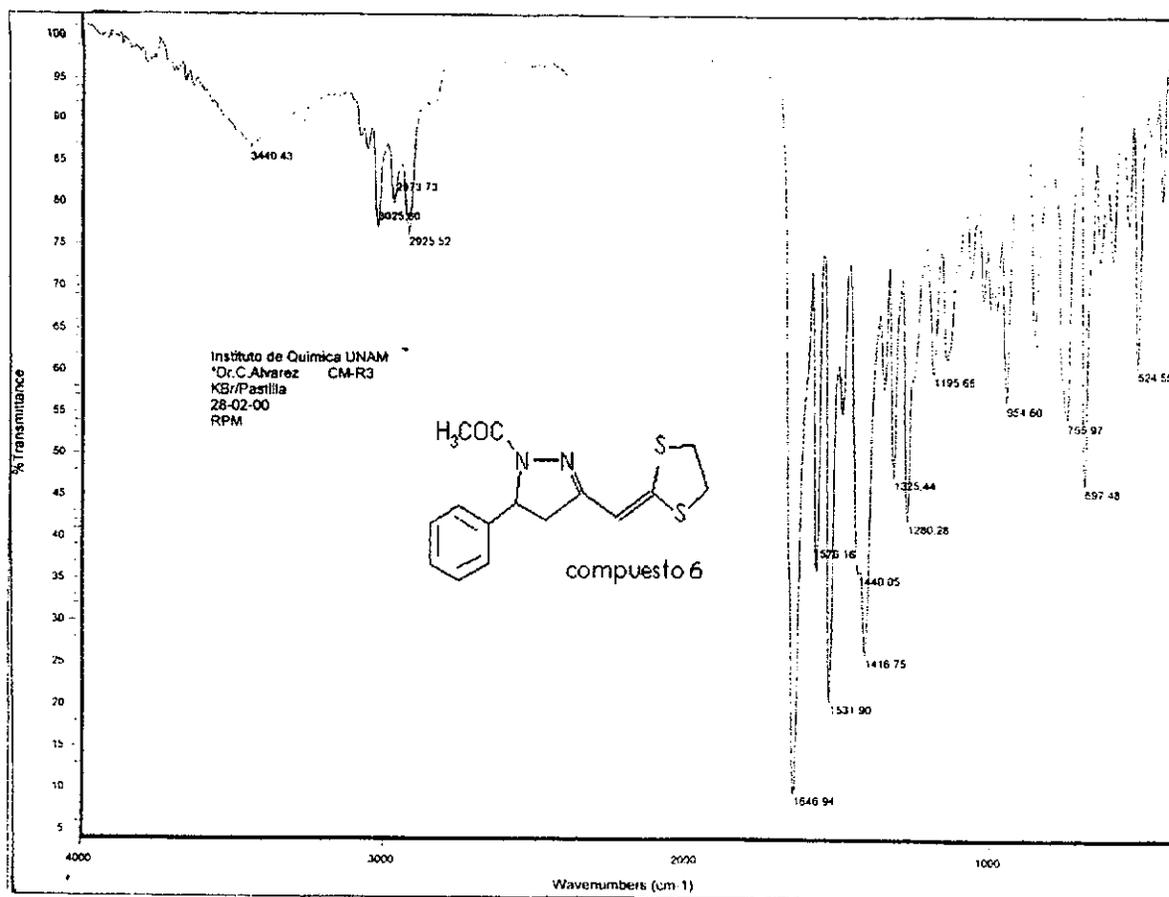
m/z: 304 [M⁺] ion molecular

m/z: 262 [M⁺ - CH₂CO]

234 [M⁺ - C₂H₂]

185 [M - 234 - C₆H₄NO₂]

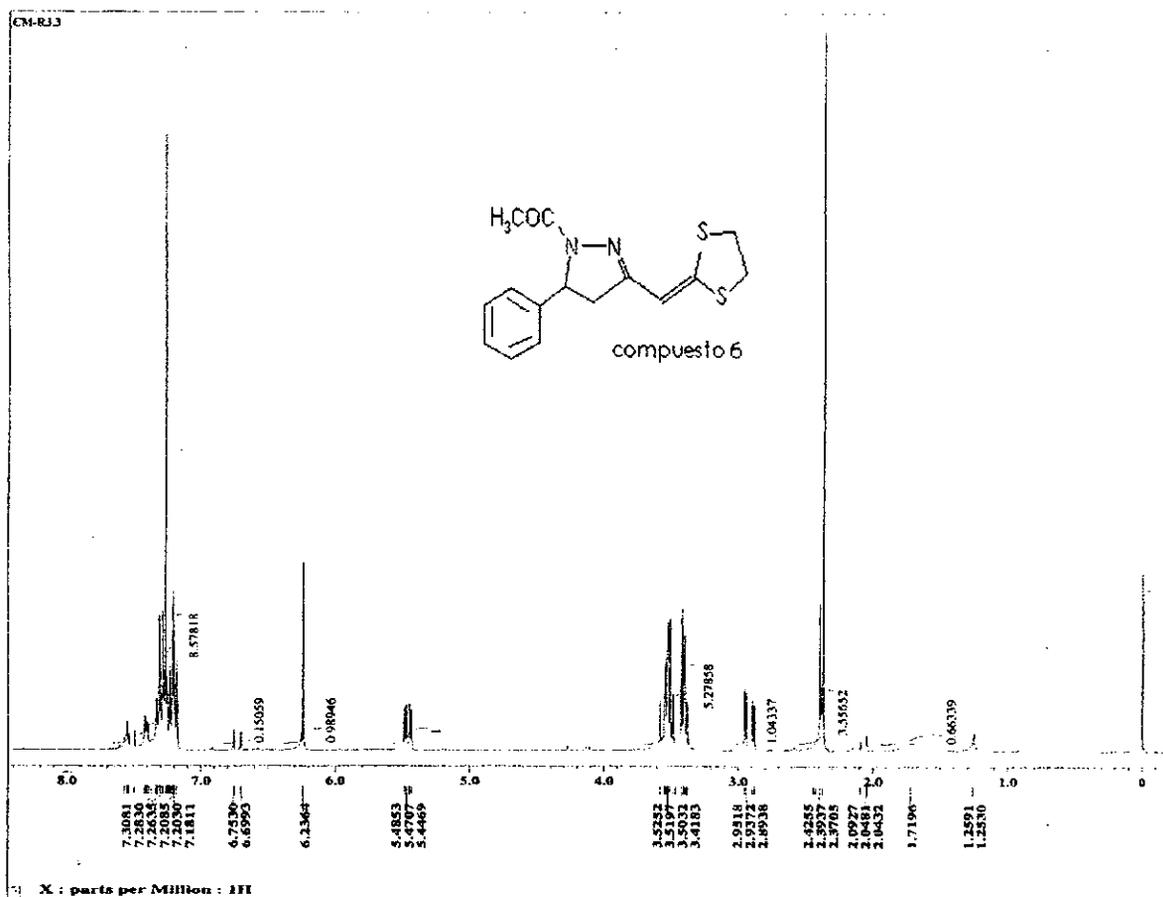




Anexo 13.14 Espectro de IR del compuesto 6.

