



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Síntesis y evaluación biológica de compuestos con potencial utilidad anticancerígena, antifúngica y antiinflamatoria. Nuevos derivados de pirazolina, imidazopirazol, pirazolopirazina y antraceno

Dña. María Vera Tárraga
2021



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

**SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE
COMPUESTOS CON POTENCIAL UTILIDAD
ANTICANCERÍGENA, ANTIFÚNGICA Y
ANTIINFLAMATORIA. NUEVOS DERIVADOS DE
PIRAZOLINA, IMIDAZOPIRAZOL,
PIRAZOLOPIRAZINA Y ANTRACENO**

TESIS DOCTORAL

María Vera Tárraga

Murcia, 2021



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA UNIVERSIDAD DE MURCIA

D. José Berná Cánovas, Profesor Titular de la Universidad de Murcia y director del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad de Murcia

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE COMPUESTOS CON POTENCIAL UTILIDAD ANTICANCERÍGENA, ANTIFÚNGICA Y ANTIINFLAMATORIA. NUEVOS DERIVADOS DE PIRAZOLINA, IMIDAZOPIRAZOL, PIRAZOLOPIRAZINA Y ANTRACENO, ha sido realizada por **Dña. María Vera Tárraga** bajo la inmediata dirección y supervisión de D. Antonio Guirado Moya y que este Dpto. ha dado su conformidad para que sea presentada ante la Comisión de Doctorado.

En Murcia,

Fdo. José Berná Cánovas



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA UNIVERSIDAD DE MURCIA

D. Antonio Guirado Moya, Profesor Emérito de la Universidad de Murcia adscrito al Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, Tutor y Director de Dña. María Vera Tárraga

AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada **SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE COMPUESTOS CON POTENCIAL UTILIDAD ANTICANCERÍGENA, ANTIFÚNGICA Y ANTIINFLAMATORIA. NUEVOS DERIVADOS DE PIRAZOLINA, IMIDAZOPIRAZOL, PIRAZOLOPIRAZINA Y ANTRACENO**, que ha sido realizada por **Dña. María Vera Tárraga** bajo mi dirección y supervisión en el Dpto. de Química Orgánica de la Universidad de Murcia, y que presenta para la obtención del grado de Doctor con Mención Internacional por la Universidad de Murcia.

En Murcia,

Fdo. Antonio Guirado Moya

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento:

Al director de mi tesis doctoral, el Profesor D. Antonio Guirado Moya, por su paciencia y motivación en busca de la continua mejora, por darme la oportunidad de embarcarme en este proyecto y por ser una guía sobre cómo ha de realizarse un buen trabajo de investigación.

A la Fundación Séneca (Agencia de ciencia y tecnología por la Región de Murcia) por la concesión de una beca FPI para la realización de esta tesis.

To Prof. Mary Jane Meegan, for her support and for giving me the opportunity to work in her lab. She transmits me her enthusiasm and vast knowledge in the cancer treatment field. Also, to James and Rob, for being incredible lab mates and for showing me the best places to visit in Ireland.

A los Profesores D. Antonio J. Ruiz Alcaraz, Dña. María Martínez Esparza y Dña. Pilar García Peñarrubia, así como a Juanfran por su colaboración en la realización de los estudios sobre la actividad biológica de los compuestos preparados en esta tesis.

Al profesor D. Jesús Gálvez Morillas por los cálculos computacionales incluidos en el capítulo 5.

A mis compañeros de laboratorio en el grupo de Electroquímica Orgánica, José, Pepe y en especial a Paco, por transmitirme su experiencia, su apoyo diario y por ser una fuente continua de risas y de agradable compañía.

Al resto de compañeros del departamento de Química Orgánica, especialmente las técnicas de laboratorio Toñi y Raquel, siempre dispuestas a ayudar en todo lo necesario.

A los miembros del SUIC, en especial a Pepe Rodríguez, Diego Martínez y M^a del Mar Ortín.

A mis compañeros y amigos durante estos años, Fran, Enrique, Paco, Julia y Patri y en especial a Alicia, con los que he tenido el placer de vivir experiencias increíbles y viajes en coche plagados de risas y cantos. Además, he podido disfrutar con vosotros de grandes y competitivos partidos de pádel.

A mi “familia Hermsworth”, Ana Luisa, Ana, y especialmente a Gloria y Paula. Habéis sido un espejo donde mirarse, un claro ejemplo de cómo el trabajo continuo y

bien hecho da sus recompensas. Os admiro por lo que habéis conseguido y las grandes científicas y mejores personas que sois, guardaré por siempre los sabios consejos que me habéis transmitido durante todos estos años.

A Paco, por ser un compañero de laboratorio excepcional, siempre dispuesto a echar una mano sin dudarle un segundo y participar con ilusión en los trabajos que hemos realizado juntos. Por ser un gran amigo que ha hecho los días complicados mucho más llevaderos, siendo una fuente incansable de apoyo. Finalmente, por los grandes momentos que hemos vivido en tantos congresos y viajes, son recuerdos que siempre guardaré con gran cariño.

A mi familia, mis padres, mis abuelos y mis titos Pepe y Mari Luz, que han sido como otros padres para mí. Os debo el haberme brindado la formación personal y profesional que me ha llevado a donde estoy ahora. Siempre agradeceré que, aunque no entenderais nada de lo que hago, siempre estuvierais dispuestos a escuchar y mandarme toda la energía positiva que podíais.

A mis primos Jose, Raúl, a mi cuñi Laura y en especial a mi hermano Ton. Porque nadie consigue sacarme más sonrisas que vosotros y porque desde que tengo uso de razón existís en mis mejores recuerdos.

A Arturo, porque estás en mis mejores días pero sobre todo en aquellos en los que sólo necesito que me digan que va a salir todo bien. Por alentarme a ser mejor y hacerme creer siempre en mí, y porque siempre me has dado tu cariño y comprensión durante todos estos años.

Gracias a todos.

A mis abuelos, Paco y Mari Carmen

This doctoral thesis addresses the synthesis and biological properties of some nitrogen heterocycles of potential pharmacological interest. Chloral, acetophenones and 9-anthracenecarbaldehyde were the key starting materials used to accomplish the preparative work of compounds to be screened for anti-leukemia, anti-inflammatory, and antifungal activities.

Chapter 1 presents the main lines of this project. Previous work carried out by our university research group on this subject is also indicated.

Chapter 2 is devoted to the synthesis of 5-aryl-2-aryl(alkyl)-4,5-dihydroimidazo[1,5-*b*]pyrazol-6-ones **7** and (*Z*)-2-aryl-6-arylimino-4,6-dihydropyrazolo[1,5-*c*]thiazoles **9**. Condensation of chloral with acetophenones followed by dehydration, electrochemical reduction and hydrazine treatment led to 3-aryl-5-dichloromethyl-2-pyrazolines **5**. These reacted with isocyanates and isothiocyanates to give the respective *N*-aminocarbonyl and *N*-aminothiocarbonyl derivatives **6,8**, which underwent cyclization under DBU treatment to yield the final products **7,9**.

Chapter 3 describes the sequential syntheses for several classes of products starting from pyrazolines **5**. Reactions with phenyl chloroformate and phenyl chlorothioformate provided the corresponding phenyl 3-aryl-5-dichloromethyl-4,5-dihydropyrazol-1-carboxylates **10** and thiocarboxylates analogues **13**. These compounds reacted with hydrazine hydrate leading to the respective hydrazides and thiohydrazides **11,14**, whose condensation with aromatic aldehydes gave the expected hydrazones and thiohydrazones **12,15**. Compounds **12** were converted to 2-aryl-*N*-benzylideneamino-4,5-dihydro-6*H*-imidazo[1,5-*b*]pyrazol-6-ones **16** by treatment with DBU.

Chapter 4 describes a stepwise synthesis and a one-pot preparative method for 2-aryl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines **21**. Electrogenerated 2,2-dichlorovinylacetophenones reacted with 2-hydroxyethylhydrazine to give 3-aryl-5-dichloromethyl-1-(2-hydroxyethyl)-2-pyrazolines **17**, whose transformation to *O*-tosylates **18** followed by treatment with sodium azide and catalytic hydrogenation gave 3-aryl-1-(2-aminoethyl)-5-dichloromethyl-2-pyrazoline hydrochlorides **20**, which reacted with sodium hydroxide to provide products **21**. Intermediates **18** could also be

directly converted to compounds **21** following a one-pot process. Plausible reaction mechanisms were proposed.

Chapter 5 corresponds to a convenient one-pot synthetic approach to 3-aryl-2-(2-hydroxyethyl)pyrazoles **22** involving base-catalyzed reactions of 2,2,2-trichloroethylideneacetophenones **3** with 2-hydroxyethylhydrazine. The regioselectivity of this process was proposed with the aid of theoretical DFT calculations.

Chapter 6 details the most relevant activity data found in studying the biological properties of all the compounds in the above chapters. Some members of families **6,7,8,14,15,16** exhibited antileukemia activity, whereas compounds **20** were found to have antifungal and anti-inflammatory properties.

Chapter 7 focuses on the synthesis of *N*-substituted 9-(2-nitrovinyl)-, 9-(2-cyanovinyl)-, and 9-(2-acetylvinyl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14-diones **29,30** by Diels-Alder reactions between 9-substituted anthracenes and maleimides. On the basis of the biological properties attributable to both the maleimide and the anthracene moieties, compounds **29** and **30** were designed to evaluate their activity against leukaemia cell lines.

ÍNDICE

ABREVIATURAS

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES Y FINALIDAD DE LA TESIS	1
1.2. OBJETIVOS Y ORGANIZACIÓN DE LA MEMORIA	5
1.3. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA REACTIVIDAD DEL CLORAL	12
1.4. ELECTROQUÍMICA Y SÍNTESIS ORGÁNICA	14
1.5. REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE HALOGENUROS ORGÁNICOS	16
1.6. BIBLIOGRAFÍA	18

CAPÍTULO 2: SÍNTESIS DE IMIDAZO[1,5-b]PIRAZOL-6-ONAS Y (Z)-2-ARIL-6-ARILIMINO-4,6-DIHIDROPIRAZOLO[1,5-c]TIAZOLES

2.1. INTRODUCCIÓN	26
2.1.1. Métodos de síntesis	26
2.1.2. Métodos de síntesis de pirazolotiazoles	30
2.1.3. Aplicaciones de imidazopirazoles	37
2.1.4. Aplicaciones de pirazolotiazoles	39
2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	42
SÍNTESIS DE IMIDAZO[1,5-b]PIRAZOLONAS	43
2.2.1. 3-Aril-N-aril(alquil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidas	47
2.2.2. 5-Aril-2-aril(alquil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-onas	56
SÍNTESIS DE IMIDAZO[1,5-b]PIRAZOL-6-TIONAS	64
2.2.3. 3-Aril-N-aril(alquil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotioamidas	67
2.2.4. (Z)-2-Aril-6-aril(bencil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazoles	75
2.2.5. Cristalografía de rayos-X de N-(4-clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-p-tolilpirazol-1-carboxamida (6f)	84
2.2.6. Cristalografía de rayos-X de 5-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7h)	86
2.2.7. Cristalografía de rayos-X de (Z)-2-(4-fluorofenil)-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9d)	87
2.3. EXPERIMENTAL	89
2.3.1. Preparación de 3-aril-N-aril(alquil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidas	89
2.3.2. Preparación de 2-aril-5-aril(alquil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-onas	90
2.3.3. Preparación “one-pot”	91
2.3.4. Preparación de 3-aril-N-aril(bencil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotioamidas	92
2.3.5. Preparación de (Z)-2-Aril-6-aril(bencil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazoles a partir de compuestos	92

2.3.6. Preparación “one-pot” de (Z)-2-aril-6-arilimino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazoles	93
2.3.7 Parámetros cristalográficos de N-(4-clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-p-tolilpirazol-1-carboxamida (6f)	94
2.3.8. Parámetros cristalográficos de 5-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo [1,5-b]pirazol-6-ona (7h)	98
2.3.7 Parámetros cristalográficos de (Z)-2-(4-fluorofenil)-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9d)	104
2.4. TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS	108
2.5. DATOS ESPECTROSCÓPICOS	109
2.6. BIBLIOGRAFÍA	121
CAPÍTULO 3: SÍNTESIS DE CARBOHIDRAZIDAS, CARBOHIDRAZONAS Y N-BENCILIDENAMINO DERIVADOS DE IMIDAZOPIRAZOLONAS	
3.1. INTRODUCCIÓN	126
3.1.1. Consideraciones generales sobre la reactividad de carbohidrazidas	126
3.1.2. Métodos generales de síntesis	126
3.1.3. Reactividad y utilidad de las carbohidrazidas	127
3.1.4. Reactividad y utilidad de las carbohidrazonas	130
3.1.5. Actividad biológica y aplicaciones de hidrazidas e hidrazonas	131
3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	135
SÍNTESIS DE CARBOHIDRAZONAS	135
3.2.1. 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilatos de fenilo	137
3.2.2. 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas	145
3.2.3. 3-Aril-N'-benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas	153
SÍNTESIS DE CARBOTIOHIDRAZONAS	163
3.2.4. 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilatos de fenilo	165
3.2.5. 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas	173
3.2.6. 3-Aril-N'-benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas	181
SÍNTESIS DE N-BENCILIDENAMINOIMIDAZOPIRAZOLONAS	189
3.2.7. 2-Aril-N-bencilidenamino-4,5-dihidro-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-onas.	190
3.2.8. Cristalografía de rayos-X de 5-diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metilfenil)pirazol-1-carbohidrazida (11b)	200
3.2.9. Cristalografía de rayos-X de 3-(4-clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (14d)	201
3.2.10. Cristalografía de rayos-X de 4,5-dihidro-2-(4-metilfenil)-N-(5-metiltiofen-2-il-metilenamino)- 6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16c)	203
3.3. EXPERIMENTAL	205
3.3.1. Preparación de 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilatos de fenilo	205

3.3.2. Preparación de 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas	205
3.3.3. Preparación de 3-Aril-N'-benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas.	206
3.3.4. Preparación de 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilatos de fenilo	207
3.3.5. Preparación de 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas	208
3.3.6. Preparación de 3-Aril-N'-benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas	209
3.3.7. Preparación de 2-Aril-N-bencilidenamino-4,5-dihidro-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-onas	210
3.3.8. Parámetros cristalográficos de 5-diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metilfenil)pirazol-1-carbohidrazida (11b)	211
3.3.9. Parámetros cristalográficos de 3-(4-clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (14d)	216
3.3.10. Parámetros cristalográficos de 4,5-dihidro-2-(4-metilfenil)-N-(5-metiltofen-2-il-metilenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16c)	221
3.4. TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS	229
3.5. DATOS ESPECTROSCÓPICOS	232
3.6. BIBLIOGRAFÍA	260
CAPÍTULO 4: SÍNTESIS DE 2-ARIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-a]PIRAZINAS	
4.1. INTRODUCCIÓN	262
4.1.1. Métodos de síntesis de pirazolo[1,5-a]pirazinas	262
4.1.2. Actividad biológica	264
4.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	267
SÍNTESIS DE PIRAZOLO[1,5-a]PIRAZINAS	267
4.2.1. 3-Aril-5-diclorometil-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolinas	273
4.2.2. 3-Aril-1-(2-azidoetil)-5-diclorometil-2-pirazolinas	281
4.2.3. Hidrocloruros de 1-(2-aminoetil)-3-aryl-5-diclorometil-2-pirazolinas	289
4.2.4. 2-Aril-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinas	296
4.2.5. Cristalografía de rayos-X de 2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina.	303
4.3. EXPERIMENTAL	304
4.3.1. Preparación de 3-aryl-5-diclorometil-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolinas	304
4.3.2. Preparación de 3-aryl-1-(2-azidoetil)-5-diclorometil-2-pirazolinas	305
4.3.3. Preparación de hidrocloruros de 1-(2-aminoetil)-3-aryl-5-diclorometil-2-pirazolinas	305
4.3.4. Preparación de 2-aryl-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinas	306
4.3.5. Preparación “one-pot” de 2-aryl-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinas	307
4.3.6. Parámetros cristalográficos de 2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazina (21d)	307
4.4. TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS	312

4.5. DATOS ESPECTROSCÓPICOS	313
4.6. BIBLIOGRAFÍA	323
CAPÍTULO 5: SÍNTESIS “ONE-POT” DE 3-ARIL- 2-(2-HIDROXIETIL)PIRAZOLES	
5.1. INTRODUCCIÓN	327
5.1.1. Métodos de síntesis	327
5.1.2. Aplicaciones	329
5.1.3. Reacción aza-Michael	332
5.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	333
SÍNTESIS “ONE-POT” DE 3-ARIL-2-(2-HIDROXIETIL)PIRAZOLES	335
5.2.1. 3-Aril-2-(2-hidroxietil)pirazoles	344
5.2.2. Cristalografía de rayos-X de 3-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol (22b)	354
5.2.3. Cristalografía de rayos-X de 3-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol (22e)	355
5.2.4. Cristalografía de rayos-X de 3-(4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)pirazol (22-Ie)	356
5.3. EXPERIMENTAL	358
5.3.1. Preparación de 3-aril-2-(2-hidroxietil)pirazoles	358
5.3.2. Parámetros cristalográficos de 3-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol	358
5.3.3. Parámetros cristalográficos de 3-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol	363
5.3.4. Parámetros cristalográficos de 3-(4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)pirazol	375
5.4. TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS	379
5.5. DATOS ESPECTROSCÓPICOS	379
5.6. BIBLIOGRAFÍA	382
CAPÍTULO 6: EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA	
6.1. INTRODUCCIÓN	385
6.1.1. Patologías estudiadas	385
6.1.2. Técnicas para la evaluación de la actividad biológica de los compuestos	389
6.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	392
6.2.1. Listado de compuestos testados	393
6.2.2. Estabilidad	395
6.2.3. Efecto antitumoral	400
6.2.4. Efecto antiinflamatorio	409
6.2.5. Efecto antifúngico	421
6.3. EXPERIMENTAL	416
6.3.1. Líneas celulares	416
6.3.2. Evaluación del efecto antitumoral	417

6.3.3. Evaluación del efecto antiinflamatorio	417
6.3.4. Evaluación del efecto antifúngico	418
6.3.5. Estudio del tipo de muerte celular	419
6.3.6. Estabilidad por UV-visible	419
6.4. BIBLIOGRAFÍA	420
CHAPTER 7: SYNTHESIS AND ANTILEUKEMIA ACTIVITY OF N-SUBSTITUTED 9,10-DIHYDRO-9,10-[3,4]EPIPYRROLO ANTHRACENE-12,14-DIONE DERIVATIVES	
7.1. INTRODUCTION	422
7.1.1. A brief introduction to cancer	422
7.1.2. Leukaemia	423
7.1.3. Anthracene based compounds	426
7.1.4. Maleimides based compounds	428
7.2. RESULTS AND DISCUSSION	431
7.2.1. Synthesis	431
7.2.2. Spectroscopic properties	442
7.2.3. HPLC	450
7.2.4. Cell viability assay	435
7.3. EXPERIMENTAL	460
7.3.1. Synthesis	462
7.3.2. Spectroscopic data	466
7.3.3. HPLC	474
7.3.4. Biological assay	476
7.4. TABLE OF COMPOUNDS	480
7.5. BIBLIOGRAPHY	481
CAPÍTULO 8: CONCLUSIONES	483
9. LISTADO DE COMPUESTOS PREPARADOS	485

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADN	Ácido desoxirribonucleico / <i>Deoxyribonucleic acid</i>
ALL	Leucemia linfocítica aguda / <i>Acute lymphoblastic leukemia</i>
AML	Leucemia mieloide aguda / <i>Acute myeloid leukemia</i>
AMP	Péptidos antimicrobianos / <i>Antimicrobial peptides</i>
CLL	Leucemia linfocítica crónica / <i>Cronic lymphoblastic leukemia</i>
CML	Leucemia crónica mieloide / <i>Cronic myeloid leukemia</i>
Col.	Columna
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno / <i>1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-ene</i>
DCM	Diclorometano
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DES	Sistema disolvente-electrolito soporte
DFT	Teoría del funcional de la densidad / <i>Density functional theory</i>
DIPEA	N,N-diisopropietilamina
DOX	Doxorubicina
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazilo
E.C.S.	Electrodo de calomelanos saturado
ELISA	Inmunoensayo ligado a enzimas / <i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
Et	Etilo
EtOH	Etanol
ESI-MS	Espectrometría de masas por ionización con electrospray/ <i>Electrospray ionization mass spectrometry</i>
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos / <i>Food and Drug Administration</i>
FRAP	Capacidad antioxidante para reducir el ion Férrico / <i>Ferric reducing ability of plasma</i>
HAV	Virus de la hepatitis A
HEH	Hidroxietilhidracina
HMA _s	Agentes hipometiladores / <i>Hypomethylating agents</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Connectivity</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
HPLC	Espectrometría de masas de alta resolución/ <i>High resolution mass</i>

	<i>spectrometry</i>
IPA	Isopropanol
LDAC	Dosis bajas de Citarabine / <i>Low-dose cytarabine</i>
LPS	Lipopolisacárido / <i>Lipopolysaccharides</i>
Me	Metilo
MeOH	Metanol
mGluR5	Receptores metabotrópicos de glutamato / <i>Metabotropic glutamate receptor 5</i>
MTT	Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio / <i>3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide</i>
ORAC	Capacidad de absorción de radicales oxígeno / <i>Oxygen Radical Absorbance Capacity</i>
PMA	12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato/ <i>12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate</i>
PS	Fosfatidilserina/ <i>phosphatidylserine</i>
PK	Proteína quinasa/ <i>Protein kinases</i>
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear / <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
SAR	Relación estructura actividad / <i>Structure–activity relationship</i>
SNC	Sistema Nervioso central / <i>Central nervous system</i>
TEA	Trietilamina
TEAC	Capacidad antioxidante de equivalentes al Trolox / <i>Trolox equivalent antioxidant capacity</i>
THF	Tetrahidrofurano
TKIs	Inhibidores de tirosina quinasa / <i>Tyrosine kinase inhibitor</i>
TLC	Cromatografía en capa fina / <i>Tin layer chromatography</i>
TOF	Tiempo de vuelo/ <i>Time of flight</i>
TRAP	Poder de captación de radicales totales / <i>Total radical trapping antioxidant parameter</i>
TMS	Tetrametilsilano
TMV	Virus del mosaico del tabaco / <i>Tobacco mosaic virus</i>

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES Y FINALIDAD DE LA TESIS.

Los compuestos heterocíclicos constituyen uno de los grupos más importantes de la química orgánica. En particular, los términos nitrogenados, por su amplia difusión en la naturaleza junto con la extraordinaria gama de actividades biológicas que pueden llegar a desarrollar, son de máximo interés. Por lo tanto, y también por su notable influencia en casi todos los campos de la química, la síntesis de tales compuestos aporta grandes beneficios.^{1,2}

Nuestro grupo de investigación lleva muchos años trabajando en el desarrollo nuevos métodos de síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados a partir del cloral. El uso de este reactivo, tal y como se mostrará más adelante, presenta dos importantes ventajas: su versátil reactividad y su economía, lo cual le confiere un gran atractivo tanto a nivel básico como industrial.

La presente tesis se apoya en resultados previamente obtenidos por nuestro grupo de investigación, en los cuales se evidencia que el cloral es un agente idóneo para abordar la síntesis de sustancias heterocíclicas con nitrógeno así como con otros heteroátomos.

Las primeras investigaciones en esta línea, protagonizadas por nuestro grupo de Electroquímica Orgánica de la Universidad de Murcia, se encuentran en la tesis doctoral de la Dra. Andreu Pignatelli,³ donde se describió la síntesis de oxazolinas, oxazolidinas, tiazolidinas e imidazolidinonas mediante reducción electroquímica de derivados del cloral obtenidos a partir de cloralamidas.

Posteriormente, el Dr. Martiz Liza,⁴ continuó ahondando en las posibilidades que ofrecía esta nueva línea de trabajo con la electrogeneración de 2,2-diclorovinilacetofenonas como proceso clave para la preparación de pirazolinas, isoxazolinas, dihidroimidazopirazonas y dihidropirazolooxazinas.

En una tercera tesis, el Dr. Alarcón Belmonte⁵ aportó nuevos métodos de síntesis para diarilpirimidinas, 1,2,4-triazinas, y 1,2,4-triazoles. Además, inició nuevas rutas sintéticas para heterociclos fusionados, tales como hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazonas y dihidroimidazo[1,5-*b*][1,2,4]triazolonas.

Más recientemente, el Dr. Sandoval Carmona⁶ describió nuevos procedimientos de síntesis de triazinas, oxadiazolinas, piridazinas y hidroxidihidroimidazo[1,5-*b*]pirazolonas.

Asimismo, cinco tesis de máster⁷⁻¹¹ han contribuido al desarrollo de esta versátil línea de investigación que, como se ha indicado, se basa en la reducción electroquímica de derivados del cloral.

En la presente tesis doctoral se ha continuado profundizando en el desarrollo de nuevos métodos preparativos de compuestos heterocíclicos fusionados, donde la química y la reducción catódica de derivados del cloral son pilares esenciales en el trabajo de síntesis. En nuestro caso, son tres los aspectos fundamentales a destacar:

1. El cloral es capaz de reaccionar con acetofenonas para dar cloralacetofenonas, compuestos que portan un grupo triclorometilo.
2. Posibilidad de efectuar reducciones electroquímicas selectivas sobre el grupo triclorometilo.
3. Disponer de un excelente método de síntesis de 3-aril-5-diclorometil-2-pirazolinas por medio de una combinación de los dos procesos anteriores y tratamiento con hidrato de hidrato de hidracina.

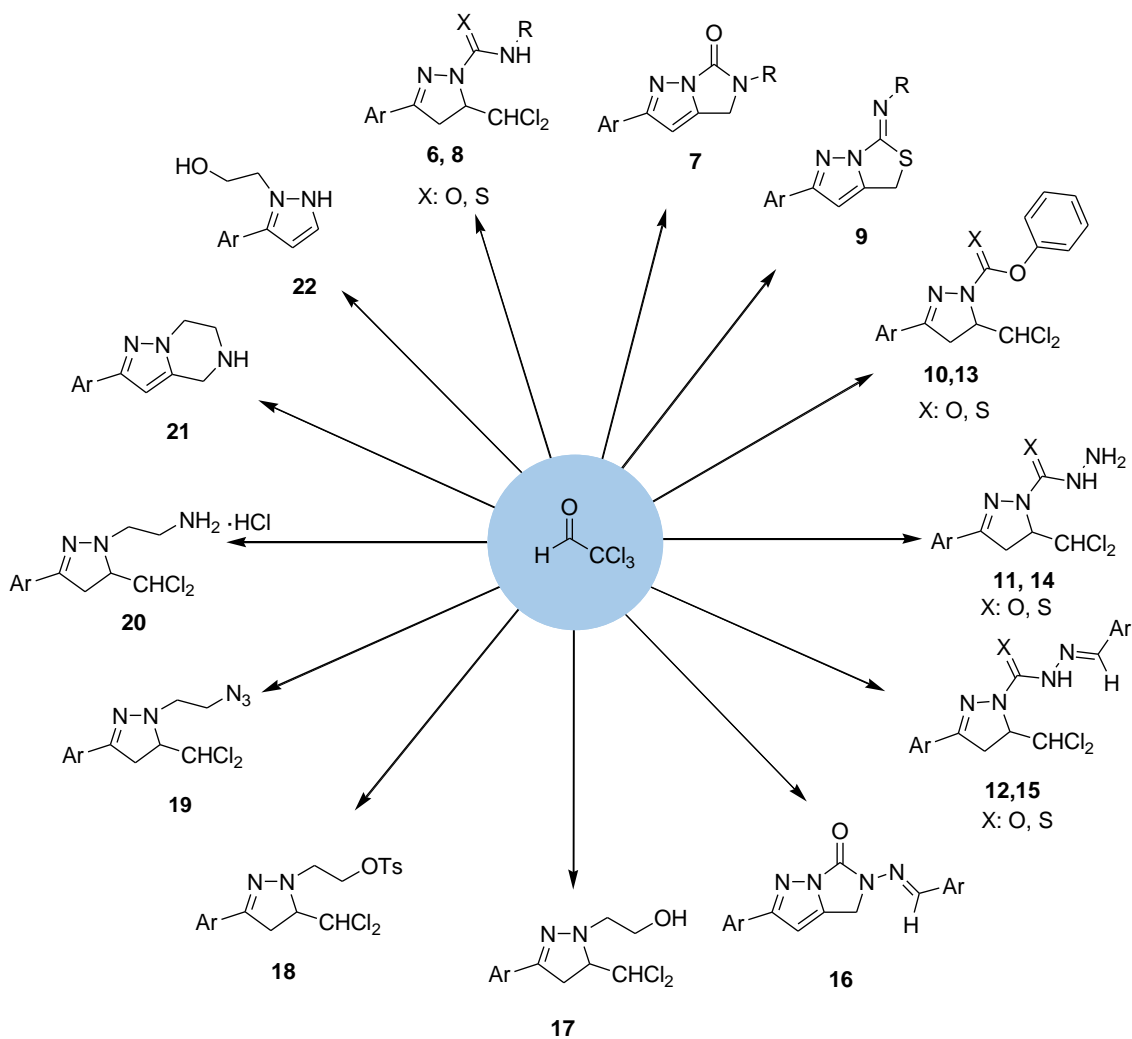
Sobre esta base se ha desarrollado la síntesis de nuevas sustancias heterocíclicas nitrogenadas, la mayoría de ellas no descritas previamente, cuyas estructuras han sido establecidas a través de las técnicas espectroscópicas usuales complementadas por cristalografía de rayos-X. También se ha dado respuesta a los interrogantes mecanísticos surgidos a lo largo del trabajo de síntesis.

Como ya se ha indicado, este trabajo se enmarca en un proyecto más amplio, bastante consolidado por nuestro grupo de investigación, que se inició con el estudio de las reducciones electroquímicas directas de derivados halogenados. Posteriormente, se procedió a combinar electroquímica con química convencional, posibilitando llegar a sustancias de imposible o difícil acceso exclusivamente por vía química convencional. Además de las tesis doctorales y de máster ya mencionadas, gran parte del trabajo del grupo se ha publicado en revistas internacionales de amplia difusión.¹²⁻²²

Otra faceta de la presente tesis, a destacar respecto a las anteriores, radica en el empeño de ampliar su alcance efectuando estudios de actividad biológica sobre gran

número de las nuevas sustancias preparadas. Para ello se ha contado con la colaboración del Grupo de Investigación de Inmunología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia, altamente cualificado en esta materia.

El siguiente Esquema 1.1 proporciona una perspectiva general del trabajo sintético efectuado donde el cloral ocupa una posición central.



Esquema 1.1. Clases de compuestos sintetizados a partir del cloral.

Clave	Compuestos preparados a lo largo de esta tesis
6	3-Aril- <i>N</i> -aril(alquil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidas
8	3-Aril- <i>N</i> -aril(alquil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotioamidas
7	2-Aril-5-aril(alquil)-4,5-dihidroimidazo[1,5- <i>b</i>]pirazol-6-onas
9	(<i>Z</i>)-2-Aril-6-aril(bencil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5- <i>c</i>]tiazoles
10	3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilatos de fenilo
13	3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilatos de fenilo
11	3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas
14	3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas
12	3-Aril- <i>N'</i> -benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas
15	3-Aril- <i>N'</i> -benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas
16	2-Aril- <i>N</i> -bencilidenamino-4,5-dihidro-6 <i>H</i> -imidazo[1,5- <i>b</i>]pirazol-6-onas
17	3-Aril-5-diclorometil-1-(2-hidroxietil)-2-pirazolinas
18	3-Aril-5-diclorometil-1-(2- <i>O</i> -tosilhidroxietil)-2-pirazolinas
19	3-Aril-1-(2-azidoetil)-5-diclorometil-2-pirazolinas
20	Hidroclouros de 1-(2-aminoetil)-3-aril-5-diclorometil-2-pirazolinas
21	2-Aril-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazinas
22	3-Aril-2-(2-hidroxietil)pirazoles
25	9-(2-Nitrovinil)antraceno (25a), 9-(2-cianovinil)antraceno (25b), 9-(2-acetilvinil)antraceno (25c)
27	(<i>E</i>)-9-(2-Alquil)-9,10-dihidro-9,10-[3,4]furanoatracen-12,14-diona
29	(<i>E</i>)-9-(2-Alquil)-13-(aril)-9,10-dihidro-9,10-[3,4]epipirrolaantracén-12,14-diona
30	13,13'-(1,4-Arilen)bis(9-((<i>E</i>)-2-alquil)-9,10-dihidro-9,10-[3,4]epipirrolaantracén-12,14-diona)

Para concluir, hemos de hacer énfasis en las características generales y ventajas de los procesos de síntesis desarrollados en la presente Tesis Doctoral:

1. El cloral, una materia prima muy asequible y económica, se encuentra en el origen de todas las rutas de síntesis mediante las que se han preparado las distintas sustancias heterocíclicas nitrogenadas objeto del proyecto. Cabe reseñar que estas sustancias poseen un interés intrínseco, que la mayoría de ellas eran previamente desconocidas y que, aparte de sus favorables connotaciones

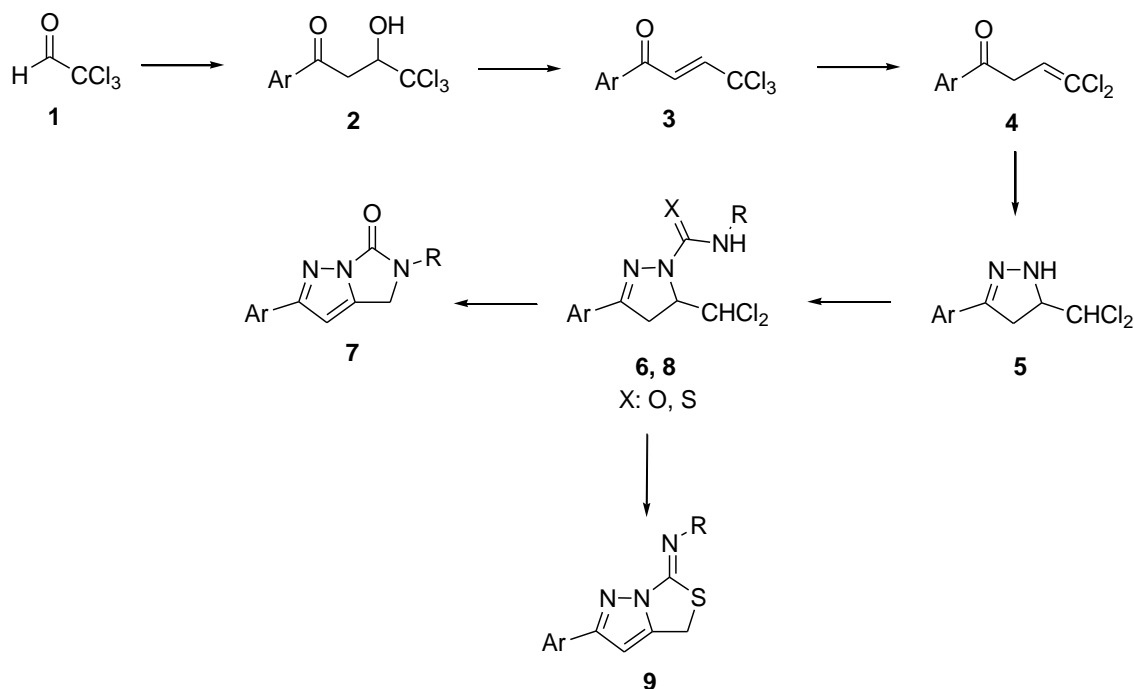
- económicas, su síntesis resultaba difícil o inviable mediante cualquier otro procedimiento.
2. Los demás reactivos empleados (hidracina, aldehídos, isocianatos, isotiocianatos, azida de sodio, cloroformiato de fenilo, etc.) son comerciales y de bajo coste, dando lugar a reacciones eficaces y de fácil ejecución.
 3. La peculiar estructura y reactividad de las 3-aril-5-diclorometil-2-pirazolinas **5**. Como se comprobará a lo largo de la memoria, estos compuestos se han encontrado especialmente útiles como intermedios en la generación de heterociclos condensados con modos de fusión de anillo desconocidos o difícilmente accesibles.
 4. Los ensayos de actividad biológica, realizados sobre buen número de las sustancias preparadas, han revelado un potencialidad terapéutica merecedora de estudios más profundos.

1.2. OBJETIVOS Y ORGANIZACIÓN DE LA MEMORIA.

Esta memoria se ha organizado en 8 capítulos. En el primero de ellos, de introducción, se concretan los objetivos del trabajo y los aspectos más relevantes de la reactividad del cloral y de la técnica electrosintética.

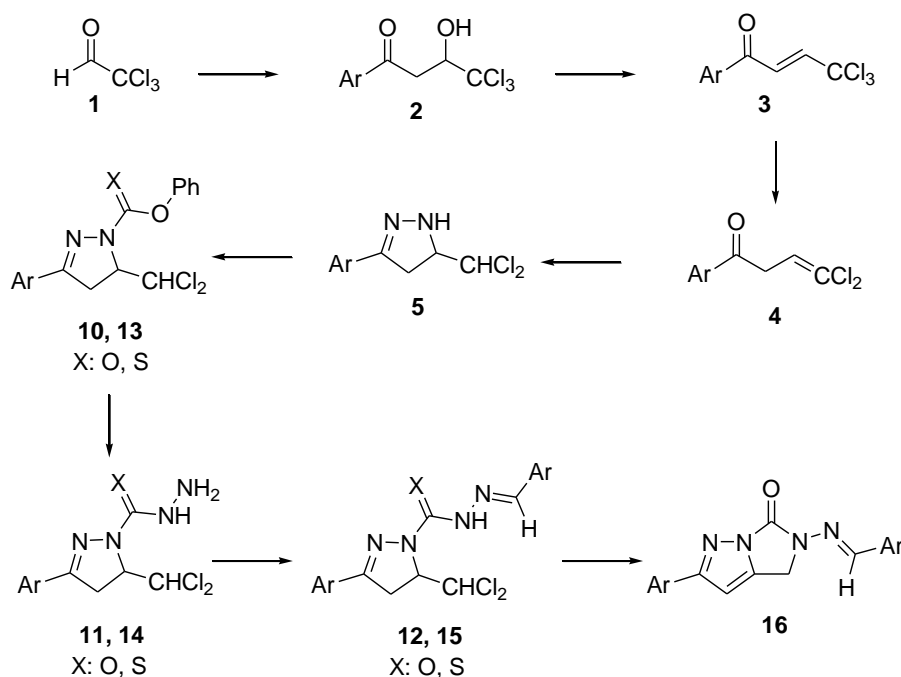
El segundo capítulo se dedica a la síntesis de las imidazopirazolonas especificadas en el Esquema 1.2. Como ya se ha mencionado, el cloral es capaz de reaccionar con distintas acetofenonas **1** para dar las cloralacetofenonas **2**, cuya deshidratación origina las correspondientes 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **3**. La reducción electroquímica de estos compuestos genera 2,2-diclorovinilacetofenonas **4**, las cuales reaccionan con hidracina proporcionando las pirazolinas **5**. Finalmente, estos compuestos reaccionan con isocianatos e isotiocianatos para formar los correspondientes *N*-aminocarbonil y *N*-aminotiocarbonil derivados **6,8**. El tratamiento con DBU desencadena procesos de cierre de anillo conduciendo a 2-aril-5-aril(alquil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **7** y (*Z*)-2-aril-6-aril(bencil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-*c*]tiazoles **9**, respectivamente. Todo ello a través de una secuencia de reacciones que implican un primer desplazamiento nucleófilo interno seguido de eliminación de cloruro de hidrógeno y aromatización. Hemos de señalar que la síntesis de los compuestos **5** fue previamente descrita por nuestro grupo de investigación,^{18,22}

por lo que se omite una descripción detallada de la misma y se remite a la correspondiente bibliografía.



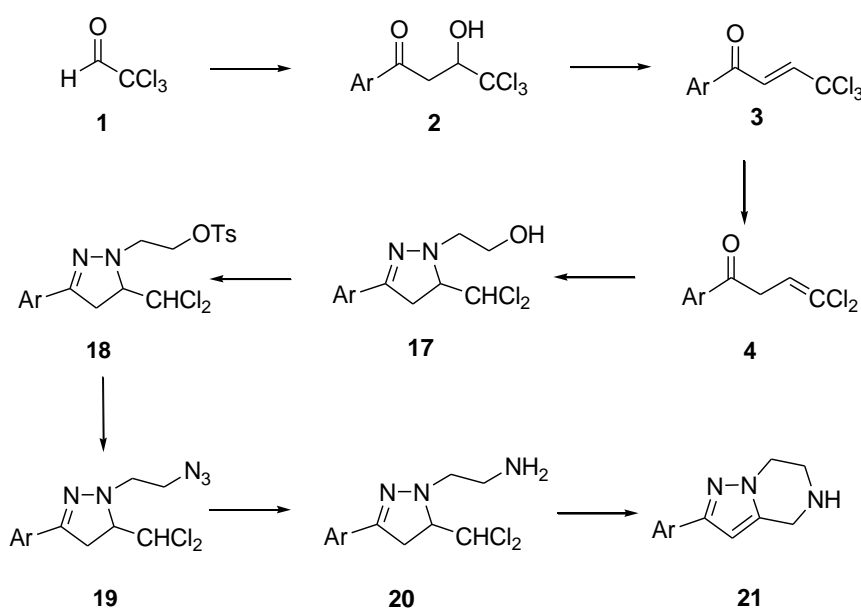
Esquema 1.2. Síntesis de 2-aryl-5-aryl(alquil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **7** y (*Z*)-2-aryl-6-aryl(bencil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-*c*]tiazoles **9**.

En el tercer capítulo se aborda el estudio de reacciones que conducen a otra familia de imidazopirazonas a partir de las pirazolinas **5**. En primer lugar se les trata con cloroformiato y clorotioformiato de fenilo para dar 3-aryl-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilatos de fenilo **10** y 3-aryl-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilatos de fenilo **13**. A continuación, por reacción con hidracina, se obtienen las correspondientes hidrazidas y tiohidrazidas **11** y **14**, cuya condensación con aldehídos da lugar a las respectivas hidrazonas **12** y **15**. Finalmente, los compuestos **12**, al reaccionar con una base fuerte (DBU), generan 2-aryl-*N*-bencilidenamino-4,5-dihidro-6*H*-imidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **16**. (Esquema 1.3)



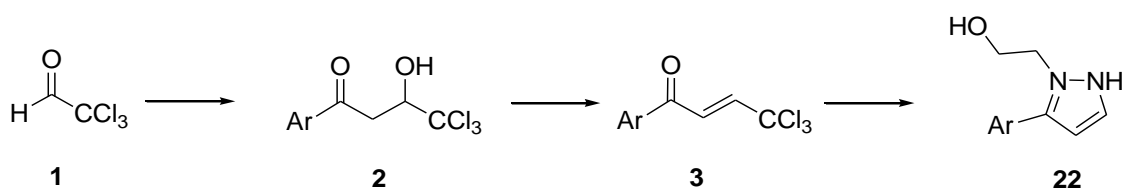
Esquema 1.3. Síntesis de 2-aryl-N-benzilidenamino-4,5-dihidro-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-onas **16**.

En el cuarto capítulo se describe la síntesis de 2-aryl-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinas **21**. La reacción de 2,2-diclorovinilacetofenonas **4** con hidroxietilhidracina proporciona hidroxietilpirazolininas **17**, y su tratamiento con cloruro de *p*-toluenosulfonilo conduce a los respectivos tosilderivados **18**, los cuales reaccionan con azida de sodio formando las azidas **19**. La hidrogenación catalítica de estas sustancias las transforma en los amino derivados **20**, que al ser tratados con hidróxido de sodio dan lugar a los correspondientes heterocíclicos fusionados **21**. (Esquema 1.4)



Esquema 1.4. Síntesis de 2-aryl-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinas **21**.

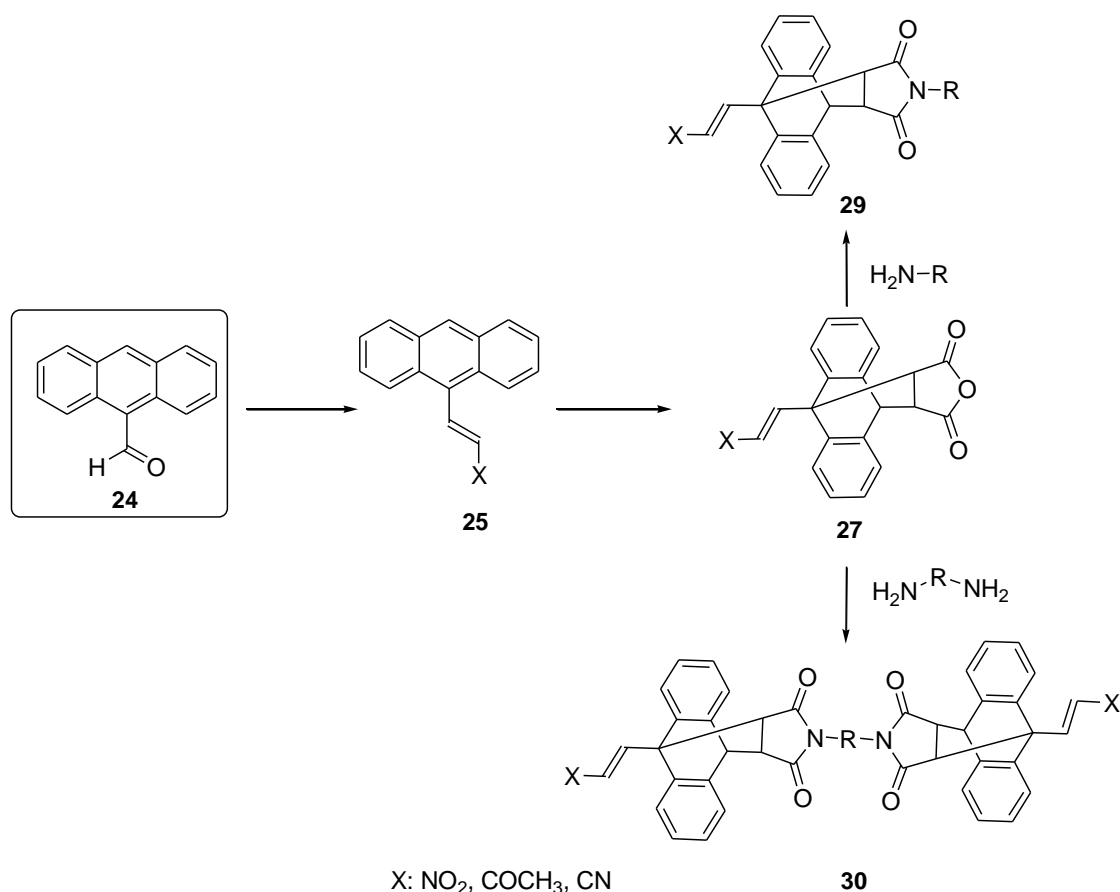
El quinto capítulo describe la síntesis de 3-aryl-2-(2-hidroxiethyl)pirazoles **22** a partir de 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **3** por reacción “one-pot” con hidroxietilhidracina. (Esquema 1.5)



Esquema 1.5. Síntesis de 3-aryl-2-(2-hidroxiethyl)pirazoles **22**.

En el sexto capítulo se reseñan las evaluaciones biológicas, efectuadas sobre la mayoría de los compuestos descritos en los capítulos anteriores, para lo que se ha contado con la inestimable colaboración del Grupo de Investigación de Inmunología de la Universidad de Murcia.

En el séptimo capítulo se describe el trabajo de síntesis llevado a cabo durante una estancia de este doctorando en el Trinity College de Dublín, cuyo cometido fue la preparación de nuevos derivados antracénicos para su posterior evaluación biológica. Se partió del antraceno-10-carbaldehído **24**, desde el que se obtuvieron diferentes estireno derivados **25**. Estos compuestos, a través reacción Diels-Alder con anhídrido maleico, proporcionaron los aductos **27**, que se hicieron reaccionar con aminas para dar los productos finales **29** y **30**. (Esquema 1.6)



Esquema 1.6. Síntesis de los compuestos **29** y **30**.

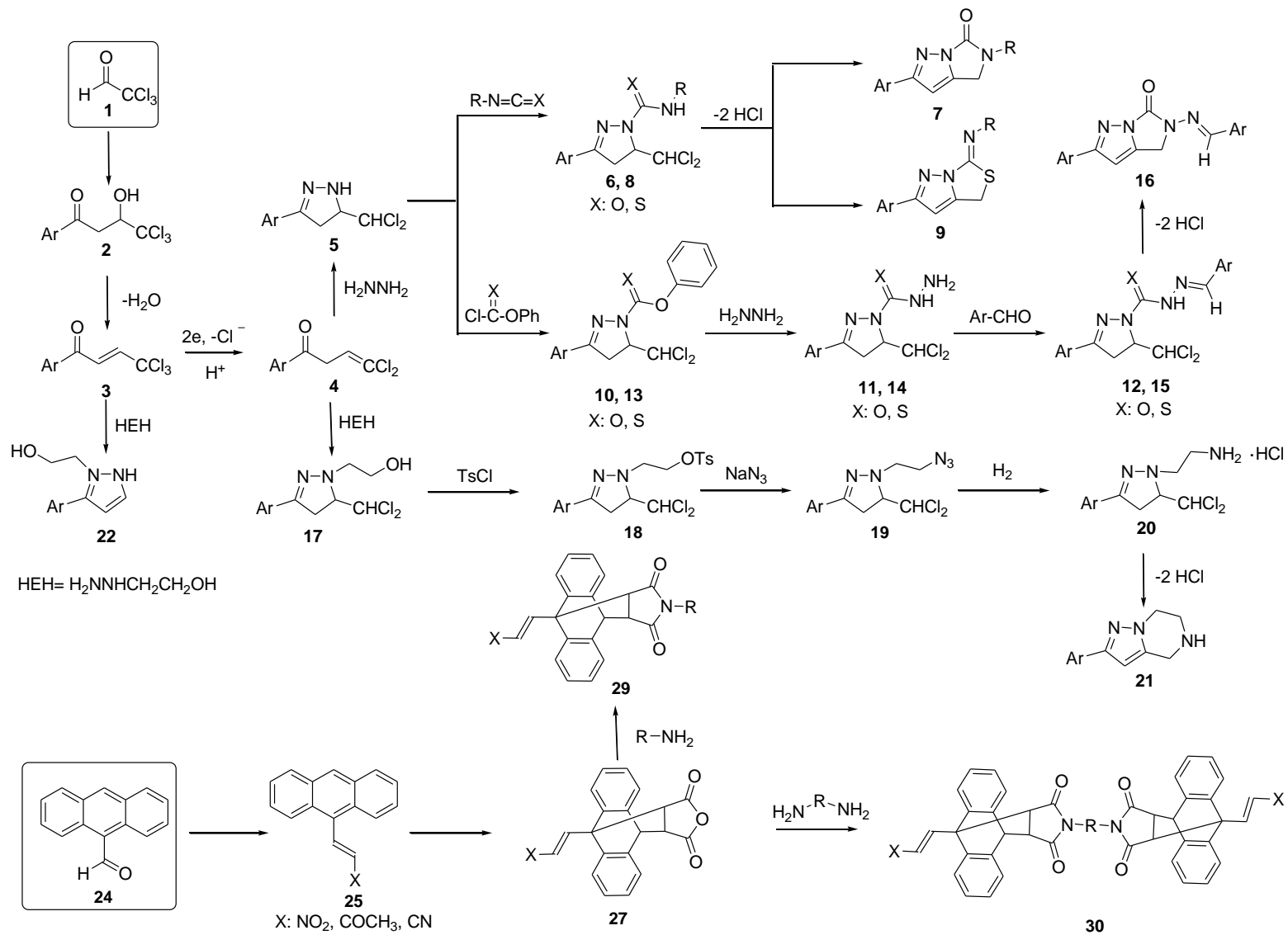
Finalmente, en el octavo y último capítulo, se presentan las conclusiones de esta tesis doctoral.

En todos los capítulos se ha realizado una revisión bibliográfica sobre los aspectos más relevantes de la química de los compuestos sintetizados con el fin de ubicar y dar significado a las nuevas aportaciones en un contexto actual. Se han recopilado los datos espectroscópicos de todas las sustancias sintetizadas, y también se ha incluido un apartado de “características espectroscópicas” donde se describen las principales peculiaridades de cada serie de compuestos. Asimismo se incluyen, a modo representativo, los espectros de resonancia magnética nuclear (¹H, ¹³C), masas e IR de un miembro de cada serie. Además, se han realizado análisis de cristalografía rayos-X de al menos uno de productos finales a fin de determinar las características estructurales de la clase de compuestos. Por otro lado, se ha incluido otro apartado “compuestos preparados y propiedades físicas” donde se especifican nomenclatura, apariencia física, método de cristalización, punto de fusión y rendimiento de cada uno de los compuestos sintetizados. Finalmente, cada capítulo consta de un apartado “experimental” en el que

se describe de forma detallada el protocolo experimental aplicado en la preparación de cada serie de compuestos.

A todos los compuestos se les ha asignado una clave numérica a fin de referenciarlos adecuadamente a lo largo de memoria.

El siguiente esquema proporciona una visión global del trabajo realizado:



1.3. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LA REACTIVIDAD DEL CLORAL.

El cloral es un compuesto muy reactivo²³ por la existencia de dos centros electrófilos contiguos (carbonilo y triclorometilo) en la molécula. Éstos pueden experimentar reacciones con distintos nucleófilos. Sin embargo, como consecuencia del impedimento estérico en el centro polihalogenado, el grupo carbonílico suele ser atacado con mayor facilidad. En algunos casos, ambos grupos participan en la reacción.

Aunque en esta memoria no se pretende analizar en profundidad la reactividad del cloral, parece conveniente resaltar algunas de sus facetas más interesantes en relación con nuestro proyecto.

El cloral anhidro es un líquido incoloro, con punto de ebullición de 97 °C, que es capaz de hidratarse rápidamente formando hidrato de cloral, el cual es un sólido estable. La presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares es la principal razón de su elevada estabilidad. (Figura 1.1)

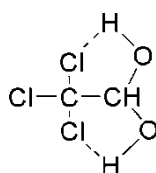


Figura 1.1. *Hidrato de cloral.*

Tanto la forma anhidra como la hidratada reaccionan con alcoholes para formar hemiacetales, aunque la hidratada precisa de la presencia de ácido sulfúrico como catalizador. Para la preparación de acetales se necesita la acción conjunta de catalizadores ácidos y la destilación azeotrópica del agua generada. Con el fin de sintetizar compuestos biológicamente activos, se han realizado diversos estudios referidos a la síntesis de hemiacetales y acetales con cortisona, hidrocortisona, prednisolona, estradiol, tetraciclina, etc. Por otro lado, las reacciones con tioles conducen fácilmente a los correspondientes hemitioacetales sin necesidad de catalizadores.

En cuanto a las reacciones con aminas, el cloral reacciona con las de más fuerte basicidad, proporcionando las correspondientes formamidas al mismo tiempo que se genera cloroformo, considerándose esta reacción uno de los mejores métodos para la formilación de aminas.

Son numerosos los estudios respecto a la interacción del cloral con diferentes amidas primarias. Dichas reacciones forman los aductos de adición denominados “cloralamidas”, cuyas aplicaciones en electrosíntesis han sido ampliamente estudiadas en nuestro grupo de investigación.^{12,14,15,17,20}

Por otro lado, en presencia de catalizadores ácidos muy fuertes (H_2SO_4), el cloral reacciona con benceno y alquil bencenos formando derivados de tricloroetano y tricloroetanol. Los productos formados vienen determinados por las condiciones de reacción y los sustituyentes del anillo aromático. Estos procesos han sido extensamente estudiados dada su alta relación con la síntesis del DDT.

El cloral reacciona con cetonas que portan hidrógenos activos en posición α al grupo carbonilo,^{24,25} tales como isobutilmetilcetona, óxido de mesitilo, acetona, benzalacetona, 3-pentanona, etc. Dichas reacciones requieren de medio ácido (ácido acético glacial y ácido propiónico) o sus correspondientes anhídridos. Las reacciones con 1,3-dicetonas, tales como 1,3-indanodiona,²⁶ en todos los casos conducen a productos de adición, genéricamente denominados “triclorocarbinoles”.

Resulta interesante resaltar que los ariltriclorocarbinoles son utilizables como intermedios altamente versátiles para la síntesis de α -metoxiácidos, α -cloroácidos y α -aminoácidos.²⁵ Pero sin duda, los procesos de más interés para nuestro trabajo se centran en la reacción de cloral con acetofenonas para dar cloralacetofenonas,²⁷ cuya potencialidad para el desarrollo de procesos electrosintéticos ha sido ampliamente estudiada en nuestro grupo de investigación.^{18,21,22,28}

Otra importante aplicación del cloral, durante muchos años, fue la de agente hipnótico, sedante y somnífero. Además, hemos de reseñar la importante actividad biológica de muchos de sus derivados, lo que abre nuevas posibilidades en la preparación de medicamentos, insecticidas, pesticidas, herbicidas, etc.

En conclusión, el cloral posee un comportamiento químico singular que es atribuible a la presencia de dos grupos electroceptores influyéndose mutuamente, circunstancia que se traduce en una reactividad electrófila exaltada. Su comportamiento químico se aparta bastante del que les correspondería a sus grupos funcionales considerados aisladamente. Además, hay que destacar las múltiples posibilidades sintéticas que ofrece la química del cloral que, como se ha señalado con anterioridad, constituye uno de los centros de interés de nuestro proyecto de investigación.

1.4. ELECTROQUÍMICA Y SÍNTESIS ORGÁNICA

La electrosíntesis es una rama de la Química Orgánica muy bien afianzada y con una larga trayectoria. En la actualidad, son numerosos los estudios y revisiones describiendo el interés de este tipo de procesos en la síntesis orgánica y que demuestran que ha superado con creces las expectativas inicialmente planteadas. En especial, aquí se quiere resaltar y rendir reconocimiento a la ingente labor del Profesor Barba Valiente en pro de la Electrosíntesis Orgánica en España. A él se debe su implantación en nuestro país, primeramente en la Universidad de Murcia,²⁹⁻⁵⁴ continuando en la de Alcalá de Henares junto con la Profesora Batanero Hernán.⁵⁵⁻¹²⁰

Los métodos electrosintéticos ofrecen una alternativa a la química convencional, presentando ventajas económicas y medioambientales asociadas al empleo de la electricidad como “un reactivo” de bajo coste y que no produce residuos. En este tipo de reacciones, los electrones son transferidos a un potencial específico para el grupo electroactivo, de forma que son altamente selectivas.^{121,122} A nivel industrial, aunque la aplicación de esta técnica conlleva algunos inconvenientes debido a problemas de carácter tecnológico, está empezando a ser empleada en ciertas áreas de química fina, mitigación medioambiental, en la industria farmacéutica y agroquímica, y en ciertos bioprocesos,^{123,124} entre otros.¹²⁵⁻¹²⁷

Una de las líneas de investigación del grupo de Electroquímica Orgánica de la Universidad de Murcia se dedica al desarrollo de nuevos métodos de síntesis mediante reducción catódica de compuestos halogenados.^{12,14,15,17,18,20-22,28,128-141} En la reducción electroquímica de halogenuros orgánicos están implicadas transferencias electrónicas (procesos “E”) que promueven la ruptura de enlaces carbono-halógeno y generan diferentes tipos de intermedios reactivos, cuya evolución química (procesos “C”) depende especialmente de su naturaleza (aniónica o radicalaria), de su estructura, y de las condiciones experimentales en las que se lleva a cabo el proceso. Las posibilidades de ejercer un control efectivo, tanto de los procesos “E” como de los “C”, es siempre un factor fundamental para la aplicabilidad sintética de estas reacciones.

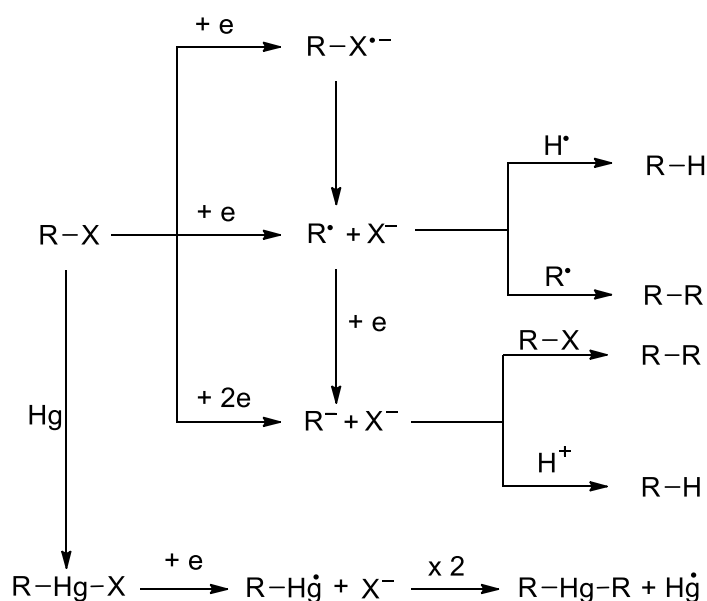
Los halogenuros orgánicos también participan como agentes electrófilos frente a especies nucleófilas electrogeneradas por vía catódica. En este caso, el derivado halogenado actúa como un agente químico frente a las especies reactivas formadas en el electrodo.^{128,141-145}

El éxito de una reacción electrosintética depende en gran medida de la buena conjugación de diversos factores:

- **Naturaleza del sustrato:** la capacidad de los compuestos orgánicos para experimentar procesos de transferencia electrónica viene influida por la presencia o ausencia de grupos electróforos. En general, la presencia de grupos electroaceptores facilita la reducción, mientras que los electrodonadores la dificultan.
- **Sistema disolvente-electrolito soporte (D.E.S.):** debido a que los disolventes habituales son poco conductores, es preciso añadirles una sal que se disocie en alto grado y permita el paso de la corriente eléctrica. El disolvente ha de ser capaz de solubilizar al sustrato y al electrolito.
- **Temperatura:** una elevación de temperatura produce un incremento de la velocidad de electrólisis. En todos los casos donde participen etapas químicas acopladas, la temperatura puede incidir notablemente sobre la naturaleza y distribución de los productos de reacción. A temperaturas relativamente altas se presentan dificultades técnicas para retener componentes volátiles en la célula electroquímica.
- **Electrodo:** el material del electrodo es un factor muy importante, aunque su papel también suele ser el menos conocido y pronosticable. Los cambios del material electródico pueden provocar drásticas modificaciones en la naturaleza y proporción de los productos de electrólisis. El potencial de electrodo suele influir decisivamente sobre la selectividad de la reacción; un control adecuado del potencial ayuda a facilitar la generación específica de intermedios y/o evitar transformaciones de los primeros productos formados. Dos factores esenciales a la hora de determinar la elección del material electródico son los siguientes:
 - **Sobretensión de hidrógeno:** esta variable influye notablemente sobre el límite de potencial catódico que puede alcanzarse sin que se produzca alteración del D.E.S.
 - **Adsorción:** puede afectar notablemente el curso y la estereoquímica de la reacción.

1.5. REDUCCIÓN ELECTROQUÍMICA DE HALOGENUROS ORGÁNICOS.

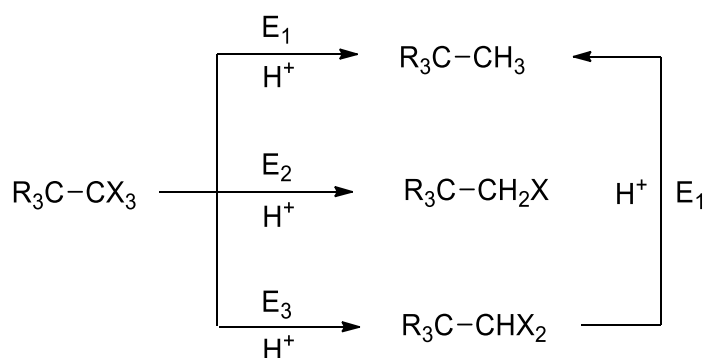
Los enlaces carbono-hidrógeno representan los ejemplos más comunes de enlaces sigma electroquímicamente activos. En general, los compuestos halogenados pueden reducirse a valores de potencial dentro de los márgenes permitidos por la mayoría de los sistemas disolvente-electrolito soporte. Se pueden esperar tres tipos de productos como consecuencia del proceso de transferencia electrónica, los cuales proceden de la sustitución del enlace carbono-halógeno por otro enlace: carbono-hidrógeno, carbono-carbono, o carbono-metal (Esquema 1.7). En base a los estudios mecanísticos sobre estas reacciones, no existe una única ruta en la que se puedan englobar todos los procesos de reducción,¹⁴⁶ sin embargo, sí hay coincidencia en que los intermedios electrogenerados suelen ser radicales libres y/o carbaniones.¹⁴⁷⁻¹⁵¹ En algunos casos se han encontrado pruebas para la participación de otros intermedios (aniones radicales o especies organometálicas), pero éstos a su vez suelen evolucionar hacia los anteriormente citados.



Esquema 1.7. Productos e intermedios generados por transferencia electrónica sobre halogenuros orgánicos.

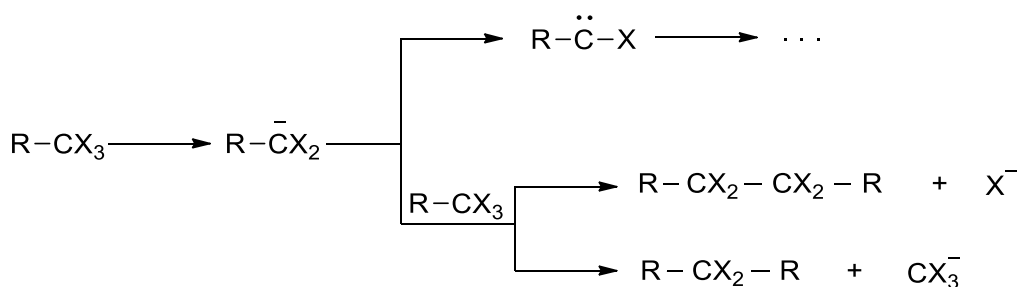
Aunque las reducciones de los compuestos monohalogenados pueden ocurrir por transferencia de uno o dos electrones por molécula de sustrato, en el caso de los polihalogenados vecinales o geminales, estos intercambios son siempre dielectrónicos. Cuando se realizan reducciones en medio prótico, éstas conducen a productos parcial o totalmente deshalogenados donde uno o más átomos de halógeno son sustituidos por

otros tantos de hidrogeno.¹⁵²⁻¹⁵⁶ Como consecuencia de que los potenciales de reducción son más negativos a medida que disminuye el número de átomos de halógeno,¹⁵⁷ en muchos casos pueden obtenerse productos más o menos reducidos en función del potencial del electrodo de trabajo. De esta forma, los grupos triclorometilo (Esquema 1.8) pueden reducirse de forma selectiva para dar productos con menor grado de halogenación.¹⁵⁸ La formación de los productos de reacción ocurre por generación y ulterior protonación de los correspondientes intermedios carbaniónicos.



Esquema 1.8. Reducción selectiva de polihalogenuros geminales en medio prótico a diferentes potenciales.

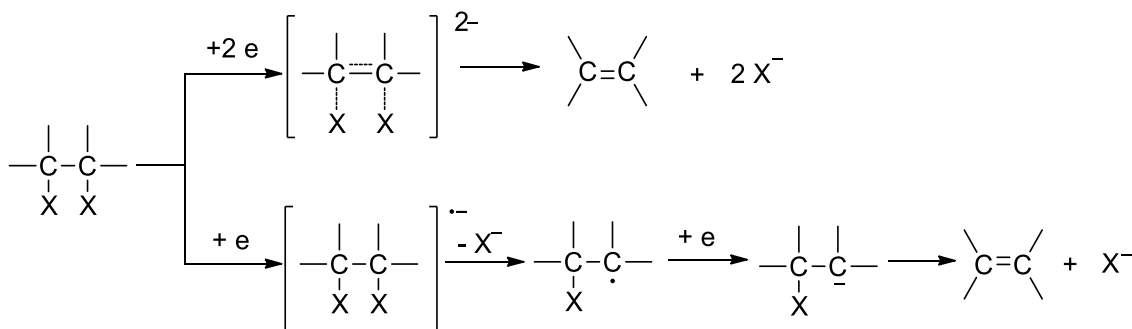
Si la reducción se produce en condiciones apróticas (Esquema 1.9), pueden obtenerse productos de acoplamiento (formación de enlace C-C) originados por el ataque de dos carbaniones electrogenerados sobre las moléculas progenitoras.^{159,160} Además, se ha observado que los intermedios carbaniónicos evolucionan (α -eliminación de aniones haluro) hacia especies carbeno.^{161,162}



Esquema 1.9. Productos de acoplamiento y carbenos generados por reducción electroquímica en medio aprótico.

En el caso de polihaluros vecinales, la reducción implica la formación de una olefina por transferencia de dos electrones y eliminación de dos iones haluro (Esquema 1.10). Al ser el mecanismo de reacción concertado, los dos enlaces carbono-halógeno son fragmentados progresivamente^{163,164} y simultáneamente va generándose un enlace π

(C=C). En ciertos casos se ha propuesto que el proceso ocurre en etapas (mecanismos ECEC). Así, mediante una primera transferencia electrónica se generaría un anión radical, el cual eliminaría el primer ion haluro y daría un radical neutro que aceptaría un segundo electrón y originaría un intermedio carbaniónico que sería el precursor del alqueno.¹⁶⁵



Esquema 1.10. Formación de olefinas por reducción electroquímica de polihalogenuros vecinales en medio aprótico.

1.6. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Li, J. J. *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*; Wiley, 2013.
- (2) Jampilek, J. *Molecules* **2019**, *24*, 3839.
- (3) Andreu, R. Reducción electroquímica de derivados del cloral. Nuevos procesos de síntesis de oxazolinas, oxazolidinas, tiazolidinas e imidazolidinonas, Tesis Doctoral. Universidad de Murcia, 2001.
- (4) Martiz, B. Electrogenación de 2,2-diclorovinilacetofenonas dirigida a la síntesis de compuestos heterocíclicos, Tesis Doctoral. Universidad de Murcia, 2008.
- (5) Alarcón, E. Nuevas aplicaciones del cloral en la síntesis de compuestos heteocíclicos nitrogenados, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2015.
- (6) Sandoval, J. Química y electroquímica de derivados del cloral en la síntesis de triazinas, oxadiazolinas, piridazinas y pirazolonas, 2017.
- (7) Alarcón, E. Síntesis de pirimidinas a partir de derivados del cloral, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2010.
- (8) Vera, M. Síntesis de 3-aril-5-diclorometil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbohidrazidas a partir de derivados del cloral, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2016.

- (9) Sandoval, J. Síntesis de 2-amino-4-aryl-6-diclorometil-1,3,5-triazinas a partir de derivados del cloral, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2016.
- (10) López, L. Síntesis de 1,2,4-triazoles a partir de derivados del cloral, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2011.
- (11) Ródenas, F. Síntesis y evaluación biológica de derivados de 3-pirazolidona, Tesis de Máster. Universidad de Murcia, 2020.
- (12) Guirado, A.; Andreu, R.; Galvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1071.
- (13) Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8163.
- (14) Guirado, A.; Andreu, R.; Cerezo, A.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4925.
- (15) Guirado, A.; Andreu, R.; Zapata, A.; Cerezo, A.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5087.
- (16) Guirado, A.; Andreu, R.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3809.
- (17) Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 987.
- (18) Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8523.
- (19) Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Bautista, D.; Ramírez de Arellano, C.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6172.
- (20) Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Pérez-Ballester, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9688.
- (21) Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1175.
- (22) Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5958.
- (23) Luknitskii, F. I. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 259.
- (24) Caujolle, F.; Couturier, P.; Dulaurans, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1950**, *17*, 19.
- (25) Reeve, W.; Kiehlman, E. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2164.
- (26) Paulins, J.; Gudriniece, E. *Kim. Ser.* **1971**, 226.
- (27) Wislicenus, J.; Kircheisen, T.; Sattler, E. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 908.
- (28) Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5811.
- (29) Barba, F.; Soler, A.; Guirado, A. *An. Quim.* **1977**, *73*, 1049.
- (30) Barba, F.; Guirado, A.; Soler, A. *An. Quim.* **1978**, *74*, 1118.
- (31) Barba, F.; Guirado, A.; Soler, A. *An. Quim.* **1979**, *75*, 404.
- (32) Barba, F.; Guirado, A.; Barba, I.; Esteve, L. *Electrochim. Acta* **1981**, *26*, 1701.
- (33) Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A. *Synthesis* **1981**, 625.
- (34) Barba, F.; Desamparados Velasco, M.; Guirado, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 669.

- (35) Barba, F.; Garcia, P. A.; Guirado, A.; Zapata, A. *Carbohydr. Res.* **1982**, *105*, 158.
- (36) Barba, F.; Guirado, A.; Barba, I.; Lopez, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 463.
- (37) Barba, F.; Guirado, A.; Zapata, A. *Electrochim. Acta* **1982**, *27*, 1335.
- (38) Guirado, A.; Barba, F.; Franco, J. A. *Electrochim. Acta* **1982**, *27*, 1621.
- (39) Guirado, A.; Barba, F.; Manzanera, C.; Velasco, M. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 142.
- (40) Barba, F.; Guirado, A.; Barba, I. *An. Univ. Murcia, Cienc.* **1983**, *39-40*, 197.
- (41) Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A. *Electrochim. Acta* **1983**, *28*, 259.
- (42) Guirado, A.; Barba, F.; Cuadrado, J. M. *Electrochim. Acta* **1983**, *28*, 761.
- (43) Guirado, A.; Barba, F.; Martin, J. *Synth. Commun.* **1983**, *13*, 327.
- (44) Barba, F.; Desamparados Velasco, M.; Guirado, A. *Synthesis* **1984**, 593.
- (45) Barba, F.; Guirado, A.; Barba, I. *Electrochim. Acta* **1984**, *29*, 1639.
- (46) Barba, F.; Guirado, A.; Barba, I. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3022.
- (47) Guirado, A.; Barba, F.; Martin, J. *Electrochim. Acta* **1984**, *29*, 587.
- (48) Guirado, A.; Barba, F.; Tevar, A. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 333.
- (49) Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A.; Barba, I.; Aldaz, A. *Electrochim. Acta* **1985**, *30*, 1119.
- (50) Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A.; Moreno, N. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 939.
- (51) Barba, F.; Guirado, A.; Barba, I. *J. Chem. Res., Synop.* **1986**, 228.
- (52) Guirado, A.; Barba, F.; Hursthouse, M. B.; Martinez, A.; Arcas, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4063.
- (53) Guirado, A.; Barba, F.; Hursthouse, M. B.; Arcas, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3205.
- (54) Barba, F.; Guirado, A.; Lozano, J. I.; Zapata, A.; Escudero, J. *J. Chem. Res. Synop.* **1991**, 290.
- (55) Barba, F.; Batanero, B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6889.
- (56) Barba, F.; Batanero, B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6355.
- (57) Barba, F.; Batanero, B. *Synthesis* **1994**, 555.
- (58) Barba, F.; Batanero, B. *Electrochim. Acta* **1995**, *40*, 2779.
- (59) Barba, F.; Batanero, B. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2033.
- (60) Batanero, B. *Novel Trends Electroorg. Synth., [Pap. Int. Symp.], 3rd* **1998**, 321.

- (61) Batanero, B.; Escudero, J.; Barba, F. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1521.
- (62) Batanero, B.; Escudero, J.; Barba, F. *Synthesis* **1999**, 1809.
- (63) Batanero, B.; Pastor, G.; Barba, F. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 910.
- (64) Batanero, B.; Perez, M. J.; Barba, F. *J. Electroanal. Chem.* **1999**, *469*, 201.
- (65) Batanero, B.; Vago, M.; Barba, F. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1337.
- (66) Picazo, O.; Batanero, B.; Barba, F. *J. Chem. Res., Synop.* **2000**, 332.
- (67) Batanero, B.; Barba, F. *Electrochem. Commun.* **2001**, *3*, 595.
- (68) Batanero, B.; Picazo, O.; Barba, F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 320.
- (69) Barba, F.; Batanero, B. *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds (2nd Edition)* **2002**, *5*, 401.
- (70) Batanero, B.; Barba, F.; Martin, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2369.
- (71) Batanero, B.; Horcajada, R.; Mallmann, R.; Quintanilla, M. G.; Barba, F. *Electrochim. Acta* **2002**, *47*, 1761.
- (72) Batanero, B.; Barba, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3706.
- (73) Batanero, B.; Sanchez-Sanchez, C. M.; Montiel, V.; Aldaz, A.; Barba, F. *Electrochem. Commun.* **2003**, *5*, 349.
- (74) Dolly; Batanero, B.; Barba, F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9161.
- (75) Batanero, B.; Barba, F.; Sanchez-Sanchez, C. M.; Aldaz, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2423.
- (76) Batanero, B.; Elinson, M. N.; Barba, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10787.
- (77) Dolly; Batanero, B.; Barba, F. *Heterocycles* **2004**, *63*, 1175.
- (78) Otero, M. D.; Batanero, B.; Barba, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4609.
- (79) Sanchez-Sanchez, C. M.; Exposito, E.; Batanero, B.; Montiel, V.; Barba, F.; Aldaz, A. *Trends in Electrochemistry and Corrosion at the Beginning of the 21st Century* **2004**, 431.
- (80) Sanchez-Sanchez, C. M.; Exposito, E.; Batanero, B.; Montiel, V.; Barba, F.; Aldaz, A. *Electrochem. Commun.* **2004**, *6*, 595.
- (81) Batanero, B.; Barba, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2567.
- (82) Otero, M. D.; Batanero, B.; Barba, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8681.
- (83) Sanchez-Sanchez, C. M.; Exposito, E.; Batanero, B.; Montiel, V.; Barba, F.; Aldaz, A. *Electrochem. Commun.* **2005**, *7*, 745.
- (84) Batanero, B.; Barba, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8201.
- (85) Otero, M. D.; Batanero, B.; Barba, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8215.
- (86) Otero, M. D.; Batanero, B.; Barba, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2171.

- (87) Saez, R.; Batanero, B.; Barba, F. *Electrochem. Commun.* **2006**, *8*, 1683.
- (88) Horcajada, R.; Batanero, B.; Barba, F.; Martin, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6437.
- (89) Batanero, B.; Barba, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1834.
- (90) Elinson, M. N.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Barba, F.; Batanero, B. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5915.
- (91) Saez, R.; Otero, M. D.; Batanero, B.; Barba, F. *J. Chem. Res.* **2008**, *9*, 492.
- (92) Barba, F.; Ranz, F.; Batanero, B. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6798.
- (93) Batanero, B.; Saez, R.; Barba, F. *Electrochim. Acta* **2009**, *54*, 4872.
- (94) Barba, F.; Batanero, B. *ECS Trans.* **2010**, *25*, 25.
- (95) Barba, F.; Batanero, B.; Tissaoui, K.; Raouafi, N.; Boujlel, K. *Electrochem. Commun.* **2010**, *12*, 973.
- (96) Elinson, M. N.; Merkulova, V. M.; Ilovaisky, A. I.; Chizhov, A. O.; Belyakov, P. A.; Barba, F.; Batanero, B. *Electrochim. Acta* **2010**, *55*, 2129.
- (97) Batanero, B.; Saez, R.; Barba, F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3076.
- (98) Elinson, M. N.; Merkulova, V. M.; Ilovaisky, A. I.; Barba, F.; Batanero, B. *Electrochim. Acta* **2011**, *56*, 8219.
- (99) Batanero, B.; Barba, F.; Ranz, F.; Barba, I.; Elinson, M. N. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5979.
- (100) Elinson, M. N.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Belyakov, P. A.; Barba, F.; Batanero, B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5833.
- (101) Elinson, M. N.; Merkulova, V. M.; Ilovaisky, A. I.; Chizhov, A. O.; Barba, F.; Batanero, B. *J. Electrochem. Soc.* **2012**, *159*, G123.
- (102) Barba, F.; Recio, J.; Batanero, B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1835.
- (103) Batanero, B.; Barba, F.; Martin, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9477.
- (104) Elinson, M. N.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Barba, F.; Batanero, B. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7125.
- (105) Barba, F.; Barba, I.; Batanero, B. *Electrochem. Commun.* **2014**, *48*, 115.
- (106) Batanero, B.; Barba, F.; Barba, I.; Elinson, M. N. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 82.
- (107) Elinson, M. N.; Merkulova, V. M.; Ilovaisky, A. I.; Chizhov, A. O.; Barba, F.; Batanero, B. *J. Electrochem. Soc.* **2014**, *161*, 48.
- (108) Batanero, B.; Ramirez-Moreno, M.; Barba, F. *Electrochim. Acta* **2015**, *167*, 207.

- (109) Hamrouni, K.; Batanero, B.; Barba, F.; Barba, I.; Boujlel, K.; Benkhoud, M. L. *C. R. Chim.* **2015**, *18*, 1284.
- (110) Sbei, N.; Batanero, B.; Barba, F.; Haouas, B.; Fuentes, L.; Benkhoud, M. L. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7654.
- (111) Barba, F.; Batanero, B. *Org. Electrochem. (5th Ed.)* **2016**, 1309.
- (112) Batanero, B.; Ramirez-Moreno, M.; Barba, F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2290.
- (113) Batanero, B.; Recio, J.; Barba, F. *Electrochem. Commun.* **2016**, *66*, 29.
- (114) Hamrouni, K.; Batanero, B.; Barba, F.; Saied, T.; Lamine Benkhoud, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4673.
- (115) Barba, F.; Batanero, B.; Barba, I. *J. Electroanal. Chem.* **2017**, *793*, 66.
- (116) Hamrouni, K.; Barba, F.; Benkhoud, M. L.; Batanero, B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6778.
- (117) Hamrouni, K.; Benkhoud Mohamed, L.; Barba, F.; Batanero, B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6778.
- (118) Elinson, M. N.; Sokolova, O. O.; Korshunov, A. D.; Barba, F.; Batanero, B. *Electrocatalysis* **2018**, *9*, 602.
- (119) Sbei, N.; Batanero, B.; Barba, F.; Haouas, B.; Benkhoud, M. L.; Barba, I. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 2068.
- (120) Barba, F.; Quiros, I.; Salgado, A.; Batanero, B. *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 4246.
- (121) Schaefer, H. J. *C. R. Chim.* **2011**, *14*, 745.
- (122) Frontana-Uribe, B. A.; Little, R. D.; Ibanez, J. G.; Palma, A.; Vasquez-Medrano, R. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2099.
- (123) Lovley, D. R. *Environ. Microbiol. Rep.* **2011**, *3*, 27.
- (124) Hirose, A.; Kouzuma, A.; Watanabe, K. *Biotechnol. Adv.* **2019**, *6*, 1073512.
- (125) Cardoso, D. S. P.; Sljukic, B.; Santos, D. M. F.; Sequeira, C. A. C. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1213.
- (126) Steckhan, E. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 7th ed.* Wiley-VCH Weinheim, Germany, 2012.
- (127) Mueller, U. S., M.; Teich, F.; Puetter, H.; Schierle-Arndt, K.; Pastré, J. J. *Mater. Chem* **2006**, *16*, 626.
- (128) Guirado, A.; Zapata, A.; Andreu, R.; Martiz, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1405.

- (129) Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A. *Synthesis* **1981**, 625.
- (130) Barba, F.; Guirado, A.; Zapata, A. *Electrochim. Acta* **1982**, 27, 1335.
- (131) Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 669.
- (132) Guirado, A.; Barba, F.; Manzanera, C.; Velasco, M. D. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 142.
- (133) Barba, F.; Velasco, M. D.; Guirado, A. *Synthesis* **1984**, 593.
- (134) Guirado, A.; Barba, F.; Martín, J. *Synth. Commun* **1983**, 13, 327.
- (135) Guirado, A.; Barba, F.; Hursthouse, M. B.; Martínez, A.; Arcas, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4063.
- (136) Barba, F.; Guirado, A.; Lozano, J. I.; Zapata, A.; Escudero, J. *J. Chem. Res. Synop.* **1991**, 290.
- (137) Guirado, A.; Zapata, A.; Fenor, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4779.
- (138) Guirado, A.; Zapata, A.; Gómez, J. L.; Trabalón, L.; Gálvez, J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 9631.
- (139) Guirado, A.; Cerezo, A.; Andreu, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6579.
- (140) Guirado, A.; Cerezo, A.; Andreu, R.; López-Sánchez, J. I.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6747.
- (141) Guirado, A.; Barba, F.; Tévar, A. *Synth. Commun* **1984**, 14, 333.
- (142) Guirado, A.; Barba, F.; Hursthouse, M. B.; Arcas, A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3205.
- (143) Guirado, A.; Zapata, A.; Gálvez, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2365.
- (144) Guirado, A.; Zapata, A.; Jones, P. G. *Tetrahedron* **1995**, 51, 3641.
- (145) Guirado, A.; López-Sánchez, E.; Andreu, R.; Zapata, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2075.
- (146) Casanova, J.; Ebersson, L. *The Chemistry of the carbon-halogen bond. Part 2*; Patai, S. Ed.; Wiley-Interscience: London, 1973. Cap. 15.
- (147) Fry, A. J. *Synthetic organic electrochemistry. 2nd Ed.*; Wiley: New York, 1989.
- (148) Rifi, M. R. *Organic Electrochemistry*; Baizer, M.M. Ed.; Marcell Dekker Inc.: New York, 1973. Cap 6.
- (149) Rifi, M. R. *Technique of Electroorganic Synthesis. Part 2*; Weinberg, N.L. Ed.; John Wiley. Inc: New York, 1975. Cap. 8.
- (150) Bard, A. J.; Merz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 101, 2959.

- (151) Quintanilla, G.; Perez, I.; Zakova, L.; Uth, C.; Barba, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 4681.
- (152) Wawzonek, S.; Duty, R. C. *J. Electrochem. Soc.* **1961**, 108, 1135.
- (153) Fry, A. J.; Reed, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 8475.
- (154) Urabe, Y.; Iwasaki, T.; Matsumoto, K.; Miyoshi, M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 997.
- (155) Meites, T.; Meites, L. *Anal. Chem.* **1955**, 27, 1531.
- (156) Elving, P. J.; Rosenthal, I.; Kramer, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1717.
- (157) Mann, C. K.; Barnes, K. K. *Electrochemical reactions in nonaqueous systems*; M. Dekker: New York, 1970.
- (158) Nagao, M.; Sato, N.; Akashi, T.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3447.
- (159) Hammerich, O. S., B. *Organic Electrochemistry 5th Edition*; CRC Press, Taylor and Francis, 2016.
- (160) Triebe, F. M.; Borhani, K. J.; Hawley, M. D. *J. Electroanal. Chem.* **1980**, 107, 375.
- (161) Duty, R. C.; Biolchini, G.; Matthews, W. *Anal. Chem.* **1974**, 46, 167.
- (162) March, J. *Advanced Organic Chemistry* John Wiley: New York, 1992. Cap. 5.
- (163) Casanova, J.; Rogers, H. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2408.
- (164) Brown, O. R.; Middleton, P. H. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1984**, 955.
- (165) Tokoro, R.; Bilewicz, R.; Osteryoung, J. *Anal. Chem.* **1965**, 58, 1964.

**2. SÍNTESIS DE IMIDAZO[1,5-*b*]PIRAZOL-6-ONAS Y (Z)-2-ARIL-
6-ARILIMINO-4,6-DIHIDROPIRAZOLO[1,5-*c*]TIAZOLES**

2.1. INTRODUCCIÓN.

IMIDAZOPIRAZOLES.

Los imidazopirazoles son compuestos heterocíclicos aromáticos formados por fusión entre anillos de pirazol e imidazol. Puesto que ambos anillos poseen el mismo número de heteroátomos, en la nomenclatura se elige como principal el que los tiene en posiciones relativas más próximas, es decir el de pirazol.¹

De acuerdo con la disposición de los dos anillos fusionados existen los imidazopirazoles representados en la Figura 2.1.²

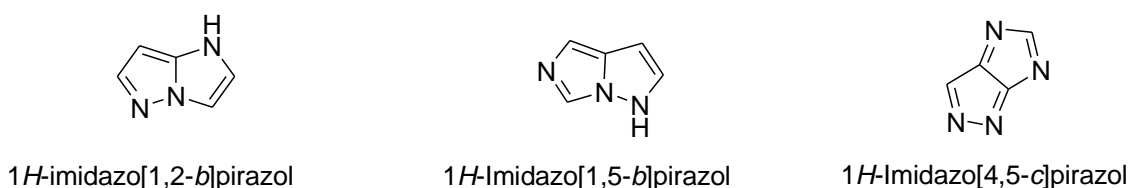


Figura 2.1. Imidazopirazoles.

2.1.1. Métodos de síntesis.

Durante las dos últimas décadas, la síntesis de imidazo[1,2-*b*]pirazoles³⁻²⁰ e imidazo[4,5-*c*]pirazoles²¹⁻³² ha suscitado gran interés, existiendo una amplia bibliografía al respecto. Sin embargo, son muy pocos los imidazo[1,5-*b*]pirazoles conocidos.^{1,2}

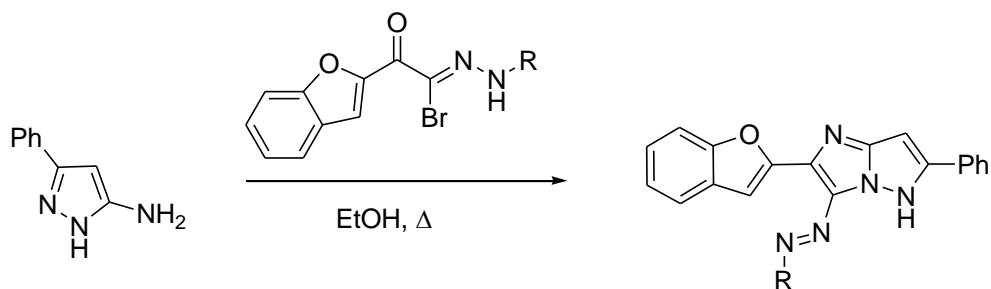
En cuanto a los métodos de síntesis, éstos pueden clasificarse según dos categorías:

- Ciclación de un anillo de imidazol sobre un núcleo de pirazol.
- Ciclación de un anillo de pirazol sobre un núcleo de imidazol.

El primer método es el más extendido, sobre todo mediante la construcción del anillo de imidazol a partir de 5-aminopirazoles sustituidos,^{23,26,30,31,33} intermedios cuya metodología preparativa ha sido ampliamente revisada.³⁴ A continuación, se muestran algunos ejemplos de ciclaciones.

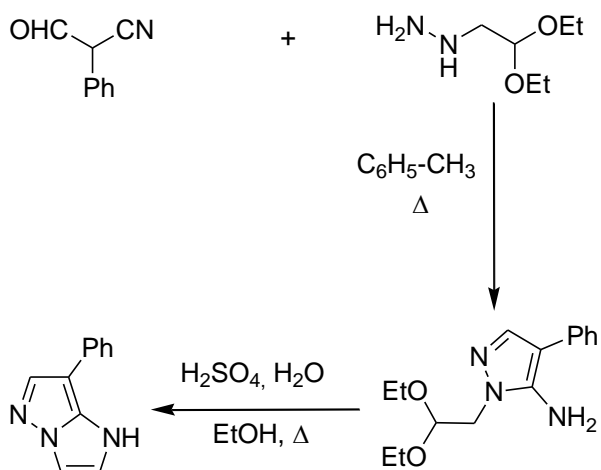
Imidazo[1,2-*b*]pirazoles.

Los 5-aminopirazoles pueden reaccionar con haluros de hidrazidoílo para dar los correspondientes imidazo[1,2-*b*]pirazoles. (Esquema 2.1)³⁵



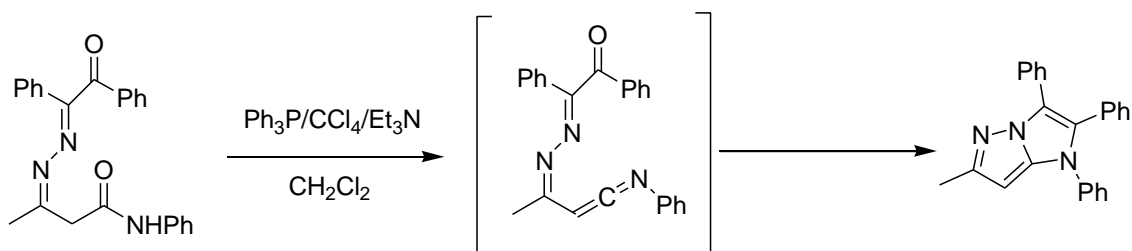
Esquema 2.1. Síntesis de 2-(benzofuran-2-*il*)-6-*fenil*-3-(*arildiazenil*)-5*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazoles.

Por otro lado, la condensación de 2-formil-2-fenilacetnitrilo con 1-(2,2-dietoxietil)hidracina da lugar a un intermedio cuyo tratamiento ácido lo transforma en un imidazo[1,2-*b*]pirazol. (Esquema 2.2)⁶



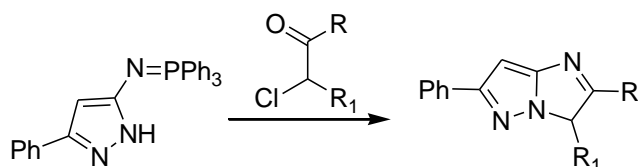
Esquema 2.2. Síntesis de imidazo[1,2-*b*]pirazoles.

Otros métodos se basan en la deshidratación de Appel para la formación de acinocetiminas intermedias, las cuales proporcionan los correspondientes 1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazoles. (Esquema 2.3)^{2,36}



Esquema 2.3. Síntesis de 1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazoles mediante la reacción de Appel.

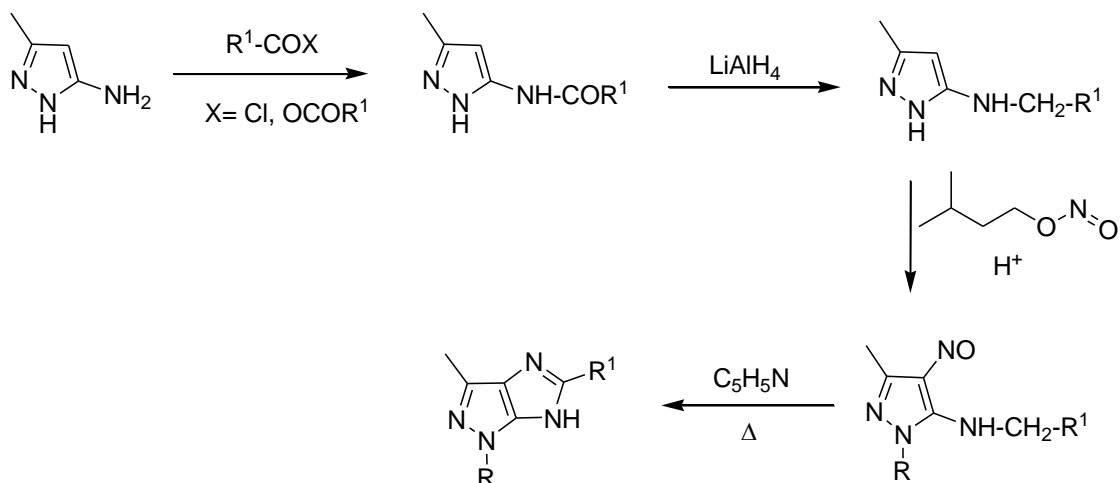
Finalmente, la reacción aza-Wittig de iminofosforanos con halocetonas posibilita la obtención de imidazo[1,2-*b*]pirazoles (Esquema 2.4).³⁷



Esquema 2.4. Síntesis de imidazo[1,2-*b*]pirazoles por medio de una reacción aza-Wittig.

Imidazo[4,5-*c*]pirazoles.

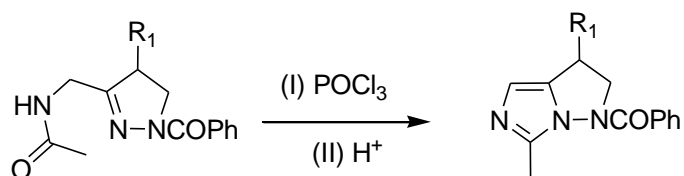
Un método general para la síntesis de imidazo[4,5-*c*]pirazoles consiste en la utilización de 5-aminopirazoles para transformarlos en 4-nitroso-5-alquilaminopirazoles, los cuales reaccionan en piridina para dar los productos deseados (Esquema 2.5).²³



Esquema 2.5. Síntesis de imidazo[4,5-*c*]pirazoles.

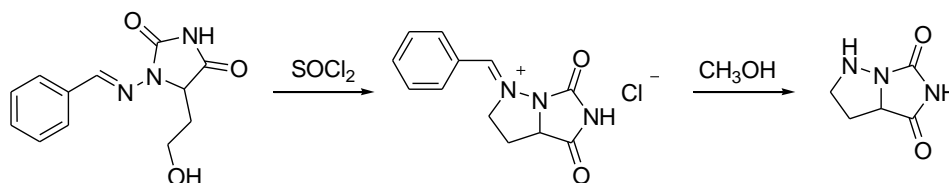
Imidazo[1,5-*b*]pirazoles.

Como hemos señalado anteriormente, los 5-aminopirazoles son buenos intermedios para sintetizar imidazo[1,2-*b*]pirazoles e imidazo[4,5-*c*]pirazoles. Sin embargo, no permiten la preparación de imidazo[1,5-*b*]pirazoles. Son muy pocos, y en ningún caso de ámbito general, los procedimientos preparativos descritos para esta otra clase de imidazopirazoles. Uno de ellos implica la ciclodeshidratación de pirazolometilacetamidas sustituidas para formar 2,3-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazoles relacionados con la histamina (Esquema 2.6).³⁸



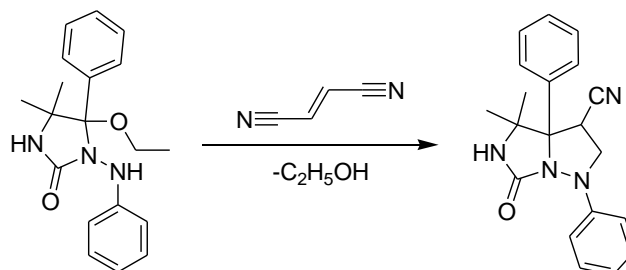
Esquema 2.6. Síntesis de 2,3-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazoles relacionados con la histimina.

Por otra parte, la síntesis de 1-(bencilidenamino)-5-(2-hidroxietyl)hidantoína, y su subsiguiente tratamiento con cloruro de tionilo, proporciona la 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-*b*]pirazol-4,6(3*H*,5*H*)-diona (Esquema 2.7).³⁹



Esquema 2.7. Síntesis de 2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,5-*b*]pirazol-4,6(3*H*,5*H*)-diona.

También se ha descrito que ciertas imidazol-2-onas polisustituidas reaccionan con fumaronitrilo para dar compuestos del sistema imidazo[1,5-*b*]pirazol (Esquema 2.8).⁴⁰



Esquema 2.8. Síntesis de imidazo[1,5-*b*]pirazoles por reacción con fumaronitrilo.

PIRAZOLOTIAZOLES.

Los pirazolotiazoles son diheterociclos formados por fusión entre anillos de pirazol y tiazol. Dentro de esta clase de compuestos, las familias más conocidas y estudiadas⁴¹ derivan del pirazolo[5,1-*b*]tiazol (Figura 2.2.a) y pirazolo[3,4-*d*]tiazol (Figura 2.2.b), mientras que los trabajos con pirazolo[4,3-*d*]tiazoles (Figura 2.2.c) y especialmente con compuestos del sistema pirazolo[1,5-*c*]tiazol (Figura 2.2.d), en el que se enmarca parte del contenido del presente capítulo, son muy limitados.

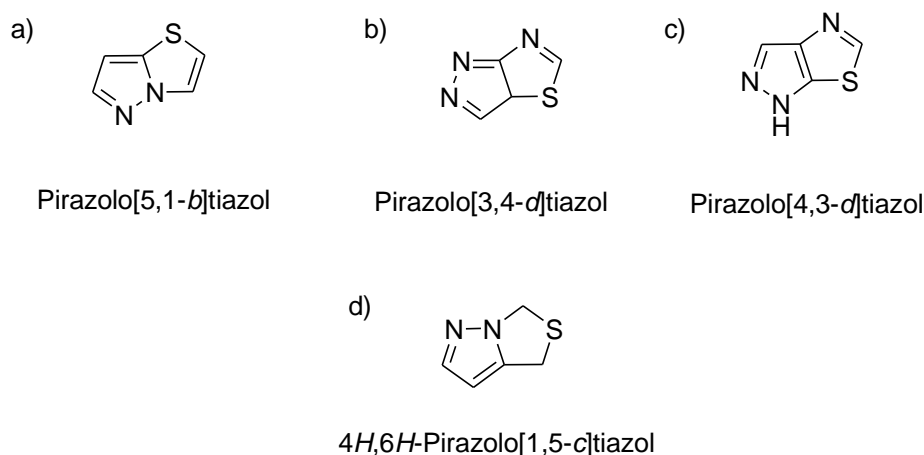


Figura 2.2. Pirazolotiazoles.

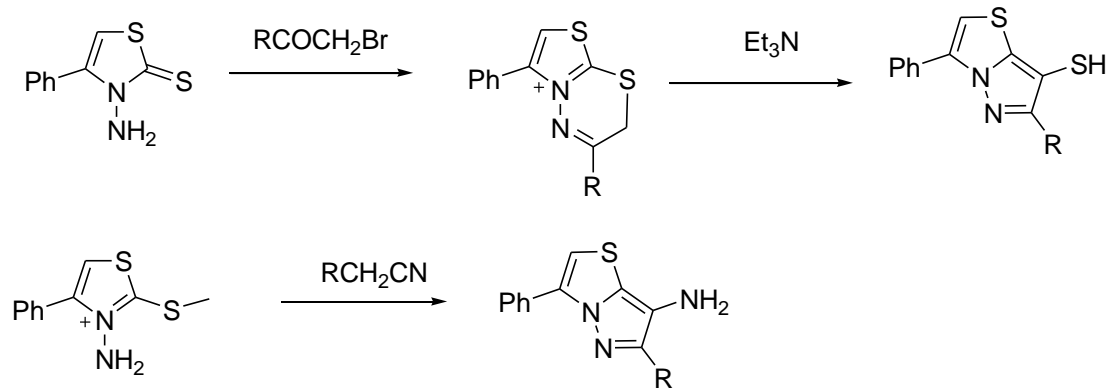
2.1.2. Métodos de síntesis de pirazolotiazoles.

Existe una profusa bibliografía sobre síntesis y aplicaciones de pirazolo[5,1-*b*]tiazoles y pirazolo[3,4-*d*]tiazoles. Sin embargo, la preparación de pirazolo[4,3-*d*]tiazoles, y sobre todo de pirazolo[1,5-*c*]tiazoles permanece escasamente desarrollada. A continuación se describen diversos procesos de síntesis a modo representativo.

Pirazolo[5,1-*b*]tiazoles.

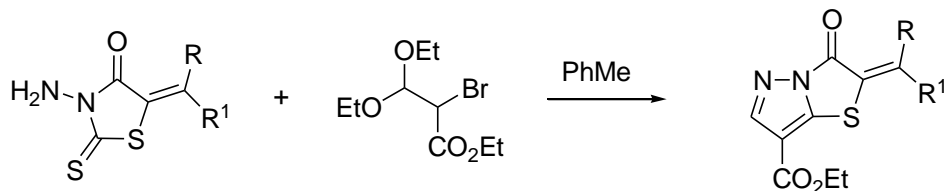
- A partir de anillos de tiazol.

La síntesis de pirazolo[5,1-*b*]tiazoles puede llevarse a cabo mediante reacción de 3-amino-4-feniltiazolin-2-tiona con bromuro de fenacilo. Por otro lado, la reacción de cationes 3-amino-2-(metiltio)-4-feniltiazolio con nitrilos también posibilita sintetizar pirazolo[5,1-*b*]tiazoles sustituidos. (Esquema 2.9)⁴²



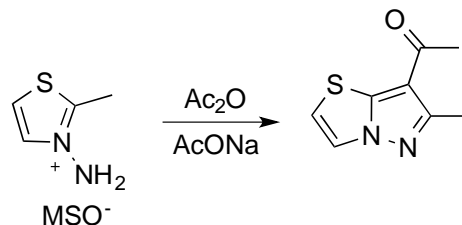
Esquema 2.9. Síntesis a partir de 3-amino-4-feniltiazolin-2-ona y sales de tiazolio.

El calentamiento de 3-aminorodaninas con 2-bromo-3,3-dietoxipropionato de etilo proporciona 2,3-dihidropirazol[5,1-*b*]tiazoles (Esquema 2.10).⁴³



Esquema 2.10. Síntesis de 2,3-dihidropirazol[5,1-*b*]tiazoles a partir de 3-aminorodaninas.

El tratamiento de sales de *N*-aminotiazolio con anhídrido acético proporciona Pirazolo[5,1-*b*]tiazoles (Esquema 2.11)⁴⁴

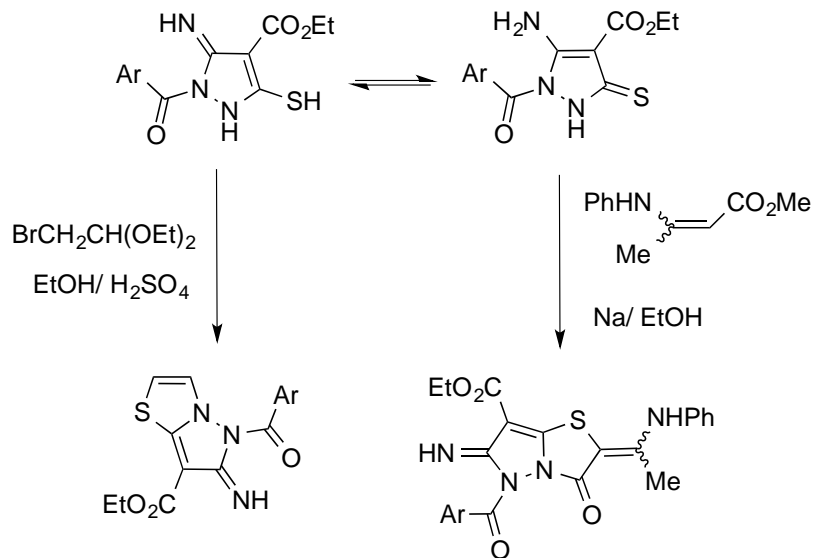


Esquema 2.11. Síntesis de Pirazolo[5,1-*b*]tiazoles a partir de sales de *N*-aminotiazolio

- A partir del anillo de pirazol

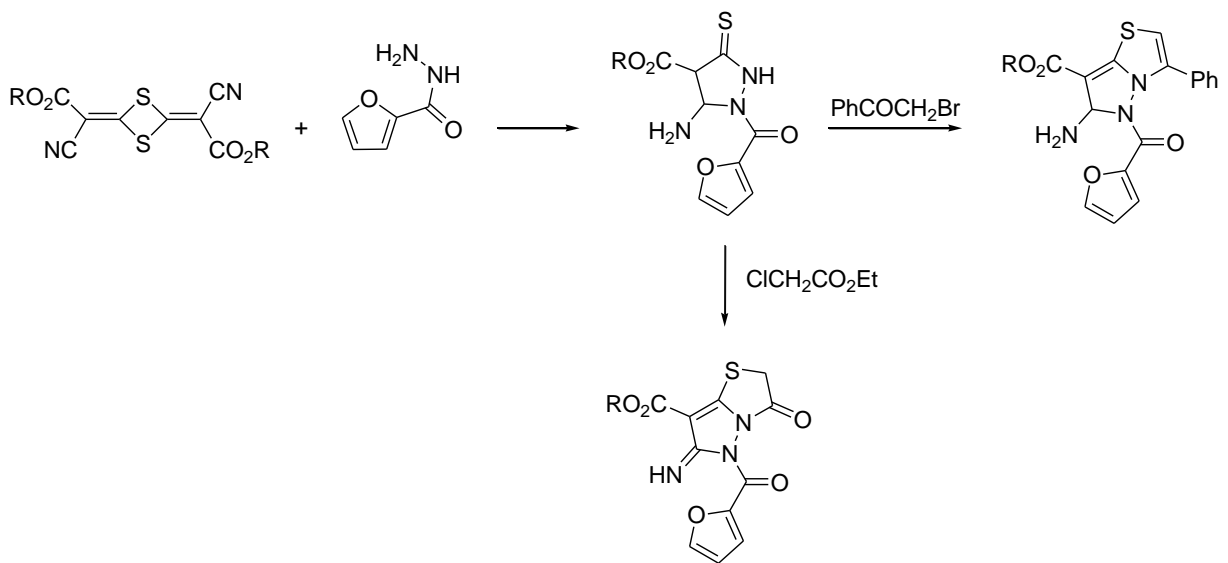
Se ha descrito la síntesis de pirazolo[5,1-*b*]tiazoles por reacción de 2-bromo-1,1-dietoxietano con pirazolo-5-*tionas*.⁴⁵ Por otro lado, la reacción con 3-fenilamino-2-buteneoato de metilo y etóxido de sodio proporciona tetrahidropirazoles[5,1-*b*]tiazoles (Esquema 2.12).⁴⁶

*Síntesis de imidazo[1,5-b]pirazol-6-onas y
(z)-2-aryl-6-arylimino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazoles*



Esquema 2.12. *Síntesis pirazolo[5,1-b]tíoles a partir de derivados de pirazol.*

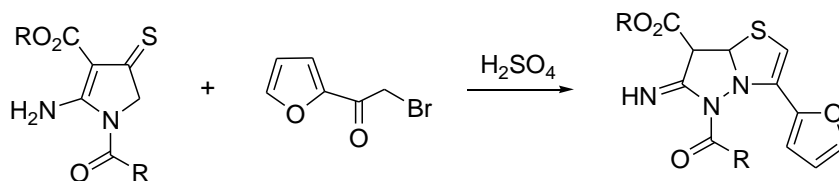
Las reacciones de derivados de pirazol con bromuro de fenacilo o cloroacetato de etilo proporciona pirazolo[5,1-*b*]tiazoles (Esquema 2.13).⁴⁷



Esquema 2.13. *Ciclación de derivados de pirazol para la obtención de pirazolo[5,1-b]tiazoles.*

- Otros métodos

Se ha preparado una familia de furilpirazolotiazoles por reacción entre aminopirazolinionas y 2-bromoacetilfurano.⁴⁸



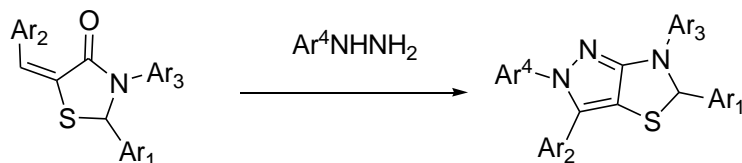
Esquema 2.14. *Síntesis de pirazolo[5,1-b]tíoles a partir de aminopirazolinionas.*

Pirazolo[3,4-d]tiazoles.

