

Síntesis y caracterización estructural de un nuevo derivado pirazolínico

Yemilet López¹, Lusbelly M. Belandria¹, Suk-Ming Liew², Joazaizulfazli Jamalis², Gerzon E. Delgado^{*1}

¹) Laboratorio de Cristalografía, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela

²) Department of Chemistry, Faculty of Science, Universiti Teknologi Malaysia, Johor, Malaysia

(*) gerzon@ula.ve

Recibido: 23/09/2018

Revisado: 09/07/2019

Aceptado: 19/08/2019

Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización estructural de un derivado pirazolínico: 1-(3-(4-iodofenil)-5-(3-metiltiofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-yl)etano-1-ona. Este compuesto se sintetizó a partir de una chalcona heterocíclica y se caracterizó mediante técnicas de FT-IR, ¹H-RMN, ¹³C-RMN y DRX. El estudio por difracción de rayos-X indica que este material cristaliza en una celda monoclinica con grupo espacial I2/a y parámetros de celda $a = 25,4315(13) \text{ \AA}$, $b = 5,1216(3) \text{ \AA}$, $c = 26,2639(14) \text{ \AA}$, $\beta = 105,767(5)^\circ$. El empaquetamiento cristalino se rige por interacciones intermoleculares débiles del tipo C-H $\cdots\pi$ que producen una eficiencia de empaquetamiento del 65,5%.

Palabras claves: pirazolinas; estructura cristalina; difracción de rayos-X

Abstract

In this work we present the synthesis and structural characterization of the pyrazoline derivative 1-(3-(4-iodophenyl)-5-(3-methylthiophen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)ethan-1-one. This compound was synthesized from a heterocyclic chalcone and was characterized by FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and XRD techniques. The X-ray diffraction study indicates that this material crystallize in a monoclinic cell with space group I2/a. The crystal packing is governed by weak intermolecular interactions of the type C-H $\cdots\pi$ which produce a packing efficiency of 65.5%.

Keywords: Pyrazolines; Crystal structure; X-ray diffraction

Introducción

Las pirazolinas son estructuras cíclicas de 5 miembros con 2 átomos de nitrógeno en su estructura, las cuales se diferencian del pirazol y pirazolidina en las insaturaciones que posee el anillo (ver figura 1)¹. Los compuestos conteniendo este tipo de heterociclo son muy importantes en la química medicinal, sobre todo en el desarrollo de fármacos, debido a su amplia gama de actividades biológicas tales como actividad anticancerígena, antidepresiva, anticonvulsivante, antituberculosa, antioxidante, antiinflamatoria², así como antitumoral³⁻⁵, antimalarial⁶, antibacterial⁷ y antifúngica⁸.

En el caso de los derivados con el núcleo de la pirazolina en su estructura se ha encontrado un aumento en su actividad biológica cuando en su preparación se incluye un grupo aceto unido al anillo⁹⁻¹¹. Uno de los métodos más comunes utilizados en la síntesis de derivados acetilados de la pirazolina consiste en el calentamiento a reflujo de chalconas con hidrato de hidracina en presencia de ácido acético glacial^{11,12}.

En este trabajo, y como parte de nuestro interés en el estudio cristalográfico de moléculas biológicamente activas¹³⁻²⁶, se presenta la síntesis y caracterización estructural de un nuevo derivado pirazolínico conteniendo un grupo acetil y un anillo de tiofeno en su esqueleto molecular; 1-(3-(4-iodofenil)-



Fig. 1: Esqueleto estructural de los anillos pirazol, pirazolina y pirazolidina.

5-(3-metiltiofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-yl)etano-1-ona.

Cabe destacar que desde el punto de vista estructural se trata de un nuevo compuesto. Una búsqueda en la base de datos Cambridge Structural Database (CSD, version 5.40, Mayo 2019)^{27,28} indica que existen 483 entradas de estructuras que contienen el fragmento de la pirazolina. Solo 10 de estas estructuras contienen el anillo del tiofeno unido al anillo pirazolínico.