Señales significativas:

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3025.40 (ArC-H), 1646.94 (C=O), 1440.05 (N-C=O).

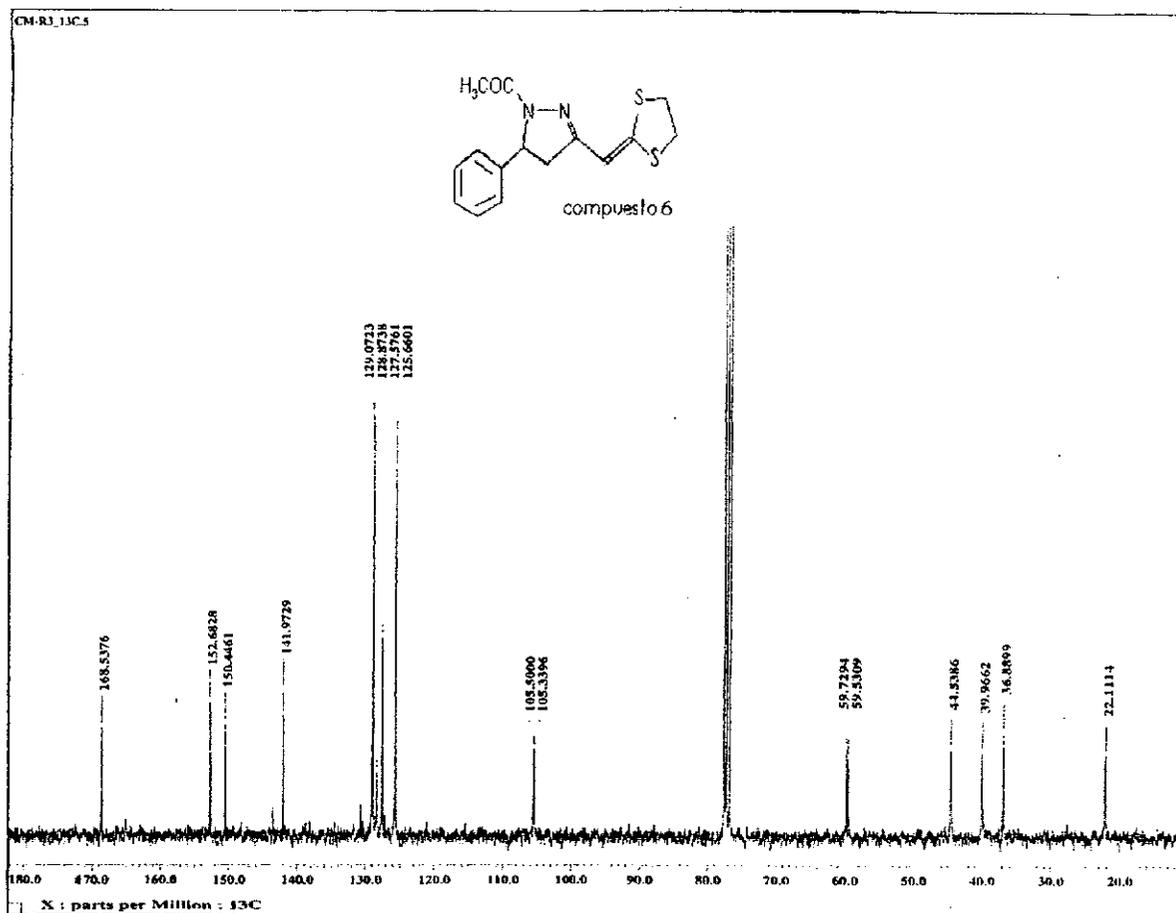


Anexo 13.15

Espectro de ^1H RMN del compuesto 6

Señales significativas:

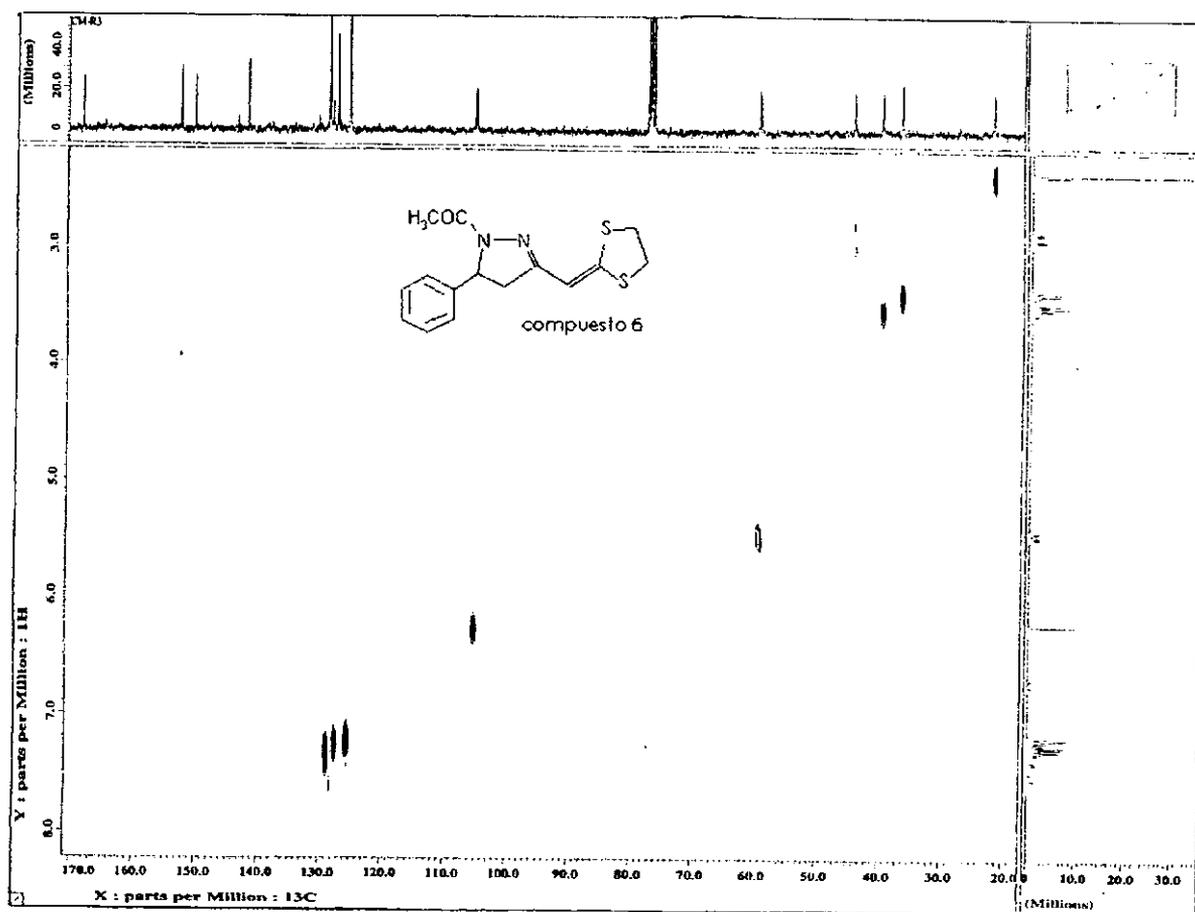
RMN ^1H (CDCl_3) ppm: 2.39 (s, 3H CH_3), 2.94 (dd, 1H, $J=4.95$ y -17.61 Hz, CHCH_2C), 3.50 (m, 1H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 3.52 (m, 2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 5.47 (dd, 1H, $J=4.95$, 11.83 Hz, ArCHCH_2CH) 6.23 (s, 1H, $\text{N}=\text{C}-\text{CH}=\text{C}$), 7.30, 7.28, 7.26, 7.20, 7.18 (m, aromático)