- A partir del anillo de tiazol.

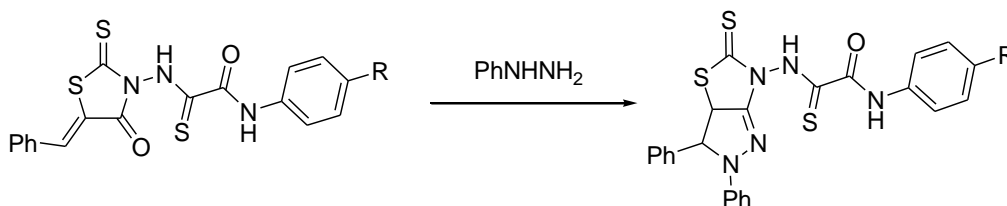
La mayoría de las preparaciones aquí descritas implican reacciones entre compuestos carbonílicos con hidracinas.

Las arilidentiazolidinonas reaccionan con arilhidracinas para dar los correspondientes pirazolotiazoles (Esquema 2.15).^{49,50,51}



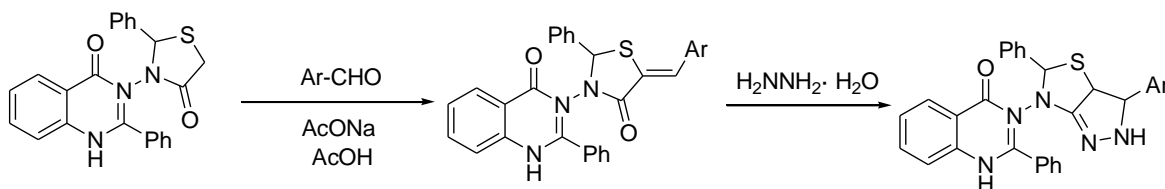
Esquema 2.15. Síntesis de pirazolo[3,4-d]tiazoles a partir de arilidentiazolidinonas.

Los derivados de 5-bencilidenrodanina reaccionan con fenilhidracina proporcionando tetrahydro-5H-pirazolo[3,4-d]tiazol-5-tionas (Esquema 2.16).⁵²



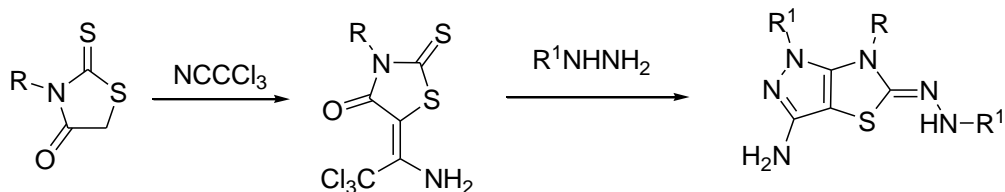
Esquema 2.16. Síntesis de tetrahydro-5H-pirazolo[3,4-d]tiazol-5-tionas.

Se ha preparado una familia de pirazolo[3,4-d]tiazol-6(5H)-il)-2-feniltiazolidin-4-onas por reacción de 3-(4-oxo-2-fenilquinazolin-3-(4H)-il)-2-feniltiazolidin-4-ona con aldehídos aromáticos seguida de ciclocondensación con hidrato de hidracina (Esquema 2.17)⁵³



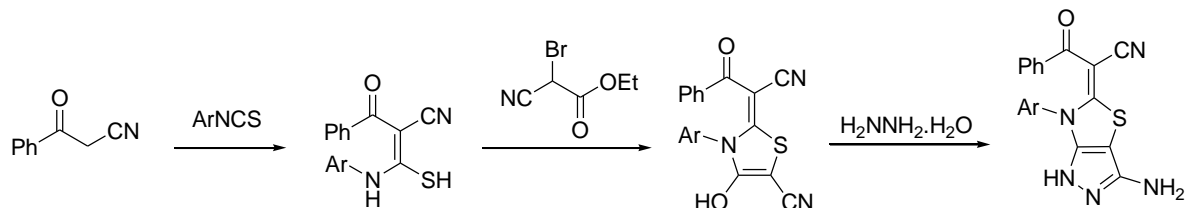
Esquema 2.17. Síntesis de pirazolo[3,4-d]tiazol-6(5H)-il)-2-feniltiazolidin-4-onas.

La reacción de tioxtiazolidin-4-onas con hidrato de hidracina o fenilhidracina conduce a pirazolo[3,4-d]tiazoles.(Esquema 2.18)⁵⁴



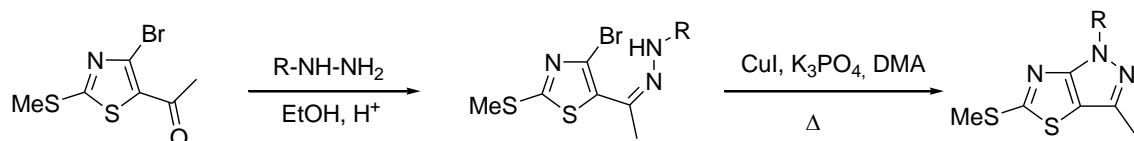
Esquema 2.18. *Reacción de tioxotiazolidin-4-onas con hidracinas para dar pirazolo[3,4-*d*]tiazoles.*

La siguiente secuencia de reacciones, implicando aroilacetnitrilos activados con arilisotiocianatos, proporciona de pirazolo[3,4-*d*]tiazoles (Esquema 2.19).⁵⁵



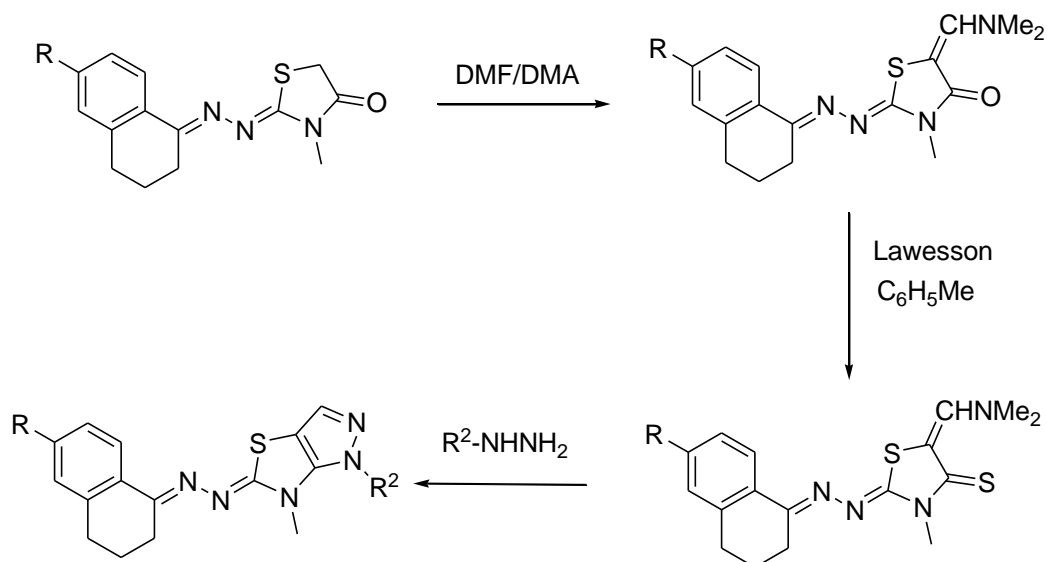
Esquema 2.19. *Síntesis de pirazolo[3,4-*d*]tiazoles partiendo de aroilacetnitrilos.*

Partiendo de 5-acetil-4-bromo-2-metiltiofiazol se preparó una nueva familia de pirazolo[3,4-*d*]tiazoles por reacción con arilhidracinas (Esquema 2.20).⁵⁶



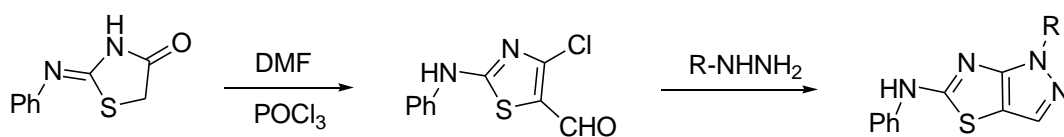
Esquema 2.20. *Síntesis de pirazolo[3,4-*d*]tiazoles por reacción de 5-acetil-4-bromo-2-metiltiofiazol con hidracinas aromáticas*

Se ha descrito una síntesis de tetrahidropirazolo[3,4-*d*]tiazoles por reacción de tiazolidinonas con el reactivo de Lawesson seguida de tratamiento con hidracinas (Esquema 2.21).⁵⁷



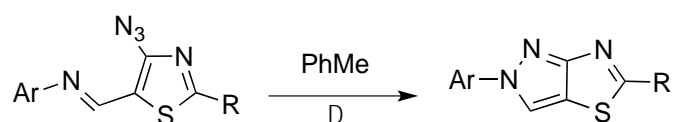
Esquema 2.21. Síntesis de tetrahidropirazolo[3,4-*d*]tiazoles.

La reacción de 2-feniliminotiazolidin-4-ona con el reactivo de Vilsmeier-Hack proporciona un versátil intermedio que puede reaccionar con aminas para dar los correspondientes pirazolo[3,4-*d*]tiazoles. (Esquema 2.22)⁵⁸



Esquema 2.22. Síntesis de pirazolo[3,4-*d*]tiazoles a partir de 2-feniliminotiazolidin-4-ona.

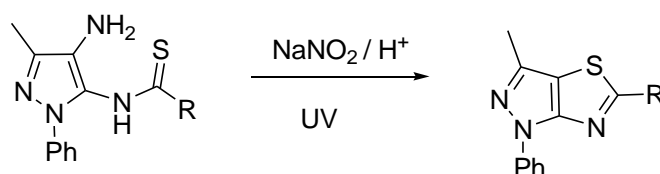
El calentamiento azidotiazoles portando grupo arilimino proporciona directamente pirazolo[3,4-*d*]tiazoles (Esquema 2.23)⁵⁹



Esquema 2.23. Generación térmica de pirazolo[3,4-*d*]tiazoles.

- A partir del anillo de pirazol.

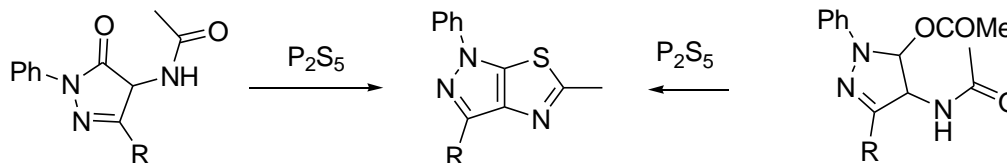
La nitrosación de *N*-(4-amino-5-pirazolil)tiocarboxamidas seguida de irradiación con luz ultravioleta proporciona pirazolo[3,4-*d*]tiazoles (Esquema 2.24).⁶⁰



Esquema 2.24. Preparación de pirazolo[3,4-*d*]tiazoles a partir de *N*-(4-amino-5-pirazolil)tiocarboxamidas.

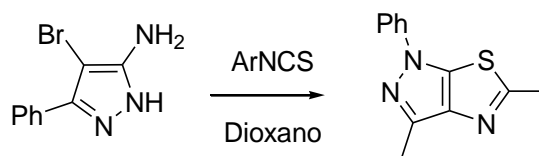
Pirazolo[4,3-d]tiazoles.

La tiónación con pentasulfuro de fósforo de acetilaminopirazolidonas supone un recurso efectivo para la generación de pirazolo[4,3-d]tiazoles (Esquema 2.25).^{61,62}

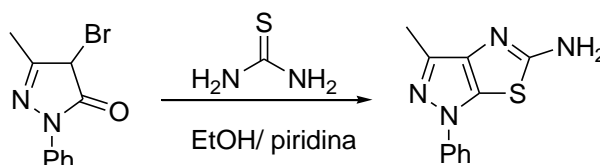


Esquema 2.25. Síntesis pirazol[4,3-d]tiazoles.

Estos compuestos también pueden ser preparados a partir de β -haloaminopirazoles (Esquema 2.26)⁶³ y β -halohidroxipirazoles (Esquema 2.27)⁶⁴ a través de intermedios tioureido.



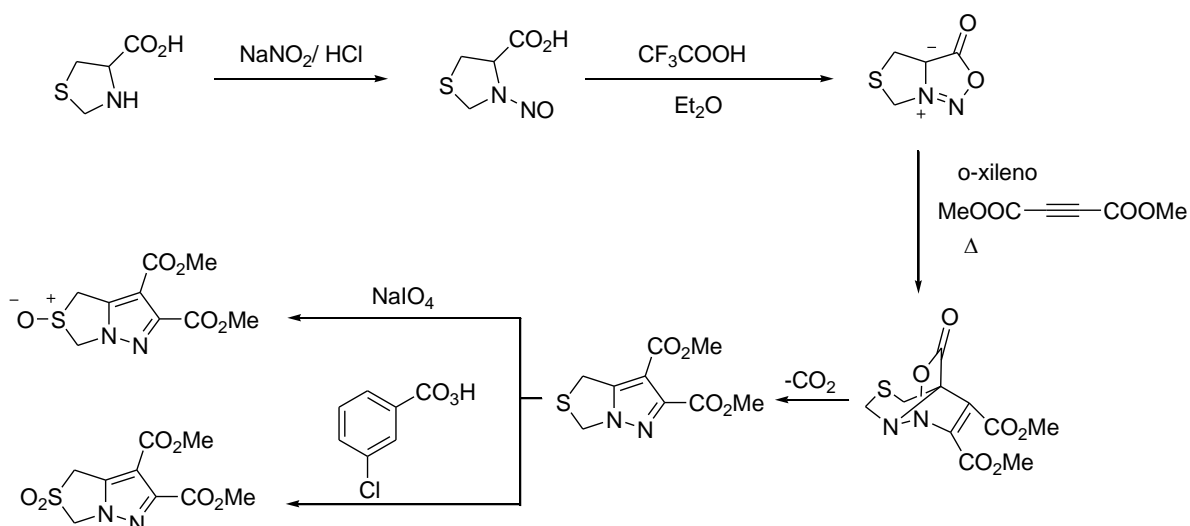
Esquema 2.26. Síntesis de pirazol[4,3-d]tiazoles a partir de aminopirazoles.



Esquema 2.27. Síntesis de pirazolotiazoles a partir de bromopirazolonas.

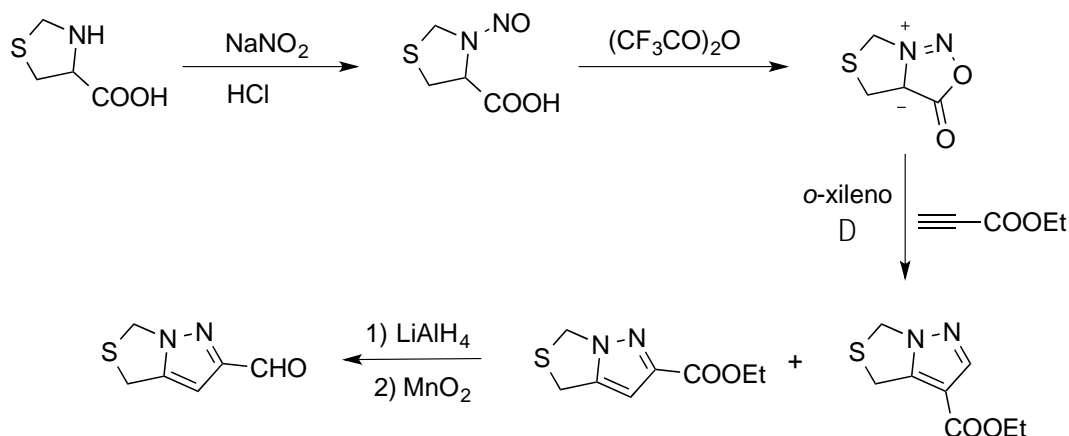
Pirazolo[1,5-c]tiazoles.

Como hemos señalado anteriormente, son muy escasas las referencias bibliográficas sobre esta clase de compuestos. La síntesis del diéster metílico de los ácidos 2,2-dioxo- y 2-oxo-1*H*,3*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-6,7-dicarboxílico, para su utilización como fuente de intermedios reactivos, se llevó a cabo partiendo del ácido tiazolidin-4-carboxílico y a través una secuencia de reacciones implicando sucesivamente nitrosación, tratamiento con ácido trifluoroacético, con acetilendicarboxilato de dimetilo y oxidación con ácido *m*-cloproperbenzoico o peryodato sódico, respectivamente (Esquema 2.28).⁶⁵⁻⁶⁸



Esquema 2.28. *Síntesis de pirazolo[1,5-c]tiazoles a partir de ácido tiazolidin-4-carboxílico.*

El mismo compuesto de partida también se utilizó en la preparación de 4*H*,6*H*-pirazolo[1,5-*c*]tiazol-2-carbaldehído a fin de combinarlo con antibióticos β-lactámicos (Esquema 2.29)⁶⁹



Esquema 2.29. *Síntesis de 4H,6H-pirazolo[1,5-c]tiazol-2-carbaldehído a partir de ácido tiazolidin-4-carboxílico.*

2.1.3. Aplicaciones de imidazopirazoles.

Se encuentra bien comprobado que los compuestos heterocíclicos fusionados conteniendo un anillo de pirazol suelen ser bioactivos.^{70,71} Concretamente, los imidazopirazoles ejercen una importante actividad química, biológica y farmacológica.^{1,2}

Anticancerígenos.

Ciertas sustancias conteniendo un sistema imidazo[1,2-*b*]pirazol poseen buenas propiedades para el tratamiento de cánceres de pulmón y piel. (Figura 2.3)⁷²

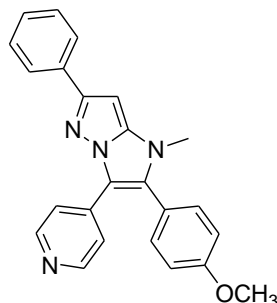
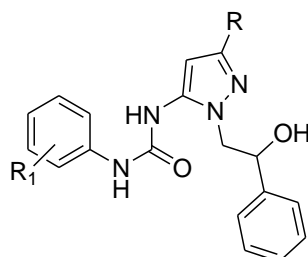


Figura 2.3. *Imidazo[1,2-*b*]pirazol con actividad anticancerígena.*

Determinados imidazopirazoles, portando una agrupación fluorofenilurea, han sido estudiados como agentes antiangiogénicos, ya que evitan la formación de nuevos vasos sanguíneos en tumores que favorecen su crecimiento (Figura 2.4).⁷³



R = COOEt, C(CH₃)₃

R₁ = 2-F, 3-F, 4-F, 3-CF₃

Figura 2.4. *Imidazopirazoles con actividad antiangiogénica.*

Antibacterianos.

Algunos imidazo[1,2-*b*]pirazoles se han estudiado como agentes antibacterianos, particularmente contra la tuberculosis. (Figura 2.5)⁷⁴

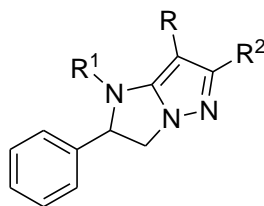


Figura 2.5. *Imidazo[1,2-*b*]pirazoles con actividad antituberculosa.*

También se han desarrollado métodos de síntesis para imidazo[1,2-b]pirazoles con actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* y *Bacillus subtilis*. (Figura 2.6).⁷⁵

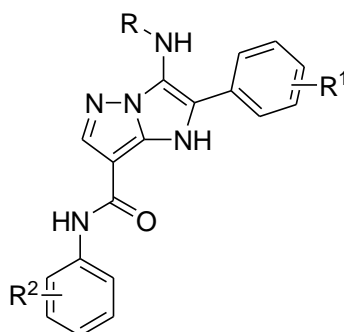


Figura 2.6. Imidazo[1,2-b]pirazoles con actividad antibacteriana.

Antinflamatorios.

Se han encontrado resultados prometedores en cuanto a la actividad antiinflamatoria de 1-arylcarbamoil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazoles (Figura 2.7).⁷⁶

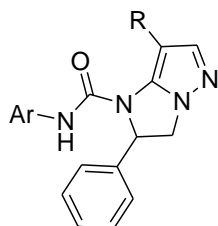


Figura 2.7. 1-Arilycarbamoil-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-b]pirazoles con actividad antiinflamatoria.

2.1.4. Aplicaciones de pirazolotiazoles.

En el siguiente apartado se describe la actividad de algunos pirazolotiazoles clasificados según su modo de fusión. Los anillos de pirazol y tiazol forman parte de un gran número de sustancias con actividad anticancerígena, antimicrobiana o antiinflamatoria, entre otras.⁷⁷⁻⁸¹

Pirazolo[3,4-d]tiazoles.

- Antifúngicos y antibacterianos.

Ciertas tiazolidonas poseen actividad contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, siendo más activas que el fármaco tetraciclina (Figura 2.8)⁸²

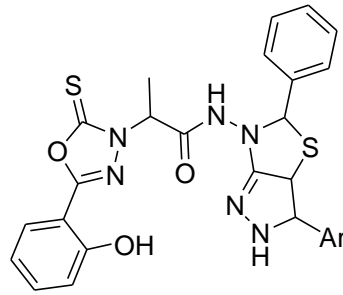


Figura 2.8. Pirazolo[3,4-*d*]tiazoles con actividad contra bacterias gram-positivas y gram-negativas.

Otra familia de pirazolo[3,4-*d*]tiazoles fue sintetizada y evaluada frente a *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis* (bacterias gram-positivas), *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* (gram-negativas) y también frente a dos líneas de hongos: *Candida albicans* y *Aspergillus niger*, mostrando valores significativos en comparación con los fármacos de referencia ampicilina y micostatina. (Figura 2.9)⁸³

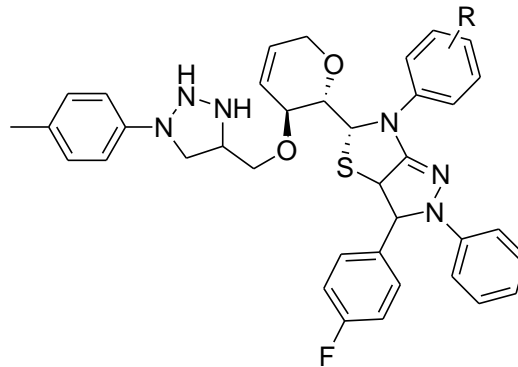


Figura 2.9. Pirazolo[3,4-*d*]tiazoles con actividad antibacteriana y antifúngica.

- Antivirales

Se ha sintetizado una serie de pirazolo[3,4-*d*]tiazoles que actúan como fármacos antiretrovirales frente a VIH como inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTIs) (Figura 2.10)⁸⁴

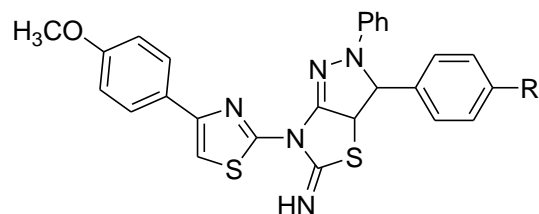


Figura 2.10. Pirazolo[3,4-*d*]tiazoles con actividad antiviral.

- Anticancerígenos

Se ha sintetizado una serie de pirazolo[3,4-*d*]tiazoles que han mostrado una actividad moderada frente el carcinoma hepático (Figura 2.11)⁸⁵

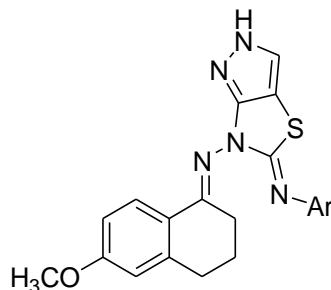


Figura 2.11. Pirazolo[3,4-*d*]tiazoles con actividad anticancerígena.

Pirazolo[4,3-*d*]tiazoles.

- Antivirales

Una familia de pirazolo[4,3-*d*]tiazoles fue sintetizada para su evaluación frente a HIV-1, y HIV-2, mostrando algunos de los derivados prometedores valores de IC₅₀ (Figura 2.12)⁸⁶

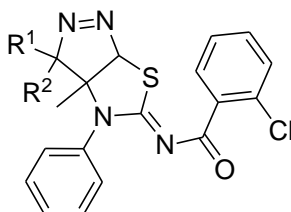


Figura 2.12. Pirazolo[4,3-*d*]tiazoles con actividad antiviral.

Pirazolo[5,1-*b*]tiazoles.

- Antibacteriana

Ciertas sustancias conteniendo unidades pirazolo[5,1-*b*]tiazol han mostrado una elevada actividad antituberculosa *in vivo* (Figura 2.13)⁸⁷

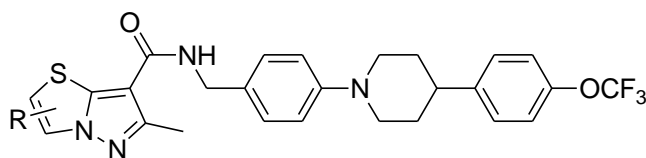


Figura 2.13. Pirazolo[5,1-*b*]tiazoles con actividad antibacteriana.

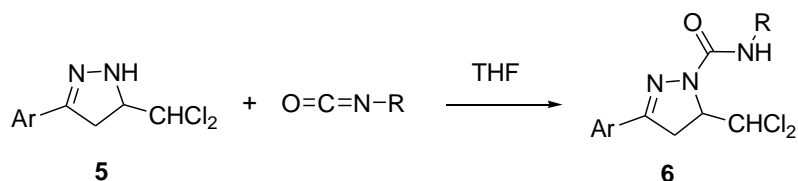
2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Consideraciones generales.

Como se señaló en la introducción a esta tesis, uno de sus principales objetivos consiste en el aprovechamiento, desde el punto de vista sintético, de un trabajo anterior de nuestro grupo en el que se consiguió la primera síntesis de 3-aril-5-diclorometil-2-pirazolinas **5** a través de un proceso, altamente eficaz y económico, partiendo de derivados del cloral.^{88,89} La fácil disponibilidad de estos nuevos derivados pirazolínicos, junto con que en ellos coexisten dos grupos de polaridad opuesta: nucleófila (NH) y electrófila (CHCl₂), nos llevó a considerarlos como posibles intermedios potencialmente idóneos para acometer la síntesis de compuestos heterocíclicos fusionados de difícil o imposible preparación por otras vías. Lógicamente, la interacción directa de ambos grupos podría conducir a un sistema fusionado por cierre de un ciclo de tres miembros, pero según nuestras observaciones preliminares, y quizás por la alta tensión angular implicada, siempre se origina una mezcla de productos que no fueron aislados ni identificados por su escaso interés a nivel preparativo. Una posible estrategia para salvar esta dificultad consistiría en aliviar la tensión angular mediante la incorporación de más eslabones a la cadena precursora del ciclo, aunque manteniendo la polaridad inversa como elemento indispensable para producirlo. Afortunadamente, estas expectativas se vieron confirmadas como se detallará a lo largo del presente capítulo, donde se describe la primera síntesis de 2-aril-5-aril(alquil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas y de (*Z*)-2-aril-6-aril(bencil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-*c*]tiazoles. Para este cometido se tuvo en consideración que las pirazolinas son capaces de reaccionar con isocianatos e isotiocianatos para formar los correspondientes ureido y tioureido derivados, compuestos que en nuestro caso poseerían las características estructurales propicias anteriormente discutidas y, por lo tanto, podrían ser precursores para la generación de los sistemas imidazo[1,5-*b*]pirazol y pirazolo[1,5-*c*]tiazol perseguidos.

SÍNTESIS DE IMIDAZO[1,5-b]PIRAZOLONAS.

Tal como se esperaba, del tratamiento de los compuestos **5** con alquil y aril isocianatos se obtuvieron los respectivos aminocarbonil derivados **6** (Esquema 2.30) con rendimientos entre moderados y buenos (Tabla 2.1).



Esquema 2.30. Reacción de pirazolinas **5** con isocianatos.

Clave	Ar	R	Rdto. (%)
6a	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ -CH ₂	50
6b	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₁₁	70 ^a
6c	4-Me-C ₆ H ₄	2-(Et)-C ₆ H ₁₂	51
6d	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	74
6e	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	70
6f	4-Me-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	70
6g	4-Me-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	72
6h	4-Me-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	71
6i	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	63
6j	3-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	60
6k	C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	C ₆ H ₅	61

^a En etanol

Tabla 2.1. Compuestos **6** preparados y rendimientos obtenidos.

Las estructuras de los compuestos **6** fueron caracterizados por métodos espectroscópicos y sus características geométricas determinadas por medio de cristalografía de rayos-X de **6f** (Figura 2.14).

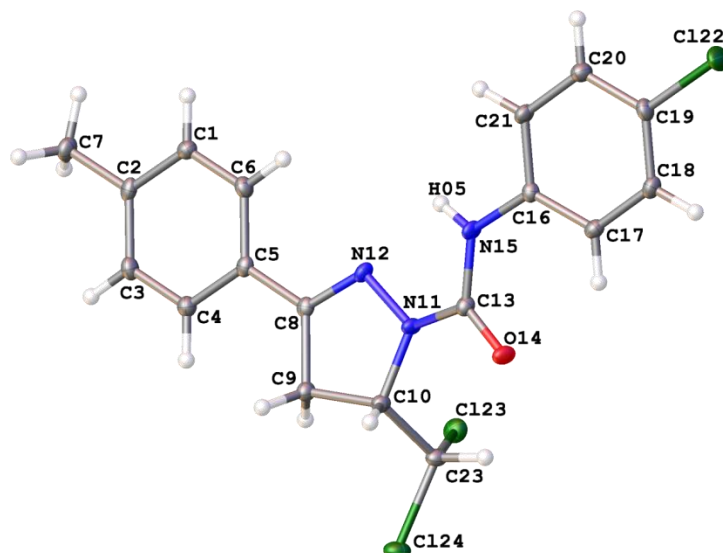
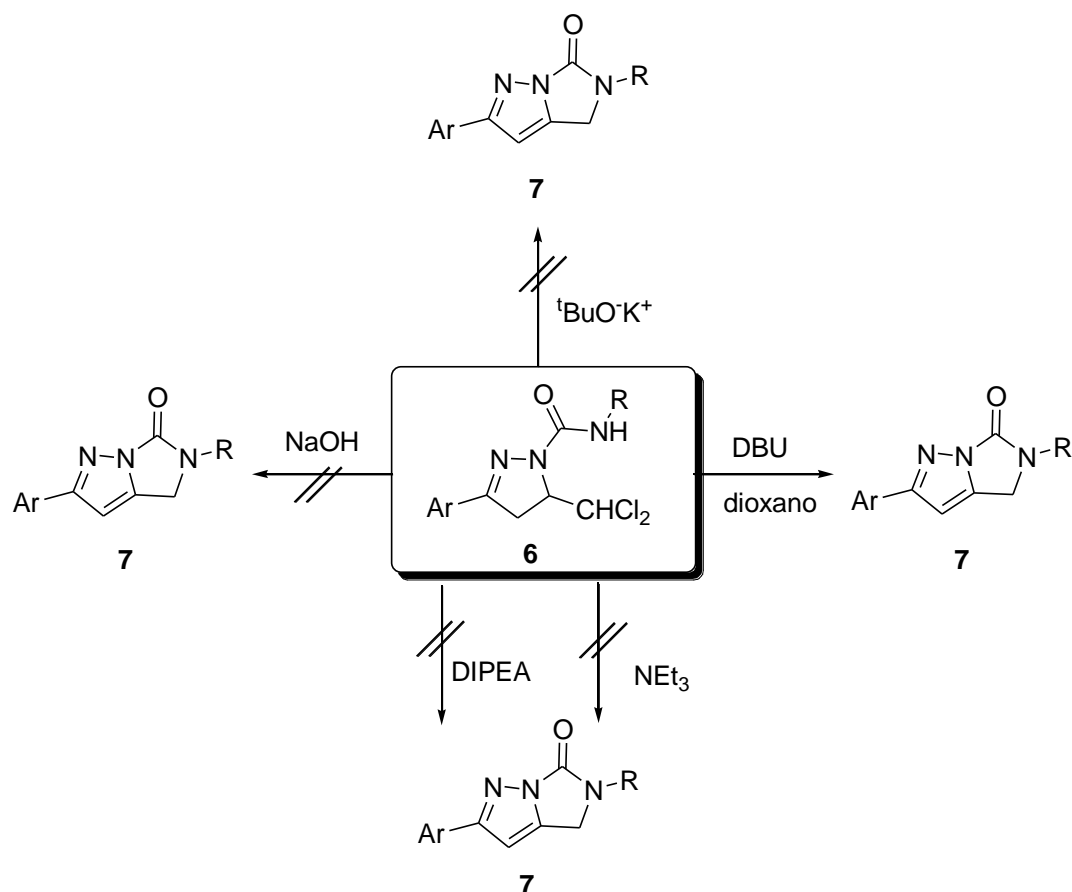


Figura 2.14. Estructura de molecular de **6f**.

Para continuar con el trabajo de síntesis, parecía lógico suponer que por la existencia en los compuestos **6** de dos grupos reactivos con polaridad opuesta, un ataque interno nucleófilo-electrófilo (NH sobre CHCl_2), con el resultado de cierre de anillo a imidazol, podría ser provocado por la acción de cualquier base suficientemente fuerte. Sin embargo, el tratamiento con diferentes reactivos básicos, tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), *t*-butóxido potásico, e hidróxido de sodio, no dieron los resultados esperados. En ciertos casos no hubo reacción, mientras que en otros se observó la formación de mezclas de productos que no fueron identificados (Esquema 2.31). No obstante, al ensayar con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) se comprobó que ocurrían reacciones con formación de productos mayoritarios, los cuales fueron aislados e identificados como 2-aril-5-aril(alquil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas **7** (Esquema 2.31, Tabla 2.2).



Esquema 2.31. Tratamiento de los derivados **6** con diferentes bases.

Clave	Ar	R	Rdto. (%)
7a	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ -CH ₂	40
7b	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₁₁	42
7c	4-Me-C ₆ H ₄	2-(Et)-C ₆ H ₁₂	53
7d	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	70
7e	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	75
7f	4-Me-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	83
7g	4-Me-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	62
7h	4-Me-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	64
7i	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	51
7j	3-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	51
7k	C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	C ₆ H ₅	50

Tabla 2.2. Rendimientos obtenidos para las imidazopirazolonas **7**.

Las estructuras de los compuestos **7** fueron determinadas por métodos espectroscópicos y ratificadas por medio de cristalografía de rayos-X de **7h** (Figura 2.15).

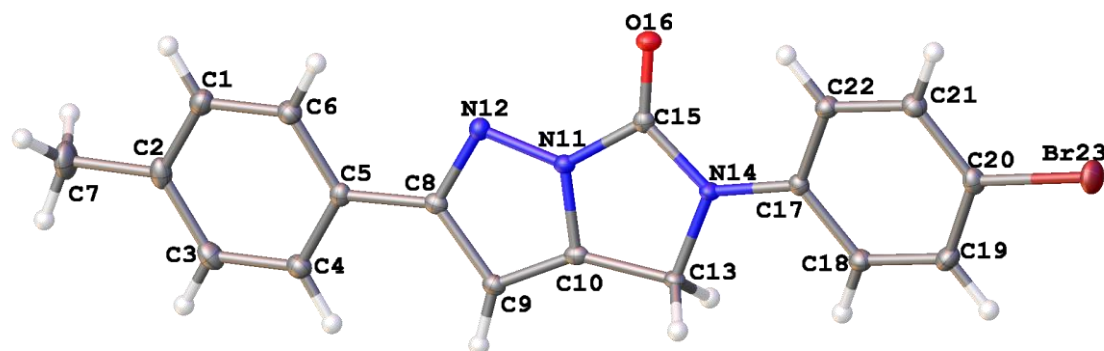
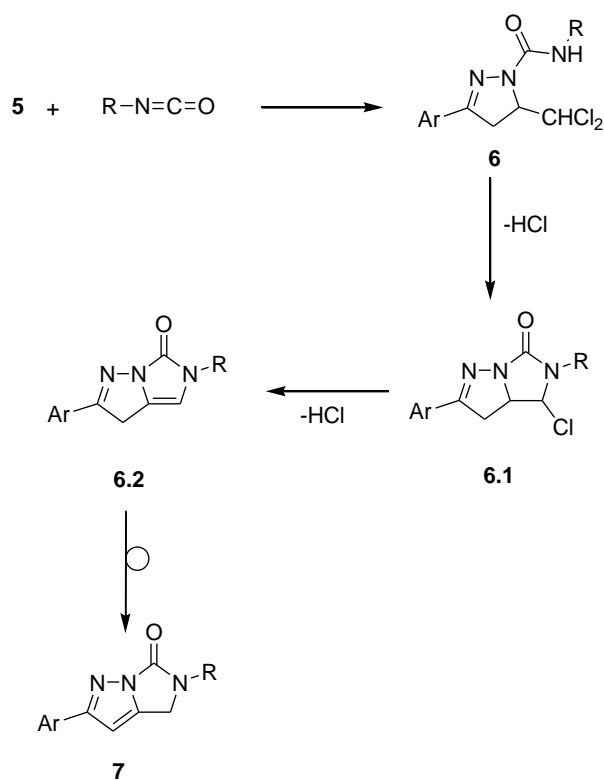


Figura 2.15. Estructura molecular de 7h.

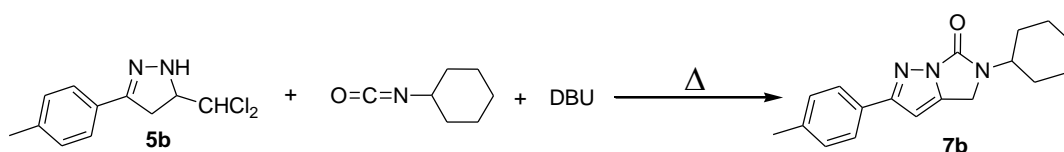
Del tratamiento de los compuestos **6** con DBU hemos de resaltar varios hechos fundamentales: a) se produce la fusión 5/5 de anillos perseguida; b) los productos **7** formados se encuentran totalmente deshalogenados; c) al anillo inicial de pirazolina experimenta aromatización a pirazol. Por consiguiente, parece razonable proponer que en la formación de los compuestos **7**, inicialmente estaría implicado un ataque nucleófilo sobre el grupo diclorometilo para dar el intermedio monohalogenado **6.1** (Esquema 2.32) sobre el que sobrevendría una eliminación de cloruro de hidrógeno que llevaría al intermedio totalmente deshalogenado **6.2**, que finalmente experimentaría un reagrupamiento 1,3 de hidrógeno hacia el isómero más estable **7**.



Esquema 2.32. Generación de los compuestos **7**.

Procedimiento “one-pot”

Generalmente, los procedimientos “one-pot” ofrecen grandes ventajas frente a los realizados en etapas. En consecuencia, nos propusimos averiguar si nuestra síntesis fuese adaptable a un protocolo “one-pot”. Para ello tomamos la pirazolina **5b** como modelo de estudio, comprobando que al calentar una mezcla compuesta por **5b**, ciclohexilisocianato y DBU, se formó directamente el producto esperado **7b** (Esquema 2.33) en mayor rendimiento (70%) y con las ventajas añadidas de rapidez y simplicidad experimental de este procedimiento.



Esquema 2.33. Síntesis “one-pot” de la imidazopirazolona **7b**.

2.2.1. 3-Aril-N-aril(alquil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidas.

Compuestos preparados.

A continuación se indica la serie de productos **6a-k** preparados y sus estructuras (Figura 2.16).

N-Bencil-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-*p*-tolilpirazol-1-carboxamida (**6a**)

N-Ciclohexil-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-*p*-tolilpirazol-1-carboxamida (**6b**)

5-Diclorometil-*N*-(2-etilhexil)-4,5-dihidro-3-*p*-tolilpirazol-1-carboxamida (**6c**)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-*N*-fenil-3-*p*-tolilpirazol-1-carboxamida (**6d**)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-*N*,3-dip-*p*-tolilpirazol-1-carboxamida (**6e**)

N-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-*p*-tolilpirazol-1-carboxamida (**6f**)

5-Diclorometil-*N*-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-3-*p*-tolilpirazol-1-carboxamida (**6g**)

N-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-*p*-tolilpirazol-1-carboxamida (**6h**)

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-*N*-(4-metilfenil)pirazol-1-carboxamida (**6i**)

3-(3-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-*N*-fenilpirazol-1-carboxamida (**6j**)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-*N*-fenil-3-(naftalen-2-il)pirazol-1-carboxamida (**6k**)

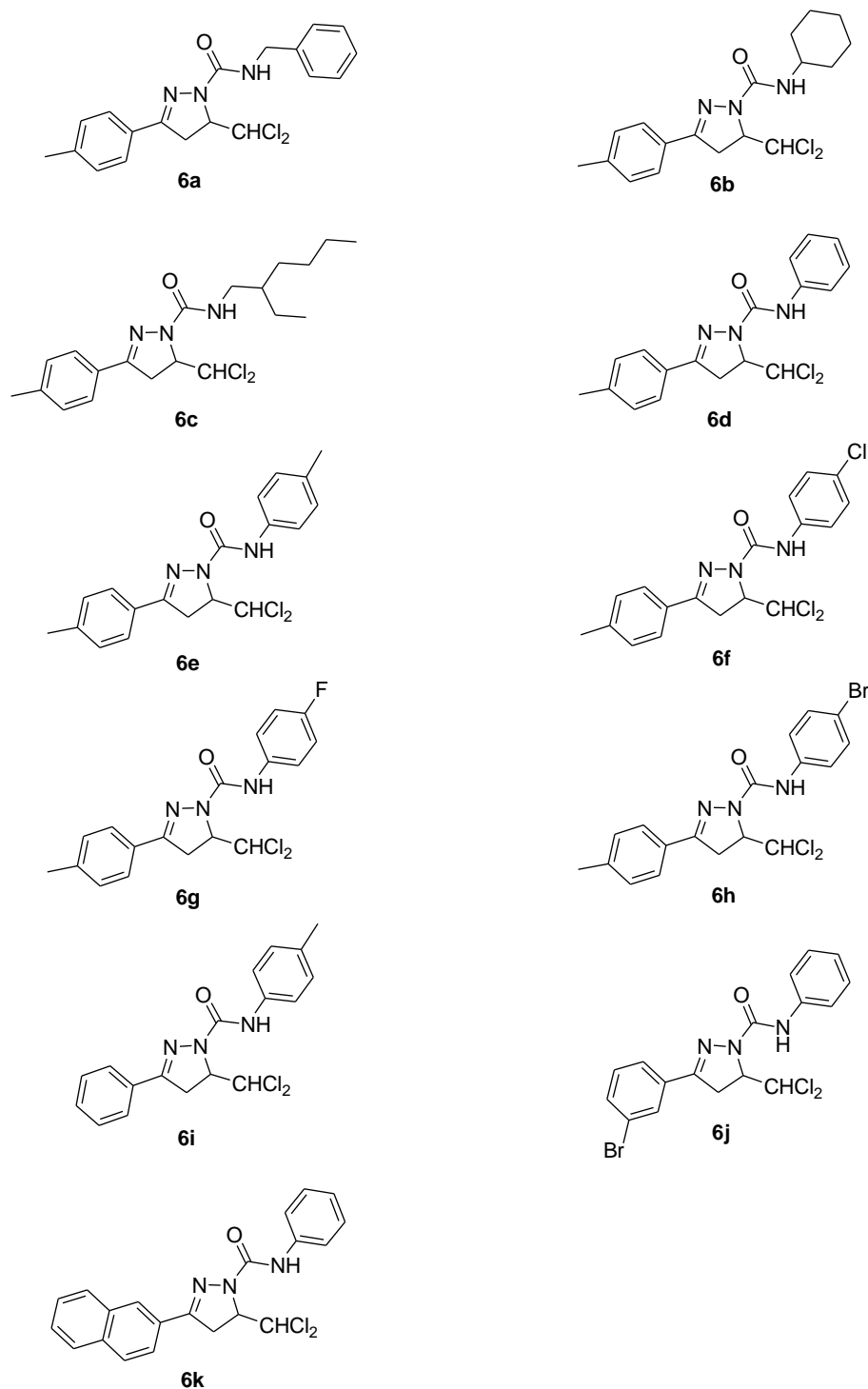
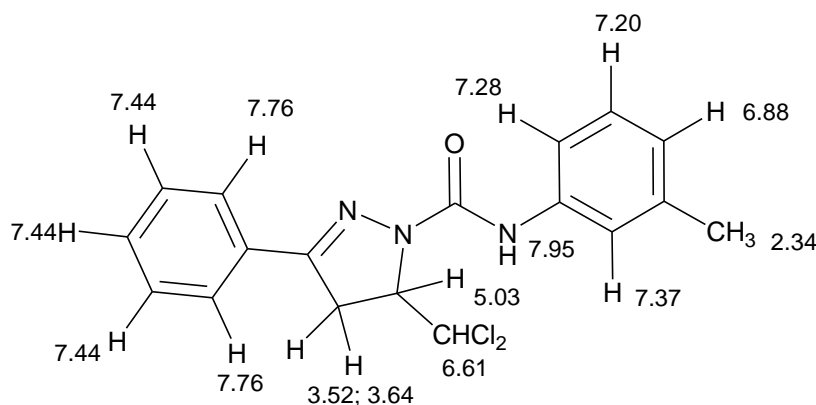


Figura 2.16. 3-Aril-N-aril(alquil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidas **6**.

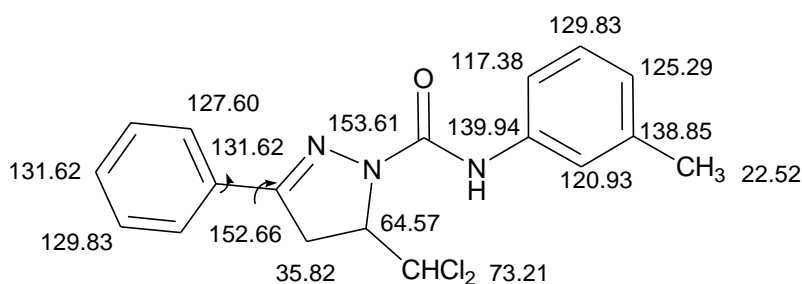
Propiedades espectroscópicas.

Los espectros ^1H -RMN de los compuestos **6** se caracterizan por la presencia de dos dobletes de dobletes, sobre 3.5 y 3.6 ppm, correspondientes a los dos protones diastereotópicos del anillo de pirazolina, con constantes de acoplamiento geminal de $J=18.4$ Hz y vecinal de $J=11.3$ y $J=6.3$ Hz, respectivamente. Alrededor de 5 ppm se

localiza la señal del protón del anillo pirazolínico en forma de doblete de doblete de dobletes, con constantes de acoplamiento de $J = 11.3, 6.3$ y 2.4 Hz. Finalmente, el protón del grupo diclorometilo resuena como doblete sobre 6.6 ppm y $J = 2.4$ Hz. Además de estas señales, en la zona aromática se encuentran los picos de los protones correspondientes a los anillos arilo. La señal del grupo NH se observa como singlete sobre 8 ppm.



En los espectros de carbono-13 aparecen los picos característicos del anillo de pirazolina: sobre 35 ppm los correspondientes a CH_2 y alrededor de 64 ppm los de CH . Algo más desapantallados, sobre 75 ppm, se encuentran los correspondientes al grupo CHCl_2 . Entre 116 - 140 ppm se localizan las señales de los carbonos aromáticos. Muy característicos son los dos picos de carbonos cuaternarios, cerca 160 ppm, pertenecientes a los carbonos carbonílicos, y algo más apantalladas, alrededor de 154 ppm se encuentran los pertenecientes a $\text{C}=\text{N}$.



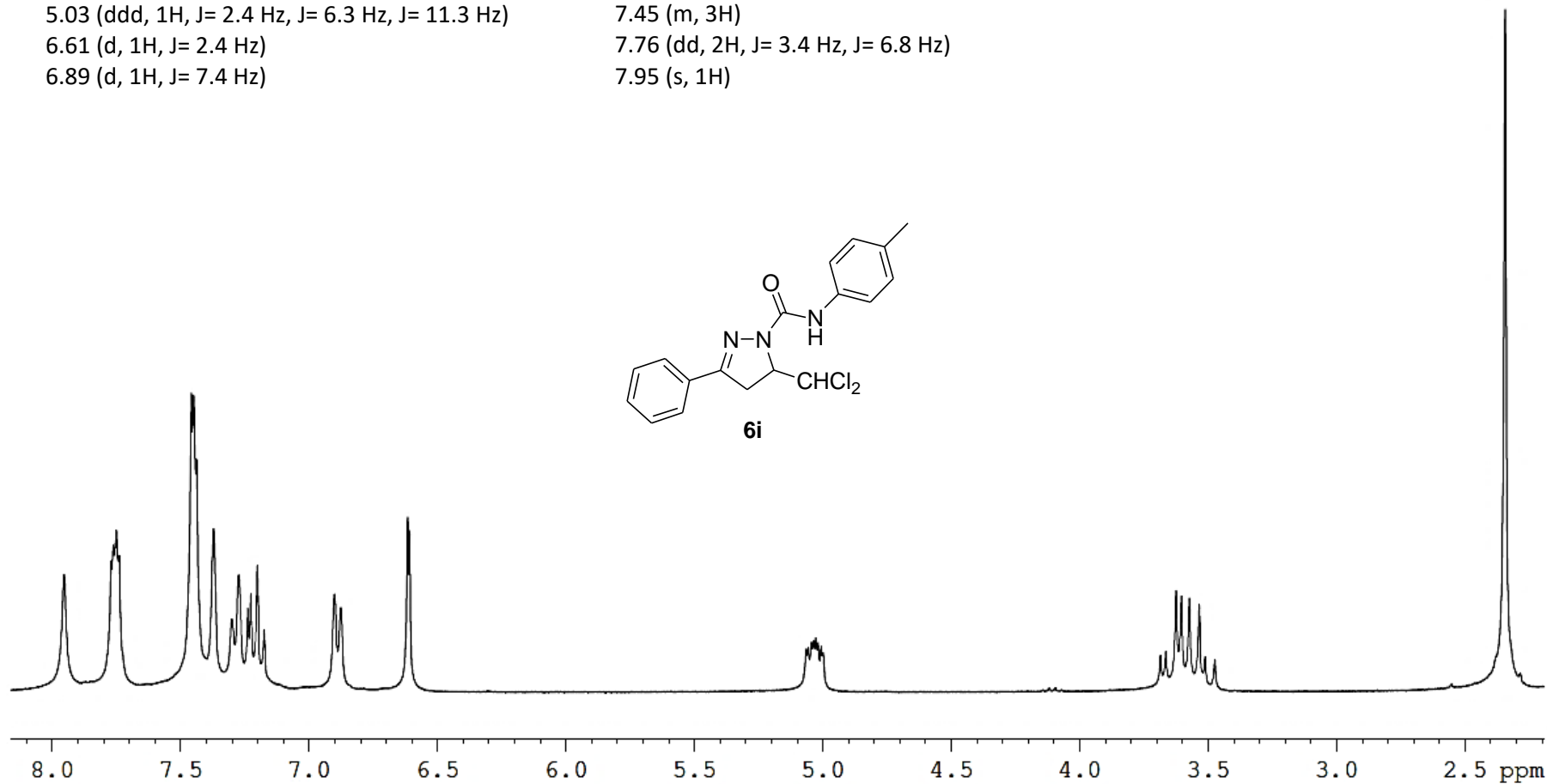
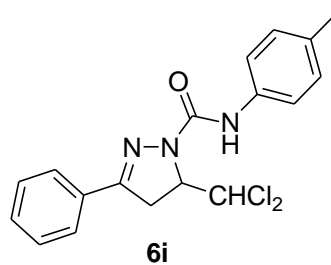
Generalmente, en los espectros de ESI-MS se observa el pico $(\text{M}+\text{H})^+$ con una abundancia del 100%, dándose gran concordancia entre los perfiles isotópicos teóricos y experimentales.

En los espectros IR, sobre 1670 cm^{-1} destacan las bandas características de C=O. Además, cerca de 3300 cm^{-1} se distingue una banda intensa que corresponde a la vibración del enlace NH.

Como ilustración de los aspectos espectroscópicos comentados, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN; ^{13}C -RMN; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **6i**.

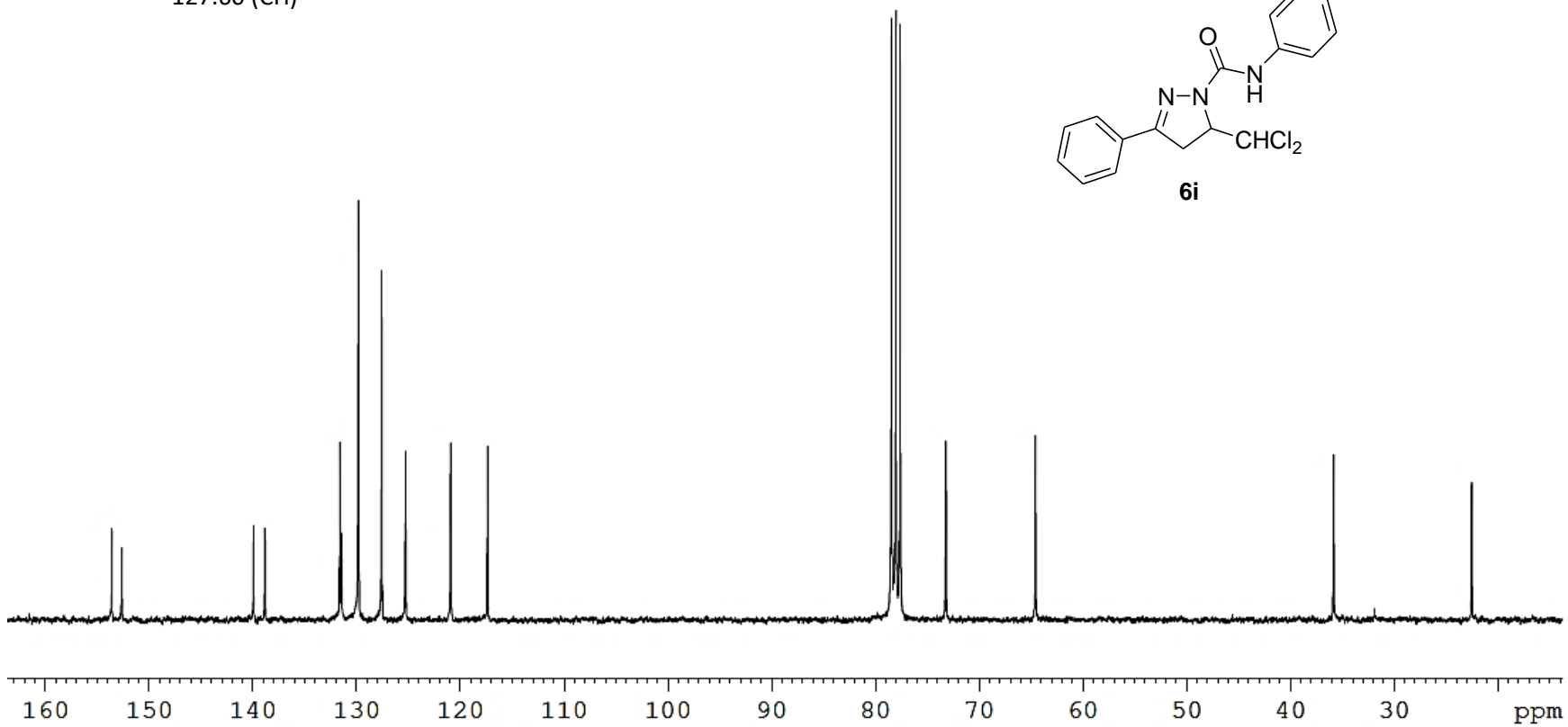
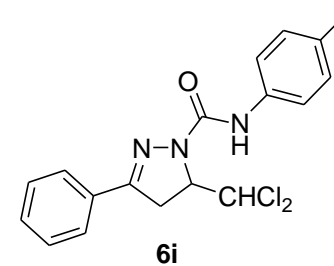
¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz):

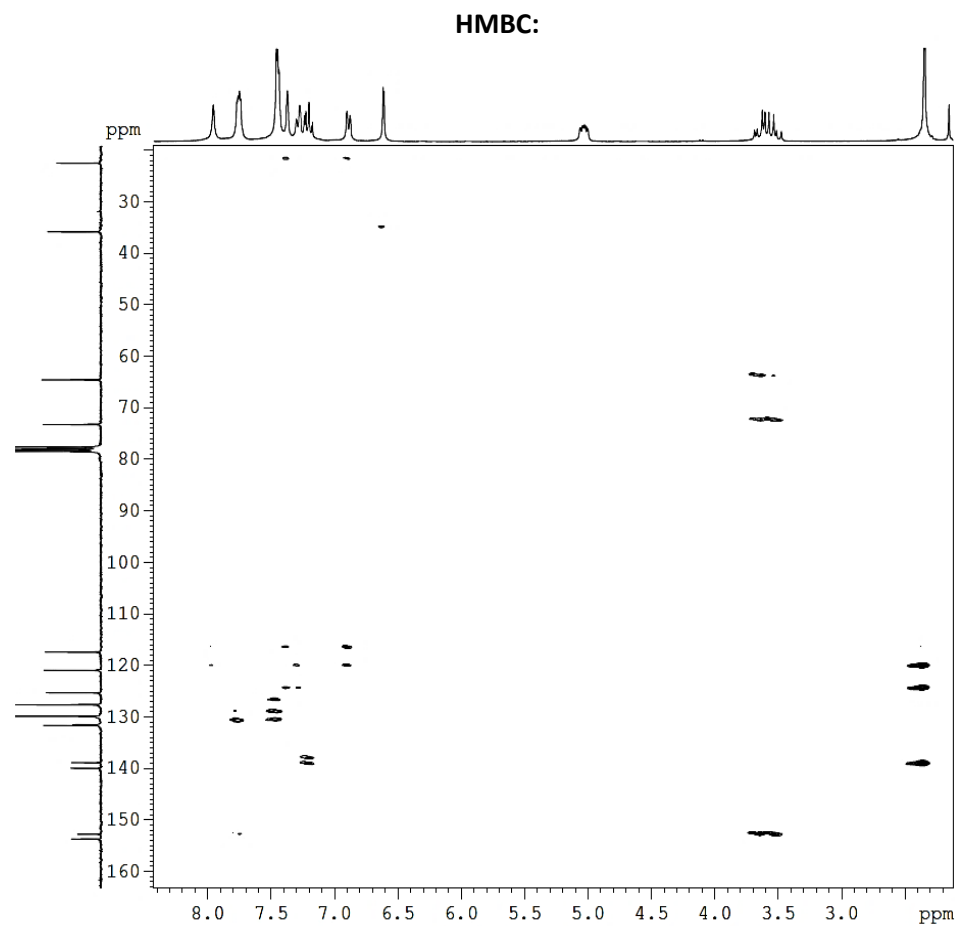
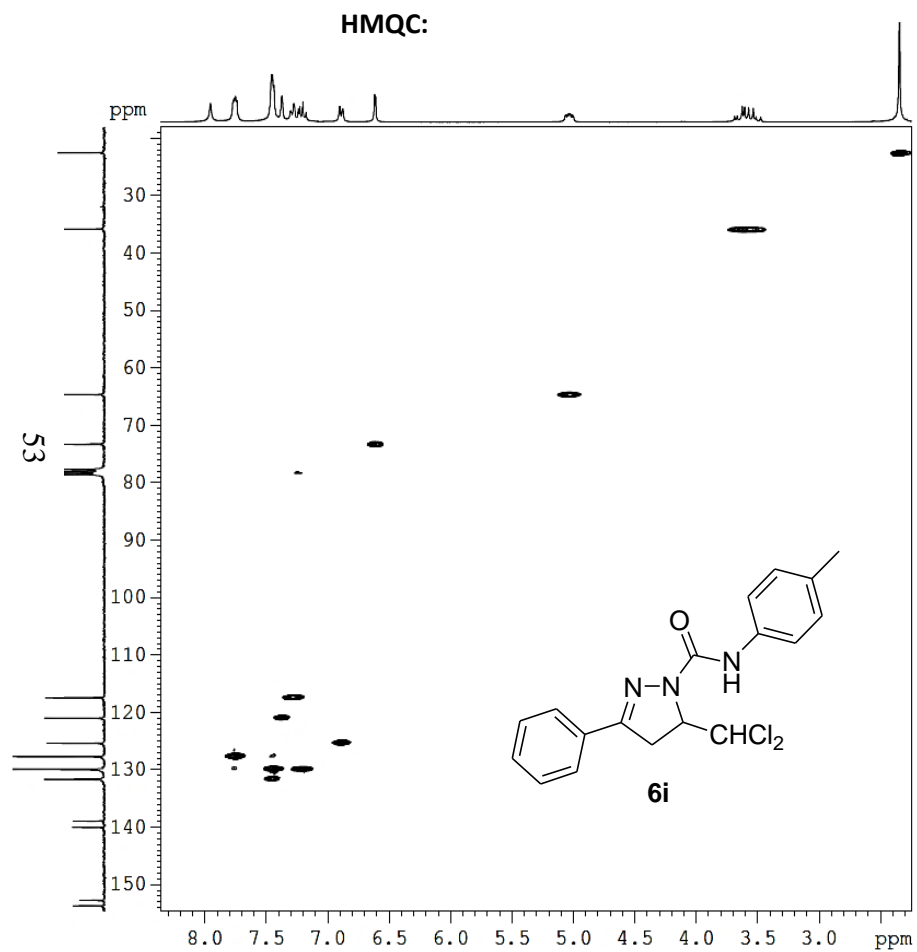
- | | |
|--|-------------------------------------|
| 2.34 (s, 3H) | 7.20 (t, 1H, J= 7.8 Hz) |
| 3.52 (dd, 1H, J=11.3 Hz, J= 18.4 Hz) | 7.28 (d, 1H, J= 8.1 Hz) |
| 3.64 (dd, 1H, J= 6.3 Hz, J= 18.4 Hz) | 7.37 (s, 1H) |
| 5.03 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 6.3 Hz, J= 11.3 Hz) | 7.45 (m, 3H) |
| 6.61 (d, 1H, J= 2.4 Hz) | 7.76 (dd, 2H, J= 3.4 Hz, J= 6.8 Hz) |
| 6.89 (d, 1H, J= 7.4 Hz) | 7.95 (s, 1H) |



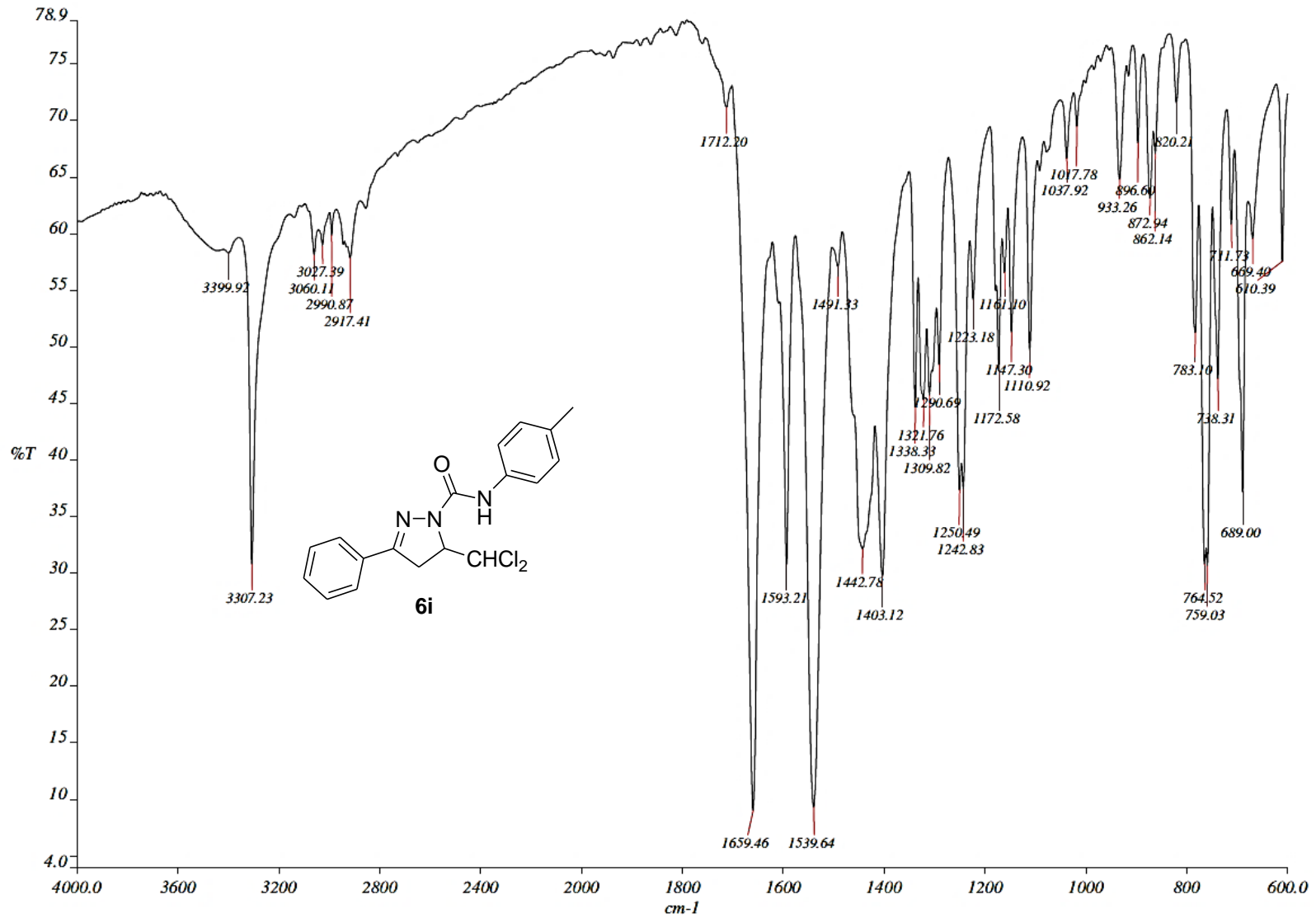
¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz):

22.52 (CH ₃)	129.82 (CH)
35.81 (CH ₂)	131.45 (C)
64.57 (CH)	131.61 (CH)
73.20 (CH)	138.85 (C)
117.38 (CH)	139.94 (C)
120.93 (CH)	152.66 (C)
125.29 (CH)	153.61 (C)
127.60 (CH)	

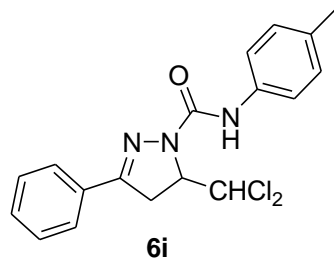




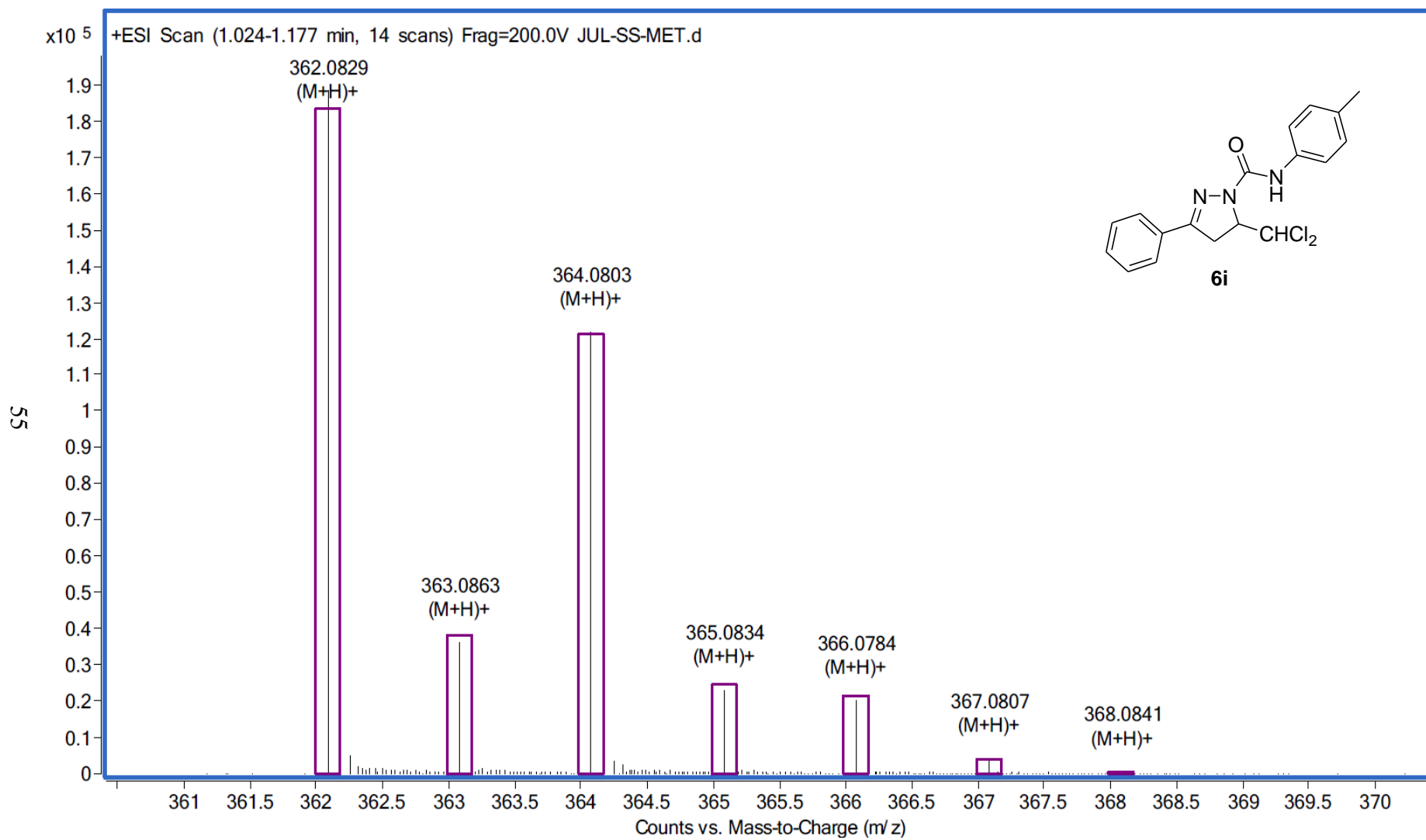
IR:



54



Masas:



2.2.2. 2-Aril-5-aryl(alquil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-onas.

Compuestos preparados.

A continuación se indican las imidazopirazolonas **7a-k** preparadas junto con sus estructuras (Figura 2.17).

5-Bencil-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7a)

5-Ciclohexil-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7b)

5-(2-Etilhexil)-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7c)

5-Fenil-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7d)

4,5-Dihidro-2,5-dip-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7e)

5-(4-Clorofenil)-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7f)

5-(4-Fluorofenil)-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7g)

5-(4-Bromofenil)-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7h)

2-Fenil-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7i)

2-(3-Bromofenil)-4,5-dihidro-5-fenilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7j)

4,5-Dihidro-2-(naftalen-2-il)-5-fenilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7k)

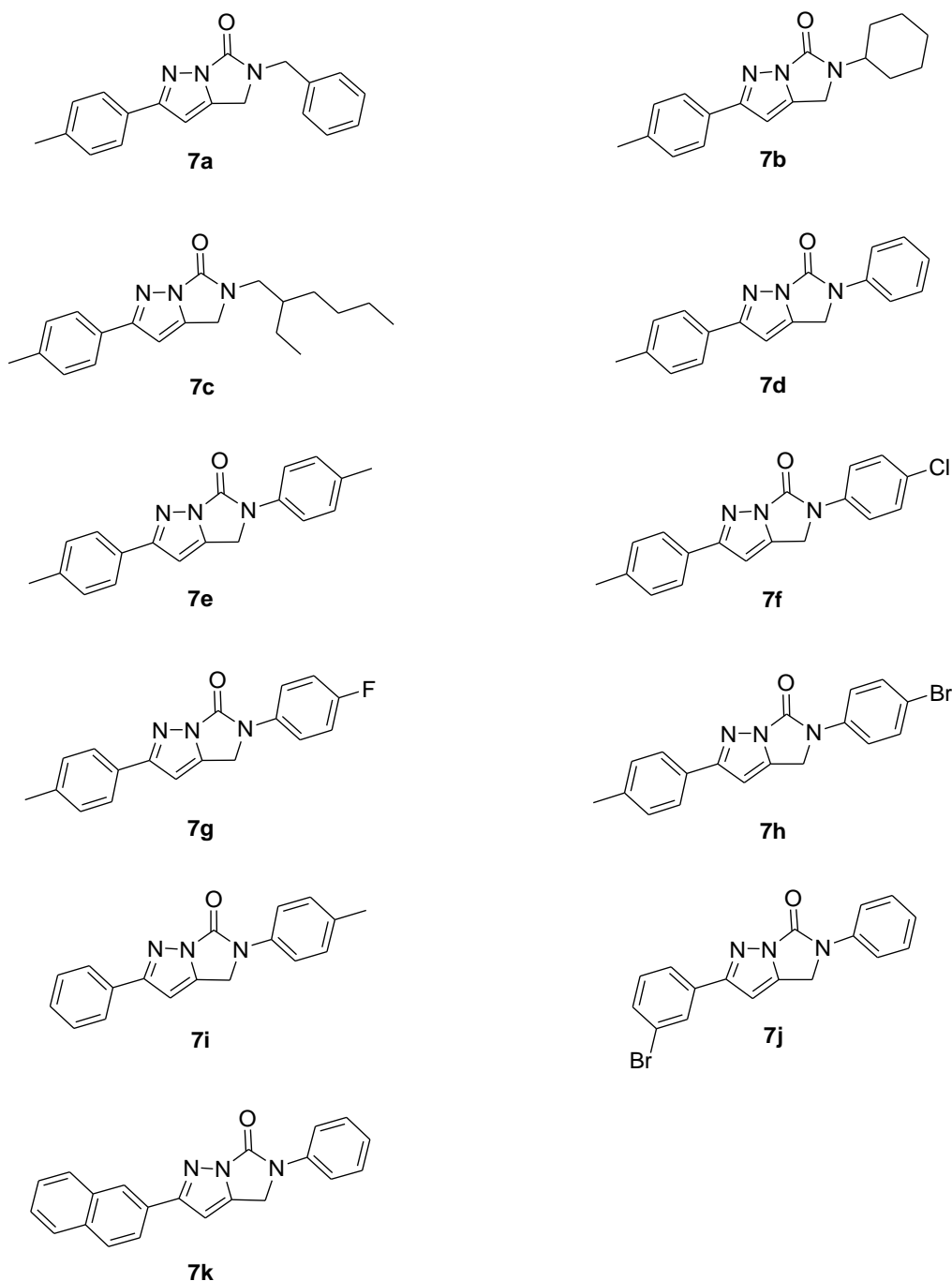
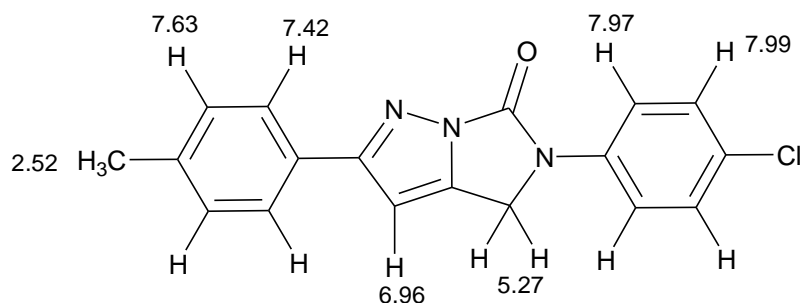


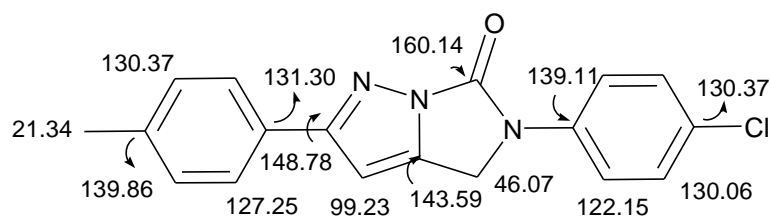
Figura 2.17. 2-Aril-5-aril(alquil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-onas **7** preparadas.

Propiedades espectroscópicas.

Los espectros $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos **7** se distinguen por la presencia de un singlete (sobre 5 ppm) correspondiente a los dos protones del anillo de imidazol, y por un doblete, cerca de 6.8 ppm, correspondiente al protón del anillo de pirazol. Más desapantallados, entre 7 y 8 ppm, se encuentran los protones de los anillos aromáticos con multiplicidades acordes con sus respectivos patrones de sustitución.



En los espectros ¹³C-RMN, como señales típicas se encuentran: sobre 46 ppm la correspondiente al grupo CH₂ del anillo imidazol, y sobre 100 ppm la del CH aromático del anillo pirazol. Los picos de los carbonos aromáticos aparecen a mayores desplazamientos químicos, alrededor de 120 ppm. Respecto a los carbonos cuaternarios destacan, sobre 143 ppm y alrededor de 150 ppm, los del anillo de pirazol. Finalmente, sobre 160 ppm, se ubica el pico de C=O.



En los espectros de ESI-MS se observa el pico (M+H)⁺ con una abundancia relativa del 100%, dándose total concordancia entre los perfiles isotópicos teóricos y experimentales.

En los espectros de IR, sobre 1780 cm⁻¹ se distingue la banda características del grupo C=O

Como ilustración de los rasgos espectroscópicos comentados, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (¹H-RMN; ¹³C-RMN; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **7f**.

¹H-RMN δ (DMF-d₇, 110 °C, 400 MHz):

2.52 (s, 3H)

5.27 (s, 2H)

6.96 (s, 1H)

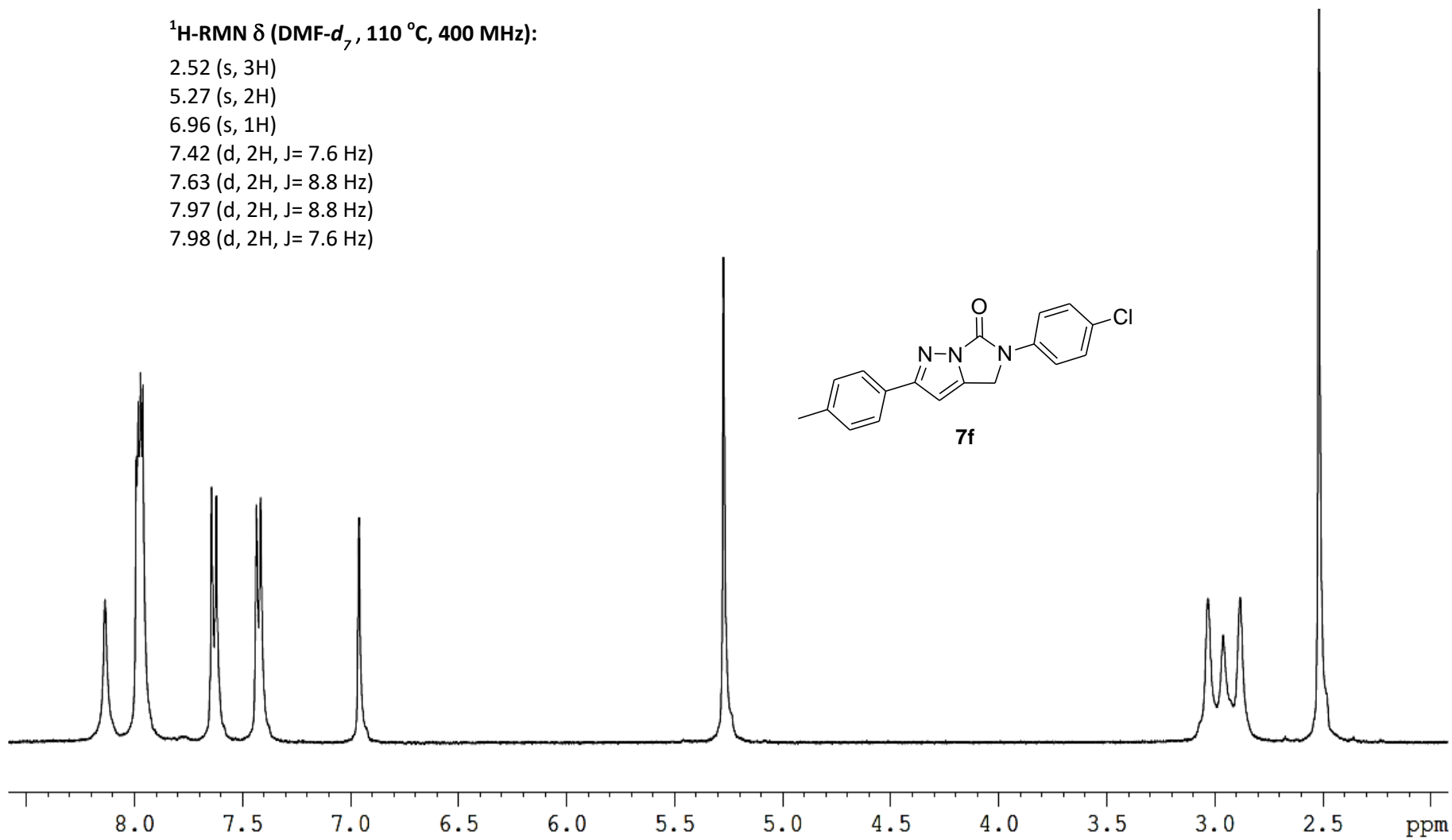
7.42 (d, 2H, J= 7.6 Hz)

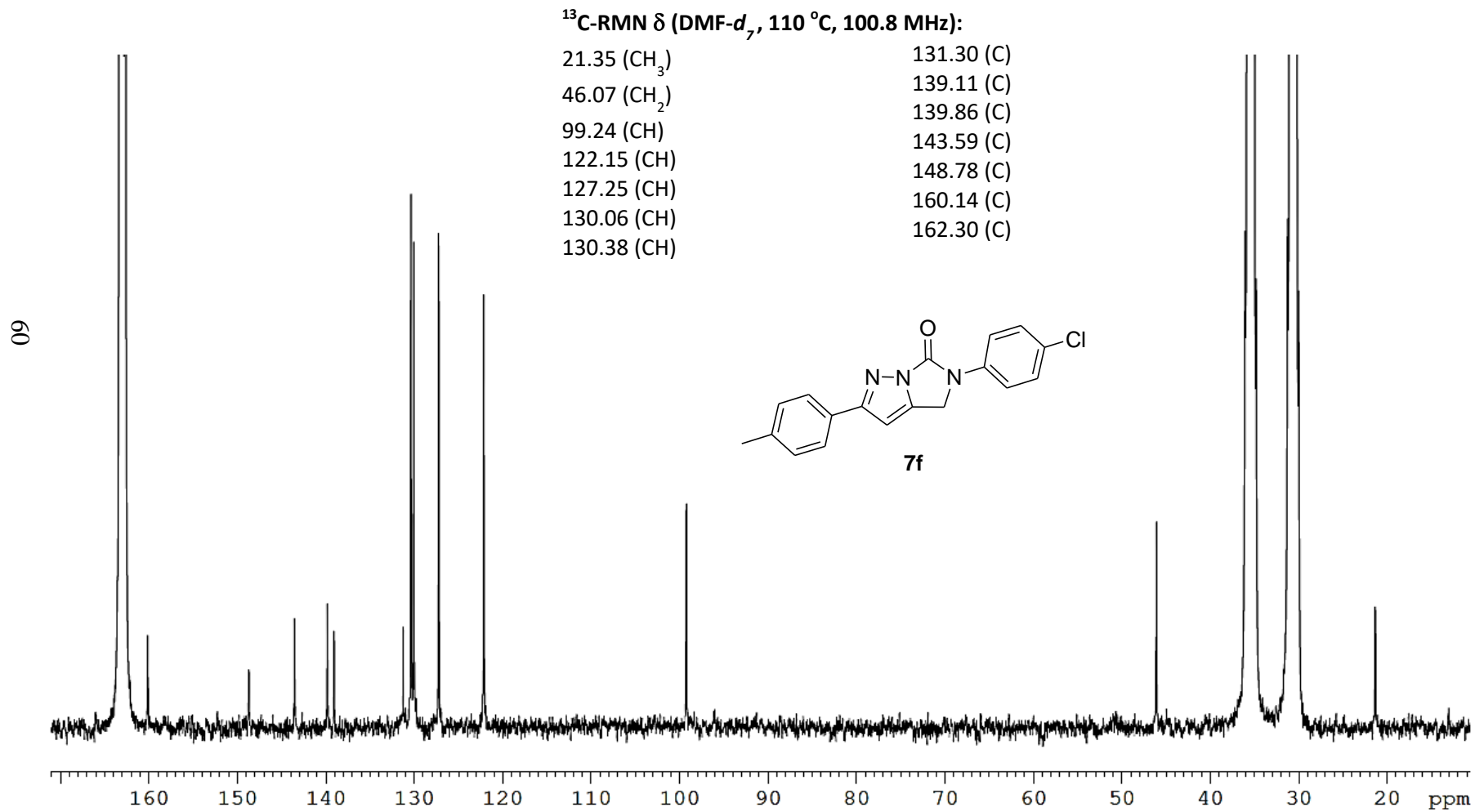
7.63 (d, 2H, J= 8.8 Hz)

7.97 (d, 2H, J= 8.8 Hz)

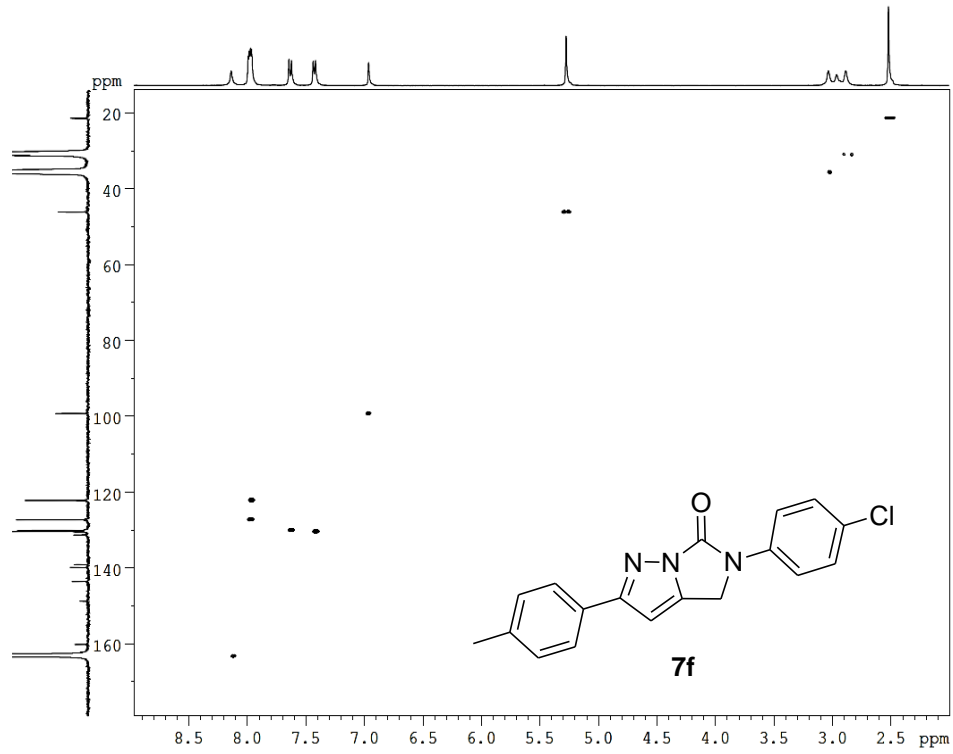
7.98 (d, 2H, J= 7.6 Hz)

59

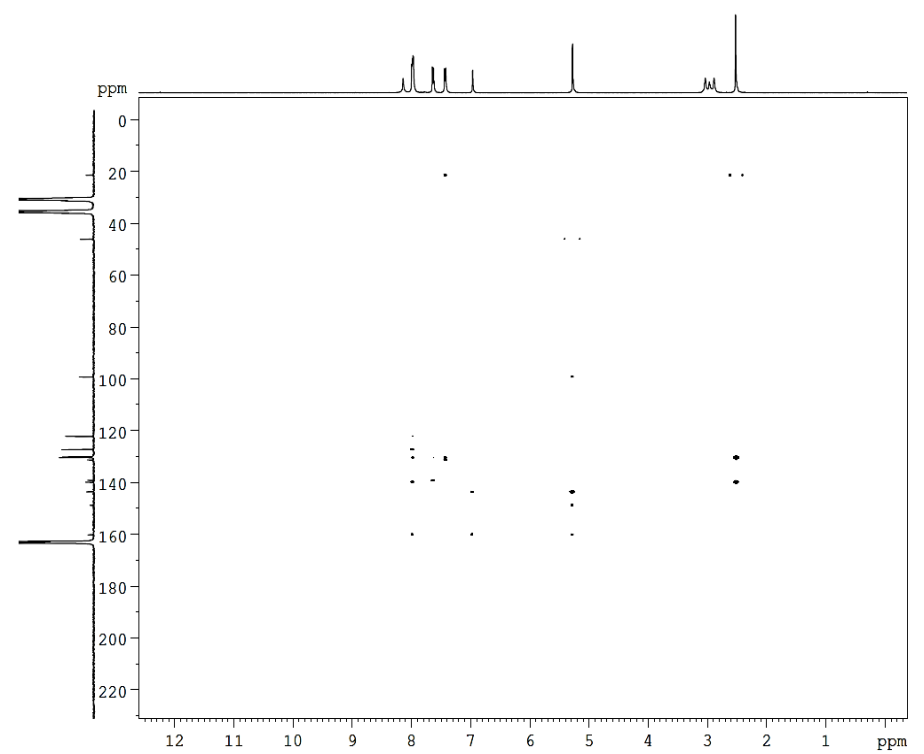




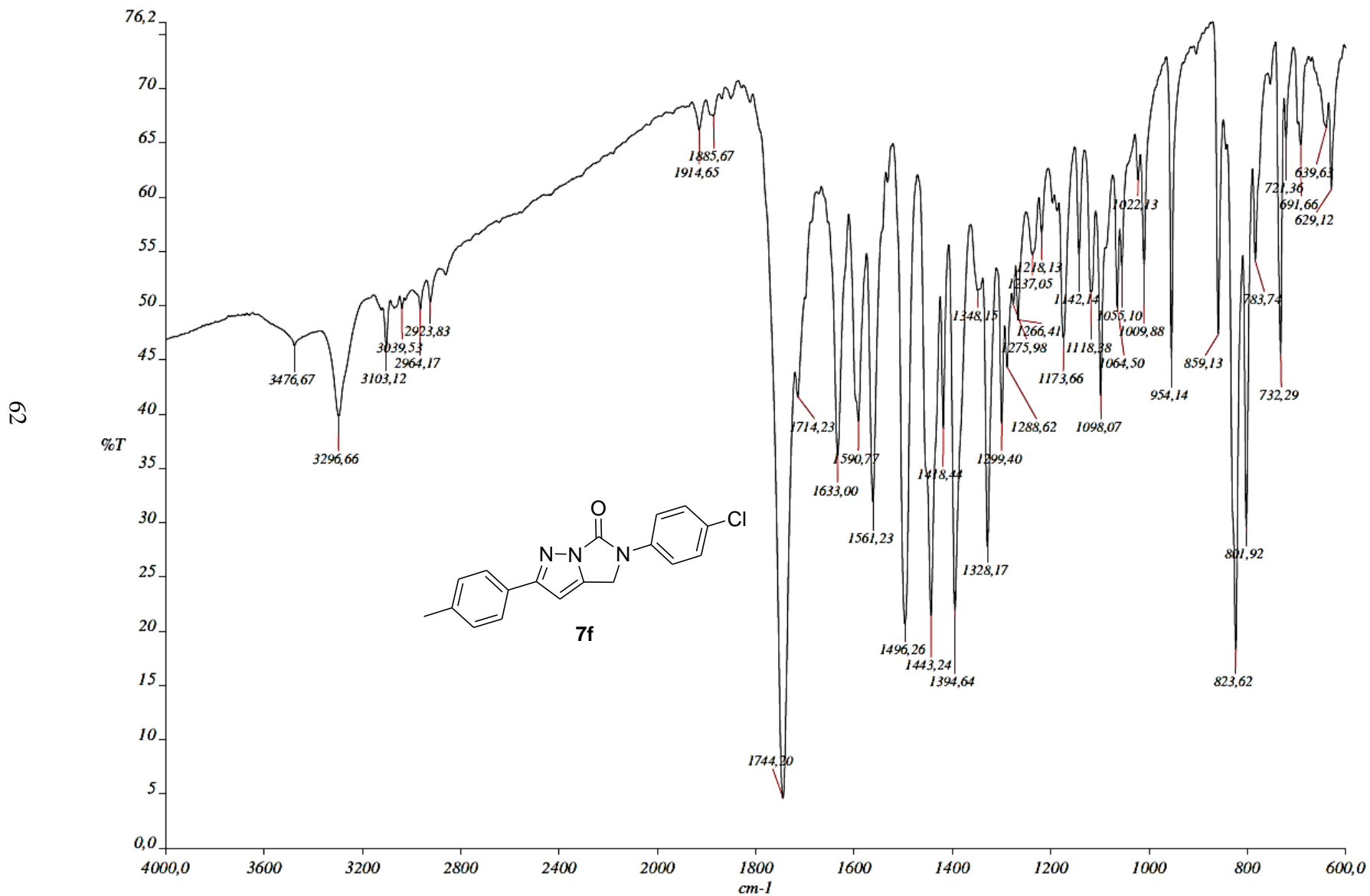
HMQC:



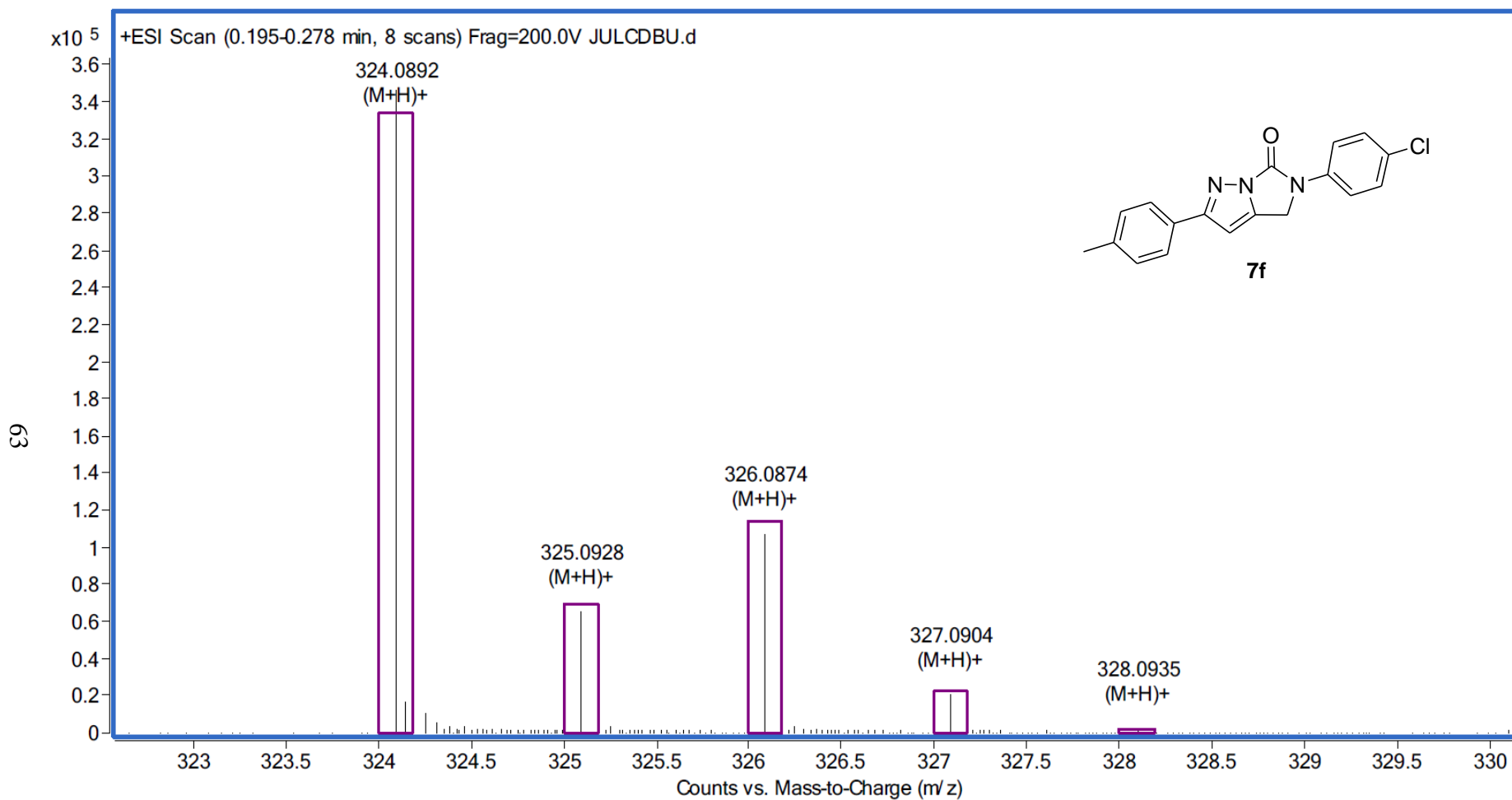
HMBC:



IR:

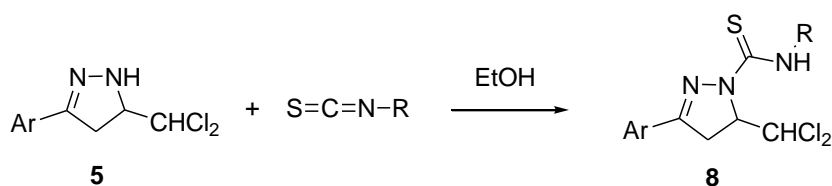


Masas:



SÍNTESIS DE (*Z*)-2-ARIL-6-ARIL(BENCIL)IMINO-4,6-DIHIIDROPIRAZOLO [1,5-*c*]TIAZOLES.

Tras constatar la viabilidad de los intermedios **6** en la síntesis de las imidazo[1,5-*b*]pirazolonas **7**, pasamos a explorar la posibilidad de preparación de los tioderivados **8** por tratamiento de las diclorometilpirazolinas **5** con isotiocianatos en vez de isocianatos. Estas reacciones (Esquema 2.34) proporcionaron los tioderivados esperados, aunque con rendimientos moderados (Tabla 2.3).

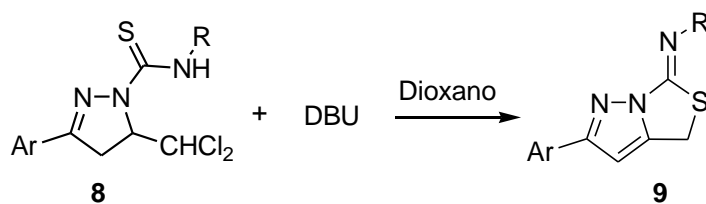


Esquema 2.34. Síntesis de carbotioamidas **8**.

Clave	Ar	R	Rdto. (%) EtOH
8a	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	63
8b	4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ -CH ₂	42
8c	4-Br-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	51
8d	4-F-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	65
8e	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	52
8f	4-OMe-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	61
8g	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	62

Tabla 2.3. Intermedios **8** y rendimientos obtenidos.

A continuación ensayamos reacciones de los compuestos **8** con DBU. Éstas dieron lugar a productos mayoritarios que fueron aislados e inequívocamente caracterizados como nuevos (*Z*)-2-*aril*-6-*aril*(bencil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-*c*]tiazoles **9** (Esquema 2.35). Como en el caso de los compuestos los compuestos **7**, la síntesis de los productos **9** también se encontró factible aplicando un protocolo one-pot (Tabla 2.4). Asimismo, hemos de destacar que, en general y como señalamos anteriormente, los productos **9** presentan un modo de fusión escasamente conocido que no cuenta con buenos métodos de formación.



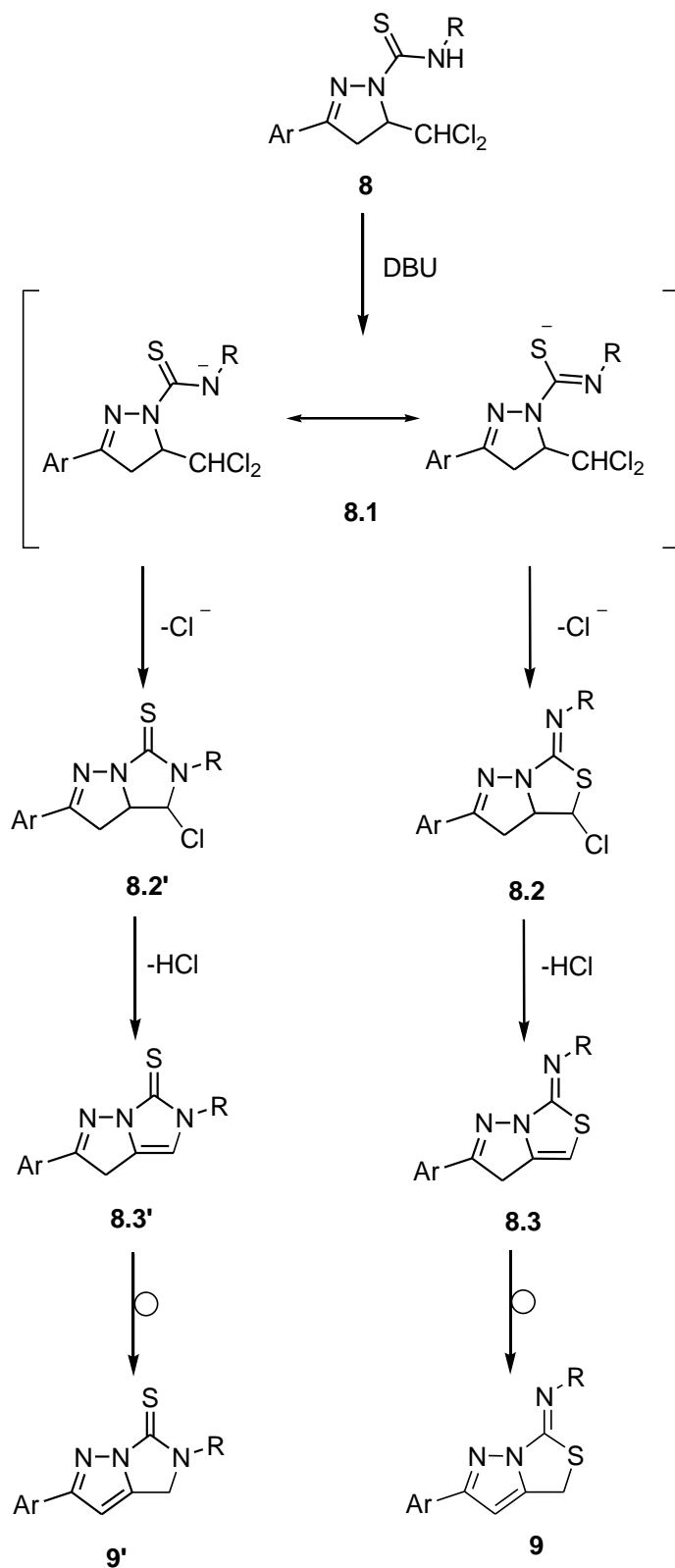
Esquema 2.35. Síntesis de pirazolo[1,5-*c*]tiazoles **9**.

Clave	Ar	R	Rdto. (%) ^a
9a	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	53 (50) ^b
9b	4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ -CH ₂	50 (75) ^b
9c	4-Br-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	60
9d	4-F-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	51
9e	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	50
9f	4-OMe-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	41
9g	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	42

^a One-pot
^b Desde comp. **8**

Tabla 2.4. Pirazolotiazoles **9** preparados y rendimientos obtenidos.

Respecto al modo de formación de los productos **9**, en principio cabe proponer una ruta paralela a la de los compuestos **7**, pero con la salvedad de que en este caso el nucleófilo atacante es azufre en vez de nitrógeno, no dándose la generación de los isómeros **9'** por dos razones obvias: por una parte la elevada nucleofilia de ion sulfuro, y por otra que la ciclación por el átomo de azufre implica preservar un doble enlace carbono-nitrógeno (C=N) más estable que el alternativo C=S.



Esquema 2.36. Formación de los productos **9**.

Las estructuras de los compuestos **9** fueron determinadas por métodos espectroscópicos y ratificadas por cristalografía de rayos-X de **9d**. (Figura 2.18)

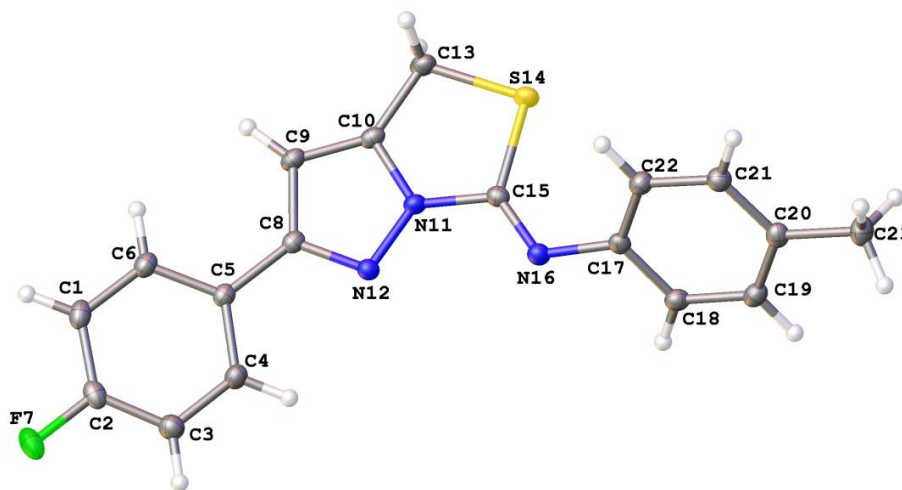


Figura 2.18. Estructura molecular de 9d.

2.2.3. 3-Aril-N-aryl(alquil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotioamidas 8.

Compuestos preparados.

A continuación se muestran los nombres y las estructuras de los compuestos **8a-g** preparados (Figura 2.19).

5-Diclorometil-N-fenil-4,5-dihidro-3-p-tolilpirazol-1-carbotioamida (**8a**)

N-Bencil-3-(4-bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotioamida (**8b**)

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-N-p-tolilpirazol-1-carbotioamida (**8c**)

5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-N-p-tolilpirazol-1-carbotioamida (**8d**)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N,3-dip-tolilpirazol-1-carbotioamida (**8e**)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metoxifenil)-N-p-tolilpirazol-1-carbotioamida (**8f**)

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-N-p-tolilpirazol-1-carbotioamida (**8g**)

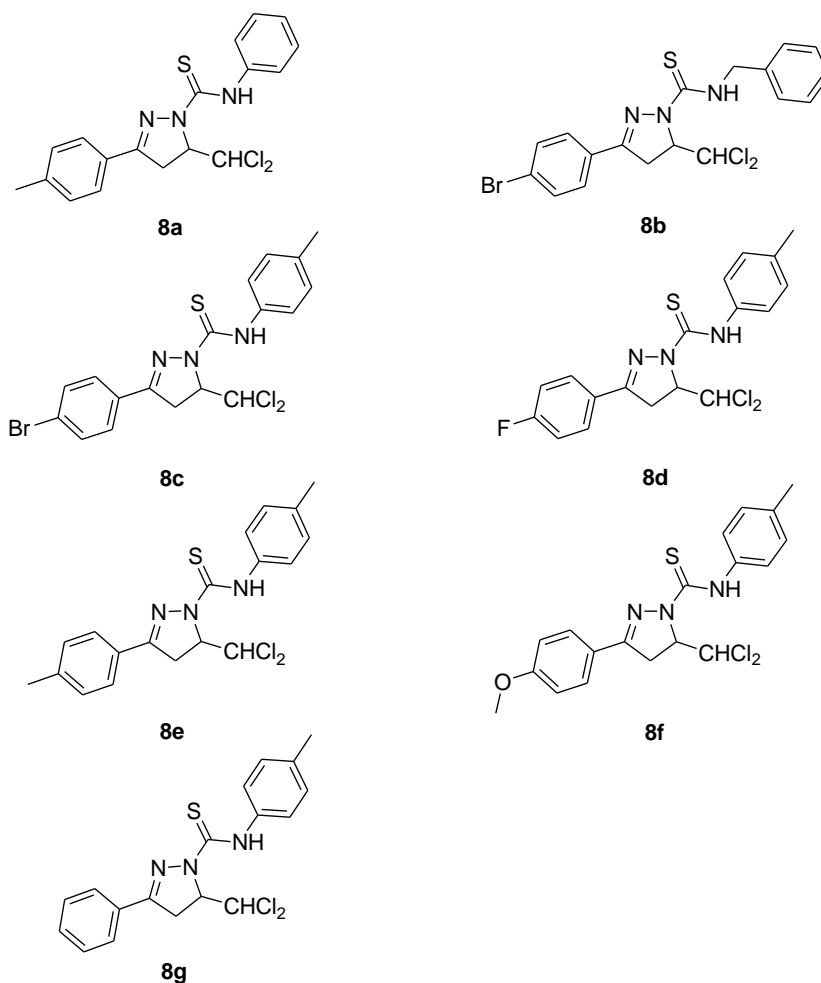
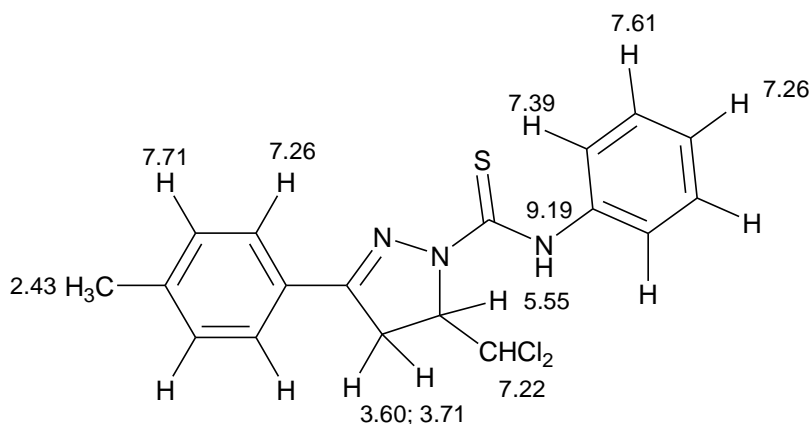


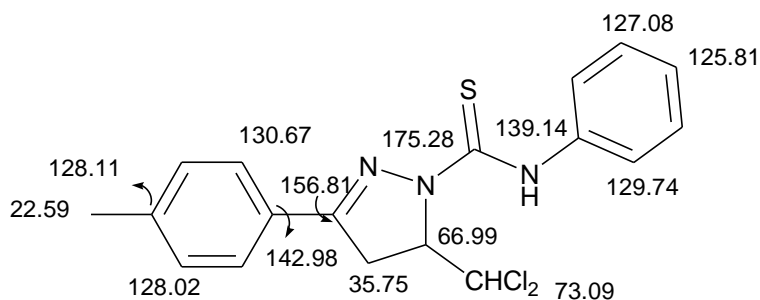
Figura 2.19. 3-Aril-N-aril(alquil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotioamidas **8** preparadas.