Parte experimental

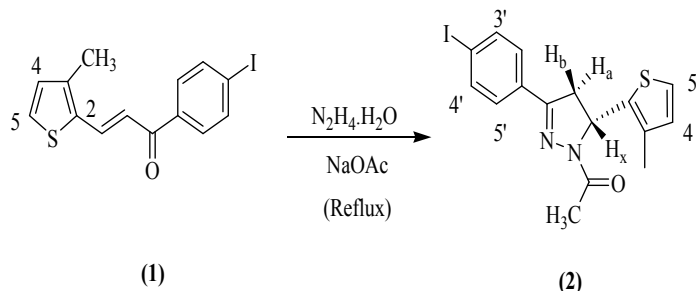
Síntesis

Para la síntesis de la pirazolina se mezclaron 0,8 mmol de la chalcona iodada (1) con 2 mL de hidrato de hidracina (0,8 mmol) en 2 mL de acetato de sodio (esquema 1). La mezcla se sometió a calentamiento a reflujo por 24 horas.

Luego se añadió hielo triturado y la mezcla de reacción se agitó de nuevo durante 30 minutos. El sólido resultante (**2**) se filtró usando una bomba de vacío, se lavó con agua destilada fría, se secó y se recristalizó en metanol.

Mediante evaporación lenta del metanol se obtuvieron cristales incoloros en forma de bloques, adecuados para el estudio por difracción de rayos-X. Para los estudios espectroscópicos y difractométricos se utilizó el producto recristalizado.

El punto de fusión se midió en un aparato Leica Gallen III Kofler. El espectro FT-IR se midió utilizando pastillas de KBr en un equipo Perkin-Elmer. Los espectros de resonancia magnética nuclear $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ (400 MHz y 100 MHz, respectivamente), se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Avance II, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) y dimetilsulfóxido (DMSO-d_6). Los datos de difracción de rayos-X en muestra policristalina se registraron en un difractómetro Siemens D5005 utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Los datos se colectaron en un rango de $5\text{-}65^\circ$ en 2θ con pasos de $0,02^\circ$ y un tiempo de 10 segundos por paso. Se utilizó silicio como estándar externo. Los datos de difracción de rayos-X de cristal único se midieron en un difractómetro Rigaku Pilatus 200K equipado con radiación de $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Los datos se corrigieron por efectos de absorción y polarización.



Esquema 1: Síntesis de la pirazolina 1-(3-(4-iodofenil)-5-(3-metiltiofen-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-yl)etano-1-ona (**2**).

Discusión de resultados

Espectroscopia FT-IR

El espectro de FT-IR muestra las bandas de absorción a 1006, 1320 y 1656 cm^{-1} correspondientes a las bandas de absorción N-N, C-N y C=O, del anillo pirazolínico. La banda a 717 cm^{-1}

correspondiente a la vibración C-S indica la presencia del anillo del tiofeno.

FT-IR ν (cm^{-1}): 3109 (C-H sp^2), 2921 (C-H sp^3), 1656 (C=O), 1583 and 1406 (C=C aromático), 1320 (C-N), 1006 (N-N), 717 (C-S), 659 (C-I).

Espectroscopia $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$

Los espectros $^1\text{H-RMN}$ y $^{13}\text{C-RMN}$ exhiben las señales correspondientes a la pirazolina (**2**) en estudio:

$^1\text{H NMR}$ 400 MHz, (CDCl_3) δ (ppm): 7,78 (dd, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2H, H-3' y H-5'), 7,48 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2H, H-2' & H-6'), 7,06 (d, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 6,76 (d, $J = 4,8 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 5,86 (d, $J_{\text{xa}} = 4,4 \text{ Hz}$, $J_{\text{xb}} = 11,6 \text{ Hz}$, 1H, H_x), 3,68 (d, $J_{\text{bx}} = 11,6 \text{ Hz}$, $J_{\text{ba}} = 17,6 \text{ Hz}$, 1H, H_b), 3,20 (d, $J_{\text{ax}} = 4,4 \text{ Hz}$, $J_{\text{ab}} = 17,6 \text{ Hz}$, 1H, H_a), 2,41 (s, 3H, CH_3CO), 2,34 (s, 3H, CH_3 -tiofeno).