Anexo 13.16 Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 6

Señales significativas:

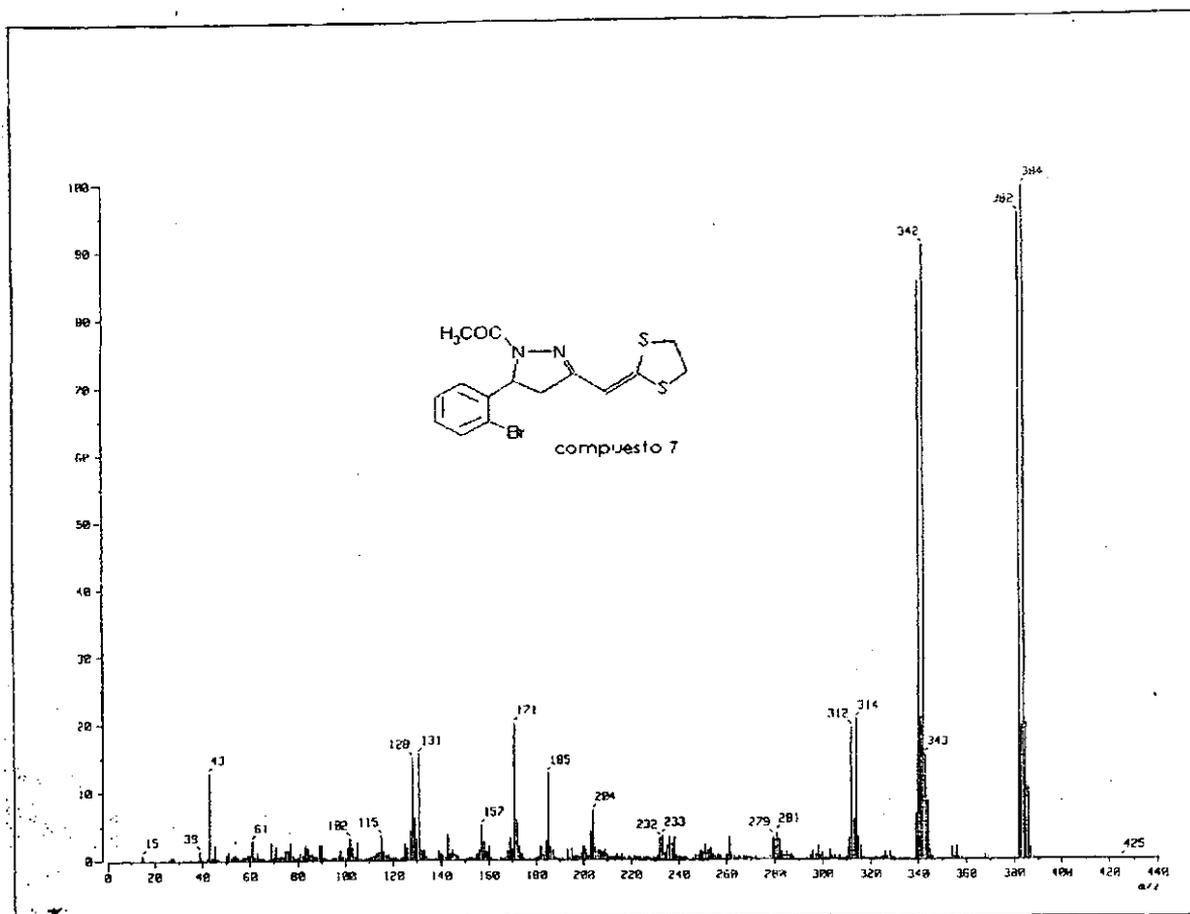
RMN ^{13}C (CDCl_3) ppm: 22.09 (CH_3), 36.87 ($\text{S}_2\text{C}\text{H}_2\text{C}\text{H}_2$), 39.95 ($\text{S}_2\text{C}\text{H}_2\text{C}\text{H}_2$), 44.52 ($\text{C}\text{H}\text{C}\text{H}_2\text{C}$), 59.64 ($\text{C}\text{H}\text{C}\text{H}_2\text{C}$), 105.45 ($\text{C}\text{C}\text{H}\text{C}$), 125.66, 127.57, 128.86, 129.06 y 150.37 (aromáticos), 142 ($\text{C}\text{H}_2\text{C}\text{N}\text{C}\text{H}$), 152.6 ($\text{C}\text{H}\text{C}\text{S}_2$), 168.56 (CO).



Anexo 13.17 Espectro de correlación HETCOR ^1H - ^{13}C RMN del compuesto 6

Desplazamiento químico:

$\delta = 170\text{-}20$ ppm ^{13}C , $\delta = 8\text{-}3$ ppm ^1H

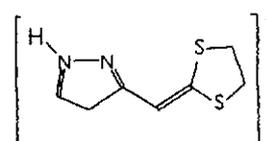
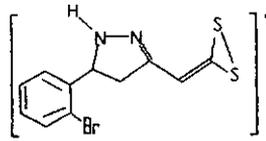
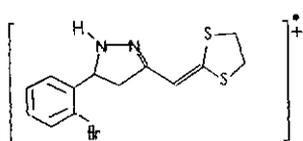