Propiedades espectroscópicas.

Los espectros ¹H-RMN de estos compuestos se caracterizan por la presencia de dos dobletes de dobletes, sobre 3.6 y 3.7 ppm, correspondientes a los dos protones diastereotópicos del anillo de pirazolina, con constantes acoplamiento geminal del orden de J= 18.6 Hz, y vecinal de J= 10.6 Hz y J= 5.1 Hz. Alrededor de 5.5 ppm se encuentra el protón del anillo pirazolínico en forma de doblete de dobletes de dobletes y constantes de acoplamiento de J= 10.6 Hz, J= 5.1 Hz y J= 2.6 Hz. Los protones del grupo diclorometilo resuenan como dobletes sobre 7 ppm y J= 2.6 Hz. Además de estas señales, se encuentran las de los protones arílicos, con multiplicidad y desplazamiento químico acordes su patrón de sustitución. Por último, el pico del protón NH se observa como singlete sobre 9 ppm.



En los espectros RMN de carbono-13 se aprecian los picos característicos del anillo de pirazolina, sobre 35 ppm para CH₂ y alrededor de 66 ppm para CH. Algo más desapantallado, alrededor de 73 ppm, se encuentra el pico del grupo CHCl₂. Entre 116-140 ppm aparecen las señales asignadas a los carbonos aromáticos. Sobre 160 ppm se encuentra una señal perteneciente al carbono C=N, y algo más desapantallado, cerca de 175 ppm, se localiza el pico correspondiente al grupo C=S.



En los espectros de ESI-MS se observa el pico (M+H)⁺ con una abundancia del 100%, dándose gran concordancia entre los perfiles isotópicos teóricos y experimentales.

En los espectros de IR se observan las bandas características de C=S sobre 1520 cm⁻¹. Además, en la zona de 3320 cm⁻¹ se distingue la banda ancha característica de la vibración del enlace NH.

Como ilustración de las características espectroscópicas comentadas, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (¹H-RMN; ¹³C-RMN; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **8a**.

$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3 , 25 °C, 300 MHz)

2.43 (s, 3H)

3.60 (dd, 1H, $J = 10.6$ Hz, $J = 18.6$ Hz)

3.70 (dd, 1H, $J = 5.0$ Hz, $J = 18.6$ Hz)

5.55 (ddd, 1H, $J = 2.6$ Hz, $J = 5.0$ Hz, $J = 10.6$ Hz)

7.22 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz)

7.25 (m, 1H)

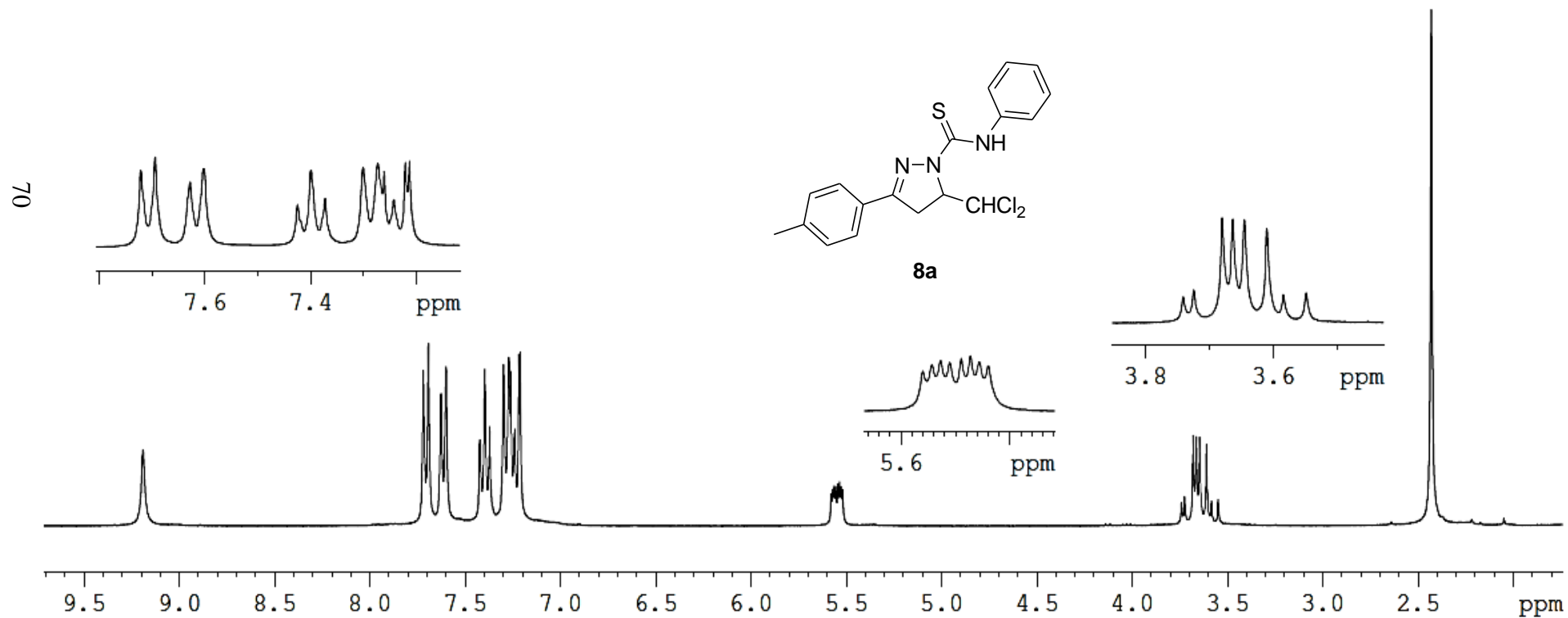
7.28 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz)

7.34 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz)

7.61 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz)

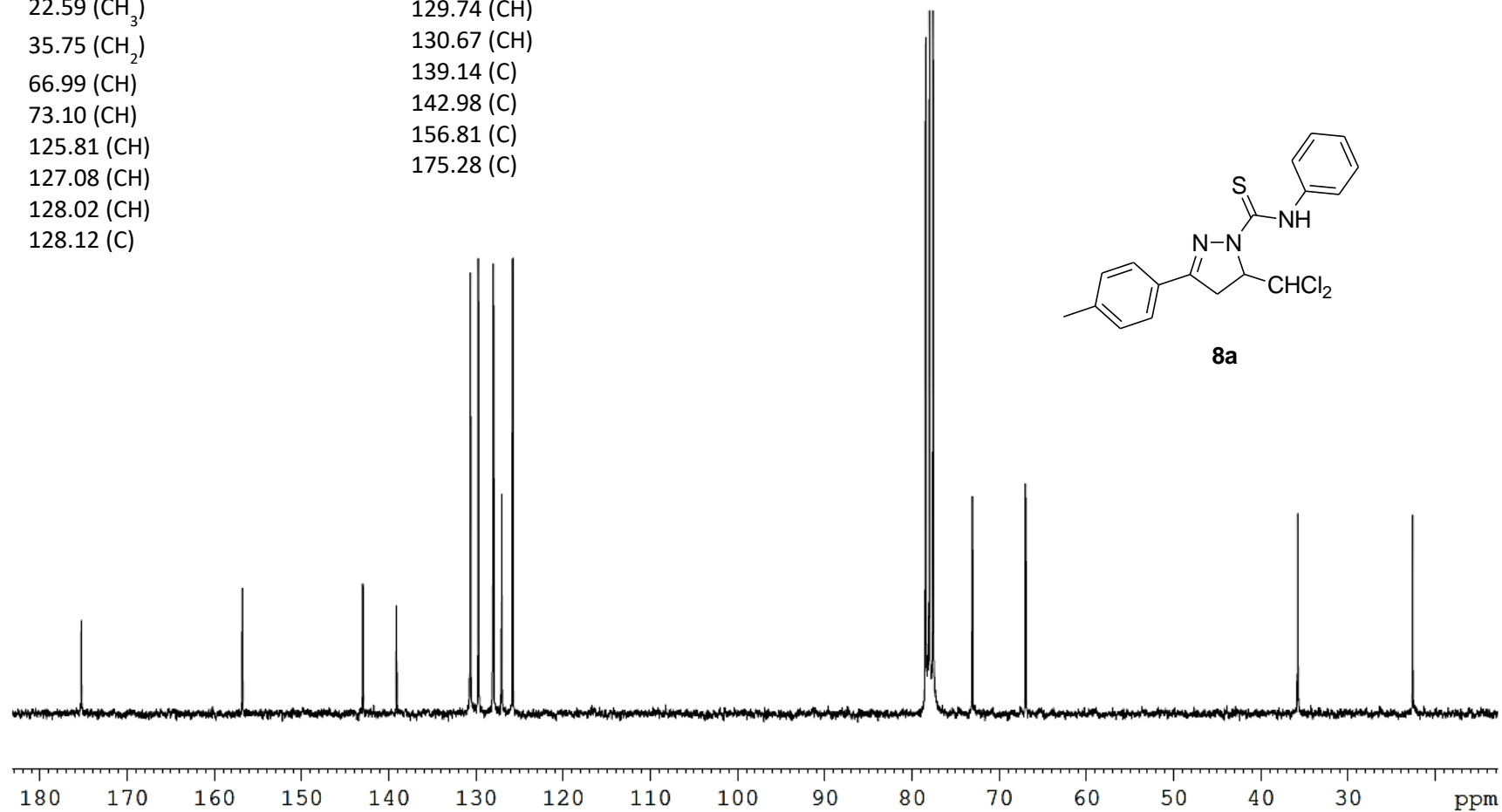
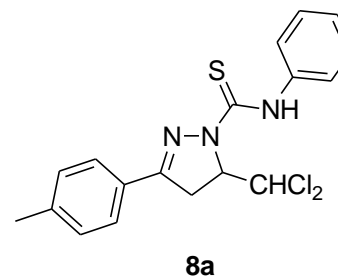
7.70 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz)

9.19 (s, 1H)

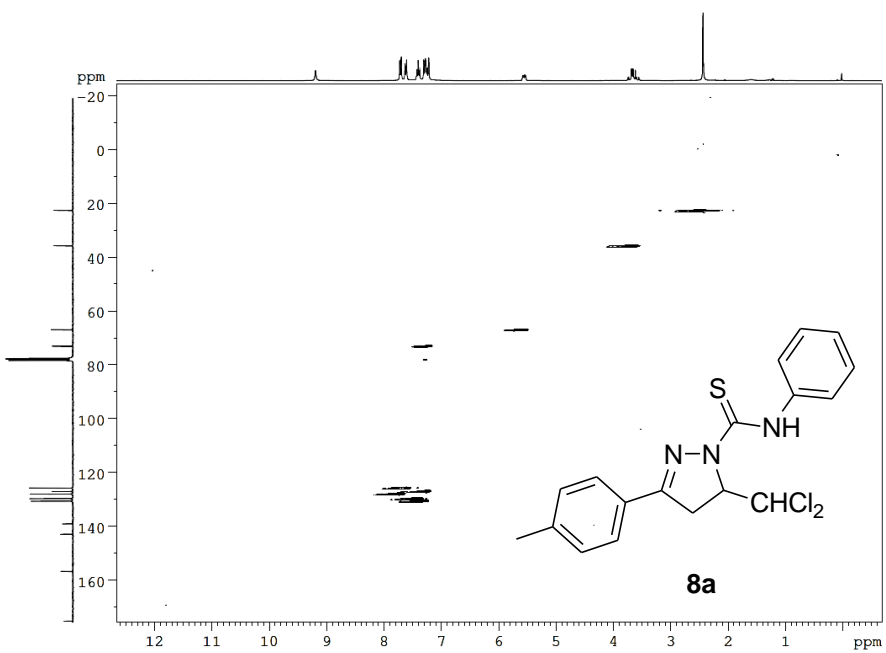


¹³C NMR δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz)

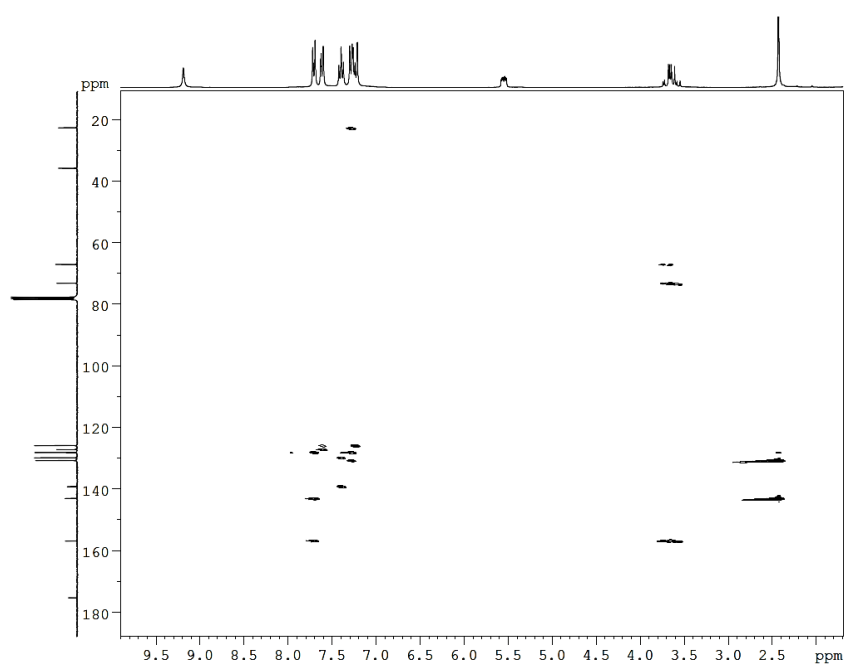
22.59 (CH ₃)	129.74 (CH)
35.75 (CH ₂)	130.67 (CH)
66.99 (CH)	139.14 (C)
73.10 (CH)	142.98 (C)
125.81 (CH)	156.81 (C)
127.08 (CH)	175.28 (C)
128.02 (CH)	
128.12 (C)	

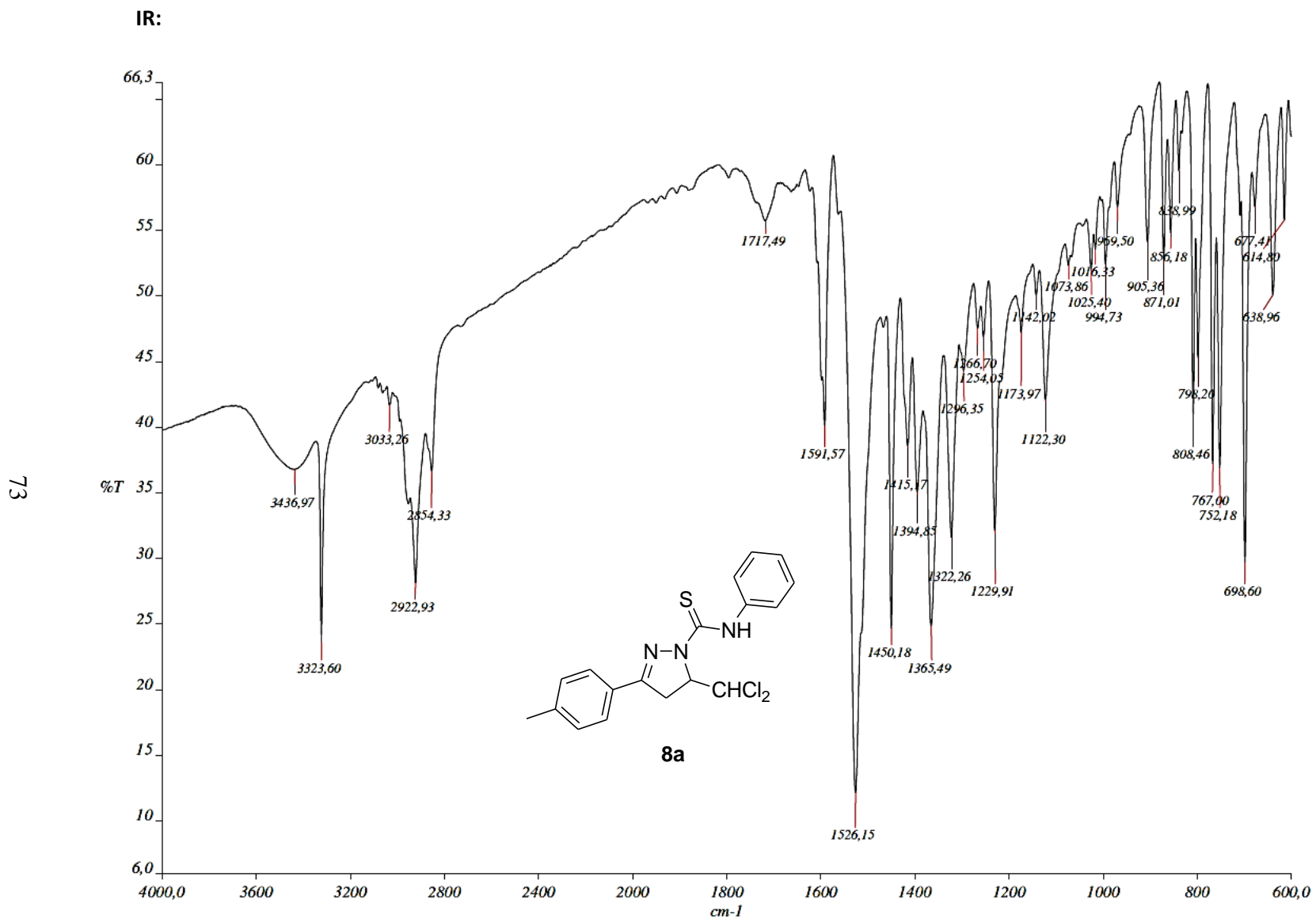


HMQC:

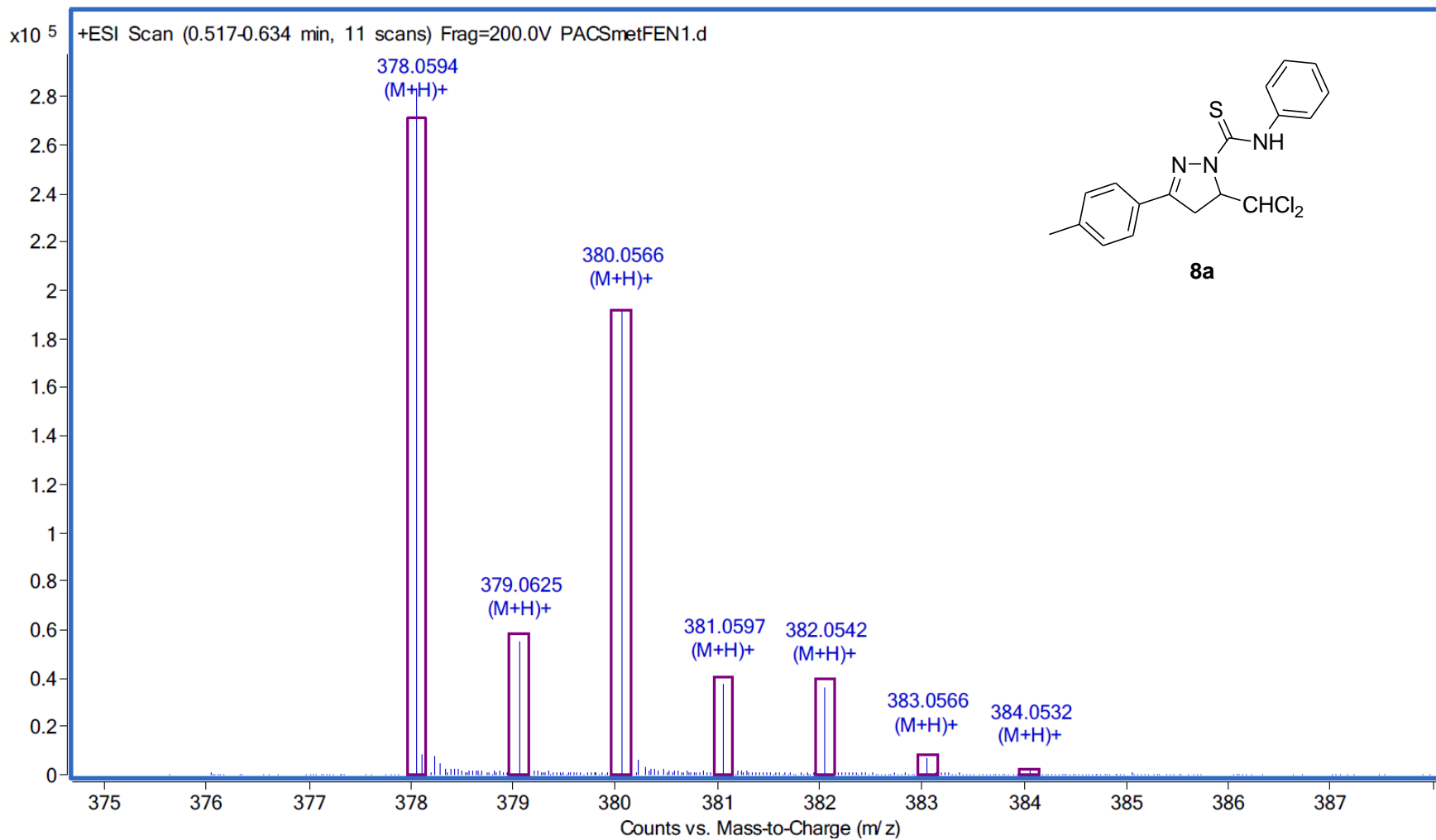


HMBC:





Masas:



74

2.2.4. (Z)-2-Aril-6-aril(bencil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazoles 9.

Compuestos preparados.

A continuación, se muestran los nombres y las estructuras de los compuestos **9a-g** preparados (Figura 2.20).

(Z)-2-(p-Tolil)-6-fenilimino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9a)

(Z)-2-(4-Bromofenil)-6-bencilimino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9b)

(Z)-2-(4-Bromofenil)-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9c)

(Z)-2-(4-Fluorofenil)-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9d)

(Z)-2-(p-Tolil)-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9e)

(Z)-2-(4-Metoxifenil)-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9f)

(Z)-2-Fenil-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9g)

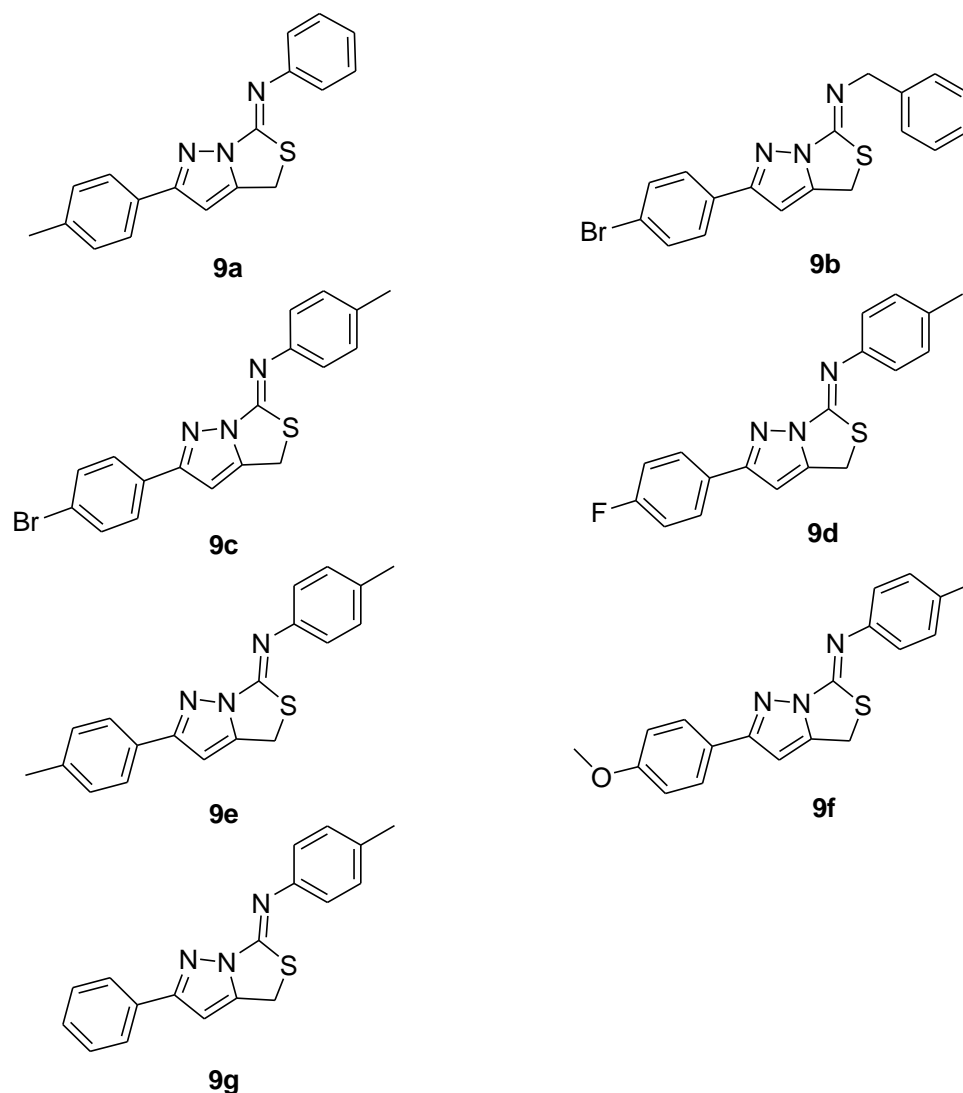
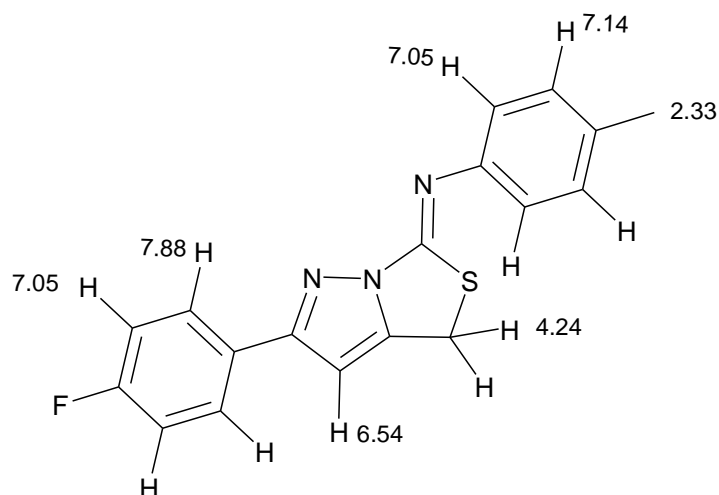


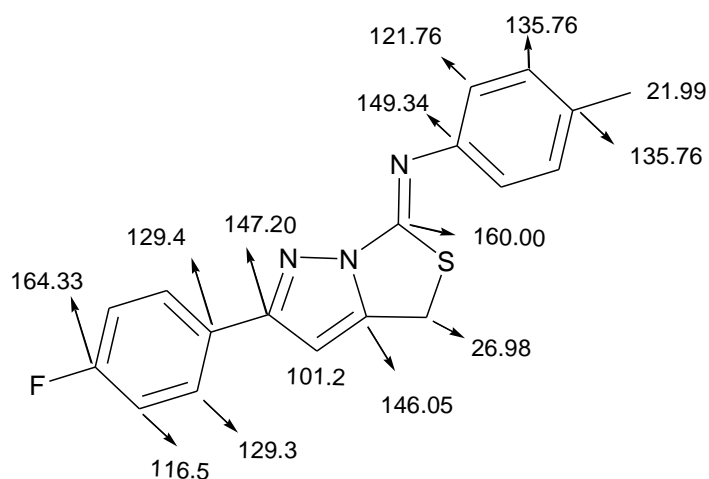
Figura 2.20. (Z)-2-Aril-6-arilimino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazoles **9** preparados.

Propiedades espectroscópicas.

Los espectros $^1\text{H-RMN}$ de esta familia de compuestos se caracterizan por la existencia de un singlete, sobre 4 ppm, correspondiente a los dos protones del anillo de tiazol, y sobre 6.5 ppm por un singlete debido al protón del anillo de pirazol. Más desapantallados, alrededor de 7-8 ppm, resuenan los protones de los anillos aromáticos con multiplicidades acordes con los patrones de sustitución de cada anillo.



Los espectros ^{13}C -RMN muestran como señales típicas las correspondientes al grupo CH_2 del anillo de tiazol, sobre 26 ppm, y cerca 101 ppm las del carbono CH aromático del anillo de pirazol. Las señales características de los anillos arilo, dependientes de sus patrones de sustitución, se localizan a mayores desplazamientos químicos, entre 120 y 130 ppm. Respecto a los carbonos cuaternarios, sobre 146 ppm se encuentran los del anillo de pirazol; algo más desapantallados, alrededor de 147 ppm, aparecen los picos de carbono $\text{C}=\text{N}$, y sobre 160 ppm se encuentran los del carbono $\text{C}=\text{N}$ del anillo de tiazol.



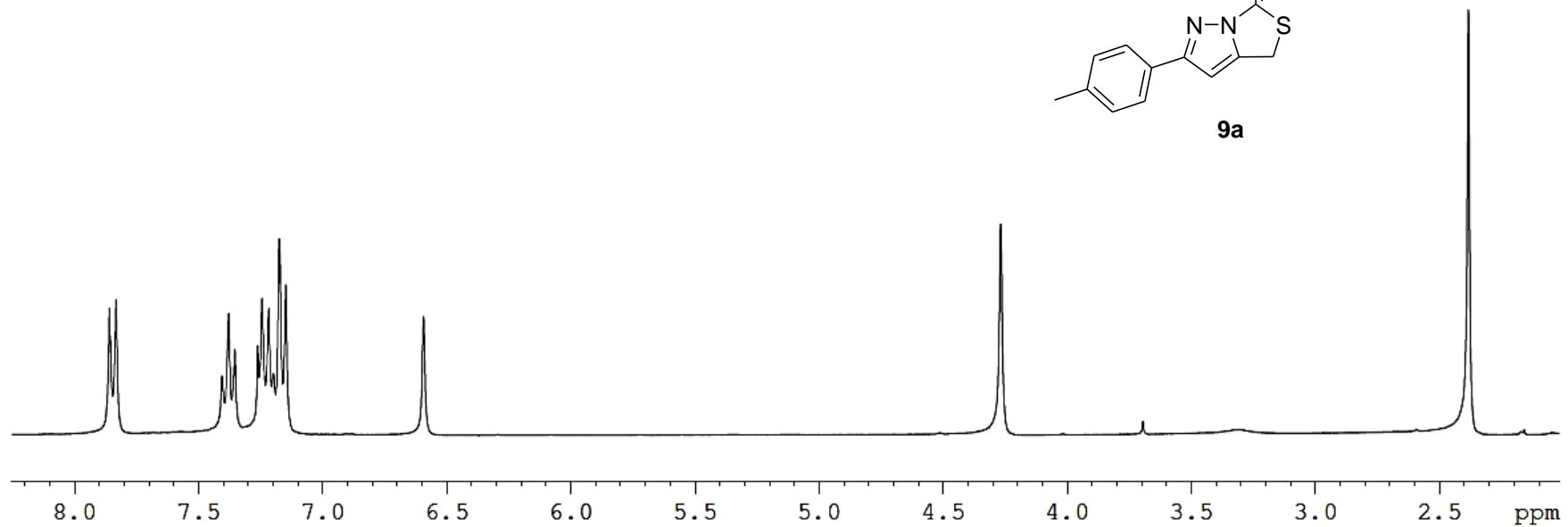
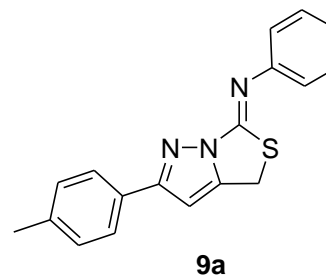
En los espectros de ESI-MS se observa el pico $(\text{M}+\text{H})^+$ con abundancia del 100%, dándose gran concordancia entre los perfiles isotópicos teóricos y experimentales.

En los espectros IR, sobre 1630 cm^{-1} , se observan las bandas características del grupo $\text{C}=\text{N}$.

Como ilustración de los aspectos espectroscópicos comentados, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN; ^{13}C -RMN; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **9a**.

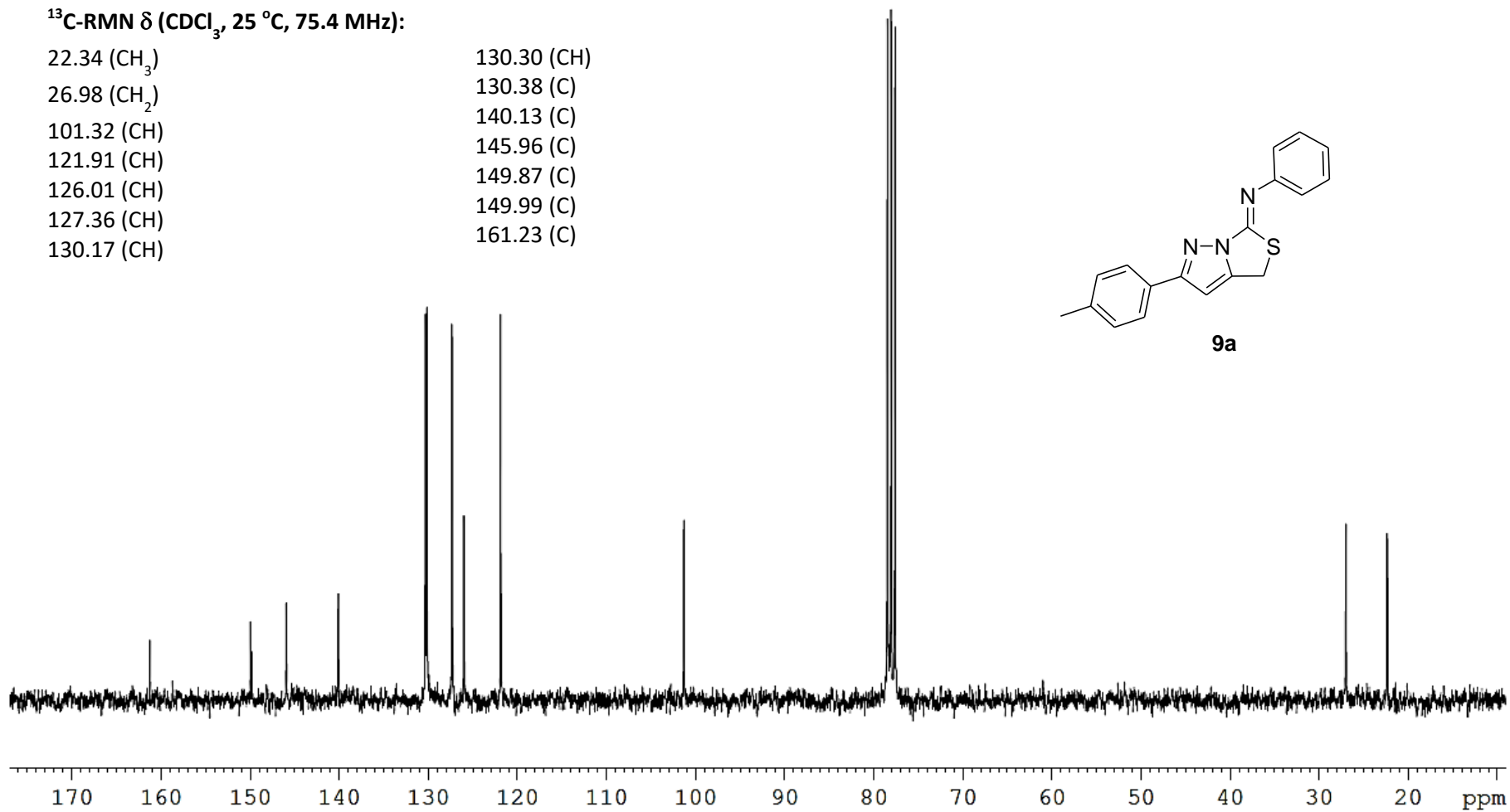
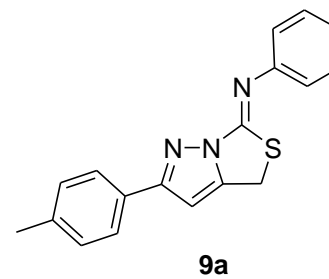
$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3 , 25 °C, 300 MHz):

- 2.38 (s, 3H)
- 4.27 (s, 2H)
- 6.59 (s, 1H)
- 7.14 (m, 3H)
- 7.24 (d, 2H, $J=8.1$ Hz)
- 7.38 (t, 2H, $J=8.1$ Hz)
- 7.84 (d, 2H, $J=8.1$ Hz)

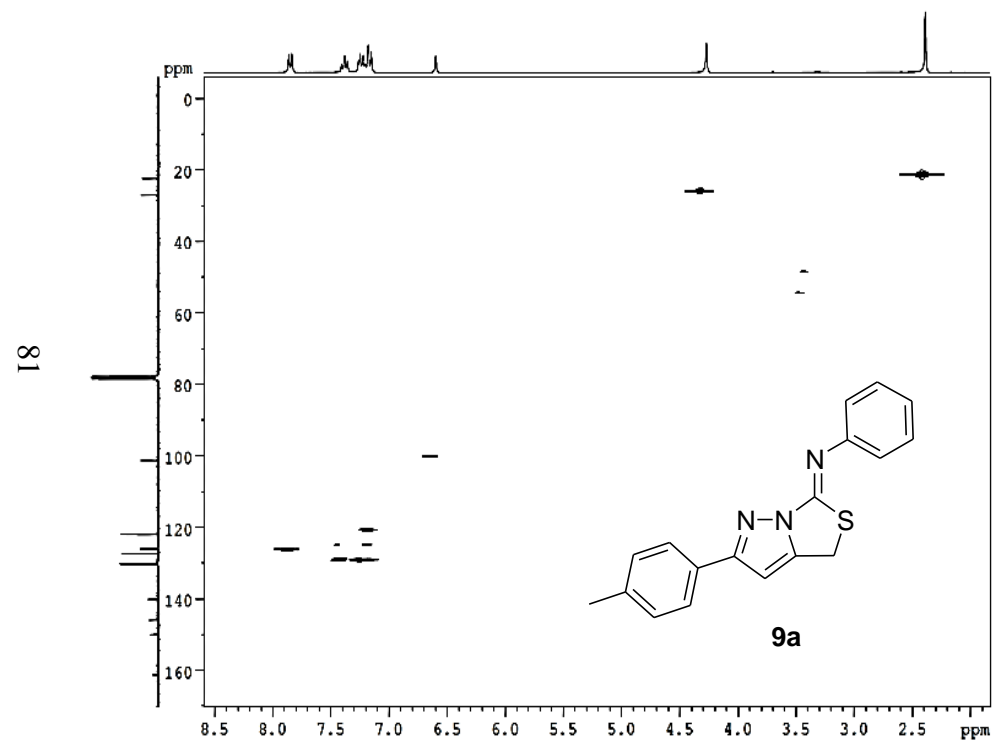


^{13}C -RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 75.4 MHz):

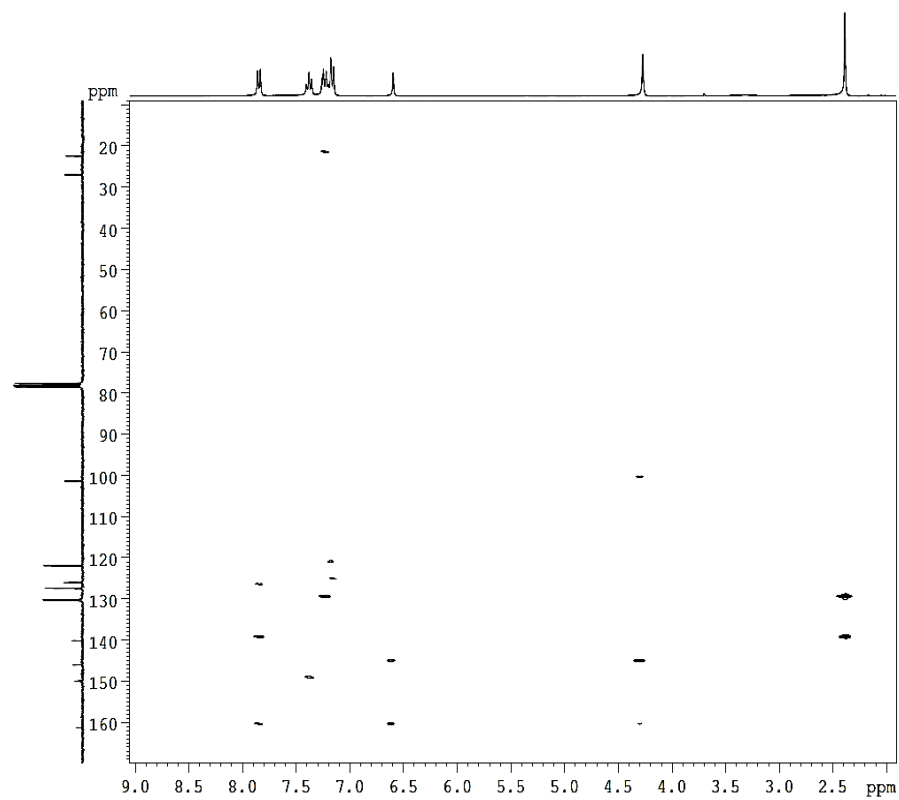
22.34 (CH_3)	130.30 (CH)
26.98 (CH_2)	130.38 (C)
101.32 (CH)	140.13 (C)
121.91 (CH)	145.96 (C)
126.01 (CH)	149.87 (C)
127.36 (CH)	149.99 (C)
130.17 (CH)	161.23 (C)



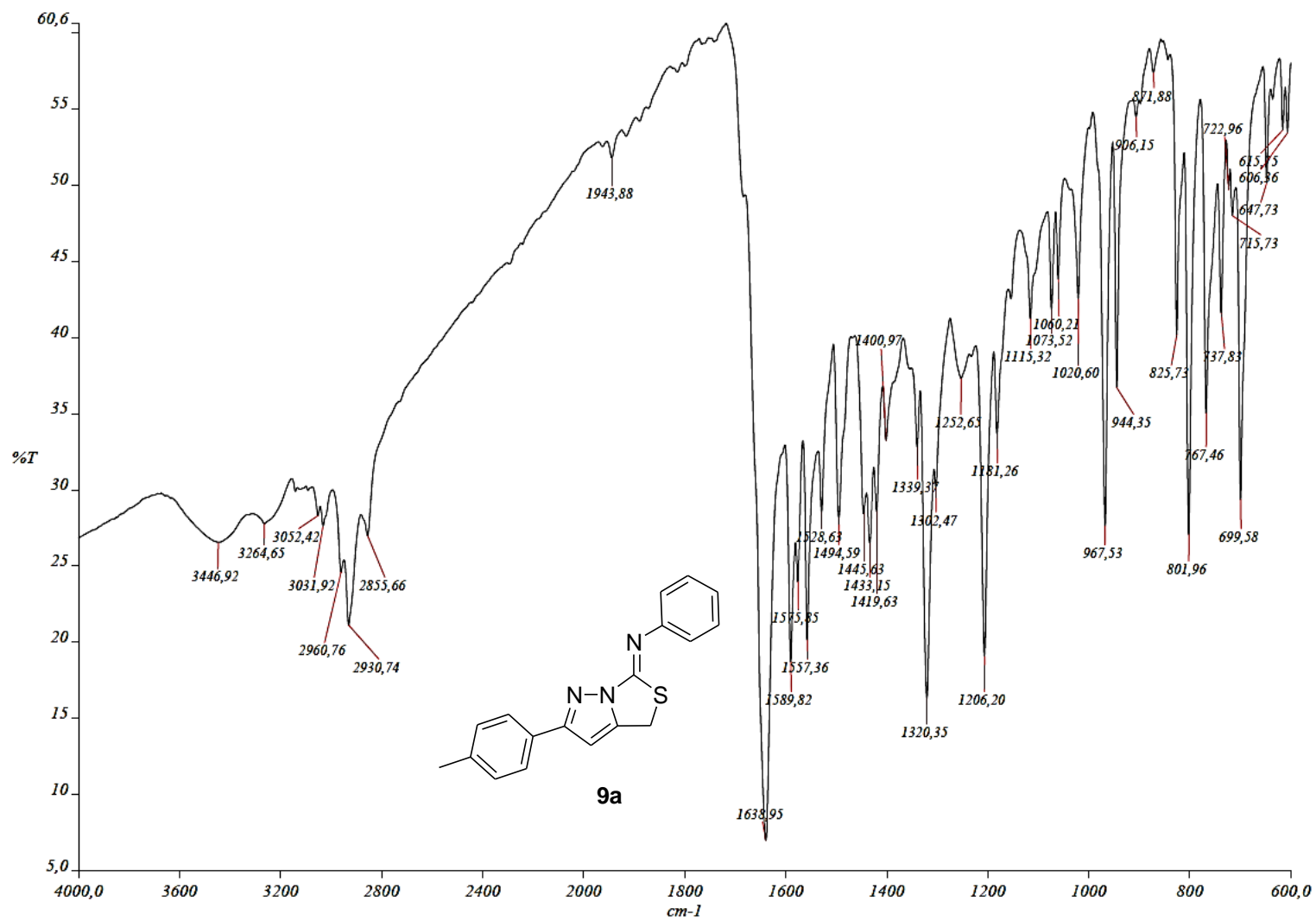
HMQC:

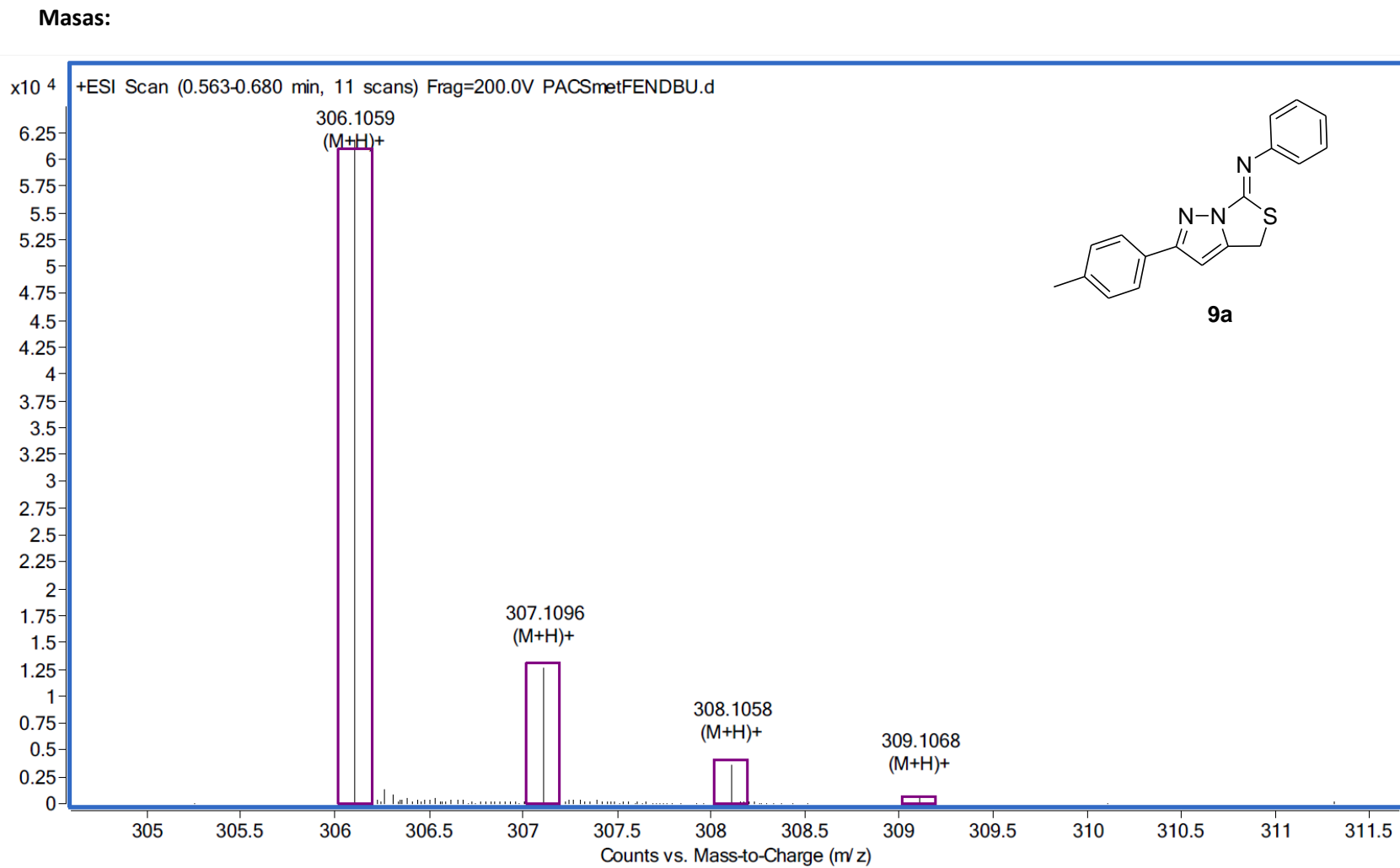


HMBC:



IR:





2.2.5. Cristalografía de rayos-X de *N*-(4-clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-*p*-tolilpirazol-1-carboxamida (**6f**).

La estructura molecular de los compuestos **6** ha sido corroborada mediante difracción de rayos-X. Los cristales de **6f** se obtuvieron mediante evaporación lenta del disolvente de una disolución en cloroformo. En la Figura 2.21 se representa la estructura determinada junto con el sistema de numeración cristalográfico empleado.

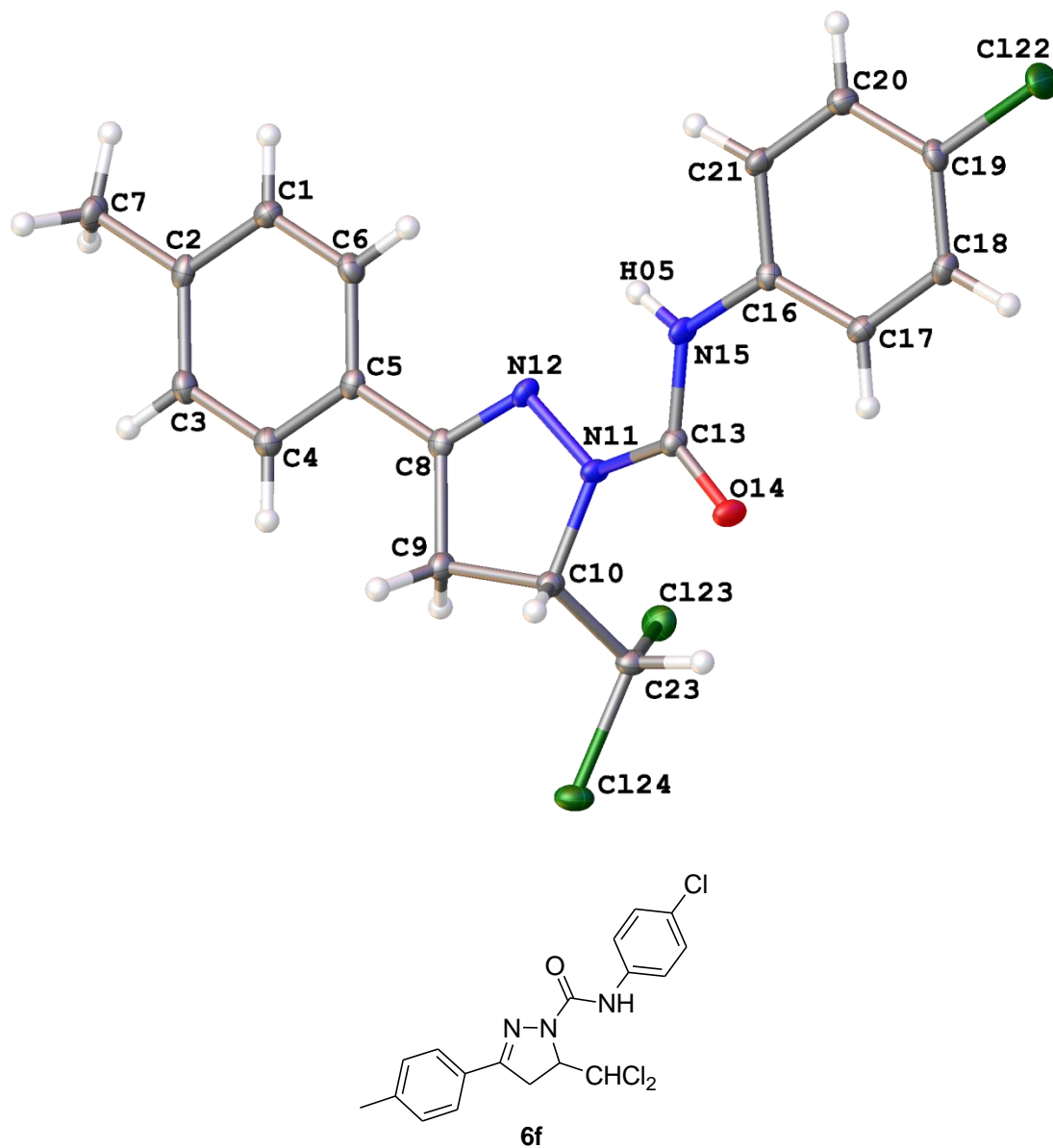


Figura 2.21. Estructura molecular de *N*-(4-clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-*p*-tolilpirazol-1-carboxamida (**6f**).

TABLA ... Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] seleccionados

C(5)-C(8)	1.469 (2)	C(5)-C(8)-N(12)	121.60 (13)
N(15)-C(16)	1.4105(18)	C(23)-Cl(23)-Cl(24)	110.27(8)
N(11)-N(12)	1.3980 (17)	N(11)-C(13)-O(14)	120.03(14)
C(1)-C(6)	1.385 (2)	N(15)-C(13)-O(14)	125.45(14)
C(13)-N(15)	1.3627(19)	C(8)-N(12)-N(11)	107.93(12)
C(8)-N(12)	1.2909 (19)	C(9)-C(8)-N(12)	114.19(13)
C(13)-O(14)	1.2301 (18)	C(9)-C(10)-N(11)	101.97(11)
		C(20)-C(19)-Cl(22)	118.94 (12)
		C(10)-C(23)-Cl(23)	112.13(11)

Tabla 2.5. Distancias de enlace y ángulos seleccionados

En la Figura 2.22 se muestra el empaquetamiento cristalino del compuesto **6f**, donde puede observarse que las moléculas forman cadenas a través de enlaces de hidrógeno entre los átomos O(14A)-H(18B)-C(18B) a lo largo del eje b. En la Tabla 2.6 se muestran las distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno. La transformación de simetría utilizada para generar los átomos equivalentes ha sido la siguiente (1-x,-y+1,-z+1).

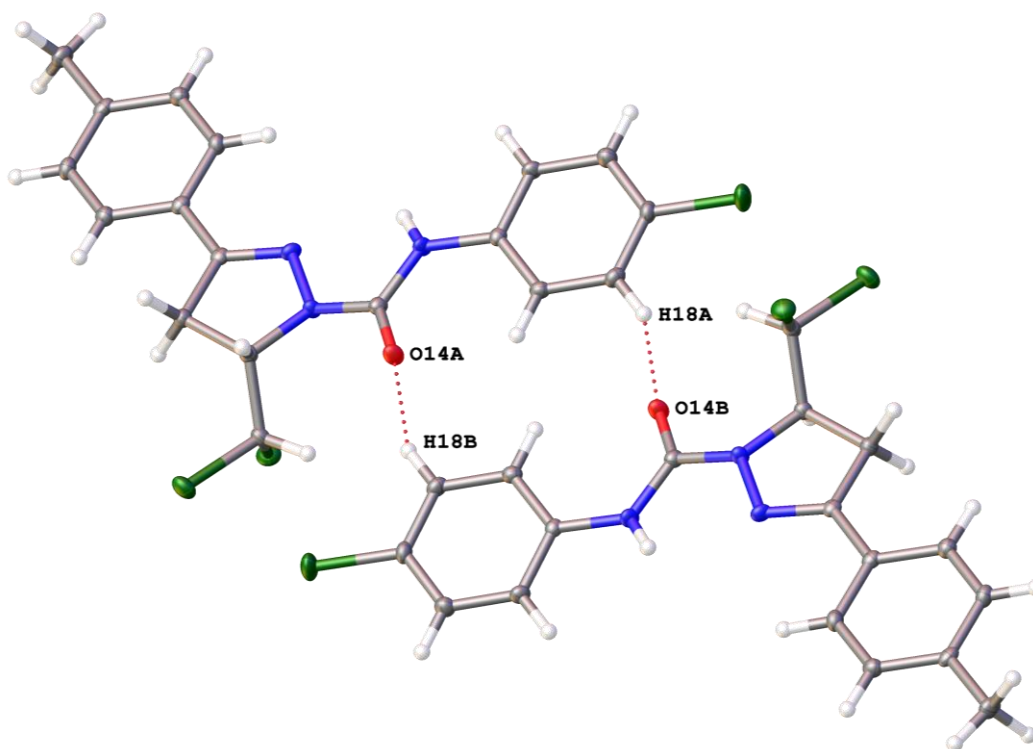


Figura 2.22. *Empaquetamiento cristalino de 6f.*

TABLA ... Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] seleccionados

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(18)-H(18)...O(14)#1	0.95	2.31	3.1840(19)	153.6

Tabla 2.6. Distancias de enlaces de hidrógeno.

2.2.6. Cristalografía de rayos-X de 5-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7h).

La estructura molecular de los compuestos **7** fue confirmada mediante difracción de rayos-X de **7h**. Los monocristales de este derivado se obtuvieron mediante enfriamiento de una disolución en DMF. La Figura 2.23 muestra la estructura y el sistema de numeración cristalográfico empleado.

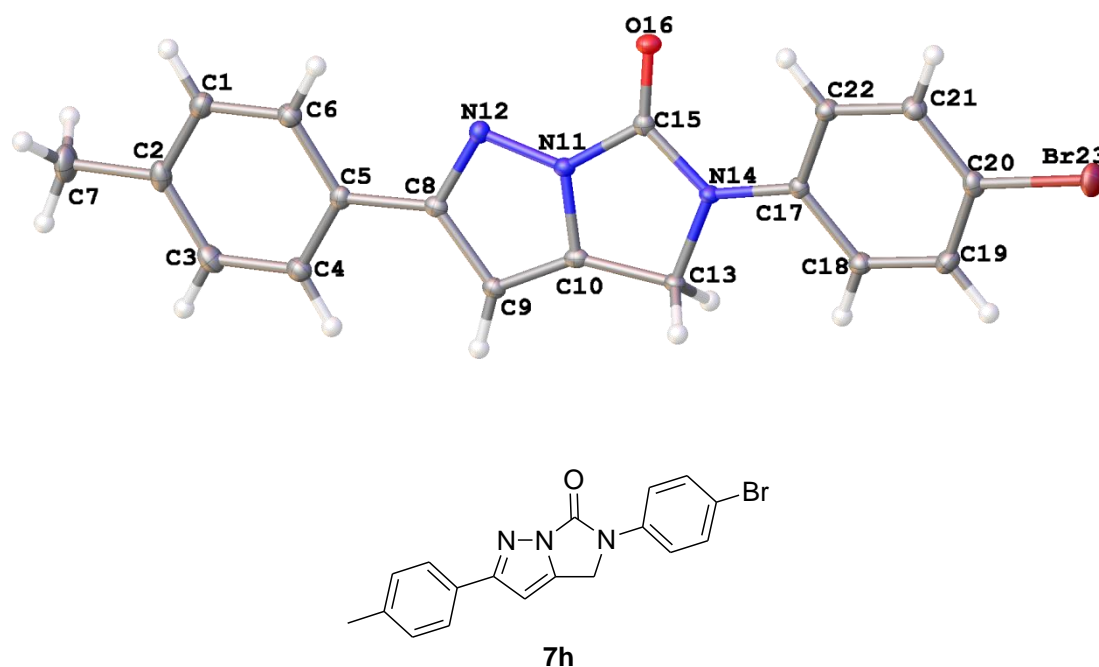


Figura 2.23. Estructura molecular de 5-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7h).

TABLA ... Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] seleccionados

C(1)-C(6)	1.385(2)	C(4)-C(5)-C(8)	120.73(13)
C(2)-C(7)	1.506(2)	N(12)-C(8)-C(5)	120.08(13)
C(5)-C(8)	1.468(2)	N(11)-C(10)-C(13)	107.19(12)
C(8)-N(12)	1.3480(18)	N(12)-N(11)-C(15)	131.02(12)
N(11)-N(12)	1.3527(17)	O(16)-C(15)-N(11)	125.22(13)
C(10)-N(11)	1.3522(18)	O(16)-C(15)-N(14)	130.45(13)
C(10)-C(13)	1.491(2)	N(14)-C(15)-N(11)	104.33(12)
C(8)-C(9)	1.433(2)	C(21)-C(20)-Br(23)	118.72(11)

C(15)-O(16)	1.2100(17)	C(15)-N(14)-C(17)	125.85(12)
N(14)-C(15)	1.3744(18)	C(15)-N(14)-C(13)	112.55(11)
N(14)-C(17)	1.4114(18)	C(9)-C(10)-C(13)	146.10(13)
C(20)-BR(23)	1.9001(15)	C(10)-N(11)-C(15)	114.18(12)

Tabla 2.7. Distancias y ángulos de enlace destacados.

2.2.7. Cristalografía de rayos-X de (Z)-2-(4-fluorofenil)-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9d).

La estructura molecular de los compuestos **9d** ha sido corroborada mediante difracción de rayos-X. Los cristales de **9d** se obtuvieron mediante cristalización en acetonitrilo. La Figura 2.24 muestra la estructura y el sistema de numeración cristalográfico empleado.

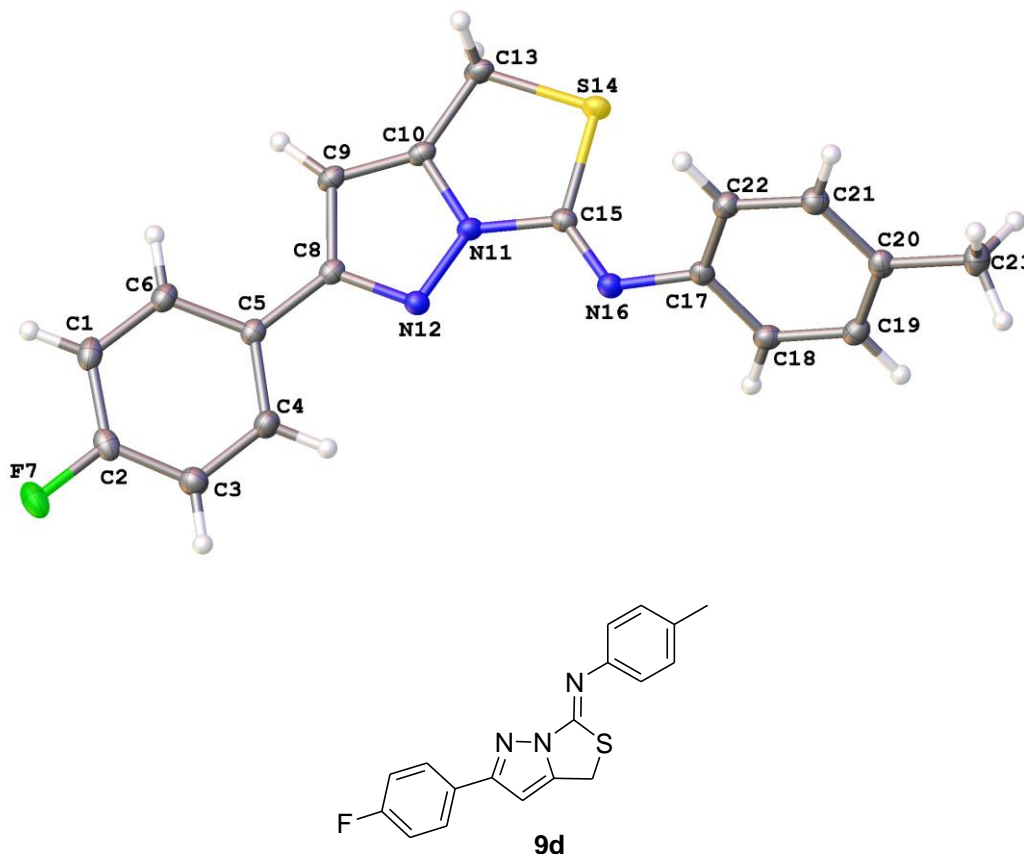


Figura 2.24. Estructura molecular de (Z)-2-(4-fluorofenil)-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (**9d**).

TABLA ... Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] seleccionados

N(11)-N(12)	1.3594(12)	N(12)-N(11)-C(10)	113.77(8)
N(11)-C(15)	1.4047(13)	C(10)-C(13)-S(14)	105.18(7)
C(13)-S(14)	1.8352(11)	N(16)-C(15)-S(14)	131.20(8)
C(5)-C(8)	1.4700(14)	C(15)-N(16)-C(17)	121.35(9)
C(15)-N(16)	1.2632(13)		
C(2)-F(7)	1.3614(13)		

Tabla 2.8. Distancias de enlace y ángulos seleccionados.

En la Figura 2.25 se muestra el empaquetamiento cristalino de **9d**, donde puede observarse que las interacciones N-H dan lugar a cadenas paralelas al eje C. Además, las interacciones F-H originan dímeros (Figura 2.26). En la tabla adjunta se reseñan distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno. La transformación de simetría utilizada para generar los átomos equivalentes ha sido (1-x,-y+1,-z+1).

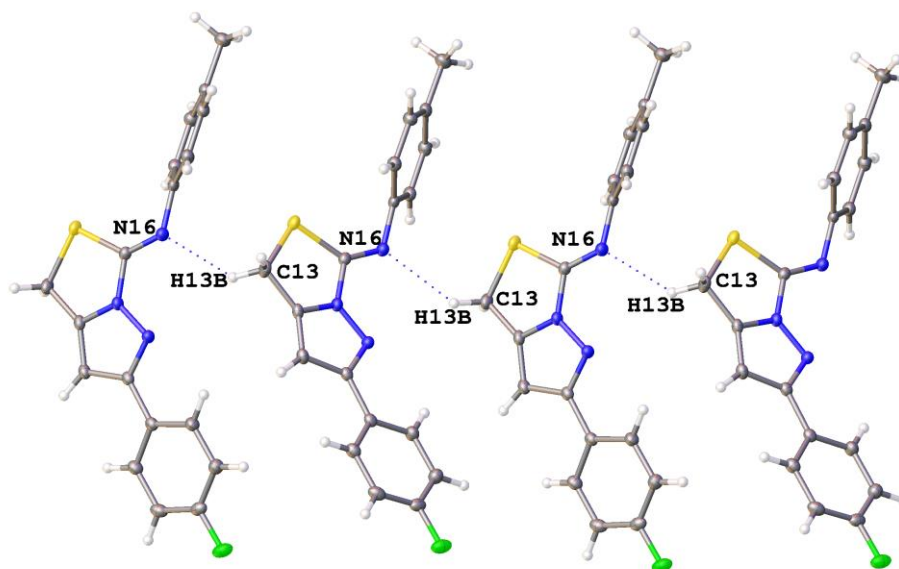


Figura 2.25. *Empaquetamiento cristalino de 9d.*

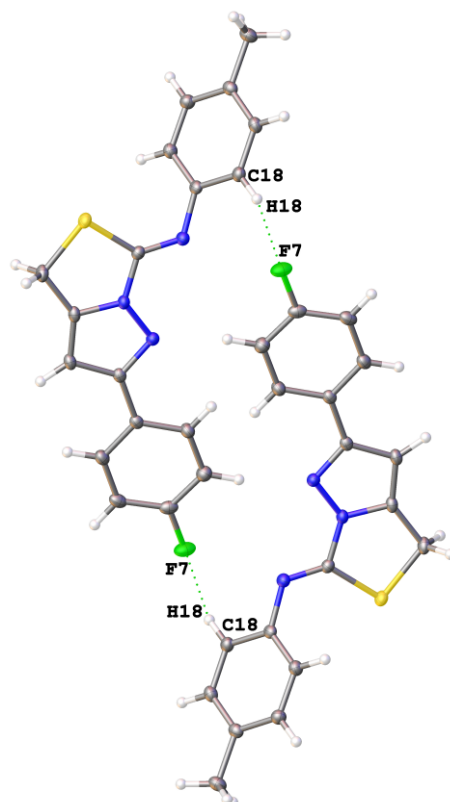


Figura 2.26. Formación de dímeros a través de interacción F-H.

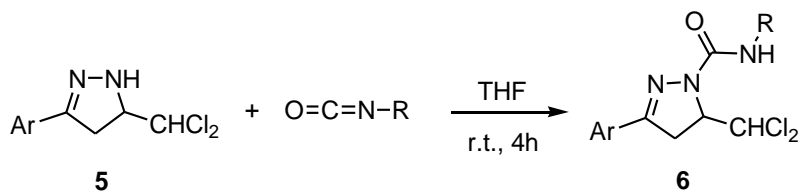
Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(13)-H(13B)...N(16)#1	0.99	2.50	3.2959(14)	137.6
C(18)-H(18)...F(7)#2	0.95	2.55	3.4724(13)	163.9

Tabla 2.9. Distancias de enlaces de hidrógeno.

2.3. EXPERIMENTAL.

2.3.1. Preparación de 3-aryl-N-aryl(alquil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidas 6.



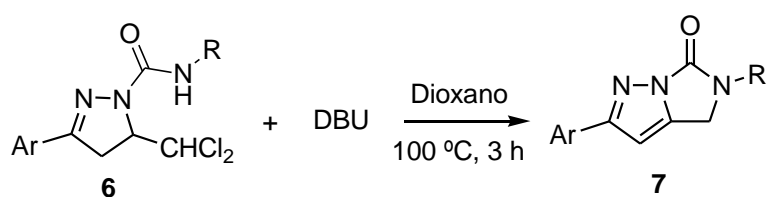
Clave	Ar	R	Rdto. (%)
6a	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ -CH ₂	50
6b	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₁₁	70 ^a
6c	4-Me-C ₆ H ₄	2-(Et)-C ₆ H ₁₂	51
6d	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	74
6e	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	70
6f	4-Me-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	70
6g	4-Me-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	72
6h	4-Me-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	71
6i	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	63
6j	3-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	60
6k	C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	C ₆ H ₅	61

^a En etanol

Esquema 2.37. Preparación de 3-aryl-N-aryl(alquil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidas (6).

En un matraz (25 mL), provisto de agitación magnética, se dispone una disolución del compuesto **5** (3 mmol) en tetrahidrofurano seco (15 mL); se adiciona, gota a gota, el correspondiente isocianato (3.6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 4 h. El curso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina (gel de sílice) con mezcla acetato de etilo y éter de petróleo (1:5) como eluyente. Una vez finalizada, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo sólido que se cristaliza en el disolvente adecuado. El compuesto **6b** se preparó utilizando etanol como disolvente en vez de tetrahidrofurano. Rdto. promedio 65%.

2.3.2. Preparación de 2-aryl-5-aryl(alquil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-onas **7**.

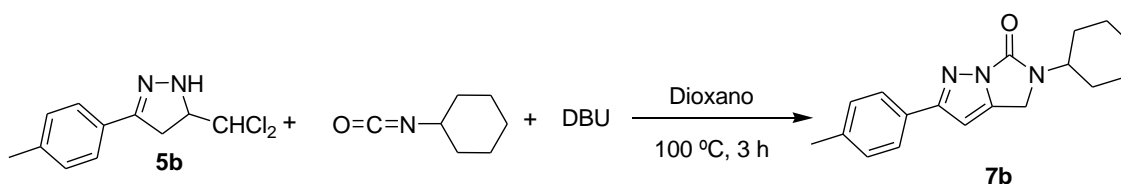


Clave	Ar	R	Rdto. (%)
7a	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ -CH ₂	40
7b	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₁₁	42
7c	4-Me-C ₆ H ₄	2-(Et)-C ₆ H ₁₂	53
7d	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	70
7e	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	75
7f	4-Me-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	83
7g	4-Me-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	62
7h	4-Me-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	64
7i	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	51
7j	3-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	51
7k	C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	C ₆ H ₅	50

Esquema 2.38. Preparación de 2-aryl-5-aryl(alquil)-4,5-dihidroimidazo[1,5-b]pirazol-6-onas (**7**).

A un matraz (10 mL), provisto de agitación magnética, se agrega una disolución del compuesto **6** (3 mmol) y DBU (9 mmol) en dioxano (5 mL). Se calienta a 100 °C y se agita durante 3 h. El progreso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina (gel de sílice) utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo en proporción 2:1. Una vez finalizada, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo sólido que se cristaliza en el disolvente adecuado. Rdto. promedio 58%.

2.3.3. Preparación “one-pot”.



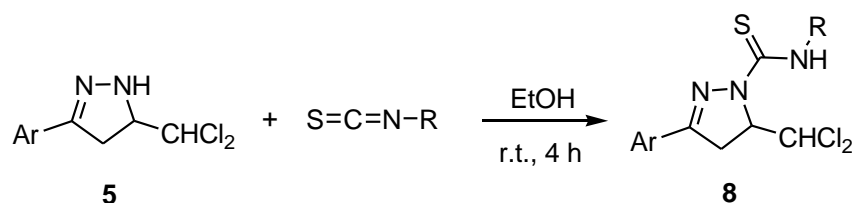
Clave	Ar	R	Rdto. (%)
7b	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₁₁	70

Esquema 2.39. Preparación “one-pot” de 5-ciclohexil-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (**7b**).

A un matraz (10 mL), provisto de agitación magnética, se adiciona una disolución del compuesto **5b** (3 mmol) en dioxano (5 mL) y DBU (9 mmol). A continuación se añade, gota a gota, el correspondiente isocianato. Se calienta a 100 °C y se agita durante 3 h. El progreso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina en gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo en proporción 2:1. Una vez finalizada, se elimina el disolvente a presión

reducida, obteniéndose un residuo sólido que se cristaliza en el disolvente adecuado. Rdto. 70%.

2.3.4. Preparación de 3-aril-N-aril(bencil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotioamidas.

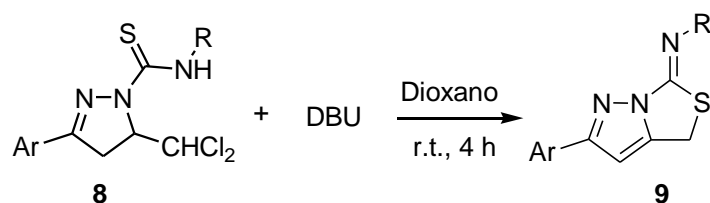


Clave	Ar	R	Rdto. (%)
8a	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	63
8b	4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ -CH ₂	42
8c	4-Br-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	51
8d	4-F-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	65
8e	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	52
8f	4-OMe-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	61
8g	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	62

Esquema 2.40. Preparación de 3-aril-N-aril(bencil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotioamidas (8).

En un matraz (25 mL), provisto de agitación magnética, se dispone una disolución del compuesto **5** (3 mmol) en etanol (15 mL) y se adiciona, gota a gota, el correspondiente isotiocianato (3.6 mmol). La mezcla se agita, bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, durante 4 h. El progreso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina (gel de sílice) usando como eluyente una mezcla acetato de etilo y éter de petróleo (1:5). Una vez finalizada, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo sólido que se cristaliza en el disolvente adecuado. Rdto. promedio 57%.

2.3.5. Preparación de (Z)-2-aril-6-aril(bencil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazoles **9** a partir de compuestos **8**.

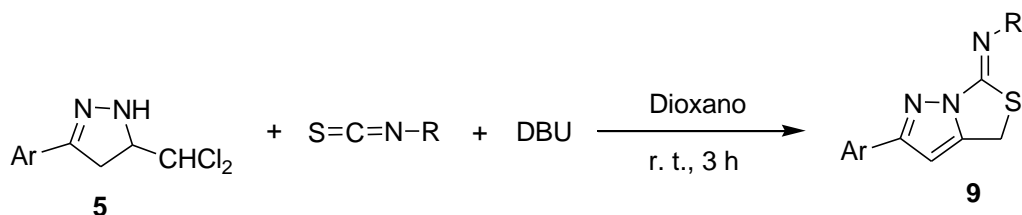


Clave	Ar	R	Rdto. (%) ^a
9a	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	50
9c	4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ -CH ₂	75

Esquema 2.41. Preparación de (Z)-2-aril-6-aril(bencil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazoles (**9**).

En un matraz de 25 mL, provisto de agitación magnética, se dispone una disolución del compuesto **8** (3 mmol) en dioxano (15 mL) y DBU (9 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h. El progreso de la reacción puede seguirse mediante cromatografía en capa fina (gel de sílice) utilizando como eluyente una mezcla acetato de etilo y éter de petróleo (2:1). Una vez finalizada, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo sólido que se cristaliza en el disolvente adecuado. Rdto. promedio 63%.

2.3.6. Preparación “one-pot” de (Z)-2-aril-6-arilimino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazoles



Clave	Ar	R	Rdto. (%)
9a	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	53
9b	4-Br-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	60
9d	4-F-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	51
9e	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	50
9f	4-OMe-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	41
9g	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	42

Esquema 2.42. Preparación “one pot” de (Z)-2-aril-6-arilimino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazoles (**9**).

A un matraz (10 mL), provisto de agitación magnética, se adiciona una disolución del compuesto **5** (3 mmol) en dioxano (5 mL) y DBU (9 mmol). Seguidamente se añade, gota a gota, el correspondiente isotiocianato y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. El curso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina (gel de sílice) utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo en proporción 2:1. Una vez finalizada, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo sólido que se cristaliza en el disolvente adecuado. Rdto. promedio 50%.

2.3.7 Parámetros cristalográficos de *N*-(4-clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-*p*-tolilpirazol-1-carboxamida (6f).

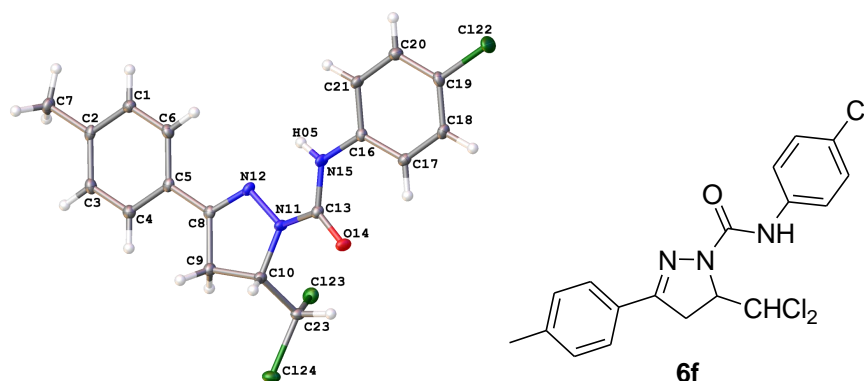


Figura 2.27. *N*-(4-clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-*p*-tolilpirazol-1-carboxamida (6f)

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	julcl_0msp075_a	
Empirical formula	C ₁₈ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O	
Formula weight	396.69	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 7.2365(5) Å	α = 72.254(2)°.
	b = 10.9218(8) Å	β = 73.095(2)°.
	c = 12.2568(8) Å	γ = 78.739(2)°.
Volume	876.69(11) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.503 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.534 mm ⁻¹	
F(000)	408	
Crystal size	0.272 x 0.080 x 0.070 mm ³	
Theta range for data collection	1.971 to 28.378°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -14 ≤ k ≤ 14, -16 ≤ l ≤ 15	
Reflections collected	28987	
Independent reflections	4376 [R(int) = 0.0422]	
Completeness to theta = 25.242°	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7457 and 0.7020	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	

Data / restraints / parameters	4376 / 0 / 231
Goodness-of-fit on F ²	1.053
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0341, wR2 = 0.0735
R indices (all data)	R1 = 0.0491, wR2 = 0.0789
Largest diff. peak and hole	0.374 and -0.458 e.Å ⁻³

Coordenadas atómicas (x10⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å²x 10³)

	X	Y	Z	U (eq)
C(1)	9632(2)	1950(2)	10000(1)	15(1)
C(2)	11529(2)	1314(1)	9772(1)	14(1)
C(3)	12285(2)	1027(2)	8682(1)	15(1)
C(4)	11198(2)	1352(2)	7848(1)	15(1)
C(5)	9301(2)	1977(1)	8085(1)	12(1)
C(6)	8535(2)	2278(2)	9175(1)	15(1)
C(7)	12722(2)	946(2)	10675(1)	18(1)
C(8)	8150(2)	2300(1)	7206(1)	12(1)
C(9)	8942(2)	2139(2)	5970(1)	14(1)
C(10)	7154(2)	2605(1)	5445(1)	13(1)
N(11)	5649(2)	2943(1)	6442(1)	13(1)
N(12)	6340(2)	2765(1)	7439(1)	13(1)
C(13)	3984(2)	3757(1)	6283(1)	13(1)
O(14)	3465(2)	3959(1)	5367(1)	17(1)
N(15)	3028(2)	4274(1)	7206(1)	14(1)
C(16)	1123(2)	4922(1)	7399(1)	12(1)
C(17)	-105(2)	5078(1)	6660(1)	14(1)
C(18)	-1990(2)	5686(2)	6930(1)	15(1)
C(19)	-2641(2)	6139(2)	7929(1)	15(1)
C(20)	-1432(2)	6013(2)	8665(1)	16(1)
C(21)	453(2)	5412(1)	8388(1)	14(1)
CL(22)	-5021(1)	6894(1)	8255(1)	28(1)
C(23)	6547(2)	1603(2)	5017(1)	14(1)
CL(23)	6191(1)	117(1)	6138(1)	19(1)
CL(24)	8392(1)	1330(1)	3756(1)	20(1)

Distancia de enlace [Å] y ángulos

C(1)-C(6)	1.385(2)	C(18)-H(18)	0.9500
C(1)-C(2)	1.403(2)	C(19)-C(20)	1.391(2)
C(1)-H(1)	0.9500	C(19)-Cl(22)	1.7472(15)
C(2)-C(3)	1.395(2)	C(20)-C(21)	1.387(2)
C(2)-C(7)	1.511(2)	C(20)-H(20)	0.9500
C(3)-C(4)	1.388(2)	C(21)-H(21)	0.9500
C(3)-H(3)	0.9500	C(23)-Cl(24)	1.7843(15)
C(4)-C(5)	1.400(2)	C(23)-Cl(23)	1.7847(16)
C(4)-H(4)	0.9500	C(23)-H(23)	1.0000
C(5)-C(6)	1.401(2)		
C(5)-C(8)	1.469(2)	C(6)-C(1)-C(2)	121.23(14)
C(6)-H(6)	0.9500	C(6)-C(1)-H(1)	119.4
C(7)-H(7A)	0.9800	C(2)-C(1)-H(1)	119.4
C(7)-H(7B)	0.9800	C(3)-C(2)-C(1)	117.91(14)
C(7)-H(7C)	0.9800	C(3)-C(2)-C(7)	120.75(13)
C(8)-N(12)	1.2909(19)	C(1)-C(2)-C(7)	121.33(14)
C(8)-C(9)	1.508(2)	C(4)-C(3)-C(2)	121.33(14)
C(9)-C(10)	1.541(2)	C(4)-C(3)-H(3)	119.3
C(9)-H(9A)	0.9900	C(2)-C(3)-H(3)	119.3
C(9)-H(9B)	0.9900	C(3)-C(4)-C(5)	120.44(14)
C(10)-N(11)	1.4696(19)	C(3)-C(4)-H(4)	119.8
C(10)-C(23)	1.529(2)	C(5)-C(4)-H(4)	119.8
C(10)-H(10)	1.0000	C(4)-C(5)-C(6)	118.60(14)
N(11)-C(13)	1.3761(18)	C(4)-C(5)-C(8)	120.11(14)
N(11)-N(12)	1.3980(17)	C(6)-C(5)-C(8)	121.29(13)
C(13)-O(14)	1.2301(18)	C(1)-C(6)-C(5)	120.49(14)
C(13)-N(15)	1.3627(19)	C(1)-C(6)-H(6)	119.8
N(15)-C(16)	1.4105(18)	C(5)-C(6)-H(6)	119.8
N(15)-H(05)	0.84(2)	C(2)-C(7)-H(7A)	109.5
C(16)-C(21)	1.394(2)	C(2)-C(7)-H(7B)	109.5
C(16)-C(17)	1.397(2)	H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(17)-C(18)	1.389(2)	C(2)-C(7)-H(7C)	109.5
C(17)-H(17)	0.9500	H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
C(18)-C(19)	1.381(2)	H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
N(12)-C(8)-C(5)	121.60(13)	C(21)-C(16)-C(17)	119.33(13)
N(12)-C(8)-C(9)	114.19(13)	C(21)-C(16)-N(15)	117.37(13)
C(5)-C(8)-C(9)	124.21(13)	C(17)-C(16)-N(15)	123.29(13)
C(8)-C(9)-C(10)	102.60(12)	C(18)-C(17)-C(16)	120.08(14)
C(8)-C(9)-H(9A)	111.2	C(18)-C(17)-H(17)	120.0
C(10)-C(9)-H(9A)	111.2	C(16)-C(17)-H(17)	120.0
C(8)-C(9)-H(9B)	111.2	C(19)-C(18)-C(17)	119.70(14)
C(10)-C(9)-H(9B)	111.2	C(19)-C(18)-H(18)	120.2
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.2	C(17)-C(18)-H(18)	120.2
N(11)-C(10)-C(23)	111.47(12)	C(18)-C(19)-C(20)	121.15(14)

N(11)-C(10)-C(9)	101.97(11)	C(18)-C(19)-Cl(22)	118.94(12)
C(23)-C(10)-C(9)	114.94(12)	C(20)-C(19)-Cl(22)	119.90(12)
N(11)-C(10)-H(10)	109.4	C(21)-C(20)-C(19)	118.94(14)
C(23)-C(10)-H(10)	109.4	C(21)-C(20)-H(20)	120.5
C(9)-C(10)-H(10)	109.4	C(19)-C(20)-H(20)	120.5
C(13)-N(11)-N(12)	121.12(12)	C(20)-C(21)-C(16)	120.76(14)
C(13)-N(11)-C(10)	121.91(12)	C(20)-C(21)-H(21)	119.6
N(12)-N(11)-C(10)	113.27(11)	C(16)-C(21)-H(21)	119.6
C(8)-N(12)-N(11)	107.93(12)	C(10)-C(23)-Cl(24)	108.09(11)
O(14)-C(13)-N(15)	125.45(14)	C(10)-C(23)-Cl(23)	112.13(11)
O(14)-C(13)-N(11)	120.03(14)	Cl(24)-C(23)-Cl(23)	110.27(8)
N(15)-C(13)-N(11)	114.51(13)	C(10)-C(23)-H(23)	108.8
C(13)-N(15)-C(16)	127.00(13)	Cl(24)-C(23)-H(23)	108.8
C(13)-N(15)-H(05)	114.9(13)	Cl(23)-C(23)-H(23)	108.8
C(16)-N(15)-H(05)	117.1(13)		

Parámetros de desplazamiento anisotrópico e ($\text{Å}^2 \times 10^3$)

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	14(1)	18(1)	14(1)	-6(1)	-4(1)	-2(1)
C(2)	14(1)	13(1)	17(1)	-1(1)	-7(1)	-4(1)
C(3)	11(1)	17(1)	19(1)	-3(1)	-5(1)	-1(1)
C(4)	13(1)	17(1)	16(1)	-5(1)	-4(1)	-2(1)
C(5)	12(1)	11(1)	14(1)	-2(1)	-5(1)	-3(1)
C(6)	11(1)	15(1)	18(1)	-5(1)	-4(1)	1(1)
C(7)	16(1)	20(1)	19(1)	-5(1)	-10(1)	0(1)
C(8)	12(1)	9(1)	14(1)	-2(1)	-4(1)	-2(1)
C(9)	12(1)	15(1)	15(1)	-5(1)	-5(1)	0(1)
C(10)	13(1)	14(1)	12(1)	-4(1)	-4(1)	1(1)
N(11)	13(1)	16(1)	10(1)	-6(1)	-6(1)	3(1)
N(12)	14(1)	14(1)	12(1)	-3(1)	-8(1)	-1(1)
C(13)	13(1)	12(1)	14(1)	-4(1)	-6(1)	0(1)
O(14)	17(1)	23(1)	14(1)	-8(1)	-8(1)	5(1)
N(15)	13(1)	17(1)	14(1)	-6(1)	-9(1)	4(1)
C(16)	11(1)	10(1)	14(1)	-2(1)	-4(1)	-1(1)
C(17)	15(1)	14(1)	13(1)	-5(1)	-5(1)	-2(1)
C(18)	14(1)	17(1)	16(1)	-4(1)	-8(1)	-1(1)
C(19)	10(1)	17(1)	19(1)	-5(1)	-4(1)	1(1)
C(20)	16(1)	20(1)	15(1)	-7(1)	-5(1)	0(1)

C(21)	15(1)	16(1)	13(1)	-4(1)	-7(1)	0(1)
CL(22)	12(1)	44(1)	31(1)	-21(1)	-8(1)	8(1)
C(23)	14(1)	16(1)	13(1)	-6(1)	-4(1)	2(1)
CL(23)	22(1)	16(1)	21(1)	-4(1)	-5(1)	-5(1)
CL(24)	21(1)	23(1)	15(1)	-10(1)	-3(1)	3(1)

Coordenadas de átomos de hidrógeno (10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$)

	X	Y	Z	U (eq)
H(1)	9090	2161	10735	18
H(3)	13569	600	8507	19
H(4)	11746	1148	7111	18
H(6)	7254	2709	9348	18
H(7A)	13185	19	10826	26
H(7B)	11917	1136	11413	26
H(7C)	13839	1443	10373	26
H(9A)	9422	1223	5981	16
H(9B)	10009	2678	5518	16
H(10)	7400	3403	4779	15
H(17)	350	4768	5973	16
H(18)	-2828	5789	6431	18
H(20)	-1891	6333	9347	19
H(21)	1297	5334	8878	17
H(23)	5303	1962	4775	17
H(05)	3570(30)	4060(18)	7768(17)	19(5)

Enlaces de hidrógeno [Å y $^\circ$]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
C(18)-H(18)...O(14)#1	0.95	2.31	3.1840(19)	153.6

Las transformaciones de simetría utilizadas para generar los átomos equivalentes: 1 -x, -y+1, -z+1

2.3.8. Parámetros cristalográficos de 5-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7h).

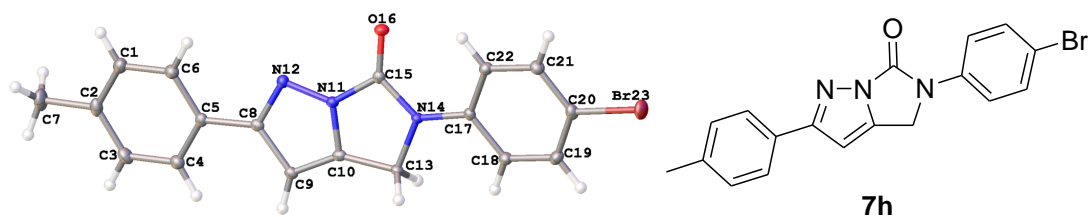


Figura 2.28. 5-(4-Bromofenil)-4,5-dihidro-2-p-tolylimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7h)

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	julb2dmfdbuspi_a	
Empirical formula	C ₁₈ H ₁₄ Br N ₃ O	
Formula weight	368.23	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 19.1632(11) Å	α = 90°.
	b = 7.2516(4) Å	β = 106.707(2)°.
	c = 11.4158(7) Å	γ = 90°.
Volume	1519.42(15) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.610 Mg/m ³	
Absorption coefficient	2.713 mm ⁻¹	
F(000)	744	
Crystal size	0.270 x 0.220 x 0.130 mm ³	
Theta range for data collection	2.219 to 30.589°.	
Index ranges	-27 ≤ h ≤ 27, -10 ≤ k ≤ 10, -16 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	110156	
Independent reflections	4686 [R(int) = 0.0533]	
Completeness to theta = 25.242°	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.8017 and 0.5745	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4686 / 0 / 209	
Goodness-of-fit on F ²	1.042	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0296, wR2 = 0.0602	
R indices (all data)	R1 = 0.0413, wR2 = 0.0641	
Largest diff. peak and hole	0.439 and -0.362 e.Å ⁻³	

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	X	Y	Z	U (eq)
C(1)	1670(1)	4186(2)	2113(1)	16(1)
C(2)	1320(1)	3320(2)	2883(2)	16(1)
C(3)	1752(1)	2522(2)	3955(2)	17(1)
C(4)	2506(1)	2545(2)	4245(1)	14(1)
C(5)	2852(1)	3369(2)	3456(1)	11(1)
C(6)	2423(1)	4217(2)	2391(1)	14(1)
C(7)	501(1)	3261(3)	2553(2)	24(1)
C(8)	3648(1)	3303(2)	3720(1)	10(1)
C(9)	4166(1)	2633(2)	4807(1)	11(1)
C(10)	4822(1)	2811(2)	4565(1)	10(1)
N(11)	4680(1)	3551(2)	3434(1)	10(1)
N(12)	3966(1)	3859(2)	2870(1)	11(1)
C(13)	5622(1)	2456(2)	5006(1)	10(1)
N(14)	5867(1)	3163(2)	3975(1)	10(1)
C(15)	5300(1)	3793(2)	3024(1)	10(1)
O(16)	5299(1)	4432(2)	2044(1)	14(1)
C(17)	6614(1)	3271(2)	4048(1)	10(1)
C(18)	7122(1)	2453(2)	5041(1)	13(1)
C(19)	7865(1)	2597(2)	5174(1)	15(1)
C(20)	8096(1)	3539(2)	4302(1)	13(1)
C(21)	7601(1)	4350(2)	3305(1)	14(1)
C(22)	6860(1)	4224(2)	3176(1)	12(1)
BR(23)	9107(1)	3779(1)	4467(1)	20(1)

Distancia de enlace [\AA] y ángulos

C(1)-C(6)	1.385(2)	C(19)-H(19)	0.9500
C(1)-C(2)	1.398(2)	C(20)-C(21)	1.385(2)
C(1)-H(1)	0.9500	C(20)-Br(23)	1.9001(15)
C(2)-C(3)	1.391(2)	C(21)-C(22)	1.387(2)
C(2)-C(7)	1.506(2)	C(21)-H(21)	0.9500
C(3)-C(4)	1.389(2)	C(22)-H(22)	0.9500
C(3)-H(3)	0.9500		
C(4)-C(5)	1.396(2)	C(6)-C(1)-C(2)	121.30(15)
C(4)-H(4)	0.9500	C(6)-C(1)-H(1)	119.4

C(5)-C(6)	1.399(2)	C(2)-C(1)-H(1)	119.4
C(5)-C(8)	1.468(2)	C(3)-C(2)-C(1)	117.99(14)
C(6)-H(6)	0.9500	C(3)-C(2)-C(7)	121.36(15)
C(7)-H(7A)	0.9800	C(1)-C(2)-C(7)	120.65(15)
C(7)-H(7B)	0.9800	C(4)-C(3)-C(2)	121.24(14)
C(7)-H(7C)	0.9800	C(4)-C(3)-H(3)	119.4
C(8)-N(12)	1.3480(18)	C(2)-C(3)-H(3)	119.4
C(8)-C(9)	1.433(2)	C(3)-C(4)-C(5)	120.44(14)
C(9)-C(10)	1.369(2)	C(3)-C(4)-H(4)	119.8
C(9)-H(9)	0.9500	C(5)-C(4)-H(4)	119.8
C(10)-N(11)	1.3522(18)	C(4)-C(5)-C(6)	118.64(14)
C(10)-C(13)	1.491(2)	C(4)-C(5)-C(8)	120.73(13)
N(11)-N(12)	1.3527(17)	C(6)-C(5)-C(8)	120.60(13)
N(11)-C(15)	1.4077(18)	C(1)-C(6)-C(5)	120.34(14)
C(13)-N(14)	1.4789(17)	C(1)-C(6)-H(6)	119.8
C(13)-H(13A)	0.9900	C(5)-C(6)-H(6)	119.8
C(13)-H(13B)	0.9900	C(2)-C(7)-H(7A)	109.5
N(14)-C(15)	1.3744(18)	C(2)-C(7)-H(7B)	109.5
N(14)-C(17)	1.4114(18)	H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(15)-O(16)	1.2100(17)	C(2)-C(7)-H(7C)	109.5
C(17)-C(18)	1.397(2)	H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
C(17)-C(22)	1.400(2)	H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
C(18)-C(19)	1.392(2)	N(12)-C(8)-C(9)	112.37(13)
C(18)-H(18)	0.9500	N(12)-C(8)-C(5)	120.08(13)
C(19)-C(20)	1.381(2)	C(9)-C(8)-C(5)	127.52(13)
C(10)-C(9)-C(8)	103.95(12)	O(16)-C(15)-N(11)	125.22(13)
C(10)-C(9)-H(9)	128.0	N(14)-C(15)-N(11)	104.33(12)
C(8)-C(9)-H(9)	128.0	C(18)-C(17)-C(22)	119.20(13)
N(11)-C(10)-C(9)	106.62(13)	C(18)-C(17)-N(14)	118.84(13)
N(11)-C(10)-C(13)	107.19(12)	C(22)-C(17)-N(14)	121.93(13)
C(9)-C(10)-C(13)	146.10(13)	C(19)-C(18)-C(17)	120.61(14)
C(10)-N(11)-N(12)	114.74(12)	C(19)-C(18)-H(18)	119.7
C(10)-N(11)-C(15)	114.18(12)	C(17)-C(18)-H(18)	119.7
N(12)-N(11)-C(15)	131.02(12)	C(20)-C(19)-C(18)	119.19(14)
C(8)-N(12)-N(11)	102.30(11)	C(20)-C(19)-H(19)	120.4
N(14)-C(13)-C(10)	101.71(11)	C(18)-C(19)-H(19)	120.4
N(14)-C(13)-H(13A)	111.4	C(19)-C(20)-C(21)	121.13(14)
C(10)-C(13)-H(13A)	111.4	C(19)-C(20)-Br(23)	120.14(11)

N(14)-C(13)-H(13B)	111.4	C(21)-C(20)-Br(23)	118.72(11)
C(10)-C(13)-H(13B)	111.4	C(20)-C(21)-C(22)	119.83(14)
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.3	C(20)-C(21)-H(21)	120.1
C(15)-N(14)-C(17)	125.85(12)	C(22)-C(21)-H(21)	120.1
C(15)-N(14)-C(13)	112.55(11)	C(21)-C(22)-C(17)	120.03(14)
C(17)-N(14)-C(13)	121.44(11)	C(21)-C(22)-H(22)	120.0
O(16)-C(15)-N(14)	130.45(13)	C(17)-C(22)-H(22)	120.0

Parámetros de desplazamiento anisotrópico e ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(1)	14(1)	17(1)	15(1)	-1(1)	3(1)	2(1)
C(2)	12(1)	16(1)	21(1)	-6(1)	5(1)	0(1)
C(3)	16(1)	17(1)	19(1)	-2(1)	9(1)	-3(1)
C(4)	16(1)	14(1)	14(1)	0(1)	6(1)	1(1)
C(5)	11(1)	10(1)	12(1)	-2(1)	3(1)	0(1)
C(6)	15(1)	13(1)	14(1)	0(1)	5(1)	0(1)
C(7)	11(1)	30(1)	32(1)	-4(1)	6(1)	-1(1)
C(8)	14(1)	7(1)	10(1)	-1(1)	4(1)	-1(1)
C(9)	13(1)	9(1)	10(1)	-1(1)	4(1)	-1(1)
C(10)	14(1)	7(1)	9(1)	-1(1)	3(1)	-1(1)
N(11)	11(1)	10(1)	8(1)	0(1)	3(1)	0(1)
N(12)	10(1)	11(1)	12(1)	0(1)	3(1)	0(1)
C(13)	12(1)	11(1)	9(1)	1(1)	4(1)	0(1)
N(14)	10(1)	11(1)	9(1)	2(1)	4(1)	0(1)
C(15)	11(1)	8(1)	11(1)	-2(1)	3(1)	-1(1)
O(16)	14(1)	18(1)	10(1)	2(1)	4(1)	0(1)
C(17)	10(1)	9(1)	10(1)	-2(1)	4(1)	0(1)
C(18)	14(1)	13(1)	12(1)	1(1)	4(1)	1(1)
C(19)	13(1)	15(1)	14(1)	1(1)	2(1)	2(1)
C(20)	11(1)	14(1)	16(1)	-3(1)	4(1)	-1(1)
C(21)	14(1)	12(1)	14(1)	1(1)	6(1)	-1(1)
C(22)	13(1)	12(1)	12(1)	1(1)	3(1)	0(1)
BR(23)	10(1)	24(1)	26(1)	0(1)	5(1)	-1(1)

Coordenadas de átomos de hidrógeno (10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	X	Y	Z	U (eq)
H(1)	1386	4765	1386	19
H(3)	1525	1949	4500	20
H(4)	2790	1997	4985	17
H(6)	2649	4816	1855	16
H(7A)	306	4506	2348	36
H(7B)	352	2791	3250	36
H(7C)	313	2447	1847	36
H(9)	4075	2172	5528	13
H(13A)	5852	3138	5770	12
H(13B)	5727	1124	5141	12
H(18)	6959	1792	5632	15
H(19)	8210	2054	5857	18
H(21)	7768	4991	2712	16
H(22)	6520	4784	2495	15

Ángulos de torsión [°]

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	1.5(2)	N(11)-C(10)-C(13)-N(14)	1.75(14)
C(6)-C(1)-C(2)-C(7)	-178.58(15)	C(9)-C(10)-C(13)-N(14)	177.7(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-1.4(2)	C(10)-C(13)-N(14)-C(15)	-2.03(15)
C(7)-C(2)-C(3)-C(4)	178.67(15)	C(10)-C(13)-N(14)-C(17)	173.64(12)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.3(2)	C(17)-N(14)-C(15)-O(16)	5.6(2)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	1.9(2)	C(13)-N(14)-C(15)-O(16)	-178.92(15)
C(3)-C(4)-C(5)-C(8)	-176.34(14)	C(17)-N(14)-C(15)-N(11)	-173.96(13)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.2(2)	C(13)-N(14)-C(15)-N(11)	1.48(15)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-1.8(2)	C(10)-N(11)-C(15)-O(16)	-179.88(14)
C(8)-C(5)-C(6)-C(1)	176.43(14)	N(12)-N(11)-C(15)-O(16)	3.3(2)
C(4)-C(5)-C(8)-N(12)	170.21(13)	C(10)-N(11)-C(15)-N(14)	-0.25(16)
C(6)-C(5)-C(8)-N(12)	-8.0(2)	N(12)-N(11)-C(15)-N(14)	-177.08(13)
C(4)-C(5)-C(8)-C(9)	-7.4(2)	C(15)-N(14)-C(17)-C(18)	-175.73(14)
C(6)-C(5)-C(8)-C(9)	174.34(14)	C(13)-N(14)-C(17)-C(18)	9.2(2)
N(12)-C(8)-C(9)-C(10)	-0.14(16)	C(15)-N(14)-C(17)-C(22)	6.4(2)
C(5)-C(8)-C(9)-C(10)	177.64(14)	C(13)-N(14)-C(17)-C(22)	-168.70(13)
C(8)-C(9)-C(10)-N(11)	0.81(15)	C(22)-C(17)-C(18)-C(19)	0.7(2)
C(8)-C(9)-C(10)-C(13)	-175.1(2)	N(14)-C(17)-C(18)-C(19)	-177.24(14)
C(9)-C(10)-N(11)-N(12)	-1.30(16)	C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	-0.9(2)
C(13)-C(10)-N(11)-N(12)	176.33(11)	C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	0.5(2)

C(9)-C(10)-N(11)-C(15)	-178.67(12)	C(18)-C(19)-C(20)-Br(23)	179.38(11)
C(13)-C(10)-N(11)-C(15)	-1.03(16)	C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	0.1(2)
C(9)-C(8)-N(12)-N(11)	-0.58(15)	Br(23)-C(20)-C(21)-C(22)	-178.80(11)
C(5)-C(8)-N(12)-N(11)	-178.55(12)	C(20)-C(21)-C(22)-C(17)	-0.3(2)
C(10)-N(11)-N(12)-C(8)	1.16(16)	C(18)-C(17)-C(22)-C(21)	-0.1(2)
C(15)-N(11)-N(12)-C(8)	177.98(14)	N(14)-C(17)-C(22)-C(21)	177.78(13)

2.3.7 Parámetros cristalográficos de (Z)-2-(4-fluorofenil)-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9d)

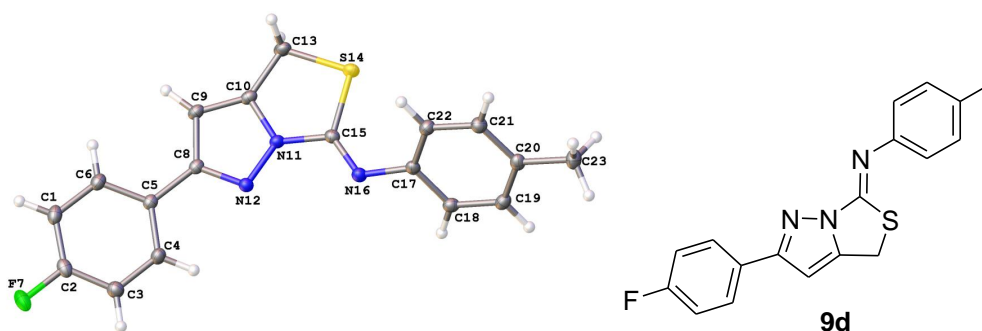


Figura 2.29. (Z)-2-(4-fluorofenil)-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9d)

Table 1. Crystal data and structure refinement for PAC-F-Met-cic_0msp_a.