$^{13}\text{C NMR}$ 300 MHz, (DMSO-d_6) δ (ppm): 168,3 (C=O), 154,3 (C=N), 139,4 (C-2), 138,5 (C-3' and C-5'), 134,1 (C-3), 131,3 (C-1'), 130,9 (C-5), 129,3 (C-2' y C-6'), 123,5 (C-5), 54,7 (CH-pirazolina), 42,5 (CH₂-pirazolina), 22,6 (CH₃CO), 14,4 (CH₃-tiofeno).

Difracción de rayos-X en monocristales

La estructura cristalina se determinó utilizando el programa SIR2014²⁹ y se refinó mediante cálculos de mínimos cuadrados de matriz completa mediante el programa SHELXL³⁰. Todos los átomos se colocaron en posiciones calculadas y tratados usando un modelo rígido con distancias C-H 0.96-0.98 Å y $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1,2 U_{\text{eq}}(\text{C})$. Los datos cristalográficos reportados aquí, se depositaron en la base de datos Cambridge Crystallographic Data Centre²⁷ (www.ccdc.cam.ac.uk).

La pirazolina N-acetilada (**2**) cristaliza en una celda monoclinica con grupo espacial $I2/a$. En la tabla 1 se resumen los datos cristalográficos y figuras de mérito del refinamiento estructural.

Difracción de rayos-X en muestras policristalinas (DR-X)

El patrón de difracción de rayos-X indica la presencia de una sola fase. El indexado del patrón se realizó utilizando el programa Dicvol04³¹. La pirazolina (**2**) cristaliza en una celda monoclinica con parámetros $a = 4,007(2) \text{ (Å)}$, $b = 13,505(3) \text{ (Å)}$, $c = 23,425(3) \text{ (Å)}$, $\beta = 94,310(2) \text{ (°)}$.

Tabla 1. Datos cristalográficos de la pirazolina (**2**).

Formula química	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{IN}_2\text{OS}$	Grupo espacial	$I2/a$ (N° 15)
Peso formula (uma)	410,26	a (Å)	25,4315 (13)
Sistema cristalino	Monoclinico	b (Å)	5,1216 (3)
Pcalc (g/cm^3)	1,323	c (Å)	26,2639 (14)
Refl. únicas (Rint)	11886 (0,038)	β°	105,767 (5)
$R(F^2)$ [$I > 2\sigma(I)$]	0,0281	V (Å ³)	3292,2 (3)
$wR(F^2)$ [$I > 2\sigma(I)$]	0,0889	Z	8

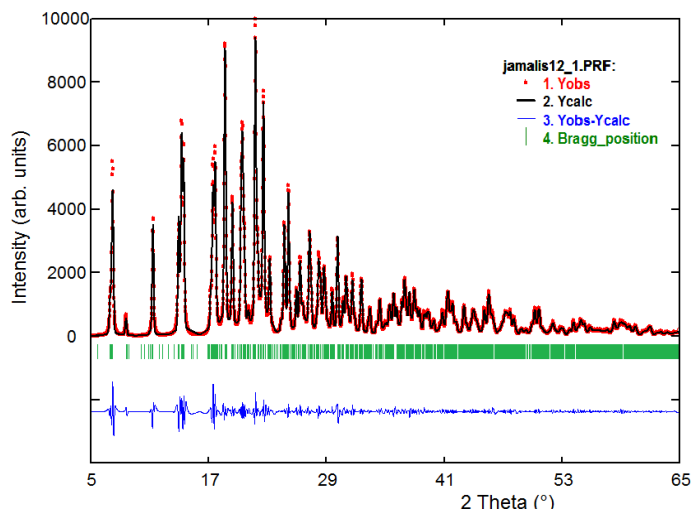


Fig. 2: Gráfica del ajuste de la celda monoclinica encontrada para la pirazolina (2).