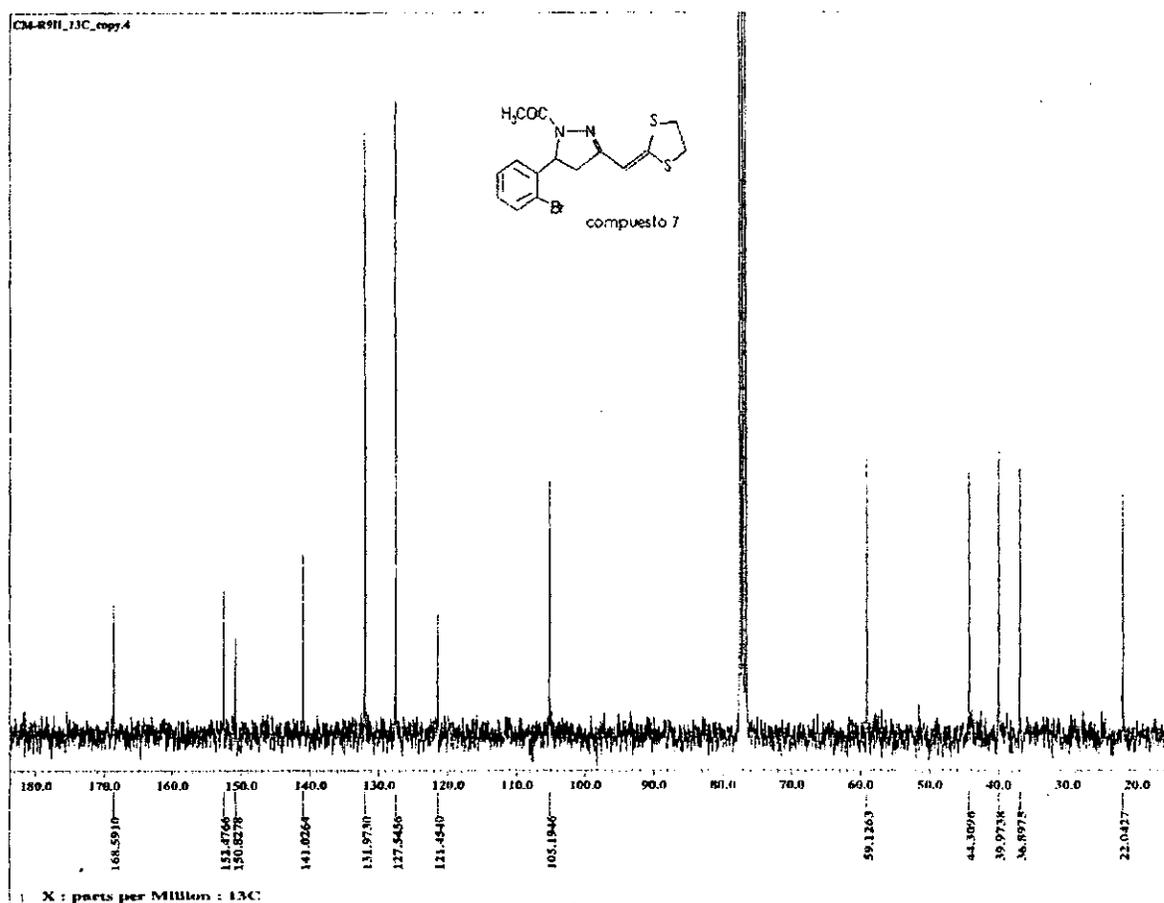
Anexo 13.18 Espectro de masas del compuesto 7

Señales significativas:

m/z: 384 [M^+] ion molecular.

m/z: 340 [$M^+ - CH_2CO$], 312 [$M^+ - 340 - C_2H_4$] 185 [$M^+ - 340 - C_6H_5Br$]



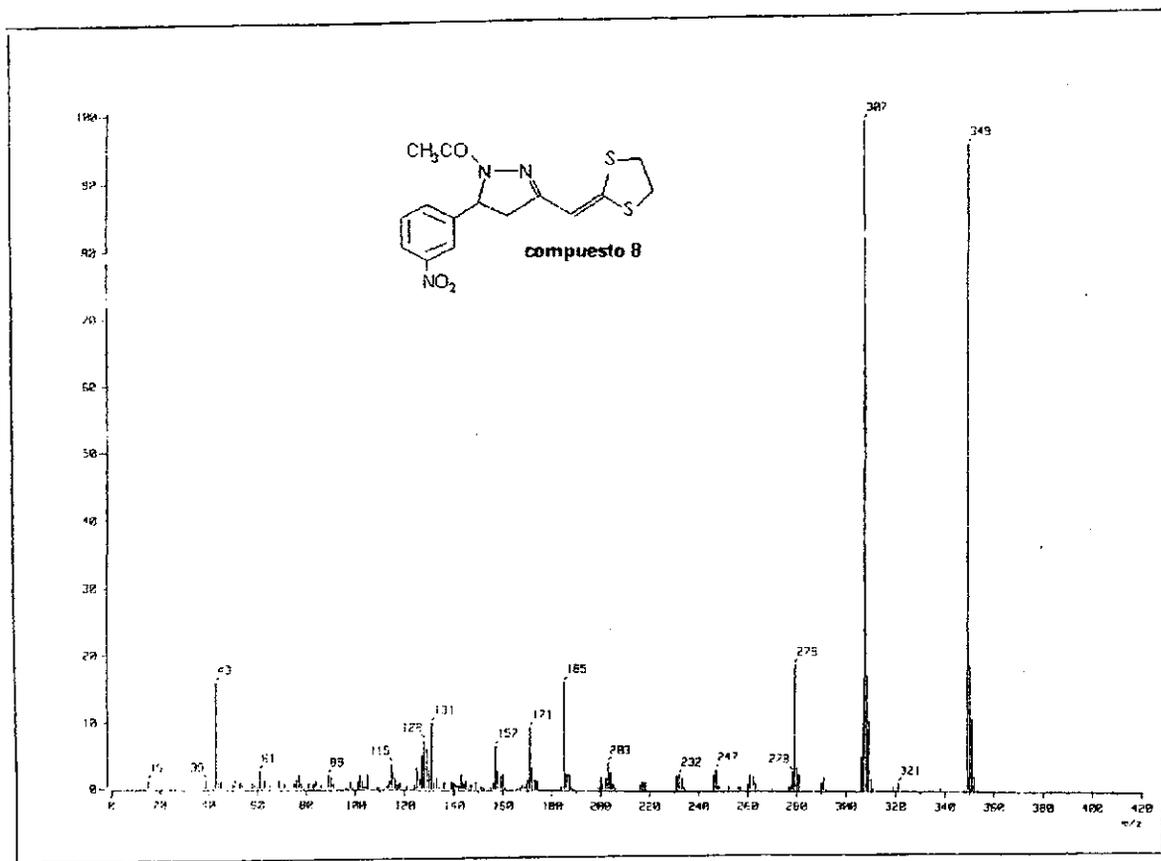


Anexo 13.20

Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 7

Señales significativas:

RMN ^{13}C (CDCl_3) ppm: 22.04 (C_H_3), 36.9 ($\text{S}_2\text{C}_\text{H}_2\text{C}_\text{H}_2$), 39.9 ($\text{S}_2\text{C}_\text{H}_2\text{C}_\text{H}_2$), 44.34 ($\text{C}_\text{H}\text{C}_\text{H}_2\text{C}$), 59.13 ($\text{C}_\text{H}\text{C}_\text{H}_2\text{C}$), 105.2 ($\text{C}_\text{H}_2\text{C}_\text{C}_\text{H}\text{C}_\text{S}_2$), 121.5, 127.5, 131.9, 141, 150.8 y 152.5 (aromáticos), 168.6 (CO).