Identification code	PAC-F-Met-cic_0msp_a	
Empirical formula	C18 H14 F N3 S	
Formula weight	323.38	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 16.5437(4) Å	α = 90°.
	b = 7.4689(2) Å	β = 101.5760(10)°.
	c = 12.2189(3) Å	γ = 90°.
Volume	1479.10(6) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.452 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.232 mm ⁻¹	
F(000)	672	
Crystal size	0.190 x 0.150 x 0.090 mm ³	
Theta range for data collection	2.513 to 30.529°.	
Index ranges	-23 ≤ h ≤ 23, -10 ≤ k ≤ 10, -17 ≤ l ≤ 17	
Reflections collected	66408	

Independent reflections	4525 [R(int) = 0.0408]
Completeness to theta = 30.000°	100.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.7061
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4525 / 0 / 209
Goodness-of-fit on F ²	1.047
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0344, wR2 = 0.0907
R indices (all data)	R1 = 0.0394, wR2 = 0.0944
Largest diff. peak and hole	0.406 and -0.411 e.Å ⁻³

**Coordenadas atómicas (x10⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico
equivalente (Å²x 10³)**

	X	Y	Z	U (eq)
C(1)	6835(1)	9480(2)	6195(1)	20(1)
C(2)	6897(1)	8417(2)	5294(1)	19(1)
C(3)	6262(1)	7346(2)	4750(1)	20(1)
C(4)	5526(1)	7356(2)	5128(1)	18(1)
C(5)	5431(1)	8411(1)	6041(1)	15(1)
C(6)	6094(1)	9465(1)	6571(1)	18(1)
F(7)	7615(1)	8432(1)	4911(1)	26(1)
C(8)	4638(1)	8453(1)	6408(1)	14(1)
C(9)	4447(1)	9332(1)	7361(1)	16(1)
C(10)	3624(1)	9017(1)	7293(1)	15(1)
N(11)	3370(1)	8003(1)	6360(1)	14(1)
N(12)	3979(1)	7634(1)	5794(1)	15(1)
C(13)	2950(1)	9489(2)	7888(1)	19(1)
S(14)	2011(1)	8522(1)	7037(1)	17(1)
C(15)	2523(1)	7674(1)	5998(1)	15(1)
N(16)	2248(1)	6884(1)	5085(1)	16(1)
C(17)	1388(1)	6768(1)	4642(1)	15(1)
C(18)	1059(1)	5127(2)	4229(1)	17(1)
C(19)	232(1)	5006(2)	3703(1)	18(1)
C(20)	-275(1)	6513(2)	3555(1)	17(1)
C(21)	64(1)	8150(2)	3964(1)	18(1)
C(22)	886(1)	8288(2)	4505(1)	18(1)
C(23)	-1165(1)	6387(2)	2962(1)	22(1)

Distancia de enlace [Å] y ángulos

C(1)-C(2)	1.3786(17)	C(3)-C(4)-C(5)	121.00(10)
C(1)-C(6)	1.3920(15)	C(6)-C(5)-C(4)	118.88(10)
C(2)-F(7)	1.3614(13)	C(6)-C(5)-C(8)	120.81(9)
C(2)-C(3)	1.3808(16)	C(4)-C(5)-C(8)	120.28(9)
C(3)-C(4)	1.3870(15)	C(1)-C(6)-C(5)	120.86(10)
C(4)-C(5)	1.3993(15)	N(12)-C(8)-C(9)	112.26(9)
C(5)-C(6)	1.3981(14)	N(12)-C(8)-C(5)	119.68(9)
C(5)-C(8)	1.4700(14)	C(9)-C(8)-C(5)	128.04(9)
C(8)-N(12)	1.3404(13)	C(10)-C(9)-C(8)	104.58(9)
C(8)-C(9)	1.4265(14)	N(11)-C(10)-C(9)	106.40(9)
C(9)-C(10)	1.3675(15)	N(11)-C(10)-C(13)	113.85(9)
C(10)-N(11)	1.3628(13)	C(9)-C(10)-C(13)	139.71(10)
C(10)-C(13)	1.4898(14)	N(12)-N(11)-C(10)	113.77(8)
N(11)-N(12)	1.3594(12)	N(12)-N(11)-C(15)	126.79(8)
N(11)-C(15)	1.4047(13)	C(10)-N(11)-C(15)	118.75(9)
C(13)-S(14)	1.8352(11)	C(8)-N(12)-N(11)	102.99(8)
S(14)-C(15)	1.7773(10)	C(10)-C(13)-S(14)	105.18(7)
C(15)-N(16)	1.2632(13)	C(15)-S(14)-C(13)	94.26(5)
N(16)-C(17)	1.4199(13)	N(16)-C(15)-N(11)	121.27(9)
C(17)-C(18)	1.3940(15)	N(16)-C(15)-S(14)	131.20(8)
C(17)-C(22)	1.3964(15)	N(11)-C(15)-S(14)	107.53(7)
C(18)-C(19)	1.3922(15)	C(15)-N(16)-C(17)	121.35(9)
C(19)-C(20)	1.3945(15)	C(18)-C(17)-C(22)	119.43(10)
C(20)-C(21)	1.3954(15)	C(18)-C(17)-N(16)	118.73(10)
C(20)-C(23)	1.5070(15)	C(22)-C(17)-N(16)	121.49(10)
C(21)-C(22)	1.3920(15)	C(19)-C(18)-C(17)	120.04(10)
		C(18)-C(19)-C(20)	121.17(10)
C(2)-C(1)-C(6)	118.05(10)	C(19)-C(20)-C(21)	118.20(10)
F(7)-C(2)-C(1)	118.70(10)	C(19)-C(20)-C(23)	121.08(10)
F(7)-C(2)-C(3)	118.14(10)	C(21)-C(20)-C(23)	120.72(10)
C(1)-C(2)-C(3)	123.15(10)	C(22)-C(21)-C(20)	121.27(10)
C(2)-C(3)-C(4)	118.06(10)	C(21)-C(22)-C(17)	119.88(10)

Parámetros de desplazamiento anisotrópico e (Å² × 10³)

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(1)	16(1)	17(1)	25(1)	3(1)	-1(1)	-2(1)
C(2)	15(1)	18(1)	23(1)	7(1)	4(1)	2(1)

C(3)	20(1)	22(1)	19(1)	0(1)	5(1)	0(1)
C(4)	18(1)	20(1)	16(1)	-2(1)	2(1)	-3(1)
C(5)	16(1)	13(1)	14(1)	2(1)	1(1)	0(1)
C(6)	18(1)	16(1)	19(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)
F(7)	17(1)	26(1)	37(1)	5(1)	10(1)	1(1)
C(8)	17(1)	12(1)	13(1)	1(1)	1(1)	0(1)
C(9)	20(1)	15(1)	13(1)	-1(1)	2(1)	-2(1)
C(10)	21(1)	13(1)	11(1)	0(1)	3(1)	-1(1)
N(11)	16(1)	15(1)	12(1)	-2(1)	3(1)	0(1)
N(12)	14(1)	16(1)	14(1)	-1(1)	3(1)	1(1)
C(13)	24(1)	19(1)	15(1)	-4(1)	7(1)	-3(1)
S(14)	19(1)	20(1)	15(1)	-2(1)	7(1)	0(1)
C(15)	16(1)	14(1)	14(1)	1(1)	4(1)	1(1)
N(16)	16(1)	19(1)	15(1)	-2(1)	4(1)	0(1)
C(17)	15(1)	19(1)	12(1)	-1(1)	4(1)	-1(1)
C(18)	19(1)	18(1)	15(1)	-2(1)	4(1)	1(1)
C(19)	20(1)	18(1)	15(1)	-2(1)	3(1)	-3(1)
C(20)	17(1)	22(1)	13(1)	1(1)	3(1)	-2(1)
C(21)	18(1)	19(1)	18(1)	0(1)	3(1)	1(1)
C(22)	19(1)	17(1)	17(1)	-1(1)	3(1)	-1(1)
C(23)	17(1)	26(1)	21(1)	1(1)	-1(1)	-2(1)

Coordenadas de átomos de hidrógeno (10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	X	Y	Z	U (eq)
H(1)	7284	10203	6550	24
H(3)	6327	6622	4134	24
H(4)	5079	6637	4763	22
H(6)	6038	10179	7194	22
H(9)	4811	9989	7919	19
H(13A)	2898	10804	7944	23
H(13B)	3060	8973	8649	23
H(18)	1399	4091	4307	21
H(19)	11	3877	3439	22
H(21)	-273	9191	3872	22
H(22)	1106	9413	4780	21
H(23A)	-1510	6111	3504	33
H(23B)	-1224	5436	2398	33

H(23C) -1339 7531 2597 33

Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(13)-H(13B)...N(16)#1	0.99	2.50	3.2959(14)	137.6
C(18)-H(18)...F(7)#2	0.95	2.55	3.4724(13)	163.9

2.4. TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS.

Compuesto	Forma y color. Disolvente	Pf	Rdto. (%)
6a	Polvo amarillo. Acetato de etilo/ éter de petróleo	121-122	50
6b	Polvo amarillo. Acetato de etilo/ éter de petróleo	158-160	70
6c	Aceite amarillo. Cromat. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:5)	-	51
6d	Polvo amarillo. Acetato de etilo/ éter de petróleo	149-150	74
6e	Polvo amarillo. Acetato de etilo/ éter de petróleo	155-156	70
6f	Agujas blancas. Acetato de etilo/ éter de petróleo	174-175	70
6g	Agujas amarillas. Isopropanol	165	72
6h	Agujas blancas. Acetato de etilo/ éter de petróleo	189-191	71
6i	Agujas blancas. Acetato de etilo/ éter de petróleo	196	63
6j	Polvo amarillo. Acetato de etilo/ éter de petróleo	138-140 (desc.)	60
6k	Polvo amarillo. Acetato de etilo/ éter de petróleo	146-148 (desc.)	61
7a	Polvo blanco. Isopropanol/ agua	202-203	40
7b	Polvo marrón Isopropanol/ agua	201-203	42 (70) ^a
7c	Polvo amarillo. Isopropanol/ agua	106-107	53
7d	Polvo blanco. Isopropanol/ agua	260-261 (desc.)	70
7e	Polvo amarillo. Isopropanol/ agua	230-231 (desc.)	75

7f	Agujas blancas. DMF	298-299 (desc)	83
7g	Agujas blancas. DMF	298-299 (desc.)	62
7h	Agujas blancas. DMF	306-307 (desc.)	64
7i	Polvo amarillo. Isopropanol/ agua	257-359 (desc.)	51
7j	Polvo amarillo. Isopropanol/ agua	220-221 (desc.)	51
7k	Polvo blanco. Isopropanol/ agua	289-291 (desc.)	50
8a	Polvo amarillo. Isopropanol/ agua	138-139 (desc.)	63
8b	Polvo blanco. Isopropanol/ agua	194-196 (desc.)	42
8c	Polvo amarillo. Isopropanol/ agua	131-132 (desc.)	51
8d	Polvo amarillo. Isopropanol/ agua	172-173	65
8e	Polvo blanco. Isopropanol/ agua	130-133	52
8f	Agujas blancas. Etanol	132-133	61
8g	Polvo blanco. Cloroformo/éter de petróleo	170-172 (desc.)	62
9a	Polvo amarillo. Isopropanol/ agua	138-139 (desc.)	50 (53) ^a
9b	Polvo naranja. Acetato de etilo/éter de petróleo	110-112 (desc.)	75
9c	Polvo marrón. Acetato de etilo/éter de petróleo	172-174 (desc.)	(60) ^a
9d	Placas amarillas. Acetonitrilo	211-212 (desc.)	(51) ^a
9e	Polvo amarillo. Isopropanol/ agua	213-214 (desc.)	(50) ^a
9f	Polvo marrón. Isopropanol/ agua	173-174 (desc.)	(41) ^a
9g	Polvo amarillo. Isopropanol/ agua	174-175 (desc.)	(42) ^a

^a Rendimiento en One-pot

2.5. DATOS ESPECTROSCÓPICOS.

N-Bencil-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-*p*-tolilpirazol-1-carboxamida (6a)

C₁₉H₁₉Cl₂N₃O (376.28). ¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz): 2.40, (s, 3H), 3.47 (dd, 1H, J= 11.4 Hz, J= 18.2 Hz), 3.59 (dd, 1H, J= 6.0 Hz, J= 18.2 Hz), 4.39 (t, 2H, J= 6.0

Hz), 4.99 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 6.0 Hz, J= 11.4 Hz), 6.43 (t, 1H, J= 6.0 Hz), 6.63 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.23 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.60 (d, 2H, J= 8.0 Hz); ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz): 22.39 (CH₃), 35.52 (CH₂), 44.89 (CH₂), 64.55 (CH), 73.46 (CH), 127.33 (CH), 128.26 (CH), 128.46 (CH), 128.79 (C), 129.55 (CH), 130.33 (CH), 139.85 (C), 141.60 (C), 153.09 (C), 155.47 (C); **IR (KBr)**: 3290, 3030, 2050, 1660, 1554, 1454, 1298, 1217, 1112, 780, 745, 695 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculado para C₁₉H₂₀Cl₂N₃O (M+H)⁺: 376.0978. Encontrado: 376.0972.

N-Ciclohexil-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-p-tolilpirazol-1-carboxamida (6b)

C₁₈H₂₃Cl₂N₃O (368.30). ¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz): 1.20 (m, 3H), 1.37 (m, 2H), 1.63 (d, 1H, J= 11.8 Hz), 1.74 (m, 2H), 1.99 (t, 2H, J= 11.8 Hz), 2.40 (s, 3H), 3.45 (dd, 1H, J= 11.6 Hz, J= 18.0 Hz), 3.65 (dd, 1H, J= 6.0 Hz, J= 18.0 Hz), 3.68 (m, 1H), 4.94 (ddd, 1H, J= 2.0 Hz, J= 6.0 Hz, J= 11.6 Hz), 5.91 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 6.55 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 7.23 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7.60 (d, 2H, J= 8.0 Hz); ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz): 22.39 (CH₃), 25.93 (CH₂), 26.47 (CH₂), 34.52 (CH₂), 34.73 (CH₂), 35.48 (CH₂), 49.87 (CH), 64.50 (CH), 73.62 (CH), 127.28 (CH), 128.92 (C), 130.30 (CH), 141.46 (C), 152.64 (C), 154.81 (C); **IR (KBr)**: 3316, 2931, 2849, 1815, 1650, 1595, 1528, 1514, 1449, 1415, 1392, 1326, 1253, 1160, 1134, 1079, 938, 871, 818, 752, 704, 646 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculado para C₁₈H₂₄Cl₂N₃O (M+H)⁺: 368.1291. Encontrado: 368.1297.

5-Diclorometil-N-(2-etilhexil)-4,5-dihidro-3-p-tolilpirazol-1-carboxamida (6c)

C₂₀H₂₉Cl₂N₃O (389.37). ¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz): 0.90 (m, 6H), 1.32 (m, 9H), 2.39 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.44 (dd, 1H, J= 11.6 Hz, J= 18.2 Hz), 3.55 (dd, 1H, J= 6.2 Hz, J= 18.2 Hz), 4.94 (ddd, 1H, J= 2.6 Hz, J= 6.2 Hz, J= 11.6 Hz), 6.03 (t, 1H, J= 5.6 Hz), 6.58 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 7.22 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7.59 (d, 2H, J= 8.0 Hz); ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz): 11.72 (CH₃), 15.04 (CH₃), 22.69 (CH₃), 23.83 (CH₂), 24.98 (CH₂), 29.82 (CH₂), 31.61 (CH₂), 35.68 (CH₂), 40.78 (CH), 44.10 (CH₂), 64.54 (CH), 73.56 (CH), 127.23 (CH), 128.97 (C), 130.29 (CH), 141.42 (C), 152.58 (C), 155.64 (C); **IR (KBr)**: 3604, 3437, 2730, 2019, 1725, 1681, 1528, 1513, 1466, 1376, 1319, 1296, 1251, 1166, 1136, 873, 813, 729, 720, 634 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** Calculado para C₂₀H₃₀Cl₂N₃O (M+H)⁺: 398.1760. Encontrado: 398.1775.

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N-fenil-3-p-tolilpirazol-1-carboxamida (6d)

$C_{18}H_{17}Cl_2N_3O$ (362.25). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz):** 2.42 (s, 3H), 3.57 (dd, 1H, $J = 11.4$ Hz, $J = 18.0$ Hz), 3.65 (dd, 1H, $J = 6.1$ Hz, $J = 18.0$ Hz), 5.04 (ddd, 1H, $J = 2.5$ Hz, $J = 6.1$ Hz, $J = 11.4$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.09 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.34 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.53 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.67 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 8.02 (s, 1H); **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz):** 22.54 (CH₃), 35.89 (CH₂), 64.44 (CH), 73.26 (CH), 120.30 (CH), 124.41 (CH), 127.58 (CH), 128.66 (C), 130.02 (CH), 130.54 (CH), 139.01 (C), 142.08 (C), 152.68 (C), 153.78 (C); **IR (KBr):** 3290, 2925, 1659, 1554, 1454, 1299, 1217, 1111, 1080, 745, 695 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{18}Cl_2N_3O$ (M+H)⁺: 362.0821. Encontrado: 362.0826.

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N,3-dip-tolilpirazol-1-carboxamida (6e)

$C_{19}H_{19}Cl_2N_3O$ (376.27). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 400 MHz):** 2.33 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.52 (dd, 1H, $J = 11.4$ Hz, $J = 18.4$ Hz), 3.63 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz, $J = 18.4$ Hz), 5.03 (ddd, 1H, $J = 2.2$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 11.4$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.26 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.95 (s, 1H); **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 100.8 MHz):** 21.69 (CH₃), 22.43 (CH₃), 35.75 (CH₂), 64.33 (CH), 73.20 (CH), 120.37 (CH), 127.45 (CH), 128.57 (C), 130.41 (CH), 133.89 (C), 136.24 (C), 141.92 (C), 152.71 (C), 153.56 (C); **IR (KBr):** 3387, 2919, 1913, 1667, 1592, 1532, 1416, 1387, 1315, 1233, 1166, 1104, 1028, 933, 868, 812, 758, 748, 734, 698, 646 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{19}H_{20}Cl_2N_3O$ (M+H)⁺: 376.0978. Encontrado: 376.0980.

N-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-p-tolilpirazol-1-carboxamida (6f)

$C_{18}H_{16}Cl_3N_3O$ (396.69). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 400 MHz):** 2.43 (s, 3H), 3.54 (dd, 1H, $J = 11.6$ Hz, $J = 18.4$ Hz), 3.65 (dd, 1H, $J = 5.6$ Hz, $J = 18.4$ Hz), 5.04 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.48 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 8.02 (s, 1H); **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 100.8 MHz):** 22.45 (CH₃), 35.84 (CH₂), 64.27 (CH), 72.99 (CH), 121.33 (CH), 127.50 (CH), 128.38 (C), 129.18 (C), 129.88 (CH), 130.46 (CH), 137.52 (C), 142.13 (C), 152.36 (C), 153.99 (C); **IR (KBr):** 3396, 3066, 1907, 1669, 1590, 1525, 1494, 1416, 1310, 1230, 1166, 1136, 1090, 1010, 935, 846, 757, 729, 673 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{17}Cl_3N_3O$ (M+H)⁺: 396.0432. Encontrado: 396.0434.

5-Diclorometil-N-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-3-p-tolilpirazol-1-carboxamida (6g)

$C_{18}H_{16}Cl_2FN_3O$ (380.24). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz):** 2.42 (s, 3H), 3.54 (dd, 1H, $J= 11.4$ Hz, $J= 18.1$ Hz), 3.64 (dd, 1H, $J= 6.3$ Hz, $J= 18.1$ Hz), 5.03 (ddd, 1H, $J= 1.8$ Hz, $J= 6.3$ Hz, $J= 11.4$ Hz), 6.59 (d, 1H, $J= 1.8$ Hz), 7.03 (t, 2H, $J= 8.6$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J= 7.6$ Hz), 7.47 (dd, 2H, $J= 4.5$ Hz, $J= 8.6$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J= 7.6$ Hz), 7.96 (s, 1H); **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz):** 22.54 (CH_3), 35.92 (CH_2), 64.42 (CH), 73.17 (CH), 116.62 (d, CH, $J_{CF}= 22.4$ Hz), 122.13 (d, CH, $J_{CF}= 7.8$ Hz), 127.57 (CH), 128.57 (C), 130.55 (CH), 134.92 (d, C, $J_{CF}= 2.3$ Hz), 142.16 (C), 152.77 (C), 153.94 (C), 159 (d, C, $J_{CF}= 242$ Hz); **IR (KBr):** 3384, 3295, 3029, 1882, 1667, 1636, 1610, 1593, 1510, 1418, 1386, 1525, 1313, 1210, 1096, 849, 832, 767, 734, 703, 607 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{17}Cl_2FN_3O$ ($M+H$)⁺: 380.0727. Encontrado: 380.0735.

***N*-(4-bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-*p*-tolilpirazol-1-carboxamida (6h)**

$C_{18}H_{16}BrCl_2N_3O$ (441.15). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz):** 2.42 (s, 3H), 3.54 (dd, 1H, $J= 11.2$ Hz, $J= 18.3$ Hz), 3.65 (dd, 1H, $J= 6.3$ Hz, $J= 18.3$ Hz), 5.02 (ddd, 1H, $J= 2.6$ Hz, $J= 6.3$ Hz, $J= 11.2$ Hz), 6.58 (d, 1H, $J= 2.6$ Hz), 7.27 (d, 2H, $J= 8.0$ Hz), 7.43 (m, 4H), 7.66 (d, 2H, $J= 8.0$ Hz), 8.00 (s, 1H); **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz):** 22.55 (CH_3), 35.95 (CH_2), 64.36 (CH), 73.07 (CH), 116.82 (C), 121.75 (CH), 127.61 (CH), 128.48 (C), 130.56 (CH), 132.93 (CH), 138.15 (C), 142.25 (C), 152.41 (C), 154.12 (C); **IR (KBr):** 3398, 1894, 1673, 1587, 1526, 1513, 1488, 1406, 1324, 1312, 1231, 1071, 1008, 843, 814, 805, 756, 729, 655 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{17}BrCl_2N_3O$ ($M+H$)⁺: 439.9927. Encontrado: 439.9942.

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-*N*-(4-metilfenil)pirazol-1-carboxamida (6i)

$C_{18}H_{17}Cl_2N_3O$ (362.25). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz):** 2.34 (s, 3H), 3.52 (dd, 1H, $J=11.3$ Hz, $J= 18.4$ Hz), 3.64 (dd, 1H, $J= 6.3$ Hz, $J= 18.4$ Hz), 5.03 (ddd, 1H, $J= 2.4$ Hz, $J= 6.3$ Hz, $J= 11.3$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J= 2.4$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J= 7.4$ Hz), 7.20 (t, 1H, $J= 7.8$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J= 8.1$ Hz), 7.37 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.76 (dd, 2H, $J= 3.4$ Hz, $J= 6.8$ Hz), 7.95 (s, 1H); **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz):** 22.52, (CH_3), 35.81 (CH_2), 64.57 (CH), 73.20 (CH), 117.38 (CH), 120.93 (CH), 125.29 (CH), 127.60 (CH), 129.82 (CH), 131.45 (C), 131.61 (CH), 138.85 (C), 139.94 (C), 152.66 (C), 153.61 (C); **IR (KBr):** 3307, 1659, 1593, 1539, 1442, 1403, 1250, 1172, 933, 783, 764, 738, 689 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{18}Cl_2N_3O$ ($M+H$)⁺: 362.0821. Encontrado: 362.0829.

3-(3-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-N-fenilpirazol-1-carboxamida (6j)

C₁₇H₁₄BrCl₂N₃O (427.12). ¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz): 3.59 (dd, 1H, J=11,3 Hz, J= 18.1 Hz), 3.64 (dd, 1H, J= 5.9 Hz, J= 18.1 Hz), 5.10 (m, 1H), 6.62 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 7.10 (t, 1H, J= 7.4 Hz), 7.35 (t, 3H, J= 7.6 Hz), 7.59 (d, 2H, J= 7.0 Hz), 7.67 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.67 (d, 1H, J= 7.0 Hz), 7.96 (d, 2H, J= 9.8 Hz); ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz): 35.56 (CH₂), 64.60 (CH), 72.92 (CH), 120.31 (CH), 123.95 (C), 124.52 (CH), 126.05 (CH), 129.64 (CH), 130.29 (CH), 131.24 (CH), 133.39 (C), 134.33 (CH), 138.63 (C), 152.16 (C), 152.36 (C); IR (ATR): 3308, 1595, 1563, 1530, 1446, 1315, 1233, 873, 764, 750, 688 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₅BrCl₂N₃O (M+H)⁺: 425.9770. Encontrado: 425.9766.

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N-fenil-3-(naftalen-2-il)pirazol-1-carboxamida (6k)

C₂₁H₁₇Cl₂N₃O (398.3). ¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz): 3.65 (dd, 1H, J=11.2 Hz, J= 18.1 Hz), 3.78 (dd, 1H, J= 6.0 Hz, J= 18.1 Hz), 5.09 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 6.0 Hz, J= 11.2 Hz), 6.64 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.08 (t, 1H, J= 7.4 Hz), 7.34 (t, 2H, J= 8.1 Hz), 7.54 (m, 4H), 7.88 (m, 3H), 8.02 (t, 3H, J= 7.4 Hz); ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz): 35.80 (CH₂), 64.66 (CH), 73.22 (CH), 120.36 (CH), 124.01 (CH), 124.51 (CH), 127.94 (CH), 128.34 (CH), 128.49 (CH), 128.82 (CH), 128.97 (C), 129.48 (CH), 129.62 (CH), 130.04 (CH), 133.98 (C), 135.24 (C), 138.94 (C), 152.59 (C), 153.70 (C); IR (ATR): 3382, 1741, 1672, 1595, 1527, 1466, 1323, 825, 749, 688 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₂₁H₁₈Cl₂N₃O (M+H)⁺: 398.0821. Encontrado: 398.0834.

5-Bencil-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7a)

C₁₉H₁₇N₃O (303.36). ¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz): 2.37 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.22 (d, 2H, J= 6.8 Hz), 7.33 (m, 5H), 7.79 (d, 2H, J= 6.8 Hz); ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz): 22.20, (CH₃), 44.16 (CH₂), 48.78 (CH₂), 99.08 (CH), 127.12 (CH), 129.12 (CH), 129.91 (CH), 130.27 (CH), 130.43 (C), 136.40 (C), 139.76 (C), 142.66 (C), 150.76 (C), 159.69 (C); IR (KBr): 3476, 3031, 1948, 1746, 1585, 1495, 1467, 1445, 1406, 1314, 1298, 1246, 1077, 986, 930, 826, 806, 746, 699, 657, 623 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₈N₃O (M+H)⁺: 304.1444. Encontrado: 304.1453.

5-Ciclohexil-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7b)

$C_{18}H_{21}N_3O$ (295.38). **1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 400 MHz):** 1.44 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.92 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 3.78 (t, 1H, J= 11.6 Hz), 4.54 (s, 2H), 5.57 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 6.82 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J=7.6 Hz), 7.81 (d, 2H, J= 7.6 Hz); **^{13}C -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 100.8 MHz):** 22.19, (CH₃), 25.79 (CH₂), 26.31 (CH₂), 26.67 (CH₂), 31.43 (CH₂), 34.67 (CH₂), 48.83 (CH₂), 53.55 (CH), 99.23 (CH), 127.09 (CH), 130.71 (CH), 131.08 (C), 139.49 (C), 144.76 (C), 149.91 (C), 158.49 (C); **IR (KBr):** 3326, 2930, 2851, 1753, 1626, 1575, 1445, 1317, 1298, 1229, 1088, 892, 804, 741, 641 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{22}N_3O$ (M+H)⁺: 296.1757. Encontrado: 296.1757.

5-(2-Ethilhexil)-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7c)

$C_{20}H_{27}N_3O$ (325.45). **1H -RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz):** 1.25 (m, 13H), 2.38 (s, 3H), 3.09 (d, 2H, J= 4.0 Hz), 3.43 (t, 2H, J= 6.8 Hz), 4.38 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 7.24 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7.79 (d, 2H, J= 8.0 Hz); **^{13}C -RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz):** 11.33 (CH₃), 11.75 (CH₃), 14.96 (CH₃), 22.22 (CH), 23.91 (CH₂), 24.48 (CH₂), 25.00 (CH₂), 38.88 (CH), 40.61 (CH), 44.33 (CH₂), 45.20 (CH₂), 48.61 (CH₂), 98.92 (CH), 127.09 (CH), 130.28 (CH), 130.43 (C), 139.73 (C), 142.53 (C), 151.04 (C), 159.50 (C); **IR (KBr):** 3399, 2960, 2927, 1748, 1674, 1633, 1586, 1529 1466, 1445, 1406, 1315, 1297, 1236, 1117, 1100, 1008, 804, 739, 665 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{20}H_{28}N_3O$ (M+H)⁺: 326.2227. Encontrado: 326.2235

5-Fenil-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7d)

$C_{18}H_{15}N_3O$ (289.33). **1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 300 MHz):** 2.32 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.18 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 7.26 (d, 2H, J= 9.6 Hz), 7.44 (t, 2H, J= 9.6 Hz), 7.74 (d, 2H, J= 10.6 Hz), 7.81 (d, 2H, J= 10.6 Hz); **^{13}C -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 75.4 MHz):** 22.35 (CH₃), 46.19 (CH₂), 99.65 (CH), 120.44 (CH), 125.95 (C), 127.36 (CH), 130.59 (CH), 130.91 (CH), 139.54 (CH), 139.91 (C), 143.95 (C), 148.77 (C), 159.44 (C); **IR (KBr):** 3063, 1932, 1742, 1599, 1591, 1505, 1459, 1443, 1386, 1324, 1298, 1274, 1173, 1113, 1082, 1065, 953, 856, 836, 812, 745, 686, 656 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{16}N_3O$ (M+H)⁺: 290.1215. Encontrado: 290.1288

4,5-Dihidro-2,5-dip-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7e)

$C_{19}H_{17}N_3O$ (303.36). 1H -RMN δ (DMF- d_7 , 25 °C, 400 MHz): 2.37 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.29 (d, 2H, J= 1.8 Hz), 7.31 (d, 2H, J= 1.8 Hz), 7.69 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 7.87 (d, 2H, J= 8.2 Hz); ^{13}C -RMN δ (DMF- d_7 , 25 °C, 100.8 MHz): 20.82 (CH₃), 21.30 (CH₃), 45.98 (CH₂), 98.94 (CH), 120.67 (CH), 127.07 (CH), 130.29 (CH), 130.49 (C), 130.49 (CH), 131.21 (C), 135.34 (C), 137.47 (C), 139.60 (C), 143.50 (C), 148.65 (C), 159.63 (C); IR (KBr): 3304, 2916, 1894, 1748, 1640, 1594, 1564, 1516, 1442, 1384, 1325, 1297, 1239, 1168, 1065, 953, 860, 813, 731, 627 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{18}N_3O$ (M+H)⁺: 304.1444. Encontrado: 304.1443.

5-(4-Clorofenil)-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7f)

$C_{18}H_{14}ClN_3O$ (323.78). 1H -RMN δ (DMF- d_7 , 110 °C, 400 MHz): 2.52 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.42 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 7.63 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.97 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.98 (d, 2H, J= 7.6 Hz); ^{13}C -RMN δ (DMF- d_7 , 110 °C, 100.8 MHz): 21.35 (CH₃), 46.07 (CH₂), 99.24 (CH), 122.15 (CH), 127.25 (CH), 130.06 (CH), 130.38 (CH), 131.30 (C), 139.11 (C), 139.86 (C), 143.59 (C), 148.78 (C), 160.14 (C), 162.30 (C); IR (KBr): 3296, 1914, 1744, 1633, 1590, 1561, 1496, 1443, 1394, 1328, 1299, 1288, 1098, 954, 859, 823, 801, 732, 629 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{15}ClN_3O$ (M+H)⁺: 324.0898. Encontrado: 324.0892.

5-(4-Fluorofenil)-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7g)

$C_{18}H_{14}FN_3O$ (307.32). 1H -RMN δ (DMF- d_7 , 110 °C; 400 MHz): 2.38 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.26 (m, 4H), 7.88 (m, 4H); ^{13}C -RMN δ (DMF- d_7 , 110 °C, 100.8 MHz): 26.48 (CH₃), 51.50 (CH₂), 104.26 (CH), 121.80 (d, CH, J= 22.9 Hz), 128.20 (d, CH, J= 8.1 Hz) 132.34 (CH), 135.50 (CH), 136.43 (C), 141.54 (C), 144.89 (C), 148.75 (C), 154.01 (C), 164.79 (C), 165.07 (C); IR (KBr): 3105, 2926, 1870, 1743, 1581, 1564, 1512, 1442, 1398, 1327, 1299, 1230, 1174, 1116, 1066, 954, 865, 823, 797, 732, 610 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{15}FN_3O$ (M+H)⁺: 308.1194. Encontrado: 308.1196.

5-(4-Bromofenil)-4,5-dihidro-2-p-tolilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7h)

$C_{18}H_{14}BrN_3O$ (368.23). 1H -RMN δ (CDCl₃+TFA- d_1 , 25 °C, 400 MHz): 2.52 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.71 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 7.84 (d, 2H, J= 8.2 Hz); ^{13}C -RMN δ (CDCl₃+TFA- d_1 , 25 °C, 100.8 MHz): 22.57 (CH₃), 49.88 (CH₂),

103.38 (CH), 122.97 (C), 124.71 (C), 125.12 (CH), 129.71 (CH), 133.26 (CH), 135.64 (CH), 136.29 (C), 147.37 (C), 148.88 (C), 149.67 (C), 160.41 (C); **IR (KBr):** 3297, 1892, 1744, 1634, 1589, 1558, 1488, 1443, 1391, 1327, 1299, 1284, 1237, 1173, 1070, 1064, 1005, 954, 857, 823, 800, 732, 629 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 368.0393. Encontrado: 368.0404.

2-Fenil-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7i)

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (289.12). **¹H-RMN δ ($\text{CDCl}_3+\text{TFA}-d_1$, 25 °C, 400 MHz):** 2.38 (s, 3H), 4.97 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J= 6.4 Hz), 7.48 (m, 5H), 7.79 (m, 2H); **¹³C-RMN δ ($\text{CDCl}_3+\text{TFA}-d_1$, 25 °C, 100.8 MHz):** 19.85 (CH₃), 47.30 (CH₂), 100.67 (CH), 121.60 (CH), 124.69 (C), 126.16 (CH), 129.56 (CH), 130.19 (CH), 131.84 (C), 132.72 (CH), 139.01 (C), 145.52 (C), 157.76 (C); **IR (KBr):** 3467, 1735, 1589, 1495, 1440, 1389, 1328, 1199, 1083, 955, 776, 733, 697 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 290.1288. Encontrado: 290.1294.

2-(3-Bromofenil)-4,5-dihidro-5-fenilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7j)

$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}$ (354.20). **¹H-RMN δ ($\text{DMSO}-d_6$, 25 °C, 400 MHz):** 5.13 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.22 (t, 1H, J= 7.0 Hz), 7.45 (m, 3H), 7.61 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 7.76 (d, 2H, J= 7.9 Hz), 7.96 (d, 1H, J= 7.0 Hz), 8.13 (s, 1H); **¹³C-RMN δ ($\text{DMSO}-d_6$, 25 °C, 100.8 MHz):** 46.21 (CH₂), 100.06 (CH), 120.49 (CH), 123.64 (C), 126.00 (CH), 126.29 (CH), 129.73 (CH), 129.96 (C), 130.49 (CH), 132.46 (CH), 132.99 (CH), 139.67 (C), 144.02 (C), 148.50 (C), 157.68 (C); **IR (ATR):** 3064, 1714, 1598, 1502, 1391, 1311, 1203, 1065, 785, 751, 679 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 354.0237. Encontrado: 354.0244.

4,5-Dihidro-2-(naftalen-2-il)-5-fenilimidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (7k)

$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (325.36). **¹H-RMN δ ($\text{DMF}-d_1$, 25 °C, 400 MHz):** 5.23 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.27 (t, 1H, J= 7.1 Hz), 7.51 (t, 2H, J= 7.7 Hz), 7.57 (m, 2H), 7.86 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 8.04 (m, 4H), 8.54 (s, 1H); **¹³C-RMN δ ($\text{DMF}-d_1$, 25 °C, 100.8 MHz):** 45.95 (CH₂), 99.48 (CH), 120.40 (CH), 124.94 (CH), 125.60 (CH), 126.31 (CH), 127.43 (CH), 128.65 (CH), 129.25 (CH), 129.36 (CH), 130.05 (CH), 131.32 (C), 134.59 (C), 134.65 (C), 139.97 (C), 143.74 (C), 148.62 (C), 159.58 (C); **IR (ATR):** 2961, 1740, 1583, 1501, 1436, 1385, 1366, 1293, 1171, 970, 862, 794, 681 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 326.1288. Encontrado: 326.1278.

5-Diclorometil-N-fenil-4,5-dihidro-3-p-tolilpirazol-1-carbotioamida (8a)

$C_{18}H_{17}Cl_2N_3S$ (378.32). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz):** 2.43 (s, 3H), 3.60 (dd, 1H, J= 10.6 Hz, J= 18.6 Hz), 3.70 (dd, 1H, J= 5.0 Hz, J= 18.6 Hz), 5.55 (ddd, 1H, J= 2.6 Hz, J= 5.0 Hz, J= 10.6 Hz), 7.22 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.28 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.34 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 7.61 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 7.70 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 9.19 (s, 1H); **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz):** 22.59 (CH₃), 35.75 (CH₂), 66.99 (CH), 73.10 (CH), 125.81 (CH), 127.08 (CH), 128.02 (CH), 128.12 (C), 129.74 (CH), 130.67 (CH), 139.14 (C), 142.98 (C), 156.81 (C), 175.28 (C); **IR (KBr):** 3223, 2922, 1717, 1591, 1526, 1450, 1365, 1322, 1229, 1122, 994, 871, 808, 798, 767, 752, 698, 638 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{18}Cl_2N_3S$ (M+H)⁺: 378.0593. Encontrado: 378.0594.

N-bencil-3-(4-bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotioamida (8b)

$C_{18}H_{16}BrCl_2N_3S$ (457.21). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 400 MHz):** 3.54 (dd, 1H, J= 11.0 Hz, J= 18.4 Hz), 3.62 (dd, 1H, J= 4.8 Hz, J= 18.4 Hz), 4.92 (t, 2H, J= 5.2 Hz), 5.49 (ddd, 1H, J=2.4 Hz, J= 4.8 Hz, J= 11.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.30 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.57 (m, 4H), 7.68 (t, 1H, J= 5.2 Hz); **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 100.8 MHz):** 35.26 (CH₂), 49.50 (CH₂), 67.25 (CH), 73.12 (CH), 126.48 (C), 128.61 (CH), 128.72 (CH), 129.20 (CH), 129.67 (CH), 129.86 (C), 133.01 (CH), 138.41 (C), 155.02 (C), 177.07 (C); **IR (KBr):** 3313, 1657, 1590, 1510, 1487, 1397, 1369, 1326, 1254, 1238, 1149, 1073, 1008, 988 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{17}BrCl_2N_3S$ (M+H)⁺: 455.9698. Encontrado: 455.9696

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-N-p-tolilpirazol-1-carbotioamida (8c)

$C_{18}H_{16}BrCl_2N_3S$ (457.21). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 400 MHz):** 2.38 (m, 3H), 3.59 (dd, 1H, J= 11.2 Hz, J= 18.2 Hz), 3.67 (dd, 1H, J= 4.4 Hz, J= 18.2 Hz), 5.57 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.43 (d, 2H, J= 7.7 Hz) 7.61 (d, 2H, J= 7.7 Hz), 7.68 (d, 2H, J= 7.7 Hz), 9.05 (s, 1H); **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 100.8 MHz):** 22.00 (CH₃), 35.44 (CH₂), 67.11 (CH), 72.99 (CH), 126.12 (CH), 126.71 (C), 129.29 (CH), 129.80 (C), 130.34 (CH), 133.13 (CH), 136.26 (C), 137.16 (C), 155.30 (C), 175.78 (C); **IR (KBr):** 3346, 1651, 1590, 1517, 1448, 1408, 1364, 1312, 1219, 1115, 1070, 1009, 914, 871, 821, 755, 675 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{17}BrCl_2N_3S$ (M+H)⁺: 455.9698. Encontrado: 455.9704

5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-4,5-dihidro-N-p-tolilpirazol-1-carbotioamida (8d)

$C_{18}H_{16}Cl_2FN_3S$ (396.31). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 400 MHz): 2.37 (s, 3H), 3.60 (dd, 1H, J= 10.8 Hz, J= 18.4 Hz), 3.68 (dd, 1H, J= 4.8 Hz, J= 18.4 Hz), 5.55 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 4.8 Hz J= 10.8), 7.20 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 9.07 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 100.8 MHz): 26.24 (CH_3), 35.63 (CH_2), 67.04 (CH), 73.01 (CH), 117.21 (d, CH, J= 22.2 Hz), 126.11 (CH), 127.15 (C), 130.00 (d, CH, J= 8.5 Hz), 130.32 (CH), 136.80 (d, C, J= 81.7 Hz), 155.34 (C), 164.14 (C), 166.65 (C), 175.72 (C); **IR (KBr)**: 3336, 1651, 1600, 1589, 1522, 1215, 1115, 967, 903, 836, 800, 697, 651 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{17}Cl_2FN_3S$ (M+H) $^+$: 396.0499. Encontrado: 396.0490

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N-3-dip-tolilpirazol-1-carbotioamida (8e)

$C_{19}H_{19}Cl_2N_3S$ (392.35). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz): 2.35 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.56 (dd, 1H, J= 11.1 Hz, J= 18.4 Hz), 3.67 (dd, 1H, J= 4.8 Hz, J= 18.4 Hz), 5.51 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.26 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 7.43 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 7.68 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 9.08 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz): 22.10 (CH_3), 22.62 (CH_3), 35.71 (CH_2), 66.97 (CH), 73.19 (CH), 126.20 (CH), 128.00 (CH), 128.16 (C), 130.39 (CH), 130.67 (CH), 136.52 (C), 137.07 (C), 142.92 (C), 156.61 (C), 175.71 (C); **IR (KBr)**: 3314, 1602, 1590, 1536, 1378, 1320, 1206, 1111, 921, 874, 814, 752, 677 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{19}H_{20}Cl_2N_3S$ (M+H) $^+$: 392.0750. Encontrado: 392.0744.

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metoxifenil)-N-p-tolilpirazol-1-carbotioamida (8f)

$C_{19}H_{19}Cl_2N_3OS$ (408.34). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 400 MHz): 2.37 (s, 3H), 3.58 (dd, 1H, J= 11.2 Hz, J= 18.2 Hz), 3.68 (dd, 1H, J= 4.0 Hz, J= 18.2 Hz), 3.84 (s, 3H), 5.53 (m, 1H), 6.98 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 7.19 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.45 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7.76 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 9.08 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 100.8 MHz): 21.98 (CH_3), 35.62 (CH_2), 56.39 (CH_3), 66.86 (CH), 73.10 (CH), 115.27 (CH), 123.34 (C), 126.07 (CH), 129.65 (CH), 130.27 (CH), 136.46 (C), 136.91 (C), 156.21 (C), 163.01 (C), 175.43 (C); **IR (KBr)**: 3322, 1607, 1525, 1426, 1335, 1322, 1252, 1173, 1113, 1039, 905, 832, 816, 760, 745, 700, 630 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{19}H_{20}Cl_2N_3OS$ (M+H) $^+$: 408.0639. Encontrado: 408.0689.

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-*N-p*-tolilpirazol-1-carbotioamida (8g)

$C_{18}H_{17}Cl_2N_3S$ (378.32). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 400 MHz): 2.37 (s, 3H), 3.58 (dd, 1H, J= 11.2 Hz, J= 18.2 Hz), 3.68 (dd, 1H, J= 4.2 Hz, J= 18.2 Hz), 5.53 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 4.2 Hz, J= 11.2 Hz), 7.21 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.48 (d, 3H, J= 7.6 Hz), 7.82 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 9.11 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 100.8 MHz): 21.98 (CH_3), 35.58 (CH_2), 66.98 (CH), 73.07 (CH), 126.05 (CH), 127.91 (CH), 129.85 (CH), 130.29 (CH), 130.87 (C), 132.20 (CH), 136.39 (C), 137.00 (C), 156.37 (C), 175.75 (C); **IR (KBr)**: 3325, 1583, 1520, 1449, 1338, 1226, 1122, 994, 907, 873, 760, 745, 693, 621 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{18}Cl_2N_3S$ ($M+H$) $^+$: 378.0593. Encontrado: 378.0588.

(Z)-2-(*p*-Tolil)-6-fenilimino-4,6-dihidropirazolo[1,5-*c*]tiazol (9a)

$C_{18}H_{15}N_3S$ (305.40). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz): 2.38 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.24 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.38 (t, 2H, J= 8.1 Hz), 7.84 (d, 2H, J= 8.1 Hz); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz): 22.34 (CH_3), 26.98 (CH_2), 101.32 (CH), 121.91 (CH), 126.01 (CH), 127.36 (CH), 130.17 (CH), 130.30 (CH), 130.88 (C), 140.13 (C), 145.96 (C), 149.87 (C), 149.99 (C), 161.23 (C); **IR (KBr)**: 2960, 2930, 1693, 1638, 1598, 1320, 1206, 967, 801, 767, 699 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{16}N_3S$ ($M+H$) $^+$: 306.1059. Encontrado: 306.1059.

(Z)-2-(4-Bromofenil)-6-bencilimino-4,6-dihidropirazolo[1,5-*c*]tiazol (9b)

$C_{18}H_{14}BrN_3S$ (384.29). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz): 4.54 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.60 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 7.80 (d, 2H, J= 8.2 Hz); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz): 27.61 (CH_2), 59.31 (CH_2), 101.62 (CH), 123.50 (C), 128.44 (CH), 129.24 (CH), 129.79 (CH), 133.12 (C), 133.23 (CH), 140.23 (C), 147.69 (C), 149.76 (C), 158.54 (C); **IR (KBr)**: 1653, 1532, 1417, 1314, 1105, 1070, 1010, 955, 783, 739, 694 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{15}BrN_3S$ ($M+H$) $^+$: 384.0165. Encontrado: 384.0175.

(Z)-2-(4-Bromofenil)-6-(*p*-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-*c*]tiazol (9c)

$C_{18}H_{14}BrN_3S$ (384.29). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 400 MHz): 2.36 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, J= 6.4 Hz), 7.19 (d, 2H, J= 6.4 Hz), 7.54 (d, 2H, J= 6.4 Hz), 7.81 (d, 2H, J= 7.2 Hz); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 100.8 MHz): 21.92 (CH_3),

26.93 (CH₂), 101.21 (CH), 121.64 (CH), 124.12 (C), 128.83 (CH), 130.71 (CH), 132.05 (C), 132.69 (CH), 135.74 (C), 145.98 (C), 146.99 (C), 149.28 (C), 159.72 (C); **IR (KBr)**: 1642, 1555, 1507, 1431, 1320, 1211, 1107, 1069, 1009, 968, 825, 794, 716 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculado para C₁₈H₁₅BrN₃S (M+H)⁺: 384.0165. Encontrado: 384.0162.

(Z)-2-(4-Fluorofenil)-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9d)

C₁₈H₁₄FN₃S (323.39). **¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz)**: 2.33 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.10 (m, 4H), 7.16 (m, 2H), 7.88 (m, 2H); **¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz)**: 21.99 (CH₃), 26.98 (CH₂), 101.19 (CH), 116.61 (d, CH, J_{CF}= 21.9 Hz), 121.76 (CH), 129.20 (d, CH, J_{CF}= 8.2 Hz), 129.44 (C), 130.79 (CH), 135.76 (C), 146.05 (C), 147.21 (C), 149.34 (C), 160.00 (C), 164.33 (d, C, J_{CF}= 250.6 Hz); **IR (KBr)**: 2925, 1615, 1604, 1525, 1427, 1321, 1226, 1209, 1157, 969, 945, 836, 820, 793, 607 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculado para C₁₈H₁₅FN₃S (M+H)⁺: 324.0965. Encontrado: 324.0975.

(Z)-2-(p-Tolil)-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9e)

C₁₉H₁₇N₃S (319.42). **¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz)**: 2.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.19 (d, 2H, J= 5.6 Hz), 7.23 (d, 2H, J= 5.6 Hz), 7.85 (d, 2H, J= 5.6 Hz); **¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz)**: 21.93 (CH₃), 22.27 (CH₃), 26.89 (CH₂), 101.15 (CH), 121.71 (CH), 127.23 (CH), 130.22 (CH), 130.67 (CH), 135.54 (C), 139.98 (C), 145.78 (C), 147.25 (C), 149.51 (C), 160.95 (C); **IR (KBr)**: 1639, 1557, 1433, 1320, 1206, 968, 944, 826, 802, 768, 738, 700 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculado para C₁₉H₁₈N₃S (M+H)⁺: 320.1216. Encontrado: 320.1225.

(Z)-2-(4-Metoxifenil)-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9f)

C₁₉H₁₇N₃OS (335.42). **¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz)**: 2.35 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.24 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.94 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.07 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.17 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.87 (d, 2H, J= 8.8 Hz); **¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz)**: 22.01 (CH₃), 26.97 (CH₂), 56.30 (CH₃), 101.01 (CH), 115.00 (CH), 121.82 (CH), 125.89 (C), 128.81 (CH), 130.76 (CH), 135.60 (C), 145.92 (C), 147.42 (C), 149.46 (C), 160.86 (C), 161.39 (C); **IR (KBr)**: 1638, 1609, 1526, 1433, 1320, 1302, 1252, 1213, 1174, 1110, 1028, 966, 946, 840, 787, 610 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculado para C₁₉H₁₈N₃OS (M+H)⁺: 336.1165. Encontrado: 336.1156.

(Z)-2-Fenil-6-(p-tolil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-c]tiazol (9g)

C₁₈H₁₅N₃S (305.40). ¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz): 2.36 (s, 3H), 4.27 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.08 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7.19 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7.41 (m, 3H), 7.95 (d, 2H, J= 6.8 Hz); ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz): 21.93 (CH₃), 26.92 (CH₂), 101.31 (CH), 121.69 (CH), 127.33 (CH), 129.51 (CH), 129.97 (CH), 130.69 (CH), 133.11 (C), 135.60 (C), 145.84 (C), 147.19 (C), 149.38 (C), 160.87 (C); IR (KBr): 1650, 1558, 1506, 1435, 1324, 1210, 1171, 974, 963, 944, 818, 765, 689 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₆N₃S (M+H)⁺: 306.1059. Encontrado: 306.1054.

2.6. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Preston, P. N. *Wiley-Interscience: New York* **1986**.
- (2) Khidre, R. E.; Abdel-Wahab, B. F.; Alothman, O. Y. *J. Chem.* **2014**, *2014*, 1.
- (3) Abdelhamid, A. O.; Hassaneen, H. M.; Shawali, A. S.; Parkanyi, C. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 639.
- (4) Hammouda, H. A.; El-Barbary, A. A.; Sharaf, M. A. F. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, *21*, 945.
- (5) Farag, A. M.; Dawood, K. M. *Heteroat. Chem.* **1997**, *8*, 129.
- (6) Seneci, P.; Nicola, M.; Inglesi, M.; Vanotti, E.; Resnati, G. *Synth. Commun* **1999**, *29*, 311.
- (7) Langer, P.; Wuckelt, J.; Doring, M.; Schreiner, P. R.; Gorus, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 2257.
- (8) Shawali, A. S.; Abdelkader, M. H.; Eltalbawy, F. M. A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2875.
- (9) Li, M.; Zhao, G.; Wen, L.; Cao, W.; Zhang, S.; Yang, H. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 209.
- (10) Li, M.; Zhao, G.; Wen, L.; Yang, H. *Synth. Commun* **2005**, *35*, 493.
- (11) Shawali, A. S.; Mosselhi, M. A.; Altablawy, F. M. A.; Farghaly, T. A.; Tawfik, N. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5524.
- (12) Rahmati, A.; Kouzehrash, M. A. *Synthesis* **2011**, *18*, 2913.
- (13) Grosse, S.; Pillard, C.; Massip, S.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Bourg, S.; Bernard, P.; Guillaumet, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14943.
- (14) Grosse, S.; Pillard, C.; Bernard, P.; Guillaumet, G. *Synlett* **2013**, *24*, 2095.
- (15) Shawali, A. S.; Abdallah, M. A.; Shehata, M. R.; Kandil, M. *J. Chem. Res.* **2013**, *37*, 127.

- (16) Rahmati, A.; Eskandari-Vashareh, M.; Alizadeh-Kouzehrash, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4199.
- (17) Demjen, A.; Gyuris, M.; Wolfling, J.; Puskas, L. G.; Kanizsai, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2338.
- (18) Bondock, S.; Tarhoni, A. E.-G.; Fadda, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 346.
- (19) Driowya, M.; Allouchi, H.; Gally, J. M.; Bonnet, P.; Guillaumet, G. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 5728.
- (20) Kolos, N. N.; Kibkalo, B. V.; Zamigaylo, L. L.; Omel'chenko, I. V.; Shishkin, O. V. *Russ. Chem.* **2015**, *64*, 864.
- (21) Sudarsanam, V.; Nagarajan, K.; Rao, K. R.; Shenoy, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4757.
- (22) Vicentini, C. B.; Veronese, A.; Guarneri, M.; The European Patent Convention, EP190457, 1986; Ref. Chem. Abstr. 105:226578.
- (23) Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Giori, P.; Lumachi, B.; Guarneri, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5777.
- (24) Butler, R. N.; Colleran, D. M.; O'Shea, D.; Cunningham, D.; McArdle, P.; Gillan, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2757.
- (25) Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Manfrini, M.; Guarneri, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7179.
- (26) Vicentini, C. B.; Manfrini, M.; Mazzanti, M.; Scatturin, A.; Romagnoli, C.; Mares, D. *Arch. Pharm.* **1999**, *332*, 337.
- (27) Beck, J. P.; Gilligan, P. J.; Du Pont Pharmaceuticals Company, USA. US17049, 1999; Ref. Chem. Abstr.130:223271: USA.
- (28) Romagnoli, C.; Mares, D.; Bruni, A.; Andreotti, E.; Manfrini, M.; Vicentini, C. B. *Mycopathologia* **2002**, *153*, 129.
- (29) Elgemeie, G. H.; Elghandour, A. H.; Ali, H. A.; Hussein, A. M. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2245.
- (30) Popil'nichenko, S. V.; Brovarets, B. S.; Drach, B. S. *Russ. J. Org.* **2004**, *40*, 219.
- (31) Liubchak, K.; Tolmachev, A.; Nazarenko, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3365.
- (32) El-Borai, M. A.; Rizk, H. F.; Sadek, M. R.; El-Keiy, M. M. *Green Sustainable Chem.* **2016**, *6*, 88.
- (33) Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Giori, P.; Guarneri, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6171.

- (34) Aggarwal, R.; Kumar, V.; Kumar, R.; Singh, S. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 179.
- (35) Abdelhamid, A. O.; Ghabrial, S. S.; Zaki, M. Y.; Ramadan, N. A. *Arch. Pharm.* **1992**, *325*, 205.
- (36) Lee, K.-J.; Kwon, H.-T.; Kim, B.-G. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, *34*, 1795.
- (37) Barsy, M. A.; El-Rady, E. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 523.
- (38) Lantos, I.; Oh, H.; Razgaitis, C.; Loev, B. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4841.
- (39) Michels, J. G.; Wright, G. C. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3213.
- (40) Gnichtel, H.; Belkien, L.; Totz, W.; Wawretschek, L. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, *7*, 1016.
- (41) Abdel-Wahab, B. F.; Mohamed, H. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2013**, *188*, 1680.
- (42) Molina, P.; Arques, A.; De los Desamparados Velasco, M.; Villalgorido, J. M. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1323.
- (43) Hanefeld, W.; Schlitzer, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1719.
- (44) Koga, H.; Hirobe, M.; Okamoto, T. *Chem. Pharm. Bull* **1974**, *22*, 482.
- (45) Peseke, K.; Vogel, C.; Wilhelm-Pieck-Universitaet Rostock, Ger. Dem. Rep., DD143778, 1980; Ref. Chem. Abstr. 95:7279.
- (46) Peseke, K.; Vogel, C.; Wilhelm-Pieck-Universitaet Rostock, Ger. Dem. Rep., DD156815, 1982; Ref. Chem. Abstr. 98:143409: Germany.
- (47) Peseke, K.; Rodriguez Palacio, R.; Bernal, E. M.; Vogel, C. *Wiss. Z. Wilhelm-Pieck-Univ. Rostock* **1982**, *31*, 49.
- (48) Peseke, K.; Quincoces Suarez, J.; Soto Casallas, E.; Wilhelm-Pieck-Universitaet Rostock, Ger. Dem. Rep.; DD288382, 1991; Ref. Chem. Abstr. 115:71595.
- (49) Sahu, S. K.; Mishra, S. K.; Mohanta, R. K.; Panda, P. K.; Azam, A. *Indian J Pharm Sci* **2007**, *69*, 689.
- (50) Turgut, Z.; Yolacan, C.; Aydogan, F.; Bagdatli, E.; Ocal, N. *Molecules* **2007**, *12*, 2151.
- (51) Sahu, S. K.; Mishra, S. K.; Mohanta, R. K.; Pattanayak, S. P.; Panda, C. S. *Indian J Pharm Sci* **2006**, *68*, 377.
- (52) Yarovenko, V. N.; Nikitina, A. S.; Zavarzin, I. V.; Krayushkin, M. M.; Kovalenko, L. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 1364.
- (53) Dangi, R. R.; Hussain, N.; Joshi, A.; Pemawat, G.; Talesara, G. L. *Indian J. Chem., Sect. B Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2011**, *50B*, 1165.

- (54) Mohareb, R. M.; Zohdi, H. F.; Wardakhan, W. W. *Monatsh. Chem.* **1995**, *126*, 1391.
- (55) Mohareb, R. M.; Sherif, S. M. *Sulfur Letters* **1992**, *15*, 91.
- (56) Ostache, N.-C.; Hiebel, M.-A.; Finaru, A.-L.; Guillaumet, G.; Suzenet, F. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 3530.
- (57) Gautam, P.; Chaudhary, R. P. *Heterocycl. Commun.* **2014**, *20*, 233.
- (58) Pawar, R. A.; Rajput, A. P. *Indian J. Chem., Sect. B* **1989**, *28B*, 866.
- (59) Athmani, S.; Farhat, M. F.; Iddon, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 973.
- (60) Vicentini, C. B.; Veronese, A. C.; Guarneri, M.; Manfrini, M.; Giori, P. *Heterocycles* **1993**, *36*, 857.
- (61) Miroshnichenko, Z. I.; Al'perovich, M. A.; SU161764, 1964; Ref. Chem. Abstr. 61:18293.
- (62) Miroshnichenko, Z. I.; Al'perovich, M. A. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1965**, 254.
- (63) Chong, W. K. M.; Duvadie, R. K.; Agouron Pharmaceuticals, Inc., USA, US41466, 2002; Ref. Chem. Abstr. 136:167372: USA.
- (64) Shindy, H. A. *J. Chem. Res., Synop.* **1999**, 700.
- (65) Sutcliffe, O. B.; Storr, R. C.; Gilchrist, T. L.; Rafferty, P.; Crew, A. P. A. *Chem. Commun. (Cambridge)* **2000**, 675.
- (66) Sutcliffe, O. B.; Storr, R. C.; Gilchrist, T. L.; Rafferty, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1795.
- (67) Sutcliffe, O. B.; Storr, R. C.; Gilchrist, T. L.; Rafferty, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10011.
- (68) Pinho e Melo, T. M. V. D.; Nunes, C. M.; Soares, M. I. L.; Paixao, J. A.; Beja, A. M.; Silva, M. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4406.
- (69) Venkatesan, A. M.; Mansour, T. S.; Abe, T.; Yamamura, I.; Takasaki, T.; Agarwal, A.; Dos Santos, O.; Sum, F.-W.; Lin, Y.-I.; Wyeth, John, and Brother Ltd., USA, US13428, 2003; Ref. Chem. Abstr. 139:381474.
- (70) Raffa, D.; Maggio, B.; Raimondi, M. V.; Cascioferro, S.; Plescia, F.; Cancemi, G.; Daidone, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 732.
- (71) Li, M.; Zhao, B.-X. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 311.
- (72) Grosse, S.; Mathieu, V.; Pillard, C.; Massip, S.; Marchivie, M.; Jarry, C.; Bernard, P.; Kiss, R.; Guillaumet, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 718.
- (73) Meta, E.; Brullo, C.; Sidibe, A.; Imhof, B. A.; Bruno, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *133*, 24.

- (74) Meta, E.; Brullo, C.; Tonelli, M.; Franzblau, S. G.; Wang, Y.; Ma, R.; Baojie, W.; Orena, B. S.; Pasca, M. R.; Bruno, O. *Med. Chem.* **2018**, *14*, 1.
- (75) Murlykina, M. V.; Kornet, M. N.; Desenko, S. M.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Brazhko, A. A.; Musatov, V. I.; Van der Eycken, E. V.; Chebanov, V. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1050.
- (76) Brullo, C.; Spisani, S.; Selvatici, R.; Bruno, O. *Eur.J. Biochem* **2012**, *47*, 573.
- (77) El-Sabbagh, O. I.; Baraka, M. M.; Ibrahim, S. M.; Pannecouque, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Rashad, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3746.
- (78) Abdel-Samii, Z. K.; Abdel-Fattah, H. A.; Abdel-Rehem, R. M. *World J. Pharm. Res.* **2015**, *4*, 73.
- (79) Mamidala, S.; Aravilli, R. K.; Vaarla, K.; Vedula, R. R. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 9878.
- (80) Panasenko, N.; Bratenko, M.; Zvarych, V.; Stasevych, M.; Vovk, M. *Chem. Chem. Technol.* **2020**, *14*, 284.
- (81) Abdel-Samii, Z. K.; Abdel-Fattah, H. A.; Al-Mahmoudy, A. M.; Mahmoud, E. M. *World J. Pharm. Res.* **2017**, *6*, 1450.
- (82) Patel, V. B.; Thakor, M. K. *WJPPS* **2018**, *7*, 1234.
- (83) Srinivas, A.; Sunitha, M.; Shamili, S. *Acta Chim. Slov.* **2020**, *67*, 1061.
- (84) Kasralikar, H. M.; Jadhavar, S. C.; Goswami, S. V.; Kaminwar, N. S.; Bhusare, S. R. *Bioorg. Chem.* **2019**, *86*, 437.
- (85) Haiba, M. E.; Al-Abdullah, E. S.; Edrees, M. M.; Khalifa, N. M. *Drug Res.* **2015**, *65*, 9.
- (86) Saeed, A.; Al-Masoudi, N. A.; Ahmed, A. A.; Pannecouque, C. *Z. Naturforsch., B: J. Chem. Sci.* **2011**, *66*, 512.
- (87) Lu, X.; Tang, J.; Liu, Z.; Li, M.; Zhang, T.; Zhang, X.; Ding, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5916.
- (88) Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5958.
- (89) Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Galvez, J. *Electrochim. Acta* **2008**, *53*, 7138.

**3. SÍNTESIS DE CARBOHIDRAZIDAS, CARBOHIDRAZONAS Y
N-BENCILIDENAMINO DERIVADOS DE
IMIDAZOPIRAZOLONAS**

3.1. INTRODUCCIÓN.

Este capítulo se ha dedicado a la síntesis de una variedad de nuevas sustancias con potencial actividad biológica y farmacológica partiendo de 3-aril-5-diclorometil-2-pirazolininas **5**. El trabajo realizado queda resumido en los puntos siguientes:

a) Por reacción de los compuestos **5** con cloroformiato de fenilo, y tratamiento de los productos formados con hidracina, se ha accedido a las correspondientes carbohidrazidas. Y mediante una secuencia de reacciones similar, pero utilizando clorotioformiato de fenilo, se ha accedido a las respectivas carbotiohidrazidas.

b) Por condensación de dichas carbohidrazidas y carbotiohidrazidas con aldehídos aromáticos se han obtenido sendas series de carbohidrazonas y carbotiohidrazonas.

c) Por ciclocondensación de las carbohidrazonas anteriores se ha accedido a bencilidenaminoimidazopirazolonas.

3.1.1. Consideraciones generales sobre la reactividad de carbohidrazidas.

Históricamente, la primera referencia a la carbohidrazida (Figura 3.1) se debe a Curtius¹ en 1894. Desde entonces, a sus derivados se le han ido conociendo numerosas aplicaciones, principalmente en medicina, ya que presentan actividad antimicrobiana, antiviral, antiinflamatoria y anticancerígena, entre otras.²

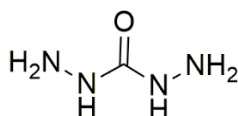


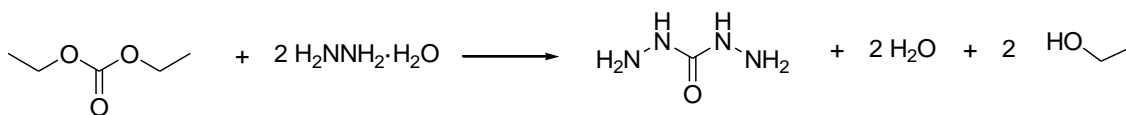
Figura 3.1. Carbohidrazida.

¹ H-RMN (D ₂ O) (ppm)	¹³ C-RMN (D ₂ O) (ppm)	IR
Desplazamiento variable ¹ H (NH)	C=O: 165	3200 (NH); 1650 (CO), 1537 (NH ₂); 755 (NH,b)

Tabla 3.1. Datos espectroscópicos de la carbohidrazida.

3.1.2. Métodos generales de síntesis.

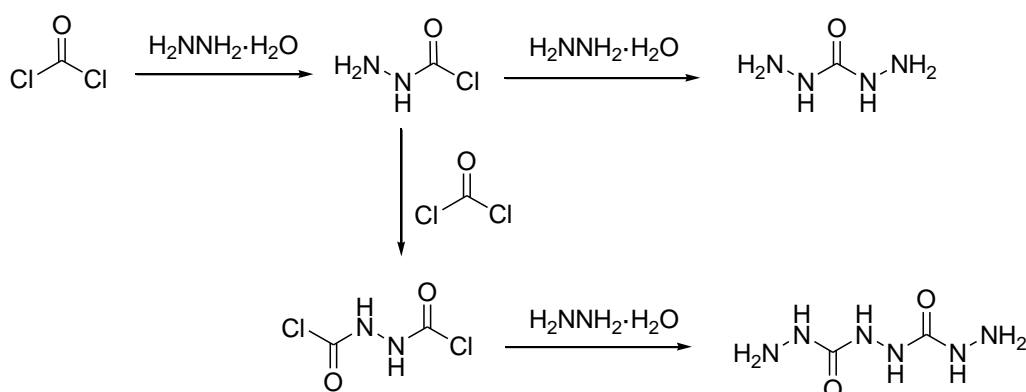
El método más común de síntesis de carbohidrazidas es por medio de hidrazinolisis de ésteres de ácidos carboxílicos, generalmente metílicos o etílicos, con hidrato de hidracina (Esquema 3.1.).³⁻⁵



Esquema 3.1. *Síntesis de carbohidrazida por hidracinólisis.*

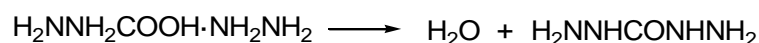
Existen distintas variaciones de este método que básicamente difieren en su aplicabilidad.¹

1) La carbohidrazida se genera en elevado rendimiento por reacción entre fosgeno e hidrato de hidracina. En este proceso pueden formarse otros productos, tales como dihidrocloruro de hidracina e hidrazidocarbohidrazida (Esquema 3.2).⁶



Esquema 3.2. *Síntesis de carbohidrazida a partir de fosgeno e hidrato de hidracina.*

2) El ácido carbáxico, obtenido por flujo de dióxido de carbono sobre una disolución de hidracina, forma una sal que por calentamiento se transforma cuantitativamente en carbohidrazida (Esquema 3.3).⁷



Esquema 3.3. *Síntesis de carbohidrazida a partir de ácido carbáxico.*

3) Otro procedimiento preparativo describe la producción de carbohidrazida mediante hidrazinólisis de ácido cianúrico.⁸

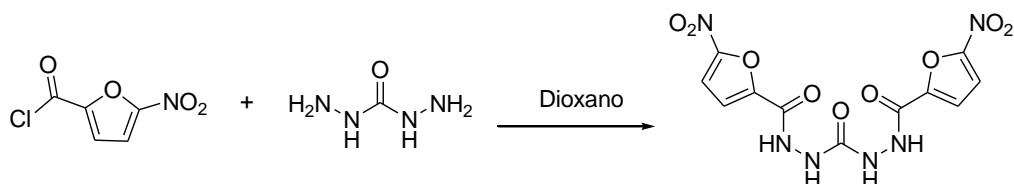
3.1.3. Reactividad y utilidad de las carbohidrazidas.

Oxidación y reducción.

Las carbohidrazidas pueden hidrogenarse sobre níquel Raney⁹ a baja presión para dar semicarbazidas y amoníaco. Su oxidación¹⁰ genera dióxido de carbono y nitrógeno.

Acilación directa.

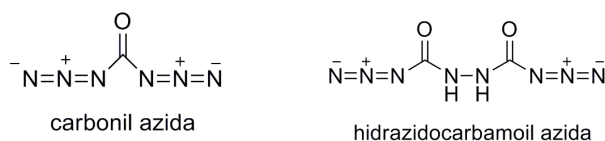
Las carbohidrazidas reaccionan rápidamente con cloruros de ácido en ambos grupos amino terminales. Así por ejemplo, el cloruro de 5-nitro-2-furoilo reacciona con carbohidrazida para dar 1,5-di(5'-nitro-2'-furoil)carbohidrazida (Esquema 3.4).¹



Esquema 3.4. *Reacción de acilación.*

Diazotación.

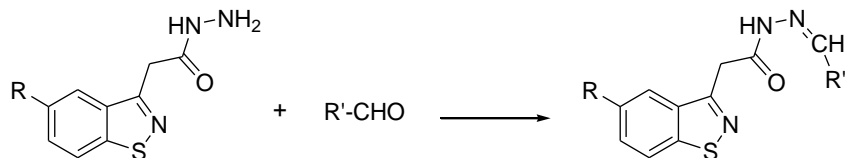
Dependiendo de las condiciones experimentales, la reacción de carbohidrazidas con ácido nitroso posibilita la obtención de carbonil azida o de hidrazidocarbamoil azida (Esquema 3.5).¹



Esquema 3.5. *Azidas obtenidas por diazotación.*

Síntesis de hidrazonas.^{11,12}

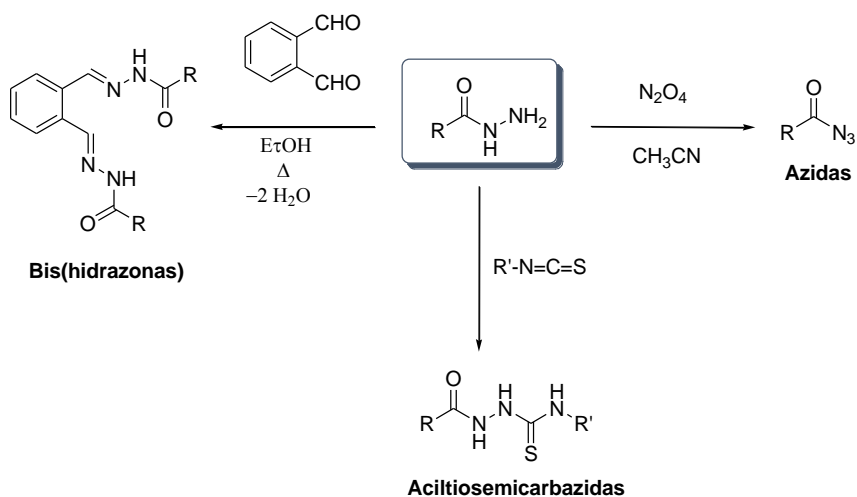
Las carbohidrazidas experimentan reacciones de condensación con compuestos carbonílicos para formar hidrazonas^{10,11} (Esquema 3.6). Estos procesos resultan de gran interés, ya que los derivados obtenidos pueden presentar importantes propiedades biológicas profundamente estudiadas.²



Esquema 3.6. *Formación de hidrazonas.*

Síntesis de azidas, bishidrazonas y aciltiosemicarbazidas.

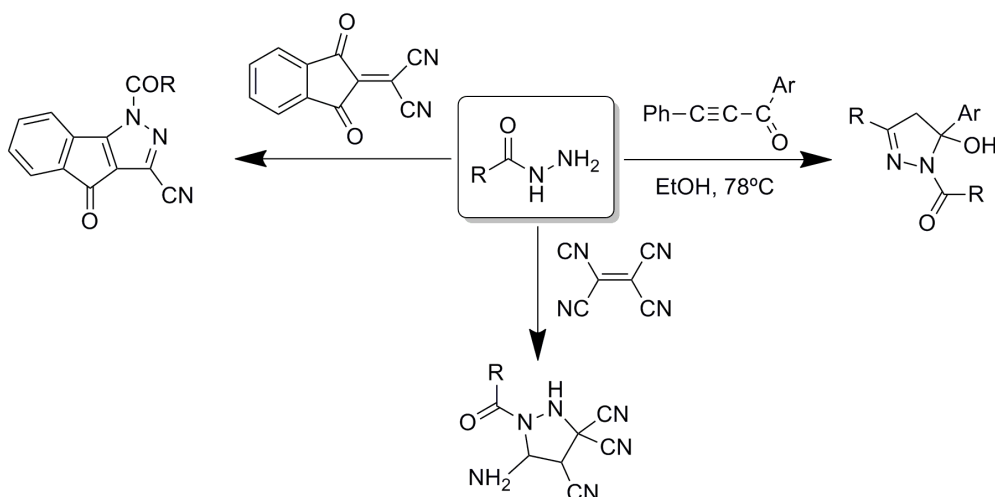
Las carbohidrazidas reaccionan con tetróxido de dinitrógeno, aldehídos e isotiocyanatos para dar azidas, hidrazonas y aciltiosemicarbazidas, respectivamente, con rendimientos prácticamente cuantitativos (Esquema 3.7).^{3,13,14}



Esquema 3.7. Síntesis de azidas, bishidrazonas y aciltiosemicarbazidas a partir de carbohidrazidas.

Síntesis de derivados de pirazol.

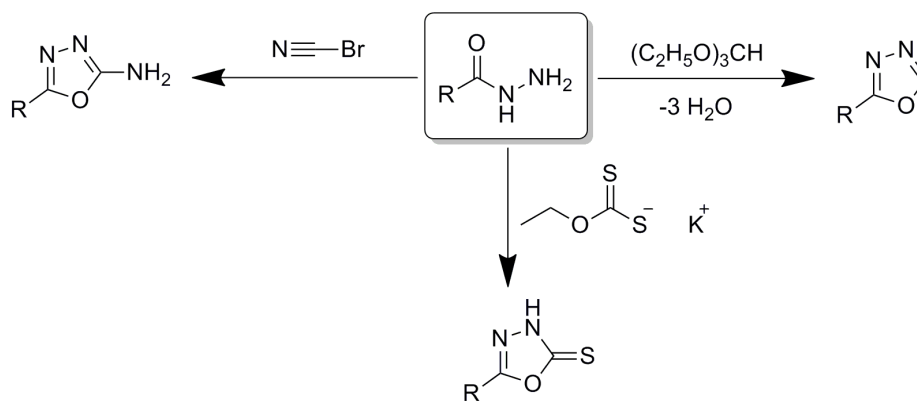
Las carbohidrazidas pueden reaccionar con determinados agentes electrófilos dando lugar a derivados de pirazol (Esquema 3.8).^{3,15-17}



Esquema 3.8. Síntesis de derivados de pirazol.

Síntesis de derivados de oxadiazol.

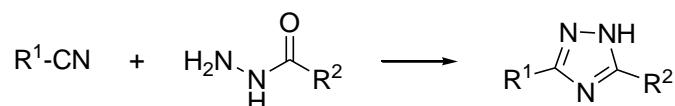
Mediante reacción de carbohidrazidas con bromuro de cianógeno, xantato y ortoformatos de alquilo pueden obtenerse diversos derivados de oxadiazol (Esquema 3.9).^{3,18}



Esquema 3.9. Síntesis de derivados de oxadiazol.

Síntesis de 1,2,4-triazoles disustituídos.

La condensación de nitrilos y carbohidrazidas conduce a 1,2,4-triazoles disustituídos. (Esquema 3.10).^{19,20}



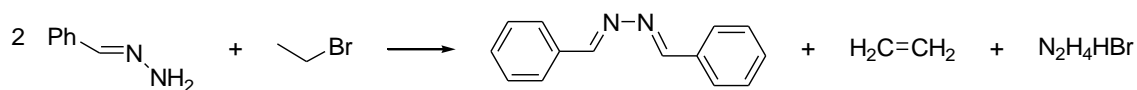
Esquema 3.10. Síntesis de 1,2,4-triazoles disustituídos.

3.1.4. Reactividad y utilidad de las carbohidrazonas.

Reacciones de hidrazonas con agentes electrófilos.²¹

Alquilación:

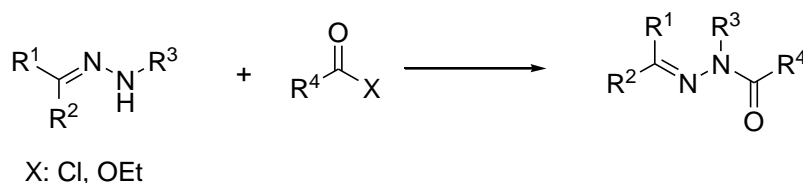
Las hidrazonas no sustituidas reaccionan con haluros de alquilo para formar azinas. (Esquema 3.12)



Esquema 3.11. Formación de azinas.

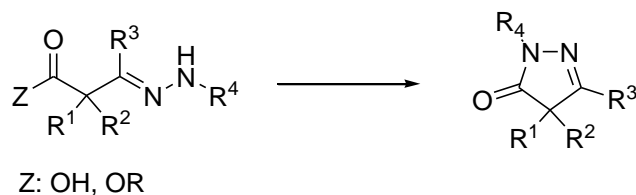
Acilación:

La reacción con haluros de acilo proporciona *N*-acilhidrazonas. (Esquema 3.12)^{22,23}



Esquema 3.12. Acilación de hidrazonas.

Esta reacción también puede ocurrir intramolecularmente para formar anillos de cinco miembros. (Esquema 3.13)²⁴

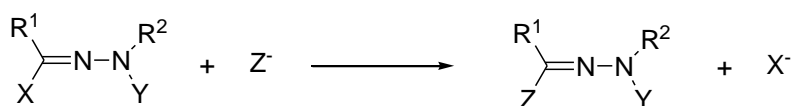


Esquema 3.13. *Reacción de acilación intramolecular.*

Reacciones de hidrazonas con agentes nucleófilos.

Sustitución en el carbono:

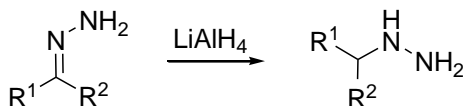
La sustitución se produce en el centro electrófilo. (Esquema 3.14)²⁵



Esquema 3.14. *Reacción con nucleófilos.*

Reducción.

Las hidrazonas se reducen a aminas con LiAlH₄. (Esquema 3.15)²⁶



Esquema 3.15. *Reacción de reducción de hidrazonas.*

3.1.5. Actividad biológica y aplicaciones de hidrazidas e hidrazonas.

En general, se conoce que la presencia de determinados heterociclos potencian la actividad biológica de carbohidrazidas y carbohidrazonas. Por ello, uno de nuestros objetivos ha sido investigar la aplicabilidad de las sustancias aquí preparadas. A continuación, se discuten brevemente las principales actividades biológicas detectadas en sustancias relacionadas.^{2,27}

Agentes antimicrobianos.

Se han sintetizado hidrazonas de aldehídos alifáticos y heteroaromáticos con intensa actividad antituberculosa (Figura 3.2).²⁸

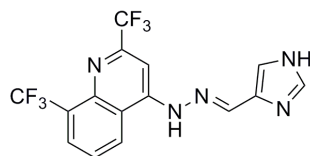


Figura 3.2. *Hidrazona con actividad antituberculosa.*

En general, el estudio de la relación entre estructura y actividad (SAR) de estos agentes antimicrobianos denotan la importancia de los grupos OCH₃, NO₂, halógeno y átomos de nitrógeno endocíclicos para incrementar sustancialmente la actividad.

Antivirales.

Se han sintetizado algunos derivados de hidrazonas que presentan actividad frente al virus de la Hepatitis A (HAV). En la Figura 3.3 se presenta uno de los compuestos que es capaz de reducir la actividad viral entre 50-60% más que el fármaco de referencia (amantadina).²⁸

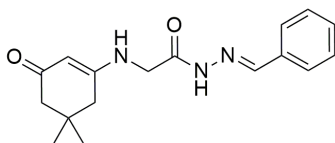


Figura 3.3. *Hidrazona con actividad antiviral.*

Analgésicos y antiinflamatorios.

La mayoría de fármacos antiinflamatorios, como el ibuprofeno, presentan toxicidad gastrointestinal. En consecuencia, se están tratando de sintetizar nuevos fármacos que mantengan la actividad pero que al mismo tiempo disminuyan sus efectos secundarios. Dado que la inflamación aparece en enfermedades como cáncer o Alzheimer, el desarrollo de este tipo de compuestos resulta de gran interés (Figura 3.4).²⁹

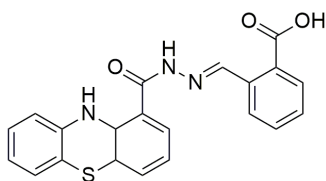


Figura 3.4. *Hidrazona con actividad antiinflamatoria.*

Vasodilatadores.

La relajación del tejido muscular liso es básica en el tratamiento de la hipertensión. Se han sintetizado muchos agentes farmacológicos a tal fin, pero ninguno de ellos tiene una acción específica ni está libre de efectos secundarios. Por lo tanto, es

muy importante encontrar nuevos vasodilatadores sin contraindicaciones. Con este fin se han sintetizado *N*-acilhidrazonas que han sido evaluadas *in vivo* para medir su actividad vasodilatadora. En la Figura 3.5 se presenta un compuesto que es 7 veces más activo que el fármaco de referencia.²⁹

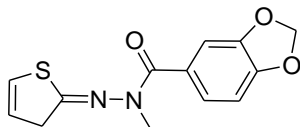


Figura 3.5. Agente vasodilatador.

Antiplaquetarios.

Las enfermedades cardiovasculares son responsables de gran número de muertes naturales. La adhesión y la agregación plaquetaria son claves en la trombosis, pero además se relacionan con enfermedades inmunológicas y de metástasis tumoral. Existen evidencias clínicas de que la terapia antiplaquetaria es útil para prevenir desórdenes trombóticos y enfermedades vasculares periféricas. (Figura 3.6).³⁰

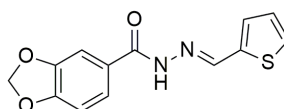


Figura 3.6. Agente antiplaquetario.

Anticonvulsivos.

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes del cerebro. Es un hecho que el número de personas que sufren epilepsia va aumentando constantemente. Sin embargo, los agentes terapéuticos presentan toxicidad y efectos secundarios. En general, la longitud de la cadena carbonada y la presencia de anillos con azufre y nitrógeno conlleva una mayor actividad anticonvulsiva (Figura 3.7).³¹

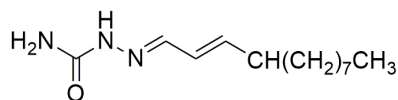


Figura 3.7. Agente anticonvulsivo.

Antioxidantes.

Se ha descrito una serie de derivados (Figura 3.8) cuya actividad antioxidante resulta bastante elevada.³²

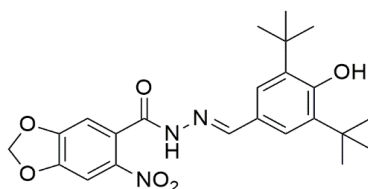


Figura 3.8. *Agente antioxidante.*

Antidiuréticos.

Los compuestos de la familia de 3-sulfamoil-4-clorobenzoilhidrazonas (Figura 3.9) poseen una intensa actividad antidiurética.³³

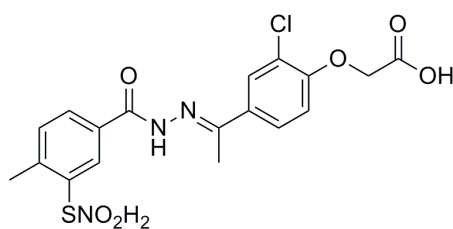


Figura 3.9. *Agente antidiurético.*

Antimaláricos.

En general, la presencia de un anillo de quinoleína incrementa la actividad antimalárica. (Figura 3.10)³⁴

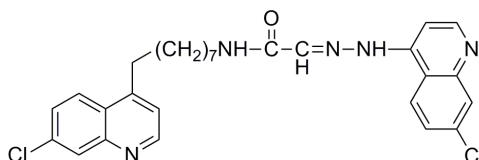


Figura 3.10. *Agente antimalárico.*

Anticancerígenos.

La presencia de anillos de quinoleína parece incrementar la actividad anticancerígena (Figura 3.11).¹¹

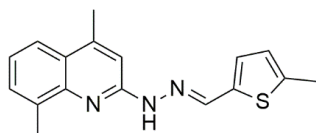


Figura 3.11. *Agente anticancerígeno.*

3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

SÍNTESIS DE CARBOHIDRAZONAS.

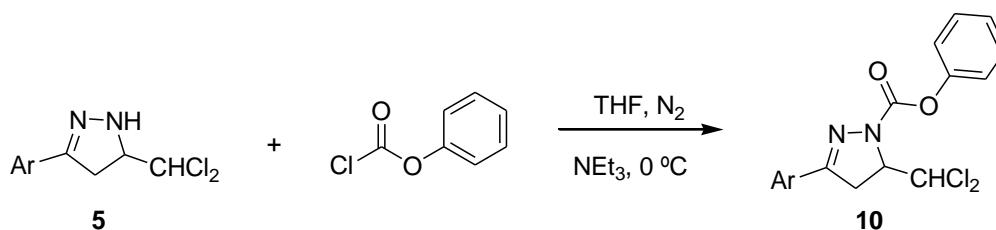
Al planificar el trabajo de síntesis a partir de los intermedios **5**, objeto de este capítulo, se tuvieron presentes varios factores:

a) El método más usual para la generación de hidrazidas consiste en la hidracinólisis de ésteres metílicos y etílicos de ácidos carboxílicos.

b) Puesto que en nuestro caso los ésteres a tratar con hidracina son de tipo carbámico, se habría de evitar en lo posible la incidencia de procesos no selectivos que indiscriminadamente afectasen a enlaces C-O y C-N.

c) Por la utilización de reactivos básicos podrían sobrevenir reacciones competitivas de condensación y eliminación.

Tales circunstancias sugerían trabajar con ésteres especialmente susceptibles de ser atacados por nucleófilos y, por consiguiente, de sufrir hidracinólisis bajo las condiciones más suaves posibles. Por lo tanto, los intermedios **5** fueron tratados con cloroformiato de fenilo (Esquema 3.16). Estas reacciones dieron lugar a los correspondientes carbamatos de fenilo **10**, portando un grupo fenoxi que podría ser fácilmente desplazado por la hidracina. Las estructuras de los compuestos **10** fueron determinadas por métodos espectroscópicos.

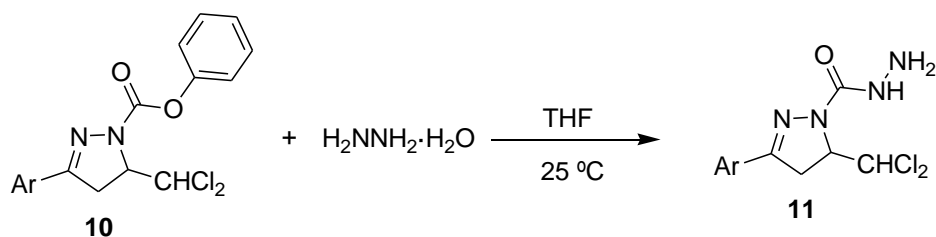


Esquema 3.16. Reacción de pirazolininas **5** con cloroformiato de fenilo.

Clave	Ar	Rdto (%)
10a	C ₆ H ₅	72
10b	4-Me-C ₆ H ₄	87
10c	4-F-C ₆ H ₄	70
10d	4-MeO-C ₆ H ₄	71
10e	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	80
10f	4-Cl-C ₆ H ₄	71
10g	4-Br-C ₆ H ₄	70
10h	3-Br-C ₆ H ₄	81

Tabla 3.2. Compuestos **10** preparados y rendimientos obtenidos.

Una vez obtenidos los compuestos **10**, éstos fueron tratados con hidrato de hidracina para dar de las correspondientes carbohidrazidas **11** (Esquema 3.17).



Esquema 3.17. Reacción de carboxilatos de fenilo **10** con hidrato de hidracina.

Clave	Ar	Rdto. (%)
11a	C ₆ H ₅	97
11b	4-Me-C ₆ H ₄	90
11c	4-F-C ₆ H ₄	70
11d	4-MeO-C ₆ H ₄	70
11e	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	83
11f	4-Cl-C ₆ H ₄	71
11g	4-Br-C ₆ H ₄	91
11h	3-Br-C ₆ H ₄	70

Tabla 3.3. Compuestos **11** preparados y rendimientos obtenidos.

Los compuestos **11** fueron caracterizados por métodos espectroscópicos y sus características geométricas determinadas por medio de cristalografía de rayos-X de **11b** (Figura 3.12).

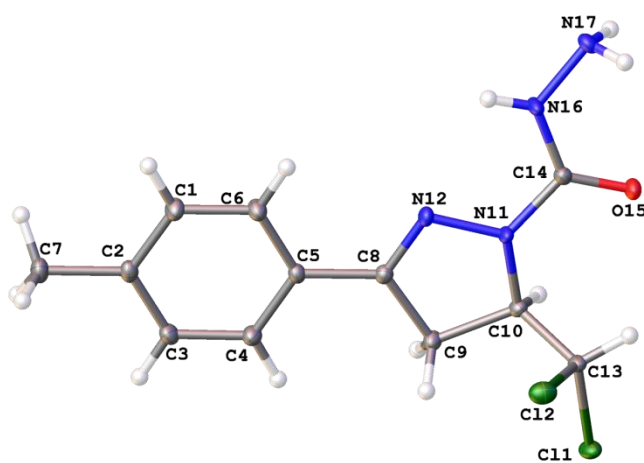
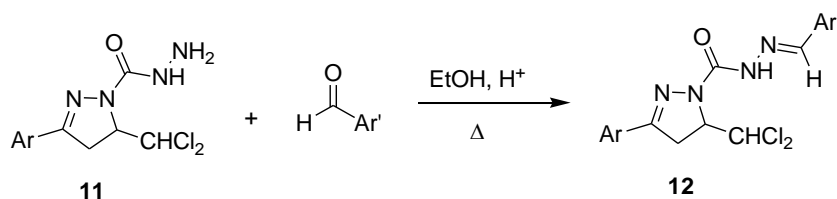


Figura 3.12. Estructura molecular de **11b**.

Una vez culminada la etapa anterior, se procedió a la preparación de una serie de carbohidrazonas **12** mediante condensación con diferentes aldehídos aromáticos (Esquema 3.18).



Esquema 3.18. Condensación de carbohidrazidas **11** con aldehídos aromáticos.

Clave	Ar	Ar'	Rdto. (%)
12a	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	93
12b	4-Me-C ₆ H ₄	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	70
12c	4-Me-C ₆ H ₄	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	86
12d	4-Me-C ₆ H ₄	2-C ₄ H ₃ O; (2-furanil)	89
12e	4-Me-C ₆ H ₄	5-Me-2-C ₄ H ₂ S; (5-Me-2-tiofenil)	81
12f	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	91
12g	C ₆ H ₅	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	91
12h	C ₆ H ₅	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	87
12i	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	60
12j	4-MeO-C ₆ H ₄	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	70
12k	4-MeO-C ₆ H ₄	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	77
12l	3-Br-C ₆ H ₄	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	86
12m	3-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	86
12n	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	C ₆ H ₅	77
12o	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	80
12p	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	86
12q	4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	73
12r	4-Br-C ₆ H ₄	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	97

Figura 3.13. Compuestos **12** preparados y rendimientos obtenidos.

3.2.1. 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilatos de fenilo.

Compuestos preparados.

A continuación, se enumeran los productos (**10a-h**) preparados y sus estructuras. (Figura 3.14)

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilato de fenilo (**10a**)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metilfenil)pirazol-1-carboxilato de fenilo (**10b**)

5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-4,5-dihidropirazol-1-carboxilato de fenilo (**10c**)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metoxifenil)pirazol-1-carboxilato de fenilo (**10d**)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(2-naftil)pirazol-1-carboxilato de fenilo (**10e**)

3-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilato de fenilo (**10f**)

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilato de fenilo (**10g**)

3-(3-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilato de fenilo (**10h**)

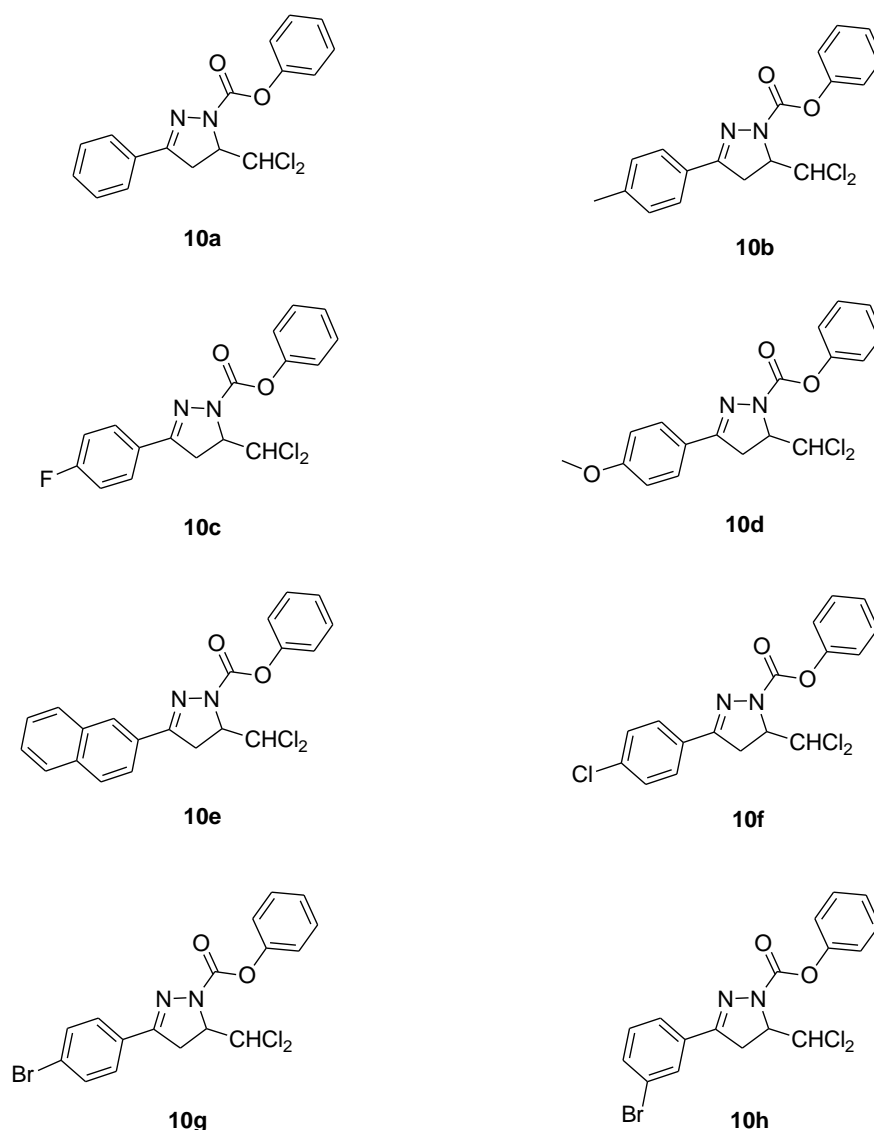
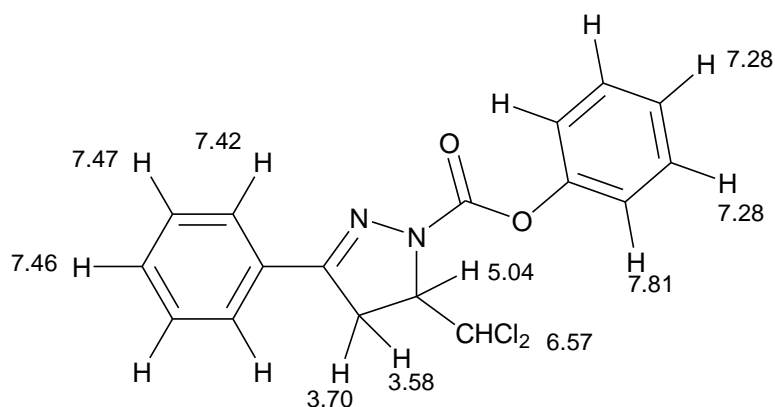


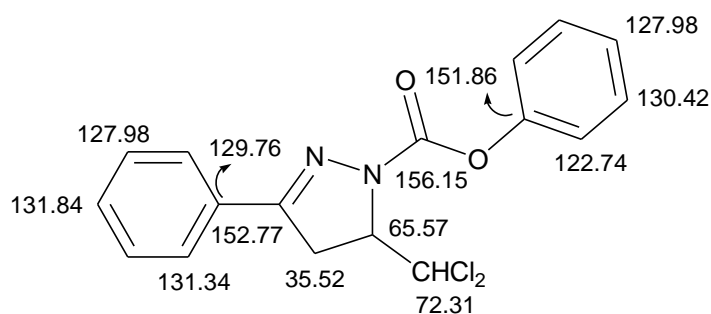
Figura 3.14. 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilatos de fenilo **10** preparados.

Propiedades espectroscópicas.

En los espectros de ^1H -RMN de estos compuestos se observan tres señales características. La del protón CH del anillo pirazolínico aparece como multiplete a valores de δ próximos a 5 ppm. Sobre 6.5 ppm se observa una señal correspondiente al grupo diclorometilo, bien como singlete ancho o como doblete. También están presentes dos dobletes de dobles, o en ocasiones multipletes, localizados cerca de 3.8 y 3.71 ppm, correspondientes a los protones metilénicos. Estos protones diastereotópicos resuenan en forma de dos señales, siendo su constante de acoplamiento del orden de 18 Hz. Más desapantallados se encuentran los protones aromáticos.



En los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹³C se observan las señales correspondientes al carbono C=N, que se localizan en el intervalo 151.68 – 152.76 ppm. Las bandas del grupo C=O aparecen entre 155.0 y 155.9. El carbono metilénico resuena entre 34.61 y 35.58 ppm, mientras que el carbono CH del anillo pirazolínico lo hace entre 64.64 y 65.72 ppm. La señal correspondiente al grupo diclorometilo se encuentra en el intervalo 71.29 - 72.34 ppm. Las asignaciones se realizaron con ayuda de espectros DEPT y correlaciones ¹H – ¹³C a 2 y 3 enlaces.



En los espectros HRMS (ESI) se observa el ión (M+H)⁺ con abundancia del 100% en todos los casos. El perfil isotópico concuerda con el esperado para estos compuestos dihalogenados, dándose total concordancia entre los valores teóricos y los experimentales.

En los espectros de absorción en la región infrarroja se distinguen las bandas correspondientes a la vibración del enlace C=O (1700 cm⁻¹), así como las correspondientes al enlace C=N, que se localizan alrededor de 1600 cm⁻¹.

Como ilustración de los rasgos espectroscópicos comentados, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (¹H-RMN; ¹³C-RMN; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **10a**.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3 , 25 °C, 300 MHz):

3.60 (dd, 1H, J= 11.1 Hz, J= 18.0 Hz)

3.66 (dd, 1H, J= 5.7 Hz, J= 18.0 Hz)

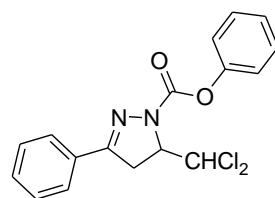
5.01 (m, 1H)

6.54 (s, 1H)

7.24 (m, 3H)

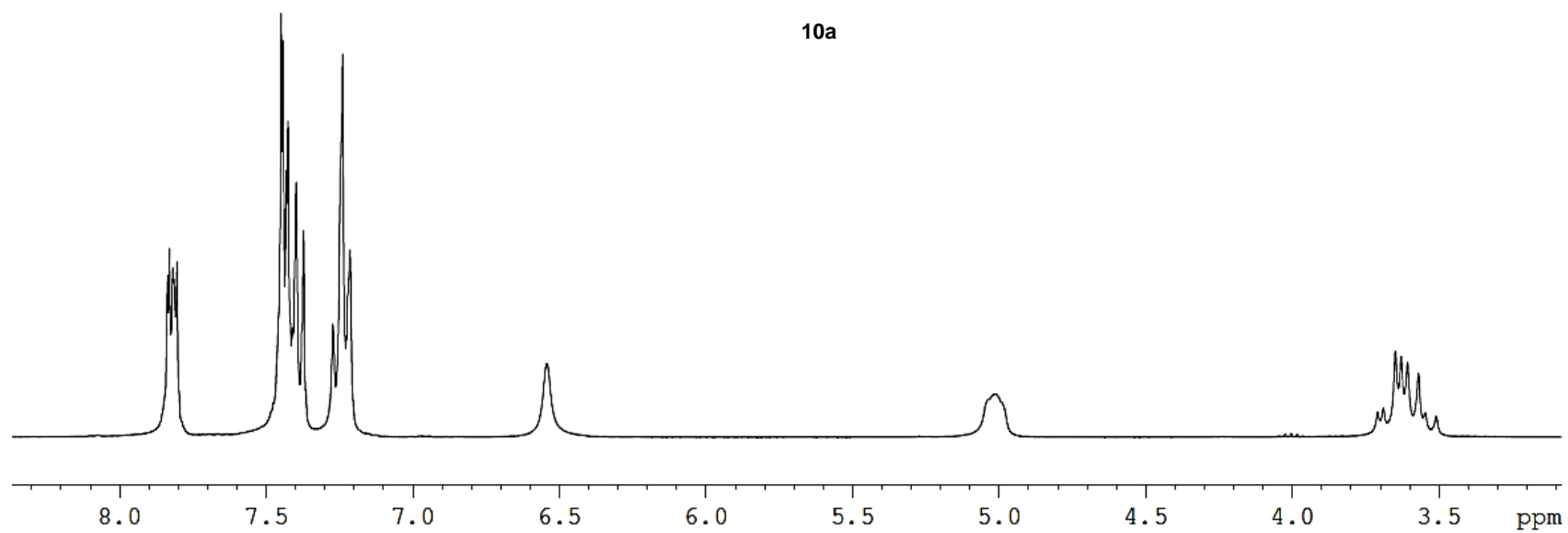
7.42 (m, 5H)

7.83 (m, 2H)



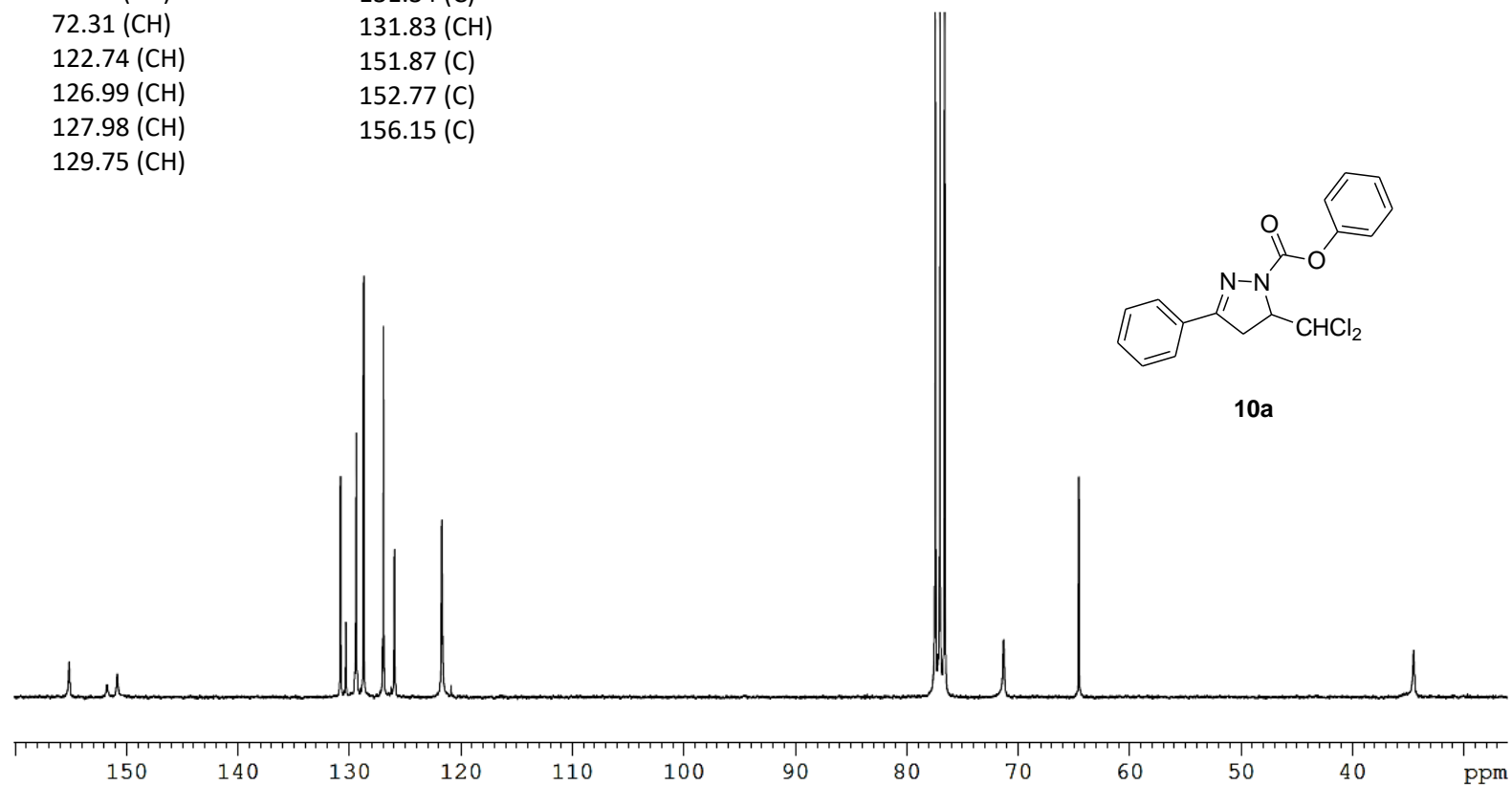
10a

140

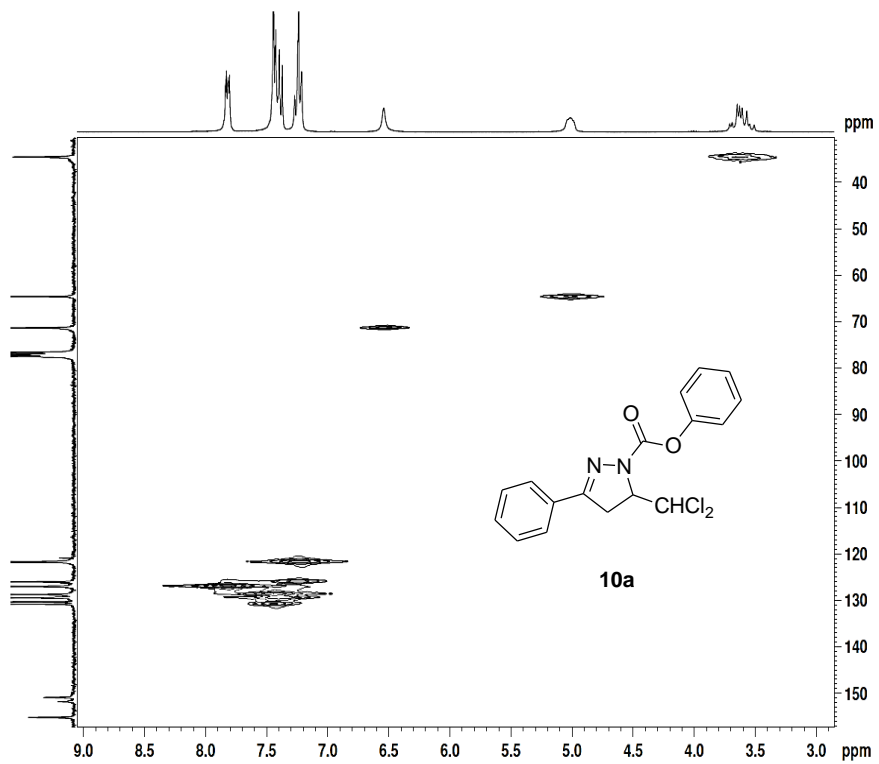


¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz):

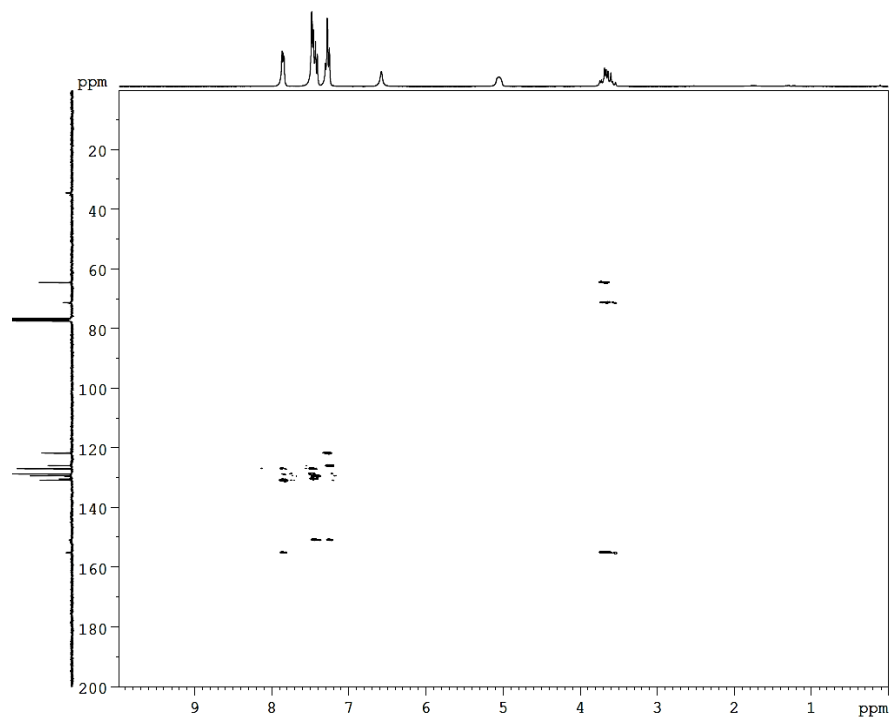
35.52 (CH ₂)	130.42 (CH)
65.57 (CH)	131.34 (C)
72.31 (CH)	131.83 (CH)
122.74 (CH)	151.87 (C)
126.99 (CH)	152.77 (C)
127.98 (CH)	156.15 (C)
129.75 (CH)	



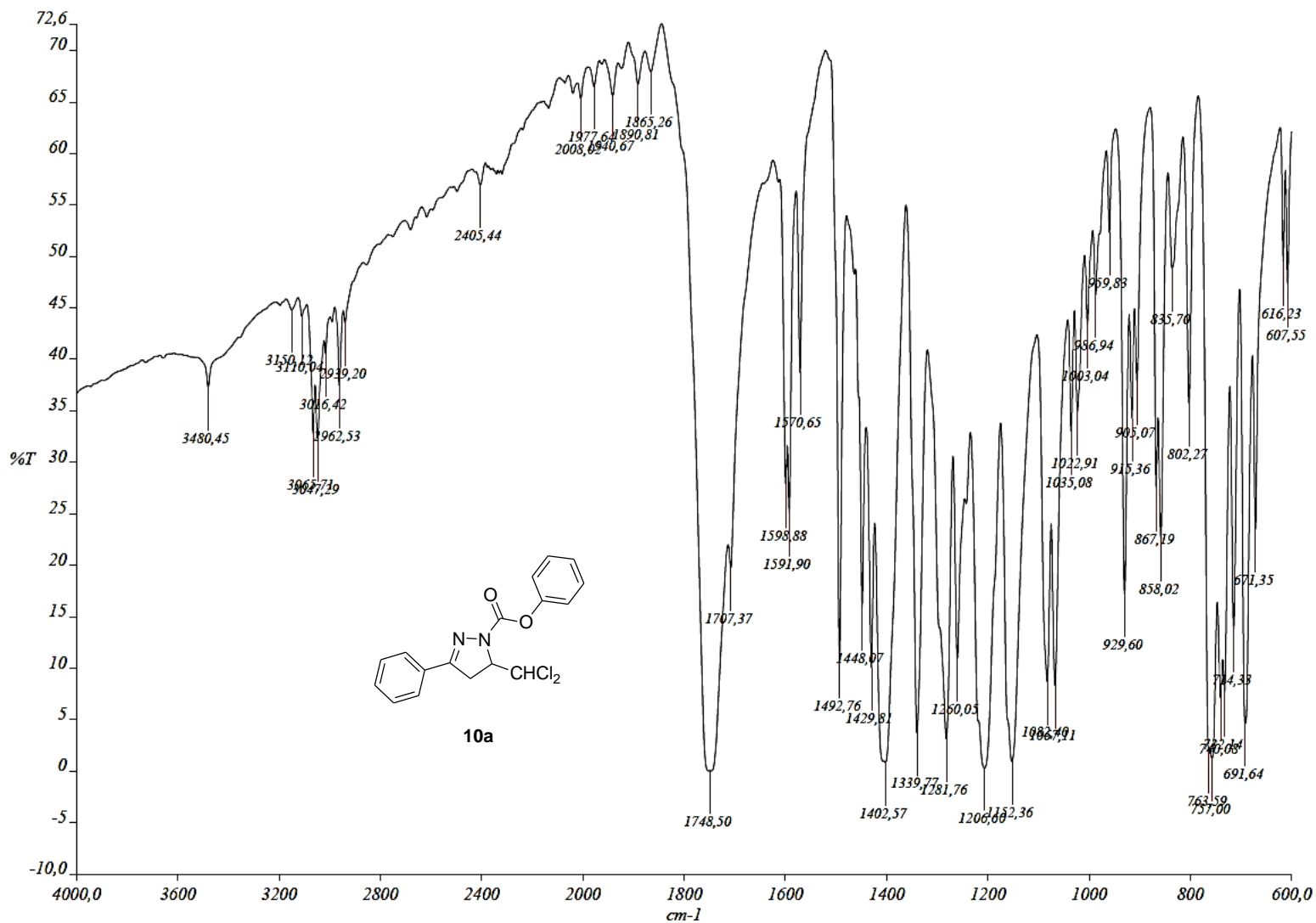
HMQC:



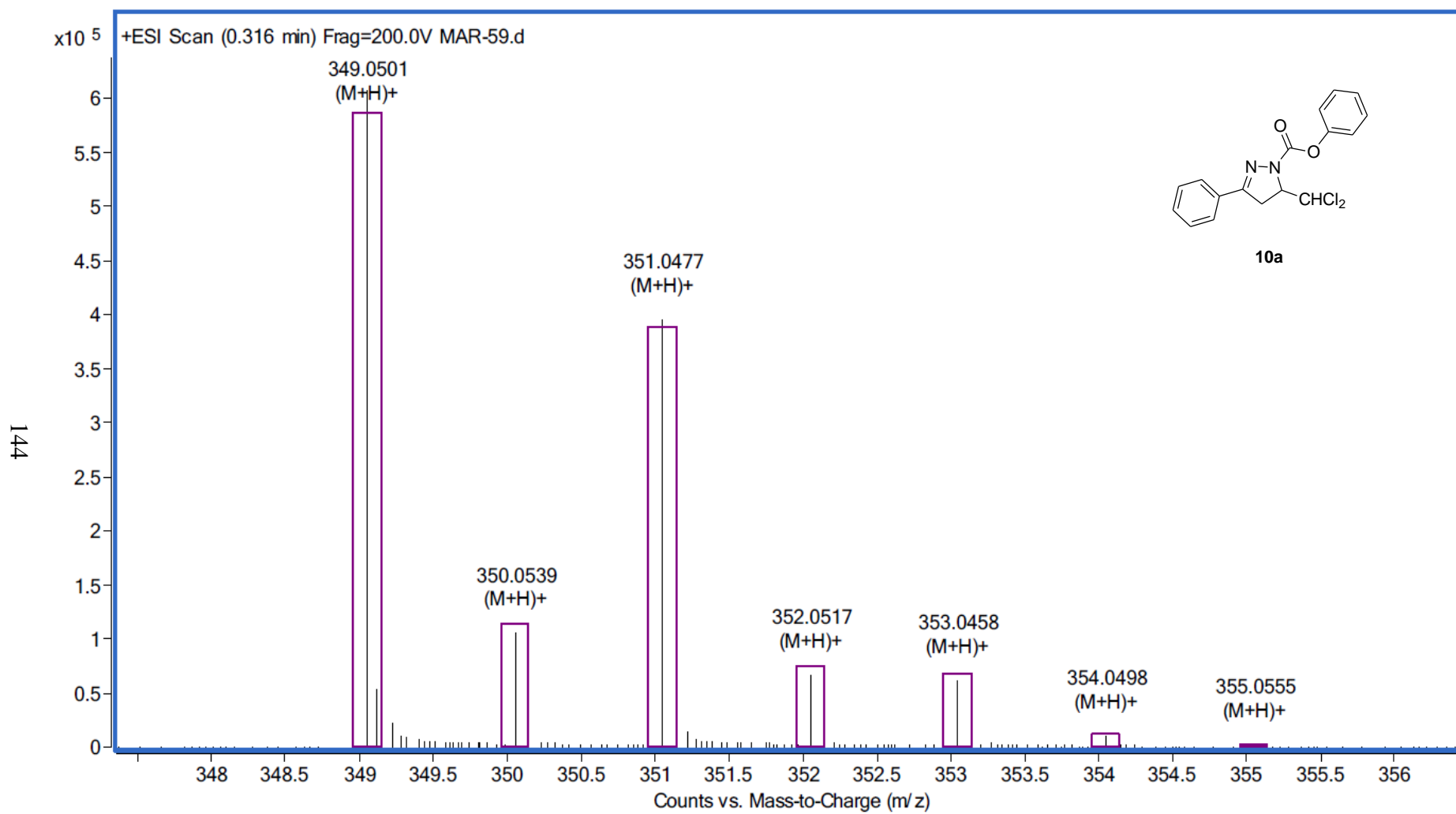
HMBC:



IR:



Masas:



3.2.2. 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas.