La celda obtenida se refinó sin modelo estructural por el método de Le Bail³² utilizando el programa Fullprof³³. La figura 2 muestra el resultado del refinamiento observándose un buen ajuste entre el patrón observado y calculado. Los parámetros de celda concuerdan muy bien con los encontrados con difracción de monocristal, lo cual es un indicativo de la homogeneidad de la muestra cristalizada.

La pirazolina 1-(3-(4-iodofenil)-5-(3-metilfenil)-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-yl)etano-1-ona (2) cristaliza en el grupo espacial centro-simétrico $I2/a$ con una molécula en la unidad asimétrica (figura 3). La molécula tiene un centro quiral en C3 con configuración R. Dado que la molécula cristaliza en un grupo espacial con centro de simetría, podemos inferir que la pirazolina cristaliza, en este caso, como un racemato.

Las distancias y ángulos de enlace del derivado en estudio (2) se corresponden con el valor promedio de las estructuras similares encontradas en la base de datos Cambridge Structural Database (CSD, version 5.40, Mayo 2019)^{27,28}.

Los anillos pirazolina (N1-N2-C3-C2-C1) y tiofeno (S-C6-C7-C8-C9) son casi planares, con desviaciones máximas de 0,126(5) Å en C3 y 0,007(2) Å en C9, para los anillos pirazolina y tiofeno, respectivamente. El ángulo dihedral entre estos dos anillos es de 87,7(3)°. El anillo bencénico hace un ángulo dihedral de 12,2(3)° respecto al anillo pirazolina y de 84,4(3)° respecto al anillo tiofeno. Por otra parte, el anillo pirazolina adopta una conformación sobre con un plano que pasa a través de C2 y que bisecta el enlace N1-N2³⁴. Mientras, el anillo tiofeno se ve afectado por una conjugación π , la cual explica el alargamiento en las distancias S-C6 1,739(9) Å y S-C9 1,699(10).

En el empaquetamiento cristalino no se observan enlaces de hidrógeno clásicos. La estructura cristalina se estabiliza por medio de dos enlaces intramoleculares del tipo C--H...S y C--H...N, y por un enlace de hidrógeno no convencional del tipo C---H...Cg que involucra el sistema aromático π del anillo bencénico. La Figura 4 muestra el empaquetamiento cristalino de la pirazolina (2) donde se observan interaccio-

nes débiles del tipo C--H... π . En la tabla 2 se muestra la geometría de las interacciones encontradas. Estos enlaces contribuyen a la estabilización de la estructura cristalina, que se empaqueta con una eficiencia del 65,5%.

Tabla 2. Geometría de las interacciones (Å, °) en la pirazolina (2). (D donador, A aceptor)

D--H...A	D--H	H...A	D...A	D--H...A
C2---H2B...S	0,97	2,82	3,141 (5)	100
C5---H5C...N1	0,96	2,32	2,815 (6)	111
C9---H9...Cg ⁽ⁱ⁾	0,96	2,96	3,806(9)	152