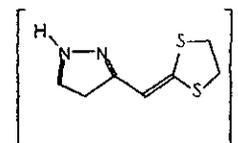
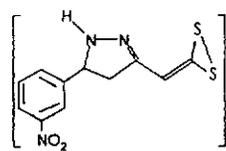
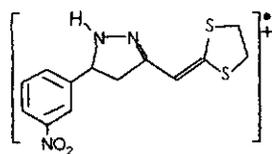


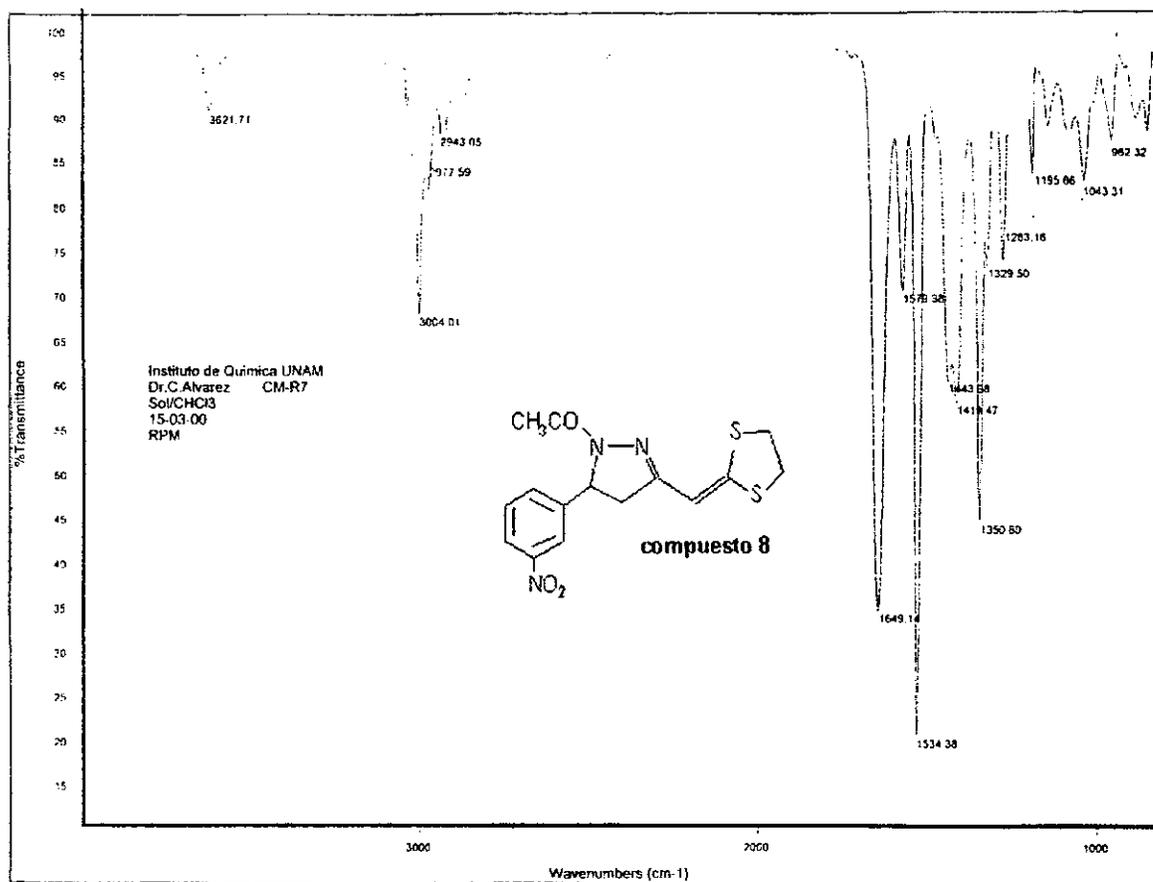
Anexo 13.21 Espectro de masas por impacto electrónico del compuesto 8.

Señales significativas:

m/z: 349 [M^+] ion molecular

m/z: 307 [$M^+ - CH_2CO$] 279 [$M^+ 307 - C_2H_4$] 185 [$M^+ 307 - C_6H_5NO_2$]



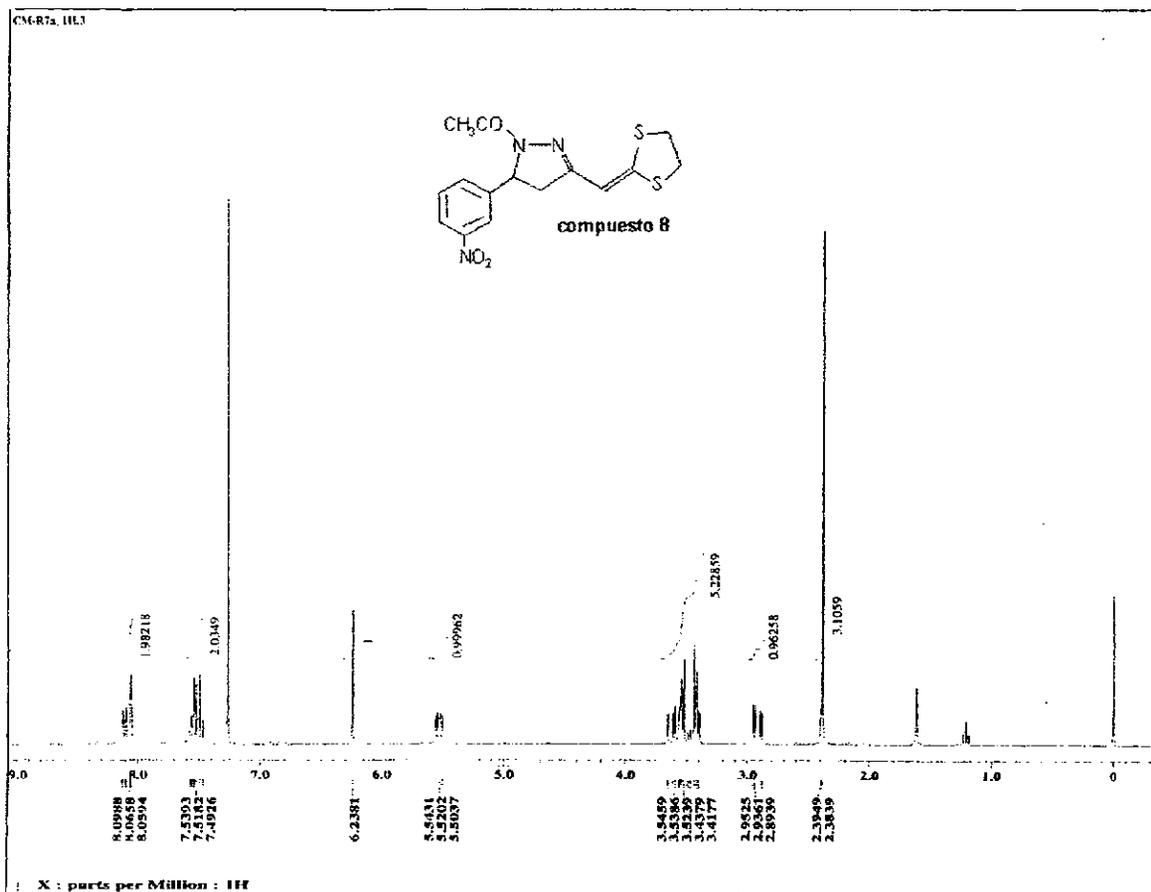


Anexo 10.22

Espectro de IR del compuesto 8

Señales significativas:

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 3004.01 (ArC-H), 1646.94 (C=O), 1440.05 (N-C=O).