Compuestos preparados.

A continuación, se muestra la serie de productos (**11a-h**) preparados y sus estructuras. (Figura 3.15)

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (11a)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metilfenil)pirazol-1-carbohidrazida (11b)

5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (11c)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metoxifenil)pirazol-1-carbohidrazida (11d)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(2-naftil)pirazol-1-carbohidrazida (11e)

3-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (11f)

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (11g)

3-(3-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (11h)

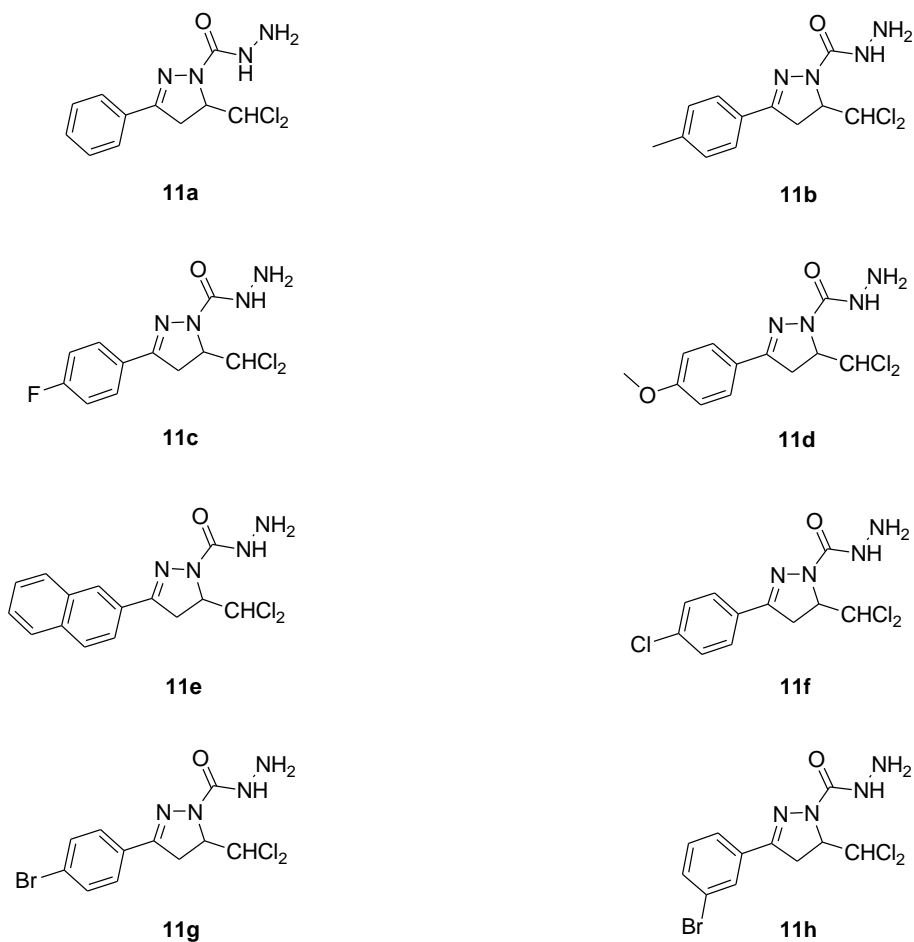
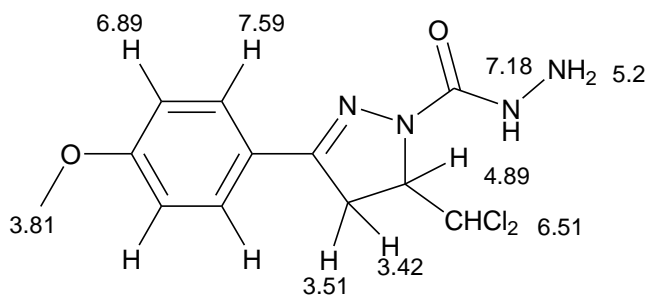


Figura 3.15. 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas **11** preparadas.

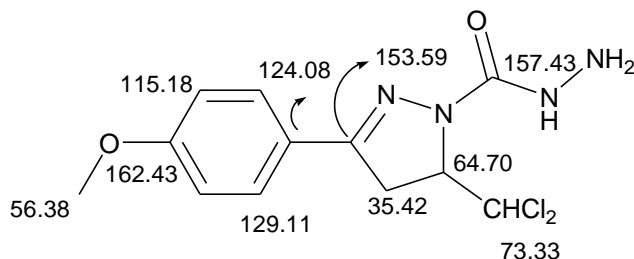
Propiedades espectroscópicas.

En los espectros de RMN de protón de estos compuestos, además de las señales descritas en el apartado anterior, correspondientes a los anillos arílico, pirazolínico y del grupo diclorometilo, pueden observarse las correspondientes a los protones de los grupos NH_2 , sobre 3.8 ppm, y de NH con desplazamiento químico variable a partir de 5.2 ppm.



En los espectros de resonancia magnética nuclear ^{13}C se observan las señales correspondientes al carbono del grupo $\text{C}=\text{N}$ en el intervalo 151.76 – 153.92 ppm,

mientras que las del grupo C=O se encuentran en el intervalo 156-157.4 ppm. El carbono metilénico resuena entre 34.25 y 35.41 ppm, y el CH del anillo pirazolínico lo hace entre 64.06 y 65.04 ppm. La señal del grupo diclorometilo se localiza entre 72.13 y 73.34 ppm. Las asignaciones se realizaron a partir de espectros DEPT y correlaciones $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ a 2 y 3 enlaces.



Generalmente, en los espectros de ESI-MS se observa el pico $(\text{M}+\text{H})^+$ con una abundancia del 100%, dándose gran concordancia entre los perfiles isotópicos teóricos y experimentales.

En los espectros de IR se observan las bandas características de C=O, sobre 1670 cm^{-1} , así como las correspondientes al grupo C=N, que se presentan alrededor de 1600 cm^{-1} . Además, en la zona de 3300 cm^{-1} se distingue una banda intensa que corresponde con la vibración del enlace NH.

Como ilustración de las características espectroscópicas comentadas, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN; ^{13}C -RMN; HMQC y HMBC), masas e infrarrojo del compuesto **11a**.

¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz):

3.44 (dd, 1H, J= 11.4 Hz, J= 18.0 Hz)

3.54 (m, 2H)

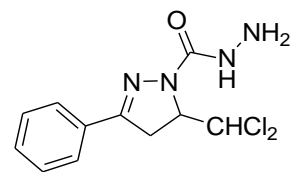
3.56 (dd, 1H, J= 6.3 Hz, J= 18.0 Hz)

4.94 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 6.3 Hz, J= 11.4 Hz)

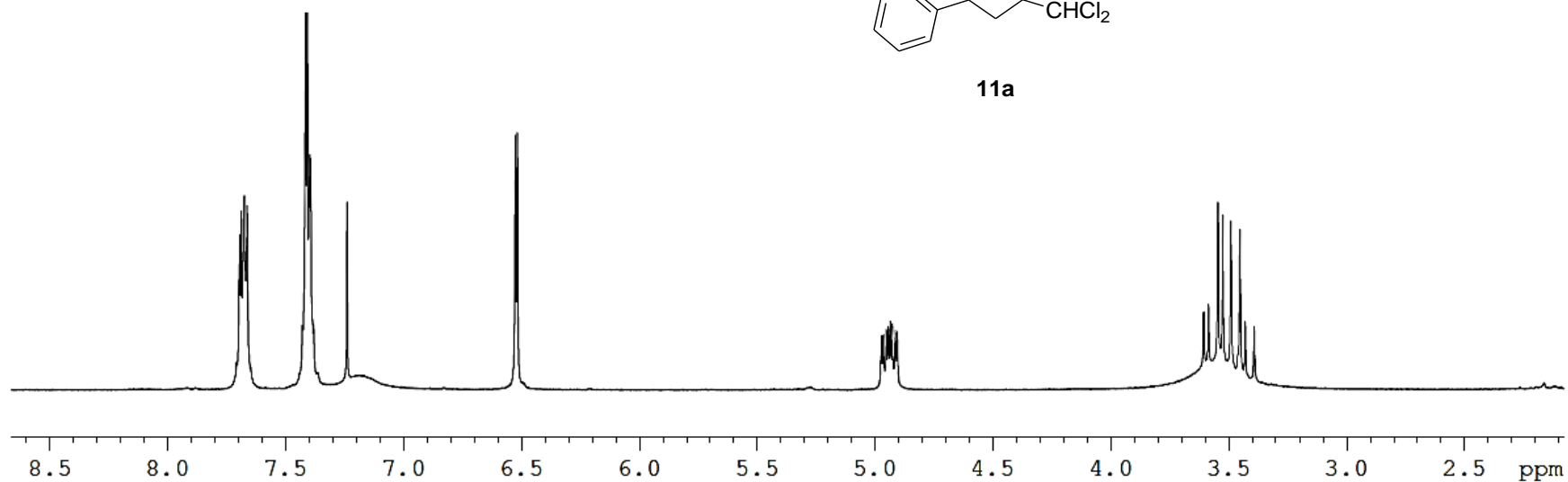
6.52 (d, 1H, J= 2.4 Hz)

7.39 (m, 3H)

7.68 (m, 2H)

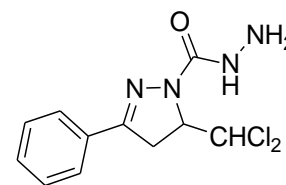


11a

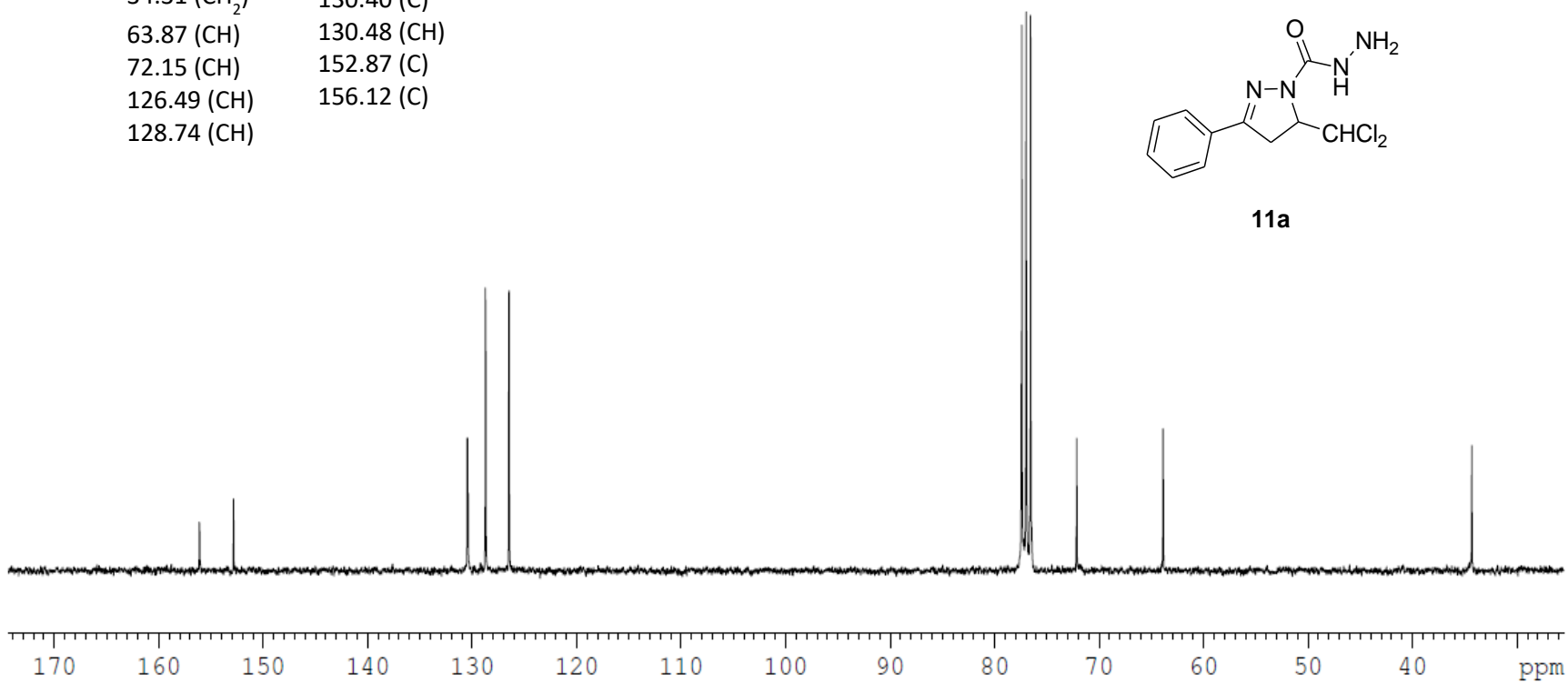


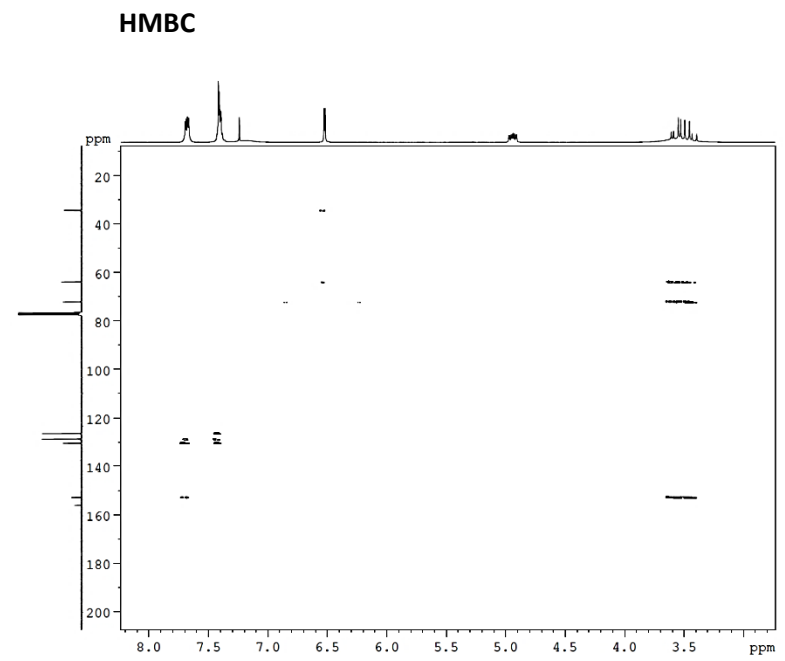
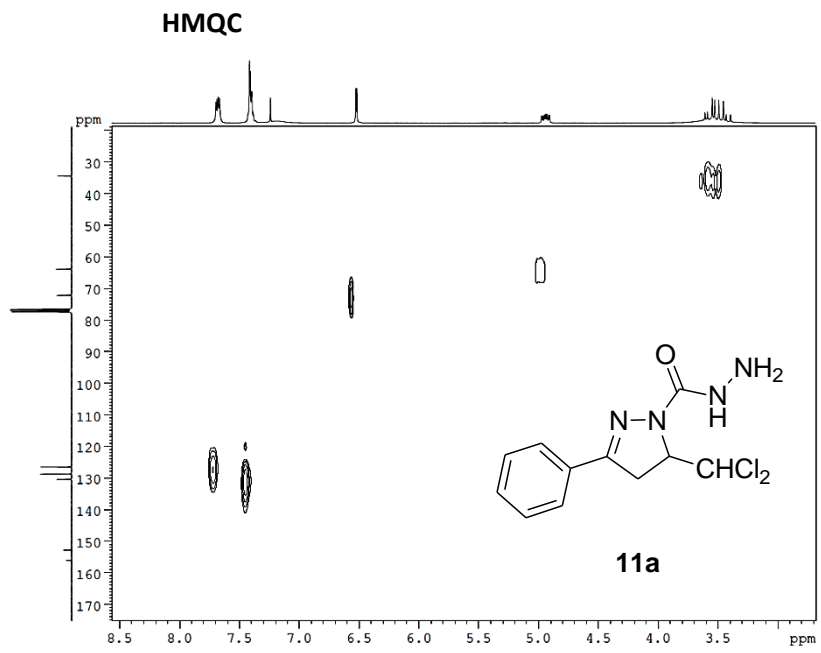
^{13}C -RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 75.4 MHz):

34.31 (CH_2)	130.40 (C)
63.87 (CH)	130.48 (CH)
72.15 (CH)	152.87 (C)
126.49 (CH)	156.12 (C)
128.74 (CH)	



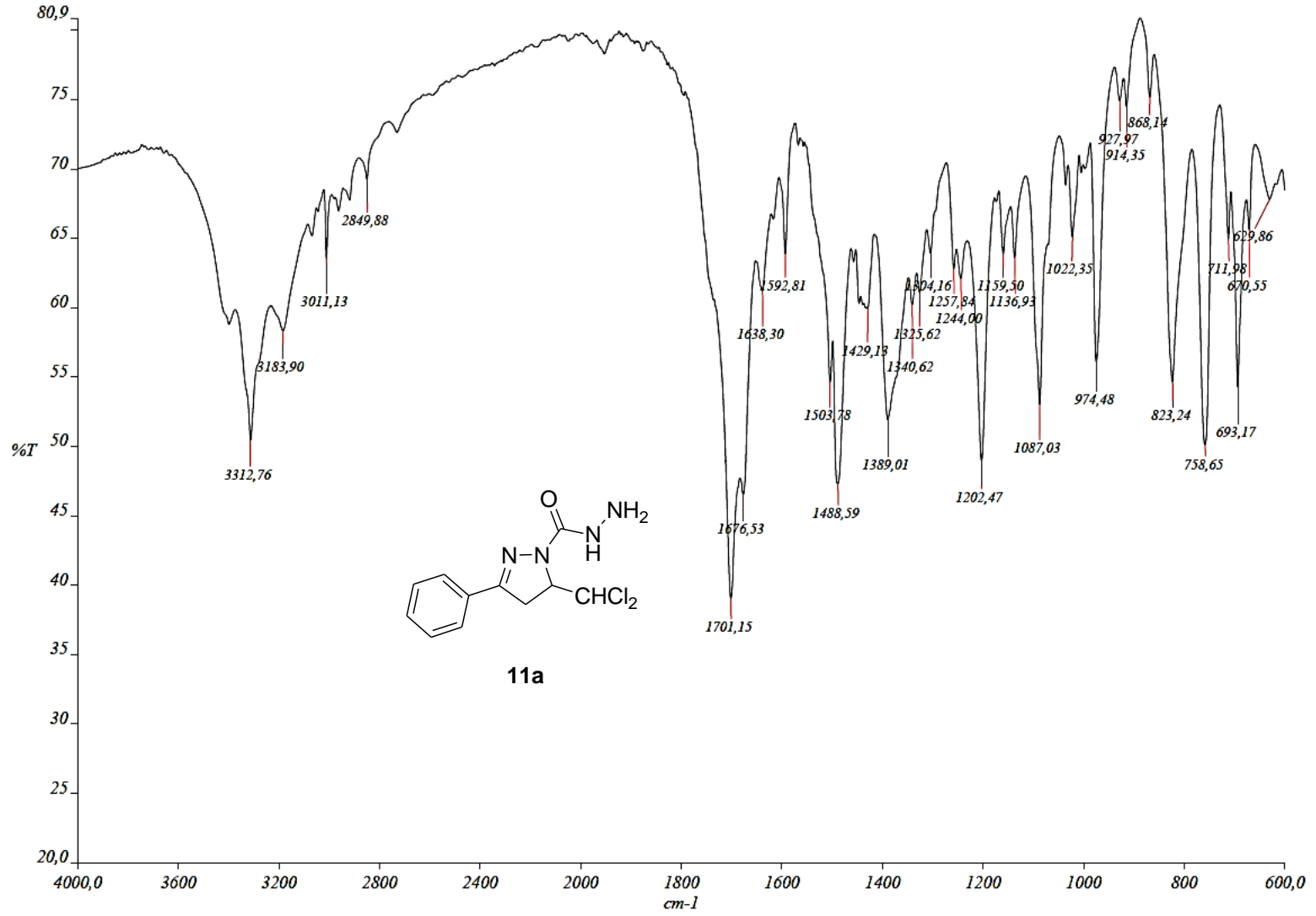
11a



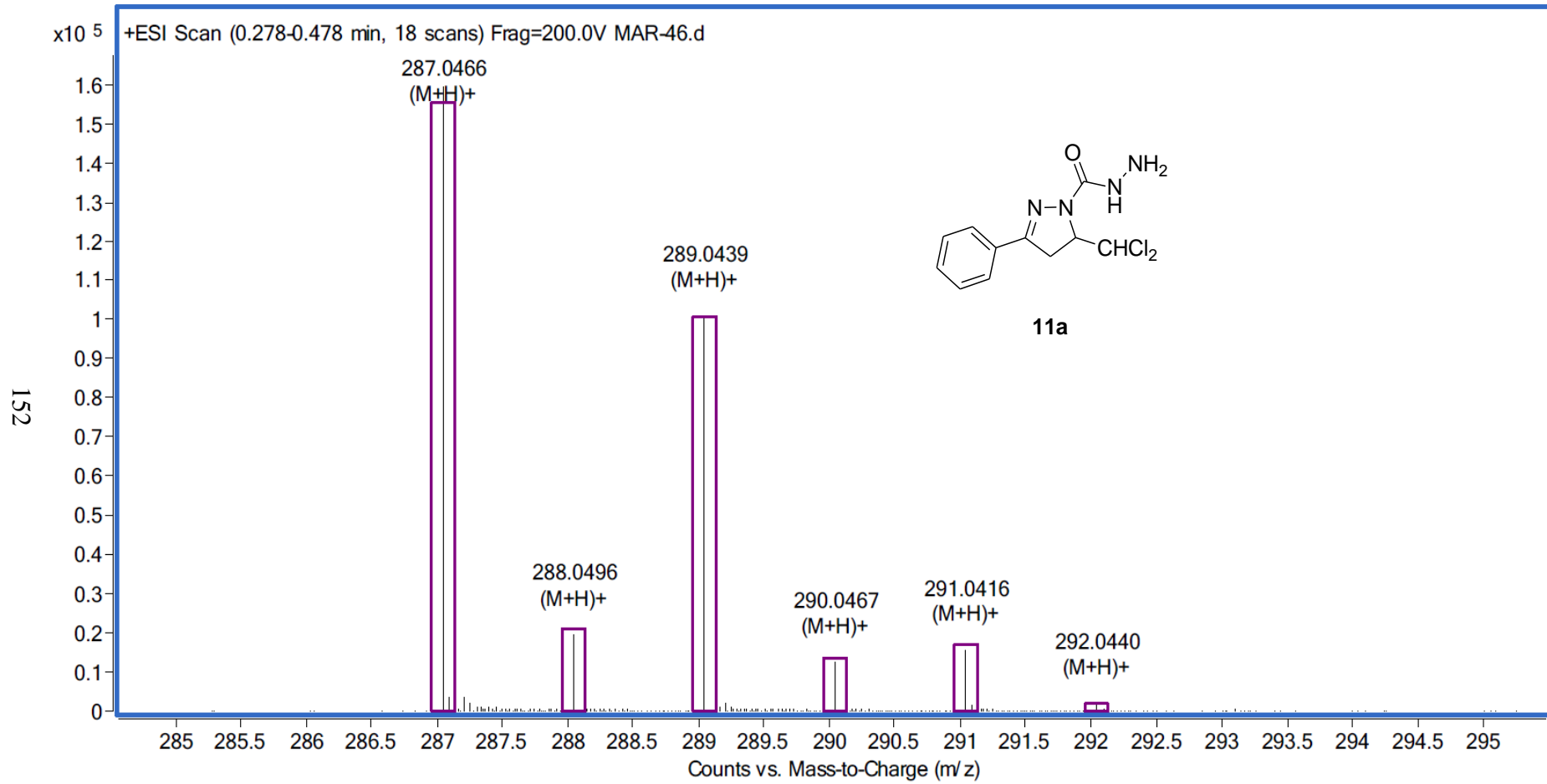


IR:

151



Masas:



3.2.3. 3-Aril-N'-benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas.

Compuestos preparados.

A continuación, se muestra la serie de productos preparados (**12a-r**) y sus estructuras. (Figura 3.16)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)-3-p-tolilpirazol-1-carbohidrazida
(12a)

N'-(3,4-Diclorobenciliden)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-p-tolilpirazol-1-carbohidrazida
(12b)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N'-(3-nitrobenciliden)-3-p-tolilpirazol-1-carbohidrazida
(12c)

5-Diclorometil-N'-(furan-2-ilmetilen)-4,5-dihidro-3-p-tolilpirazol-1-carbohidrazida
(12d)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N'-(5-metiltiofen-2-ilmetilen)-3-p-tolilpirazol-1-carbohidrazida
(12e)

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)pirazol-1-carbohidrazida **(12f)**

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-N'-(3-nitrobenciliden)pirazol-1-carbohidrazida
(12g)

N'-(3,4-Diclorobenciliden)-5-diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbohidrazida
(12h)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)-3-(4-metoxifenil)pirazol-1-carbohidrazida **(12i)**

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metoxifenil)-N'-(3-nitrobenciliden)pirazol-1-carbohidrazida **(12j)**

N'-(3,4-Diclorobenciliden)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metoxifenil)pirazol-1-carbohidrazida **(12k)**

3-(3-Bromofenil)-5-diclorometil-N'-(4-fenilbenciliden)-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida **(12l)**

N'-Benciliden-3-(3-bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida
(12m)

N'-Benciliden-3-(2-naftil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida **(12n)**

N'-(4-Fenilbenciliden)-3-(2-naftil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida
(12o)

N'-(3,4-Diclorobenciliden)-3-(2-naftil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-
carbohidrazida **(12p)**

N'-Benciliden-3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida
(12q)

N'-(4-Fenilbenciliden)-3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-
carbohidrazida **(12r)**

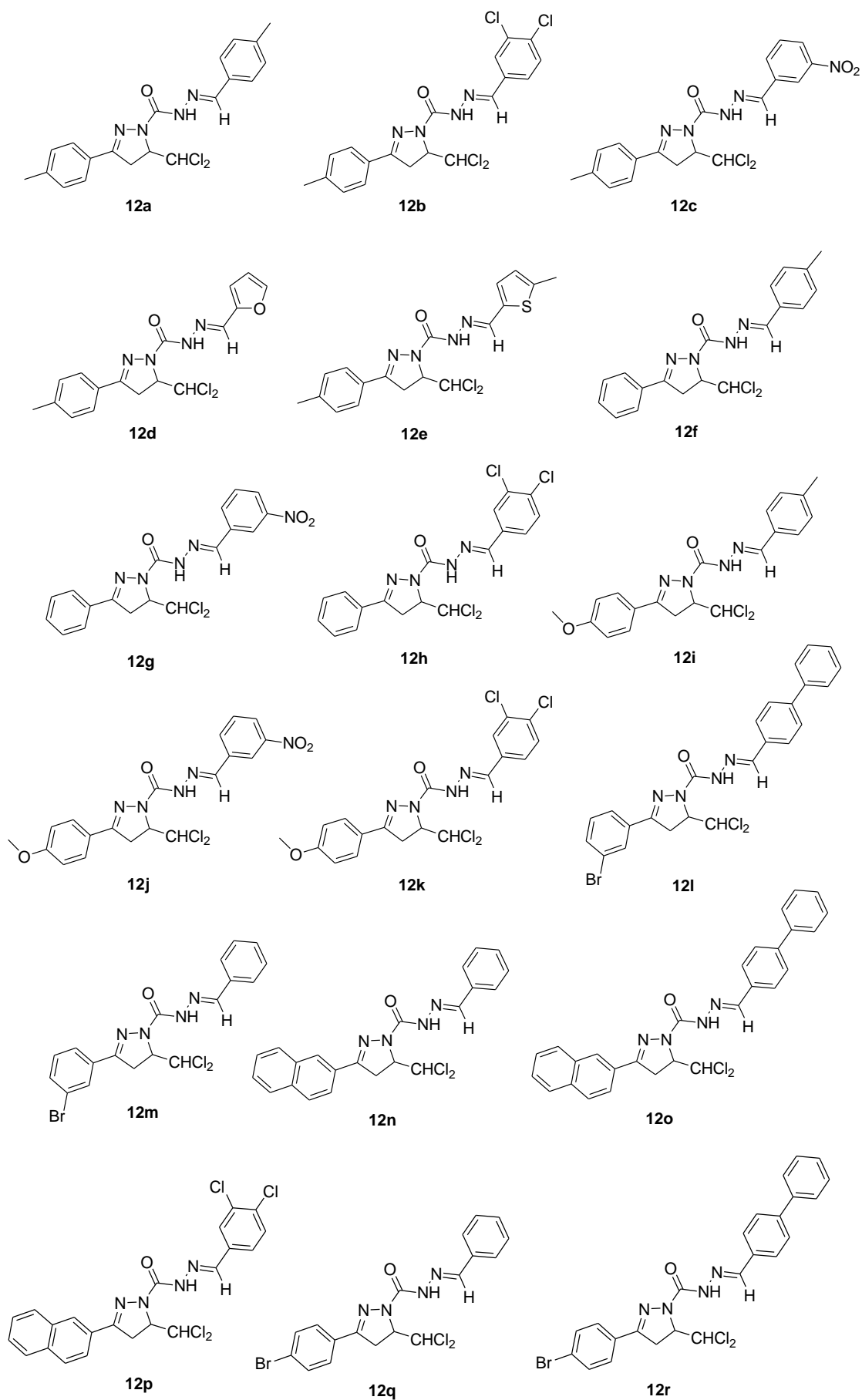
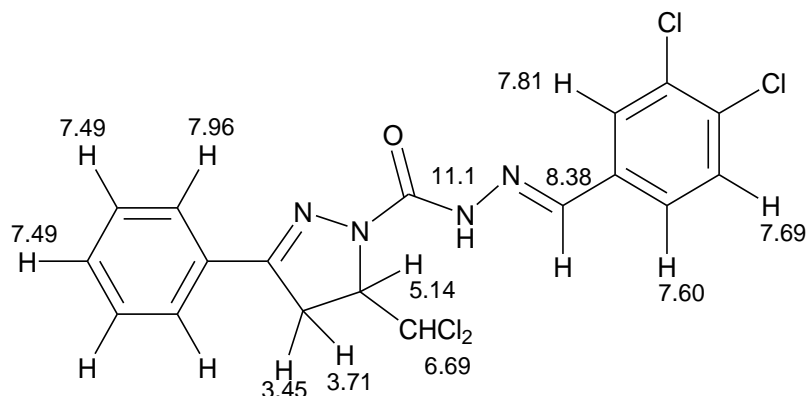


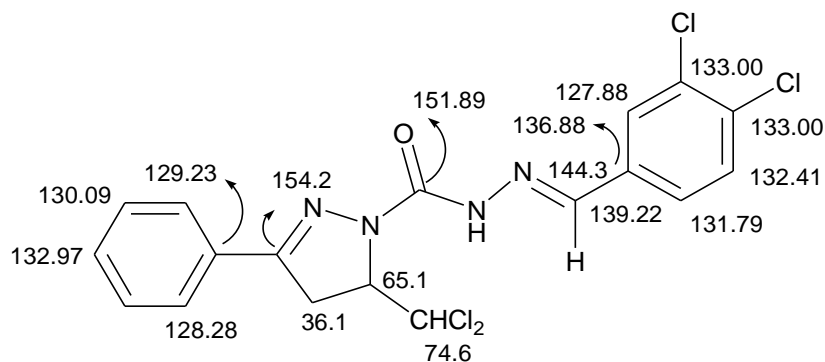
Figura 3.16. 3-Aril-*N'*-benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas **12** preparadas.

Propiedades espectroscópicas.

En los espectros de RMN de protón, además de las señales características del anillo de pirazolina, destaca un singlete sobre 8.4 ppm, correspondiente a ArCH=N-. El protón NH, se encuentra más desapantallado, cerca de 11 ppm, observándose como un singlete ancho.



En cuanto a los espectros de C-13, las señales más características son las correspondientes a C=N, sobre 154 ppm, a C=O, aproximadamente a 151, y CH=N, algo menos desapantallado, sobre 144 ppm. En la zona aromática se encuentran los picos debidos a los grupos CH de los distintos anillos, y en la zona alifática se encuentran las señales características del anillo de pirazolina.

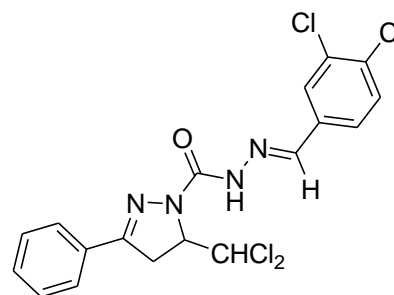


En los espectros de IR, sobre 1686 cm⁻¹ se observan las bandas características de C=O, mientras que las del grupo C=N se ubican alrededor de 1531 cm⁻¹. Además, en la zona de 3300 cm⁻¹ se distingue una señal intensa que corresponde con la vibración del enlace NH.

Como ilustración de los aspectos espectroscópicos comentados, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN; ^{13}C -RMN; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **12h**.

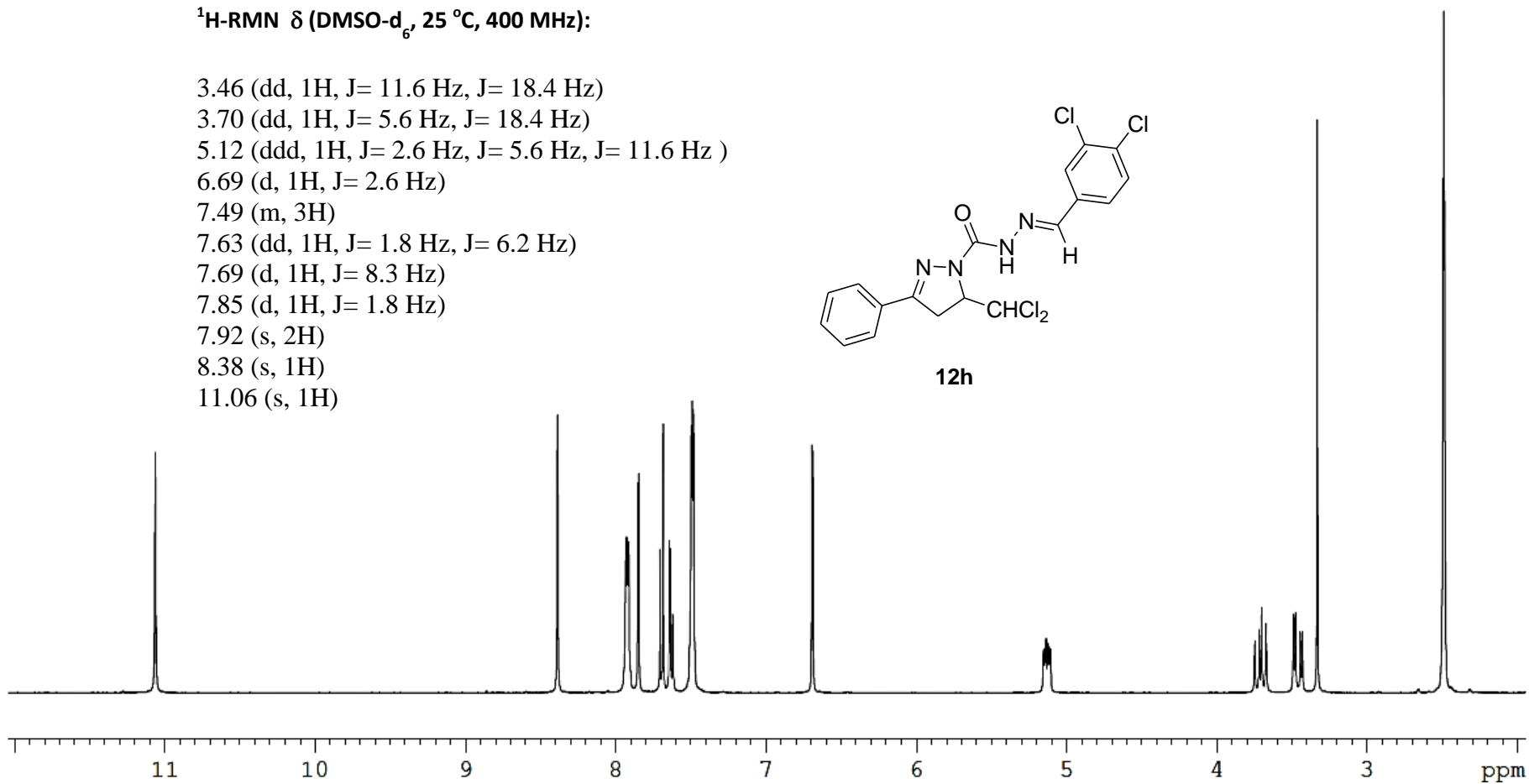
$^1\text{H-RMN } \delta$ (DMSO- d_6 , 25 °C, 400 MHz):

- 3.46 (dd, 1H, J= 11.6 Hz, J= 18.4 Hz)
- 3.70 (dd, 1H, J= 5.6 Hz, J= 18.4 Hz)
- 5.12 (ddd, 1H, J= 2.6 Hz, J= 5.6 Hz, J= 11.6 Hz)
- 6.69 (d, 1H, J= 2.6 Hz)
- 7.49 (m, 3H)
- 7.63 (dd, 1H, J= 1.8 Hz, J= 6.2 Hz)
- 7.69 (d, 1H, J= 8.3 Hz)
- 7.85 (d, 1H, J= 1.8 Hz)
- 7.92 (s, 2H)
- 8.38 (s, 1H)
- 11.06 (s, 1H)



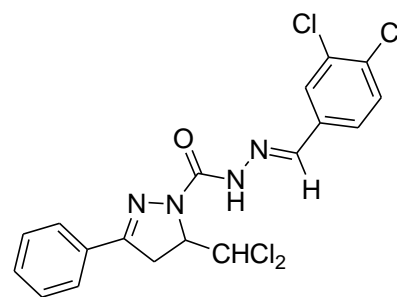
12h

158

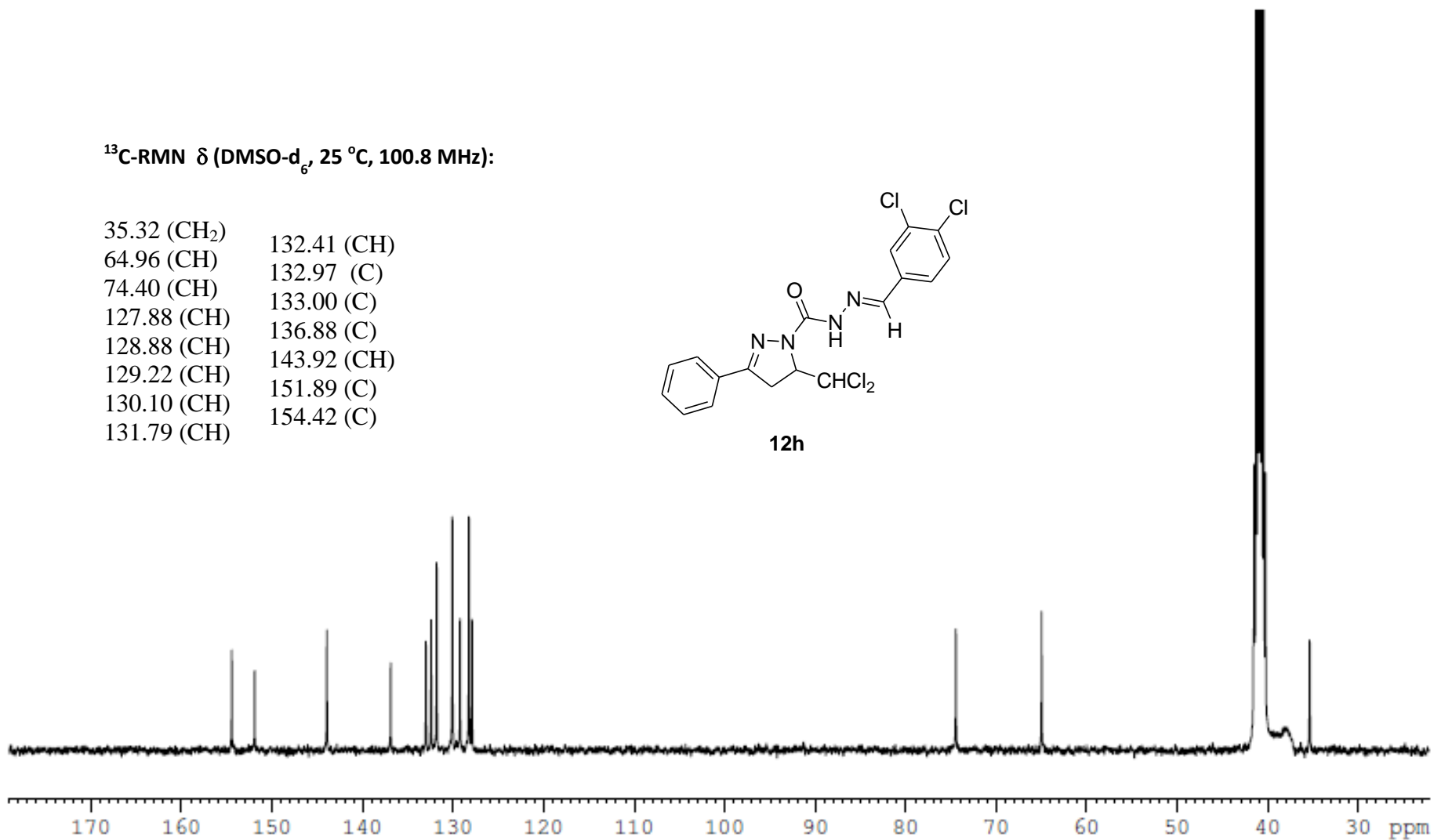


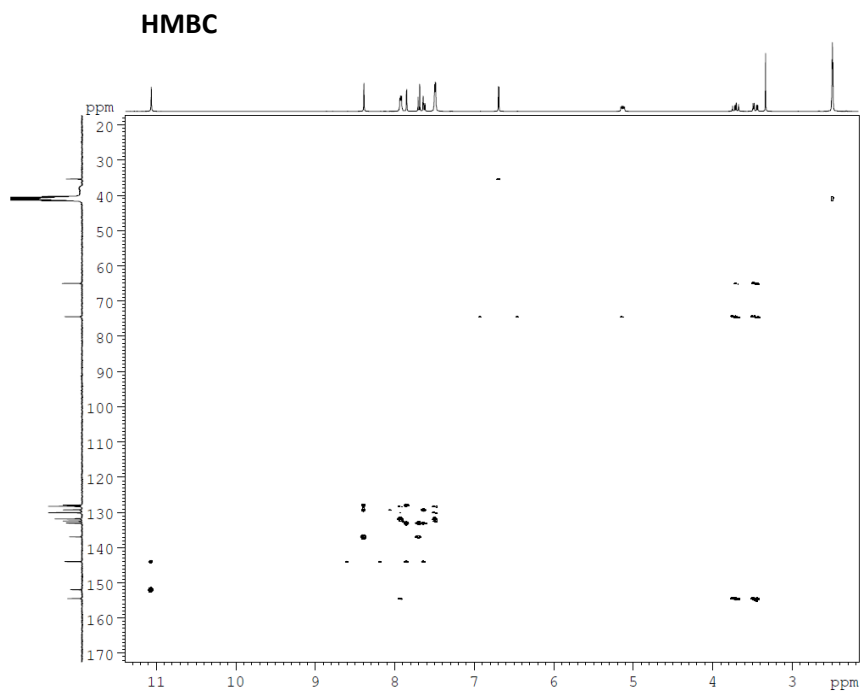
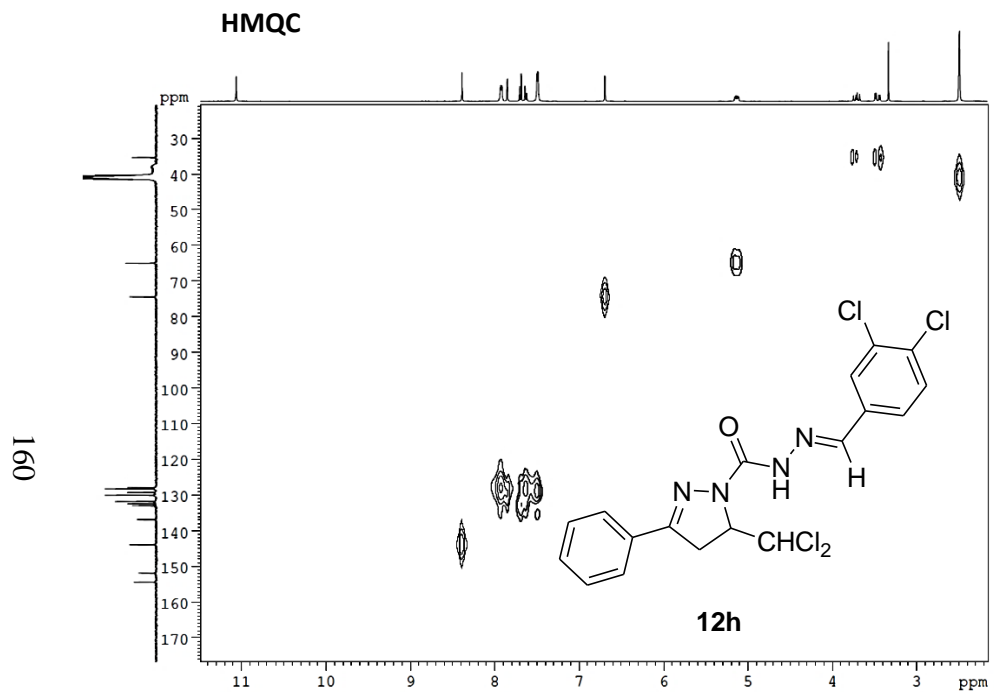
^{13}C -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 100.8 MHz):

35.32 (CH ₂)	132.41 (CH)
64.96 (CH)	132.97 (C)
74.40 (CH)	133.00 (C)
127.88 (CH)	136.88 (C)
128.88 (CH)	143.92 (CH)
129.22 (CH)	151.89 (C)
130.10 (CH)	154.42 (C)
131.79 (CH)	

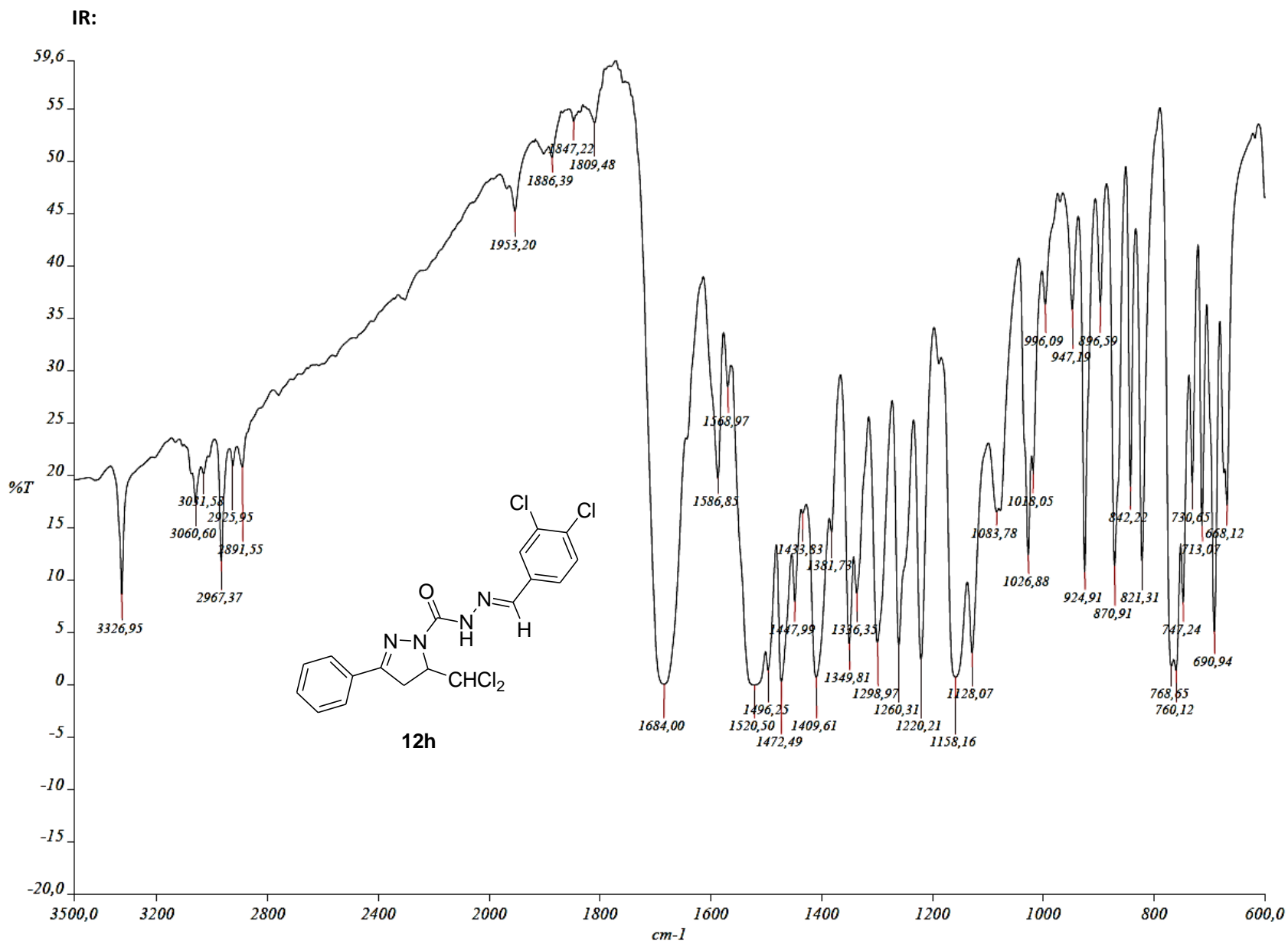


12h

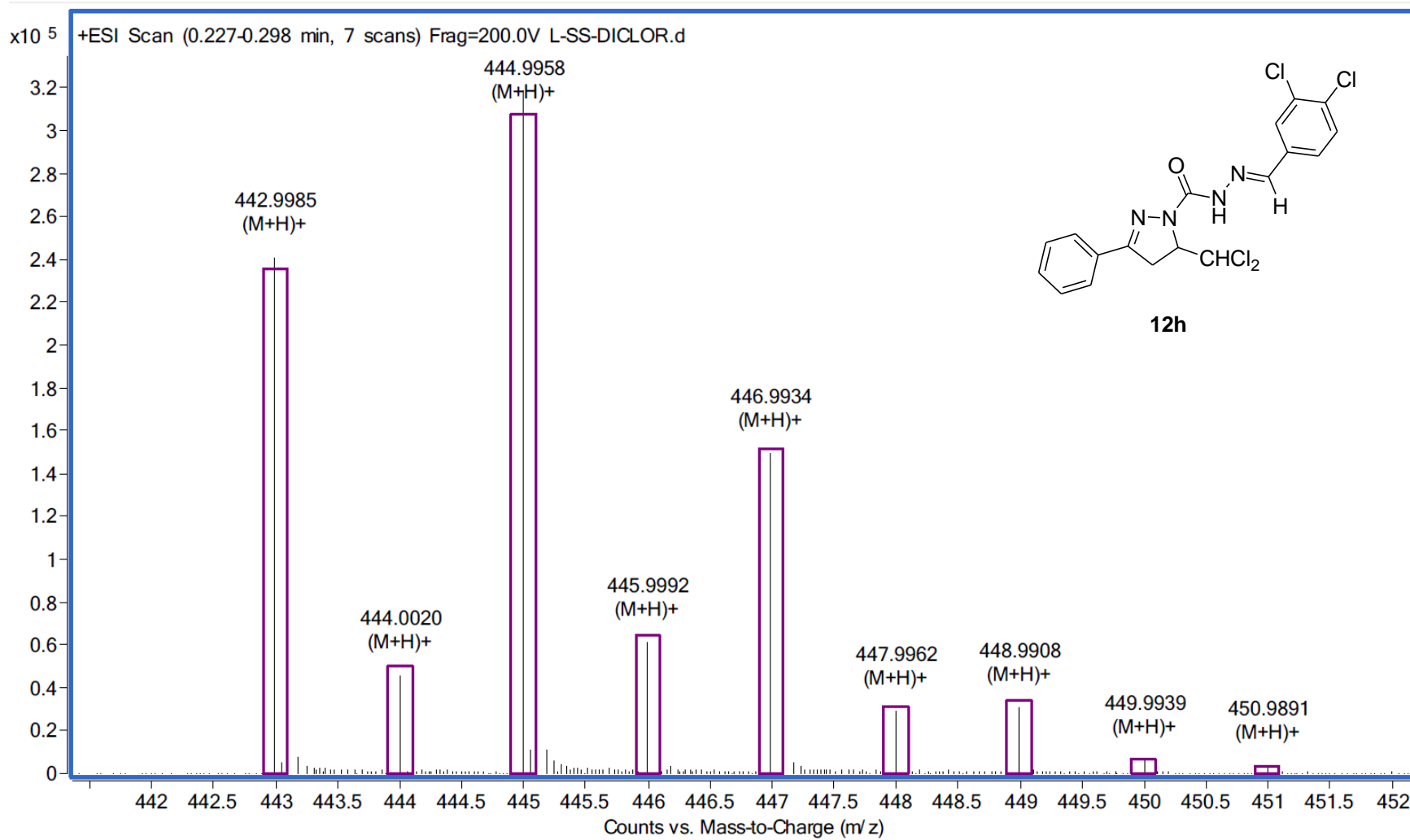




161

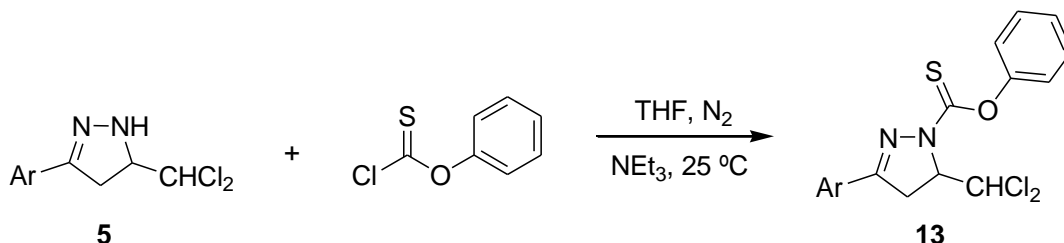


Masas:



SÍNTESIS DE CARBOTIOHIDRAZONAS.

Una vez lograda la síntesis de las carbohidrazonas **12**, se planteó extenderla también a sus tioanálogas comenzando por la reacción de los intermedios **5** con clorotioformiato de fenilo (Esquema 3.19). Dicha reacción condujo a los respectivos productos **13** con rendimientos casi cuantitativos (93-97%).

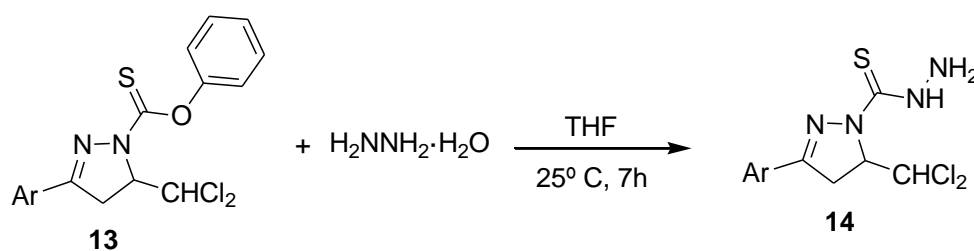


Esquema 3.19. Reacción de pirazolinas **5** con clorotioformiato de fenilo.

Clave	Ar	Rdto. (%)
13a	C ₆ H ₅	94
13b	4-Me-C ₆ H ₄	93
13c	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	94
13d	4-Cl-C ₆ H ₄	97
13e	4-MeO-C ₆ H ₄	90
13f	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	96
13g	4-Br-C ₆ H ₄	93

Tabla 3.4. Compuestos **13** preparados y rendimientos obtenidos

Al igual que con los términos oxigenados, los compuestos **13** reaccionaron con hidrato de hidracina para dar las correspondientes carbotiohidrazidas **14** (Esquema 3.20) con altos rendimientos (93-98%) (Tabla 3.5).



Esquema 3.20. Reacción de pirazoltiocarboxilatos de fenilo **13** con hidrato de hidracina.

Clave	Ar	Rdto. (%)
14a	C ₆ H ₅	96
14b	4-Me-C ₆ H ₄	97
14c	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	94
14d	4-Cl-C ₆ H ₄	95
14e	4-MeO-C ₆ H ₄	95
14f	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	93
14g	4-Br-C ₆ H ₄	98

Tabla 3.5. Compuestos **14** preparados y rendimientos obtenidos.

Los compuestos **14** fueron caracterizados por métodos espectroscópicos, y sus características geométricas determinadas mediante cristalografía de rayos-X de **14b** (Figura 3.17).

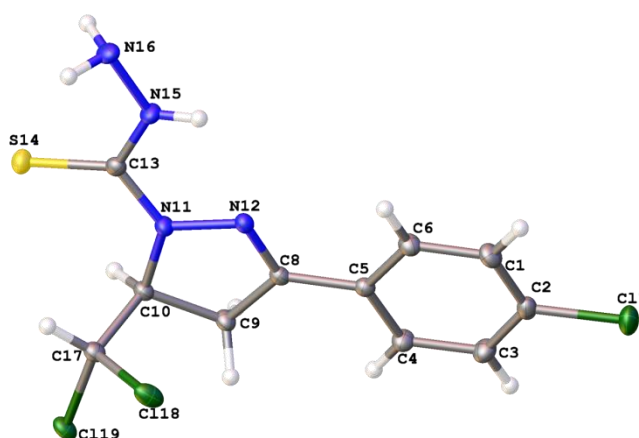
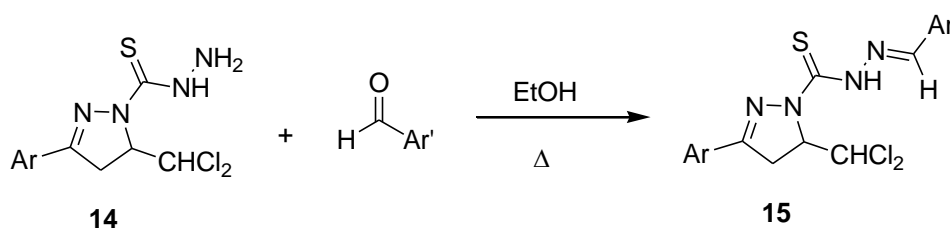


Figura 3.17. Estructura molecular de **14b**.

Finalmente, las carbotiohidrazidas **14** se hicieron reaccionar con diferentes aldehídos, dando lugar a las correspondientes carbotiohidrazonas **15** (Esquema 3.21, Tabla 3.6) (Rdto promedio: 68%)



Esquema 3.21. Reacción de los compuestos **14** con diferentes aldehídos.

Clave	Ar	Ar'	Rdto. (%)
15a	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	50
15b	C ₆ H ₅	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	56
15c	C ₆ H ₅	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	60
15d	C ₆ H ₅	5-Me-2-C ₄ H ₂ S; (5-Me-2-tiofenil)	87
15e	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	4-Me-C ₆ H ₅	50
15f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	60
15g	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	52
15h	4-Br-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	72
15i	4-Br-C ₆ H ₄	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	77
15j	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	85
15k	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	62
15l	4-Cl-C ₆ H ₄	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	80
15m	4-Cl-C ₆ H ₄	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	80
15n	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	81
15o	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	60

Tabla 3.6. Compuestos 15 preparados y rendimientos obtenidos.

3.2.4. 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilatos de fenilo.

Compuestos preparados.

A continuación, se muestra la serie de productos preparados (**13a-g**) y sus estructuras (Figura 3.18).

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilato de fenilo (13a)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metilfenil)pirazol-1-tiocarboxilato de fenilo (13b)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(naftil)pirazol-1-tiocarboxilato de fenilo (13c)

3-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilato de fenilo (13d)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metoxifenil)pirazol-1-tiocarboxilato de fenilo (13e)

5-Diclorometil-3-(4-fenilfenil)-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilato de fenilo (13f)

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilato de fenilo (13g)

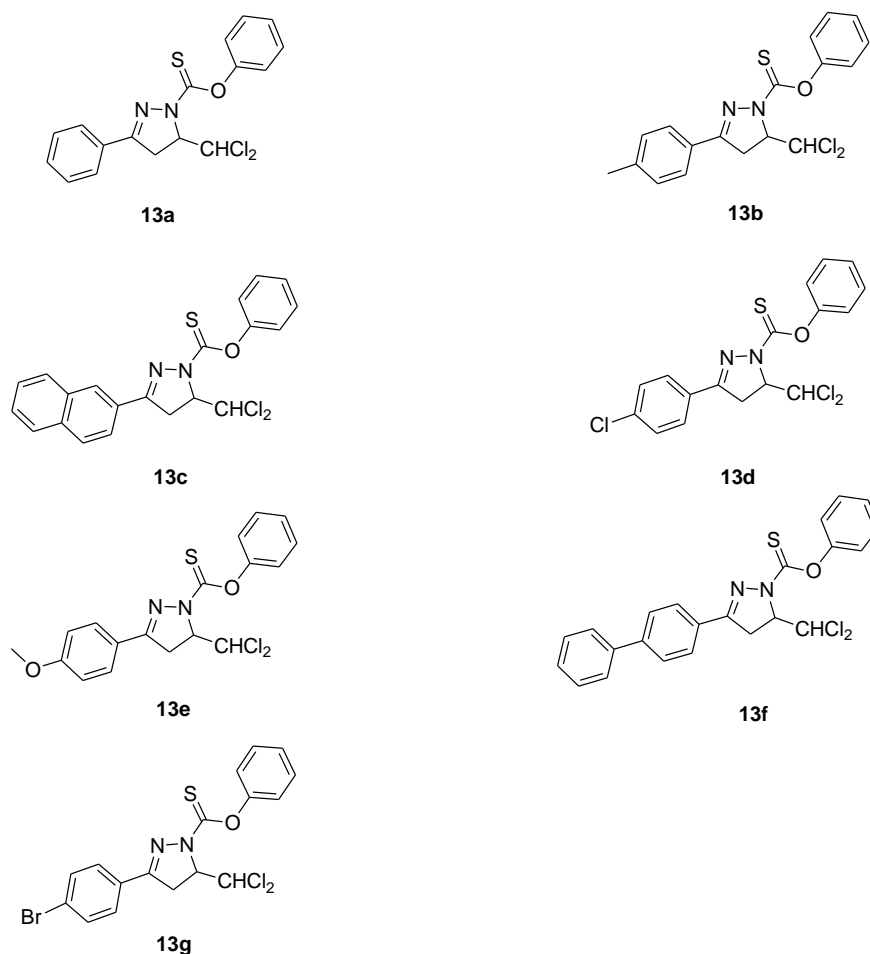
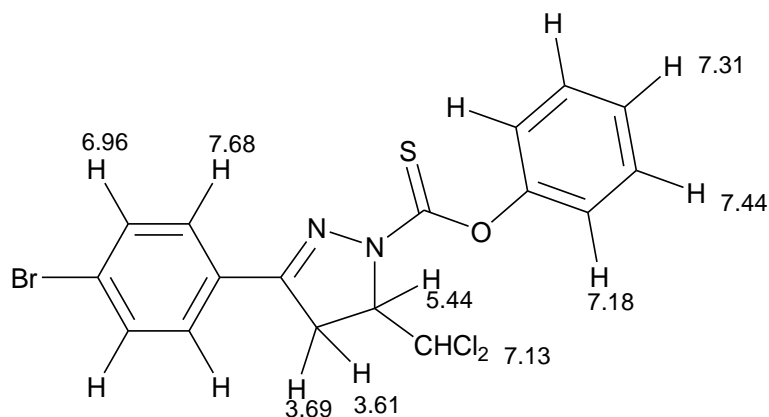


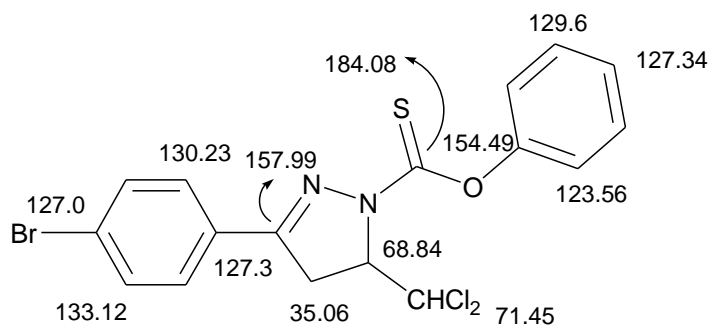
Figura 3.18. 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilatos de fenilo **13** preparados.

Propiedades espectroscópicas.

En los espectros de RMN de protón de estos compuestos se observan tres señales características. La del protón CH del anillo pirazolínico se observa como multiplete a valores de δ próximos a 5.4 ppm. Sobre 7.1 ppm se encuentra un doblete correspondiente al grupo diclorometilo. También se observan dos dobletes de dobles (en ocasiones multipletes) localizados cerca de 3.6 y 3.7 ppm, correspondientes a los protones metilénicos. Estos protones resuenan produciendo dos señales, ya que son diastereotópicos, siendo su constante de acoplamiento de 18 Hz. Más desapantallados se encuentran los protones aromáticos.



En los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{13}C se observan las señales correspondientes al carbono $\text{C}=\text{N}$, en el intervalo 151.68 – 152.76 ppm. Las señales del grupo $\text{C}=\text{S}$ aparecen más desapantalladas, sobre 184 ppm. El carbono metilénico resuena entre 34.61 y 35.58 ppm, mientras que el carbono CH del anillo pirazolínico resuena entre 68 y 69 ppm. El pico correspondiente al grupo diclorometilo se localiza entre 71.29 y 72.34 ppm (Figura 3.4). Las asignaciones se realizaron con ayuda de espectros DEPT y correlaciones $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ a 2 y 3 enlaces.



Generalmente, en los espectros de ESI-MS se observa el pico $(\text{M}+\text{H})^+$ con una abundancia del 100%, dándose gran concordancia entre los perfiles isotópicos teóricos y experimentales.

En los espectros de IR, sobre 1590 cm^{-1} se observan las bandas características del grupo $\text{C}=\text{S}$, así como las correspondientes al grupo $\text{C}=\text{N}$, que se presentan alrededor de 1490 cm^{-1} . Además, en la zona de 2990 cm^{-1} se distingue una banda intensa que corresponde con la vibración del enlace NH .

Como ilustración de los rasgos espectroscópicos comentados, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN; ^{13}C -RMN; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **13f**.

¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz):

3.66 (dd, 1H, J= 9.6 Hz, J= 18.3 Hz)

3.76 (dd, 1H, J= 4.3 Hz, J= 18.3 Hz)

5.46 (m, 1H)

7.18 (d, 2H, J= 6.5 Hz)

7.21 (s, 1H)

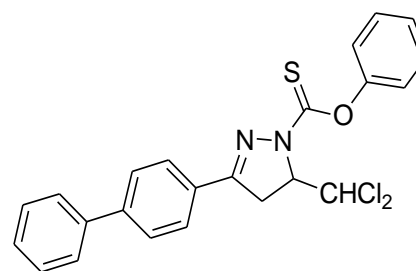
7.33 (t, 1H, J= 6.5 Hz)

7.45 (m, 5H)

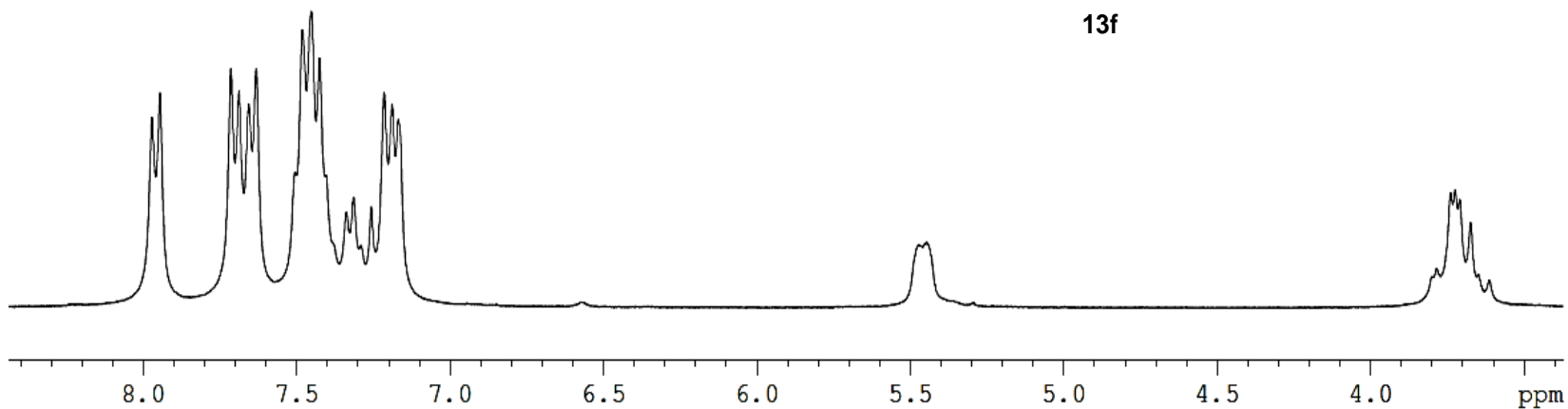
7.64 (d, 2H, J= 9.6 Hz)

7.70 (d, 2H, J= 10.6 Hz)

7.96 (d, 2H, J= 10.6 Hz)

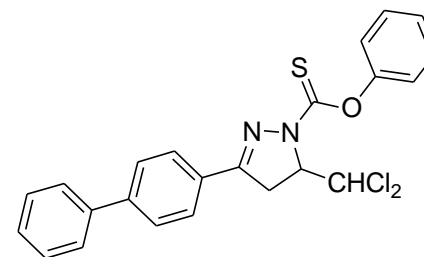
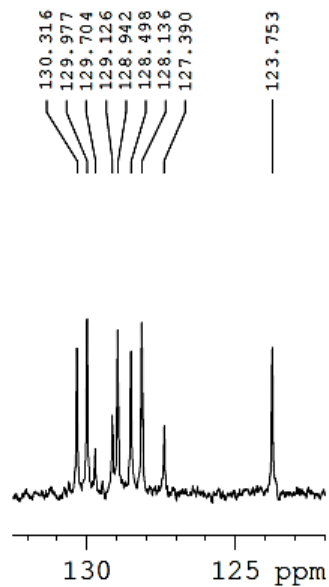


13f

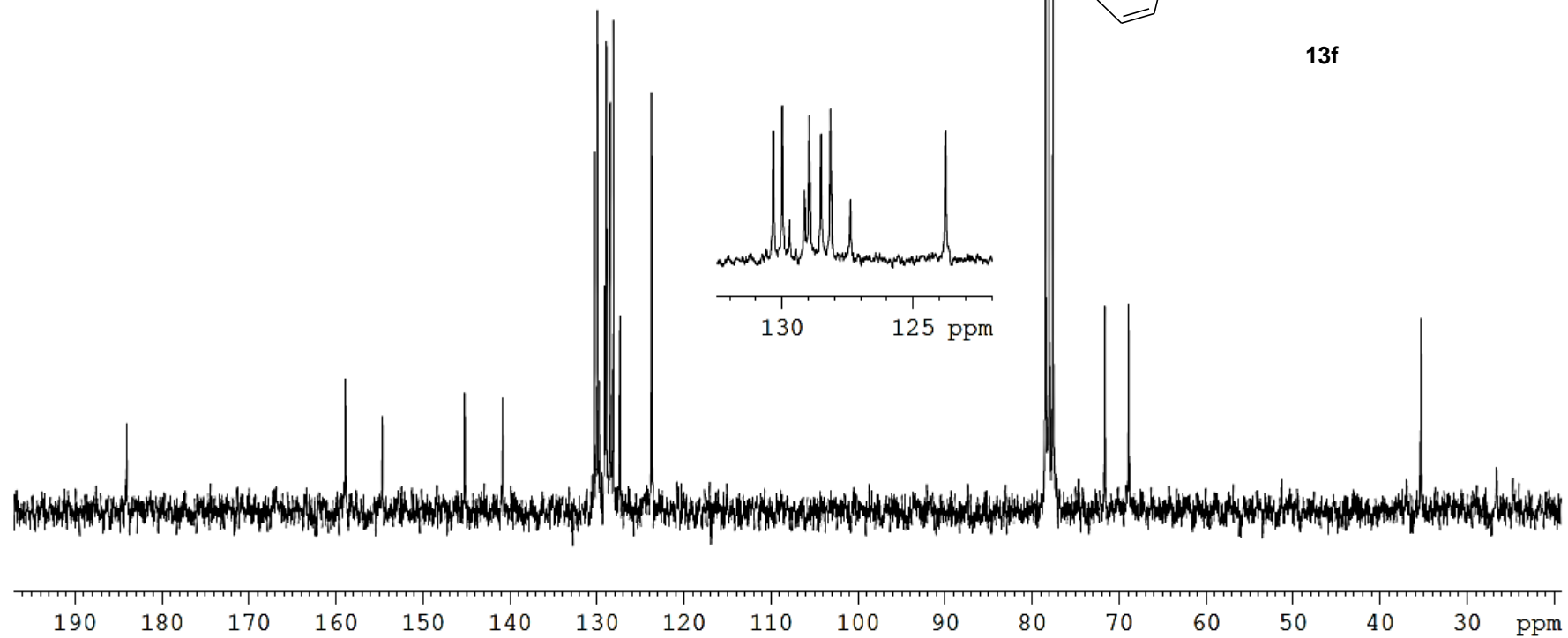


¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz):

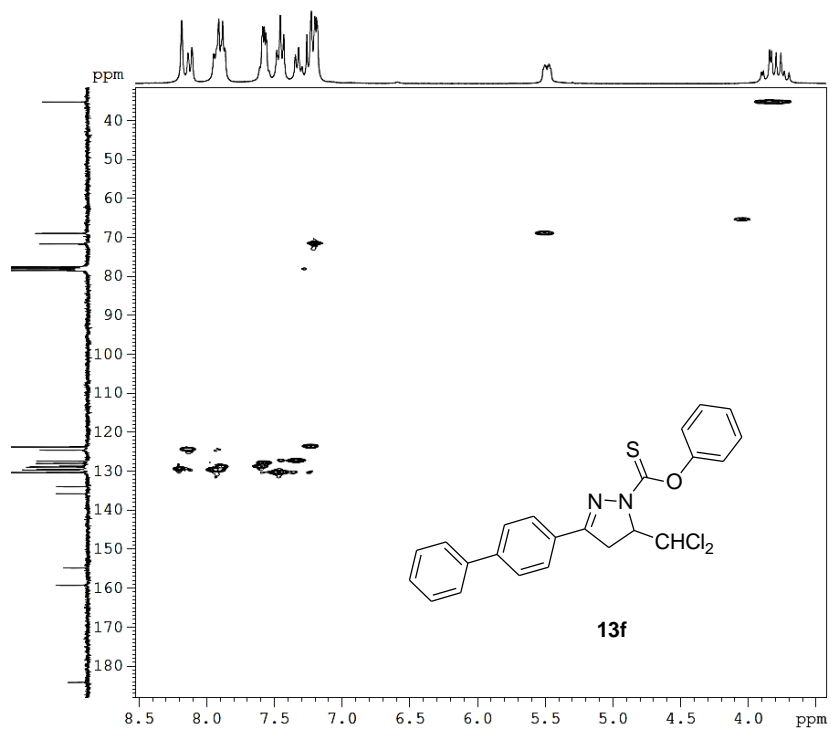
35.30 (CH ₂)	129.70 (C)
68.91 (CH)	129.98 (CH)
71.65 (CH)	130.32 (CH)
123.75 (CH)	140.88 (C)
127.39 (CH)	145.24 (C)
128.14 (CH)	154.70 (C)
128.50 (CH)	158.93 (C)
128.94 (CH)	184.08 (C)
129.13 (CH)	



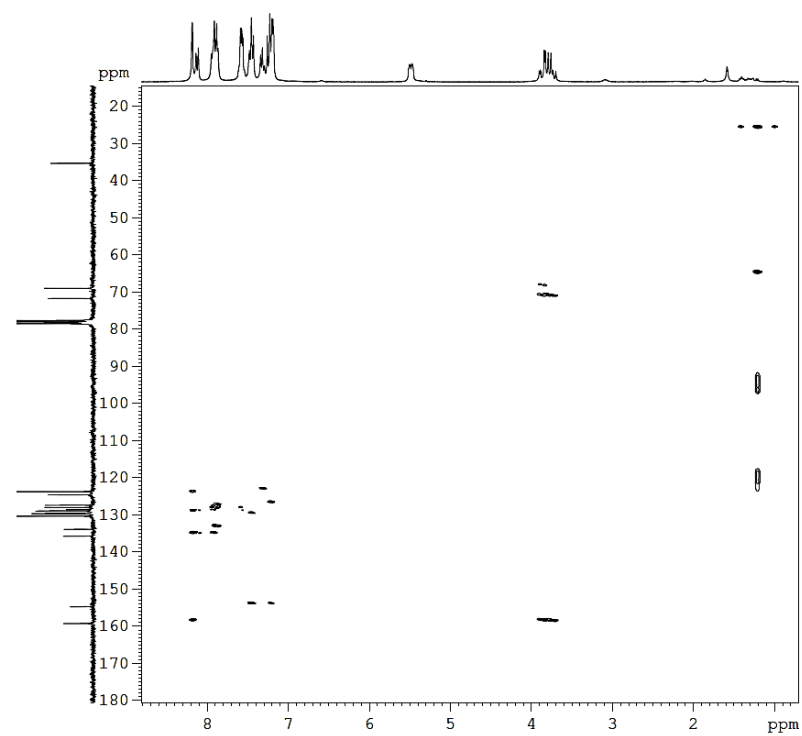
13f

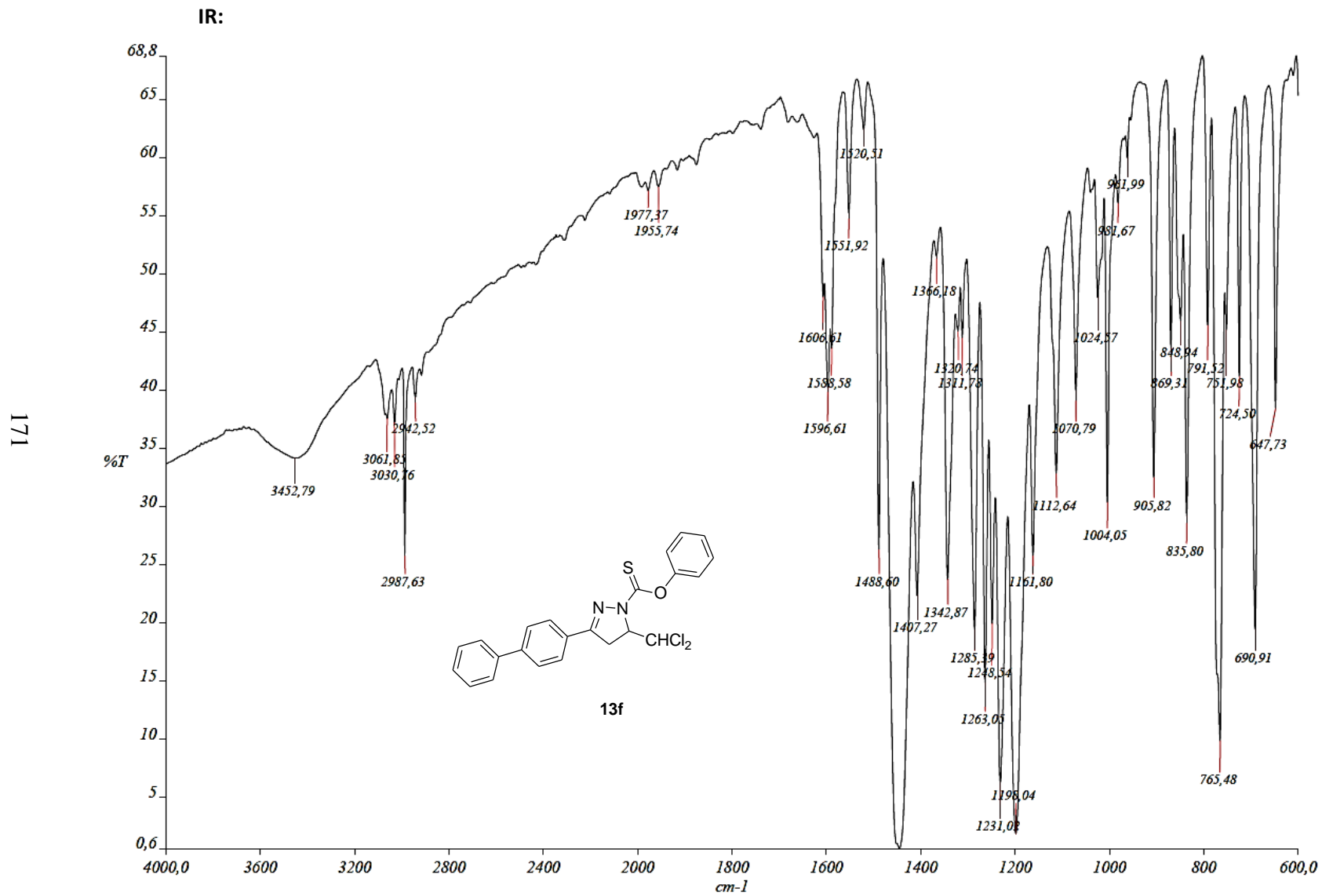


HMQC:

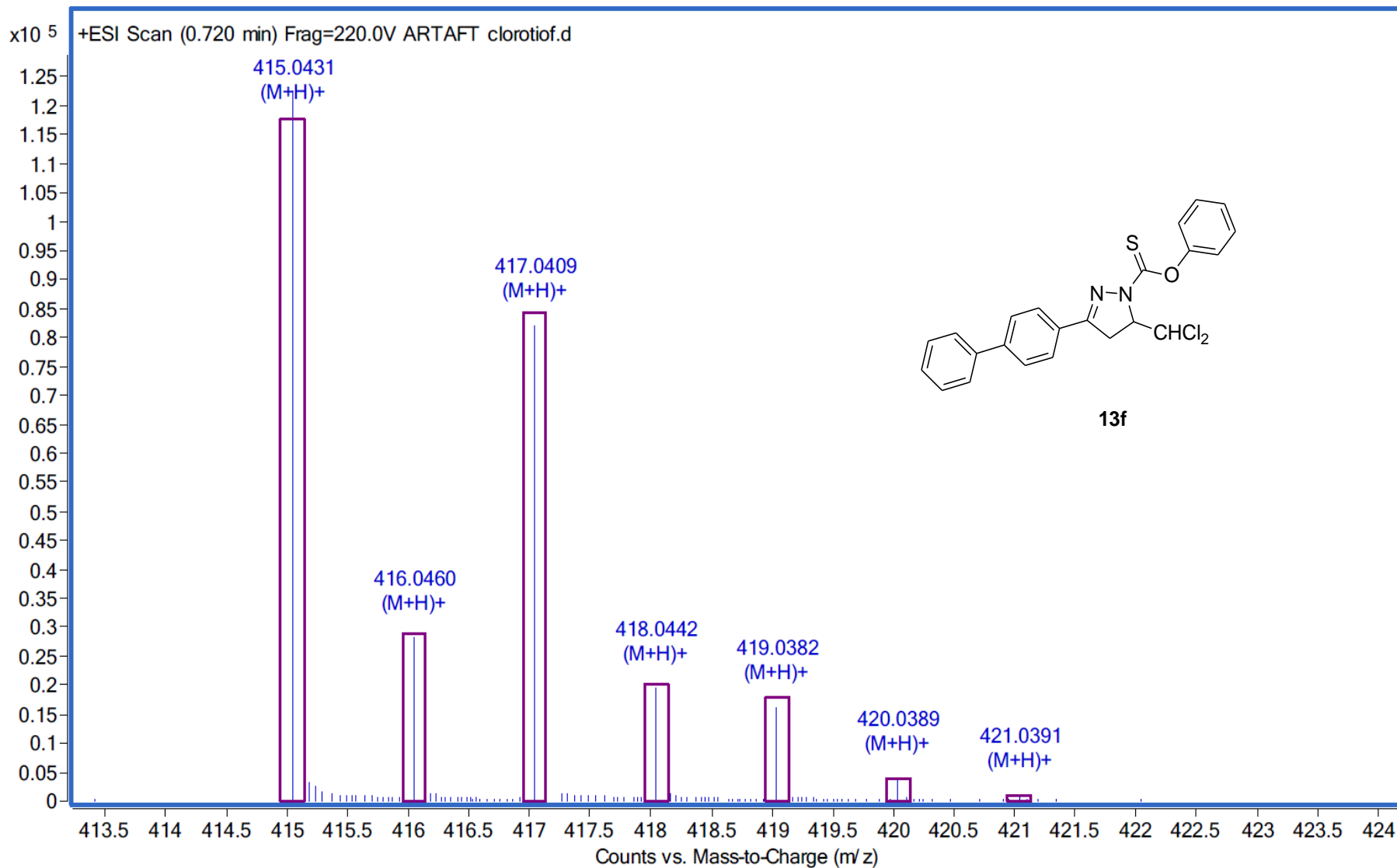


HMBC:





Masas:



3.2.5. 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas.

Compuestos preparados.

A continuación, se relacionan los productos preparados (**14a-g**) y sus estructuras (Figura 3.19)

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (14a)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metilfenil)pirazol-1-carbotiohidrazida (14b)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(naftil)pirazol-1-carbotiohidrazida (14c)

3-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (14d)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metoxifenil)pirazol-1-carbotiohidrazida (14e)

5-Diclorometil-3-(4-fenilfenil)-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (14f)

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (14g)

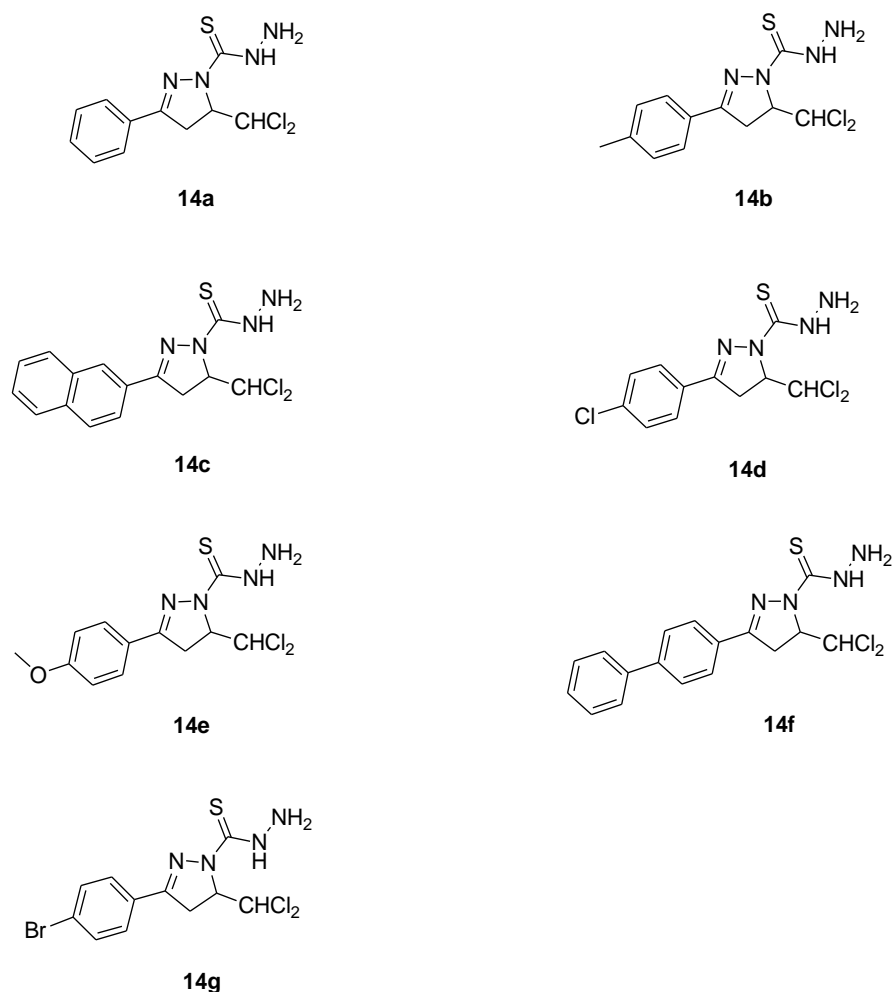
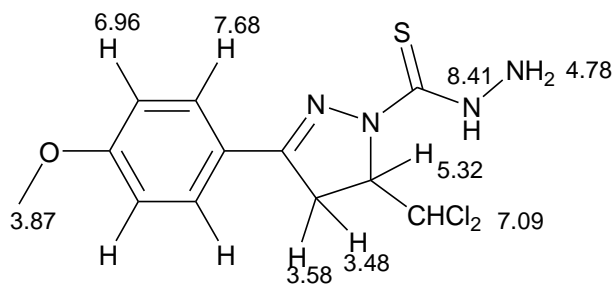


Figura 3.19. 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas **14** preparadas.

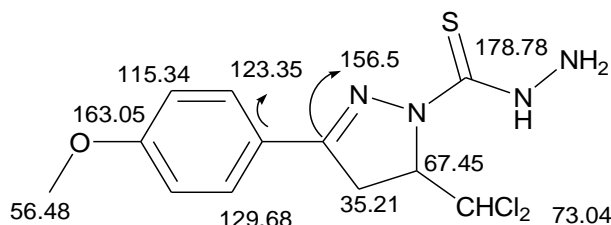
Propiedades espectroscópicas.

En los espectros de RMN de protón de estos compuestos, además de las señales típicas de los anillos arílico, pirazolínico y del grupo diclorometilo, sobre 4.3 ppm pueden apreciarse las correspondientes a los protones de los grupos NH₂. El pico para el grupo NH se observa con desplazamiento químico variable a partir de 8.5 ppm.



En los espectros de resonancia magnética nuclear ¹³C, en el intervalo 155-156 ppm se observan las señales correspondientes al carbono del grupo C=N. Los picos del

grupo C=S se encuentran en el intervalo 179-180 ppm. El carbono metilénico resuena entre 34.25 y 35.41 ppm, mientras que el núcleo CH del anillo pirazolínico lo hace entre 66 y 67 ppm. La señal del grupo diclorometilo se localiza entre 72 y 73 ppm (Figura 4.2). Las asignaciones se realizaron a partir de espectros DEPT y correlaciones $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ a 2 y 3 enlaces.



Generalmente, en los espectros de ESI-MS se observa el pico $(\text{M}+\text{H})^+$ con una abundancia del 100%, dándose gran concordancia entre los perfiles isotópicos teóricos y experimentales (Figura 4.3)

En los espectros de IR, sobre 1601 cm^{-1} se observan las bandas características del grupo C=S, así como las de C=N, que se presentan alrededor de 1530 cm^{-1} . Además, en la zona de 3340 cm^{-1} se distingue una señal intensa que corresponde a la vibración del enlace NH.

Como ilustración de los aspectos espectroscópicos comentados, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN; ^{13}C -RMN; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **14f**.

¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz):

3.55 (dd, 1H, J= 11.1 Hz, J= 18.1 Hz)

3.67 (dd, 1H, J= 5.0 Hz, J= 18.8 Hz)

4.34 (s, 2H)

5.39 (m, 1H)

7.13 (s, 1H)

7.47 (t, 3H, J= 7.2 Hz)

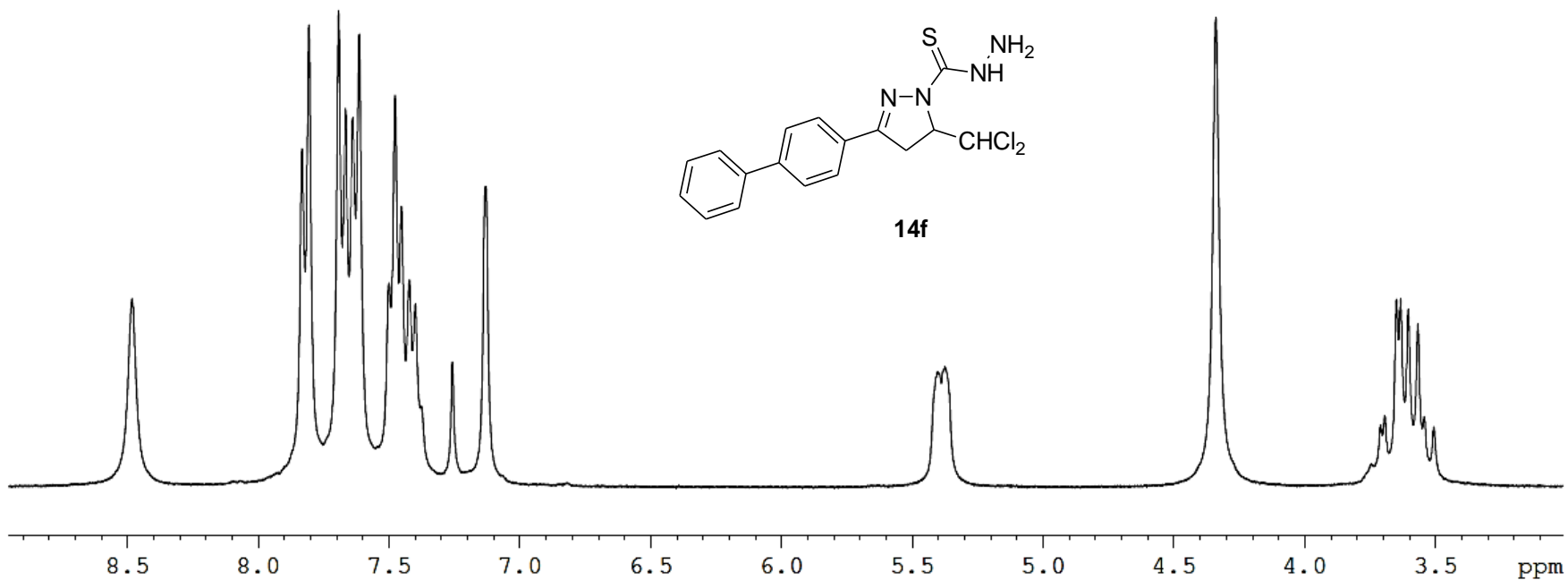
7.63 (d, 2H, J= 7.2 Hz)

7.68 (d, 2H, J= 8.0 Hz)

7.83 (d, 2H, J= 8.0 Hz)

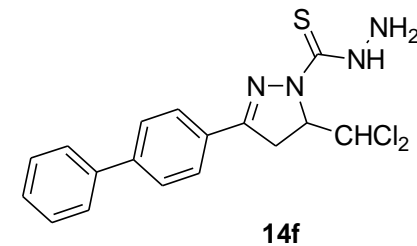
8.48 (s, 1H)

176

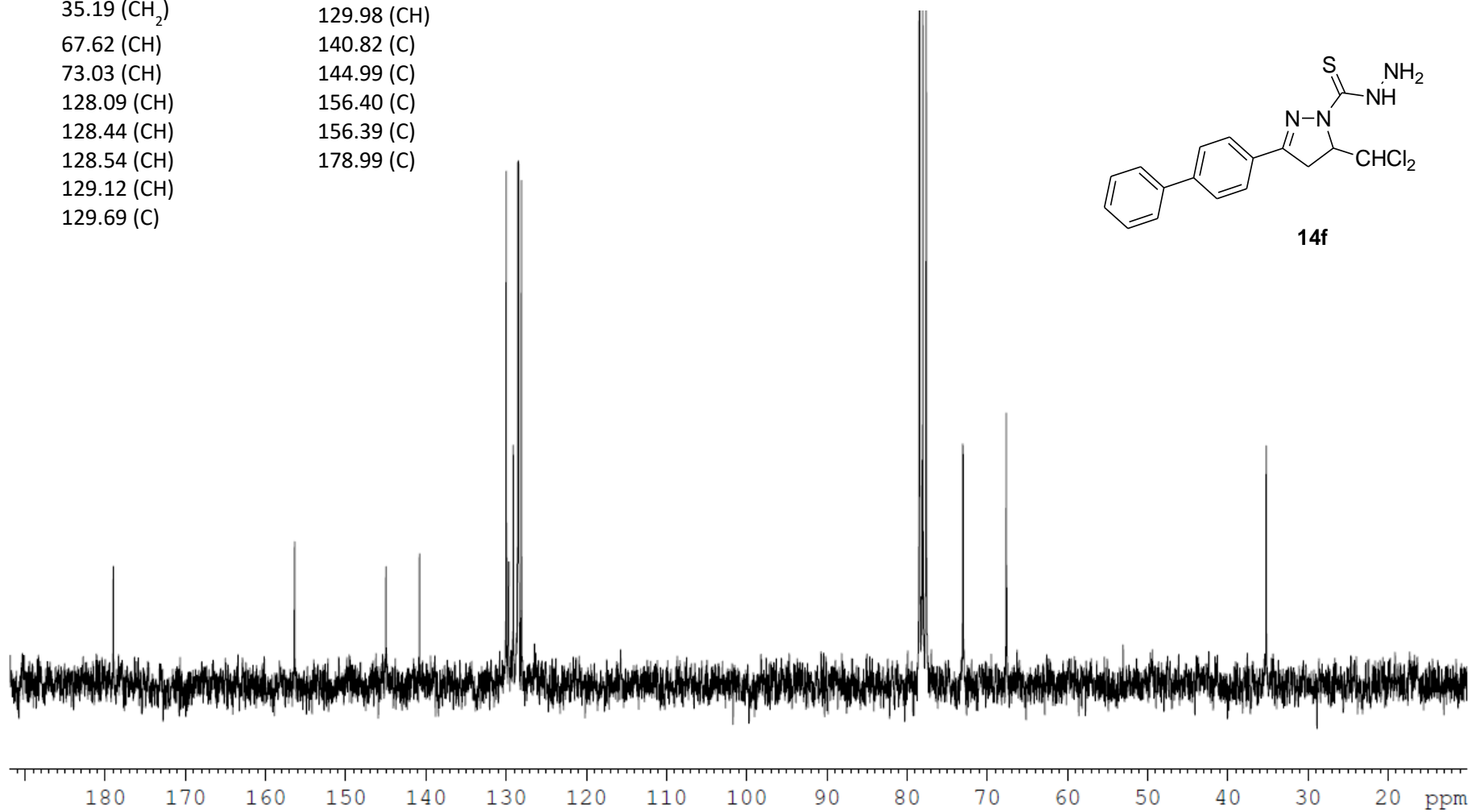


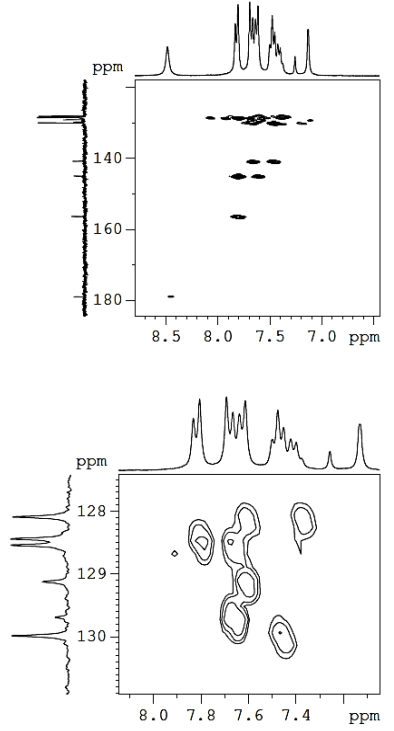
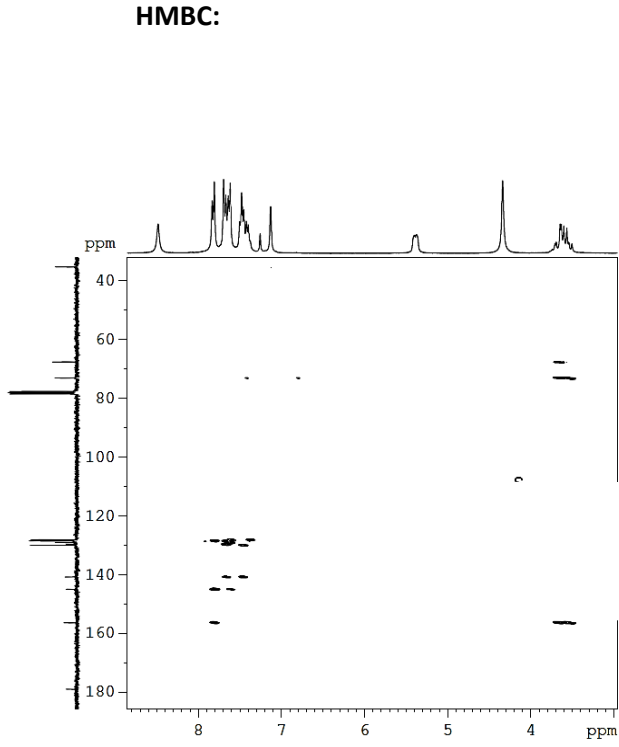
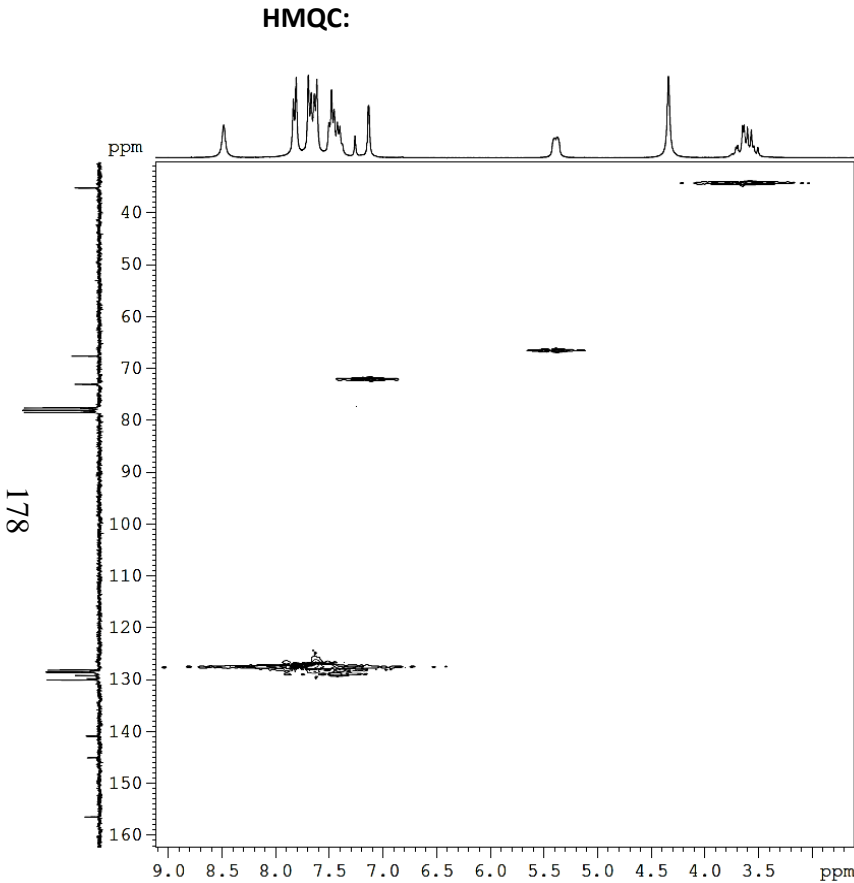
^{13}C -RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 75.4 MHz):

35.19 (CH_2)	129.98 (CH)
67.62 (CH)	140.82 (C)
73.03 (CH)	144.99 (C)
128.09 (CH)	156.40 (C)
128.44 (CH)	156.39 (C)
128.54 (CH)	178.99 (C)
129.12 (CH)	
129.69 (C)	



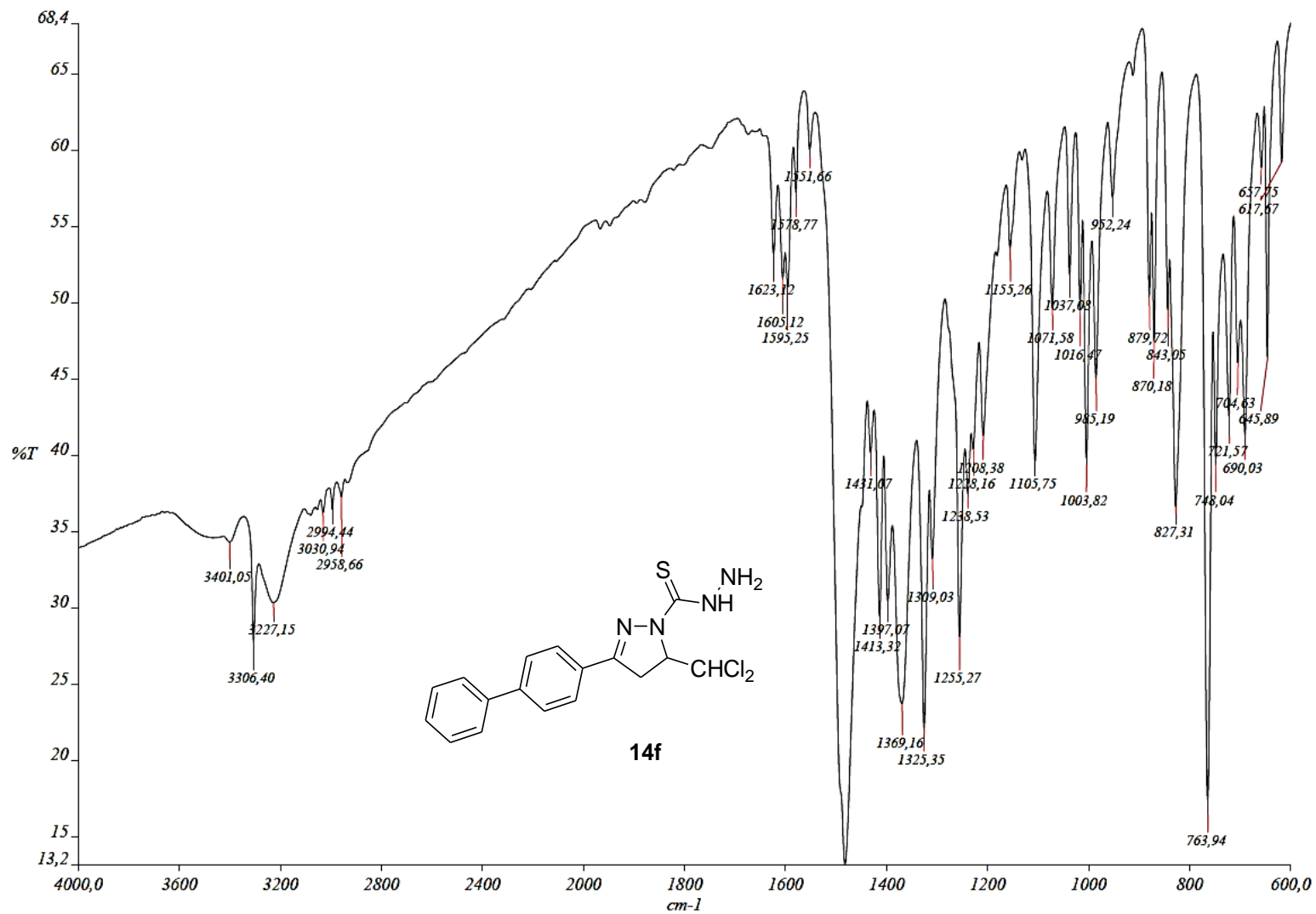
177



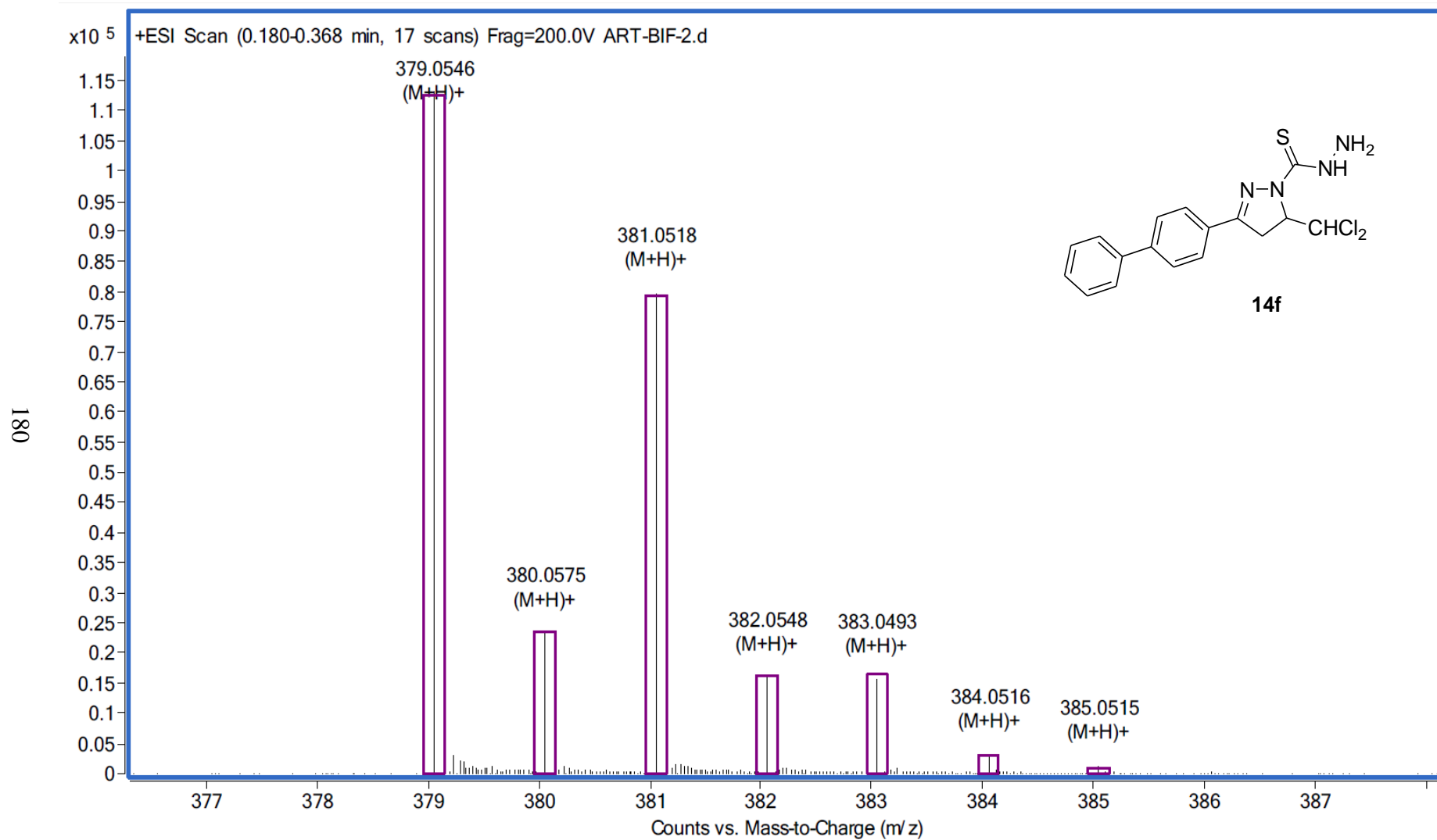


IR:

179



Masas:



3.2.6. 3-Aril-N'-benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas.