Simetría: ⁽ⁱ⁾ $1/2-x, 3/2-y, 1/2-z$

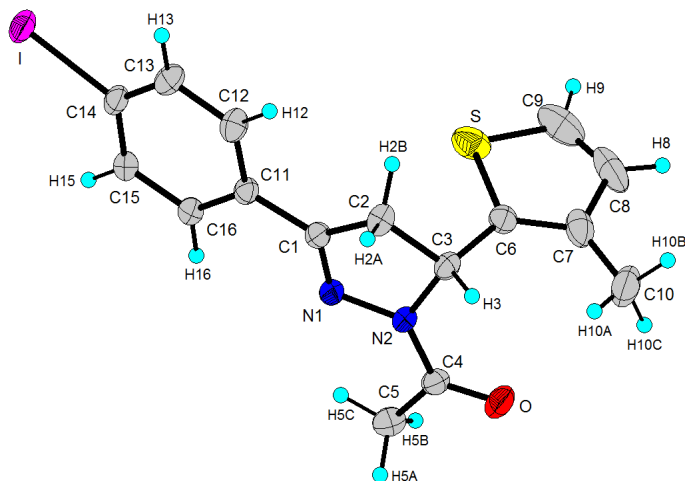


Fig. 3: Unidad asimétrica de la pirazolina (2). Las elipsoides se dibujaron con una probabilidad del 25%. Los átomos de hidrógeno se muestran como esferas con radio arbitrario.

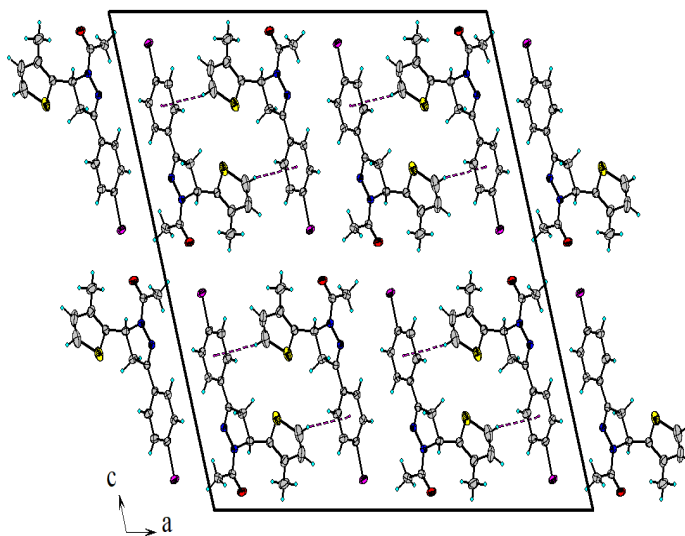


Fig. 4: Empaquetamiento cristalino de la pirazolina (2) mostrando las interacciones débiles del tipo C--H... π .

Conclusiones

Se preparó un nuevo derivado pirazolínico mediante calentamiento a reflujo de una chalcona con hidracina hidratada. La caracterización espectroscópica permitió elucidar la estructura del nuevo compuesto 1-(3-(4-iodofenil)-5-(3-metilfenil)-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-yl)etano-1-ona. Su

estructura molecular se confirmó mediante un estudio cristalográfico, el cual indica que cristaliza en una celda monoclinica con grupo espacial I2/a. El empaquetamiento cristalino se encuentra gobernado por interacciones del tipo C-H \cdots π entre moléculas vecinas que producen una eficiencia de empaquetamiento del 65,5%.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado gracias al CDCHTA y al FONACIT (LAB-97000821). Al Dr. J.A. Henao de la Universidad Industrial de Santander, Colombia por la toma de datos difracción-tométricos.