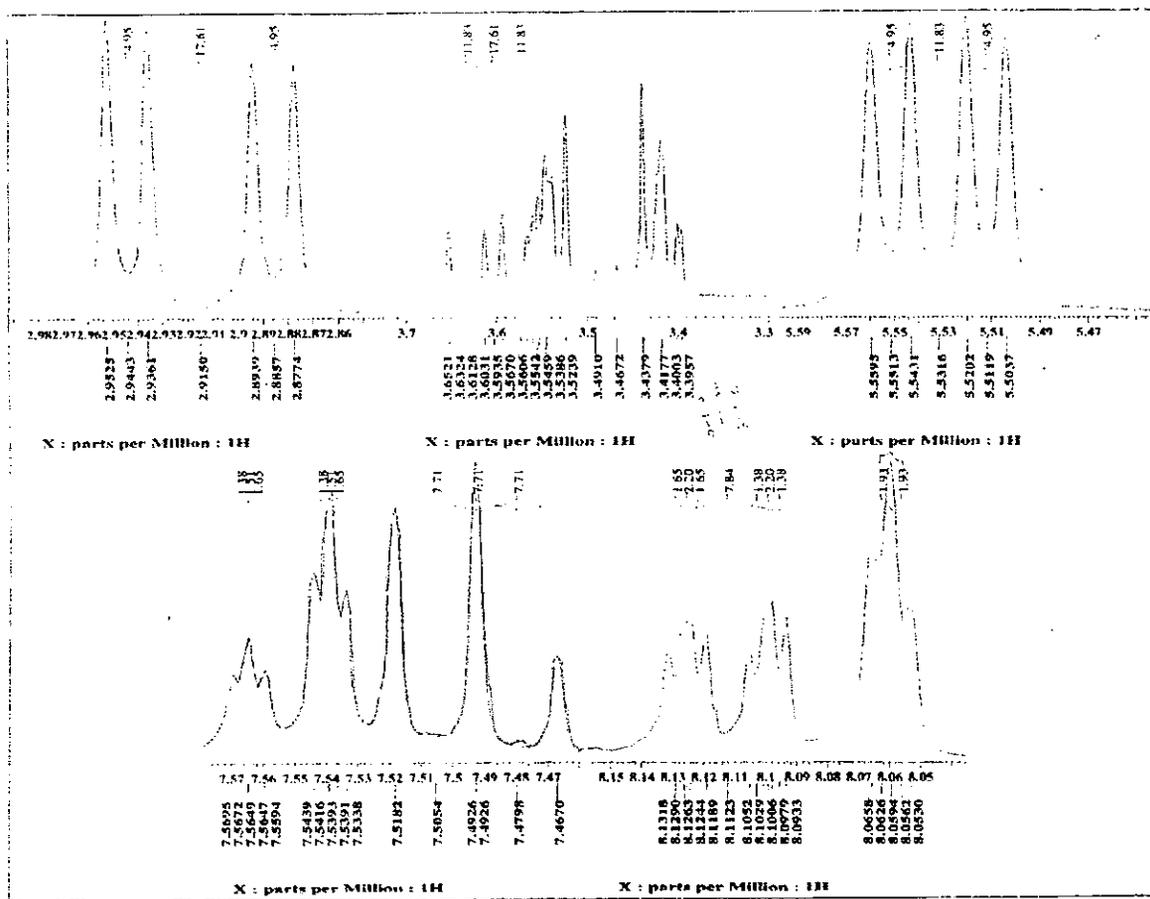


Anexo 13.23

Espectro de ¹H RMN del compuesto 8

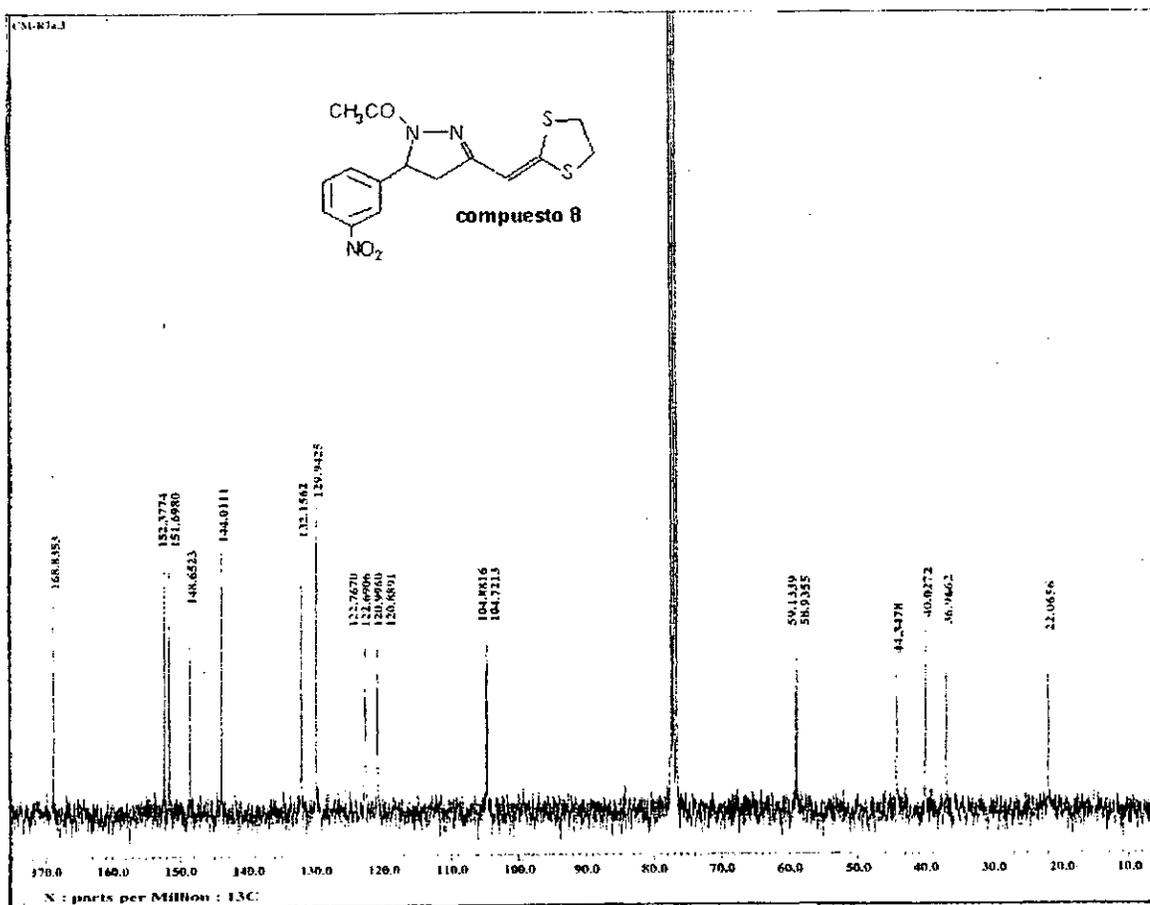
Señales significativas:

RMN ¹H (CDCl₃) ppm: 2.38 (s, 3H CH₃), 2.92 (dd, 1H, J=4.95 y -17.61 Hz, CHCH₂), 2.94 (dd, 1H, J=11.83 y -17.61 Hz, CHCH₂), 3.54 y 3.42 (m, 2H, SCH₂CH₂S), 6.23 (s, 1H, N=C-CH=C), 7.49, 7.52, 7.53, 8.05



Anexo 13.24

Espectro ampliado de ^1H RMN del compuesto 8

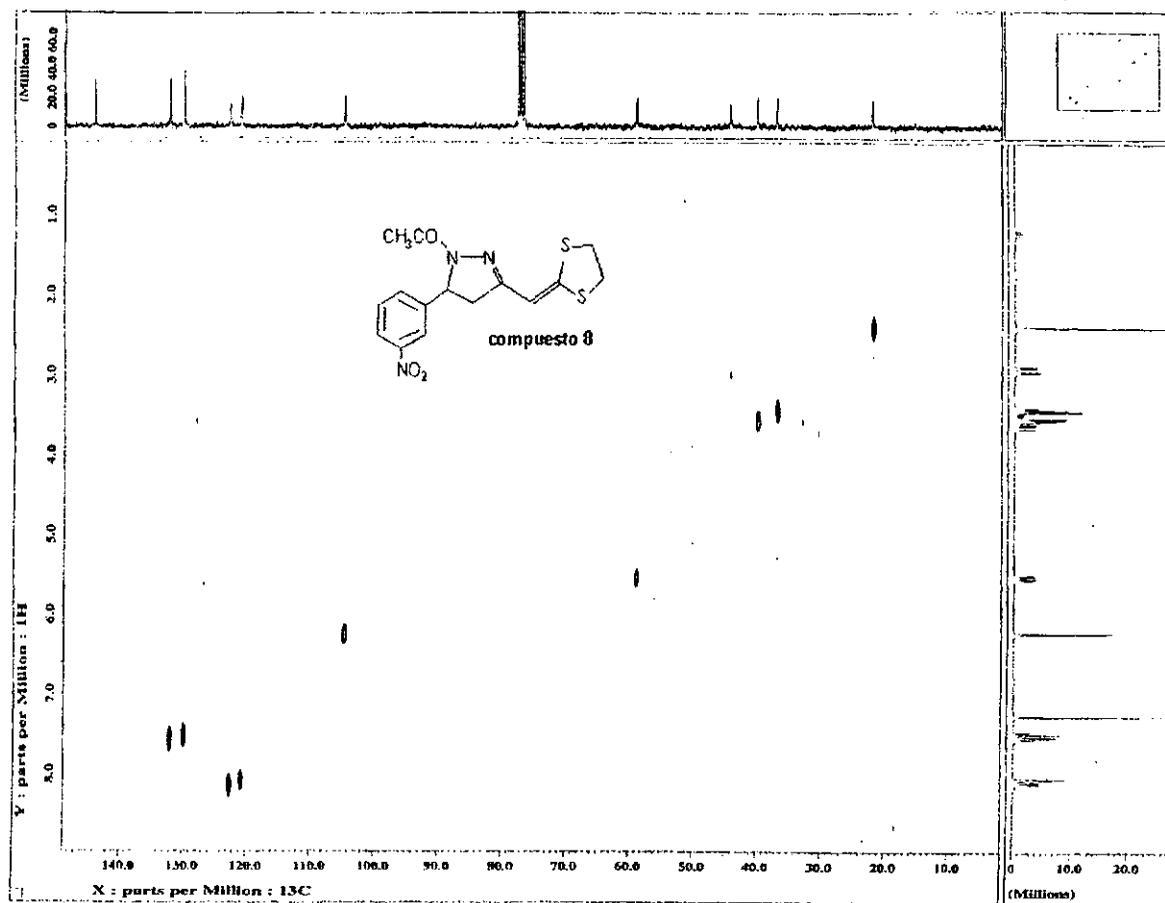


Anexo 13.25

Espectro de ^{13}C RMN del compuesto 8.

Señales significativas:

RMN ^{13}C (CDCl_3) ppm: 22.06 (C_H_3), 36.97 ($\text{S}_2\text{C}_\text{H}_2\text{C}_\text{H}_2$), 40.03 ($\text{S}_2\text{C}_\text{H}_2\text{C}_\text{H}_2$), 44.34 ($\text{C}_\text{H}\text{C}_\text{H}_2\text{C}$), 58.94 y 59.13 ($\text{C}_\text{H}\text{C}_\text{H}_2\text{C}$) 104.72 y 104.88 ($\text{C}_\text{H}_2\text{C}_\text{C}_\text{H}\text{C}$), 120.88 y 120.99, 122.69 y 122.76, 129.94 y 132.15, 144.01, 148.65, 151.69 y 152.38 (aromáticos), 168.83 (CO).