Compuestos preparados.

A continuación, se muestra la serie de productos preparados (**15a-o**) y sus estructuras (Figura 3.20)

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)pirazol-1-carbotiohidrazida
(15a)

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-N'-(3-nitrobenciliden)pirazol-1-carbotiohidrazida
(15b)

N'-(3,4-Diclorobenciliden)-5-diclorometil-3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida
(15c)

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-N'-(5-metiltiofen-2-il)metilenpirazol-1-carbotiohidrazida
(15d)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)-3-(naftalen-2-il)pirazol-1-carbotiohidrazida
(15e)

N'-(3,4-Diclorobenciliden)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-(naftalen-2-il)pirazol-1-carbotiohidrazida
(15f)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)-3-(4-metoxifenil)pirazol-1-carbotiohidrazida
(15g)

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)pirazol-1-carbotiohidrazida
(15h)

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-N'-(3-nitrobenciliden)pirazol-1-carbotiohidrazida
(15i)

5-Diclorometil-3-(4-fenilfenil)-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)pirazol-1-carbotiohidrazida
(15j)

3-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)pirazol-1-carbotiohidrazida
(15k)

3-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-N'-(3-nitrobenciliden)pirazol-1-carbotiohidrazida
(15l)

N'-(3,4-Diclorobenciliden)-3-(4-clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (**15m**)

5-Diclorometil-4,5-dihidro-*N'*-(4-metilbenciliden)-3-*p*-tolilpirazol-1-carbotiohidrazida (**15n**)

5-Diclorometil-3-(4-fenilfenil)-*N'*-((4-fenil)benciliden)-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (**15o**)

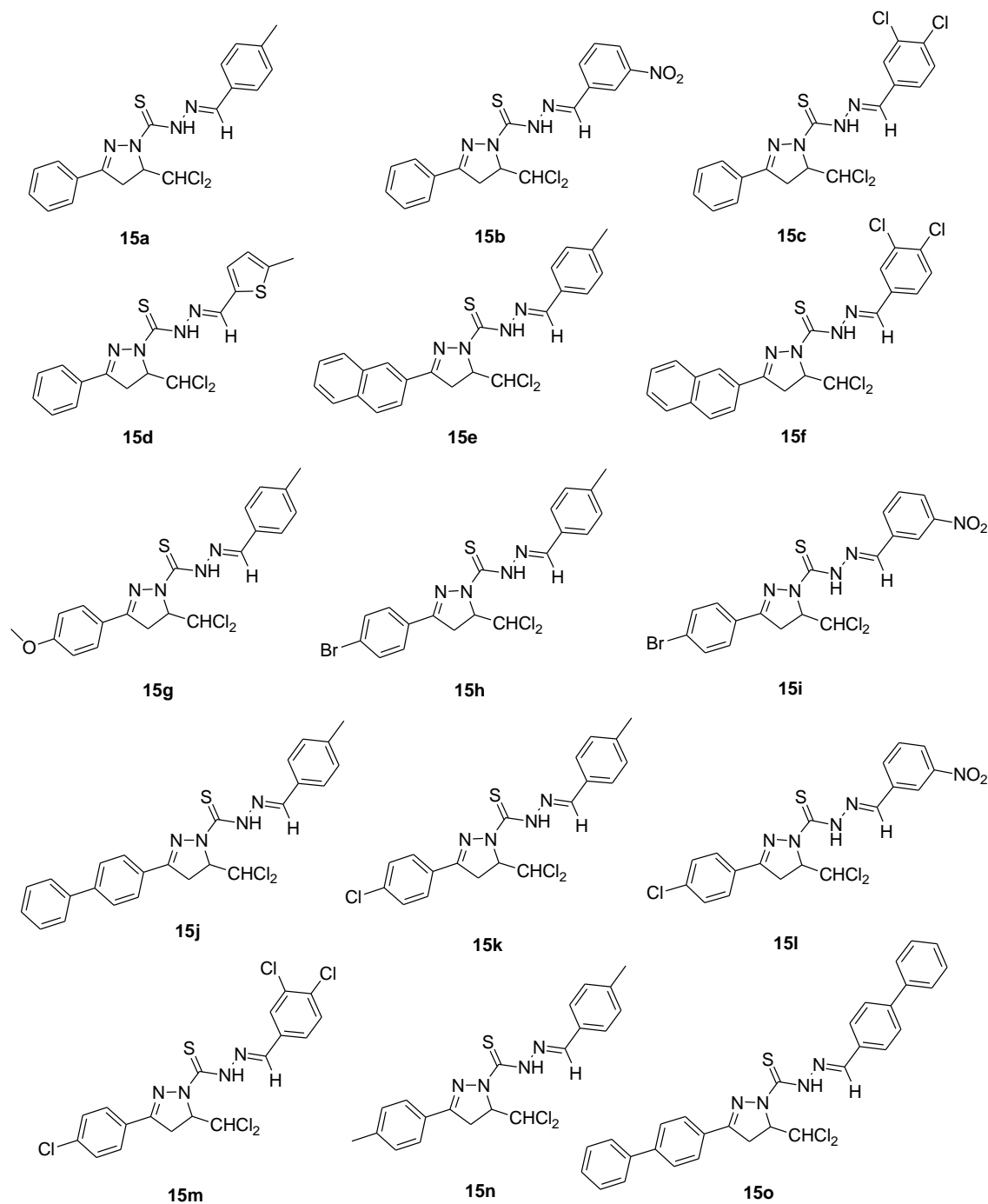
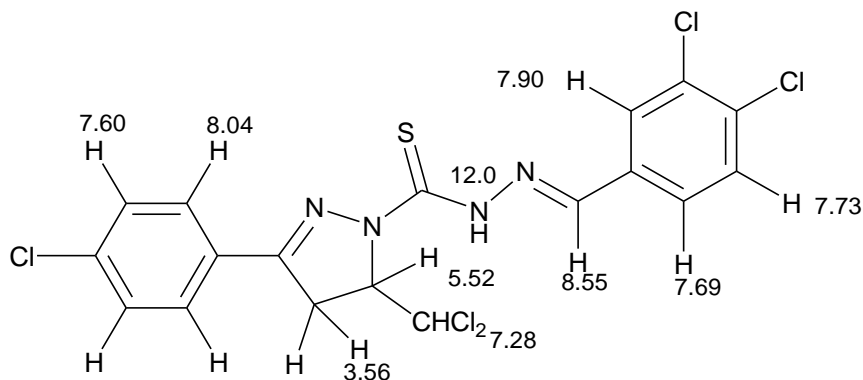


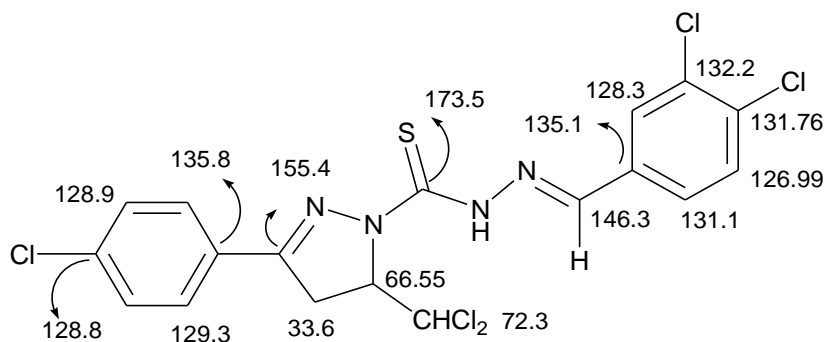
Figura 3.20. 3-Aril-*N'*-benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas **15** preparadas

Propiedades espectroscópicas.

Además de las señales características del anillo de pirazolina, destaca un singlete sobre 8.5 ppm que corresponde al protón del grupo $-N=CH-$. Además, el protón NH se encuentra más desapantallado, aproximadamente sobre 12 ppm, en forma de un singlete ancho.



En cuanto a los espectros de carbono, las señales más características son las del grupo C=N pirazolínico, que se localiza sobre 154 ppm, la del C=S aproximadamente a 173 ppm, y el carbono del grupo $-\text{CH=N}-$ algo menos desapantallado a 146 ppm. En la zona aromática se encuentran los picos CH de los distintos anillos arilo y en la zona alifática se encuentran los picos característicos del anillo de pirazolina.

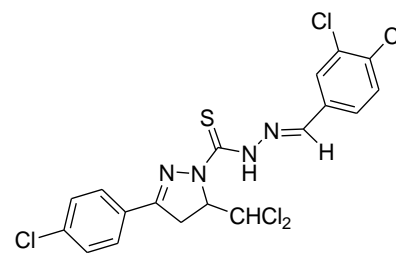


En los espectros de IR, sobre 1600 cm^{-1} se observan las bandas características de C=S , así como las correspondientes al grupo C=N , que se presentan alrededor de 1500 cm^{-1} . Además, en la zona de 3228 cm^{-1} se distingue una señal intensa que corresponde con la vibración del enlace NH.

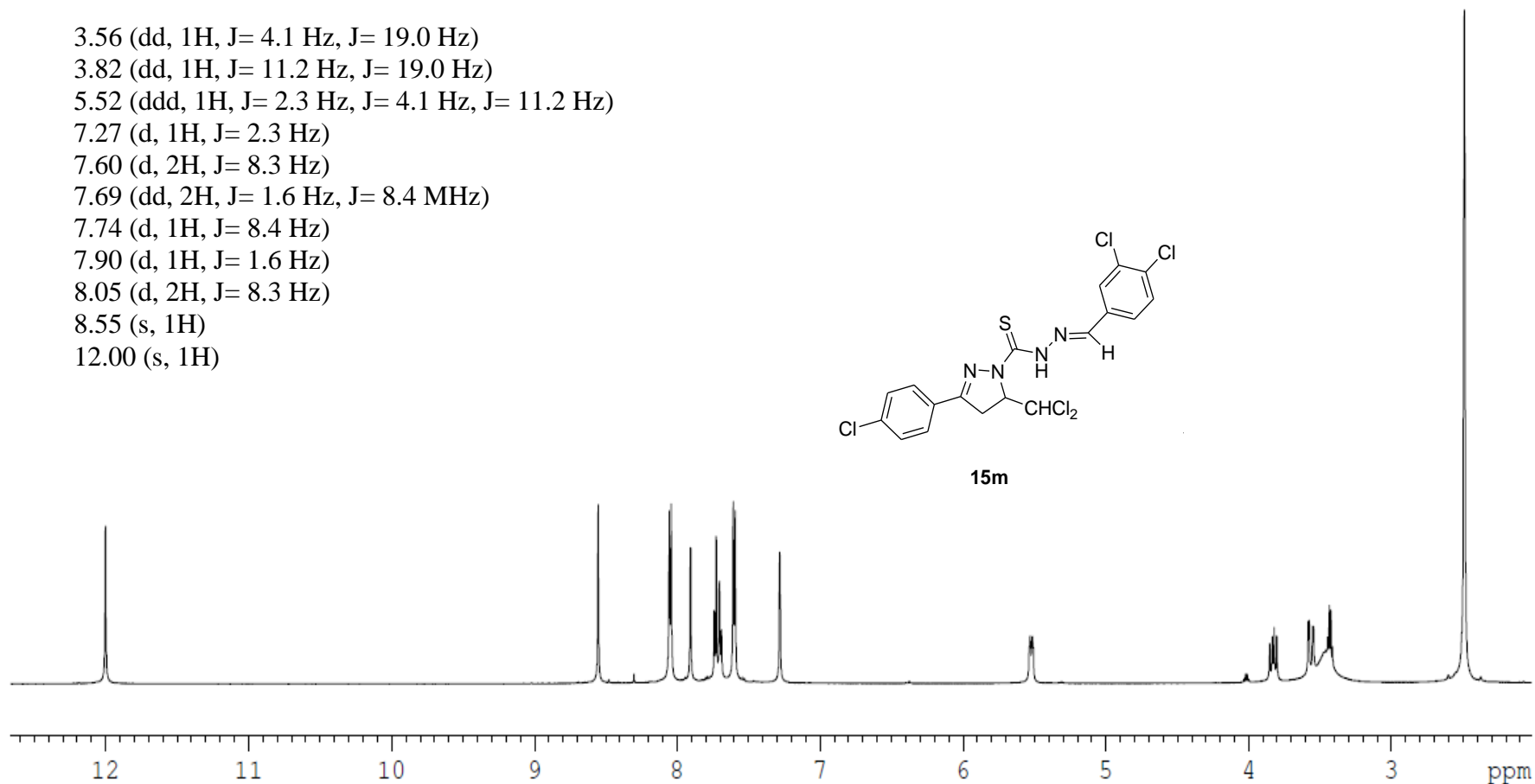
Como ilustración de los aspectos espectroscópicos comentados, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-RMN}$; $^{13}\text{C-RMN}$; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **15m**.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3 , 25 °C, 600 MHz):

- 3.56 (dd, 1H, J= 4.1 Hz, J= 19.0 Hz)
- 3.82 (dd, 1H, J= 11.2 Hz, J= 19.0 Hz)
- 5.52 (ddd, 1H, J= 2.3 Hz, J= 4.1 Hz, J= 11.2 Hz)
- 7.27 (d, 1H, J= 2.3 Hz)
- 7.60 (d, 2H, J= 8.3 Hz)
- 7.69 (dd, 2H, J= 1.6 Hz, J= 8.4 MHz)
- 7.74 (d, 1H, J= 8.4 Hz)
- 7.90 (d, 1H, J= 1.6 Hz)
- 8.05 (d, 2H, J= 8.3 Hz)
- 8.55 (s, 1H)
- 12.00 (s, 1H)

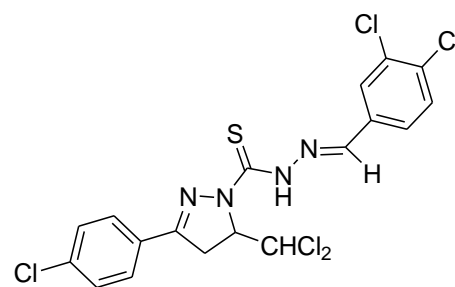


15m



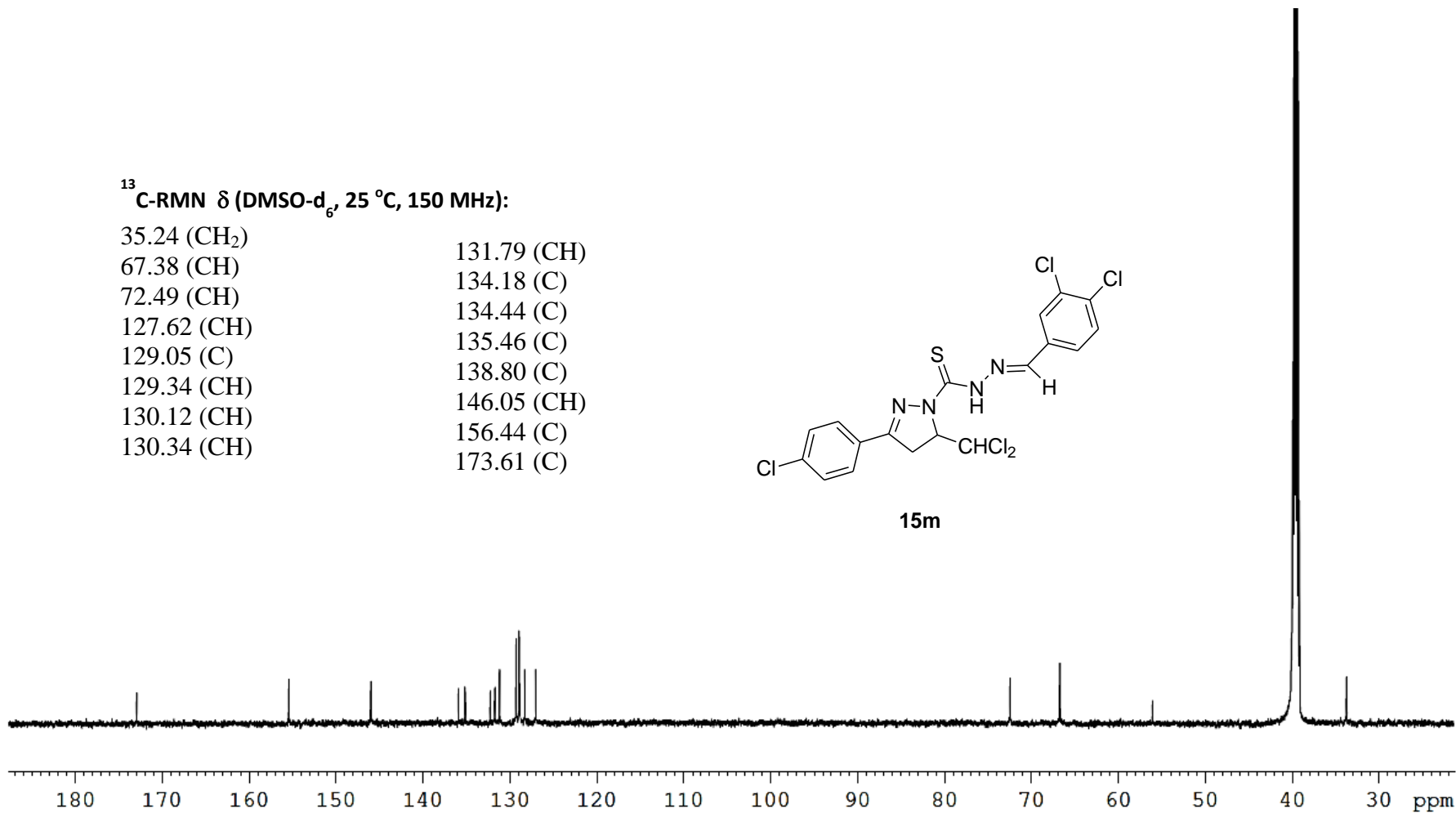
¹³C-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 150 MHz):

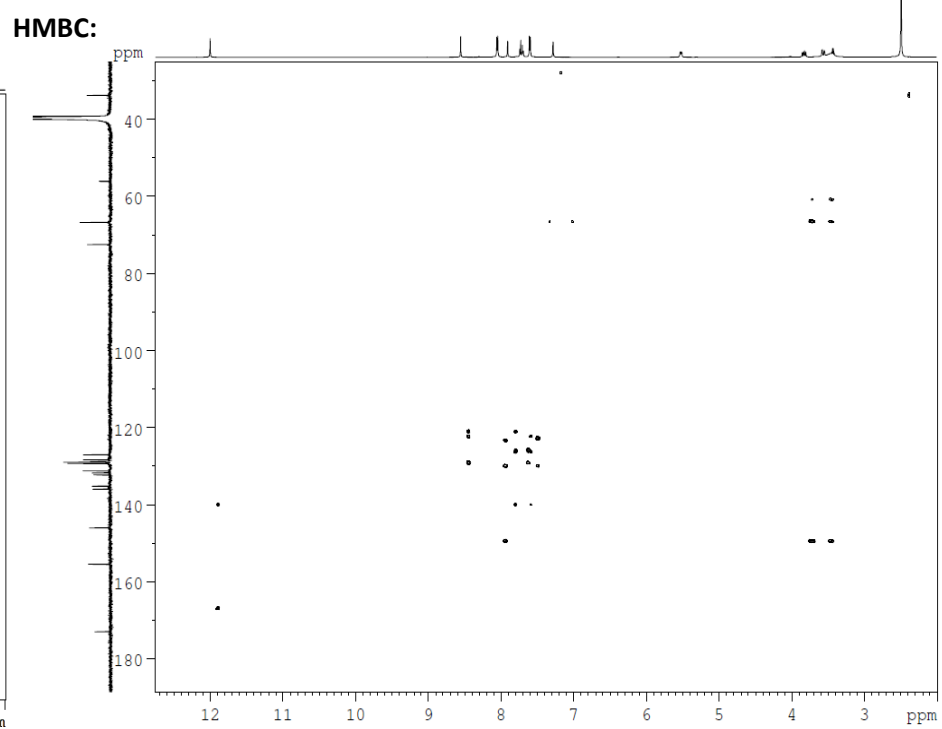
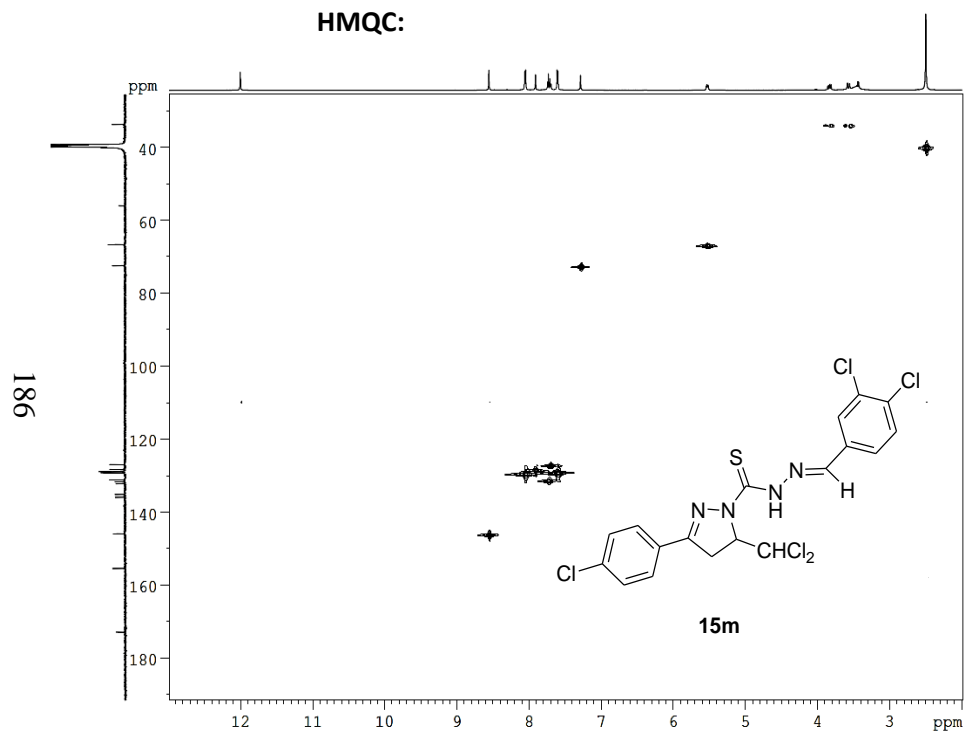
35.24 (CH ₂)	131.79 (CH)
67.38 (CH)	134.18 (C)
72.49 (CH)	134.44 (C)
127.62 (CH)	135.46 (C)
129.05 (C)	138.80 (C)
129.34 (CH)	146.05 (CH)
130.12 (CH)	156.44 (C)
130.34 (CH)	173.61 (C)

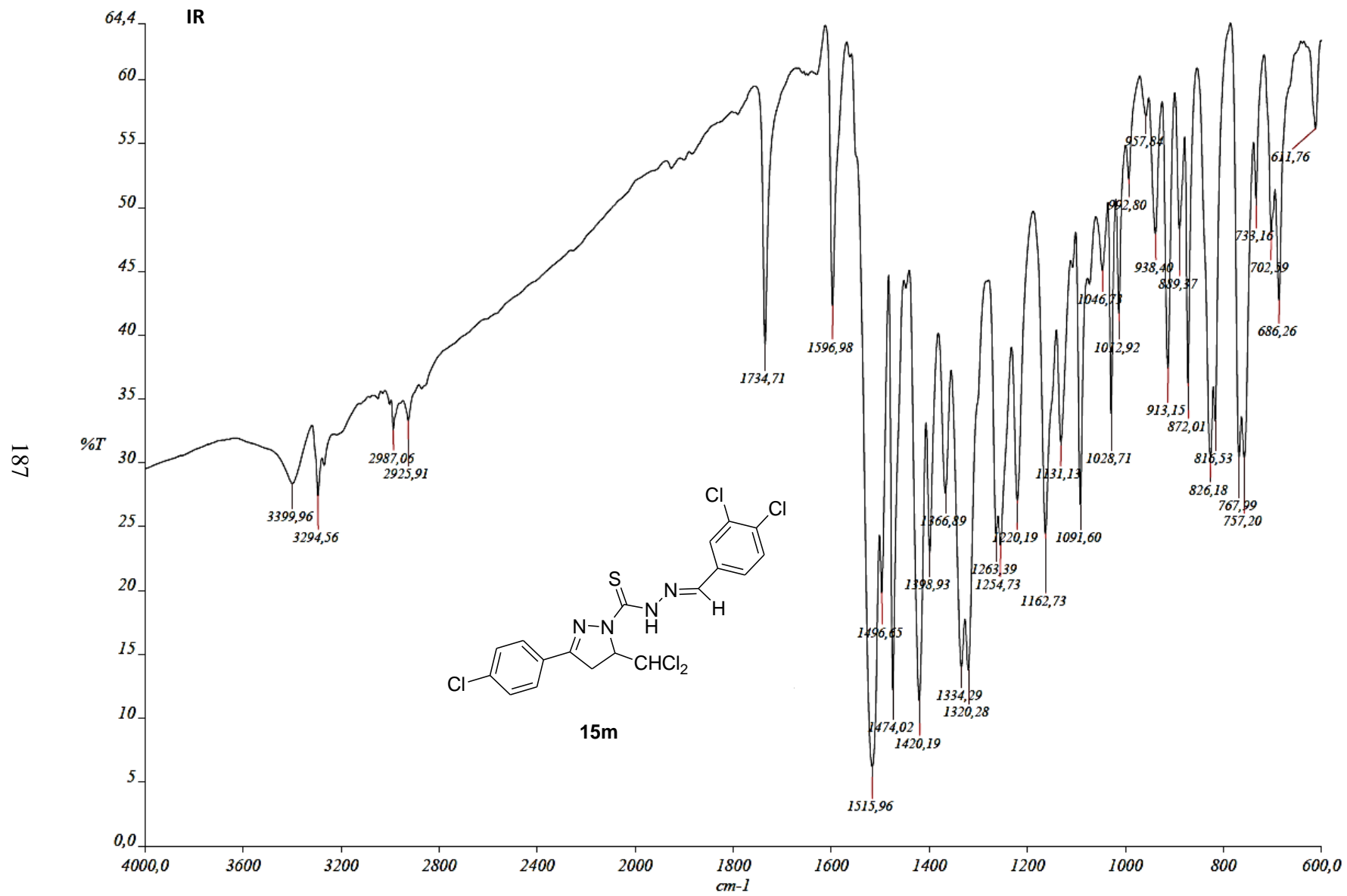


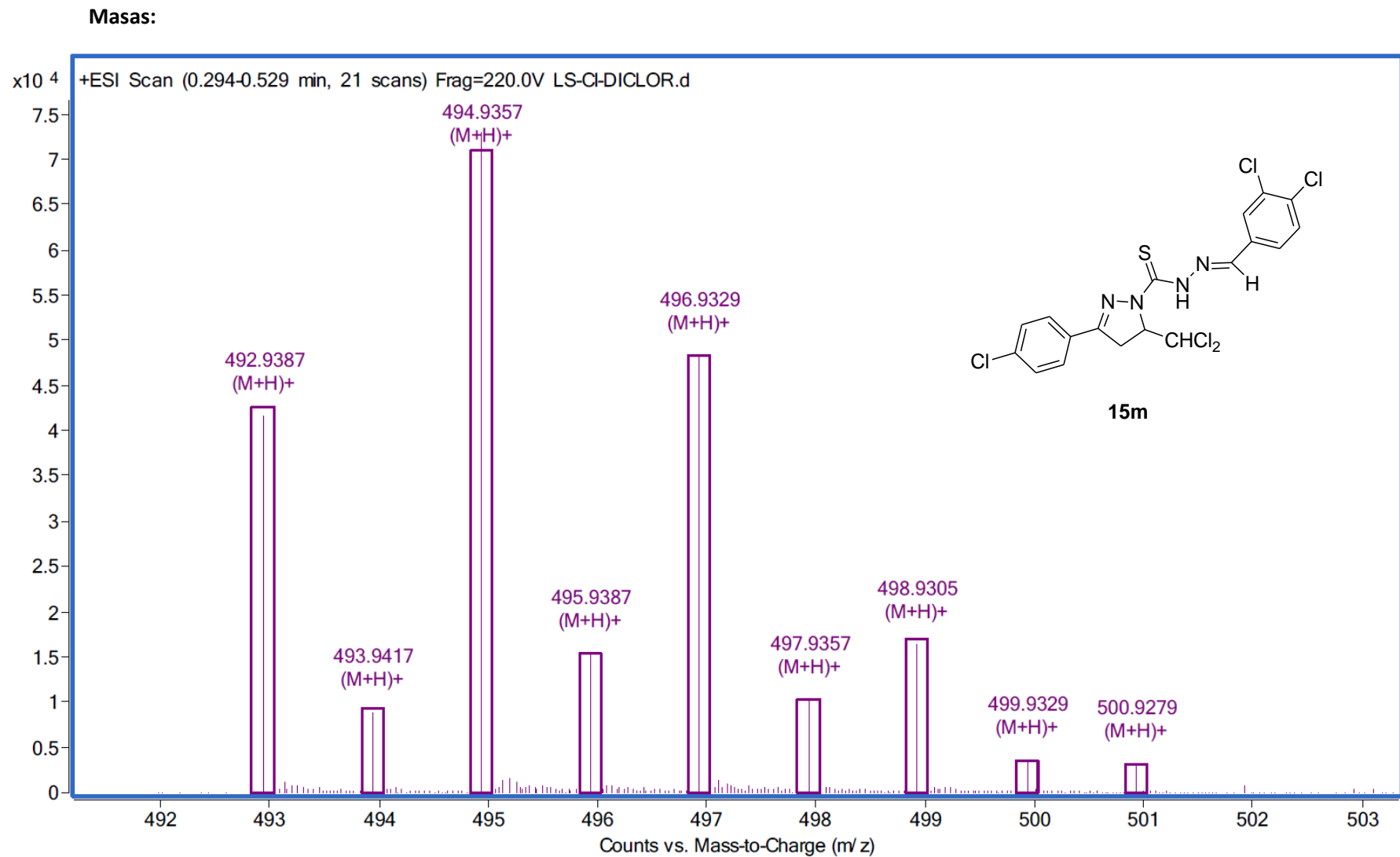
15m

185



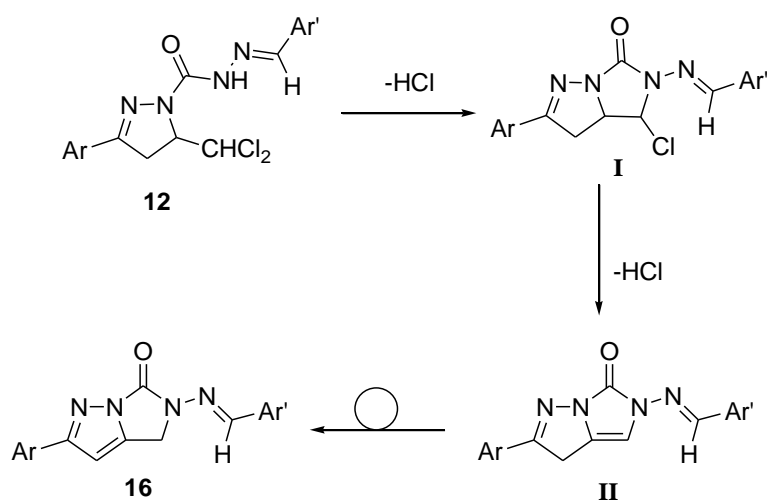






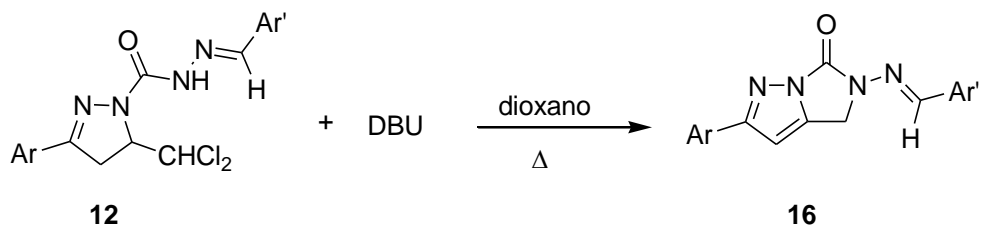
SÍNTESIS DE N-BENCILIDENAMINOIMIDAZOPIRAZOLONAS.

Como se constató en las síntesis de los compuestos **7** y **9**, descritas en el capítulo anterior, los compuestos **12** podrían ser susceptibles de experimentar ciclocondensaciones, promovidas por la acción de una base fuerte, que conducirían a 2-aryl-N-bencilidenamino-4,5-dihidro-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-onas **16**. Aparte de tratarse de una nueva clase de derivados de imidazopirazolona, la preparación de estos compuestos, por ser objeto de estudios de actividad biológica, supone otro factor de interés. En primer lugar se confirmó la posibilidad de síntesis de dichos productos mediante tratamiento con DBU, aunque los rendimientos obtenidos fueron moderados. Su formación puede explicarse sobre la base de un primer ataque nucleófilo interno del nitrógeno NH al grupo diclorometilo para dar un intermedio monoclorado **I**, que evolucionaría eliminando cloruro de hidrógeno para dar otro intermedio **II** que evolucionaría por migración de hidrógeno para ubicarse en la situación de máxima estabilidad de **16**. (Esquema 3.22)



Esquema 3.22. Formación de los compuestos **16**.

En el siguiente Esquema 3.23 se indican las condiciones experimentales y los rendimientos obtenidos para cada derivado. (Tabla 3.7)



Esquema 3.23. Preparación de los compuestos **16**.

Clave	Ar	Ar'	Rdto. (%)
16a	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	32
16b	4-Me-C ₆ H ₄	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	30
16c	4-Me-C ₆ H ₄	5-Me-2-C ₄ H ₂ S; (5-Me-2-tiofenil)	31
16d	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	40
16e	4-MeO-C ₆ H ₄	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	30
16f	4-MeO-C ₆ H ₄	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	31
16g	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	50
16h	C ₆ H ₅	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	40
16i	C ₆ H ₅	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	40
16j	3-Br-C ₆ H ₄	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	37
16k	3-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	33
16l	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	C ₆ H ₅	40
16m	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	45
16n	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	45
16o	4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	60
16p	4-Br-C ₆ H ₄	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	42

Tabla 3.7. Compuestos 16 preparados y rendimientos obtenidos.

La estructura de los compuestos 16 fueron determinadas por métodos espectroscópicos y ratificadas por medio de cristalografía de rayos-X de 16g (Figura 3.21)

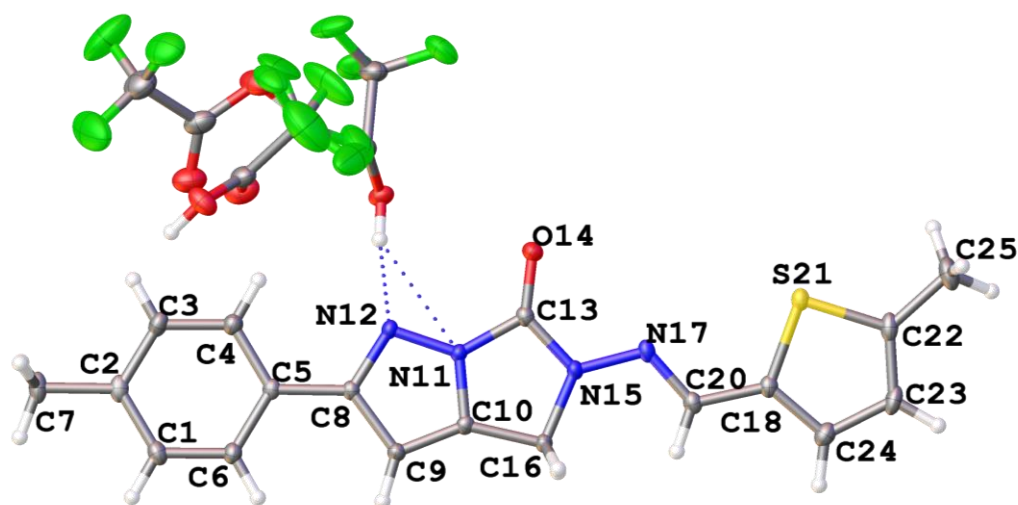


Figura 3.21. Estructura molecular del derivado 16g.

3.2.7. 2-Aril-*N*-bencilidenamino-4,5-dihidro-6*H*-imidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas.

Compuestos preparados.

A continuación, se muestra la serie de productos preparados (16a-p) y sus estructuras (Figura 3.22).

4,5-Dihidro-*N*-(4-metilbencilidenamino)-2-(4-metilfenil)-6*H*-imidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (16a)

4,5-Dihidro-2-(4-metilfenil)-N-(3-nitrobencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16b)

4,5-Dihidro-2-(4-metilfenil)-N-(5-metiltiofen-2-il-metilenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16c)

4,5-Dihidro-N-(4-metilbencilidenamino)-2-(4-metoxifenil)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16d)

4,5-Dihidro-2-(4-metoxifenil)-N-(3-nitrobencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16e)

N-(3,4-diclorobencilidenamino)-4,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16f)

4,5-Dihidro-2-fenil-N-(4-metilbencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16g)

4,5-Dihidro-2-fenil-N-(3-nitrobencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16h)

4,5-Dihidro-2-fenil-N-(3,4-diclorobencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16i)

2-(3-Bromofenil)-4,5-dihidro-N-(4-fenilbencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16j)

2-(3-Bromofenil)-4,5-dihidro-N-(bencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16k)

2-(2-Naftil)-4,5-dihidro-N-(bencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16l)

2-(2-Naftil)-4,5-dihidro-N-(4-fenilbencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16m)

2-(2-Naftil)-4,5-dihidro-N-(3,4-diclorobencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16n)

2-(4-Bromofenil)-4,5-dihidro-N-(bencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16o)

2-(4-Bromofenil)-4,5-dihidro-N-(4-fenilbencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16p)

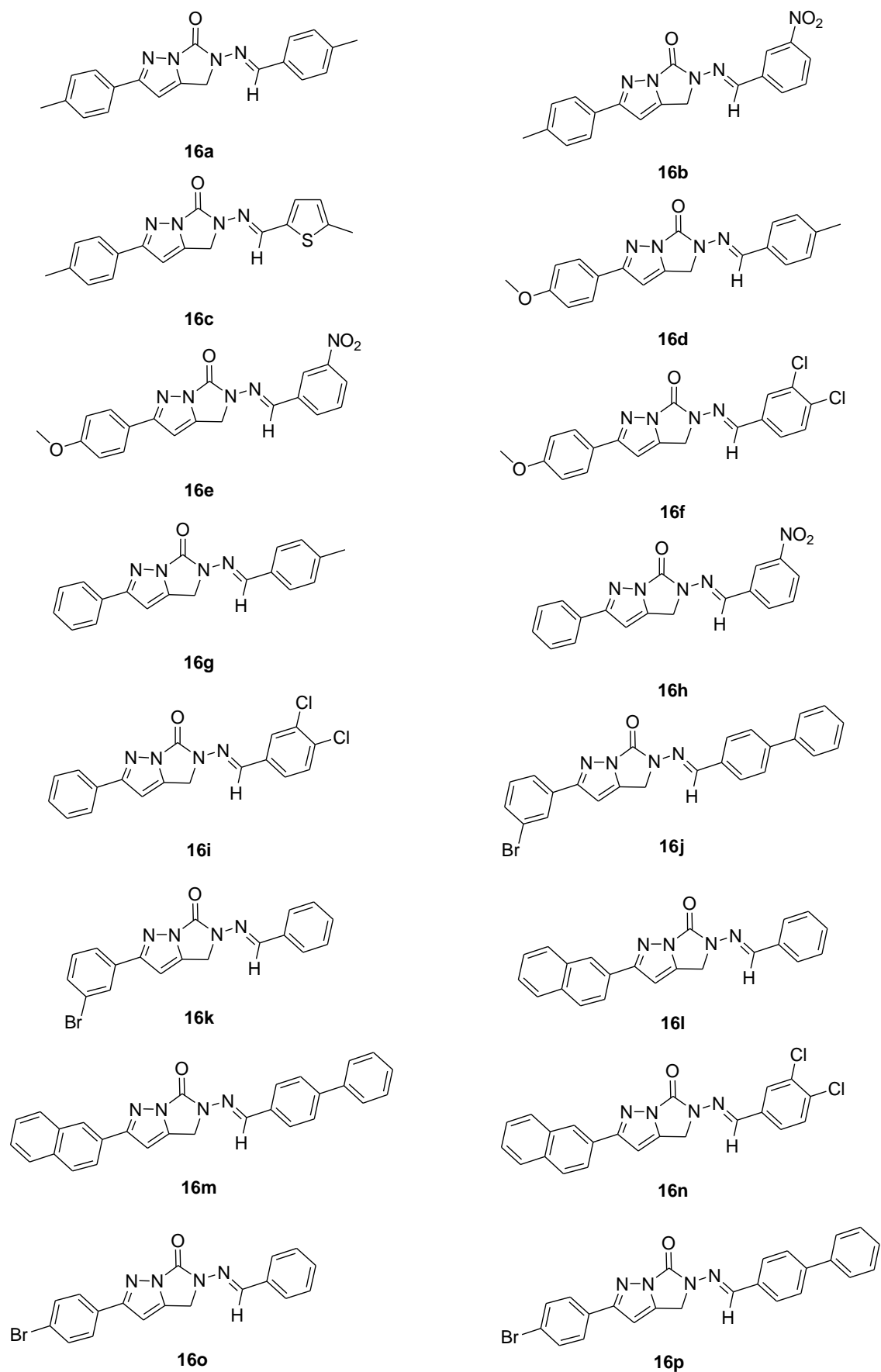
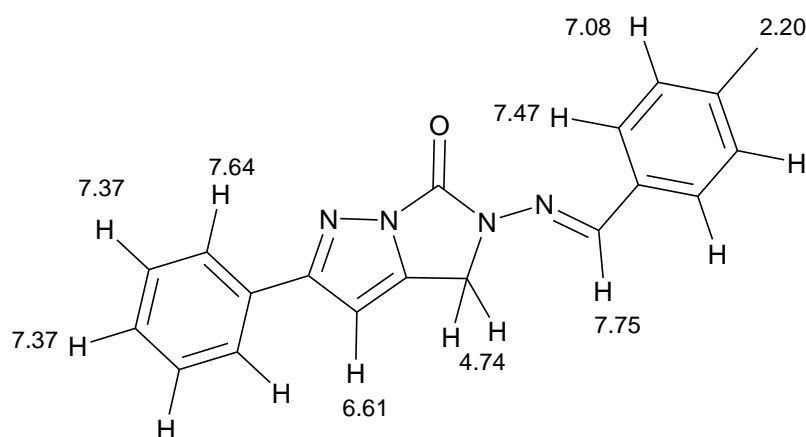


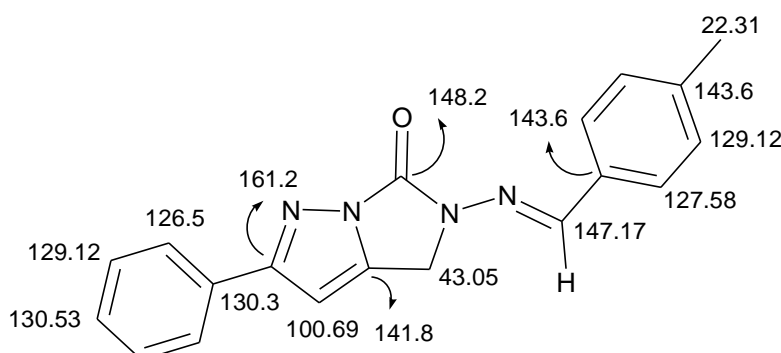
Figura 3.22. 2-Aril-*N*-bencilidenamino-4,5-dihidro-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-onas **16** preparadas

Propiedades espectroscópicas

En los espectros de RMN de protón de esta familia de compuestos, sobre 4.8 ppm se distingue un singlete correspondiente al grupo CH₂ del anillo de imidazol. Alrededor de 6.6 ppm, se encuentra otro singlete, que corresponde al protón aromático del anillo de pirazolina. Destaca también otro señal, algo más desapantallada, sobre 7.8 ppm propia del protón del grupo –N=CH-. También se encuentran la señales asociadas a los protones de los anillos aromáticos, que presentan multiplicidad acorde con cada patrón de sustitución.



En cuanto a los espectros de C-13, sobre 44 ppm se encuentra la señal correspondiente al grupo CH₂ del anillo de imidazol. Alrededor de 101 ppm se localiza la señal CH característica del anillo de pirazol. El carbono del grupo C=N se encuentra sobre 148 ppm, y más desapantallado, cerca 161 ppm, el del grupo C=S. El resto de señales, ubicadas entre 120 y 140 ppm, están asociadas a los carbonos de los diferentes anillos aromáticos.

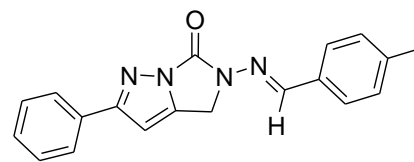


En los espectros de IR se observan las bandas características de C=S, sobre 1761 cm⁻¹, así como las correspondientes al grupo C=N, que se presentan alrededor de 1576 cm⁻¹.

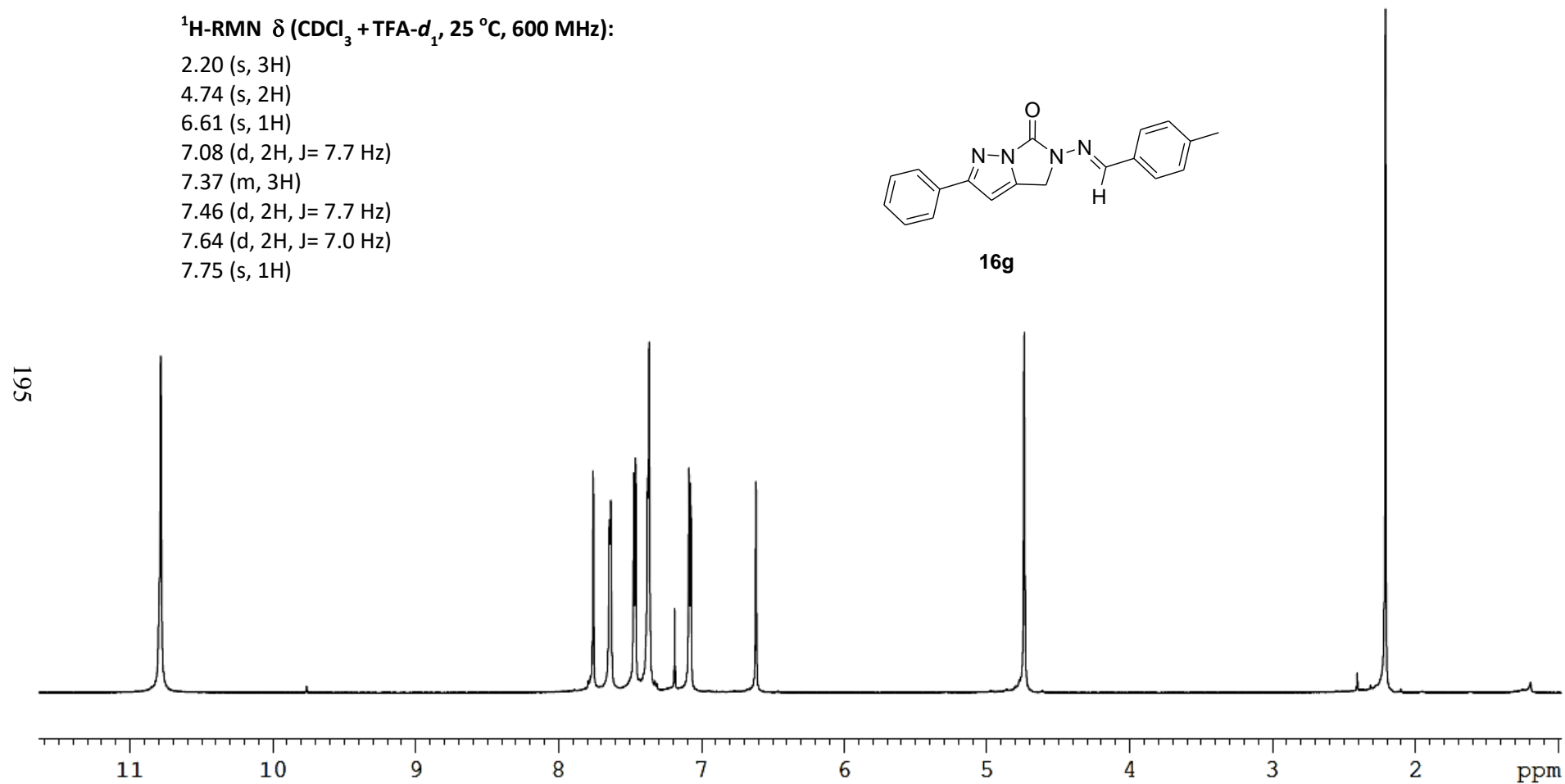
Como ilustración de los rasgos espectroscópicos comentados, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN; ^{13}C -RMN; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **16g**.

$^1\text{H-RMN } \delta$ ($\text{CDCl}_3 + \text{TFA-}d_1$, 25 °C, 600 MHz):

- 2.20 (s, 3H)
- 4.74 (s, 2H)
- 6.61 (s, 1H)
- 7.08 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz)
- 7.37 (m, 3H)
- 7.46 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz)
- 7.64 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz)
- 7.75 (s, 1H)

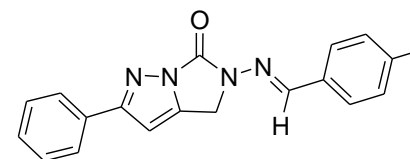


16g

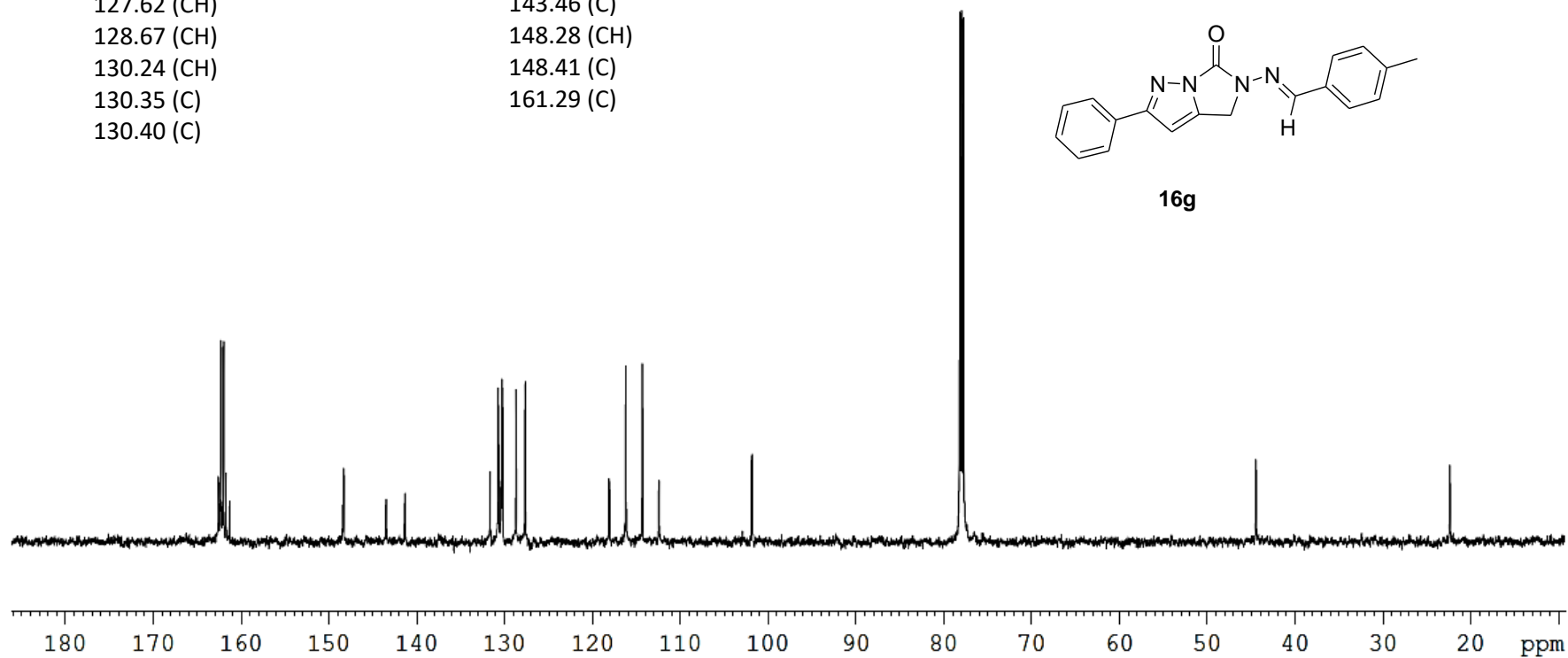


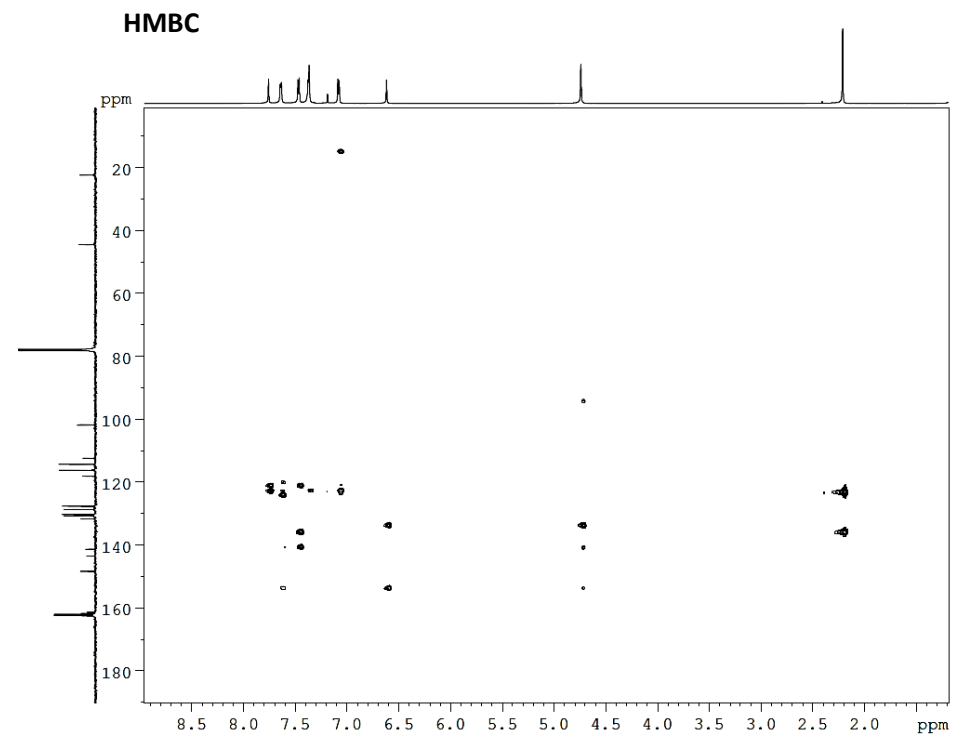
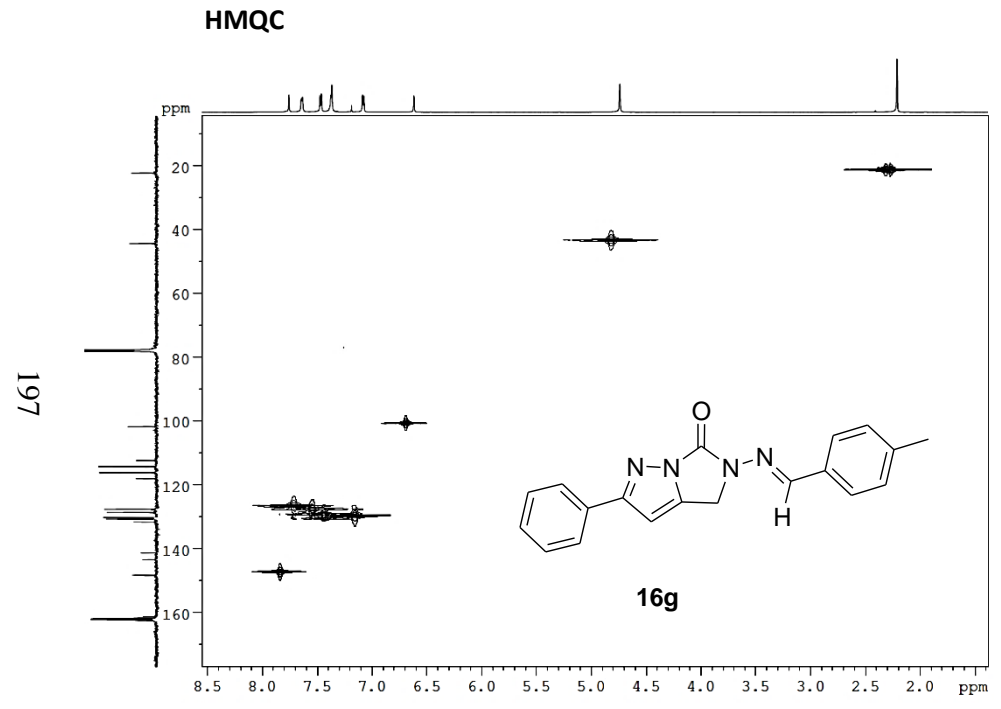
^{13}C -RMN δ ($\text{CDCl}_3 + \text{TFA-}d_1$, 25 °C, 150 MHz):

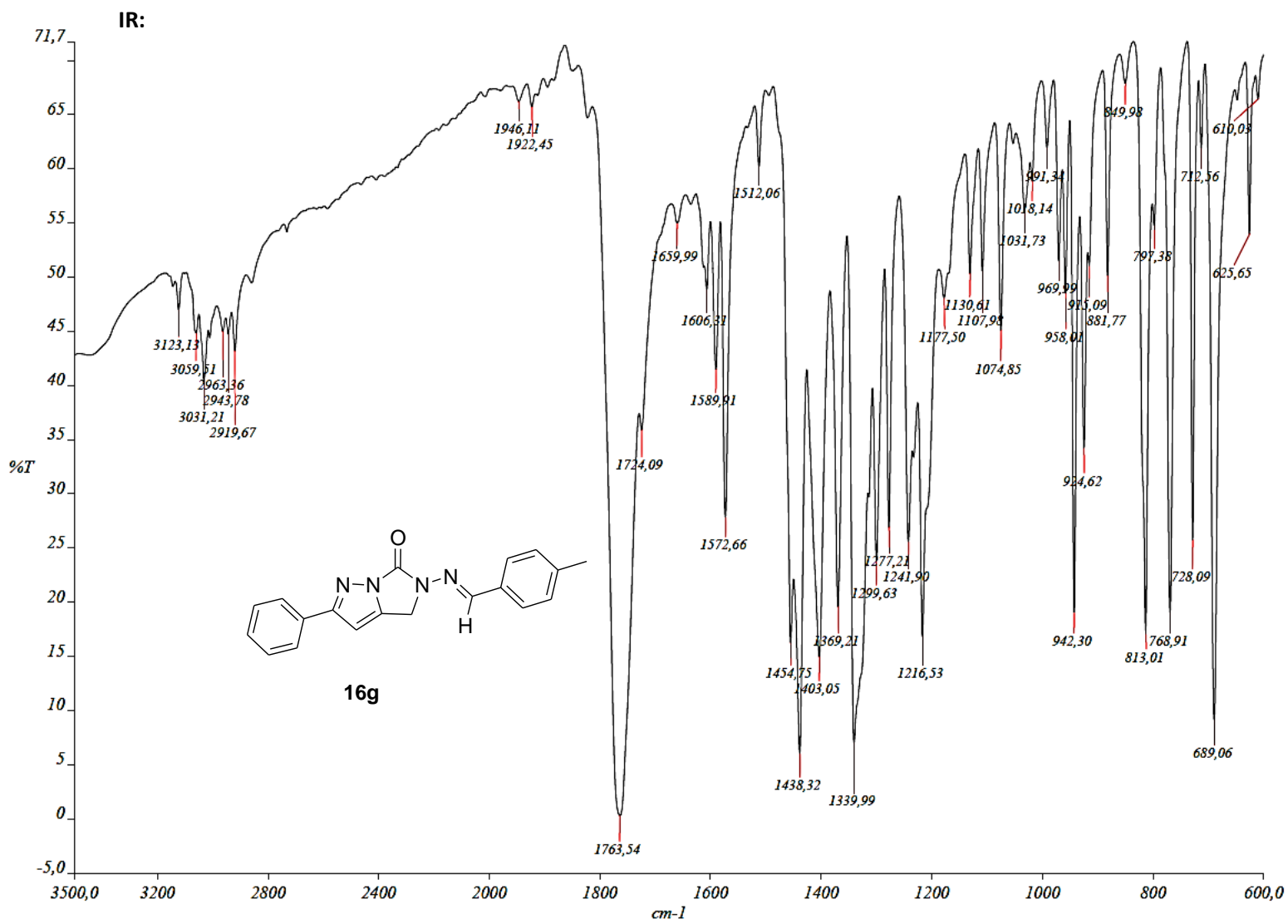
22.31 (CH_3)	130.69 (CH)
44.40 (CH_2)	131.64 (CH)
101.80 (CH)	141.32 (C)
127.62 (CH)	143.46 (C)
128.67 (CH)	148.28 (CH)
130.24 (CH)	148.41 (C)
130.35 (C)	161.29 (C)
130.40 (C)	

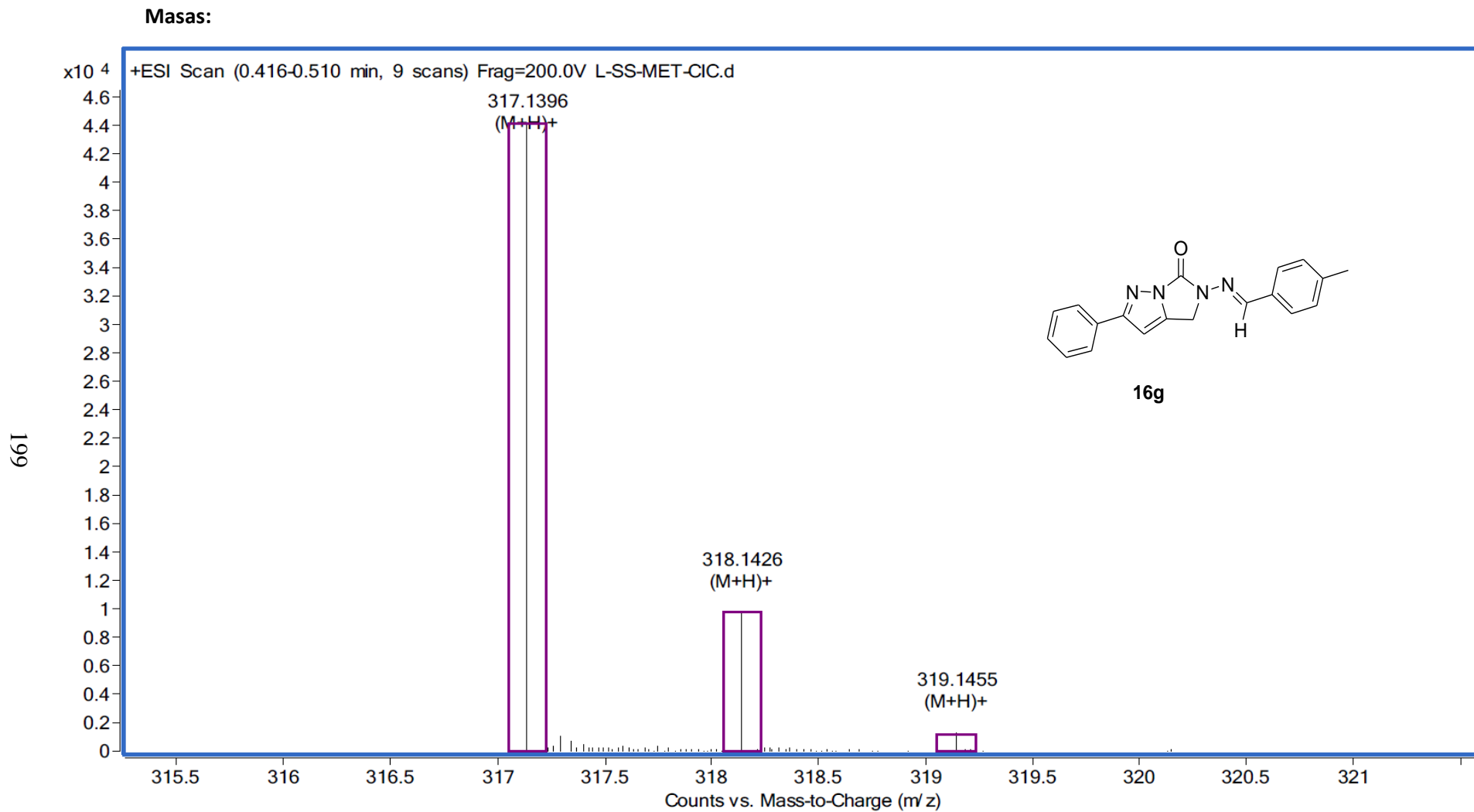


16g









3.2.8. Cristalografía de rayos-X de 5-diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metilfenil)pirazol-1-carbohidrazida (**11b**).

La estructura molecular de los compuestos **11** fue corroborada mediante difracción de rayos-X. Los monocristales del derivado **11b** se obtuvieron mediante evaporación lenta del disolvente de una disolución en cloroformo. En la siguiente Figura 3.23 se representa la estructura determinada junto con el sistema de numeración cristalográfico empleado.

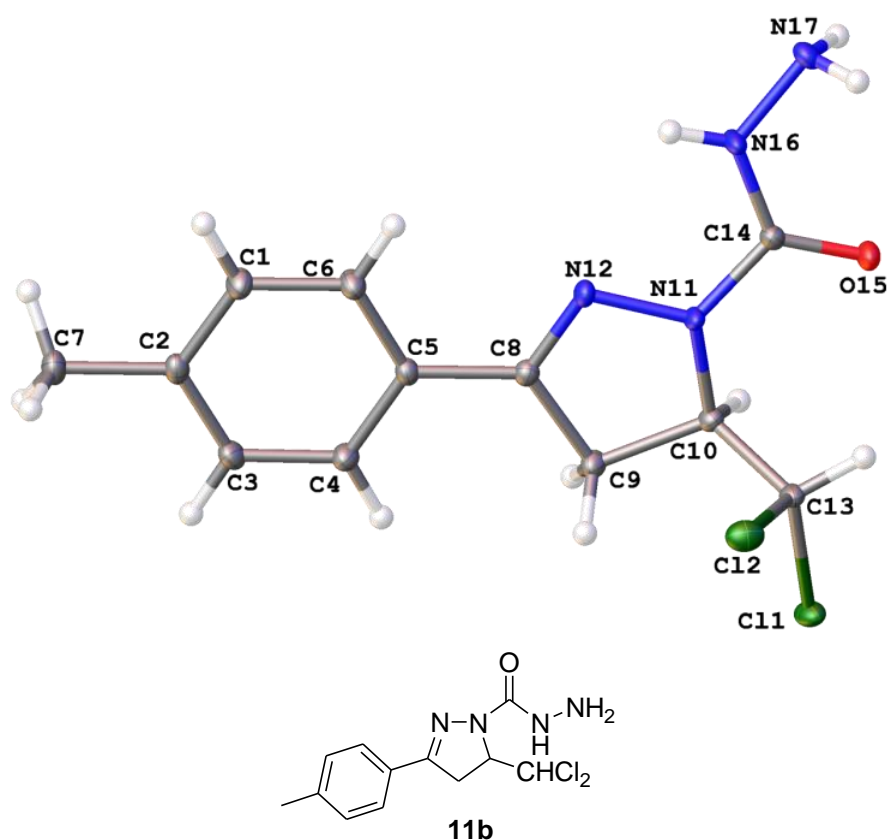


Figura 3.23. Estructura de 5-diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metilfenil)pirazol-1-carbohidrazida **11b**.

TABLA ... Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] seleccionados

N(11)-C(14)	1.3804(14)	C(14)-N(11)-N(12)	119.89(9)
N(11)-N(12)	1.3925(13)	C(14)-N(16)-N(17)	120.76(10)
N(12)-C(8)	1.2852(15)	N(12)-N(11)-C(10)	113.10(9)
C(9)-C(10)	1.5382(16)		
O(15)-C(14)	1.2265(14)		
N(16)-N(17)	1.4119(14)		

En la siguiente Figura 3.24 se muestra el empaquetamiento cristalino del compuesto **11b**, en el que puede observarse que las moléculas forman cadenas paralelas al eje b a través de enlaces de hidrógeno entre los átomos O(15E)-H(13A). En la siguiente tabla se muestran las distancias y ángulos de los enlaces de hidrógeno. La transformación de simetría utilizada para generar los átomos equivalentes ha sido (1-x+2, -y+2, -z+1)

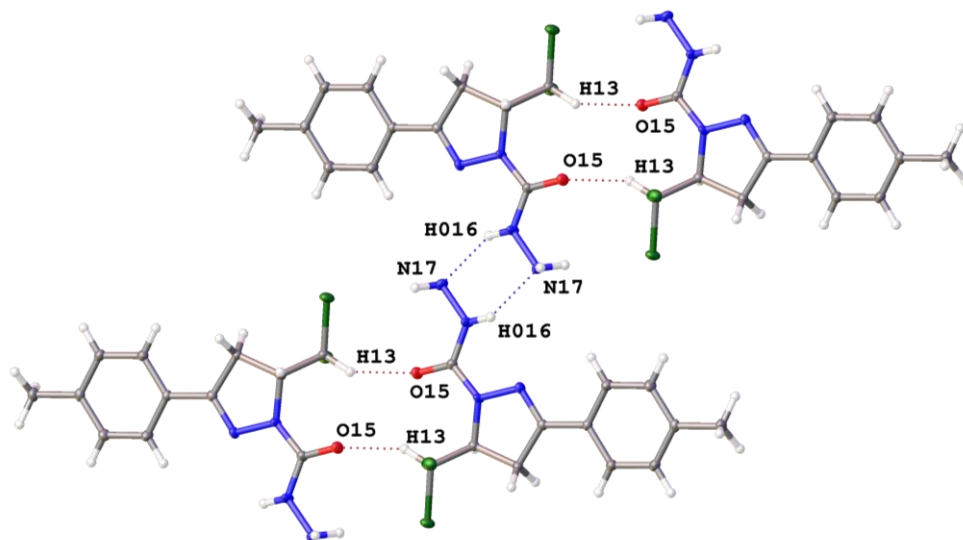


Figura 3.24. Empaquetamiento cristalino del compuesto **11b**.

TABLA ... Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] seleccionados

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(13)-H(13)...O(15)#1	1.00	2.25	3.1570(14)	150.5
N(16)-H(016)...N(17)#2	0.829(19)	2.195(19)	2.9413(15)	149.8(17)

3.2.9. Cristalografía de rayos-X de 3-(4-clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (**14d**).

La estructura molecular de los compuestos **14** ha sido corroborada mediante difracción de rayos-X. Los monocristales del derivado **14d** se obtuvieron por evaporación lenta del disolvente de una disolución en cloroformo. En la siguiente Figura 3.25 se representa la estructura determinada junto con el sistema de numeración cristalográfico empleado.

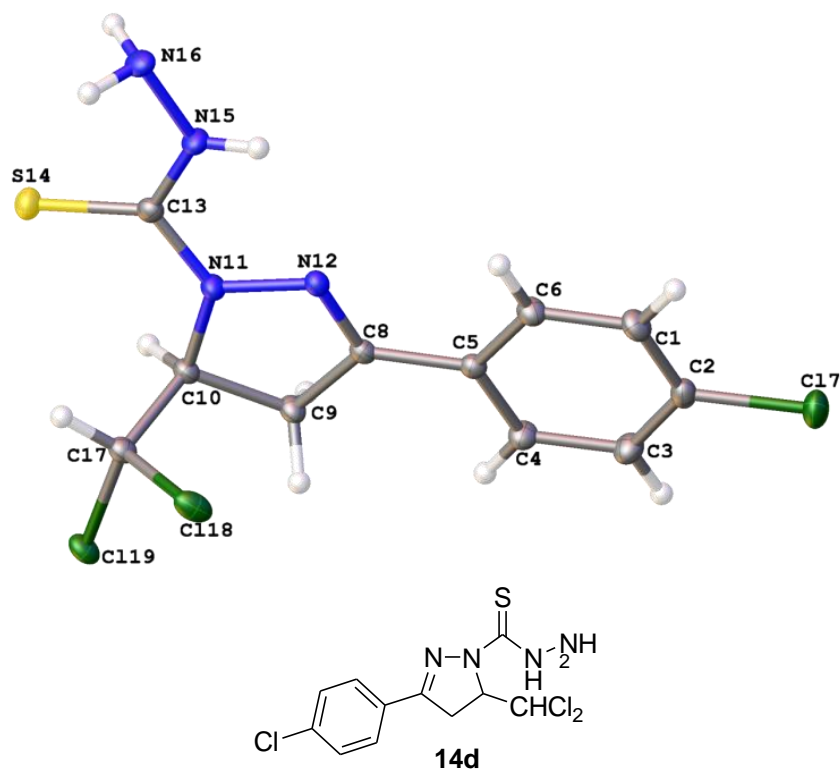


Figura 3.25. Estructura de 3-(4-clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida **14d**.

TABLA ... Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] seleccionados

N(11)-N(12)	1.3898(13)	N(11)-C(13)-S(14)	121.34(8)
C(9)-C(10)	1.5359(15)	N(15)-C(13)-S(14)	124.37(9)
C(17)-CL(18)	1.7786(12)		
C(13)-S(14)	1.6783(11)		
C(2)-Cl(7)	1.7417(11)		

Los enlaces de hidrógeno forman dímeros que se unen en cadena en zig-zag a lo largo del eje a mediante el enlace N16B-H01A y entre S14A-H17A.

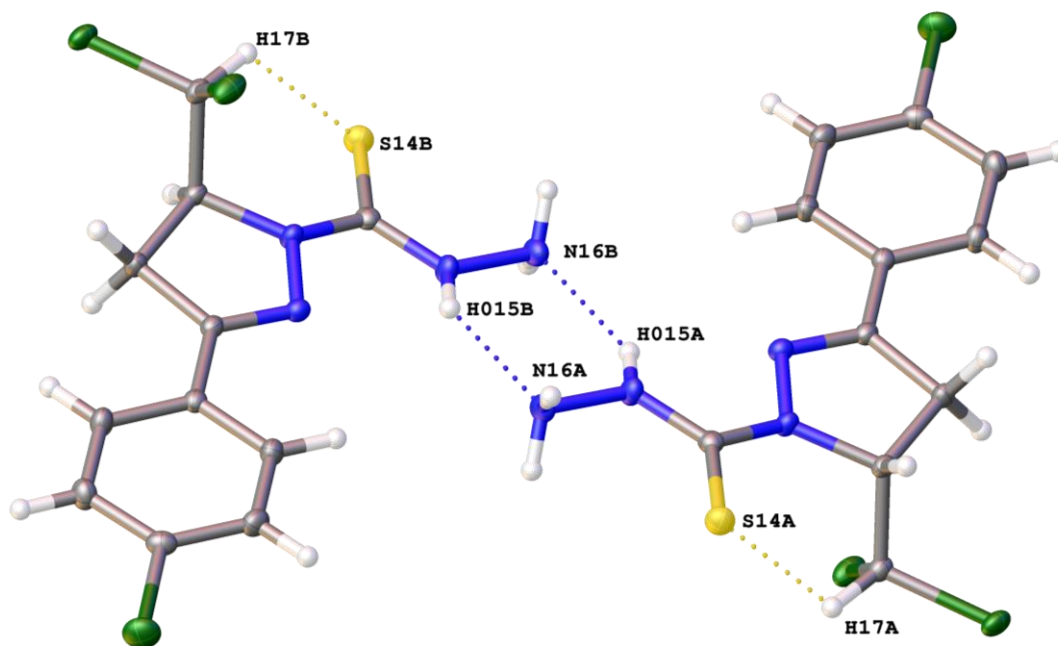


Figura 3.26. Empaquetamiento cristalino de 14d.

TABLA ... Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] seleccionados

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(1)-H(1)...CL(18)#1	0.95	2.69	3.6308(12)	171.9
N(15)-H(015)...N(16)#2	0.865(17)	2.248(17)	3.0041(15)	145.9(15)
N(16)-H(16B)...CL(19)#3	0.877(19)	2.710(19)	3.5630(11)	164.6(16)
C(17)-H(17)...S(14)	1.00	2.83	3.4533(12)	121.2

3.2.10. Cristalografía de rayos-X de 4,5-dihidro-2-(4-metilfenil)-*N*-(5-metiltiofen-2-il-metilenamino)-6*H*-imidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (16c).

La estructura molecular de los compuestos **16** fue corroborada mediante difracción de rayos-X. Los cristales del derivado **16c** se obtuvieron mediante evaporación lenta del disolvente de una disolución en cloroformo y ácido trifluoroacético adicionado para mejorar la solubilidad del compuesto en cloroformo. En la siguiente Figura 3.27 se representa la estructura determinada y el sistema de numeración cristalográfico empleado.

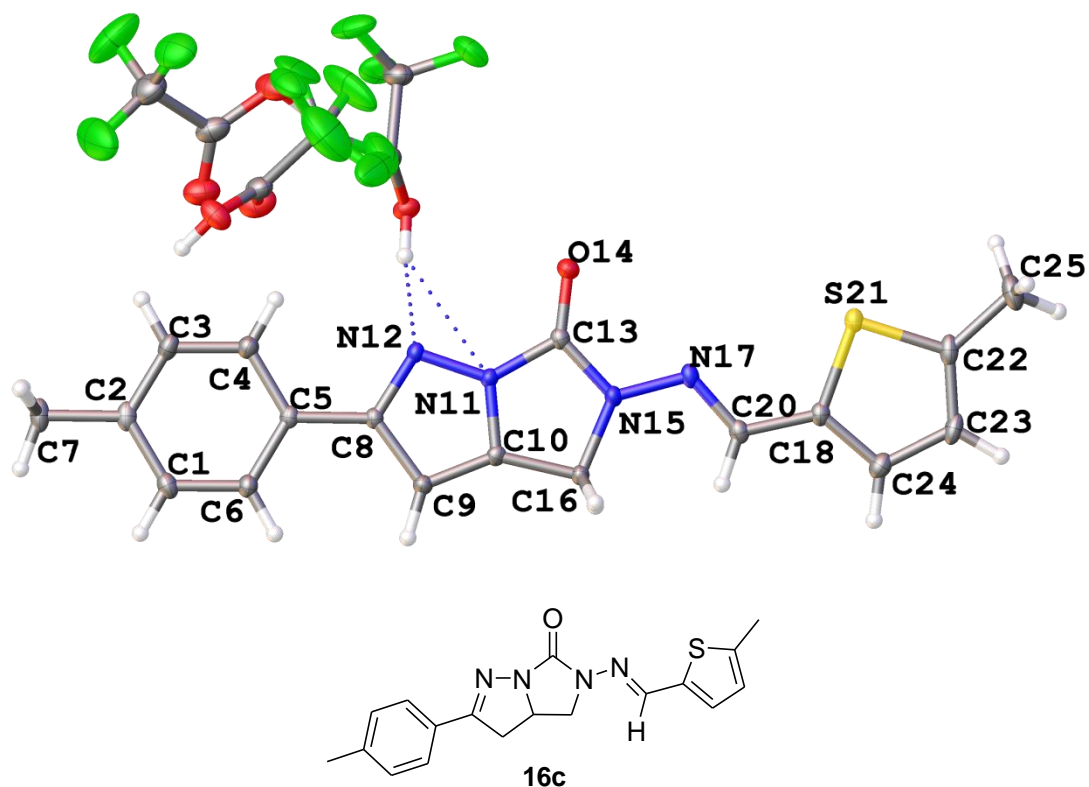


Figura 3.27. Estructura de 4,5-dihidro-2-(4-metilfenil)-*N*-(5-metiltiofen-2-il-metilenamino)-6*H*-imidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona **16c**.

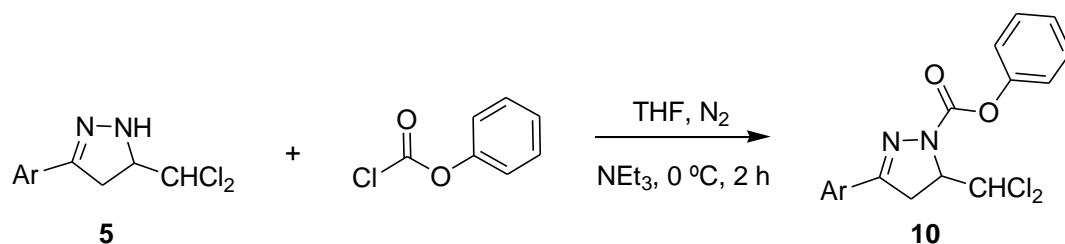
TABLA ... Distancias de enlace [Å] y ángulos [°] seleccionados

C(8)-C(9)	1.429(2)	C(24)-C(20)-C(18)	127.15(16)
N(17)-C(18)	1.286(2)	C(18)-N(17)-N(15)	116.57(14)
C(5)-C(6)	1.394(2)	N(11)-C(10)-C(9)	106.58(14)
C(13)-O(14)	1.212(2)	C(9)-C(10)-C(16)	145.50(15)
C(18)-C(20)	1.442(2)		

Se observan tres moléculas de ácido trifluoroacético de cristalización que forman una red 3D debido a puentes de hidrógeno.

3.3. EXPERIMENTAL.

3.3.1. Preparación de 3-aryl-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilatos de fenilo.

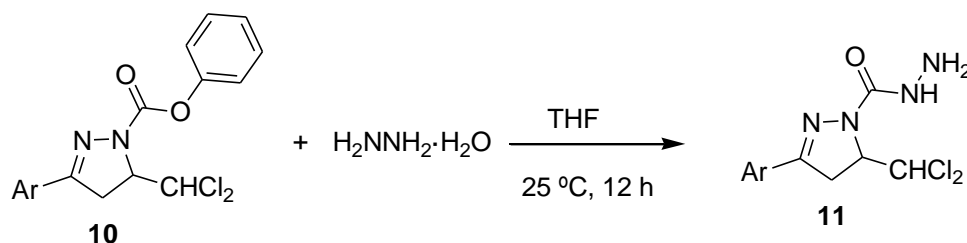


Clave	Ar	Rdto.(%)
10a	C ₆ H ₅	72
10b	4-Me-C ₆ H ₄	87
10c	4-F-C ₆ H ₄	70
10d	4-MeO-C ₆ H ₄	71
10e	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	80
10f	4-Cl-C ₆ H ₄	71
10g	4-Br-C ₆ H ₄	70
10h	3-Br-C ₆ H ₄	81

Esquema 3.24. Síntesis de 3-aryl-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilatos de fenilo **10**.

En un matraz (50 mL) provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno se agrega la 3-aryl-5-diclorometil-2-pirazolona **5** apropiada (16 mmol) y THF seco (20 mL). A continuación se añade trietilamina (19.7 mmol), y por último cloroformiato de fenilo (19.7 mmol). La mezcla se mantiene a 0 °C y se agita magnéticamente durante 2 horas. El progreso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina (gel de sílice/ acetato de etilo-éter de petróleo 1:5). Posteriormente, se elimina el disolvente a presión reducida y se extrae de diclorometano/agua; al evaporar la fase orgánica se obtiene un sólido que se recristaliza en el disolvente adecuado. Rdto. promedio: 75%

3.3.2. Preparación de 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas.

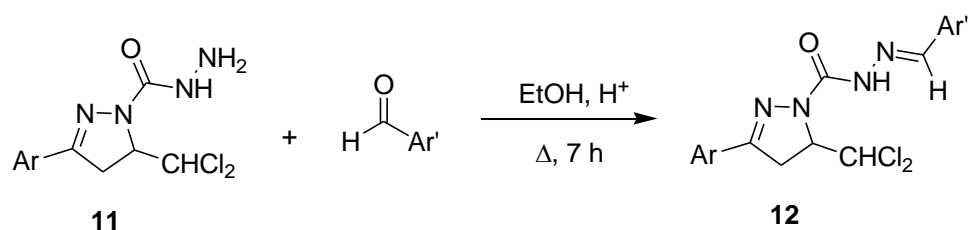


Clave	Ar	Rdto. (%)
11a	C ₆ H ₅	97
11b	4-Me-C ₆ H ₄	90
11c	4-F-C ₆ H ₄	70
11d	4-MeO-C ₆ H ₄	70
11e	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	83
11f	4-Cl-C ₆ H ₄	71
11g	4-Br-C ₆ H ₄	91
11h	3-Br-C ₆ H ₄	70

Esquema 3.25. Síntesis de 3-aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas **11**

A un matraz (100 mL), provisto de agitación magnética, se agrega el correspondiente 3-aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilato de fenilo **10** (3 mmol) y THF seco (50 mL). A continuación se añade, gota a gota, hidrato de hidracina (9 mmol). La mezcla se mantiene en constante agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El curso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina (gel de sílice/ acetato de etilo-éter de petróleo 1:9), observándose la paulatina generación de fenol. El producto formado **11** queda retenido en el origen de la placa, por lo que para detectarlo es necesario un eluyente más polar (DCM/MeOH 95:5). Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente a presión reducida, quedando un residuo sólido blanco que se lava con agua, se recoge por filtración a vacío y se lava con una mezcla de acetato de etilo/éter petróleo (1:9). Los compuestos aislados se recrystalizan en el disolvente adecuado. Rdto. promedio: 81%.

3.3.3. Preparación de 3-Aril-N'-benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas.

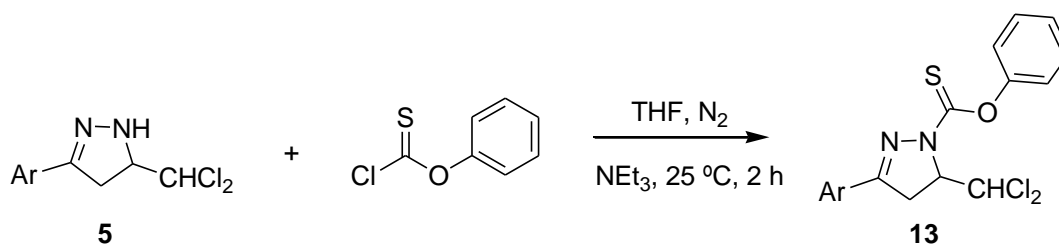


Clave	Ar	Ar'	Rdto. (%)
12a	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	93
12b	4-Me-C ₆ H ₄	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	70
12c	4-Me-C ₆ H ₄	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	86
12d	4-Me-C ₆ H ₄	2-C ₄ H ₃ O; (2-furanil)	89
12e	4-Me-C ₆ H ₄	5-Me-2-C ₄ H ₂ S; (5-Me-2-tiofenil)	81
12f	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	91
12g	C ₆ H ₅	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	91
12h	C ₆ H ₅	3,4- Cl ₂ C ₆ H ₃	87
12i	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	60
12j	4-MeO-C ₆ H ₄	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	70
12k	4-MeO-C ₆ H ₄	3,4- Cl ₂ C ₆ H ₃	77
12l	3-Br-C ₆ H ₄	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	86
12m	3-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	86
12n	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	C ₆ H ₅	77
12o	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	80
12p	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	3,4- Cl ₂ C ₆ H ₃	86
12q	4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	73
12r	4-Br-C ₆ H ₄	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	97

Esquema 3.26. Síntesis 3-aryl-*N'*-benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas **12**

A un matraz (10 mL), provisto de agitación magnética, se adiciona 3-aryl-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas **11** (1 mmol), etanol (5 mL) y ácido clorhídrico concentrado (2-3 gotas). A continuación se añade, gota a gota, el aldehído correspondiente (1 mmol) disuelto en 1 mL de etanol. La mezcla se mantiene en constante agitación a 78 °C durante 7 horas. El progreso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina (gel de sílice/ acetato de etilo-éter de petróleo 1:5). Durante este tiempo se observa la precipitación de un sólido amarillo pálido que se recoge por filtración a vacío y se lava con EtOH frío. El sólido obtenido se recrystaliza en el disolvente adecuado (Tabla 4.3). Rdto. promedio = 82%

3.3.4. Preparación de 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilatos de fenilo.

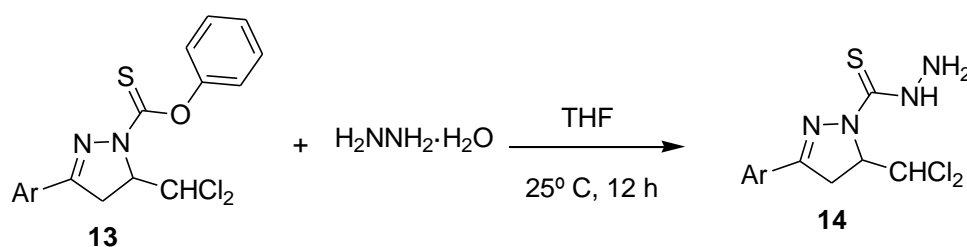


Clave	Ar	Rdto. (%)
13a	C ₆ H ₅	94
13b	4-Me-C ₆ H ₄	93
13c	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	94
13d	4-Cl-C ₆ H ₄	97
13e	4-MeO-C ₆ H ₄	90
13f	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	96
13g	4-Br-C ₆ H ₄	93

Esquema 3.27. Síntesis de 3-aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilatos de fenilo.

En un matraz (50 mL), provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se agrega la 3-aril-5-diclorometil-2-pirazolina **5** apropiada (16 mmol) y THF seco (20 mL). A continuación, se añade trietilamina (19.7 mmol), y por último clorotioformiato de fenilo (19.7 mmol). La mezcla se agita magnéticamente a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina (gel de sílice/acetato de etilo-éter de petróleo 1:5). Posteriormente, se elimina el disolvente a presión reducida y se extrae de diclorometano/agua. Al evaporar la fase orgánica se obtiene un residuo sólido que se recrystaliza en el disolvente adecuado. Rdto. promedio: 94%

3.3.5. Preparación de 3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas.



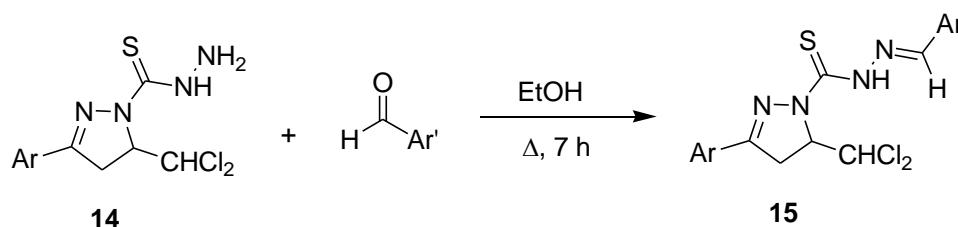
Clave	Ar	Rdto. (%)
14a	C ₆ H ₅	96
14b	4-Me-C ₆ H ₄	97
14c	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	94
14d	4-Cl-C ₆ H ₄	95
14e	4-MeO-C ₆ H ₄	95
14f	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	93
14g	4-Br-C ₆ H ₄	98

Esquema 3.28. Síntesis de 3-aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas **14**

A un matraz (100 mL), provisto de agitación magnética, se agrega el correspondiente 3-aril-5-diclorometil-4,5-dihidro-1*H*-pirazoltiocarboxilato de fenilo **13** (3 mmol) y THF seco (50 mL). A continuación se añade, gota a gota, hidrato de

hidrazina (9 mmol). La mezcla se mantiene en constante agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. El curso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina (gel de sílice/acetato de etilo-éter de petróleo 1:9), observándose la paulatina generación de fenol. El producto formado **14**, queda retenido en el origen de la placa, por lo que para detectarlo es necesario un eluyente más polar (gel de sílice/ acetato de etilo-éter de petróleo 1:3). Una vez finalizada la reacción se elimina el disolvente a presión reducida, quedando como residuo un sólido blanco que se lava con agua, se recoge por filtración a vacío y se lava con una mezcla de acetato de etilo/éter petróleo (1:9). Los productos obtenidos se cristalizan en el disolvente adecuado. Rdto. promedio: 95%.

3.3.6. Preparación de 3-Aril-N'-benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas.



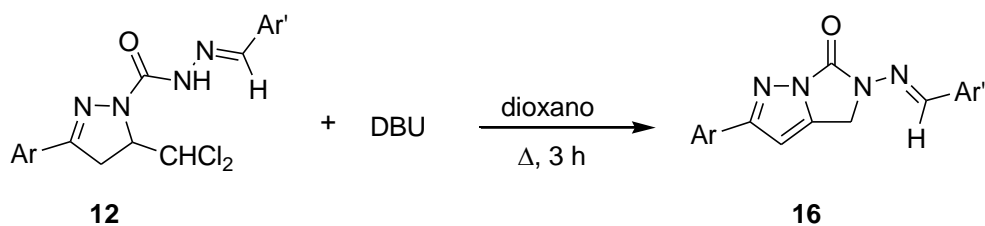
Clave	Ar	R	Rdto. (%)
15a	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	50
15b	C ₆ H ₅	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	56
15c	C ₆ H ₅	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	60
15d	C ₆ H ₅	5-Me-2-C ₄ H ₂ S; (5-Me-2-tiofenil)	87
15e	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	4-Me-C ₆ H ₅	50
15f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	3,4- Cl ₂ C ₆ H ₄	60
15g	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₅	52
15h	4-Br-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₅	72
15i	4-Br-C ₆ H ₄	3-O ₂ N-C ₆ H ₅	77
15j	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₅	85
15k	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₅	62
15l	4-Cl-C ₆ H ₄	3-O ₂ N-C ₆ H ₅	80
15m	4-Cl-C ₆ H ₄	3,4- Cl ₂ C ₆ H ₄	80
15n	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₅	81
15o	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	60

Esquema 3.29. Síntesis de 3-aril-N'-benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas **15**.

A un matraz (10 mL), provisto de agitación magnética, se adiciona 3-aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazidas **14** (1 mmol), etanol (5 ml) y ácido clorhídrico concentrado (2-3 gotas). A continuación se añade, gota a gota, el aldehído correspondiente (1 mmol) disuelto en 1 mL de etanol. La mezcla se mantiene a 78 °C con constante agitación durante 7 horas. El progreso de la reacción puede seguirse por

cromatografía en capa fina (gel de sílice/acetato de etilo-éter de petróleo 1:5). Durante este tiempo se observa la precipitación de un sólido amarillo pálido, que se recoge por filtración a vacío, se lava con EtOH frío, y se recristaliza en el disolvente adecuado (Tabla 4.3). Rdto. promedio = 68%

3.3.7. Preparación de 2-Aril-N-bencilidenamino-4,5-dihidro-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-onas



Clave	Ar	R	Rdto. (%)
16a	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	32
16b	4-Me-C ₆ H ₄	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	30
16c	4-Me-C ₆ H ₄	5-Me-2-C ₄ H ₂ S; (5-Me-2-tiofenil)	31
16d	4-MeO-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	40
16e	4-MeO-C ₆ H ₄	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	30
16f	4-MeO-C ₆ H ₄	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	31
16g	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	50
16h	C ₆ H ₅	3-O ₂ N-C ₆ H ₄	40
16i	C ₆ H ₅	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	40
16j	3-Br-C ₆ H ₄	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	37
16k	3-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	33
16l	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	C ₆ H ₅	40
16m	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	45
16n	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	45
16o	4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	60
16p	4-Br-C ₆ H ₄	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	42

Esquema 3.30. Síntesis de 2-aril-N-bencilidenamino-4,5-dihidro-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-onas **16**.

A un matraz (10 mL) provisto de agitación magnética se le adiciona correspondiente 3-aril-N'-benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida **12** (1 mmol), dioxano (5 ml), y DBU (3 mmol), y la mezcla se calienta a 110 °C con agitación constante durante 3 horas. El progreso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina (gel de sílice/ acetato de etilo-éter de petróleo 1:3). Una vez finalizada, se elimina el disolvente a presión reducida y el sólido obtenido se cristaliza en el disolvente adecuado (Tabla 4.3). Rdto. promedio = 36%

3.3.8. Parámetros cristalográficos de 5-diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metilfenil)pirazol-1-carbohidrazida (11b)

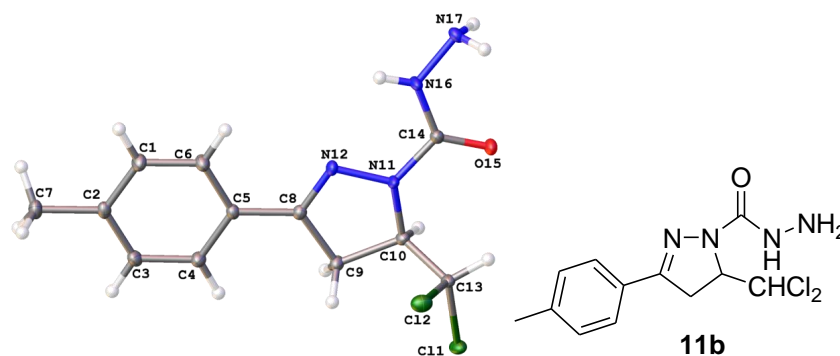


Figura 3.28. 5-diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metilfenil)pirazol-1-carbohidrazida (11b)

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	ss_0m_a	
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O	
Formula weight	301.17	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 5.7119(4) Å	α = 107.337(2)°.
	b = 10.7471(7) Å	β = 92.108(3)°.
	c = 11.5817(8) Å	γ = 95.621(2)°.
Volume	673.76(8) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.485 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.479 mm ⁻¹	
F(000)	312	
Crystal size	0.123 x 0.070 x 0.060 mm ³	
Theta range for data collection	1.846 to 30.623°.	
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -15 ≤ k ≤ 15, -16 ≤ l ≤ 16	
Reflections collected	32127	
Independent reflections	4156 [R(int) = 0.0362]	
Completeness to theta = 25.242°	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.7053	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4156 / 1 / 185	
Goodness-of-fit on F ²	1.069	

Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]

R1 = 0.0309, wR2 = 0.0729

R indices (all data)

R1 = 0.0391, wR2 = 0.0769

Largest diff. peak and hole

0.380 and -0.314 e.Å⁻³

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$)

	X	Y	Z	U (eq)
CL(1)	5017(1)	10340(1)	2947(1)	17(1)
CL(2)	7841(1)	8292(1)	1679(1)	18(1)
N(11)	6791(2)	7194(1)	3843(1)	15(1)
N(12)	5661(2)	5923(1)	3365(1)	14(1)
N(16)	9348(2)	6385(1)	4938(1)	19(1)
N(17)	11335(2)	6496(1)	5739(1)	17(1)
O(15)	9498(2)	8585(1)	5231(1)	18(1)
C(1)	1258(2)	2424(1)	1555(1)	16(1)
C(2)	-874(2)	2493(1)	952(1)	13(1)
C(3)	-1441(2)	3724(1)	959(1)	16(1)
C(4)	56(2)	4859(1)	1546(1)	15(1)
C(5)	2175(2)	4781(1)	2149(1)	12(1)
C(6)	2765(2)	3544(1)	2144(1)	15(1)
C(7)	-2498(2)	1271(1)	312(1)	18(1)
C(8)	3732(2)	5976(1)	2783(1)	12(1)
C(9)	3292(2)	7349(1)	2815(1)	14(1)
C(10)	5390(2)	8194(1)	3644(1)	12(1)
C(13)	6836(2)	9134(1)	3113(1)	13(1)
C(14)	8612(2)	7456(1)	4729(1)	13(1)
CL(1)	5017(1)	10340(1)	2947(1)	17(1)
CL(2)	7841(1)	8292(1)	1679(1)	18(1)
N(11)	6791(2)	7194(1)	3843(1)	15(1)
N(12)	5661(2)	5923(1)	3365(1)	14(1)
N(16)	9348(2)	6385(1)	4938(1)	19(1)
N(17)	11335(2)	6496(1)	5739(1)	17(1)
O(15)	9498(2)	8585(1)	5231(1)	18(1)
C(1)	1258(2)	2424(1)	1555(1)	16(1)
C(2)	-874(2)	2493(1)	952(1)	13(1)
C(3)	-1441(2)	3724(1)	959(1)	16(1)
C(4)	56(2)	4859(1)	1546(1)	15(1)
C(5)	2175(2)	4781(1)	2149(1)	12(1)

C(6)	2765(2)	3544(1)	2144(1)	15(1)
C(7)	-2498(2)	1271(1)	312(1)	18(1)
C(8)	3732(2)	5976(1)	2783(1)	12(1)
C(9)	3292(2)	7349(1)	2815(1)	14(1)
C(10)	5390(2)	8194(1)	3644(1)	12(1)
C(13)	6836(2)	9134(1)	3113(1)	13(1)
C(14)	8612(2)	7456(1)	4729(1)	13(1)

Distancia de enlace [Å] y ángulos

CL(1)-C(13)	1.7866(11)	C(14)-N(11)-N(12)	119.89(9)
CL(2)-C(13)	1.7839(12)	C(14)-N(11)-C(10)	123.70(9)
N(11)-C(14)	1.3804(14)	N(12)-N(11)-C(10)	113.10(9)
N(11)-N(12)	1.3925(13)	C(8)-N(12)-N(11)	108.23(9)
N(11)-C(10)	1.4673(14)	C(14)-N(16)-N(17)	120.76(10)
N(12)-C(8)	1.2852(15)	C(14)-N(16)-H(016)	123.5(13)
N(16)-C(14)	1.3465(15)	N(17)-N(16)-H(016)	115.6(13)
N(16)-N(17)	1.4119(14)	N(16)-N(17)-H(017)	106.5(12)
N(16)-H(016)	0.829(19)	N(16)-N(17)-H(117)	107.4(13)
N(17)-H(017)	0.863(15)	H(017)-N(17)-H(117)	109.2(18)
N(17)-H(117)	0.865(16)	C(6)-C(1)-C(2)	121.32(11)
O(15)-C(14)	1.2265(14)	C(6)-C(1)-H(1)	119.3
C(1)-C(6)	1.3859(16)	C(2)-C(1)-H(1)	119.3
C(1)-C(2)	1.4009(16)	C(3)-C(2)-C(1)	118.00(10)
C(1)-H(1)	0.9500	C(3)-C(2)-C(7)	121.01(11)
C(2)-C(3)	1.3906(16)	C(1)-C(2)-C(7)	121.00(11)
C(2)-C(7)	1.5051(16)	C(2)-C(3)-C(4)	121.34(11)
C(3)-C(4)	1.3924(16)	C(2)-C(3)-H(3)	119.3
C(3)-H(3)	0.9500	C(4)-C(3)-H(3)	119.3
C(4)-C(5)	1.3972(16)	C(3)-C(4)-C(5)	120.28(11)
C(4)-H(4)	0.9500	C(3)-C(4)-H(4)	119.9
C(5)-C(6)	1.4013(16)	C(5)-C(4)-H(4)	119.9
C(5)-C(8)	1.4647(15)	C(4)-C(5)-C(6)	118.80(10)
C(6)-H(6)	0.9500	C(4)-C(5)-C(8)	120.32(10)
C(7)-H(7A)	0.9800	C(6)-C(5)-C(8)	120.88(10)
C(7)-H(7B)	0.9800	C(1)-C(6)-C(5)	120.26(11)
C(7)-H(7C)	0.9800	C(1)-C(6)-H(6)	119.9
C(8)-C(9)	1.5110(15)	C(5)-C(6)-H(6)	119.9
C(9)-C(10)	1.5382(16)	C(2)-C(7)-H(7A)	109.5

C(9)-H(9A)	0.9900	C(2)-C(7)-H(7B)	109.5
C(9)-H(9B)	0.9900	H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(10)-C(13)	1.5248(16)	C(2)-C(7)-H(7C)	109.5
C(10)-H(10)	1.0000	H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
C(13)-H(13)	1.0000	N(11)-C(10)-H(10)	109.4
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5	C(13)-C(10)-H(10)	109.4
N(12)-C(8)-C(5)	121.07(10)	C(9)-C(10)-H(10)	109.4
N(12)-C(8)-C(9)	113.93(10)	C(10)-C(13)-Cl(2)	111.48(8)
C(5)-C(8)-C(9)	125.00(10)	C(10)-C(13)-Cl(1)	108.04(8)
C(8)-C(9)-C(10)	102.40(9)	Cl(2)-C(13)-Cl(1)	109.87(6)
C(8)-C(9)-H(9A)	111.3	C(10)-C(13)-H(13)	109.1
C(10)-C(9)-H(9A)	111.3	Cl(2)-C(13)-H(13)	109.1
C(8)-C(9)-H(9B)	111.3	Cl(1)-C(13)-H(13)	109.1
C(10)-C(9)-H(9B)	111.3	O(15)-C(14)-N(16)	124.58(11)
H(9A)-C(9)-H(9B)	109.2	O(15)-C(14)-N(11)	120.78(10)
N(11)-C(10)-C(13)	111.32(9)	N(16)-C(14)-N(11)	114.59(10)
N(11)-C(10)-C(9)	101.89(9)		
C(13)-C(10)-C(9)	115.24(9)		

Parámetros de desplazamiento anisotrópico e ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
CL(1)	23(1)	11(1)	17(1)	4(1)	-4(1)	5(1)
CL(2)	17(1)	22(1)	20(1)	9(1)	5(1)	7(1)
N(11)	18(1)	7(1)	18(1)	4(1)	-9(1)	-2(1)
N(12)	16(1)	9(1)	14(1)	3(1)	-4(1)	-2(1)
N(16)	22(1)	10(1)	22(1)	5(1)	-14(1)	-2(1)
N(17)	16(1)	17(1)	16(1)	6(1)	-7(1)	0(1)
O(15)	21(1)	11(1)	20(1)	4(1)	-8(1)	-3(1)
C(1)	16(1)	11(1)	19(1)	3(1)	-2(1)	1(1)
C(2)	13(1)	14(1)	12(1)	3(1)	0(1)	-2(1)
C(3)	12(1)	17(1)	17(1)	6(1)	-3(1)	-1(1)
C(4)	13(1)	13(1)	18(1)	6(1)	-2(1)	0(1)
C(5)	11(1)	12(1)	12(1)	3(1)	-1(1)	-1(1)
C(6)	14(1)	13(1)	18(1)	3(1)	-4(1)	1(1)
C(7)	17(1)	15(1)	18(1)	3(1)	-3(1)	-4(1)
C(8)	13(1)	11(1)	12(1)	3(1)	0(1)	1(1)
C(9)	11(1)	11(1)	18(1)	5(1)	-2(1)	0(1)
C(10)	15(1)	10(1)	12(1)	4(1)	-2(1)	1(1)

C(13)	15(1)	10(1)	14(1)	4(1)	-4(1)	1(1)
C(14)	14(1)	12(1)	12(1)	5(1)	-3(1)	-1(1)

Coordenadas de átomos de hidrógeno (10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	X	Y	Z	U (eq)
H(016)	8760(30)	5625(18)	4574(16)	27(5)
H(017)	10990(30)	6957(17)	6446(14)	26(4)
H(117)	12490(30)	6922(19)	5504(18)	37(5)
H(1)	1680	1592	1560	19
H(3)	-2879	3793	556	19
H(4)	-366	5689	1536	18
H(6)	4203	3474	2546	18
H(7A)	-4139	1461	385	27
H(7B)	-2236	581	681	27
H(7C)	-2177	974	-547	27
H(9A)	1772	7571	3160	16
H(9B)	3297	7455	1994	16
H(10)	4811	8701	4432	15
H(13)	8229	9579	3687	15

Enlaces de hidrógeno [\AA y $^\circ$]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
C(13)-H(13)...O(15)#1	1.00	2.25	3.1570(14)	150.5
N(16)-H(016)...N(17)#2	0.829(19)	2.195(19)	2.9413(15)	149.8(17)

3.3.9. Parámetros cristalográficos de 3-(4-clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (14d)

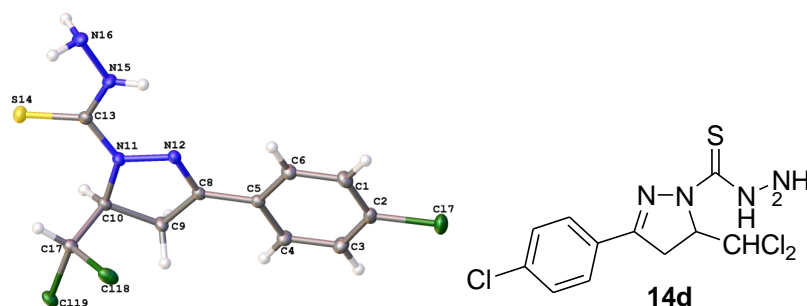


Figura 3.29. 3-(4-clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (14d).