Referencias

1. H Kumar, D Saini, S Jain, N Jain. Pyrazole scaffold: a remarkable tool in the development of anticancer agents. **Eur. J. Med. Chem.**, **70**, 248-258 (2013).
2. A Ansari, A Ali, M Asif, Shamsuzzaman. Review: Biologically active pyrazole derivatives. **New J. Chem.**, **41**, 16-41 (2017).
3. B Insuasty, L Chamizo, J Muñoz, A Tigreros, J Quiroga, R Abonia, M Nogueras, J Cobo. Synthesis of 1-substituted 3-aryl-5-aryl(hetaryl)-pyrazolines and study of their antitumor activity. **Archiv. Pharm.**, **345**, 275-286 (2012).
4. A Montoya, J Quiroga, R Abonia, M Nogueras, J Cobo, B Insuasty. Synthesis and in vitro antitumor activity of a novel series of 2-pyrazoline derivatives bearing the 4-aryloxy-7-chloroquinoline fragment. **Molecules**, **19**, 18656-18675 (2014).
5. LM Moreno, J Quiroga, R Abonia, J Ramírez-Prada, B Insuasty. Synthesis of new 1,3,5-triazine-based 2-pyrazolines as potential anticancer agents. **Molecules**, **23**, 1956(20) (2018).
6. B Insuasty, A Montoya, D Becerra, J Quiroga, R Abonia, S Robledo, ID Vélez, Y Upegui, M Nogueras, J Cobo. Synthesis of novel analogs of 2-pyrazoline obtained from [(7-chloroquinolin-4-yl)amino]chalcones and hydrazine as potential antitumor and antimalarial agents. **Eur. J. Med. Chem.**, **67**, 252-262 (2013).
7. B Insuasty, J Ramírez, D Becerra, C Echeverry, J Quiroga, R Abonia, SM Robledo, ID Vélez, Y Upegui, J A Muñoz, V Ospina, M Nogueras, J Cobo. An efficient synthesis of new caffeine-based chalcones, pyrazolines and pyrazolo[3,4-b][1,4]diazepines as potential antimalarial, antitrypanosomal and antileishmanial agents. **Eur. J. Med. Chem.**, **93**, 401-413 (2015).
8. A Montoya, J Quiroga, R Abonia, M Derita, M Sortino, A Ornelas, S Zacchino, B Insuasty. Hybrid molecules containing a 7-chloro-4-aminoquinoline nucleus and a substituted 2-pyrazoline with antiproliferative and antifungal activity. **Molecules**, **21**, 969(19) (2016).
9. V Monga, K Goyal, M Steindel, M Malhotra, DP Rajani, SD Rajani. Synthesis and evaluation of new chalcones, derived pyrazoline and cyclohexenone derivatives as potent antimicrobial, antitubercular and antileishmanial agents. **Med. Chem. Res.**, **23**, 2019-2032 (2014).
10. HM Al-Maqtari, J Jamalis, HM Sirat. Synthesis and characterization of heterocyclic chalcones containing halogenated thiophenes. **J. Teknologi**, **77**, 55-59 (2015).
11. S Naveen. NA Ahmad, MV Deepa Urs, NS Lingegowda, J Jamalis, KR Reddy, NK Lokanath. Synthesis, spectral characterization, crystal and molecular structure studies of 5-(5-bromo-2-thienyl)-1-(phenyl)-3-phenyl-2-pyrazoline. **Chem. Data Coll.**, **17-18**, 132-137 (2018).
12. M Sathisha, G Meenakshi, S Xavier, S Sebastian, S Periandy, NA Ahmad, J Jamalis, M M Rosli, H-K Fun. Synthesis, molecular structure, Hirshfeld surface, spectral investigations and molecular docking study of 3-(5-bromo-2-thienyl)-1-(4-fluorophenyl)-3-acetyl-2-pyrazoline (2) by DFT method. **J. Mol. Struct.**, **1164**, 420-437 (2018).
13. GE Delgado, LE Seijas, AJ Mora. Synthesis and crystal structure determination of hydantoin-L-proline. **J. Chem. Cryst.**, **42**, 968-971 (2012).
14. L Vizcaya, AJ Mora, GE Delgado, A Bahsas, U Mora, VV Kouznetsov. Synthesis and crystal structure of 1-[(2-furan-2-yl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl]pyrrolidin-2-one. **J. Chem. Cryst.**, **42**, 267-270 (2012).
15. VE Gonzalez, LA Vizcaya, AJ Mora, GE Delgado, A Bahsas, AF Yépes, A Palma. Crystal structure of 2-exo-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxinafto[1,2-b]azepine. **J. Chem. Cryst.**, **42**, 356-359 (2012).
16. GE Delgado, AJ Mora, JE Contreras, J Bruno, R Atencio. Synthesis, crystal and molecular structure, and hydrogen-bonding patterns in hydantoin-L-aspartic acid. **Av. Quím.**, **8**, 59-63 (2013).
17. GE Delgado, KN Varela, RV Araque, JA Rodríguez, AJ Mora, LE Seijas. Synthesis, crystal and supramolecular structure of rac-N-acetyl-2-thiohydantoin-asparagine. **Av. Quím.**, **9**, 3-6 (2014).
18. GE Delgado, AJ Mora, JE Contreras, C Chacón. X-ray powder diffraction data for 1-methylhydantoin, an antiasthmatic and antidepressive hydantoin compound. **Powder Diffr.**, **30**, 178-181 (2015).
19. GE Delgado, MO Hernández, AJ Mora, A Bahsas, R Lobaton, T González. Synthesis, spectroscopic characterization and crystal structure analysis of rac-2-thiohydantoin-methionine. **Mol. Cryst. Liq. Cryst.**, **616**, 187-194 (2015).
20. GE Delgado, AJ Mora, T González, J Uzcátegui, R Lobaton, G Marroquín. Supramolecular assembly in the chiral N-carbamoyl compound 2-ureido-pentanedioic acid. **Mol. Cryst. Liq. Cryst.**, **625**, 225-232 (2016).
21. GE Delgado, JA Rodríguez, AJ Mora, J Bruno-Colmenárez, J Uzcátegui, C Chacón. Supramolecular structure of 5-methyl-5-phenyl hydantoin and hydrogen-bonding patterns in 5,5'-substituted hydantoins. **Mol. Cryst. Liq. Cryst.**, **629**, 96-104 (2016).
22. C Chacón, JA Henao, J Jamalis, P Rivas, W Velásquez, GE Delgado. Synthesis, crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 1-acetyl-5-(2-methylpropyl)-2-thioxo-imidazolidin-4-one. **J. Tchê Quím.**, **15**, 292-299 (2018).
23. LE Fernández, GE Delgado, LV Maturano, RM Tótar, EL Varetti. Experimental and theoretical vibrational study of N-