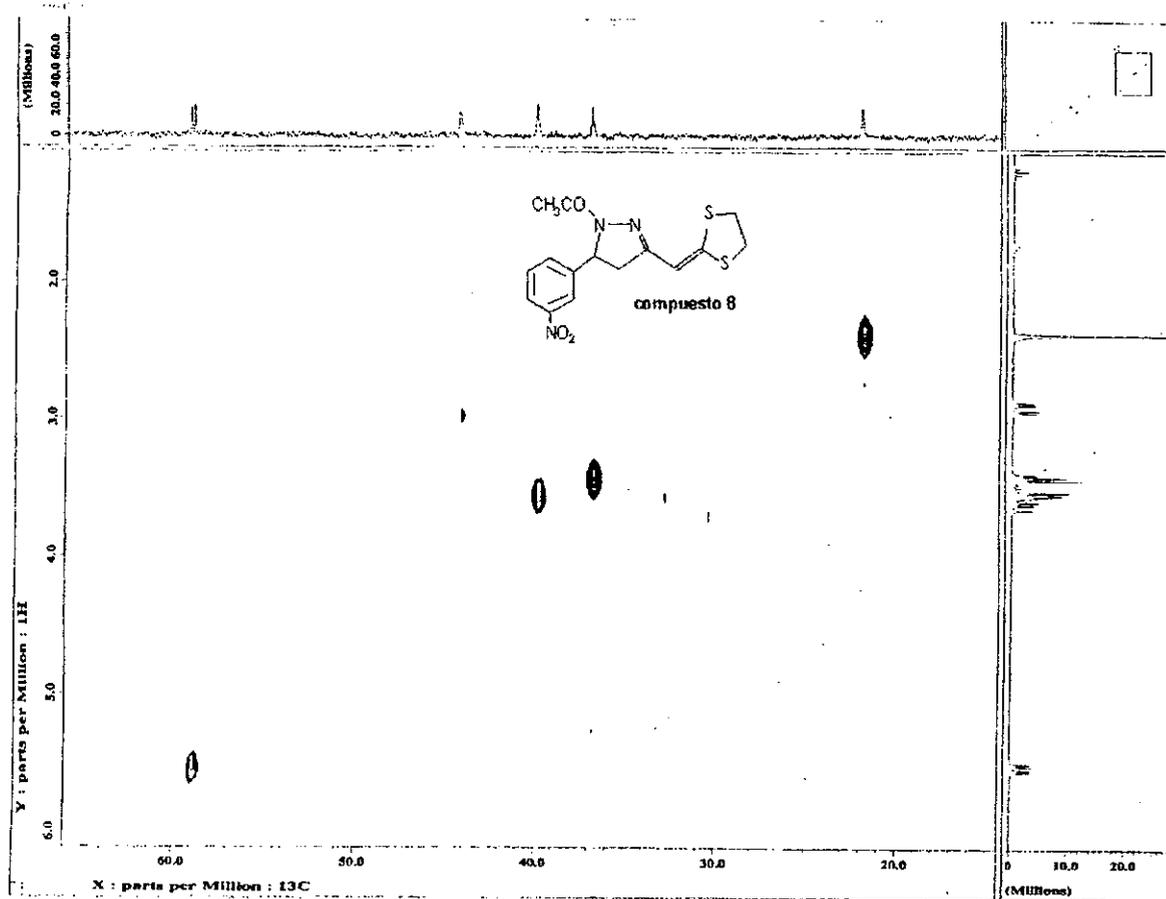


Anexo 13.26

Espectro de correlación $\text{RMN}^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ HETCOR del compuesto 8.

Desplazamiento químico:

$\delta = 140\text{-}10$ ppm ^{13}C , $\delta = 8\text{-}1$ ppm ^1H

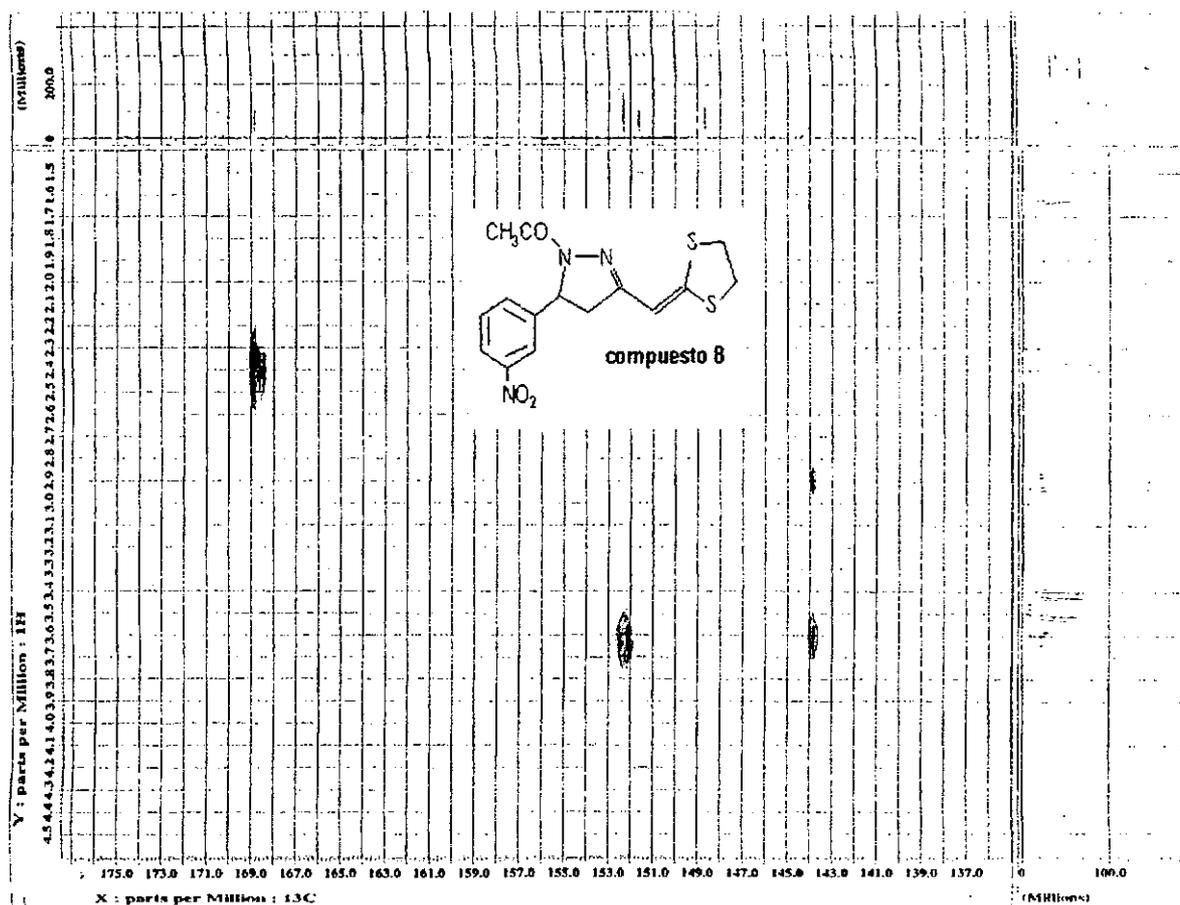


Anexo 13.27

Espectro de correlación $\text{RMN}^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ HETCOR del compuesto 8.

Desplazamiento químico:

$\delta = 60\text{-}20$ ppm ^{13}C , $\delta = 6\text{-}2$ ppm ^1H



Anexo 13.28

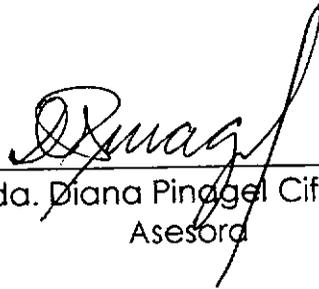
Espectro de correlación $\text{RMN}^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ FLOCK del compuesto 8.

Desplazamiento químico:

$\delta = 175\text{-}137 \text{ ppm } ^{13}\text{C}$, $\delta = 4.5\text{-}1.5 \text{ ppm } ^1\text{H}$



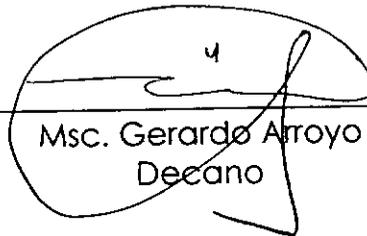
Cariño Alejandra Morales De La Peña.
Autora



Licda. Diana Pinogel Cifuentes.
Asesora



Dr. Alfredo Galvez.
Director



Msc. Gerardo Arroyo
Decano