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	artcl2_maria_0m_a_a	
Empirical formula	C11 H11 Cl3 N4 S	
Formula weight	337.65	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 8.9327(11) Å	α = 90°.
	b = 7.7679(9) Å	β = 96.452(4)°.
	c = 20.566(2) Å	γ = 90°.
Volume	1418.0(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.582 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.784 mm ⁻¹	
F(000)	688	
Crystal size	0.350 x 0.340 x 0.280 mm ³	
Theta range for data collection	1.993 to 30.625°.	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -11 ≤ k ≤ 11, -29 ≤ l ≤ 29	
Reflections collected	140244	
Independent reflections	4353 [R(int) = 0.0391]	
Completeness to theta = 25.242°	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.6912	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	4353 / 0 / 184	
Goodness-of-fit on F ²	1.093	

Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]

R1 = 0.0270, wR2 = 0.0608

R indices (all data)

R1 = 0.0307, wR2 = 0.0624

Largest diff. peak and hole

0.435 and -0.253 e.Å⁻³

Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{Å}^2 \times 10^3$)

	X	Y	Z	U (eq)
C(1)	3479(1)	7418(2)	4390(1)	18(1)
C(2)	2285(1)	8430(2)	4541(1)	16(1)
C(3)	2293(1)	9229(2)	5143(1)	18(1)
C(4)	3536(1)	8996(2)	5607(1)	16(1)
C(5)	4766(1)	8008(1)	5466(1)	12(1)
C(6)	4723(1)	7220(2)	4851(1)	16(1)
CL(7)	738(1)	8687(1)	3954(1)	24(1)
C(8)	6078(1)	7813(1)	5953(1)	12(1)
C(9)	6219(1)	8544(2)	6638(1)	14(1)
C(10)	7722(1)	7777(1)	6942(1)	13(1)
N(11)	8307(1)	7006(1)	6368(1)	14(1)
N(12)	7257(1)	6989(1)	5816(1)	13(1)
C(13)	9761(1)	6541(1)	6318(1)	13(1)
S(14)	11111(1)	6783(1)	6948(1)	18(1)
N(15)	9997(1)	5914(1)	5730(1)	16(1)
N(16)	11381(1)	5174(1)	5607(1)	18(1)
C(17)	7568(1)	6369(2)	7450(1)	14(1)
CL(18)	6239(1)	4771(1)	7151(1)	20(1)
CL(19)	6950(1)	7309(1)	8166(1)	17(1)
C(1)	3479(1)	7418(2)	4390(1)	18(1)
C(2)	2285(1)	8430(2)	4541(1)	16(1)
C(3)	2293(1)	9229(2)	5143(1)	18(1)
C(4)	3536(1)	8996(2)	5607(1)	16(1)
C(5)	4766(1)	8008(1)	5466(1)	12(1)
C(6)	4723(1)	7220(2)	4851(1)	16(1)
CL(7)	738(1)	8687(1)	3954(1)	24(1)
C(8)	6078(1)	7813(1)	5953(1)	12(1)
C(9)	6219(1)	8544(2)	6638(1)	14(1)
C(10)	7722(1)	7777(1)	6942(1)	13(1)
N(11)	8307(1)	7006(1)	6368(1)	14(1)
N(12)	7257(1)	6989(1)	5816(1)	13(1)

C(13)	9761(1)	6541(1)	6318(1)	13(1)
S(14)	11111(1)	6783(1)	6948(1)	18(1)
N(15)	9997(1)	5914(1)	5730(1)	16(1)
N(16)	11381(1)	5174(1)	5607(1)	18(1)
C(17)	7568(1)	6369(2)	7450(1)	14(1)
CL(18)	6239(1)	4771(1)	7151(1)	20(1)
CL(19)	6950(1)	7309(1)	8166(1)	17(1)

Distancia de enlace [Å] y ángulos

C(1)-C(6)	1.3860(16)	C(2)-C(1)-H(1)	120.4
C(1)-C(2)	1.3875(17)	C(3)-C(2)-C(1)	121.83(11)
C(1)-H(1)	0.9500	C(3)-C(2)-Cl(7)	119.51(9)
C(2)-C(3)	1.3847(16)	C(1)-C(2)-Cl(7)	118.66(9)
C(2)-CL(7)	1.7417(11)	C(2)-C(3)-C(4)	118.54(11)
C(3)-C(4)	1.3916(16)	C(2)-C(3)-H(3)	120.7
C(3)-H(3)	0.9500	C(4)-C(3)-H(3)	120.7
C(4)-C(5)	1.3968(15)	C(3)-C(4)-C(5)	121.04(10)
C(4)-H(4)	0.9500	C(3)-C(4)-H(4)	119.5
C(5)-C(6)	1.4023(15)	C(5)-C(4)-H(4)	119.5
C(5)-C(8)	1.4612(15)	C(4)-C(5)-C(6)	118.93(10)
C(6)-H(6)	0.9500	C(4)-C(5)-C(8)	120.30(10)
C(8)-N(12)	1.2905(14)	C(6)-C(5)-C(8)	120.77(10)
C(8)-C(9)	1.5103(15)	C(1)-C(6)-C(5)	120.50(10)
C(9)-C(10)	1.5359(15)	C(1)-C(6)-H(6)	119.8
C(9)-H(9A)	0.9900	C(5)-C(6)-H(6)	119.8
C(9)-H(9B)	0.9900	N(12)-C(8)-C(5)	120.84(10)
C(10)-N(11)	1.4708(14)	N(12)-C(8)-C(9)	113.97(9)
C(10)-C(17)	1.5299(15)	C(5)-C(8)-C(9)	125.17(9)
C(10)-H(10)	1.0000	C(8)-C(9)-C(10)	102.21(9)
N(11)-C(13)	1.3635(14)	C(8)-C(9)-H(9A)	111.3
N(11)-N(12)	1.3898(13)	C(10)-C(9)-H(9A)	111.3
C(13)-N(15)	1.3426(14)	C(8)-C(9)-H(9B)	111.3
C(13)-S(14)	1.6783(11)	C(10)-C(9)-H(9B)	111.3
N(15)-N(16)	1.4121(13)	H(9A)-C(9)-H(9B)	109.2
N(15)-H(015)	0.865(17)	N(11)-C(10)-C(17)	108.91(9)
N(16)-H(16A)	0.877(19)	N(11)-C(10)-C(9)	101.77(8)
N(16)-H(16B)	0.877(19)	C(17)-C(10)-C(9)	114.45(9)
C(17)-CL(18)	1.7786(12)	N(11)-C(10)-H(10)	110.5

C(17)-CL(19)	1.7854(11)	C(17)-C(10)-H(10)	110.5
C(17)-H(17)	1.0000	C(9)-C(10)-H(10)	110.5
		C(13)-N(11)-N(12)	119.77(9)
C(6)-C(1)-C(2)	119.15(10)	C(13)-N(11)-C(10)	126.58(9)
C(6)-C(1)-H(1)	120.4	N(12)-N(11)-C(10)	113.10(9)
C(8)-N(12)-N(11)	107.94(9)	C(8)-N(12)-N(11)	107.94(9)
N(15)-C(13)-N(11)	114.29(10)	N(15)-C(13)-N(11)	114.29(10)
N(15)-C(13)-S(14)	124.37(9)	N(15)-C(13)-S(14)	124.37(9)
N(11)-C(13)-S(14)	121.34(8)	N(11)-C(13)-S(14)	121.34(8)
C(13)-N(15)-N(16)	122.57(10)	C(13)-N(15)-N(16)	122.57(10)
C(13)-N(15)-H(015)	122.1(11)	C(13)-N(15)-H(015)	122.1(11)
N(16)-N(15)-H(015)	114.6(11)	N(16)-N(15)-H(015)	114.6(11)
N(15)-N(16)-H(16A)	107.1(12)	N(15)-N(16)-H(16A)	107.1(12)

Ángulos de torsión

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.89(18)	C(17)-C(10)-N(11)-C(13)	-77.00(13)
C(6)-C(1)-C(2)-CL(7)	179.29(9)	C(9)-C(10)-N(11)-C(13)	161.78(11)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.29(18)	C(17)-C(10)-N(11)-N(12)	111.62(10)
CL(7)-C(2)-C(3)-C(4)	179.53(9)	C(9)-C(10)-N(11)-N(12)	-9.60(12)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.33(18)	C(5)-C(8)-N(12)-N(11)	-179.70(9)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.18(17)	C(9)-C(8)-N(12)-N(11)	1.39(13)
C(3)-C(4)-C(5)-C(8)	178.45(11)	C(13)-N(11)-N(12)-C(8)	-166.44(10)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	1.05(18)	C(10)-N(11)-N(12)-C(8)	5.58(12)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0.04(17)	N(12)-N(11)-C(13)-N(15)	-7.15(15)
C(8)-C(5)-C(6)-C(1)	-179.66(11)	C(10)-N(11)-C(13)-N(15)	-178.01(10)
C(4)-C(5)-C(8)-N(12)	-175.87(11)	N(12)-N(11)-C(13)-S(14)	172.04(8)
C(6)-C(5)-C(8)-N(12)	3.75(16)	C(10)-N(11)-C(13)-S(14)	1.18(16)
C(4)-C(5)-C(8)-C(9)	2.92(17)	N(11)-C(13)-N(15)-N(16)	-172.16(10)
C(6)-C(5)-C(8)-C(9)	-177.46(11)	S(14)-C(13)-N(15)-N(16)	8.68(16)
N(12)-C(8)-C(9)-C(10)	-7.15(12)	N(11)-C(10)-C(17)-Cl(18)	-63.02(10)
C(5)-C(8)-C(9)-C(10)	173.99(10)	C(9)-C(10)-C(17)-Cl(18)	50.10(11)
C(8)-C(9)-C(10)-N(11)	9.22(11)	N(11)-C(10)-C(17)-Cl(19)	177.05(7)
C(8)-C(9)-C(10)-C(17)	-108.07(10)	C(9)-C(10)-C(17)-Cl(19)	-69.83(10)

Parámetros de desplazamiento anisotrópico e ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(1)	22(1)	18(1)	13(1)	-2(1)	1(1)	0(1)
C(2)	15(1)	17(1)	15(1)	3(1)	-1(1)	-2(1)
C(3)	15(1)	20(1)	20(1)	-2(1)	2(1)	3(1)
C(4)	16(1)	18(1)	15(1)	-4(1)	2(1)	2(1)
C(5)	14(1)	12(1)	12(1)	0(1)	2(1)	0(1)
C(6)	18(1)	16(1)	14(1)	-1(1)	3(1)	3(1)
CL(7)	19(1)	31(1)	20(1)	2(1)	-6(1)	0(1)
C(8)	14(1)	12(1)	11(1)	0(1)	2(1)	0(1)
C(9)	17(1)	16(1)	11(1)	-1(1)	2(1)	3(1)
C(10)	15(1)	14(1)	10(1)	0(1)	2(1)	0(1)
N(11)	14(1)	18(1)	10(1)	-1(1)	1(1)	2(1)
N(12)	14(1)	15(1)	11(1)	1(1)	1(1)	0(1)
C(13)	14(1)	13(1)	14(1)	3(1)	3(1)	0(1)
S(14)	15(1)	22(1)	16(1)	0(1)	-1(1)	1(1)
N(15)	12(1)	22(1)	15(1)	-1(1)	3(1)	4(1)
N(16)	14(1)	21(1)	19(1)	3(1)	5(1)	5(1)
C(17)	16(1)	15(1)	12(1)	-1(1)	3(1)	-1(1)
CL(18)	30(1)	17(1)	15(1)	-3(1)	5(1)	-9(1)
CL(19)	24(1)	19(1)	10(1)	-1(1)	2(1)	-2(1)

Coordenadas de átomos de hidrógeno (10^4) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	X	Y	Z	U (eq)
H(1)	3443	6868	3976	21
H(3)	1468	9922	5238	22
H(4)	3548	9516	6026	19
H(6)	5553	6546	4749	19
H(9A)	5374	8168	6877	17
H(9B)	6256	9817	6632	17
H(10)	8410	8708	7132	16
H(015)	9271(19)	5780(20)	5419(8)	23(4)
H(16A)	12070(20)	5980(30)	5669(9)	30(5)
H(16B)	11600(20)	4400(30)	5912(9)	32(5)
H(17)	8571	5813	7569	17

Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(1)-H(1)...CL(18)#1	0.95	2.69	3.6308(12)	171.9
N(15)-H(015)...N(16)#2	0.865(17)	2.248(17)	3.0041(15)	145.9(15)
N(16)-H(16B)...CL(19)#3	0.877(19)	2.710(19)	3.5630(11)	164.6(16)
C(17)-H(17)...S(14)	1.00	2.83	3.4533(12)	121.2

3.3.10. Parámetros cristalográficos de 4,5-dihidro-2-(4-metilfenil)-*N*-(5-metiltiofen-2-il-metilenamino)-6*H*-imidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (16c)

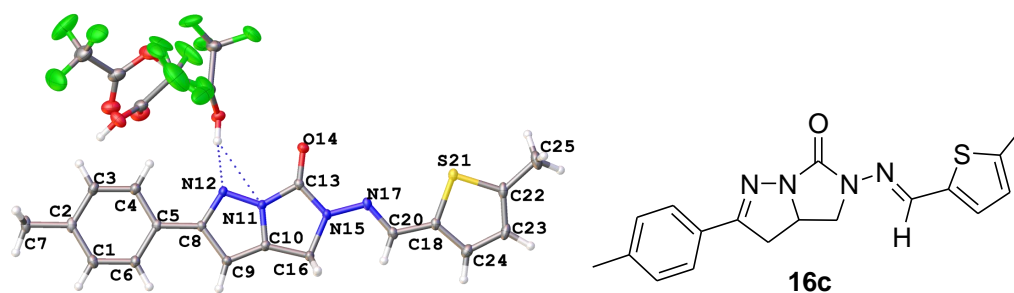


Figura 3.30. 4,5-dihidro-2-(4-metilfenil)-*N*-(5-metiltiofen-2-il-metilenamino)-6*H*-imidazo[1,5-*b*]pirazol-6-ona (16c)

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	met_tio_cic_0msp_a	
Empirical formula	C ₂₄ H ₁₉ F ₉ N ₄ O ₇ S	
Formula weight	678.49	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 10.6123(7) Å	α = 112.626(2)°.
	b = 12.5782(9) Å	β = 91.214(2)°.
	c = 12.9275(9) Å	γ = 114.507(2)°.
Volume	1415.34(17) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.592 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.225 mm ⁻¹	
F(000)	688	
Crystal size	0.300 x 0.090 x 0.060 mm ³	
Theta range for data collection	1.974 to 30.608°.	
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 15, -18 ≤ k ≤ 18, -18 ≤ l ≤ 18	
Reflections collected	148444	

Independent reflections	8694 [R(int) = 0.0515]
Completeness to theta = 25.242°	100.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.7021
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8694 / 104 / 448
Goodness-of-fit on F ²	1.078
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0536, wR2 = 0.1295
R indices (all data)	R1 = 0.0698, wR2 = 0.1392
Largest diff. peak and hole	0.569 and -0.400 e.Å ⁻³

Coordenadas atómicas (x10⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å²x 10³)

	X	Y	Z	U (eq)
C(1)	120(2)	869(2)	2011(2)	18(1)
C(2)	-135(2)	1243(2)	1177(1)	17(1)
C(3)	982(2)	2277(2)	1088(1)	19(1)
C(4)	2307(2)	2904(2)	1795(1)	17(1)
C(5)	2568(2)	2520(2)	2625(1)	13(1)
C(6)	1453(2)	1497(2)	2725(1)	16(1)
C(7)	-1570(2)	560(2)	393(2)	22(1)
C(8)	3972(2)	3180(2)	3390(1)	12(1)
C(9)	4378(2)	2884(2)	4265(1)	14(1)
C(10)	5781(2)	3751(2)	4713(1)	12(1)
N(11)	6138(1)	4496(1)	4139(1)	12(1)
N(12)	5056(1)	4179(1)	3324(1)	12(1)
C(13)	7542(2)	5480(2)	4528(1)	13(1)
O(14)	8079(1)	6299(1)	4179(1)	19(1)
N(15)	8092(1)	5284(1)	5358(1)	14(1)
C(16)	7065(2)	4209(2)	5578(1)	14(1)
N(17)	9497(1)	6084(1)	5890(1)	14(1)
C(18)	10001(2)	5845(2)	6640(1)	15(1)
C(20)	11466(2)	6658(2)	7236(1)	14(1)
S(21)	12540(1)	7993(1)	7024(1)	16(1)
C(22)	13968(2)	8380(2)	8007(2)	19(1)
C(23)	13616(2)	7514(2)	8471(2)	21(1)
C(24)	12191(2)	6527(2)	8036(1)	19(1)
C(25)	15343(2)	9556(2)	8268(2)	28(1)

C(71)	6531(2)	6726(2)	1170(2)	28(1)
F(71)	5874(2)	7301(2)	887(2)	49(1)
F(72)	7849(2)	7606(1)	1725(1)	43(1)
F(73)	6600(2)	5863(1)	201(1)	38(1)
C(72)	5758(2)	6099(2)	1939(2)	20(1)
O(71)	5060(2)	6521(2)	2531(1)	29(1)
O(72)	5991(1)	5148(1)	1857(1)	21(1)
C(81)	1088(3)	7087(3)	1524(2)	40(1)
F(81)	1449(2)	8333(2)	2148(2)	51(1)
F(82)	-186(2)	6407(2)	1634(2)	75(1)
F(83)	1026(3)	6892(3)	435(2)	79(1)
C(82)	2149(2)	6671(2)	1856(2)	29(1)
O(81)	1746(2)	5626(2)	1843(1)	36(1)
O(82)	3447(2)	7573(2)	2092(2)	39(1)
C(91)	2674(2)	10017(2)	5337(2)	37(1)
F(91)	3709(2)	10174(2)	4789(3)	81(1)
F(92)	3186(3)	10428(2)	6431(2)	83(1)
F(93)	2185(2)	10825(2)	5294(2)	46(1)
F(91')	3730(20)	9920(30)	5670(30)	72(5)
F(92')	2430(30)	10760(30)	6120(20)	97(7)
F(93')	2810(30)	10220(20)	4470(20)	83(6)
C(92)	1506(2)	8606(2)	4814(2)	23(1)
O(91)	1732(2)	7740(2)	4195(1)	34(1)
O(92)	351(2)	8542(1)	5158(1)	28(1)

Distancia de enlace [Å] y ángulos

C(1)-C(6)	1.391(2)	S(21)-C(22)	1.7267(17)
C(1)-C(2)	1.393(3)	C(22)-C(23)	1.363(3)
C(1)-H(1)	0.9500	C(22)-C(25)	1.495(3)
C(2)-C(3)	1.398(3)	C(23)-C(24)	1.419(3)
C(2)-C(7)	1.504(2)	C(23)-H(23)	0.9500
C(3)-C(4)	1.380(2)	C(24)-H(24)	0.9500
C(3)-H(3)	0.9500	C(25)-H(25A)	0.9800
C(4)-C(5)	1.400(2)	C(25)-H(25B)	0.9800
C(4)-H(4)	0.9500	C(25)-H(25C)	0.9800
C(5)-C(6)	1.394(2)	C(71)-F(71)	1.325(2)
C(5)-C(8)	1.471(2)	C(71)-F(72)	1.326(3)
C(6)-H(6)	0.9500	C(71)-F(73)	1.333(3)

C(7)-H(7A)	0.9800	C(71)-C(72)	1.545(3)
C(7)-H(7B)	0.9800	C(72)-O(71)	1.206(2)
C(7)-H(7C)	0.9800	C(72)-O(72)	1.285(2)
C(8)-N(12)	1.341(2)	O(72)-H(072)	0.88(3)
C(8)-C(9)	1.429(2)	C(81)-F(82)	1.312(3)
C(9)-C(10)	1.368(2)	C(81)-F(83)	1.328(3)
C(9)-H(9)	0.9500	C(81)-F(81)	1.330(3)
C(10)-N(11)	1.351(2)	C(81)-C(82)	1.538(3)
C(10)-C(16)	1.492(2)	C(82)-O(81)	1.194(3)
N(11)-N(12)	1.3542(18)	C(82)-O(82)	1.302(3)
N(11)-C(13)	1.402(2)	O(82)-H(082)	0.878(19)
C(13)-O(14)	1.212(2)	C(91)-F(92')	1.21(2)
C(13)-N(15)	1.360(2)	C(91)-F(93')	1.24(2)
N(15)-N(17)	1.3737(18)	C(91)-F(91')	1.26(2)
N(15)-C(16)	1.478(2)	C(91)-F(91)	1.306(3)
C(16)-H(16A)	0.9900	C(91)-F(92)	1.317(3)
C(16)-H(16B)	0.9900	C(91)-F(93)	1.336(3)
N(17)-C(18)	1.286(2)	C(91)-C(92)	1.536(3)
C(18)-C(20)	1.442(2)	C(92)-O(91)	1.199(2)
C(18)-H(18)	0.9500	C(92)-O(92)	1.294(2)
C(20)-C(24)	1.377(2)	O(92)-H(092)	0.872(18)
C(20)-S(21)	1.7244(17)		
C(6)-C(1)-C(2)	120.96(16)	C(8)-N(12)-N(11)	103.49(12)
C(6)-C(1)-H(1)	119.5	O(14)-C(13)-N(15)	130.53(15)
C(2)-C(1)-H(1)	119.5	O(14)-C(13)-N(11)	125.74(15)
C(1)-C(2)-C(3)	118.06(15)	N(15)-C(13)-N(11)	103.73(13)
C(1)-C(2)-C(7)	121.33(16)	C(13)-N(15)-N(17)	117.96(13)
C(3)-C(2)-C(7)	120.61(16)	C(13)-N(15)-C(16)	114.24(13)
C(4)-C(3)-C(2)	121.23(16)	N(17)-N(15)-C(16)	127.80(13)
C(4)-C(3)-H(3)	119.4	N(15)-C(16)-C(10)	100.05(12)
C(2)-C(3)-H(3)	119.4	N(15)-C(16)-H(16A)	111.8
C(3)-C(4)-C(5)	120.72(16)	C(10)-C(16)-H(16A)	111.8
C(3)-C(4)-H(4)	119.6	N(15)-C(16)-H(16B)	111.8
C(5)-C(4)-H(4)	119.6	C(10)-C(16)-H(16B)	111.8
C(6)-C(5)-C(4)	118.31(15)	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
C(6)-C(5)-C(8)	120.19(14)	C(18)-N(17)-N(15)	116.57(14)
C(4)-C(5)-C(8)	121.50(14)	N(17)-C(18)-C(20)	119.15(15)
C(1)-C(6)-C(5)	120.72(16)	N(17)-C(18)-H(18)	120.4

C(1)-C(6)-H(6)	119.6	C(20)-C(18)-H(18)	120.4
C(5)-C(6)-H(6)	119.6	C(24)-C(20)-C(18)	127.15(16)
C(2)-C(7)-H(7A)	109.5	C(24)-C(20)-S(21)	110.91(13)
C(2)-C(7)-H(7B)	109.5	C(18)-C(20)-S(21)	121.93(13)
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5	C(20)-S(21)-C(22)	92.29(9)
C(2)-C(7)-H(7C)	109.5	C(23)-C(22)-C(25)	129.00(17)
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5	C(23)-C(22)-S(21)	110.82(13)
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5	C(25)-C(22)-S(21)	120.16(15)
N(12)-C(8)-C(9)	111.46(13)	C(22)-C(23)-C(24)	113.52(16)
N(12)-C(8)-C(5)	121.44(14)	C(22)-C(23)-H(23)	123.2
C(9)-C(8)-C(5)	127.10(14)	C(24)-C(23)-H(23)	123.2
C(10)-C(9)-C(8)	104.62(14)	C(20)-C(24)-C(23)	112.46(16)
C(10)-C(9)-H(9)	127.7	C(20)-C(24)-H(24)	123.8
C(8)-C(9)-H(9)	127.7	C(23)-C(24)-H(24)	123.8
N(11)-C(10)-C(9)	106.58(14)	C(22)-C(25)-H(25A)	109.5
N(11)-C(10)-C(16)	107.91(13)	C(22)-C(25)-H(25B)	109.5
C(9)-C(10)-C(16)	145.50(15)	H(25A)-C(25)-H(25B)	109.5
C(10)-N(11)-N(12)	113.84(13)	C(22)-C(25)-H(25C)	109.5
C(10)-N(11)-C(13)	114.00(13)	H(25A)-C(25)-H(25C)	109.5
N(12)-N(11)-C(13)	132.11(13)	H(25B)-C(25)-H(25C)	109.5
F(71)-C(71)-F(72)	108.52(18)	O(82)-C(82)-C(81)	110.78(19)
F(71)-C(71)-F(73)	107.69(18)	C(82)-O(82)-H(082)	107(3)
F(72)-C(71)-F(73)	107.50(18)	F(92')-C(91)-F(93')	116.6(14)
F(71)-C(71)-C(72)	110.77(17)	F(92')-C(91)-F(91')	111.5(13)
F(72)-C(71)-C(72)	109.84(17)	F(93')-C(91)-F(91')	109.5(13)
F(73)-C(71)-C(72)	112.38(16)	F(91)-C(91)-F(92)	109.5(3)
O(71)-C(72)-O(72)	127.99(17)	F(91)-C(91)-F(93)	105.8(2)
O(71)-C(72)-C(71)	120.50(17)	F(92)-C(91)-F(93)	105.8(2)
O(72)-C(72)-C(71)	111.51(16)	F(92')-C(91)-C(92)	114.8(15)
C(72)-O(72)-H(072)	111(2)	F(93')-C(91)-C(92)	100.9(11)
F(82)-C(81)-F(83)	108.4(3)	F(91')-C(91)-C(92)	102.3(12)
F(82)-C(81)-F(81)	107.5(2)	F(91)-C(91)-C(92)	112.2(2)
F(83)-C(81)-F(81)	107.3(2)	F(92)-C(91)-C(92)	111.33(19)
F(82)-C(81)-C(82)	111.2(2)	F(93)-C(91)-C(92)	111.86(18)
F(83)-C(81)-C(82)	108.8(2)	O(91)-C(92)-O(92)	128.66(19)
F(81)-C(81)-C(82)	113.4(2)	O(91)-C(92)-C(91)	120.84(19)
O(81)-C(82)-O(82)	128.5(2)	O(92)-C(92)-C(91)	110.49(18)
O(81)-C(82)-C(81)	120.6(2)	C(92)-O(92)-H(092)	111(2)

Parámetros de desplazamiento anisotrópico e ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(1)	13(1)	16(1)	20(1)	4(1)	3(1)	5(1)
C(2)	14(1)	17(1)	15(1)	0(1)	2(1)	10(1)
C(3)	18(1)	26(1)	15(1)	8(1)	1(1)	12(1)
C(4)	15(1)	19(1)	16(1)	8(1)	3(1)	7(1)
C(5)	12(1)	14(1)	12(1)	4(1)	3(1)	8(1)
C(6)	14(1)	17(1)	16(1)	7(1)	2(1)	7(1)
C(7)	14(1)	24(1)	18(1)	-1(1)	-1(1)	10(1)
C(8)	11(1)	13(1)	11(1)	4(1)	3(1)	6(1)
C(9)	13(1)	15(1)	14(1)	7(1)	3(1)	5(1)
C(10)	13(1)	14(1)	10(1)	5(1)	3(1)	7(1)
N(11)	12(1)	14(1)	12(1)	6(1)	2(1)	5(1)
N(12)	11(1)	14(1)	12(1)	5(1)	1(1)	6(1)
C(13)	12(1)	14(1)	13(1)	4(1)	3(1)	6(1)
O(14)	16(1)	18(1)	21(1)	11(1)	2(1)	4(1)
N(15)	11(1)	14(1)	13(1)	6(1)	1(1)	4(1)
C(16)	12(1)	15(1)	13(1)	6(1)	1(1)	5(1)
N(17)	11(1)	14(1)	13(1)	2(1)	2(1)	5(1)
C(18)	12(1)	15(1)	14(1)	4(1)	3(1)	6(1)
C(20)	13(1)	15(1)	13(1)	4(1)	2(1)	7(1)
S(21)	13(1)	17(1)	14(1)	5(1)	2(1)	7(1)
C(22)	14(1)	21(1)	17(1)	0(1)	-1(1)	10(1)
C(23)	18(1)	25(1)	16(1)	3(1)	-2(1)	14(1)
C(24)	20(1)	22(1)	16(1)	7(1)	2(1)	13(1)
C(25)	15(1)	24(1)	31(1)	2(1)	-2(1)	5(1)
C(71)	27(1)	32(1)	35(1)	24(1)	10(1)	12(1)
F(71)	57(1)	68(1)	68(1)	58(1)	31(1)	42(1)
F(72)	29(1)	37(1)	54(1)	26(1)	11(1)	2(1)
F(73)	47(1)	48(1)	28(1)	25(1)	19(1)	21(1)
C(72)	16(1)	23(1)	20(1)	12(1)	2(1)	7(1)
O(71)	32(1)	32(1)	36(1)	22(1)	16(1)	20(1)
O(72)	24(1)	26(1)	20(1)	14(1)	8(1)	13(1)
C(81)	40(1)	50(1)	48(1)	31(1)	10(1)	26(1)
F(81)	54(1)	54(1)	71(1)	38(1)	18(1)	37(1)
F(82)	33(1)	80(1)	136(2)	70(1)	19(1)	27(1)
F(83)	110(2)	123(2)	48(1)	48(1)	15(1)	82(2)

C(82)	37(1)	36(1)	28(1)	21(1)	15(1)	23(1)
O(81)	44(1)	33(1)	36(1)	21(1)	12(1)	18(1)
O(82)	35(1)	41(1)	64(1)	37(1)	21(1)	23(1)
C(91)	22(1)	34(1)	60(2)	30(1)	4(1)	8(1)
F(91)	36(1)	59(1)	163(3)	61(2)	53(1)	21(1)
F(92)	96(2)	30(1)	75(2)	27(1)	-47(1)	- 16(1)
F(93)	32(1)	30(1)	85(1)	36(1)	12(1)	12(1)
F(91')	35(7)	51(8)	116(9)	44(7)	-6(8)	1(7)
F(92')	66(9)	58(8)	116(9)	24(9)	12(9)	-2(8)
F(93')	66(9)	50(7)	103(9)	57(7)	-2(8)	- 19(7)
C(92)	23(1)	26(1)	27(1)	18(1)	7(1)	12(1)
O(91)	43(1)	40(1)	36(1)	22(1)	18(1)	28(1)
O(92)	22(1)	21(1)	37(1)	10(1)	10(1)	7(1)

Coordenadas de átomos de hidrógeno (10⁴) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente (Å²x 10³)

	X	Y	Z	U (eq)
H(1)	-627	175	2093	22
H(3)	827	2554	531	23
H(4)	3050	3604	1717	20
H(6)	1606	1225	3287	19
H(7A)	-2200	-172	540	32
H(7B)	-1473	241	-407	32
H(7C)	-1970	1166	535	32
H(9)	3802	2231	4487	17
H(16A)	6912	4518	6371	16
H(16B)	7365	3526	5434	16
H(18)	9416	5140	6800	18
H(23)	14262	7567	9031	25
H(24)	11784	5851	8272	22
H(25A)	15342	10306	8896	43
H(25B)	15461	9718	7584	43
H(25C)	16127	9416	8495	43
H(072)	5590(30)	4830(30)	2330(30)	50(9)
H(082)	4000(40)	7280(40)	2270(40)	85(13)
H(092)	-310(30)	7740(19)	4880(30)	58(9)

Enlaces de hidrógeno [Å y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(16)-H(16B)...O(91)#1	0.99	2.35	3.296(2)	159.6
C(18)-H(18)...O(81)#1	0.95	2.44	3.287(2)	149.0
O(72)-H(072)...N(11)	0.88(3)	2.62(3)	3.3685(18)	143(3)
O(72)-H(072)...N(12)	0.88(3)	1.76(3)	2.6300(19)	170(3)
O(82)-H(082)...O(71)	0.878(19)	1.848(19)	2.724(2)	175(4)
O(92)-H(092)...O(14)#2	0.872(18)	1.77(2)	2.6178(19)	163(3)

3.4. TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS

Compuesto	Forma y color. Disolvente	Pf (°C)	Rdto. (%)
10a	Polvo blanco. IPA	145-146	72
10b	Polvo blanco. IPA	114-115	87
10c	Polvo blanco. IPA	129-130	70
10d	Polvo amarillo. IPA	128-129	71
10e	Polvo amarillo. IPA/MeOH	213-215	80
10f	Polvo blanco. IPA	118-119	71
10g	Polvo blanco. IPA	128	70
10h	Polvo blanco. IPA	132-133	81
11a	Prismas blancos. Acetato de etilo/ éter de petróleo	141-142	97
11b	Agujas blancas. Acetato de etilo/ éter de petróleo	154-156	90
11c	Prismas blancos. Acetato de etilo/ éter de petróleo	125-127	70
11d	Prismas amarillos. Acetato de etilo/ éter de petróleo	177-178 (desc.)	70
11e	Agujas amarillas. MeOH/ éter de petróleo	188-189 (desc.)	83
11f	Agujas blancas. Acetato de etilo/ éter de petróleo	107-109	71
11g	Placas blancas. Acetato de etilo/ éter de petróleo	132-133	91
11h	Polvo blanco. Isopropanol/ agua	130-104	70
12a	Primas blancos. Cloroformo/éter de petróleo	224-225 (desc.)	93
12b	Polvo blanco. Cloroformo/éter de petróleo	209-210	70
12c	Polvo blanco. Cloroformo/éter de petróleo	222-223 (desc.)	86
12d	Polvo amarillo pálido. Cloroformo/ éter de petróleo	176-177	89
12e	Polvo amarillo pálido. Cloroformo/ éter de petróleo	187-188 (desc.)	81
12f	Polvo blanco. Cloroformo/ éter de petróleo	204-205	91
12g	Agujas blancas. EtOH	197-197	91

12h	Polvo blanco. Cloroformo/ éter de petróleo	178-179	87
12i	Polvo blanco. Acetato de etilo/ éter de petróleo	184-185	60
12j	Polvo amarillo. Acetato de etilo/ éter de petróleo	200 (desc.)	70
12k	Polvo blanco. Acetato de etilo/ éter de petróleo	131-132 (desc.)	77
12l	Polvo blanco. Isopropanol/ agua	180-181	86
12m	Polvo blanco. Isopropanol/ agua	191-193	86
12n	Polvo blanco. EtOH	197-198	77
12o	Polvo blanco. EtOH	186-188	80
12p	Polvo blanco. EtOH	207-208	86
12q	Polvo blanco. EtOH	192-193	73
12r	Polvo blanco. EtOH	204-205	97
13a	Polvo blanco. IPA/agua.	187-188	94
13b	Polvo blanco. IPA/agua.	174 (desc.)	93
13c	Polvo blanco. IPA/agua.	183-184 (desc.)	94
13d	Polvo blanco. IPA/agua.	174-175 (desc.)	97
13e	Polvo blanco. IPA/agua.	171- 173 (desc.)	90
13f	Polvo blanco. IPA/agua.	193-195 (desc.)	96
13g	Polvo blanco. IPA/agua.	182-184 (desc.)	93
14a	Polvo blanco. Acetato de etilo/éter de petróleo	186- 188 (desc.)	96
14b	Polvo blanco. Acetato de etilo/éter de petróleo	179-180 (desc.)	97
14c	Polvo blanco. Acetato de etilo/éter de petróleo	188-189 (desc.)	94
14d	Polvo blanco. Acetato de etilo/éter de petróleo	170-172 (desc.)	95
14e	Polvo blanco. Acetato de etilo/éter de petróleo	155-157 (desc.)	95
14f	Polvo blanco. Acetato de etilo/éter de petróleo	196-196 (desc.)	93
14g	Polvo blanco. Acetato de etilo/éter de petróleo	177-179(desc.)	98
15a	Primas amarillo pálido. Cloroformo / éter de petróleo	238-239 (desc.)	50
15b	Primas blancos. Acetato de etilo/ éter de petróleo	174-175	56
15c	Primas amarillo pálido. Acetato de etilo/ éter de petróleo	167-167	60
15d	Primas blancos. Clorofomo/éter de petróleo	167	87
15e	Polvo blanco. IPA/agua.	252-253 (desc.)	50
15f	Agujas blancas. Cloroformo.	248-249 (desc.)	60

15g	Polvo blanco. Acetato de etilo/ éter de petróleo	243-244 (desc.)	52
15h	Polvo blanco. Acetato de etilo/ éter de petróleo	160-167	72
15i	Agujas blancas. Acetato de etilo/ éter de petróleo	253-254 (desc.)	77
15j	Primas amarillo pálido. Acetato de etilo/ éter de petróleo	282-284 (desc.)	85
15k	Primas amarillo pálido Cloroformo/ éter de petróleo	274-275	62
15l	Primas blancos. Cloroformo/ éter de petróleo	173-174	80
15m	Primas blancos. Cloroformo/ éter de petróleo	258-259 (desc.)	80
15n	Primas blancos. Cloroformo/ éter de petróleo	253-255 (desc.)	81
15o	Primas blancos. Cloroformo/ éter de petróleo	282-283 (desc.)	60
16a	Polvo blanco. DMF	344-345 (desc.)	32
16b	Polvo blanco. DMF	291-292 (desc.)	30
16c	Agujas blancas. DMF	293-295 (desc.)	31
16d	Polvo blanco. DMF	292-295 (desc.)	40
16e	Polvo blanco. DMF	285-286 (desc.)	30
16f	Polvo amarillo. DMF	290-291 (desc.)	31
16g	Polvo blanco. DMF	317-319 (desc.)	50
16h	Polvo amarillo. DMF	297-299 (desc.)	40
16i	Polvo blanco. DMF	291-293 (desc.)	40
16j	Polvo blanco. Isopropanol/agua	285-287 (desc.)	37
16k	Polvo blanco. Isopropanol/agua	323-324 (desc.)	33
16l	Polvo blanco. DMF	307-308 (desc.)	40
16m	Polvo blanco. DMF	339-340 (desc.)	45
16n	Polvo blanco. DMF	325-326	45
16o	Polvo blanco. DMF	316-317 (desc.)	60
16p	Polvo blanco. DMF	330-332 (desc.)	42

3.5. DATOS ESPECTROSCÓPICOS.

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilato de fenilo (10a)

$C_{17}H_{14}Cl_2N_2O_2$ (349.21). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz): 3.60 (dd, 1H, J= 11.1 Hz, J= 18.0 Hz), 3.66 (dd, 1H, J= 5.7 Hz, J= 18.0 Hz), 5.01 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.42 (m, 5H), 7.83 (m, 2H); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz): 35.52 (CH_2), 65.57 (CH), 72.31 (CH), 122.74 (CH), 126.99 (CH), 127.98 (CH), 129.75 (CH), 130.42 (CH), 131.34 (C), 131.83 (CH), 151.87 (C), 152.77 (C), 156.15 (C); IR (KBr): 3480, 3065, 3047, 1748, 1707, 1598, 1591, 1492, 1448, 1429, 1402, 1339, 1281, 1260, 1152, 929, 858, 763, 757, 691 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $C_{17}H_{15}Cl_2N_2O_2$ (M+H)⁺: 349.0505. Encontrada: 349.0501.

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metilfenil)pirazol-1-carboxilato de fenilo (10b)

$C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_2$ (363.23). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz): 2.38 (s, 3H), 3.52 (dd, 1H, J= 10.8 Hz, J= 18.0 Hz), 3.64 (dd, 1H, J= 5.7 Hz, J= 18.0 Hz), 4.99 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.23 (m, 4H), 7.38 (t, 3H, J= 7.64 Hz), 7.71 (d, 2H, J= 7.68 Hz); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz): 21.45 (CH_3), 34.49 (CH_2), 64.39 (CH), 71.27 (CH), 121.27 (CH), 121.67 (CH), 125.87 (CH), 126.87 (C), 127.47 (CH), 129.37 (CH), 129.69 (C), 141.19 (C), 150.84 (C), 155.18 (C); IR (KBr): 3020, 2956, 1744, 1709, 1592, 1492, 1457, 1417, 1399, 1333, 1279, 1256, 1210, 1154, 1087, 1079, 923, 814, 820, 793, 757, 744, 732, 704, 688 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $C_{18}H_{17}Cl_2N_2O_2$ (M+H)⁺: 363.0662. Encontrada: 363.0665.

5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-4,5-dihidropirazol-1-carboxilato de fenilo (10c)

$C_{17}H_{13}Cl_2FN_2O_2$ (367.20). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 200 MHz): 3.50 (dd, 1H, J= 10.6 Hz, J= 18.2 Hz), 3.62 (dd, 1H, J= 6.5 Hz, J= 18.2 Hz), 5.03 (ddd, 1H, J= 2.3 Hz, J= 6.5 Hz, J= 10.6 Hz), 6.52 (s, 1H), 7.51 (m, 5H), 7.40 (m, 2H), 7.80 (m, 2H); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 50.4 MHz): 34.63 (CH_2), 64.64 (CH), 71.28 (CH), 115.96 (d, C, J_{CF} = 32.9 Hz), 121.68 (CH), 126.03 (CH), 126.65 (d, C, J_{CF} = 3.1 Hz), 129.04 (d, CH, J_{CF} = 12.9 Hz), 129.44 (CH), 150.78 (C), 151.64 (C), 154.13 (C), 164.25 (d, C, J_{CF} = 377.5 Hz); IR (KBr): 3073, 3059, 2962, 1744, 1604, 1516, 1456, 1418, 1398, 1332, 1283, 1228, 1202, 1156, 928, 910, 871, 852, 826, 760, 739, 704, 689 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $C_{17}H_{14}Cl_2FN_2O_2$ (M+H)⁺: 367.0411. Encontrada: 367.0403.

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metoxifenil)pirazol-1-carboxilato de fenilo (10d)

$C_{18}H_{16}Cl_2N_2O_3$ (379.23). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 400 MHz): 3.57 (dd, 1H, J= 11.6 Hz, J= 18.0 Hz), 3.65 (dd, 1H, J= 6.8 Hz, J= 18.0 Hz), 3.83 (s, 3H), 4.98 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.93 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.24 (m, 3H), 7.41 (t, 2H, J= 6.7 Hz), 7.75 (d, 2H, J= 8.7 Hz); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 100.8 MHz): 35.58 (CH_2), 56.41 (CH_3), 65.46 (CH), 72.38 (CH), 115.16 (CH), 122.77 (CH), 123.94 (C), 126.92 (CH), 129.65 (CH), 130.40 (CH), 151.94 (C), 152.77 (C), 155.89 (C), 162.72 (C); IR (KBr): 3043, 3022, 2964, 2941, 2914, 1745, 1707, 1607, 1428, 1399, 1335, 1249, 1282, 1254, 1210, 1168, 1153, 1071, 1034, 848, 816, 792, 757, 743, 731 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $C_{18}H_{17}Cl_2N_2O_3$ (M+H) $^+$: 379.0611. Encontrada: 379.0596.

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(2-naftil)pirazol-1-carboxilato de fenilo (10e)

$C_{21}H_{16}Cl_2N_2O_2$ (399.26). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz): 3.69 (dd, 1H, J= 11.1 Hz, J= 18.3 Hz), 3.80 (dd, 1H, J= 5.7 Hz, J= 18.3 Hz), 5.06 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.53 (m, 2H), 7.88 (dt, 3H, J= 4.9 Hz, J= 9.3 Hz), 8.10 (m, 2H); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz): 35.29 (CH_2), 65.04 (CH), 73.25 (CH), 123.96 (CH), 127.87 (CH), 128.19 (CH), 128.40 (CH), 128.85 (C), 129.00 (CH), 129.42 (CH), 129.58 (CH), 133.93 (CH), 135.16 (C), 153.86 (C), 157.27 (C); IR (KBr): 3061, 3043, 1746, 1707, 1628, 1408, 1391, 1362, 1207, 1159, 1147, 1126, 1088, 835, 813, 796, 757, 743 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $C_{21}H_{17}Cl_2N_2O_2$ (M+H) $^+$: 399.0662. Encontrada: 399.0658.

3-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilato de fenilo (10f)

$C_{17}H_{13}Cl_3N_2O_2$ (383.66). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz): 3.54 (dd, 1H, J= 6.9 Hz, J= 18.0 Hz), 3.61 (dd, 1H, J= 6.0 Hz, J= 18.0 Hz), 5.02 (m, 1 H), 6.53 (s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.54 (m, 4H), 7.86 (d, 2H, J= 8.4 Hz); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz): 35.43 (CH_2), 65.68 (CH), 72.20 (CH), 122.70 (CH), 127.07 (CH), 129.22 (CH), 129.83 (C), 130.06 (CH), 130.46 (CH), 137.91 (C), 151.78 (C), 152.64 (C), 155.01 (C); IR (KBr): 3065, 3052, 2969, 1747, 1713, 1597, 1592, 1493, 1416, 1396, 1335, 1283, 1208, 1158, 1092, 1078, 823, 807, 758, 742, 733 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{14}Cl_3N_2O_2$ (M+H) $^+$: 383.0115. Encontrado: 383.0123.

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxilato de fenilo (10g)

$C_{17}H_{13}BrCl_2N_2O_2$ (428.10). **1H -RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz):** 3.52 (dd, 1H, J= 11.4 Hz, 18.0 Hz), 3.63 (dd, 1H, J= 5.1 Hz, J= 18.0 Hz), 5.03 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.40 (t, 2H, J= 7.5 Hz), 7.56 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.68 (d, 2H, J= 8.4 Hz); **^{13}C -RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz):** 35.43 (CH₂), 65.73 (CH), 72.27 (CH), 122.67 (CH), 126.28 (C), 127.06 (CH), 129.40 (CH), 130.46 (CH+ C), 133.01 (CH), 151.82 (C), 152.71 (C), 155.10 (C); **IR (KBr):** 3065, 3002, 2950, 1712, 1593, 1428, 1396, 1329, 1303, 1258, 1198, 1095, 1071, 1009, 827, 820, 779, 744, 689 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculada para $C_{17}H_{14}BrCl_2N_2O_2$ (M+H)⁺: 426.9610. Encontrada: 426.9615.

3-(3-Bromofenil)-5-(diclorometil)-4,5-dihidropirazol-1-carboxilato de fenilo (10h)

$C_{17}H_{13}BrCl_2N_2O_2$ (428.10). **1H -RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz):** 3.55 (dd, 1H, J= 11.2 Hz, J= 18.4 Hz), 3.65 (dd, 1H, J= 5.7 Hz, J= 18.4 Hz), 5.04 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.44 (t, 2H, J= 8.1 Hz), 7.59 (ddd, 1H, J=0.9 Hz, J= 1.9 Hz, J= 8.1 Hz), 7.75 (d, 1H, J= 7.7 Hz), 7.99 (t, 1H, J= 1.8 Hz); **^{13}C -RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz):** 35.26 (CH₂), 65.60 (CH), 72.05 (CH), 122.45 (C), 122.55 (CH), 126.38 (CH), 126.96 (CH), 130.34 (CH), 130.67 (CH), 131.15 (CH), 133.26 (C), 134.56 (CH), 151.65 (C), 154.53 (C); **IR (ATR):** 1737, 1711, 1588, 1414, 1329, 1202, 1162, 1103, 870, 791, 742, 696 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculada para $C_{17}H_{14}BrCl_2N_2O_2$ (M+H)⁺: 426.9610. Encontrada: 426.9595.

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (11a)

$C_{11}H_{12}Cl_2N_4O$ (287.14). **1H -RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz):** 3.44 (dd, 1H, J= 11.4 Hz, J= 18.0 Hz), 3.54 (m, 2H), 3.56 (dd, 1H, J= 6.3 Hz, J= 18.0 Hz), 4.94 (ddd, 1H, J= 2.5 Hz, J= 6.3 Hz, J= 11.4 Hz), 6.52 (d, 1H, J= 2.5 Hz), 7.39 (m, 3H), 7.68 (m, 2H); **^{13}C -RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz):** 34.31 (CH₂), 63.87 (CH), 72.15 (CH), 126.49 (CH), 128.74 (CH), 130.40 (C), 130.48 (CH), 152.87 (C), 156.12 (C); **IR (KBr):** 3312, 3183, 1701, 1676, 1638, 1592, 1488, 1429, 1389, 1202, 1159, 1136, 1087, 1022, 823, 758, 711, 693 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculada para $C_{11}H_{13}Cl_2N_4O$ (M+H)⁺: 287.0461. Encontrada: 287.0466.

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metilfenil)pirazol-1-carbohidrazida (11b)

$C_{12}H_{14}Cl_2N_4O$ (301.17). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz): 2.34 (s, 3H), 3.36 (dd, 1H, J= 11.4 Hz, J= 18.2 Hz), 3.49 (dd, 1H, J= 6.0 Hz, J= 18.2 Hz), 3.87 (m, 2H), 4.89 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 6.0 Hz, J= 11.4 Hz), 6.51 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.17 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.54 (d, 2H, J= 8.1 Hz); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz): 22.46 (CH_3), 35.36 (CH_2), 64.83 (CH), 73.34 (CH), 127.46 (CH), 128.71 (C), 130.46 (CH), 141.86 (C), 153.92 (C), 157.39 (C); IR (KBr): 3386, 3329, 3027, 3021, 1657, 1633, 1602, 1521, 1392, 1324, 1245, 1081, 955, 899, 817, 761, 791, 698 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $C_{12}H_{15}Cl_2N_4O$ (M+H) $^+$: 301.0617. Encontrada 301.0618.

5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (11c)

$C_{11}H_{11}Cl_2FN_4O$ (305.14). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 200 MHz): 3.42 (dd, 1H, J= 11.1 Hz, J= 18.0 Hz), 3.54 (dd, 1H, J=6.3 Hz, J= 18.0 Hz), 3.85 (s, 2H), 4.93 (ddd, 1H, J= 2.7 Hz, J= 6.3 Hz, J= 11.1 Hz), 5.94 (s, 1H), 6.51 (d, 1H, J= 2.7 Hz), 7.11 (m, 2H), 7.68 (m, 2H); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 50.4 MHz): 34.37 (CH_2), 63.98 (CH), 72.15 (CH), 115.95 (d, CH, J_{CF} = 33.1 Hz), 126.70 (C), 128.48 (d, CH, J_{CF} = 12.818 Hz), 151.81 (C), 156.24 (C), 164.08 (d, C, J_{CF} = 362.97 Hz); IR (KBr): 3365, 3011, 1651, 1624, 1608, 1522, 1501, 1420, 1396, 1329, 1221, 1153, 896, 877, 838, 758, 704 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $C_{11}H_{12}Cl_2FN_4O$ (M+H) $^+$: 305.0367. Encontrada: 305.0365

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metoxifenil)pirazol-1-carbohidrazida (11d)

$C_{12}H_{14}Cl_2N_4O_2$ (317.17). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz): 3.45 (d, 1H, J= 11.1 Hz, J= 15.6 Hz), 3.54 (dd, 1H, J= 10.1 Hz, J= 15.6 Hz), 3.81 (s, 3H), 4.89 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.89 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.59 (d, 2H, J= 8.4 Hz); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz): 35.42 (CH_2), 56.38 (CH_3), 64.79 (CH), 73.33 (CH), 115.18 (CH), 124.09 (C), 129.11 (CH), 153.59 (C), 157.43 (C), 162.43 (C); IR (KBr): 3370, 3072, 3011, 2962, 2935, 1691, 1643, 1607, 1513, 1485, 1426, 1393, 1253, 1219, 1173, 1162, 1034, 833, 822, 768, 746 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculada para $C_{12}H_{15}Cl_2N_4O_2$ (M+H) $^+$: 317.0567. Encontrada: 317.0553

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(2-naftil)pirazol-1-carbohidrazida (11e)

$C_{15}H_{14}Cl_2N_4O$ (337.20). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz): 3.51 (dd, 1H, J= 11.0 Hz, J= 18.2 Hz), 3.67 (dd, 1H, J= 6.1 Hz, J= 18.2 Hz), 4.98 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.52

(m, 2H), 7.88 (m, 5H); $^{13}\text{C-RMN } \delta$ (CDCl_3 , 25 °C, 75.4 MHz): 35.29 (CH_2), 65.04 (CH), 73.25 (CH), 123.96 (CH), 127.87 (CH), 128.19 (CH), 128.40 (CH) 128.85 (CH) 129.00 (C), 129.42 (CH), 129.58 (CH), 133.93 (C), 135.16 (C), 153.86 (C), 157.27 (C); **IR (KBr)**: 3313, 3006, 1676, 1632, 1601, 1493, 1473, 1402, 1385, 1355, 1338, 1322, 1303, 1259, 1244, 1137, 864, 823, 759, 748, 702 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 337.0617. Encontrada: 337.0608

3-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (11f)

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ (321.51). $^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3 , 25 °C, 200 MHz): 3.45 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.96 (m, 1H), 6.52 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.36 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.60 (d, 2H, J= 8.3 Hz); $^{13}\text{C-RMN } \delta$ (CDCl_3 , 25 °C, 50.4 MHz): 34.25 (CH_2), 64.06 (CH), 72.12 (CH), 127.96 (CH), 128.95 (C), 129.06 (CH), 136.52 (C), 151.76 (C), 156.09 (C); **IR (KBr)**: 3321, 3005, 1675, 1626, 1594, 1505, 1488, 1401, 1389, 1325, 1301, 1094, 1024, 1011, 825, 755, 732, 710, 697 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 321.0071. Encontrada: 321.0073.

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (11g)

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}$ (366.04). $^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3 , 25 °C, 300 MHz): 3.47 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 6.52 (m, 1H), 7.53 (m, 4H); $^{13}\text{C-RMN } \delta$ (CDCl_3 , 25 °C, 75.4 MHz): 35.21 (CH_2), 65.11 (CH), 73.12 (CH), 125.90 (C), 128.3 (CH), 130.39 (C), 133.03 (CH), 152.86 (C), 157.04 (C); **IR (KBr)**: 3324, 3285, 3014, 1675, 1639, 1592, 1503, 1486, 1407, 1387, 1321, 1252, 1073, 1024, 1008, 826, 798, 759, 719, 709, 690 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 364.9566. Encontrada: 364.9554

3-(3-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (11h)

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}$ (366.04). $^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3 , 25 °C, 300 MHz): 3.13 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 4.96 (m, 1H), 6.50 (m, 1 H), 7.27 (t, 1 H, J= 5.5 Hz), 7.52 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.59 (d, 1H, J=5.5 Hz), 7.82 (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN } \delta$ (CDCl_3 , 25 °C, 75.4 MHz): 35.21 (CH_2), 65.15 (CH), 73.08 (CH), 123.95 (C), 126.07 (CH), 129.06 (C), 130.42 (CH), 131.31 (CH), 133.48 (C), 134.34 (CH), 152.52 (C); **IR (ATR)**: 3303, 1633, 1588, 1511, 1399, 1328, 1098, 1031, 792, 773, 685 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 364.9566. Encontrada: 364.9569

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)-3-p-tolilpirazol-1-carbohidrazida (12a)

C₂₀H₂₀Cl₂N₄O (403.30). **¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz):** 2.35 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 3.47 (dd, 1H, J= 4.4 Hz, J= 18.2 Hz) 3.52 (dd, 1H, J= 12.4 Hz, J= 18.2 Hz), 5.01 (ddd, 1H, J= 2.1, J= 4.4 Hz, J= 12.4 Hz), 6.61 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.25 (m, 4H), 7.63 (m, 4H), 7.99 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz):** 21.50 (2 CH₃), 34.54 (CH₂), 63.54 (CH), 72.03 (CH), 126.62 (CH), 127.34 (CH), 127.52 (C), 129.33 (CH), 129.54 (CH), 131.08 (C), 140.26 (C), 141.17 (C), 145.55 (C), 150.78 (C), 153.33 (C); **IR (KBr):** 3337, 2967, 1684, 1607, 1530, 1508, 1418, 1401, 1310, 1262, 1248, 1232, 1180, 1155, 861, 852, 836, 816, 809, 794, 761, 701 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculada para C₂₀H₂₁Cl₂N₄O (M+H)⁺: 403.1087. Encontrada: 403.1091

N'-(3,4-diclorobencilideno)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-p-tolilpirazol-1-carbohidrazida (12b)

C₁₉H₁₆Cl₄N₄O (458.16), **¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 300 MHz):** 2.40 (s, 3H), 3.43 (dd, 1H, J= 5.7 Hz, J= 18.3 Hz), 3.66 (dd, 1H, J= 11.7 Hz, J= 18.3 Hz), 5.04 (ddd, 1H, J= 2.3 Hz, J= 5.7 Hz, J= 11.7 Hz), 6.60 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.25 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 7.62 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 7.68 (d, 1H, J= 7.4 Hz), 7.81 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 11.02 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 75.4 MHz):** 22.49 (CH₃), 35.47 (CH₂), 64.96 (CH), 74.53 (CH), 127.98 (CH), 128.32 (CH), 129.18 (C), 129.31 (CH), 130.71 (CH), 132.52 (CH), 133.13 (C), 137.02 (C), 141.78 (C), 143.95 (CH), 152.02 (C), 154.51 (C); **IR (KBr):** 3332, 2960, 1692, 1681, 1607, 1583, 1519, 1472, 1449, 1402, 1348, 1298, 1259, 1220, 1160, 1128, 1081, 1027, 921, 871, 844, 814, 764, 729, 704 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculada para C₁₉H₁₇Cl₄N₄O (M+H)⁺: 457.0151. Encontrada: 457.0144

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N'-(3-nitrobenciliden)-3-p-tolilpirazol-1-carbohidrazida (12c)

C₁₉H₁₇Cl₂N₅O₃ (434.28). **¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz):** 2.40 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 8.17 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 9.47 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz):** 21.53 (CH₃), 34.67 (CH₂), 63.51 (CH), 71.75 (CH), 122.20 (CH), 124.30 (CH), 126.68 (CH), 127.30 (C), 129.60 (CH), 132.39 (CH), 135.82 (C), 141.47 (C), 142.41 (CH), 148.55 (C), 150.44 (C), 153.98 (C); **IR (KBr):** 3320, 2978, 1697, 1619, 1609, 1504, 1478, 1397, 1350, 1322, 1293, 1245,

1146, 950, 868, 871, 790, 758, 737, 676 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H)⁺: 434.0781. Encontrada: 434.0780

5-Diclorometil-*N'*-(furan-2-ilmetilen)-4,5-dihidro-3-*p*-tolilpirazol-1-carbohidrazida (12d)

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (379.24). **¹H-RMN δ (DMSO-*d*₆, 25 °C, 300 MHz):** 2.41 (s, 3H), 3.41 (dd, 1H, J= 5.7 Hz, J= 18.3 Hz), 3.65 (dd, 1H, J= 11.4 Hz, J= 18.3 Hz), 5.08 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 5.7 Hz, J= 11.4 Hz), 6.60 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 6.79 (d, 1H, J= 3 Hz), 7.28 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.79 (m, 3H), 8.32 (s, 1H), 10.80 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (DMSO-*d*₆, 25 °C, 75.4 MHz):** 22.49 (CH₃), 35.43 (CH₂), 64.94 (CH), 74.61 (CH), 113.40 (CH), 113.45 (CH), 128.30 (CH), 129.22 (C), 130.71 (CH), 136.83 (CH), 141.72 (C), 145.98 (CH), 151.23 (C), 152.08 (C), 154.30 (C); **IR (KBr):** 3330, 3110, 3030, 2922, 1686, 1631, 1556, 1531, 1476, 1395, 1342, 1320, 1294, 1258, 1215, 1172, 1143, 1073, 1012, 872, 813, 790, 759, 696 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H)⁺: 379.0723. Encontrada: 379.0727

5-Diclorometil-4,5-dihidro-*N'*-(5-metiltiofen-2-ilmetilen)-3-*p*-tolilpirazol-1-carbohidrazida (12e)

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$ (409.33). **¹H-RMN δ (DMSO-*d*₆, 25 °C, 400 MHz):** 2.35 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.41 (dd, 1H, J= 5.2 Hz, J= 18.4 Hz), 3.66 (dd, 1H, J= 11.6 Hz, J= 18.4 Hz), 5.07 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 5.2 Hz, J= 11.6 Hz), 6.66 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 6.80 (d, 1H, J= 2.0 Hz), 7.12 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 7.29 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7.79 (d, 2H, J= 8.0 Hz) 8.50 (s, 1H), 10.70 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (DMSO-*d*₆, 25 °C, 100.8 MHz):** 16.66 (CH₃), 22.38 (CH₃), 35.29 (CH₂), 64.85 (CH), 74.53 (CH), 127.42 (CH), 128.17 (CH), 129.15 (C), 130.59 (CH), 131.27 (CH), 138.56 (C), 141.58 (C), 142.11 (CH), 143.23 (C), 151.90 (C), 154.03 (C); **IR (KBr):** 3347, 2963, 2909, 1179, 1606, 1546, 1517, 1477, 1396, 1343, 1319, 1305, 1248, 1210, 1139, 1037, 918, 869, 815, 787, 764, 672, 695, 679 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$ (M+H)⁺: 409.0651. Encontrada: 409.0654

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-*N'*-(4-metilbenciliden)pirazol-1-carbohidrazida (12f)

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (389.27). **¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 200 MHz):** 2.36 (s, 3H), 3.49 (dd, 1H, J= 10.8 Hz, J= 18.4 Hz), 3.63 (dd, 1H, J= 6.6 Hz, J= 18.4 Hz), 5.05 (ddd, 1H, J= 2.6 Hz, J= 6.6 Hz, J= 10.8 Hz), 6.63 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 7.19 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7.46 (m,

3H), 7.63 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7.76 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 9.26 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 50.4 MHz): 21.49 (CH₃), 34.50 (CH₂), 63.66 (CH), 72.02 (CH), 126.65 (CH), 127.36 (CH), 128.84 (CH), 129.35 (CH), 130.32 (C), 130.73 (CH), 131.07 (C), 140.31 (C), 145.66 (CH), 150.73 (C), 153.24 (C); IR (KBr): 3329, 3019, 1894, 1780, 1685, 1606, 1582, 1449, 1400, 1361, 1177, 1159, 1093, 999, 969, 949, 928, 873, 762, 731, 694, 663, 615 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculada para C₁₉H₁₉Cl₂N₄O (M+H)⁺: 389.0930. Encontrada: 389.0926

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-N'-(3-nitrobenciliden)pirazol-1-carbohidrazida (12g)

C₁₈H₁₅Cl₂N₅O₃ (420.25). ¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 200 MHz): 3.60 (dd, 1H, J= 6.6 Hz, J= 16.8 Hz), 3.70 (dd, 1H, J= 10.8 Hz, J= 16.8 Hz), 5.07 (ddd, 1H, J= 2.6 Hz, J= 6.6 Hz, J= 10.8 Hz), 6.61 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 7.42 (m, 3H), 7.55 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 7.77 (m, 2H), 8.15 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 50.4 MHz): 34.91 (CH), 63.64 (CH), 71.65 (CH), 122.42 (CH), 124.42 (CH), 126.72 (CH), 128.91 (CH), 129.77 (CH), 130.09 (C), 131.10 (CH), 132.42 (CH), 135.95 (C), 142.63 (CH), 148.47 (C), 150.64 (C), 154.15 (C); IR (KBr): 3313, 3023, 1685, 1619, 1527, 1517, 1496, 1470, 1403, 1354, 1323, 1293, 1243, 1223, 1144, 1076, 1016, 993, 866, 822, 763, 738, 693, 671 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculada para C₁₈H₁₆Cl₂N₅O₃ (M+H)⁺: 420.0625. Encontrada: 420.0622

N'-(3,4-diclorobenciliden)-5-diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-pirazol-1-carbohidrazida (12h)

C₁₈H₁₄Cl₄N₄O (441.14). ¹H-RMN δ (DMSO-*d*₆, 25 °C, 400 MHz): 3.46 (dd, 1H, J= 11.6 Hz, J= 18.4 Hz), 3.70 (dd, 1H, J= 5.6 Hz, J= 18.4 Hz), 5.12 (ddd, 1H, J= 2.6 Hz, J= 5.6 Hz, J= 11.6 Hz), 6.69 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 7.49 (m, 3H), 7.63 (dd, 1H, J= 1.8 Hz, J= 6.2 Hz), 7.69 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 7.85 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 7.92 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 11.06 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (DMSO-*d*₆, 25 °C, 100.8 MHz): 35.32 (CH₂), 64.96 (CH), 74.40 (CH), 127.88 (CH), 128.28 (CH), 129.22 (CH), 130.10 (CH), 131.79 (CH), 132.41 (CH), 132.97 (C), 133.00 (C), 136.88 (C), 143.92 (CH), 151.89 (C), 154.42 (C); IR (KBr): 3326, 2967, 1953, 1684, 1586, 1520, 1496, 1472, 1447, 1409, 1349, 1298, 1260, 1220, 1158, 1128, 1083, 1026, 924, 870, 842, 821, 768, 760, 690 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculada para C₁₈H₁₅Cl₄N₄O (M+H)⁺: 442.9994. Encontrada: 442.9985

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)-3-(4-metoxifenil)pirazol-1-carbohidrazida (12i)

C₂₀H₂₀Cl₂N₄O₂ (419.30). **¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz):** 2.35 (s, 3H), 3.46 (dd, 1H, J= 11.4 Hz, J= 18.0 Hz), 3.58 (dd, 1H, J= 6.3 Hz, J= 18.0 Hz), 3.84 (s, 3H), 5.02 (ddd, 1H, J= 2.7 Hz, J= 6.3 Hz, J= 11.4 Hz), 6.61 (d, 1H, J= 2.7 Hz), 6.94 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.17 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 7.62 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 7.68 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.98 (s, 1H), 9.23 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz):** 22.47 (CH₃), 35.60 (CH₂), 56.44 (CH₃), 64.52 (CH), 73.08 (CH), 115.24 (CH), 123.93 (C), 128.33 (CH), 129.29 (CH), 130.33 (CH), 132.12 (C), 141.23 (C), 146.43 (CH), 151.80 (C), 154.00 (C), 162.62 (C); **IR (KBr):** 3330, 2962, 1858, 1696, 1676, 1609, 1528, 1513, 1472, 1428, 1403, 1350, 1294, 1250, 1221, 1177, 1153, 1128, 1087, 1033, 932, 873, 836, 804, 757, 696 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculada para C₂₀H₂₁Cl₂N₄O₂ (M+H)⁺: 419.1036. Encontrada: 419.1038

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metoxifenil)-N'-(3-nitrobenciliden)pirazol-1-carbohidrazida (12j)

C₁₉H₁₇Cl₂N₅O₄ (450.27). **¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz):** 3.46 (dd, 1H, J= 11.0 Hz, J= 18.3 Hz), 3.60 (dd, 1H, J= 6.2 Hz, J= 18.3 Hz), 3.84 (s, 3H), 5.02 (ddd, 1H, J= 2.1 Hz, J= 6.2 Hz, J= 11.0 Hz), 6.59 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 6.94 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.53 (t, 1H, J= 8.1 Hz), 7.67 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 8.13 (m, 3H), 8.44 (s, 1H), 9.49 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz):** 35.69 (CH₂), 56.44 (CH₃), 64.54 (CH), 72.83 (CH), 115.31 (CH), 123.11 (CH), 123.71 (C), 125.18 (CH), 129.35 (CH), 130.60 (CH), 133.34 (CH), 136.96 (C), 143.41 (CH), 149.59 (C), 151.53 (C), 154.62 (C), 162.82 (C); **IR (KBr):** 3339, 2961, 1772, 1684, 1608, 1527, 1505, 1424, 1399, 1353, 1292, 1242, 1175, 1152, 1038, 872, 833, 814, 760, 700 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculada para C₁₉H₁₈Cl₂N₅O₄ (M+H)⁺: 450.0730. Encontrada: 450.0722

N'-(3,4-diclorobenciliden)-5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metoxifenil)pirazol-1-carbohidrazida (12k)

C₁₉H₁₆Cl₄N₄O₂ (474.17). **¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz):** 3.47 (dd, 1H, J= 11.4 Hz, J= 18.3 Hz), 3.59 (dd, 1H, J= 6.0 Hz, J= 18.3 Hz), 3.84 (s, 3H), 5.01 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.93 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.42 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.53 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.66 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.80 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 9.36 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C,**

75.4 MHz): 35.66 (CH₂), 56.42 (CH₃), 64.52 (CH), 72.86 (CH), 115.29 (CH), 123.75 (C), 127.22 (CH), 129.32 (CH), 129.70 (CH), 131.61 (CH), 134.06 (C), 134.74 (C), 135.08 (C), 143.48 (CH), 151.56 (C), 154.48 (C), 162.78 (C); **IR (KBr):** 3120, 1932, 1173, 1668, 1608, 1588, 1526, 1446, 1434, 1402, 1326, 1253, 1236, 1128, 1029, 940, 913, 842, 834, 728, 691, 645 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculada para C₁₉H₁₇Cl₄N₄O₂ (M+H)⁺: 473.0100. Encontrada: 473.0110

3-(3-Bromofenil)-5-diclorometil-N'-(4-fenilbenciliden)-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (12l)

C₂₄H₁₉BrCl₂N₄O (530.24). **¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz):** 3.47 (dd, 1H, J= 5.9 Hz, J= 18.5 Hz), 3.69 (dd, 1H, J= 11.8 Hz, J= 18.5 Hz), 5.14 (ddd, 1H, J= 2.6 Hz, J= 5.9 Hz, J= 11.8 Hz), 6.70 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 7.38 (t, 1H, J= 7.3 Hz), 7.47 (q, 3H, J= 7.6 Hz), 7.70 (m, 3H), 7.75 (s, 4H), 7.87 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.93 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz):** 35.18 (CH₂), 65.22 (CH), 74.41 (CH), 123.56 (C), 127.45 (CH), 127.97 (CH), 128.37 (CH), 128.59 (CH), 129.13 (CH), 130.35 (CH), 132.23 (CH), 134.21 (C), 134.29 (CH), 135.10 (C), 140.76 (C), 142.44 (C), 146.49 (CH), 151.91 (C), 152.91 (C); **IR (ATR):** 3332, 1690, 1519, 1496, 1383, 1158, 1070, 869, 766 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculada para C₂₄H₂₀BrCl₂N₄O (M+H)⁺: 529.0192. Encontrada: 529.0207

N'-benciliden-3-(3-bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (12m)

C₁₈H₁₅BrCl₂N₄O (454.15). **¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz):** 3.48 (dd, 1H, J= 5.8 Hz, J= 18.5 Hz), 3.69 (dd, 1H, J= 11.8 Hz, J= 18.5 Hz), 5.14 (ddd, 1H, J= 2.6 Hz, J= 5.8 Hz, J= 11.8 Hz), 6.69 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 7.43 (m, 4H), 7.67 (m, 3H), 7.86 (dt, 1H, J= 1.1 Hz, J= 7.6 Hz), 8.21 (t, 1H, J= 1.6 Hz), 8.43 (s, 1H), 10.89 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz):** 35.16 (CH₂), 65.19 (CH), 74.41 (CH), 123.55 (C), 127.44 (CH), 127.99 (CH), 130.13 (CH), 130.34 (CH), 130.91 (CH), 132.22 (CH), 134.20 (C), 134.28 (CH), 135.98 (C), 146.90 (CH), 151.91 (C), 152.87 (C); **IR (ATR):** 3328, 1690, 1523, 1492, 1383, 1291, 1158, 1070, 869, 770, 681 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculada para C₁₈H₁₆Cl₂N₄O (M+H)⁺: 452.9879. Encontrada: 452.9869

***N'*-benciliden-3-(2-naftil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (12n)**

$C_{22}H_{18}Cl_2N_4O$ (425.31). 1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 300 MHz): 3.59 (dd, 1H, J= 5.5 Hz, J= 18.1 Hz), 3.79 (dd, 1H, J= 11.3 Hz, J= 18.1 Hz), 5.16 (ddd, 1H, J= 2.5 Hz, J= 5.5 Hz, J= 11.3 Hz), 6.71 (d, 1H, J= 2.5 Hz), 7.43 (m, 3H), 7.77 (dd, 2H, J= 3.1 Hz, J= 5.9 Hz), 7.65 (dd, 2H, J= 1.6 Hz, J= 8.3 Hz), 7.98 (m, 3H), 8.22 (dd, 1H, J= 1.6 Hz, J= 8.3 Hz), 8.30 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 10.90 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 75.4 MHz): 35.42 (CH₂), 65.21 (CH), 74.69 (CH), 124.90 (CH), 128.10 (CH), 128.33 (CH), 128.83 (CH), 129.10 (CH), 129.18 (CH), 129.53 (CH), 129.59 (C), 129.96 (CH), 130.26 (C), 130.99 (CH), 134.19 (C), 135.07 (C), 136.14 (C), 146.87 (CH), 152.12 (C), 154.31 (C); IR (ATR): 3391, 1680, 1517, 1144, 752, 691 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculada para $C_{22}H_{19}Cl_2N_4O$ (M+H)⁺: 425.0930. Encontrada: 425.0936.

***N'*-(4-fenilbenciliden)-3-(2-naftil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (12o)**

$C_{28}H_{22}Cl_2N_4O$ (501.40). 1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 300 MHz): 3.59 (dd, 1H, J= 6.0 Hz, J= 18.3 Hz), 3.80 (dd, 1H, J= 11.2 Hz, J= 17.8 Hz), 5.17 (ddd, 1H, J= 2.6 Hz, J= 6.0 Hz, J= 11.2 Hz), 6.71 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 7.36 (t, 1H, J= 7.2 Hz), 7.46 (t, 2H, J= 7.5 Hz, J= 5.9 Hz), 7.56 (dd, 2H, J= 3.0 Hz, J= 6.1 Hz), 7.69 (d, 2H, J= 7.5 Hz), 7.73 (s, 3H), 7.98 (m, 4H), 8.23 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 8.30 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 10.95 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 75.4 MHz): 35.42 (CH₂), 65.22 (CH), 74.69 (CH), 124.91 (CH), 128.10 (CH), 128.34 (CH), 128.50 (CH), 128.69 (CH), 128.85 (CH), 129.19 (CH), 129.22 (CH), 129.55 (CH), 129.59 (CH), 129.93 (CH), 130.49 (CH), 134.21 (C), 135.08 (C), 135.26 (C), 140.86 (C), 142.51 (C), 146.45 (CH), 152.10 (C), 154.35 (C); R (ATR): 3282, 3058, 1679, 1532, 1155, 821, 753 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculada para $C_{28}H_{23}Cl_2N_4O$ (M+H)⁺: 501.1243. Encontrada: 501.1251.

***N'*-(3,4-diclorobenciliden)-3-(2-naftil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (12p)**

$C_{22}H_{16}Cl_4N_4O$ (494.20). 1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 400 MHz): 3.61 (dd, 1H, J= 5.8 Hz, J= 18.3 Hz), 3.82 (dd, 1H, J= 11.6 Hz, J= 18.3 Hz), 5.19 (ddd, 1H, J= 2.6 Hz, J= 5.8 Hz, J= 11.6 Hz), 6.73 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 7.59 (dd, 2H, J= 3.2 Hz, J= 6.2 Hz), 7.64 (dd, 1H, J= 1.8 Hz, J= 8.4 Hz), 7.69 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.86 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 8.00 (m, 3H), 8.22 (dd, 1H, J= 1.6 Hz, J= 8.6 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.14 (s, 1H);

¹³C-RMN δ (DMSO-*d*₆, 25 °C, 100.8 MHz): 35.34 (CH₂), 65.09 (CH), 74.48 (CH), 124.75 (CH), 127.90 (CH), 128.22 (CH), 128.76 (CH), 129.07 (CH), 129.24 (CH), 129.39 (C), 129.43 (CH), 129.82 (CH), 132.43 (CH), 133.01 (C), 134.09 (C), 136.90 (C), 143.99 (CH), 151.86 (C), 154.49 (C); **IR (ATR)**: 3328, 1689, 1519, 1154, 832, 746 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculada para C₂₂H₁₇Cl₄N₄O (M+H)⁺: 493.0151. Encontrada: 493.0166.

N'-Benciliden-3-(4-bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (12q)

C₁₈H₁₅BrCl₂N₄O (454.15). **¹H-RMN** δ (DMSO-*d*₆, 25 °C, 300 MHz): 3.43 (dd, 1H, J= 5.6 Hz, J= 18.5 Hz), 3.66 (dd, 1H, J= 11.7 Hz, J= 18.5 Hz), 5.19 (ddd, 1H, J= 2.5 Hz, J= 5.6 Hz, J= 11.7 Hz), 6.66 (d, 1H, J= 2.5 Hz), 7.39 (m, 3H), 7.63 (d, 2H, J= 6.5 Hz), 7.67 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.85 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 8.35 (s, 1H), 10.85 (s, 1H); **¹³C-RMN** δ (DMSO-*d*₆, 25 °C, 75.4 MHz): 35.29 (CH₂), 65.29 (CH), 74.55 (CH), 125.26 (C), 128.09 (CH), 130.25 (CH), 131.01 (CH), 131.25 (C), 133.15 (CH), 136.09 (C), 146.91 (C), 152.06 (C), 153.35 (C); **IR (ATR)**: 3342, 2962, 1676, 1516, 1486, 1391, 1144, 818, 759, 688 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculada para C₁₈H₁₆BrCl₂N₄O (M+H)⁺: 452.9878. Encontrada: 452.9889.

N'-(4-Fenilbenciliden)-3-(4-bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazida (12r)

C₂₄H₁₉BrCl₂N₄O (530.24). **¹H-RMN** δ (DMSO-*d*₆, 25 °C, 300 MHz): 3.43 (dd, 1H, J= 5.5 Hz, J= 18.3 Hz), 3.66 (dd, 1H, J= 11.7 Hz, J= 18.3 Hz), 5.19 (ddd, 1H, J= 2.3 Hz, J= 5.5 Hz, J= 11.7 Hz), 6.68 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 7.36 (d, 1H, J= 7.0 Hz), 7.45 (t, 2H, J= 7.3 Hz), 7.69 (m, 8H), 7.85 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 8.43 (s, 1H), 10.90 (s, 1H); **¹³C-RMN** δ (DMSO-*d*₆, 25 °C, 75.4 MHz): 35.31 (CH₂), 65.29 (CH), 74.55 (CH), 125.27 (C), 128.08 (CH), 128.48 (CH), 128.69 (CH), 129.24 (CH), 130.27 (CH), 130.46 (CH), 131.25 (C), 133.16 (CH), 135.20 (C), 140.85 (C), 142.53 (C), 146.47 (CH), 152.04 (C), 153.36 (C); **IR (ATR)**: 3327, 1694, 1530, 1387, 1156, 834, 763 cm⁻¹. **HRMS (ESI)** calculada para C₂₄H₂₀BrCl₂N₄O (M+H)⁺: 529.0192. Encontrada: 529.0196.

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilato de fenilo (13a)

C₁₇H₁₄Cl₂N₂OS (365.28). **¹H-RMN** δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz): 3.63 (dd, 1H, J= 10.5 Hz, J= 18.6 Hz), 3.73 (dd, 1H, J= 5.1 Hz, J= 18.6 Hz), 5.45 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 5.1

Hz, J= 10.5 Hz), 7.15 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.29 (t, 1H, J= 7.2 Hz), 7.46 (m, 5H), 7.88 (dd, 2H, J= 1.4 Hz, J= 7.4 Hz); $^{13}\text{C-RMN } \delta$ (CDCl_3 , 25 °C, 75.4 MHz): 35.30 (CH_2), 68.86 (CH), 71.62 (CH), 123.73 (CH), 127.37 (CH), 128.43 (CH), 129.89 (CH), 130.30 (CH), 130.88 (C), 132.53 (CH), 154.68 (C), 159.23 (C), 184.17 (C); **IR (KBr)**: 3468, 2990, 1984, 1598, 1589, 1502, 1489, 1456, 1443, 1346, 1292, 1284, 1249, 1228, 1196, 1161, 1110, 1071, 1003, 905, 851, 791, 773, 762, 690 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 365.0277. Encontrado: 365.0279

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metilfenil)pirazol-1-tiocarboxilato de fenilo (13b)

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$ (379.30). $^1\text{H-RMN } \delta$ ($\text{DMSO-}d_6$, 25 °C, 400 MHz): 2.36 (s, 3H), 3.58 (dd, 1H, J= 3.2 Hz, J= 18.4 Hz), 3.90 (dd, 1H, J= 10.8 Hz, J= 18.4 Hz), 5.45 (m, 1H), 7.15 (d, 1H, J= 8 Hz), 7.18 (d, 2H, J= 1.2 Hz), 7.31 (d, 3H, J= 7.6 Hz), 7.46 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 7.8 (d, 2H, J= 7.6 Hz); $^{13}\text{C-RMN } \delta$ ($\text{DMSO-}d_6$, 25 °C, 100.8 MHz): 22.45 (CH_3), 35.67 (CH_2), 68.99 (CH), 72.64 (CH), 123.82 (CH), 127.55 (CH), 128.16 (C), 128.78 (CH), 130.83 (CH), 130.94 (CH), 143.10 (C), 154.56 (C), 160.62 (C), 183.09 (C); **IR (KBr)**: 3065, 2991, 2306, 1725, 1659, 1597, 1489, 1453, 1411, 1342, 1321, 1290, 1284, 1228, 1196, 1161, 1110, 1071, 1021, 1002, 906, 870, 852, 814, 790, 772, 765, 688, 642 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 379.0433. Encontrado: 379.0430

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(naftil)pirazol-1-tiocarboxilato de fenilo (13c)

$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$ (415.35). $^1\text{H-RMN } \delta$ (CDCl_3 , 25 °C, 300 MHz): 3.74 (dd, 1H, J= 10.8 Hz, J= 18.3 Hz), 3.86 (dd, 1H, J= 4.5 Hz, J= 18.3 Hz), 5.48 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 4.5 Hz, J= 10.8 Hz), 7.18 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.90 (m, 3H), 8.14 (m, 2H); $^{13}\text{C-RMN } \delta$ (CDCl_3 , 25 °C, 75.4 MHz): 35.28 (CH_2), 68.97 (CH), 71.69 (CH), 123.76 (CH), 124.58 (CH), 127.39 (CH), 127.97 (CH), 128.49 (C), 128.86 (CH), 128.93 (CH), 129.51 (CH), 129.67 (CH), 129.72 (CH), 130.32 (CH), 133.87 (C), 135.71 (C), 154.71 (C), 159.19 (C), 184.12 (C); **IR (KBr)**: 3468, 2991, 1587, 1481, 1447, 1364, 1322, 1286, 1247, 1238, 1225, 1193, 1162, 1108, 1002, 909, 852, 817, 773, 754, 690, 643 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 415.0433. Encontrado: 415.0431

3-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilato de fenilo (13d)

C₁₇H₁₃Cl₃N₂OS (399.72). ¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 200 MHz): 3.57 (dd, 1H, J= 9.6 Hz, J= 18.4 Hz), 3.69 (dd, 1H, J= 5.6 Hz, J= 18.4 Hz), 5.42 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 5.6 Hz, J= 9.6 Hz), 7.12 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.17 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.8 (m, 2H); ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 50.4 MHz): 34.21 (CH₂), 67.95 (CH), 70.55 (CH), 122.66 (CH), 126.43 (CH), 128.43 (C), 128.65 (CH), 129.21 (CH), 129.33 (CH), 137.65 (C), 153.60 (C), 156.99 (C), 183.19 (C); IR (KBr): 3468, 2991, 1906, 1596, 1489, 1446, 1402, 1339, 1289, 1263, 1249, 1230, 1196, 1161, 1094, 1072, 1012, 1003, 906, 828, 772, 735, 688, 643 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₄Cl₃N₂OS (M+H)⁺: 398.9887. Encontrado: 398.9888

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metoxifenil)pirazol-1-tiocarboxilato de fenilo (13e)

C₁₈H₁₆Cl₂N₂O₂S (395.30). ¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 200 MHz): 3.62 (dd, 1H, J= 5.2 Hz, J= 9.0 Hz), 3.68 (dd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 9.0 Hz), 3.85 (s, 3H), 5.39 (ddd, 1H, J= 1.4 Hz, J= 2.4 Hz, J= 5.2 Hz), 6.93 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 7.28 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.18 (d, 2H, J= 3.38 Hz), 7.81 (d, 2H, J= 8.2 Hz); ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 50.4 MHz): 35.19 (CH₂), 56.37 (CH₃), 68.68 (CH), 71.53 (CH), 115.19 (CH), 123.21 (C), 123.66 (CH), 127.21 (CH), 130.11 (CH), 130.15 (CH₂), 154.59 (C), 158.84 (C), 163.18 (C), 183.62 (C); IR (KBr): 2990, 2949, 2564, 1609, 1595, 1456, 1438, 1350, 1311, 1286, 1265, 1249, 1227, 1194, 1173, 1159, 1110, 1072, 1040, 1021, 1000, 981, 906, 871, 852, 837, 831, 774, 764, 690, 643 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₇Cl₂N₂O₂S (M+H)⁺: 395.0382. Encontrado: 395.0375

5-Diclorometil-3-(4-fenilfenil)-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilato de fenilo (13f)

C₂₃H₁₈Cl₂N₂OS (441.37). ¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz): 3.66 (dd, 1H, J= 9.6 Hz, J= 18.3 Hz), 3.76 (dd, 1H, J= 4.3 Hz, J= 18.3 Hz), 5.46 (m, 1H), 7.18 (d, 2H, J= 6.5 Hz), 7.21 (s, 1H), 7.33 (t, 1H, J= 6.5 Hz), 7.45 (m, 5H), 7.64 (d, 2H, J= 9.6 Hz), 7.70 (d, 2H, J= 10.6 Hz), 7.96 (d, 2H, J= 10.6 Hz); ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz): 35.30 (CH₂), 68.91 (CH), 71.65 (CH), 123.75 (CH), 127.39 (CH), 128.14 (CH), 128.50 (CH), 128.94 (CH), 129.13 (CH), 129.70 (C), 129.98 (CH), 130.32 (CH), 140.88 (C), 145.24 (C), 154.70 (C), 158.93 (C), 184.08 (C); IR (KBr): 3452, 2987, 1977, 1606, 1596, 1488, 1444, 1407, 1342, 1285, 1263, 1231, 1198, 1161, 1112, 1070, 1004, 905,

835, 765, 690, 647 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 441.0590. Encontrado: 441.0580

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-tiocarboxilato de fenilo (13g)

$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{OS}$ (444.17). **¹H-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 400 MHz):** 3.61 (dd, 1H, J= 10.4 Hz, J= 18.4 Hz), 3.67 (dd, 1H, J= 4.8 Hz, J= 18.4 Hz), 5.44 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 4.8 Hz, J= 10.4 Hz), 7.13 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.18 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.31 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 7.44 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 7.61 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.75 (d, 2H, J= 8.4 Hz); **¹³C-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 100.8 MHz):** 35.07 (CH_2), 68.85 (CH), 71.45 (CH), 123.56 (CH), 127.01 (C), 127.34 (CH), 129.71 (CH), 130.24 (CH), 133.06 (CH), 154.49 (C), 157.99 (C), 184.08 (C); **IR (KBr):** 3468, 2991, 1589, 1556, 1488, 1446, 1397, 1338, 1321, 1289, 1263, 1229, 1197, 1116, 1112, 1072, 1009, 907, 826, 817, 773, 686, 642 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{OS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 442.9382. Encontrado: 442.9376

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (14a)

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ (303.21). **¹H-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 300 MHz):** 3.52 (dd, 1H, J= 10.8 Hz, J= 18.3 Hz), 3.63 (dd, 1H, J= 5.1 Hz, J= 18.3 Hz), 4.33 (s, 2H), 5.36 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 5.1 Hz, J= 10.8 Hz), 7.10 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.45 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 8.47 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 75.4 MHz):** 35.17 (CH_2), 67.56 (CH), 72.99 (CH), 127.95 (CH), 129.94 (CH), 130.85 (C), 132.28 (CH), 156.74 (C), 179.02 (C); **IR (KBr):** 3295, 3181, 3006, 1977, 1602, 1505, 1490, 1407, 1375, 1326, 1255, 1201, 1069, 1001, 935, 871, 816, 751, 711, 689, 647 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 303.0232. Encontrado: 303.0238

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metilfenil)pirazol-1-carbotiohidrazida (14b)

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ (317.24). **¹H-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 400 MHz):** 2.39 (s, 3H), 3.48 (dd, 1H, J= 8.4 Hz, J= 13.8 Hz), 3.59 (dd, 1H, J= 3.3 Hz, J= 13.8 Hz), 5.36 (m, 1H), 5.75 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 7.64 (d, 2H, J= 6.0 Hz); **¹³C-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 100.8 MHz):** 22.49 (CH_3), 35.08 (CH_2), 67.41 (CH), 72.88 (CH), 127.87 (CH), 127.94 (C), 130.54 (CH), 142.76 (C), 156.80 (C), 178.58 (C); **IR (KBr):** 3372, 3349, 2994, 1916, 1601, 1564, 1520, 1448, 1416, 1396, 1362, 1321, 1222, 1219, 1185, 1101, 1030, 995, 974, 936, 872, 834, 816, 748, 700, 650 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 317.0389. Encontrado: 317.0390

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(naftil)pirazol-1-carbotiohidrazida (14c)

$C_{15}H_{14}Cl_2N_4S$ (353.27). 1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 200 MHz): 3.59 (dd, 1H, J= 4.4 Hz, J= 18.5 Hz), 3.83 (dd, 1H, J= 11.4 Hz, J= 18.5 Hz), 4.97 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.93 (m, 3H), 8.24 (m, 1H), 8.34 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 50.4 MHz): 33.99 (CH₂), 67.15 (CH), 73.63 (CH), 124.12 (CH), 127.29 (CH), 127.95 (CH), 128.17 (CH), 128.34 (C), 128.58 (CH), 128.96 (CH), 133.11 (C), 134.24 (C), 155.21 (C), 174.86 (C); IR (KBr): 3321, 3252, 2987, 1623, 1509, 1489, 1470, 1406, 1359, 1324, 1259, 1237, 1098, 1072, 1000, 926, 867, 833, 813, 752, 703, 678, 615 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculado para $C_{15}H_{15}Cl_2N_4S$ (M+H)⁺: 353.0389. Encontrado: 353.0382

3-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (14d)

$C_{11}H_{11}Cl_3N_4S$ (337.66). 1H -RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz): 3.50 (dd, 1H, J= 10.8 Hz, J= 18.3 Hz), 3.60 (dd, 1H, J= 5.4 Hz, J= 18.3 Hz), 4.32 (s, 2H), 5.37 (ddd, 1H, J= 2.6 Hz, J= 5.4 Hz, J= 10.8 Hz), 7.08 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 7.42 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.68 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 8.43 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz): 35.09 (CH₂), 67.68 (CH), 72.92 (CH), 129.15 (CH), 129.35 (C), 130.25 (CH), 138.37 (C), 155.58 (C), 179.02 (C); IR (KBr): 3305, 3244, 2942, 1906, 1627, 1597, 1501, 1476, 1414, 1365, 1324, 1256, 1230, 1090, 1005, 869, 838, 822, 754, 699, 653 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculado para $C_{11}H_{12}Cl_3N_4S$ (M+H)⁺: 336.9843. Encontrado: 336.9835

5-Diclorometil-4,5-dihidro-3-(4-metoxifenil)pirazol-1-carbotiohidrazida (14e)

$C_{12}H_{14}Cl_2N_4OS$ (333.24). 1H -RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz): 3.50 (dd, 1H, J= 10.8 Hz, J= 18.3 Hz), 3.60 (dd, 1H, J= 5.1 Hz, J= 18.3 Hz), 3.86 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 5.33 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 5.1 Hz, J= 10.8 Hz), 6.95 (d, 2H, J= 9.0 Hz), 7.09 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.69 (d, 2H, J= 9.0 Hz), 8.41 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz): 35.22 (CH₂), 56.48 (CH₃), 67.46 (CH), 73.04 (CH), 115.34 (CH), 123.36 (C), 129.68 (CH), 156.54 (C), 163.05 (C), 178.77 (C); IR (KBr): 3319, 3283, 2999, 2932, 2050, 1606, 1595, 1519, 1477, 1422, 1393, 1355, 1324, 1260, 1186, 1175, 1102, 1017, 882, 819, 792, 749, 706, 655 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculado para $C_{12}H_{15}Cl_2N_4OS$ (M+H)⁺: 333.0338. Encontrado: 333.0336

5-Diclorometil-3-(4-fenilfenil)-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (14f)

$C_{17}H_{16}Cl_2N_4S$ (379.31). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz): 3.55 (dd, 1H, J= 11.1 Hz, J= 18.1 Hz), 3.67 (dd, 1H, J= 5.0 Hz, J= 18.8 Hz), 4.34 (s, 2H), 5.39 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.47 (t, 3H, J= 7.2 Hz), 7.63 (d, 2H, J= 7.2 Hz), 7.68 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 7.83 (d, 2H, J= 8.0 Hz), 8.48 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz): 35.19 (CH_2), 67.62 (CH), 73.03 (CH), 128.09 (CH), 128.44 (CH), 128.54 (CH), 129.12 (CH), 129.69 (C), 129.98 (CH), 140.82 (C), 144.99 (C), 156.39 (C), 178.99 (C); IR (KBr): 3306, 3227, 1605, 1595, 1481, 1369, 1325, 1225, 1105, 1003, 985, 870, 827, 763, 690, 645 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{17}Cl_2N_4S$ ($M+H$) $^+$: 379.0545. Encontrado: 379.0546

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (14g)

$C_{11}H_{11}BrCl_2N_2OS$ (382.11). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz): 3.50 (dd, 1H, J= 11.2 Hz, J= 18.4 Hz), 3.60 (dd, 1H, J= 5.2 Hz, J= 18.4 Hz), 4.32 (s, 2H), 5.37 (ddd, 1H, J= 2.5 Hz, J= 5.2 Hz, J= 11.2 Hz), 7.09 (d, 1H, J= 2.5 Hz), 7.59 (m, 4H), 8.42 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz): 35.03 (CH_2), 67.68 (CH), 72.90 (CH), 126.80 (C), 129.31 (CH), 129.79 (C), 133.21 (CH), 155.66 (C), 179.03 (C); IR (KBr): 3304, 3243, 1905, 1625, 1590, 1480, 1411, 1391, 1366, 1325, 1255, 1231, 1209, 1109, 1072, 1026, 1006, 980, 949, 868, 837, 820, 751, 652 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculado para $C_{11}H_{12}BrCl_2N_4S$ ($M+H$) $^+$: 380.9338. Encontrado: 380.9325.

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)pirazol-1-carbotiohidrazida (15a)

$C_{19}H_{18}Cl_2N_4S$ (405.34). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz): 2.38 (s, 3H), 3.31 (dd, 1H, J= 11.1 Hz, J= 17.7 Hz), 3.67 (dd, 1H, J= 6.6 Hz, J= 17.7 Hz), 5.13 (ddd, 1H, J= 4.5 Hz, J= 6.6 Hz, J= 11.1 Hz), 5.71 (d, 1H, J= 4.5 Hz), 7.20 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.41 (m, 3H), 7.65 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.81 (m, 2H), 8.51 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz): 22.54 (CH_3), 35.87 (CH_2), 67.26 (CH), 69.62 (CH), 127.90 (CH), 129.00 (CH), 129.60 (CH), 130.29 (CH), 131.46 (CH), 131.95 (C), 132.85 (C), 141.72 (C), 158.29 (CH), 158.64 (C), 161.82 (C); IR (KBr): 2964, 1908, 1619, 1578, 1554, 1445, 1387, 1249, 1133, 902, 817, 762, 694 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{19}ClN_4S$ ($M+H-Cl$) $^+$: 369.0935. Encontrado: 369.0940.

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-N'-(3-nitrobenciliden)pirazol-1-carbotiohidrazida (15b)

$C_{18}H_{15}Cl_2N_5O_2S$ (436.32). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz):** 3.63 (dd, 1H, J= 9.9 Hz, J= 18.3 Hz), 3.72 (dd, 1H, J= 5.1 Hz, J= 18.3 Hz), 5.57 (ddd, 1H, J= 2.1 Hz, J= 5.1 Hz, J= 9.9 Hz), 7.23 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.51 (d, 3H, J= 7.2 Hz), 7.60 (t, 1H, J= 8.1 Hz), 7.82 (d, 2H, J= 6.9 Hz), 8.25 (m, 3H), 8.47 (s, 1H), 10.56 (s, 1H); **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz):** 35.35 (CH_2), 67.32 (CH), 72.48 (CH), 123.72 (CH), 125.78 (CH), 128.14 (CH), 130.03 (C), 130.80 (CH), 132.69 (CH), 133.60 (CH), 136.39 (C), 145.48 (CH), 149.59 (C), 157.71 (C), 173.83 (C); **IR (KBr):** 3283, 2993, 1677, 1601, 1517, 1497, 1415, 1349, 1325, 1267, 1256, 1169, 1159, 943, 893, 871, 844, 818, 767, 735, 691, 670, 611 cm^{-1} **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{16}Cl_2N_5O_2S$ (M+H)⁺: 436.0396. Encontrado: 436.0396

N'-(3,4-Diclorobenciliden)-5-diclorometil-3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (15c)

$C_{18}H_{14}Cl_4N_4S$ (460.21). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz):** 3.60 (dd, 1H, J= 10.5 Hz, J= 18.4 Hz), 3.70 (dd, 1H, J= 5.1 Hz, J= 18.4 Hz), 5.54 (ddd, 1H, J= 2.6 Hz, J= 5.1 Hz, J= 10.5 Hz), 7.22 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 7.49 (m, 3H), 7.62 (dd, 1H, J= 2.1 Hz, J= 8.4 Hz), 7.79 (d, 2H, J= 2.1 Hz), 7.81 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 7.85 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 8.04 (s, 1H), 10.46 (s, 1H); **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz):** 35.33 (CH_2), 67.29 (CH), 72.57 (CH), 127.59 (CH), 128.13 (CH), 130.00 (CH), 130.13 (C), 130.60 (CH), 131.76 (CH), 132.62 (CH), 134.17 (C), 134.55 (C), 135.37 (C), 145.85 (CH), 157.56 (C), 173.70 (C); **IR (KBr):** 3292, 1981, 1597, 1568, 1515, 1495, 1473, 1448, 1415, 1365, 1329, 1263, 1219, 1166, 1127, 1073, 1029, 996, 922, 912, 871, 830, 816, 755, 688, 607 cm^{-1} **HRMS (ESI)** calculado para $C_{18}H_{15}Cl_4N_4S$ (M+H)⁺: 458.9766. Encontrado: 458.9770

5-Diclorometil-3-fenil-4,5-dihidro-N'-(5-metiltiofen-2-il)metilenpirazol-1-carbotiohidrazida (15d)

$C_{17}H_{16}Cl_2N_4S_2$ (411.32). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz):** 2.50 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.79 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz):** 16.74 (CH_3), 35.22 (CH_2), 67.19 (CH), 72.85 (CH), 126.79 (CH), 128.03 (CH), 129.93 (CH), 130.82

(C), 131.55 (CH), 132.37 (CH), 136.92 (C), 143.72 (CH), 145.61 (C), 156.86 (C), 173.27 (C); **IR (KBr)**: 3282, 1768, 1598, 1540, 1519, 1496, 1448, 1406, 1367, 1347, 1320, 1269, 1252, 1224, 1166, 1016, 933, 889, 872, 833, 815, 758, 709, 686, 610 cm⁻¹
HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₇Cl₂N₄S₂ (M+H)⁺: 411.0266. Encontrado: 411.0265

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)-3-(naftalen-2-il)pirazol-1-carbotiohidrazida (15e)

C₂₃H₂₀Cl₂N₄S (455.40). **¹H-RMN δ (CDCl₃ + TFA-d₁, 25 °C, 300 MHz)**: 1.84 (s, 3H), 3.02 (dd, 1H, J= 10.3 MHz, J= 18.0 MHz), 3.22 (dd, 1H, J= 9.3 Hz, J= 18.0 Hz), 5.01 (ddd, 1H, J= 4.2 Hz, J= 9.3 Hz, J= 10.3 Hz), 5.46 (d, 1H, J= 4.2 Hz), 6.65 (t, 2H, J= 7.2 MHz), 7.5 (m, 4H), 7.29 (m, 4H), 7.48 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 11.24 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (CDCl₃ + TFA-d₁, 25 °C, 75.4 MHz)**: 21.67 (CH₃), 34.02 (CH₂), 64.96 (CH), 71.59 (CH), 122.79 (CH), 125.90 (C), 127.44 (CH), 128.02 (CH), 128.50 (CH), 128.60 (CH), 129.03 (CH), 129.30 (CH), 129.81 (C), 129.90 (C), 132.60 (CH), 135.49 (CH), 143.59 (C), 155.59 (C), 158.04 (C), 171.01 (C); **IR (KBr)**: 3467, 2919, 1930, 1623, 1579, 1554, 1503, 1393, 1379, 1343, 1307, 1257, 1228, 1174, 1116, 1069, 1010, 953, 937, 879, 861, 823, 748, 679 cm⁻¹ **HRMS (ESI)** calculado para C₂₃H₂₀Cl₂N₄S (M -Cl)⁺: 419.10192. Encontrado: 419.1076

N'-(3,4-diclorobenciliden)-5-diclorometil-4,5-dihidro-3-(naftalen-2-il)pirazol-1-carbotiohidrazida (15f)

C₂₂H₁₆Cl₄N₄S (510.27). **¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 300 MHz)**: 3.76 (dd, 1H, J= 9.8 Hz, J= 18.8 Hz), 3.80 (dd, 1H, J= 10.8 Hz, J= 18.8 Hz), 5.60 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.95 (m, 5H), 8.62 (m, 1H), 8.10 (d, 1H, J= 12.5 Hz), 10.52 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 75.4 MHz)**: 35.31 (CH₂), 67.37 (CH), 72.63 (CH), 123.93 (CH), 127.61 (CH), 128.05 (C), 128.22 (CH), 128.95 (CH), 129.57 (CH), 129.83 (CH), 130.15 (CH), 131.77 (C), 133.89 (C), 134.18 (C), 134.52 (C), 135.40 (C), 135.64 (CH), 145.90 (CH), 157.57 (C), 173.56 (C); **IR (KBr)**: 3289, 1971, 1620, 1571, 1516, 1473, 1415, 1330, 1315, 1266, 1219, 1169, 1127, 1029, 923, 915, 856, 816, 746, 693, 609 cm⁻¹
¹HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₇Cl₄N₄S (M+H)⁺: 508.9923. Encontrado: 508.9912

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)-3-(4-metoxifenil)pirazol-1-carbotiohidrazida (15g)

C₂₀H₂₀Cl₂N₄OS (435.37). ¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz): 2.38 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H, J= 11.2 Hz, J= 17.6 Hz), 3.62 (dd, 1H, J= 6.4 Hz, J= 17.6 Hz), 3.84 (s, 3H), 5.10 (m, 1H), 5.70 (d, 1H, J= 3.6 Hz), 6.92 (d, 2H, J= 8.6 Hz), 7.19 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 7.64 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 7.74 (d, 2H, J= 8.6 Hz), 8.51 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz): 22.43 (CH₃), 35.78 (CH₂), 56.26 (CH₃), 67.16 (CH), 69.52 (CH), 114.94 (CH), 124.44 (C), 128.83 (CH), 129.43 (CH), 130.18 (CH), 132.82 (C), 141.51 (C), 157.74 (CH), 158.52 (C), 161.58 (C), 162.37 (C); IR (KBr): 3468, 2932, 2042, 1892, 1625, 1607, 1579, 1555, 1515, 1416, 1380, 1306, 1258, 1173, 1113, 1033, 1024, 947, 830, 746, 681 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₂₀Cl₂N₄OS (M+H-Cl)⁺: 339.1041. Encontrado: 339.1032

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)pirazol-1-carbotiohidrazida (15h)

C₁₉H₁₇BrCl₂N₄S (484.24). ¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz): 2.37 (s, 3H), 3.55 (dd, 1H, J= 10.2 Hz, J= 18.6 Hz), 3.64 (dd, 1H, J= 5.7 Hz, J= 18.6 Hz), 5.54 (ddd, 1H, J= 2.7 Hz, J= 5.7 Hz, J= 10.2 Hz), 7.18 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 10.33 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz): 22.59 (CH₃), 35.11 (CH₂), 67.34 (CH), 72.76 (CH), 126.98 (C), 128.79 (CH), 129.47 (CH), 129.69 (C), 130.46 (CH), 131.56 (C), 133.23 (CH), 142.04 (C), 149.32 (CH), 156.02 (C), 173.46 (C); IR (KBr): 3303, 1907, 1603, 1590, 1520, 1505, 1414, 1392, 1342, 1317, 1307, 1253, 1157, 1071, 1009, 897, 871, 819, 758, 720, 679 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₈BrCl₂N₄S (M+H)⁺: 482.9807. Encontrado: 482.9821

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-N'-(3-nitrobenciliden)pirazol-1-carbotiohidrazida (15i)

C₁₈H₁₄BrCl₂N₅O₂S (515.21). ¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 300 MHz): 3.56 (dd, 1H, J= 4.2 Hz, J= 18.6 Hz), 3.83 (dd, 1H, J= 11.1 Hz, J= 18.6 Hz), 5.52 (m, 1H), 7.27 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.75 (d, 3H, J= 8.4 Hz), 7.97 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 8.15 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 8.26 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 8.50 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 12.05 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 75.4 MHz): 35.11 (CH₂), 68.13 (CH), 73.86 (CH), 122.29 (CH),

125.74 (CH), 126.33 (C), 130.55 (C), 130.90 (CH), 131.99 (CH), 133.30 (CH), 134.87 (CH), 137.56 (C), 147.83 (CH), 149.68 (C), 157.08 (C), 174.42 (C); **IR (KBr):** 3287, 1916, 1590, 1530, 1514, 1478, 1415, 1351, 1335, 1320, 1265, 1256, 1168, 1151, 1073, 1008, 895, 828, 817, 764, 735, 670, 611 cm⁻¹ **HRMS (ESI)** calculado para C₁₈H₁₅BrCl₂N₅O₂S (M+H)⁺: 513.9501. Encontrado: 513.9514

5-Diclorometil-3-(4-fenilfenil)-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)pirazol-1-carbotiohidrazida (15j)

C₂₅H₂₂Cl₂N₄S (481.44). **¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz):** 2.38 (s, 3H), 3.48 (dd, 1H, J= 10.2 Hz, J= 17.7 Hz), 3.63 (dd, 1H, J= 9.9 Hz, J= 18.0 Hz), 5.52 (m, 1H), 6.04 (d, 1H, J= 3 Hz), 7.18 (m, 2H), 7.51 (m, 7H), 7.66 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 7.78 (d, 2H, J= 7.5 Hz), 8.47 (s, 1H), 11.75 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz):** 22.69 (CH₃), 34.93 (CH₂), 65.99 (CH), 72.61 (CH), 128.07 (CH), 128.35 (C), 128.63 (CH), 129.37 (CH), 129.52 (CH), 129.92 (C), 130.04 (CH), 130.72 (CH), 140.16 (C), 144.19 (C), 146.77 (C), 156.58 (CH), 158.91 (C), 170.98 (C); **IR (KBr):** 3278, 2919, 1621, 1579, 1553, 1528, 1507, 1487, 1414, 1354, 1320, 1308, 1252, 1174, 1135, 903, 841, 817, 760, 690, 611 cm⁻¹ **HRMS (ESI)** calculado para C₂₅H₂₂ClN₄S (M -Cl)⁺: 445.1248. Encontrado: 445.1227

3-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)pirazol-1-carbotiohidrazida (15k)

C₁₉H₁₇Cl₃N₄S (439.78). **¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz):** 2.38 (s, 3H), 3.27 (dd, 1H, J= 11.4 Hz, J= 17.7 Hz), 3.61 (dd, 1H, J= 6.3 Hz, J= 17.7 Hz), 5.12 (ddd, 1H, J= 4.2 Hz, J= 6.3 Hz, J= 11.4 Hz), 5.70 (d, 1H, J= 4.2 Hz), 7.20 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.37 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.65 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.72 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 8.51 (s, 1H); **¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz):** 22.59 (CH₃), 35.80 (CH₂), 67.25 (CH), 69.68 (CH), 129.04 (CH), 129.10 (CH), 129.93 (CH), 130.35 (CH), 130.40 (C), 132.72 (C), 137.49 (C), 141.89 (C), 157.53 (C), 158.54 (CH), 161.83 (C); **IR (KBr):** 3447, 2986, 1620, 1596, 1575, 1550, 1494, 1405, 1376, 1303, 1245, 1125, 1091, 1011, 951, 898, 860, 826, 817, 773, 731, 671 cm⁻¹ **HRMS (ESI)** calculado para C₁₉H₁₇Cl₂N₄S (M-Cl)⁺: 403.0545. Encontrado: 403.0531

3-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidro-N'-(3-nitrobenciliden)pirazol-1-carbotiohidrazida (15l)

$C_{18}H_{14}Cl_3N_5O_2S$ (470.76). 1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 300 MHz): 3.56 (dd, 1H, J= 4.5 Hz, J= 18.6 Hz), 3.83 (dd, 1H, J= 11.1 Hz, J= 18.6 Hz), 5.53 (ddd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 4.5 Hz, J= 11.1 Hz), 7.28 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 7.58 (d, 2H, J= 9.0 Hz), 7.75 (t, 1H, J= 9.0 Hz), 8.04 (d, 2H, J= 9.0 Hz), 8.11 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 8.25 (dd, 1H, J= 1.5 Hz, J= 8.1 Hz), 8.49 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 12.04 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 75.4 MHz): 35.16 (CH₂), 68.13 (CH), 73.86 (CH), 122.28 (CH), 125.73 (CH), 130.21 (C), 130.38 (CH), 130.73 (CH), 131.98 (CH), 134.86 (CH), 137.40 (C), 137.56 (C), 147.80 (CH), 149.70 (C), 156.96 (C), 174.41 (C); IR (KBr): 3287, 1917, 1597, 1531, 1514, 1497, 1416, 1351, 1335, 1320, 1265, 1167, 1151, 1093, 1011, 895, 872, 843, 834, 817, 765, 735, 684, 670 cm⁻¹ HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{15}Cl_3N_5O_2S$ (M+H)⁺: 470.0007. Encontrado: 470.0019

N'-(3,4-Diclorobenciliden)-3-(4-clorofenil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (15m)

$C_{18}H_{13}Cl_5N_4S$ (494.65). 1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 600 MHz): 3.56 (dd, 1H, J= 4.1 Hz, J= 19.0 Hz), 3.82 (dd, 1H, J= 11.2 Hz, J= 19.0 Hz), 5.52 (ddd, 1H, J= 2.3 Hz, J= 4.1 Hz, J= 11.2 Hz), 7.27 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 7.60 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.69 (dd, 2H, J= 1.6 Hz, J= 8.4 MHz), 7.74 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.90 (d, 1H, J= 1.6 Hz), 8.05 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 8.55 (s, 1H), 12.00 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 150 MHz): 35.24 (CH₂), 67.38 (CH), 72.49 (CH), 127.62 (CH), 129.05 (C), 129.34 (CH), 130.12 (CH), 130.34 (CH), 131.79 (CH), 134.18 (C), 134.44 (C), 135.46 (C), 138.80 (C), 146.05 (CH), 156.44 (C), 173.61 (C); IR (KBr): 3294, 2987, 2925, 1734, 1596, 1515, 1496, 1474, 1420, 1398, 1366, 1334, 1320, 1263, 1254, 1220, 1162, 1131, 1091, 1028, 1012, 938, 913, 872, 816, 826, 767, 757, 686 cm⁻¹ HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{14}Cl_5N_4S$ (M+H)⁺: 492.9376. Encontrado: 492.9387

5-Diclorometil-4,5-dihidro-N'-(4-metilbenciliden)-3-p-tolilpirazol-1-carbotiohidrazida (15n)

$C_{20}H_{20}Cl_2N_4S$ (419.37). 1H -RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz): 2.37 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.55 (dd, 1H, J= 10.8 Hz, J= 18.6 Hz), 3.64 (dd, 1H, J= 4.5 Hz, J= 18.6 Hz), 5.51 (m, 1H), 7.23 (d, 1H, J= 2.1 Hz), 7.20 (d, 2H, J= 6.0 Hz), 7.27 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 7.68

(m, 4H), 8.09 (s, 1H), 10.37 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 75.4 MHz): 22.57 (CH_3), 22.63 (CH_3), 35.27 (CH_2), 67.14 (CH), 72.86 (CH), 127.96 (C), 128.12 (CH), 128.80 (CH), 130.43 (CH), 130.69 (CH), 131.70 (C), 141.87 (C), 143.09 (C), 149.06 (CH), 157.19 (C), 173.44 (C); IR (KBr): 3293, 2965, 2920, 1902, 1655, 1603, 1523, 1503, 1423, 1403, 1342, 1319, 1305, 1266, 1255, 1161, 1145, 954, 930, 901, 872, 815, 751, 706, 687 cm^{-1} HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 419.0858. Encontrado: 419.0855

5-Diclorometil-3-((4-fenilfenil)-N'-((4-fenil)benciliden)-4,5-dihidropirazol-1-carbotiohidrazida (15o)

$\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ (543.51). ^1H -RMN δ ($\text{DMSO}-d_6$, 25 °C, 600 MHz): 3.52 (m, 2H), 5.29 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 6.35 (d, 1H, J= 3.8 Hz), 7.40 (s, 2H), 7.49 (m, 4H), 4.72 (t, 4H, J= 6.0 Hz), 7.78 (q, 4H, J= 8.3 Hz), 7.86 (dd, 4H, J= 8.3 Hz, J= 16.4 Hz), 8.54 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ ($\text{DMSO}-d_6$, 25 °C, 150 MHz): 36.08 (CH_2), 69.76 (CH), 70.34 (CH), 128.16 (CH), 128.49 (CH), 128.70 (CH), 129.33 (C), 129.41 (CH), 129.67 (CH), 130.44 (CH), 130.47 (CH), 131.51 (C), 134.94 (C), 140.73 (C), 140.91 (C), 143.48 (C), 143.54 (C), 157.31 (CH), 159.55 (C), 162.69 (C); IR (ATR): 3228, 1435, 1614, 1566, 1411, 1283, 1145, 1070, 781, 763, 691 cm^{-1} HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{S}$ ($\text{M}-\text{Cl}$) $^+$: 507.1405. Encontrado: 507.1391

4,5-Dihidro-N-(4-metilbencilidenamino)-2-(4-metilfenil)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16a)

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ (330.38). ^1H -RMN δ (CDCl_3 + TFA- d_1 , 25 °C, 400 MHz): 3.07 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 5.72 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J= 5.9 Hz), 8.04 (d, 2H, J= 5.9 Hz), 8.32 (d, 2H, J= 5.7 Hz), 8.36 (d, 2H, J= 5.7 Hz), 8.68 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ (CDCl_3 + TFA- d_1 , 100.8 MHz): 21.78 (CH_3), 21.91 (CH_3), 44.89 (CH_2), 102.00 (CH), 125.53 (C), 127.68 (CH), 128.79 (CH), 129.82 (C), 130.63 (CH), 131.06 (C), 142.55 (C), 143.65 (C), 144.05 (C), 147.42 (C), 149.92 (CH), 160.71 (C); IR (KBr): 3442, 1790, 1647, 1561, 1439, 1326, 1296, 1210, 941, 815, 782, 725, 689 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculado para: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 331.1553. Encontrado: 331.1550.