- carbamoyl-L-proline. **J. Mol. Struct.**, **1168**, 84-91 (2018).
24. R Zerpa, LM Belandria, HM Al-Maqtari, HM Sirat, J Jamalis, GE Delgado. Síntesis y caracterización estructural de una nueva chalcona conteniendo dos anillos tiofénicos. **Av. Quím.**, **13**, 55-60 (2018).
25. GE Delgado, E Osal, AJ Mora, T González, A. Palma, A. Bahsas. Structural characterization of 11-ethyl-6, 11-dihydro-5H-dibenzo [b,e] azepine. **J. Struct. Chem.**, **59**, 1248-1252 (2018).
26. GE Delgado, AJ Mora, T González, I Santos, P Rivas, LE Seijas. Solvent free synthesis and crystal structure of rac-2-thiohydantoin-valine. **J. Tchê Quím.**, **16**, 875-883, (2019).
27. CR Groom. FH Allen. The Cambridge structural database in retrospect and prospect. **Angew. Chem. Int. Ed.**, **53**, 662-671 (2014).
28. Cambridge Structural Database. (CSD), Cambridge Crystallographic Data Centre. Version 5.3, Agosto (2018).
29. MC Burla, R Caliandro, B Carrozzini, GL Cascarano, C Cuocci, C Giacovazzo, M Mallamo, A Mazzone, G Polidori. Crystal structure determination and refinement via SIR2014. **J. Appl. Cryst.**, **48**, 306-309 (2015).
30. GM Sheldrick. Crystal structure refinement with SHELXL. **Acta Cryst.**, **C71**, 3-8 (2015).
31. A Boulton, D Löser. Powder pattern indexing with the dichotomy method. **J. Appl. Cryst.**, **37**, 724-731 (2004).
32. A Le Bail. Whole powder pattern decomposition methods and applications: A retrospection. **Powder Diffr.**, **20**, 316-326 (2005).
33. J Rodriguez-Carvajal, Fullprof, version 6.2, LLB, CEA-CNRS, France, 2018.
34. D Cremer, JA Pople. General definition of ring puckering coordinates. **J. Am. Chem. Soc.**, **97**, 1354-1358 (1975).