4,5-Dihidro-2-(4-metilfenil)-N-(3-nitrobencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16b)

C₁₉H₁₅N₅O₃ (361.35). ¹H-RMN δ (CDCl₃ + TFA-*d*₁, 25 °C, 400 MHz): 2.39 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.63 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 8.28 (s, 1H), 8.50 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (CDCl₃ + TFA-*d*₁, 100.8 MHz): 21.29 (CH₃), 44.38 (CH₂), 101.08 (CH), 122.91 (CH), 125.69 (CH), 126.78 (C), 130.08 (CH), 130.28 (CH), 133.02 (CH), 134.60 (C), 140.30 (C), 141.527 (C), 144.16 (CH), 148.52 (C); IR (ATR): 2923, 1762, 1533, 1440, 1336, 1328, 1276, 1208, 942, 803, 725, 733, 675 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₆N₅O₃ (M+H)⁺: 362.1248; Encontrado: 362.1256.

4,5-Dihidro-2-(4-metilfenil)-N-(5-metiltiofen-2-il-metilenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16c)

C₁₈H₁₆N₄OS (336.41). ¹H-RMN δ (CDCl₃ + TFA-*d*₁, 300 MHz): 2.38 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.73 (d, 1H, J= 3.0 Hz), 7.19 (d, 1H, J= 3.0 Hz), 7.26 (s, 2H), 7.64 (d, 2H, J= 7.5 Hz), 8.16 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (CDCl₃ + TFA-*d*₁, 75.4 MHz): 16.42 (CH₃), 22.11 (CH₃), 45.23 (CH₂), 101.39 (CH), 127.27 (C), 127.49 (CH), 127.71 (CH), 130.78 (CH), 134.09 (C), 134.95 (C), 135.44 (C), 141.05 (C), 141.89 (CH), 143.78 (CH), 147.50 (C), 147.91 (C); IR (KBr): 1759, 1561, 1436, 1390, 1436, 1390, 1323, 1226, 1212, 941, 927, 803, 721, 683 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₇N₄OS (M+H)⁺: 337.1118; Encontrado: 337.1113.

4,5-Dihidro-N-(4-metilbencilidenamino)-2-(4-metoxifenil)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16d)

C₂₀H₁₈N₄O₂ (346.35). ¹H-RMN δ (CDCl₃ + TFA-*d*₁, 25 °C, 300 MHz): 2.32 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.95 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.17 (d, 2H, J= 7.3 Hz), 7.55 (d, 2H, J= 7.3 Hz), 7.68 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.93 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (CDCl₃ + TFA-*d*₁, 25 °C, 75.4 MHz): 21.97 (CH₃), 45.03 (CH₂), 56.45 (CH₃), 101.88 (CH), 116.11 (CH), 128.86 (CH), 129.94 (CH), 130.73 (CH), 131.06 (C), 132.23 (C), 133.34 (C), 142.87 (C), 144.13 (C), 147.37 (C), 149.93 (CH), 160.19 (C); IR (KBr): 2919, 1760, 1614, 1530, 1447, 1433, 1250, 1092, 942, 813, 727, 692 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₁₈N₄O₂ (M+H)⁺: 347.1503; Encontrado: 347.1506.

4,5-Dihidro-2-(4-metoxifenil)-N-(3-nitrobencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16e)

C₁₉H₁₅N₅O₄ (377.35). ¹H-RMN δ (CDCl₃ + TFA-*d*₁, 25 °C, 300 MHz): 3.87 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.98 (d, 2H, J= 4.2 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.67 (d, 2H, J= 4.2 Hz), 8.08 (m, 2H), 8.24 (d, 1H, J= 7.0 Hz), 8.54 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (CDCl₃ + TFA-*d*₁, 25 °C, 75.4 MHz): 45.48 (CH₂), 56.47 (CH₃), 102.23 (CH), 116.10 (CH), 121.75 (C), 123.61 (CH), 126.72 (CH), 129.72 (CH), 131.21 (CH), 134.59 (CH), 135.24 (C), 142.68 (C), 145.95 (CH), 147.49 (C), 149.19 (C), 160.93 (C); IR (KBr): 3082, 1765, 1613, 1528, 1461, 1448, 1354, 1318, 1173, 1170, 1113, 1026, 970, 941, 833, 802, 726, 663 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₆N₅O₄ (M+H)⁺: 378.1197; Encontrado: 378.1201.

N-(3,4-diclorobencilidenamino)-4,5-dihidro-2-(4-metoxifenil)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16f)

C₁₉H₁₄Cl₂N₄O₂ (401.25). ¹H-RMN δ (CDCl₃ + TFA-*d*₁, 25 °C, 300 MHz): 3.89 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.02 (d, 2H, J= 6.2 Hz), 7.47 (q, 2H, J= 8.3 Hz), 7.68 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.88 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (CDCl₃ + TFA-*d*₁, 25 °C, 75.4 MHz): 44.57 (CH₂), 56.42 (CH₃), 101.83 (CH), 115.96 (CH), 122.15 (CH), 127.63 (CH), 129.45 (CH), 129.99 (CH), 131.92 (CH), 132.99 (C), 134.59 (C), 136.87 (C), 142.19 (C), 146.09 (CH), 147.75 (C), 160.96 (C); IR (KBr): 3316, 1687, 1606, 1507, 1426, 1352, 1248, 1141, 1036, 941, 844, 783, 737, 676 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₅Cl₂N₄O₂ (M+H)⁺: 401.0567; Encontrado: 401.0570.

4,5-Dihidro-2-fenil-N-(4-metilbencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16g)

C₁₉H₁₆N₄O (316.33). ¹H-RMN δ (CDCl₃ + TFA-*d*₁, 25 °C, 600 MHz): 2.20 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.08 (d, 2H, J= 7.7 Hz), 7.37 (m, 3H), 7.46 (d, 2H, J= 7.7 Hz), 7.64 (d, 2H, J= 7.0 Hz), 7.75 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (CDCl₃ + TFA-*d*₁, 25 °C, 150 MHz): 22.31 (CH₃), 44.40 (CH₂), 101.80 (CH), 127.62 (CH), 128.67 (CH), 130.24 (CH), 130.35 (C), 130.40 (C), 130.69 (CH), 131.64 (CH), 141.32 (C), 143.36 (C), 148.28 (CH), 148.41 (C), 161.29 (C); IR (KBr): 2919, 1922, 1763, 1572, 1454, 1438, 1339, 1216, 1074, 942, 813, 768, 728, 689 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₁₉H₁₇N₄O (M+H)⁺: 317.1397; Encontrado: 317.1396.

4,5-Dihidro-2-fenil-N-(3-nitrobencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16h)

$C_{18}H_{13}N_5O_3$ (347.32). 1H -RMN δ ($CDCl_3$ + TFA- d_1 , 400 MHz): 5.11 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 7.66 (t, 1H, J= 7.6 Hz), 7.74 (d, 2H, J= 5.2 Hz), 8.12 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 8.28 (d, 1H, J= 7.6 Hz), 8.53 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$ + TFA- d_1 , 100.8 MHz): 44.88 (CH₂), 102.26 (CH), 123.51 (CH), 126.55 (CH), 127.58 (CH), 129.38 (C), 130.17 (CH), 131.05 (CH), 132.05 (CH), 134.26 (CH), 135.18 (C), 141.83 (C), 145.28 (CH), 148.05 (C), 149.05 (C); IR (KBr): 2965, 1777, 1532, 1441, 1339, 1277, 1209, 1075, 943, 769, 725, 673 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{14}N_5O_3$ (M+H)⁺: 348.1091; Encontrado: 348.1088.

4,5-Dihidro-2-fenil-N-(3,4-diclorobencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16i)

$C_{18}H_{12}Cl_2N_4O$ (371.22); 1H -RMN δ ($CDCl_3$ + TFA- d_1 , 25 °C, 300 MHz): 5.01 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.48 (m, 5H), 7.75 (m, 3H), 7.89 (s, 1H); ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$ + TFA- d_1 , 25 °C, 75.4 MHz): 44.77 (CH₂), 102.29 (CH), 127.53 (CH), 127.69 (CH), 129.44 (C), 130.15 (C), 130.25 (CH), 131.95 (CH), 132.16 (CH), 133.07 (C), 134.64 (C), 136.98 (C), 141.95 (C), 146.06 (CH), 148.16 (C); IR (KBr): 3054, 1912, 1765, 1569, 1443, 1402, 1390, 1335, 1229, 1208, 1122, 1029, 932, 775, 751, 624 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculado para $C_{18}H_{13}Cl_2N_4O$ (M+H)⁺: 371.0461; Encontrado: 371.0457.

2-(3-Bromofenil)-4,5-dihidro-N-(4-fenilbencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16j)

$C_{24}H_{17}BrN_4O$ (457.32).; 1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 400 MHz): 4.93 (m, 2H), 6.74 (t, 1H, J= 9.6 Hz), 7.37 (m, 4H), 7.63 (m, 6H), 7.79 (m, 3H), 7.97 (t, 1H, J= 9.6 Hz); ^{13}C -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 100.8 MHz): 44.41 (CH₂), 101.96 (CH), 124.05 (C), 125.95 (CH), 127.68 (CH), 128.25 (CH), 128.97 (C), 129.10 (CH), 129.66 (CH), 130.58 (CH), 131.47 (CH), 132.03 (C), 134.46 (CH), 140.23 (C), 141.50 (C), 145.52 (C), 148.51 (CH), 160.10 (C); IR (ATR): 3323, 1761, 1427, 1312, 1240, 1216, 950, 787, 763, 726 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{18}BrN_4O$ (M+H)⁺: 457.0659; Encontrado: 457.0669.

2-(3-Bromofenil)-4,5-dihidro-N-(bencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16k)

C₁₈H₁₃BrN₄O (381.23).; ¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz): 5.08 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.61 (ddd, 1H, J= 1.2 Hz, J= 2.1 Hz, J= 8.0 Hz), 7.78 (dd, 2H, J= 1.6 Hz, J= 8.1 Hz), 7.97 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 8.13 (m, 2H); ¹³C-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz): 44.80 (CH₂), 100.81 (CH), 123.67 (C), 126.29 (CH), 128.50 (CH), 129.77 (CH), 130.30 (CH), 131.61 (CH), 132.51 (CH), 133.12 (CH), 135.25 (C), 135.66 (C), 142.65 (C), 145.81 (CH), 147.11 (C), 157.60 (C); IR (ATR): 1761, 1588, 1560, 1427, 1312, 1209, 1070, 950, 781 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₄BrN₄O (M+H)⁺: 381.0346; Encontrado: 381.0339.

2-(2-Naftil)-4,5-dihidro-N-(bencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16l)

C₂₂H₁₆N₄O (352.39); ¹H-RMN δ (CDCl₃ + TFA-d₁, 25 °C, 400 MHz): 4.69 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.65 (d, 2H, J= 6 Hz), 7.75 (t, 3H, J= 7.3 Hz), 7.84 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 7.88 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 8.17 (m, 1H); ¹³C-RMN δ (CDCl₃ + TFA-d₁, 25 °C, 100.8 MHz): 44.22 (CH₂), 102.02 (CH), 123.66 (CH), 126.45 (C), 127.83 (CH), 128.14 (CH), 128.58 (CH), 128.74 (CH), 129.28 (CH), 129.78 (CH), 130.16 (CH), 132.58 (CH), 132.72 (C), 133.74 (C), 135.07 (C), 141.75 (C), 148.44 (CH), 160.80 (C); IR (ATR): 1760, 1432, 1350, 1294, 1211, 949, 802, 750, 691 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₇N₄O (M+H)⁺: 353.1397; Encontrado: 353.1406.

2-(2-Naftil)-4,5-dihidro-N-(4-fenilbencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16m)

C₂₈H₂₀N₄O (428.49); ¹H-RMN δ (CDCl₃ + TFA-d₁, 25 °C, 600 MHz): 5.01 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.83 (m, 4H), 7.93 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.26 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (CDCl₃ + TFA-d₁, 25 °C, 150 MHz): 44.50 (CH₂), 101.97 (CH), 123.59 (CH), 126.63 (C), 127.40 (CH), 127.55 (CH), 127.62 (CH), 127.78 (C), 127.97 (CH), 128.14 (CH), 128.19 (CH), 128.51 (CH), 128.79 (CH), 128.95 (CH), 129.29 (CH), 129.74 (CH), 129.87 (C), 131.34 (C), 132.10 (CH), 133.49 (C), 134.71 (C), 140.08 (C), 141.17 (C), 145.02 (C), 157.35 (C); IR (ATR): 1760, 1432, 1349, 1297, 1219, 961, 835, 808, 751, 688 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₂₁N₄O (M+H)⁺: 429.1710; Encontrado: 429.1716.

2-(2-Naftil)-4,5-dihidro-N-(3,4-diclorobencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16n)

C₂₂H₁₄Cl₂N₄O (421.28); ¹H-RMN δ (CDCl₃ + TFA-d₁, 25 °C, 400 MHz): 4.96 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.66 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.87 (m, 2H), 8.21 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz): 45.47 (CH₂), 102.45 (CH), 124.15 (CH), 127.47 (CH), 127.99 (CH), 128.49 (CH), 128.65 (CH), 129.43 (CH), 130.16 (CH), 130.26 (CH), 131.88 (CH), 132.46 (C), 133.19 (C), 133.95 (CH), 134.45 (CH), 134.88 (C), 135.05 (C), 136.58 (C), 141.21 (C), 145.46 (C), 158.25 (C); IR (ATR): 1756, 1432, 1348, 1293, 1204, 792, 752, 722, 680 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₅Cl₂N₄O (M+H)⁺: 421.0617; Encontrado: 421.0626.

2-(4-Bromofenil)-4,5-dihidro-N-(bencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16o)

C₁₈H₁₃BrN₄O (381.23); ¹H-RMN δ (CDCl₃ + TFA-d₁, 25 °C, 200 MHz): 4.91 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (s, 3H), 7.67 (m, 2H), 7.89 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 50.4 MHz): 43.44 (CH₂), 100.87 (CH), 125.17 (C), 127.71 (CH), 128.02 (CH), 128.36 (CH), 128.95 (CH), 131.66 (C), 131.97 (C), 132.48 (CH), 140.48 (C), 147.34 (CH), 147.64 (C), 159.54 (C); IR (ATR): 1761, 1422, 1313, 1211, 940, 806, 754, 694 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₄BrN₄O (M+H)⁺: 381.0346; Encontrado: 381.0349.

2-(4-Bromofenil)-4,5-dihidro-N-(4-fenilbencilidenamino)-6H-imidazo[1,5-b]pirazol-6-ona (16p)

C₂₄H₁₇BrN₄O (457.32); ¹H-RMN δ (CDCl₃ + TFA-d₁, 25 °C, 400 MHz): 4.97 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J= 7.7 Hz), 7.45 (t, 2H, J= 7.7 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.60 (s, 4H), 7.65 (d, 3H, J= 7.7 Hz), 7.80 (d, 2H, J= 7.7 Hz), 8.01 (s, 1H); ¹³C-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.5 MHz): 44.56 (CH₂), 101.89 (CH), 126.19 (C), 127.92 (CH), 128.50 (CH), 129.07 (CH), 129.22 (CH), 129.86 (CH), 131.81 (C), 132.64 (C), 133.47 (CH), 140.54 (C), 141.48 (CH), 145.53 (C), 148.22 (C), 148.63 (C), 160.63 (C); IR (ATR): 1755, 1433, 1317, 1215, 943, 798, 758, 685 cm⁻¹. HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₁₈BrN₄O (M+H)⁺: 457.0659; Encontrado: 457.0665.

3.6. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Kurzer, F.; Wilkinson, M. *Chem. Rev.* **1970**, *70*, 111.
- (2) Narang, R.; Narasimhan, B.; Sharma, S. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 569.
- (3) Hassan, A. A.; Shawky, A. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 745.
- (4) Kesting, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1924**, *57B*, 1321.
- (5) Borshe, W.; Muller, W.; Bodenstein, C. A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *475*, 120.
- (6) Lieser, T.; Nischk, G. *Chemische Berichte* **1949**, *82*, 527.
- (7) Stolle, R.; Hofmann, K. *Ber. Dtsch. chem. Ges.* **1904**, *37*, 4523.
- (8) Argyle, C. S.; Whiffen & Sons Ltd. US3258485, 1966; Ref. Chem. Abstr. 65:38175.
- (9) Corwin, A. H.; Reinheimer, J. D. *J. Am. Chem. Soc* **1951**, *73*, 1184.
- (10) Feher, F.; Linke, K. H. *J. Prakt. Chem.* **1966**, *32*, 190.
- (11) Savini, L.; Chiasserini, L.; Travagli, V.; Pellerano, C.; Novellino, E.; Cosentino, S.; Pisano, M. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 113.
- (12) Bonacorso, H. G.; Cavinatto, S.; Campos, P. T.; Porte, L. M. F.; Navarini, J.; Paim, G. R.; Martins, M. A. P.; Zanatta, N.; Stuker, C. Z. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 303.
- (13) Pedler, A. E.; Pollard, F. H. *Inorganic Syntheses (McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, N.Y.)* **1957**, *5*, 87.
- (14) Kim, Y. H.; Kim, K.; Shim, S. B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4749.
- (15) Baddar, F. G.; Al-Hajjar, F. H.; El-Rayyes, N. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 257.
- (16) Hassan, A. A.; Ibrahim, Y. R.; Shawky, A. M. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **2008**, *63*, 998.
- (17) Hassan, A. A.; Ibrahim, Y. R.; Shawky, A. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 616.
- (18) Hoggarth, E. *J. Chem. Soc.* **1949**, 1918.
- (19) Kishor, R.; Kaushik, P.; Shivani, P.; Ronak, P.; Snehal, P. *J. Pharm. Res.* **2012**, *1*.
- (20) Kap-Sun, Y.; Michelle E., F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3429.
- (21) Kitaev, Y. P.; Buzykin, B. I. *Uspekhi Khimii* **1972**, *41*, 995.
- (22) Buckingham, J. *Quart. Rev.* **1969**, *23*, 37.

- (23) Ebnother, A.; Jucker, E.; Rissi, E.; Steiner, R.; Suess, R.; Vogel, A. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2013.
- (24) Kost, A. N.; Sagitullin, R. S. *Uspekhi Khimii* **1964**, *33*, 361.
- (25) Irving, H. M.; Bell, C. F. *J. Chem. Soc* **1953**, 3538.
- (26) Bataille, P.; Paterne, M.; Brown, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1165.
- (27) Popiolek, L. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 287.
- (28) Abdel-Aziz, M.; Abdel-Rahman, H. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3384.
- (29) Silva, A. G.; Zapata-Sudo, G.; Kummerle, A. E.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Sudo, R. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3431.
- (30) Brito, F. C. F.; Kummerle, A. E.; Lugnier, C.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; Miranda, A. L. P. *Eur. J. Pharmacol.* **2010**, *638*, 5.
- (31) Dimmock, J. R.; Vashishtha, S. C.; Stables, J. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 241.
- (32) Duarte, C. D.; Tributino, J. L. M.; Lacerda, D. I.; Martins, M. V.; Alexandre-Moreira, M. S.; Dutra, F.; Bechara, E. J. H.; De-Paula, F. S.; Goulart, M. O. F.; Ferreira, J.; Calixto, J. B.; Nunes, M. P.; Bertho, A. L.; Miranda, A. L. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2421.
- (33) Smirnov, V. A.; Simerzina, L. V. *Khim.-Farm. Zh.* **1997**, *31*, 37.
- (34) Ryckebusch, A.; Fruchart, J. S.; Cattiaux, L.; Rousselot-Paillet, P.; Leroux, V.; Melnyk, O.; Grellier, P.; Mouray, E.; Sergheraert, C.; Melnyk, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4439.

4. SÍNTESIS DE 2-ARIL-4,5,6,7-TETRAHIDROPIRAZOLO[1,5-*a*]PIRAZINAS

4.1. INTRODUCCIÓN.

Las pirazolopirazinas son compuestos heterocíclicos fusionados constituidos por un anillo de pirazol y otro de pirazina. Según la disposición de los anillos se distinguen dos clases de sustancias: pirazolo[3,4-*b*]pirazinas y pirazolo[1,5-*a*]pirazinas. La primera de ellas puede encontrarse en tres formas tautoméricas¹

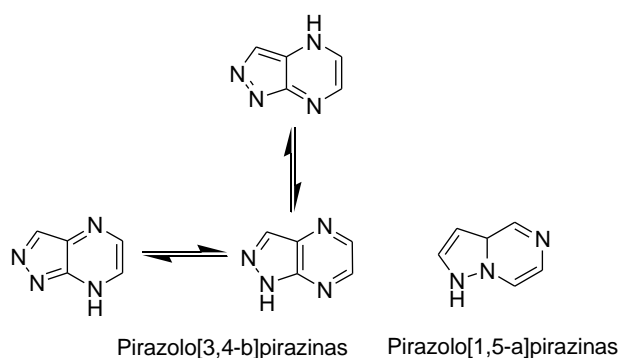


Figura 4.1. Pirazolopirazinas.

4.1.1. Métodos de síntesis de pirazolo[1,5-*a*]pirazinas.

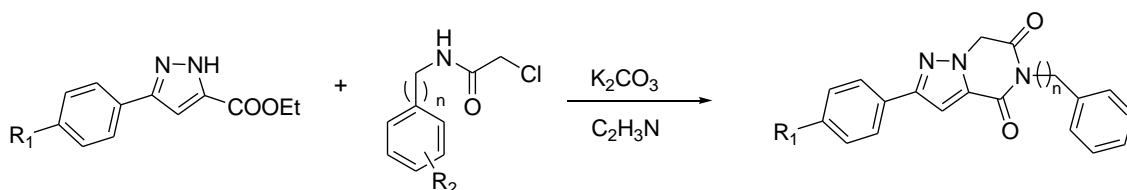
Los principales métodos de síntesis de pirazolo[1,5-*a*]pirazinas pueden dividirse en dos grupos:

- Síntesis a partir del anillo de pirazol.
- Síntesis a partir del anillo de pirazina.

A continuación, se incluyen algunos ejemplos de preparación a través de cada uno de estos métodos.

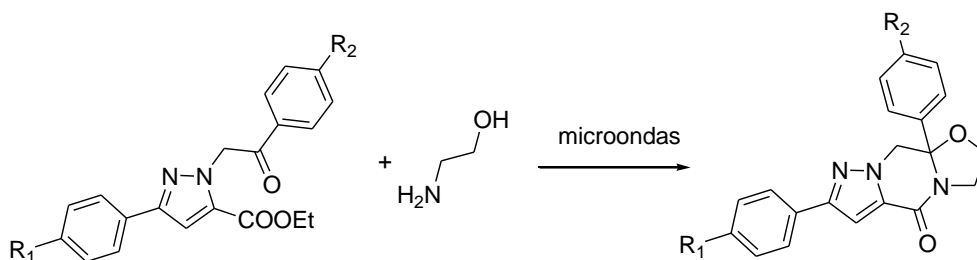
Síntesis de pirazolo[1,5-*a*]pirazinas a partir de un anillo de pirazol.

La reacción de ésteres de ácidos pirazol-5-carboxílicos con *N*-aril-2-cloroacetamidas proporciona derivados de pirazolo[1,5-*a*]pirazina (Esquema 4.1).²



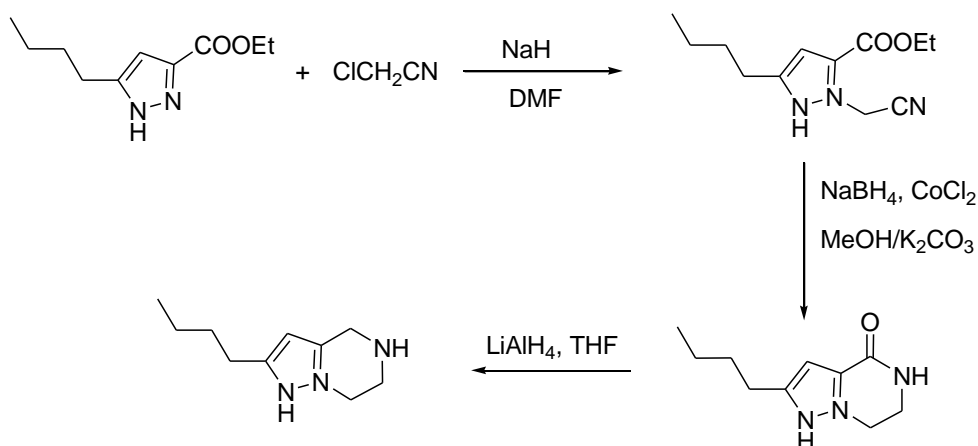
Esquema 4.1. Síntesis a partir de ésteres de ácidos pirazol-5-carboxílicos.

Al tratar 3-aryl-1-(2-aryl-2-oxoetil)-1-*H*-pirazol-5-carboxilatos de etilo con 2-aminoetanol también se consigue la formación de este tipo de compuestos (Esquema 4.2).³



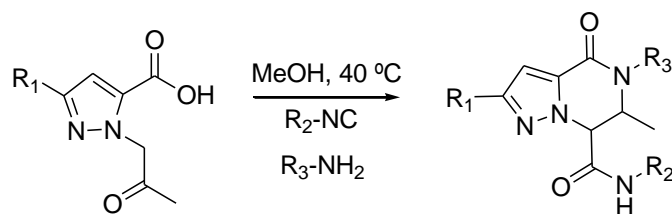
Esquema 4.2. Síntesis de pirazolo[1,5-*a*]pirazinas

Otro modo de preparación partiendo de pirazol-3-carboxilatos de etilo consiste en su alquilación con cloroacetonitrilo seguida de reducción con NaBH₄/CoCl₂ para dar una lactama cuya reducción con LiAlH₄ conduce al producto final⁴ (Esquema 4.3).



Esquema 4.3. Síntesis de 2-butil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina

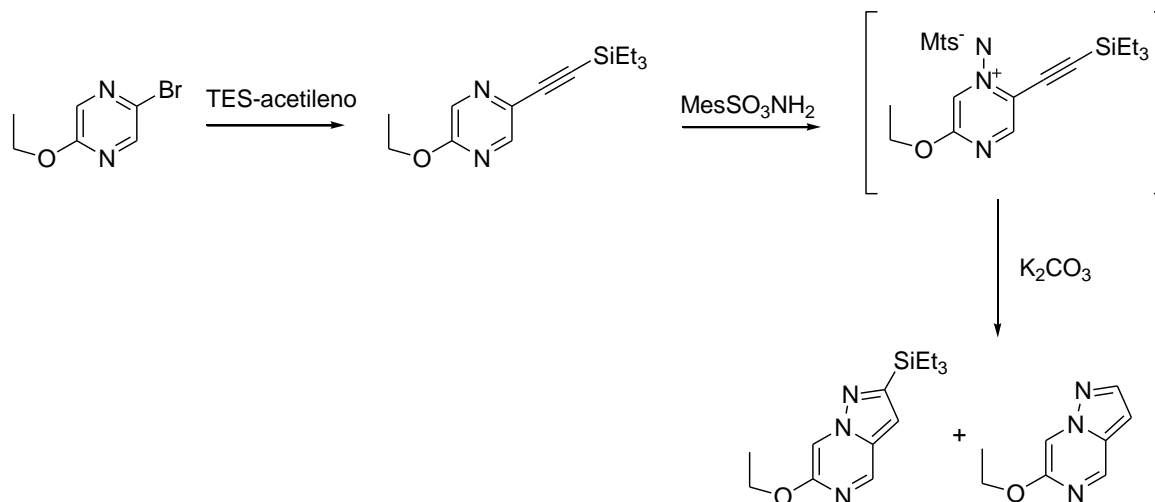
Las reacciones multicomponente de Ugi también son aplicables a la síntesis de pirazolo[1,5-*a*]pirazinas (Esquema 4.4).⁵



Esquema 4.4. Síntesis por condensación de Ugi.

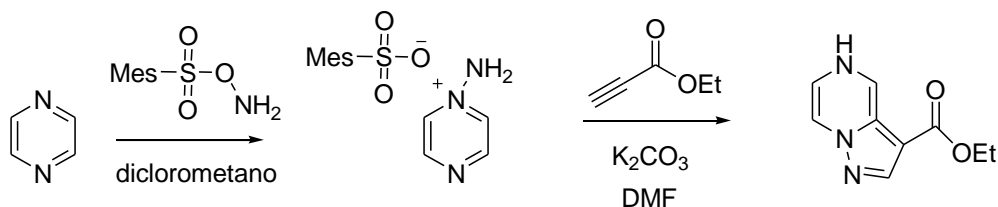
Síntesis de pirazolo[1,5-a]pirazinas a partir de un anillo de pirazina.

Se ha descrito que la reacción de 2-bromo-5-etoxipirazina con trietilsililacetileno conduce a 5-etoxi-2-trietilsilaniletinilpirazina, que finalmente puede emplearse en la síntesis de pirazolo[1,5-a]pirazinas según se indica en el Esquema 4.5.⁶



Esquema 4.5. Síntesis de pirazolo[1,5-a]pirazinas a partir de la 2-bromo-5-etoxipirazina.

La reacción de pirazina con *O*-(mesitilsulfonil)hidroxilamina da la correspondiente sal de aminopirazonio, que al ser tratada con propiolato de etilo proporciona la correspondiente pirazolopirazina (Esquema 4.6).⁷



Esquema 4.6. Síntesis a partir de pirazina.

4.1.2. Actividad biológica.

Es bien conocido que el núcleo pirazina forma parte de un gran número de compuestos con interés farmacológico.⁸⁻¹⁷ Por otro lado, el anillo de pirazol también se encuentra en una gran variedad de compuestos con aplicación en el campo de la medicina, como anticancerígenos,^{18,19} antioxidantes,²⁰ o antiinflamatorios,²¹ entre otros.²² Consecuentemente, las pirazolo[1,5-a]pirazinas desempeñan un importante papel en las propiedades de numerosas sustancias biológicamente activas.

Anticancerígenos.

Ciertas pirazolo[1,5-*a*]pirazinonas son capaces de reducir el crecimiento de células de cáncer de pulmón sobre líneas A549 y H322. (Figura 4.2).²³⁻²⁵

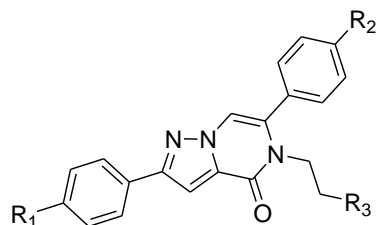


Figura 4.2. Pirazolo[1,5-*a*]pirazinonas con actividad anticancerígena.

Otras sustancias también se han patentado como agentes anticancerígenos (Figura 4.3).²⁶

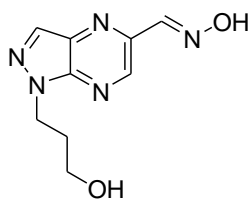


Figura 4.3. Sustancia anticancerígena.

Tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y periférico.

Se ha encontrado una serie de tetrahidropirazolopirazinas con alta actividad inhibitoria *in vitro* para mGluR5 (Figura 4.4).⁴

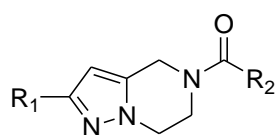


Figura 4.4. Tetrahidropirazolopirazinas de utilidad en el tratamiento de enfermedades del SNC.

Antifúngicos.

Una serie de pirazolo[3,4-*b*]pirazinas denotan actividad antifúngica y antiparasitaria (Figura 4.5).²⁷

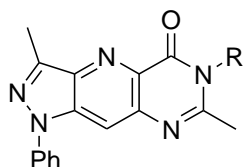


Figura 4.5 Pirazolo[3,4-b]pirazinas con actividad antifúngica.

Anticonvulsivos.

Se han encontrado resultados prometedores en el estudio de la actividad anticonvulsiva de los derivados indicados en la Figura 4.6.²⁸

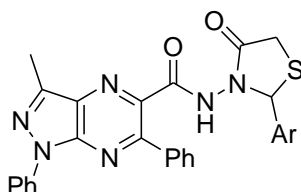


Figura 4.6. Pirazolo[3,4-b]pirazinas con actividad anticonvulsiva.

Antiplaquetarios.

Determinados derivados de pirazolopirazina actúan como inhibidores de la agregación plaquetaria (Figura 4.7).²⁹

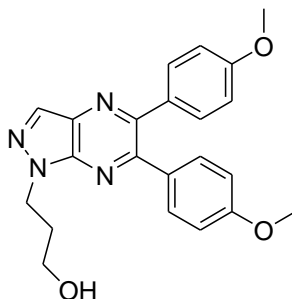


Figura 4.7. Agente contra la agregación plaquetaria.

Anti-receptores de adenosina.

Ciertos derivados de pirazolopirazinas son antagonistas de adenosina, y poseen actividad farmacológica antiepiléptica, analgésica, antidepresiva y vasodilatadora (Figura 4.8).³⁰

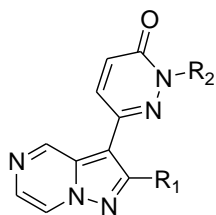
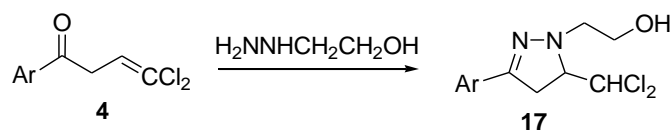


Figura 4.8. Pirazolopirazinas con actividad anti-receptora de adenosina.

4.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Consideraciones generales.

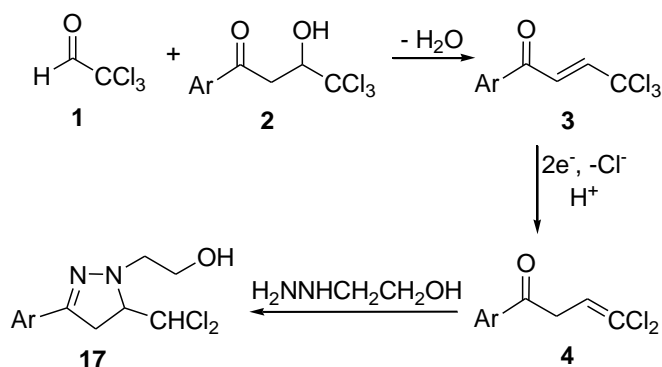
Como se ha indicado anteriormente, nuestro grupo de investigación consiguió la primera síntesis de 3-aryl-5-diclorometil-2-pirazolininas mediante electrogeneración y tratamiento de 2,2-diclorovinilacetofenonas **4** con hidrato de hidracina. Tales resultados nos llevaron a considerar que los compuestos **4** también ofrecían la posibilidad de abordar la síntesis de pirazolopirazinas, una clase de heterociclos nitrogenados de importante repercusión biológica y farmacológica.^{2,15,23,25,31,32} Con este objetivo, primeramente ensayamos las reacciones de las enonas **4** con 2-hidroxiethylhidracina, comprobando que proporcionaban las correspondientes 2-aryl-5-diclorometil-1-(2-hidroxiethyl)-2-pirazolininas **17** con buenos rendimientos (Esquema 4.7). Una vez corroborada la efectividad de esta primera etapa, a continuación se trataba de conseguir una efectiva interconversión de grupos funcionales (hidroxilo por amino) a fin de disponer de un centro nitrogenado (nucleófilo) capaz de atacar al grupo diclorometilo (electrófilo) y cerrar el anillo de pirazina. Para ello, decidimos valernos de la generación y reducción de azidas.³³



Esquema 4.7. Reacción de 2,2-diclorovinilacetofenonas con 2-hidroxiethylhidracina.

SÍNTESIS DE LAS PIRAZOLO[1,5-a]PIRAZINAS.

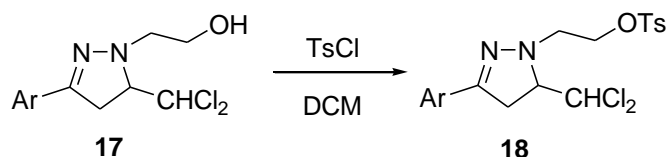
Emulando nuestro primer método de obtención de 3-aryl-5-diclorometil-2-pirazolininas,³⁴ efectuamos la síntesis de las hidroxiethylpirazolininas **17** por medio de reacciones de las enonas **4** con 2-hidroxiethylhidracina (Esquema 4.8, Tabla 4.1). Seguidamente, los compuestos **17** se trataron con cloruro de *p*-toluenosulfonilo, dando lugar a los correspondiente *p*-toluenosulfonatos **18** (Esquema 4.9) con buenos rendimientos (Tabla 4.2).



Esquema 4.8. Síntesis de las hidroxietilpirazolinas 17.

Clave	Ar	Rdto. (%)
17a	C ₆ H ₅	76
17b	4-F-C ₆ H ₄	70
17c	4-Cl-C ₆ H ₄	94
17d	4-Br-C ₆ H ₄	96
17e	4-MeO-C ₆ H ₄	87
17f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	79
17g	4-Me-C ₆ H ₄	87
17h	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	86

Tabla 4.1. Compuestos 17 preparados y rendimientos obtenidos.

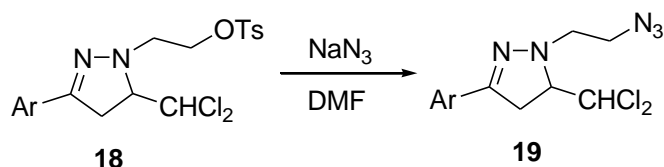


Esquema 4.9. Reacción de hidroxietilpirazolinas 17 con cloruro de p-toluenosulfonilo.

Clave	Ar	Rdto. (%)
18a	C ₆ H ₅	73
18b	4-F-C ₆ H ₄	66
18c	4-Cl-C ₆ H ₄	72
18d	4-Br-C ₆ H ₄	93
18e	4-MeO-C ₆ H ₄	65
18f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	80
18g	4-Me-C ₆ H ₄	82
18h	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	90

Tabla 4.2. Compuestos 18 preparados y rendimientos obtenidos.

Como es bien conocido, la tosilación de alcoholes es un excelente recurso para la inversión de su actividad nucleófila en electrófila. Por consiguiente, una vez realizada la transformación de los compuestos 17 en los derivados 18, éstos fueron proclives a experimentar ataques por parte de aniones aziduro y proporcionar las correspondientes azidoetilpirazolinas 19 (Esquema 4.10). Los compuestos preparados, junto con los rendimientos obtenidos, se recogen en la Tabla 4.3.

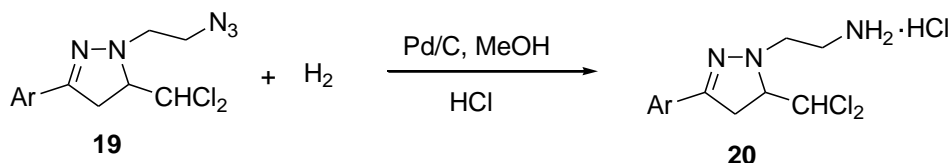


Esquema 4.10 Reacción de los intermedios **18** con azida de sodio.

Clave	Ar	Rdto. (%)
19a	C ₆ H ₅	70
19b	4-F-C ₆ H ₄	85
19c	4-Cl-C ₆ H ₄	80
19d	4-Br-C ₆ H ₄	67
19e	4-MeO-C ₆ H ₄	78
19f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	68
19g	4-Me-C ₆ H ₄	65
19h	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	71

Tabla 4.3. Compuestos **19** preparados y rendimientos obtenidos.

Una vez preparadas las azidas **19**, pasamos a ensayar su reducción mediante hidrogenación catalítica a fin de transformarlas en las correspondientes aminas. Los mejores resultados se obtuvieron en metanol acidificado con ácido clorhídrico, utilizando catalizador de Pd/C, y aplicando una presión de hidrógeno relativamente baja de 4.1 bar (Esquema 4.11). Los hidrocloruros formados **20** fueron caracterizados por métodos espectroscópicos.



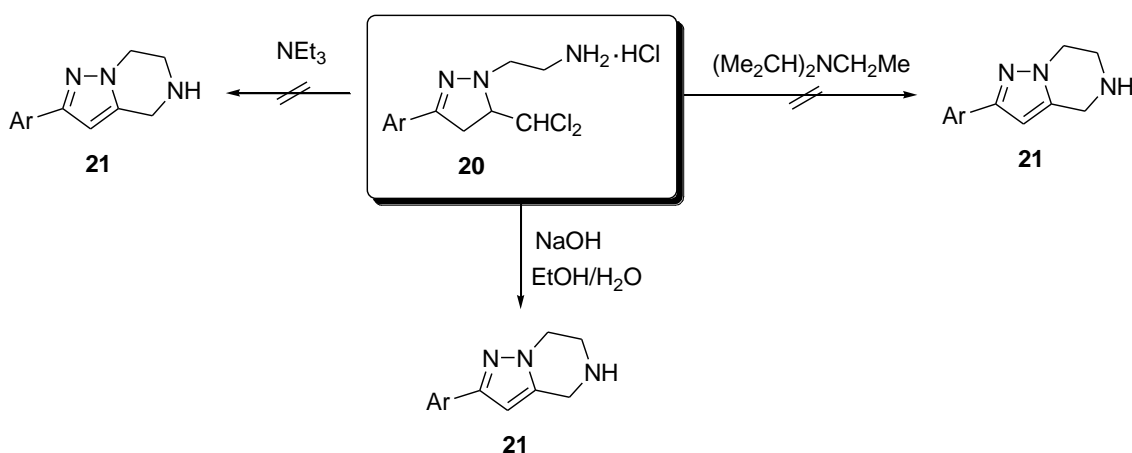
Esquema 4.11. Preparación de hidrocloruros de 3-aril-5-diclorometil-1-(2-aminoetil)-2-pirazolinas **20**.

Clave	Ar	Rdto. (%)
20a	C ₆ H ₅	77
20b	4-F-C ₆ H ₄	65
20c	4-Cl-C ₆ H ₄	80
20d	4-Br-C ₆ H ₄	67
20e	4-MeO-C ₆ H ₄	66
20f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	65
20g	4-Me-C ₆ H ₄	73
20h	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	68

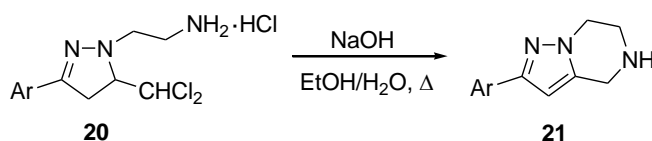
Tabla 4.4. Compuestos **20** preparados y rendimientos obtenidos.

Como reseñamos anteriormente, el principal destino de los compuestos **20** era su conversión en pirazolopirazinas a través de alquilación intramolecular del grupo amino por parte del grupo diclorometilo con el consiguiente cierre del anillo de pirazina. No obstante, en los hidrocloruros **20** tal ataque nucleófilo interno sería inviable hasta que el grupo amino fuese liberado por la acción de una base. Los ensayos con trietilamina y

diisopropilamina resultaron infructuosos, (Esquema 4.12). Sin embargo, los experimentos en EtOH/H₂O/NaOH proporcionaron las pirazolopirazinas **21** con rendimientos entre moderados y buenos (Esquema 4.13), Tabla 4.5.



Esquema 4.12. Tratamiento de los compuestos **20** con diferentes bases.



Esquema 4.13. Preparación de 2-aryl-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinas **21**.

Clave	Ar	Rdto. (%)
21a	C ₆ H ₅	62
21b	4-F-C ₆ H ₄	61
21c	4-Cl-C ₆ H ₄	70
21d	4-Br-C ₆ H ₄	60
21e	4-MeO-C ₆ H ₄	71
21f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	61
21g	4-Me-C ₆ H ₄	60
21h	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	70

Tabla 4.5. Compuestos **21** preparados y rendimientos obtenidos.

Los compuestos **21** fueron caracterizados aplicando las técnicas espectroscópicas usuales, así como por cristalografía de rayos-X de **21c** (Figura 4.9.).

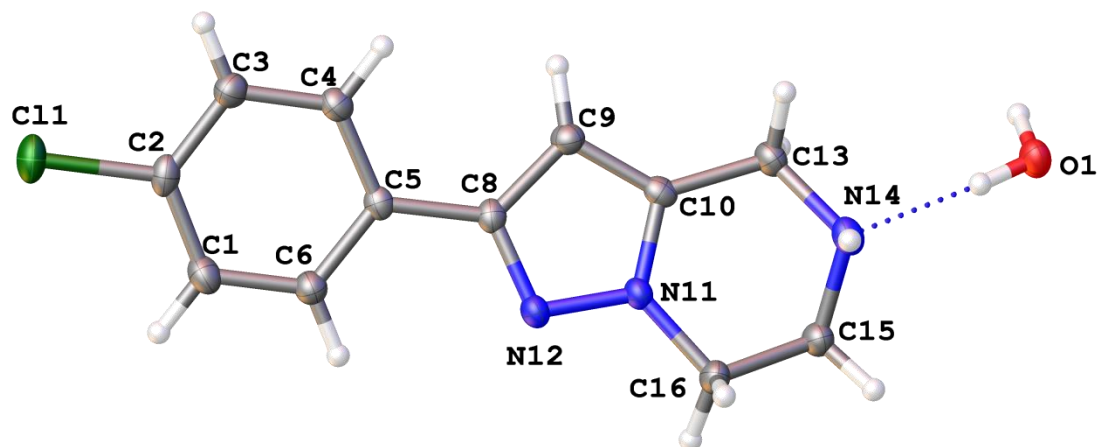
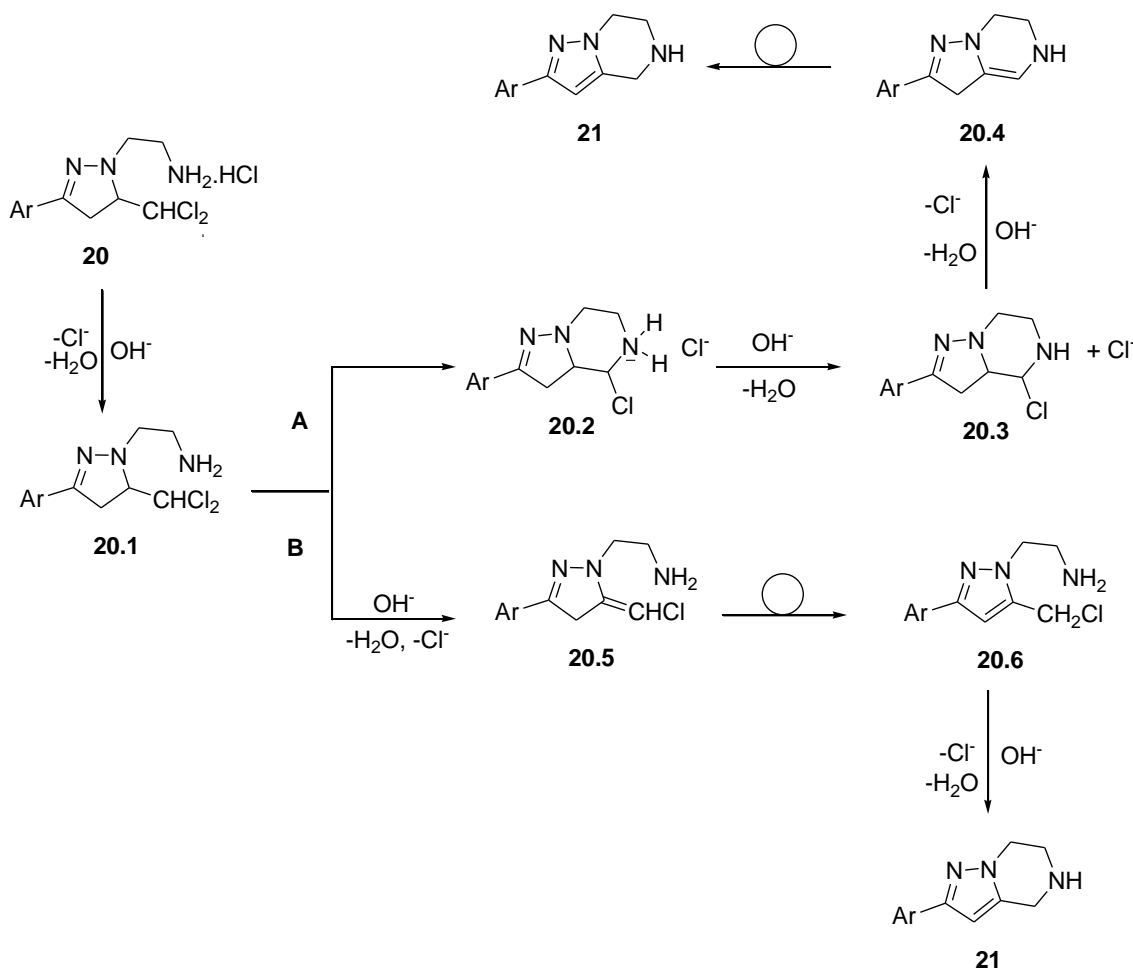


Figura 4.9. Estructura molecular de **21c** solvatado.

Para formular una propuesta sobre la dinámica de formación de las pirazolopirazinas **21** a partir de los hidrocloruros **20**, hemos de tener presente que en cualquier planteamiento ha de estar implicado un proceso de ciclación acoplado a otro de aromatización, todo ello globalmente asociado a tres pérdidas de cloruro de hidrógeno. Con esta premisa vislumbramos dos rutas de reacción alternativas (A o B), tal como se ilustra en el (Esquema 4.14). Primeramente, los compuestos **20** deberían experimentar la acción de la base para generar los intermedios **20.1** portando el grupo amino libre que por lo tanto ya podría actuar como nucleófilo. Seguidamente nos encontramos con dos opciones para la evolución química de estos intermedios: alquilación interna (ruta A) conduciendo a los intermedios cíclicos **20.2**, que a continuación desprotonarían para dar los intermedios **20.3**. Posteriormente, éstos sufrirían eliminación de cloruro de hidrógeno para dar las especies **20.4**, cuya isomerización por migración de hidrógeno llevaría a los productos aromáticos finales **21**. Otra secuencia de reacciones (ruta B) comenzaría con una primera eliminación de cloruro de hidrógeno para dar los intermedios **20.5**, portando grupos diclorovinilo escasamente electrófilos. Sin embargo, su isomerización a los intermedios aromáticos **20.6** supondría una conversión en especies mucho más activas que serían las inmediatas precursoras de los productos **21**.

Obviamente, la conversión de hidrocloruros **20** en aminas libres **20.1** es común para ambas rutas. Sin embargo, la etapa siguiente es muy diferente en cada caso, ya que claramente se diferencian en que para la transformación **20.1** → **20.2** no tendría por qué influir decisivamente la participación de una base fuerte, mientras que para la **20.1** → **20.5** sería determinante. Además, se observó que al generar directamente las aminas

20.1 mediante hidrogenación de las azidas **19**, en ausencia de ácido clorhídrico, las reacciones no progresan hacia la formación de las sales de amonio **20.2** o de cualquier otro compuesto que le suceda. Estos hechos nos llevan a proponer que la formación de los productos **21** ocurre según la ruta B.

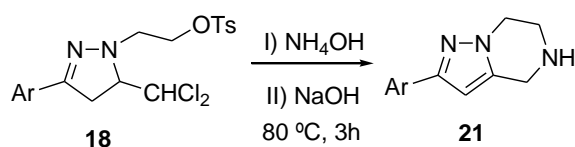


Esquema 4.14. Posibles rutas para la formación de los productos **21**.

Procedimiento “one-pot”.

Respecto a la síntesis en etapas anteriormente descrita, en pocas palabras puede decirse que la misma consiste en la aminación de los tosilatos **18** para llegar a intermedios con polaridad opuesta (nucleófila en N y electrófila en CHCl₂) capaces de reaccionar internamente para dar los productos **21**. No obstante, otra posible estrategia para intentar la síntesis de estas mismas sustancias surge de considerar que los intermedios **18** contienen dos centros electrófilos (CH₂OTs y CHCl₂) susceptibles de experimentar condensación con amoníaco. Por lo tanto, cabría la posibilidad de que en la reacción con amoníaco se generase el mismo intermedio **20.1**, tras lo cual podría sobrevenir la misma cascada de reacciones propuesta en el apartado anterior y

proporcionar los compuestos **21** directamente. Esto se confirmó al intentar con éxito la preparación “one-pot” de los productos **21** según el (Esquema 4.15). Así, partiendo de compuestos **18** y tratarlos sucesivamente con hidróxido amónico e hidróxido sódico acuoso se comprobó la formación directa de los compuestos esperados **21**, los cuales se aislaron con rendimientos comprendidos entre 40 y 50% (Tabla 4.6). Aunque moderados, estos rendimientos resultan ventajosos al tener en cuenta la simplicidad y economía de este procedimiento.



Esquema 4.15. Preparación “one-pot” de 2-aril-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinas **21**.

Clave	Ar	Rdto. (%) ^a
21f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	50
21h	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	40

Tabla 4.6. Compuestos **21** preparados y rendimientos obtenidos.

4.2.1. 3-Aril-5-diclorometil-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolininas.

Compuestos preparados.

A continuación, se relacionan los productos **18a-h** preparados y sus estructuras (Figura 4.10).

5-Diclorometil-3-fenil-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolina (**18a**)

5-Diclorometil-3-(4-fluorfenil)-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolina (**18b**)

3-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolina (**18c**)

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolina (**18d**)

5-Diclorometil-3-(4-metoxifenil)-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolina (**18e**)

5-Diclorometil-3-(2-naftil)-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolina (**18f**)

5-Diclorometil-3-(p-tolil)-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolina (**18g**)

3-(3,4-Diclorofenil)-5-diclorometil-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolinas (**18h**)

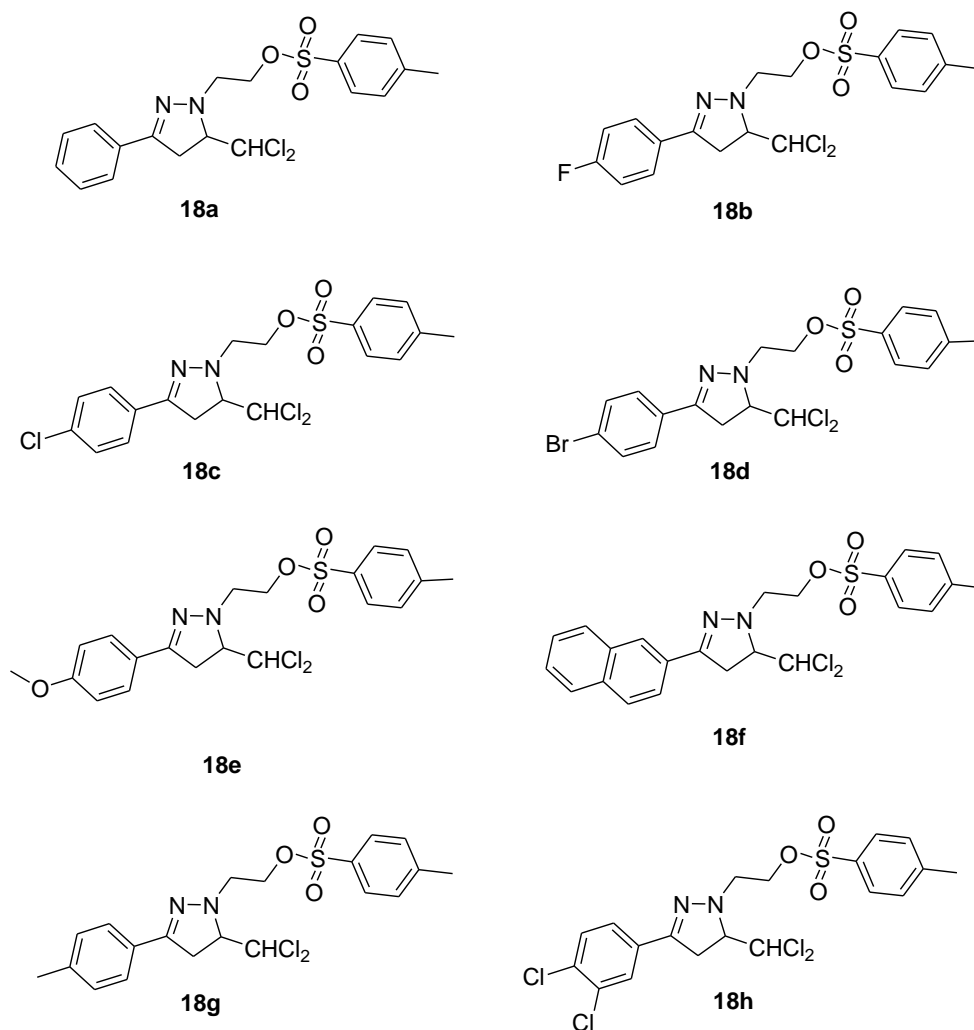
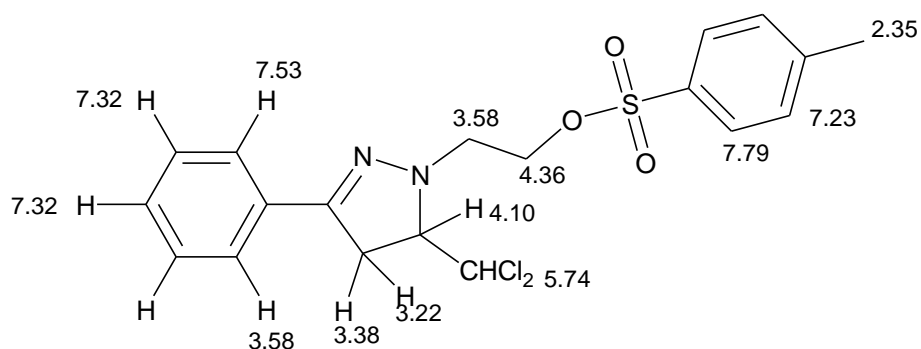


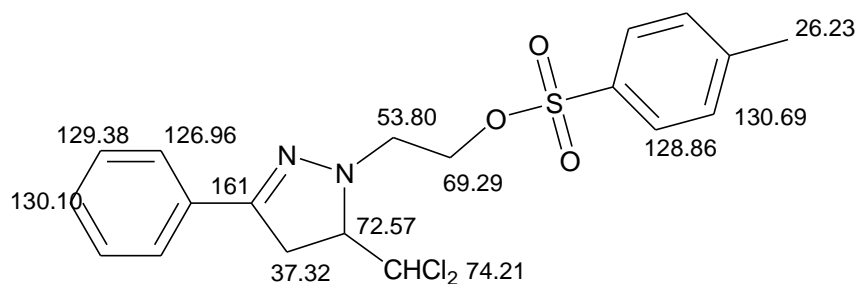
Figura 4.10. 3-Aril-5-diclorometil-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolinas **18** preparadas.

Propiedades espectroscópicas.

Los espectros $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos **18** se caracterizan por la presencia de dos dobletes de dobletes, sobre 3.3 y 3.2 ppm, correspondientes a los dos protones diastereotópicos del anillo de pirazolina, con constantes de acoplamiento geminal de $J=18.4$ Hz y vecinal de $J=11.3$ y $J=9.4$ Hz, respectivamente. Alrededor de 4 ppm se localiza la señal del protón del anillo pirazolínico en forma de doblete de dobletes, con constantes de acoplamiento de $J=11.3$, 9.4 y 4.3 Hz. Finalmente, el protón del grupo diclorometilo resuena en forma de doblete sobre 5.7 ppm ($J=4.2$ Hz). También se encuentran las señales de los dos CH_2 del grupo etilo, sobre 3.5 y 4.3 ppm, con constantes de acoplamiento $J=3.0$ Hz y $J=5.9$ Hz. Además de estas señales, en la zona aromática se encuentran los picos de los protones correspondientes a los dos grupos arilo.



En los espectros RMN de ^{13}C se encuentran las señales características del anillo de pirazolina: las correspondientes a CH_2 localizadas cerca de 37 ppm y alrededor de 73 ppm las de CH. Algo más desapantalladas, sobre 75 ppm, se encuentra las bandas del grupo CHCl_2 . Sobre 54 y 70 ppm se encuentran los picos de los CH_2 del grupo etilo. Entre 116-140 ppm se localizan los picos de los carbonos aromáticos. Una señal muy característica es la del carbono $\text{C}=\text{N}$, aproximadamente a 161 ppm.



En los espectros de ESI-MS se observa el pico $(\text{M}+\text{H})^+$ con abundancia del 100%, dándose total concordancia entre los perfiles isotópicos teóricos y experimentales.

En los espectros de IR se observan las bandas características de $\text{C}=\text{N}$, sobre 1602 cm^{-1} , y de $\text{S}=\text{O}$, alrededor de 1100 cm^{-1} .

Como ilustración de las características espectroscópicas comentadas, a continuación se muestran los espectros de RMN (^1H -RMN; ^{13}C -RMN; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **18a**.

¹H-RMN. δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz):

2.34 (s, 3H)

3.23 (dd, 1H, J= 9.0 Hz, J= 17.2 Hz)

3.38 (dd, 1H, J= 11.4 Hz, J= 17.2 Hz)

3.52 (m, 2H)

4.09 (ddd, 1H, J= 4.4 Hz, J= 9.0 Hz, J=11.4 Hz)

4.34 (m, 2H)

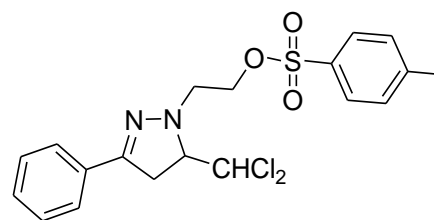
5.74 (d, 1H, J= 4.4 Hz)

7.24 (d, 2H, J= 8.4 Hz)

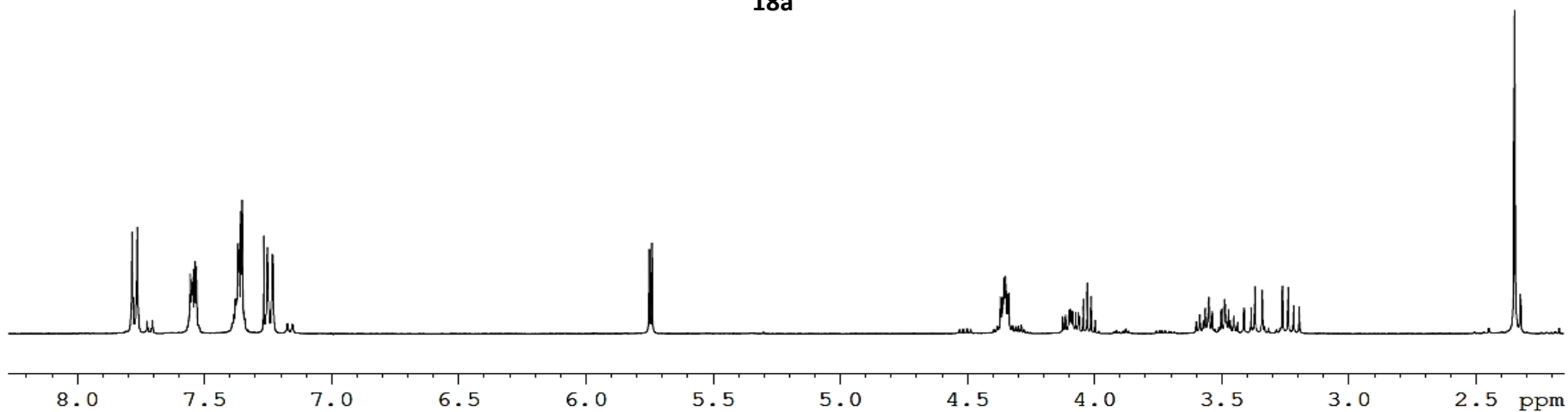
7.36 (m, 3H)

7.54 (m, 2H)

7.78 (d, 2H, J= 8.41 Hz)

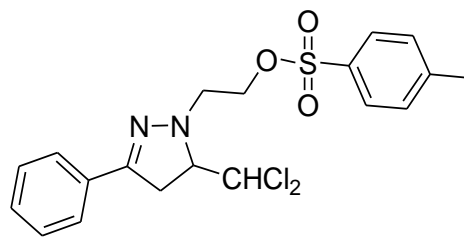


18a

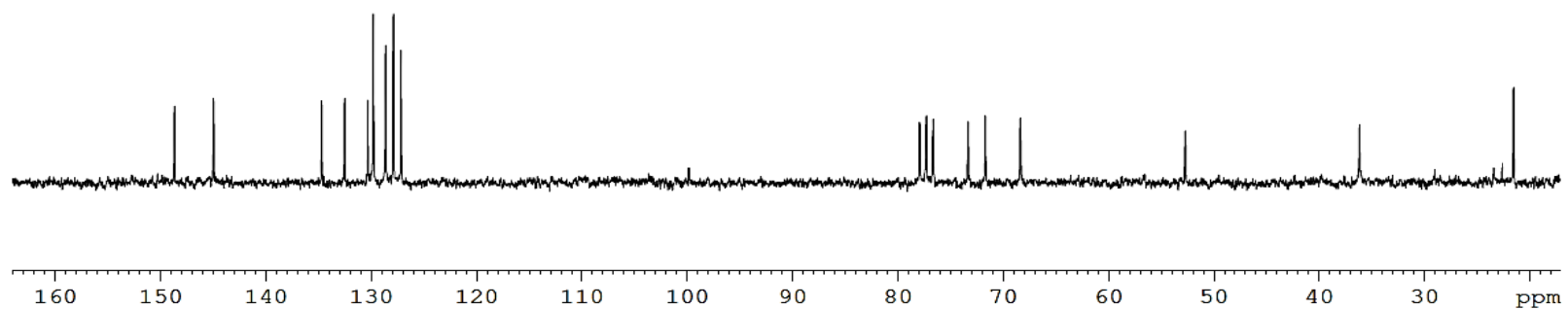


¹³C RMN. δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz):

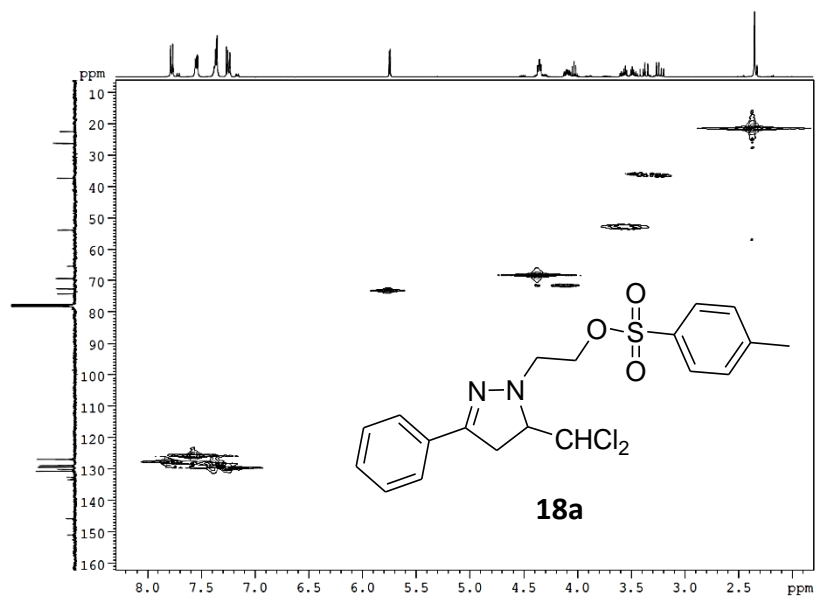
21.37 (CH ₃)	124.54 (CH)
32.47 (CH ₂)	125.24 (CH)
48.99 (CH ₂)	125.84 (CH)
64.45 (CH ₂)	127.68 (C)
67.72 (CH)	128.57 (C)
69.35 (CH)	141.00 (C)
122.01 (CH)	146.20 (C)
124.00 (CH)	



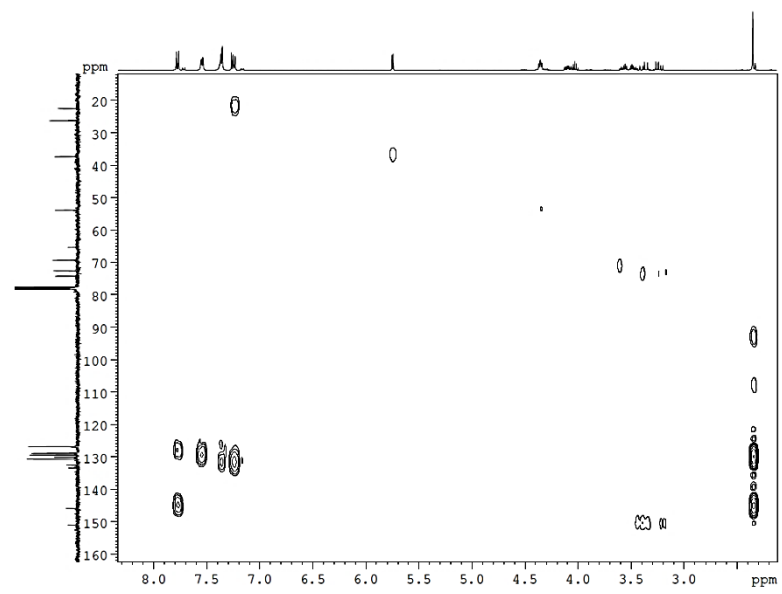
18a

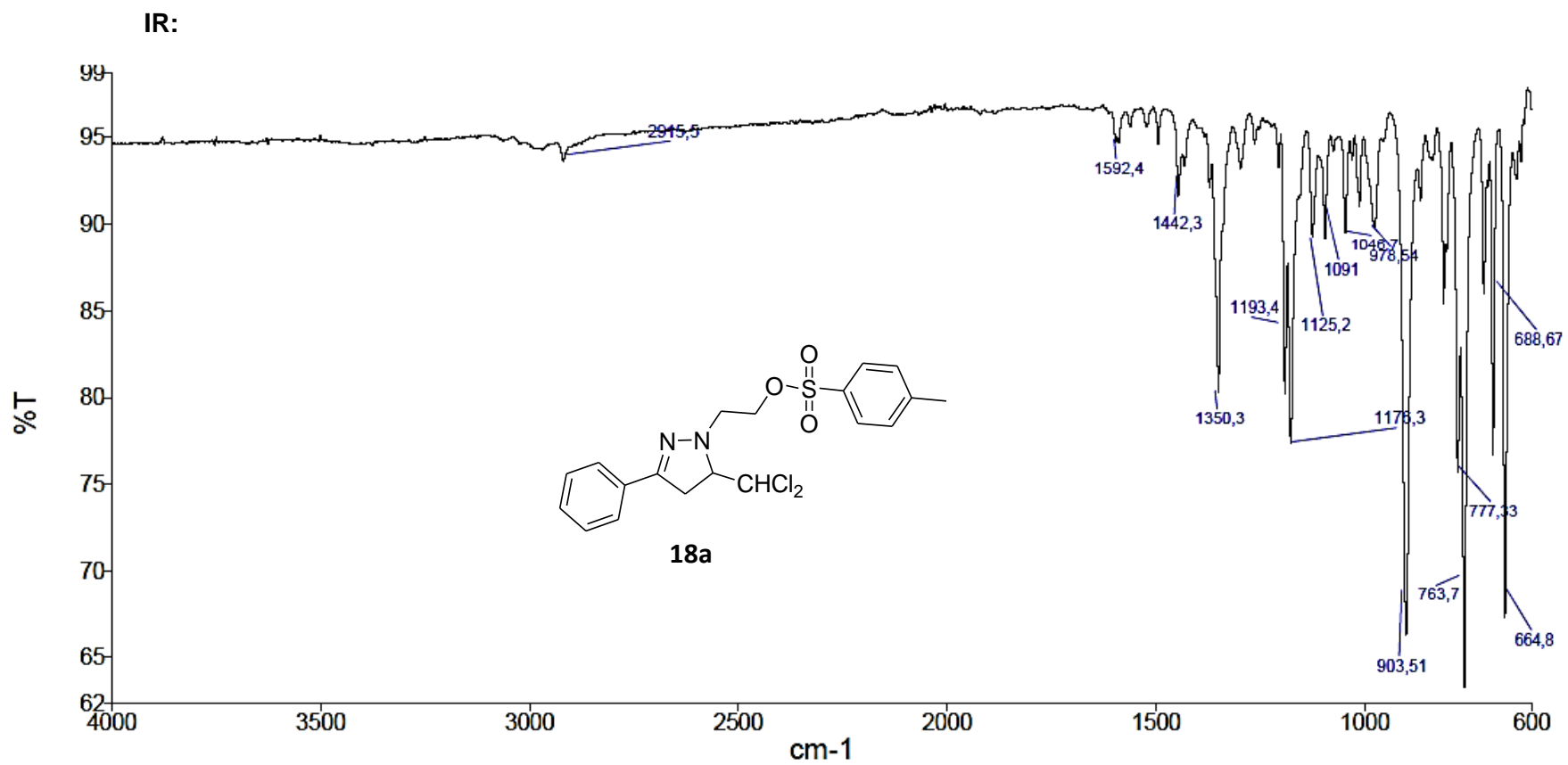


HMQC



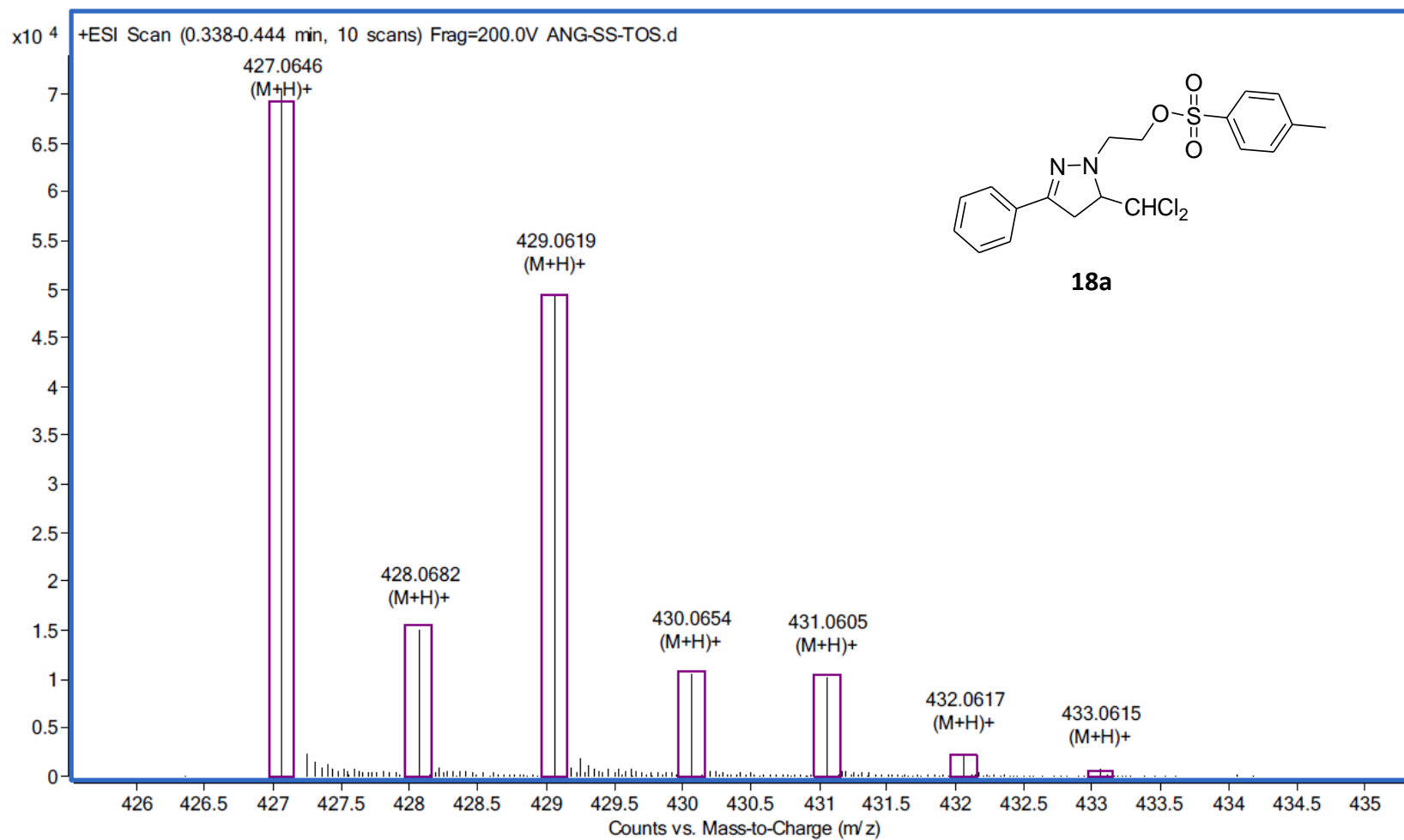
HMBC





280

Masas:



4.2.2. 3-Aril-1-(2-azidoetil)-5-diclorometil-2-pirazolininas.

Compuestos preparados.

A continuación se relacionan los compuestos **19a-h** preparados junto con sus estructuras (Figura 4.11)

1-(2-Azidoetil)-5-diclorometil-3-fenil-2-pirazolina (19a)

1-(2-Azidoetil)-5-diclorometil-3-(4-fluorofenil)-2-pirazolina (19b)

1-(2-Azidoetil)-3-(4-clorofenil)-5-diclorometil-2-pirazolina (19c)

1-(2-Azidoetil)-3-(4-bromofenil)-5-diclorometil-2-pirazolina (19d)

1-(2-Azidoetil)-5-diclorometil-3-(4-metoxifenil)-2-pirazolina (19e)

1-(2-Azidoetil)-5-diclorometil-3-(2-naftil)-2-pirazolina (19f)

1-(2-Azidoetil)-5-diclorometil-3-p-tolil-2-pirazolina (19g)

1-(2-Azidoetil)-3-(3,4-diclorofenil)-5-diclorometil-2-pirazolina (19h)

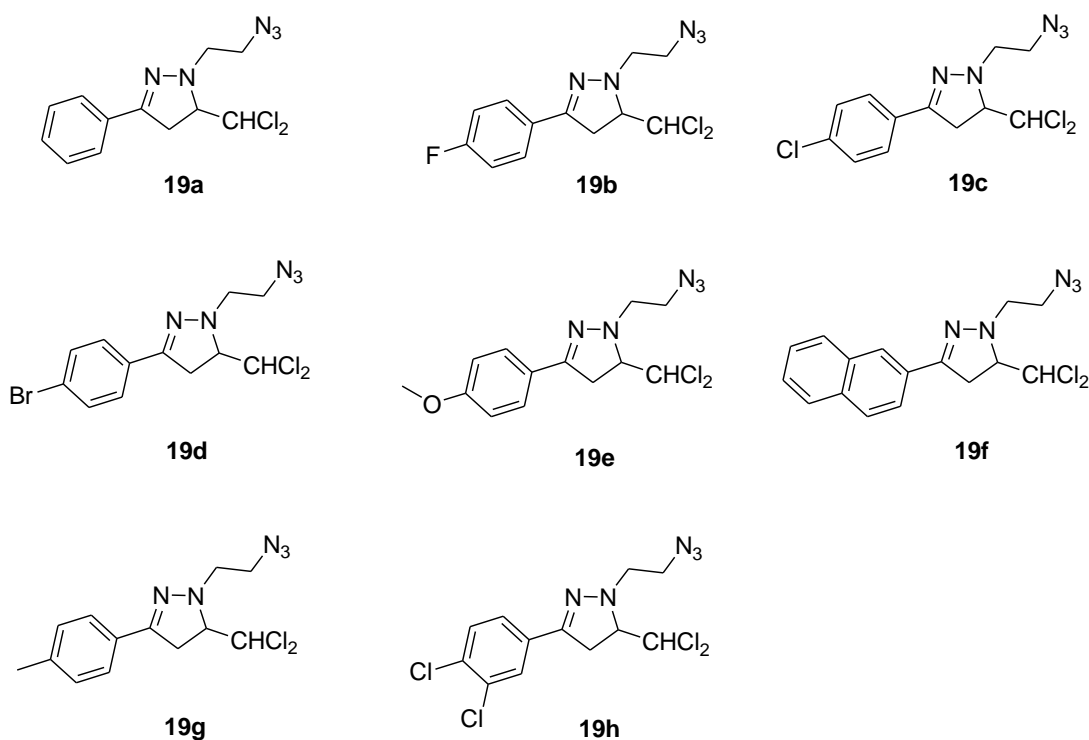
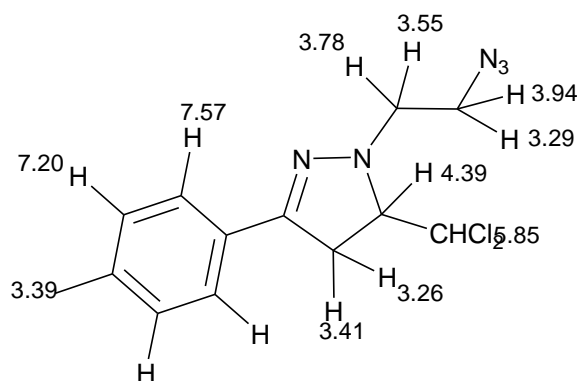


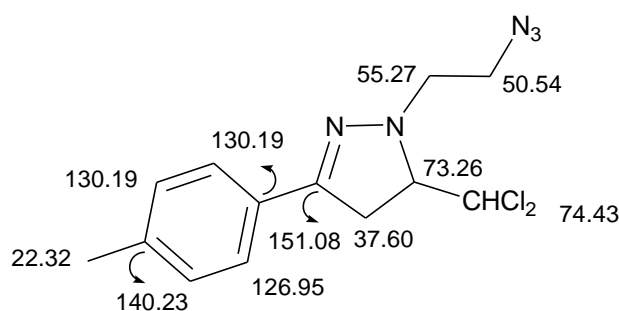
Figura 4.11. 3-aril-1-(2-azidoetil)-5-diclorometil-2-pirazolininas **19** preparadas.

Propiedades espectroscópicas.

En los espectros $^1\text{H-RMN}$ de los compuestos **19**, junto con las señales típicas del anillo de pirazolina ya descritas, entre 3.2 y 3.9 ppm se distinguen los picos de CH_2 del grupo etilo, que aparecen como multipletes. Más desapantallados, entre 7 y 8 ppm, resuenan los protones de los anillos aromáticos con multiplicidades concordantes con sus respectivos patrones de sustitución.



En los espectros $^{13}\text{C-RMN}$ se encuentran, además de las señales características del anillo de pirazolina, las de los dos CH_2 del grupo etilo, que se localizan entre 50 y 55 ppm. En la zona aromática, entre 130 y 140 ppm, se encuentran los picos correspondientes a los carbonos aromáticos.



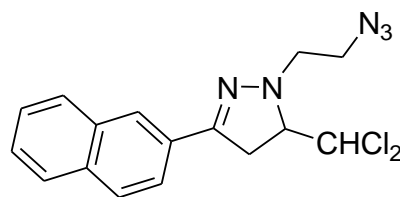
En los espectros de ESI-MS se observa el pico $(\text{M}+\text{H})^+$ con abundancia relativa del 100%, dándose total concordancia entre los perfiles isotópicos teóricos y experimentales.

En los espectros de IR, sobre 2010 cm^{-1} se distingue la banda característica del grupo N_3 .

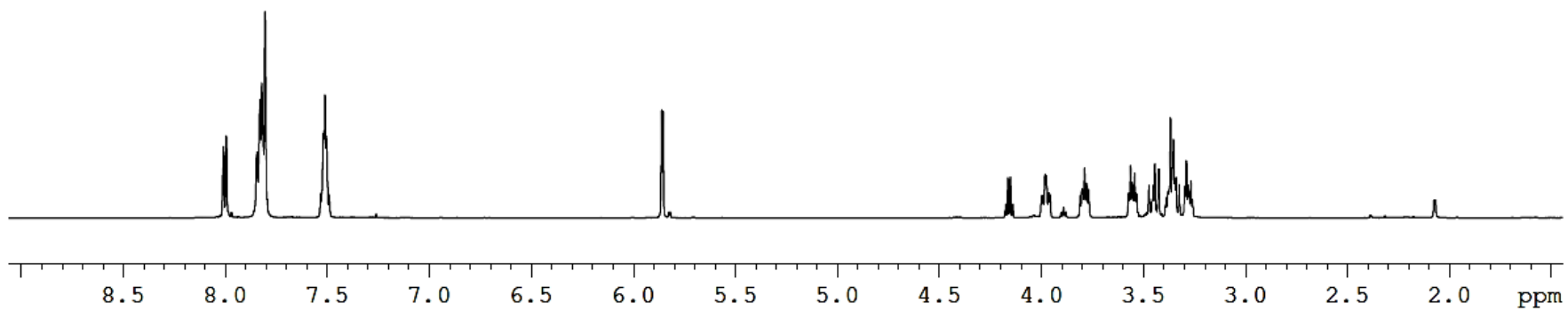
Como ilustración de los rasgos espectroscópicos comentados, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN; ^{13}C -RMN; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **19f**.

¹H-RMN. δ (CDCl₃, 25°C, 600 MHz):

3.38 (m, 3H)	5.86 (s, 1H)
3.45 (dd, 1H, J= 12.2 Hz, J= 17.4 Hz)	7.51 (m, 2H)
3.55 (dt, 1H, J= 5.0 Hz, J= 12.7 Hz)	7.82 (m, 4H)
3.78 (m, 1H)	7.99 (d, 1H, J= 8.9 Hz)
3.97 (dt, 1H, J= 5.0 Hz, J= 10.2 Hz)	

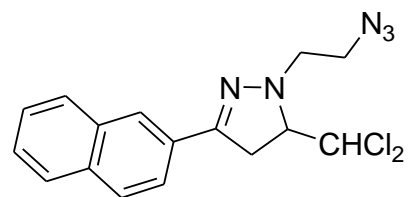


19f

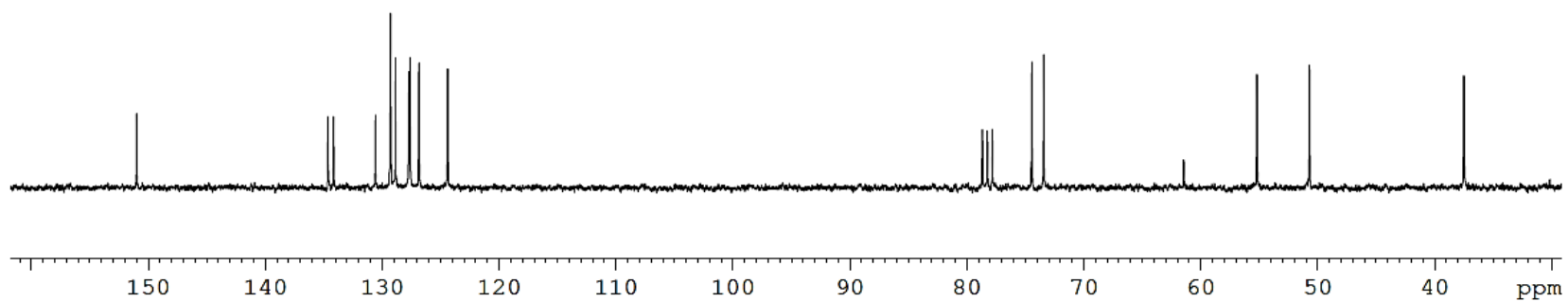


¹³C RMN. δ (CDCl₃, 25 °C, 150 MHz):

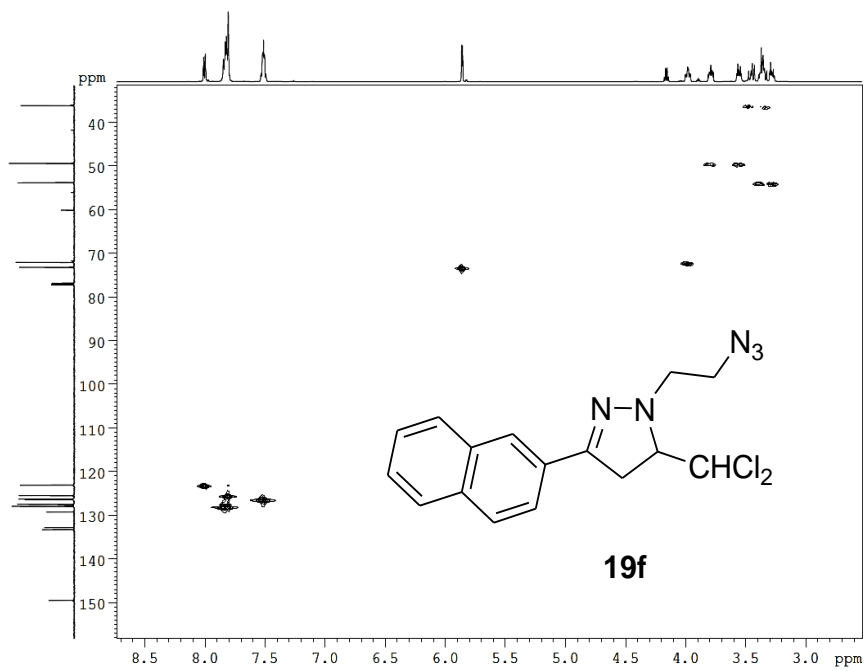
36.08 (CH ₂)	127.52 (CH)
49.46 (CH ₂)	127.93 (CH)
53.78 (CH ₂)	129.26 (C)
72.04 (CH)	130.57 (C)
73.14 (CH)	132.82 (C)
123.09 (CH)	133.28 (C)
125.49 (CH)	149.51 (C)
126.28 (CH)	



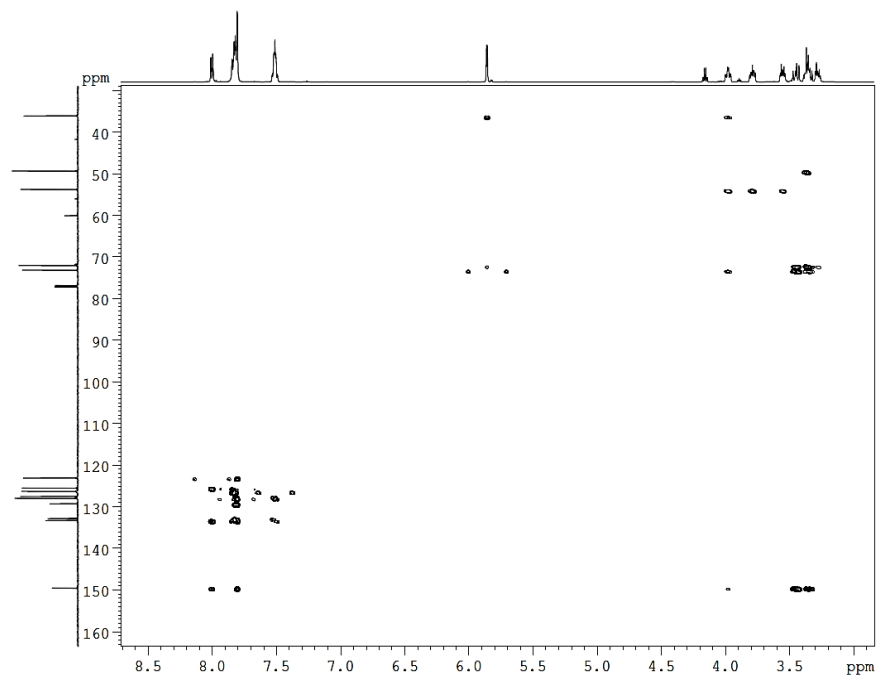
19f



HMQC

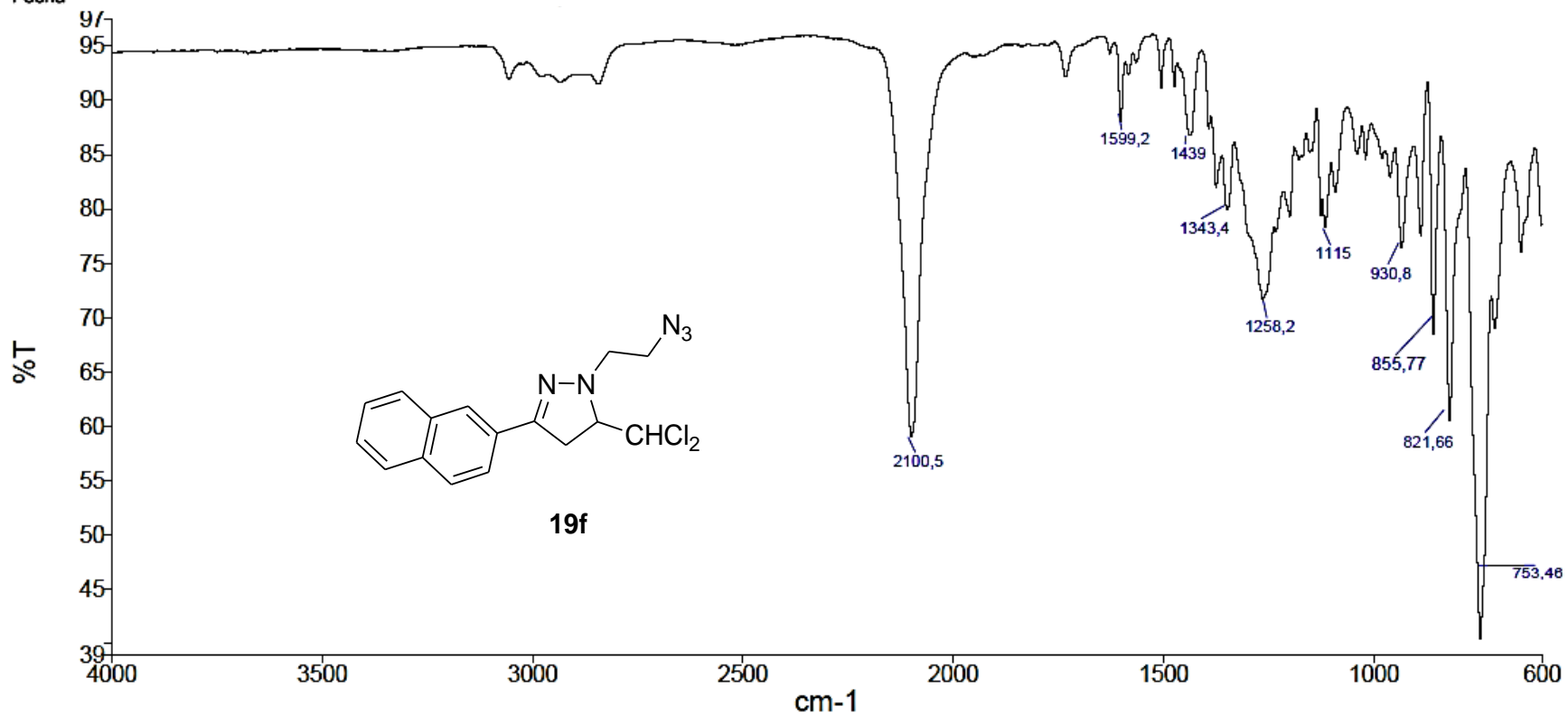


HMBC



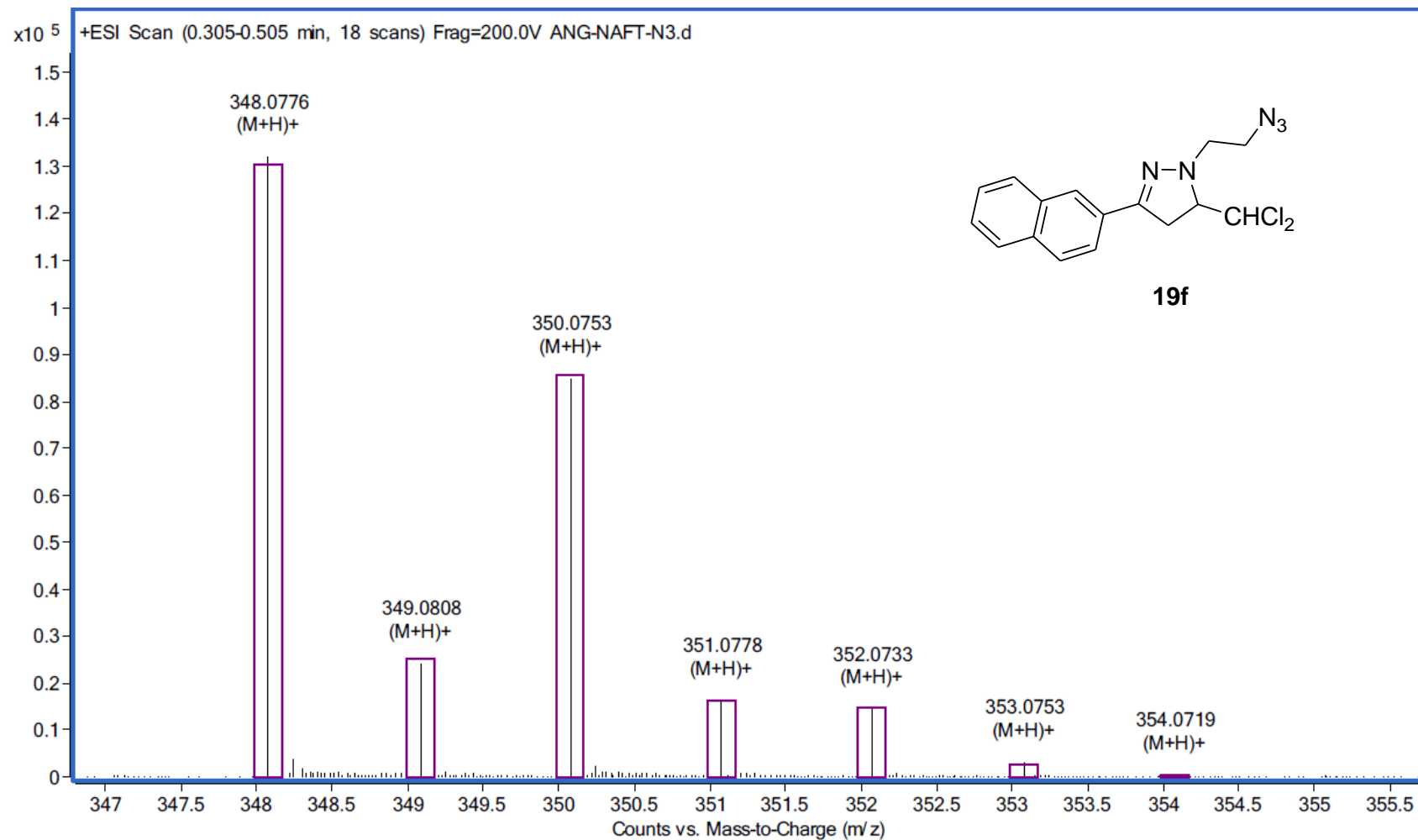
IR:

Analista
Fecha



287

Masas:



4.2.3. Hidrocloruros de 1-(2-aminoetil)-3-aril-5-diclorometil-2-pirazolininas.

Compuestos preparados.

A continuación se detallan los compuestos **20a-h** preparados. (Figura 4.12)

Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-5-diclorometil-3-fenil-2-pirazolina (20a)

Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-5-diclorometil-3-(4-fluorofenil)-2-pirazolina (20b)

Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-3-(4-clorofenil)-5-diclorometil-2-pirazolina (20c)

Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-3-(4-bromofenil)-5-diclorometil-2-pirazolina (20d)

Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-5-diclorometil-3-(4-metoxifenil)-2-pirazolina (20e)

Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-5-diclorometil-3-(2-naftil)-2-pirazolina (20f)

Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-5-diclorometil-3-p-tolil-2-pirazolina (20g)

Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-3-(3,4-diclorofenil)-5-diclorometil-2-pirazolina (20h)

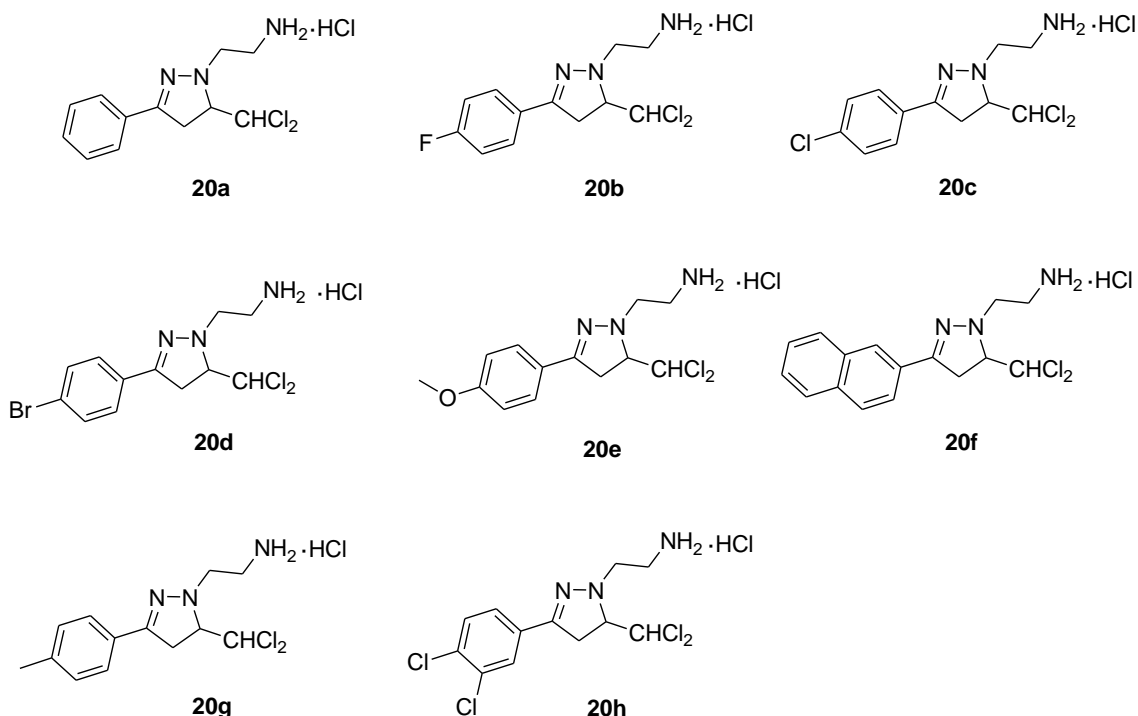
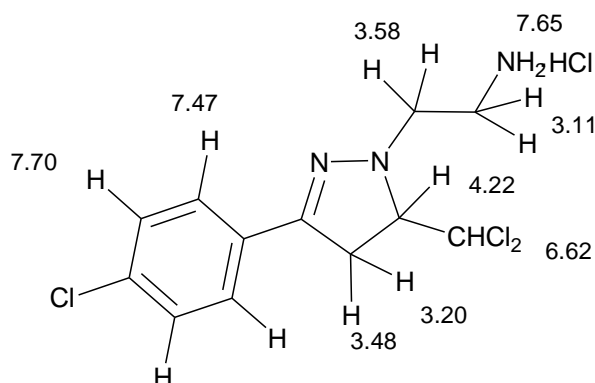


Figura 4.12. Hidrocloruros de 1-(2-aminoetil)-3-aril-5-diclorometil-2-pirazolininas **20** preparados.

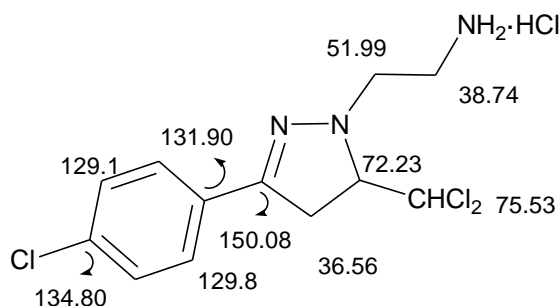
Propiedades espectroscópicas.

Los espectros ^1H -RMN de esta familia de compuestos se caracterizan por la presencia de las señales típicas del anillo de pirazolina, previamente descritas, y por la existencia de dos multipletes pertenecientes a los protones del grupo etilo, entre 3.11 y

3.60 ppm. También se distinguen los protones aromáticos, y alrededor de 7.6 ppm se ubica un singlete ancho perteneciente al grupo amino protonado.



En los espectros de carbono aparecen las señales características del anillo de pirazolina. También se encuentran las de los dos carbonos del grupo etilo, alrededor de 52 ppm y de 39 ppm. En la zona aromática se encuentran los picos de los grupos arilo.



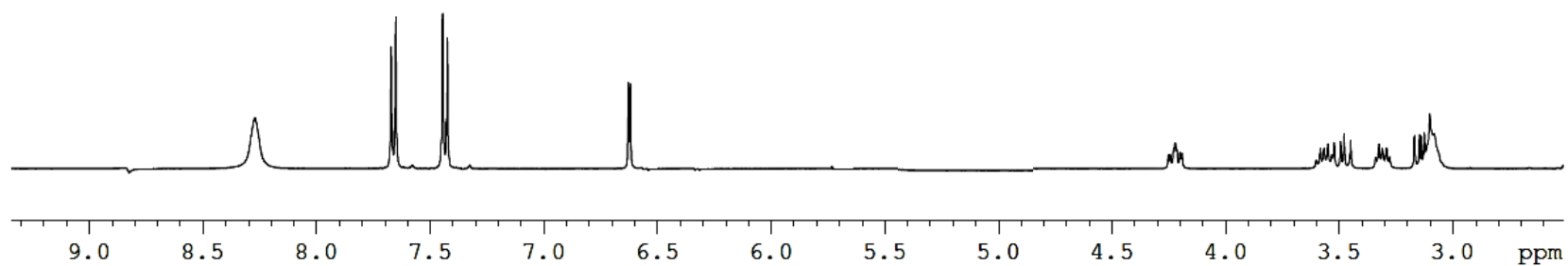
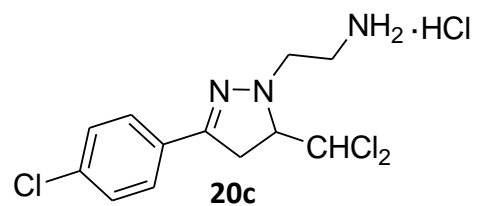
En los espectros de ESI-MS se observa el pico $(M+H)^+$ con una abundancia del 100%, dándose gran concordancia entre los perfiles isotópicos teóricos y experimentales.

En los espectros de IR, sobre 1600 cm^{-1} , se observan las bandas características de $C=N$. Cerca de 2940 cm^{-1} se distingue una señal ancha correspondiente a la vibración del enlace N-H.

Como ilustración de las características espectroscópicas comentadas, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN; ^{13}C -RMN; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **20c**.

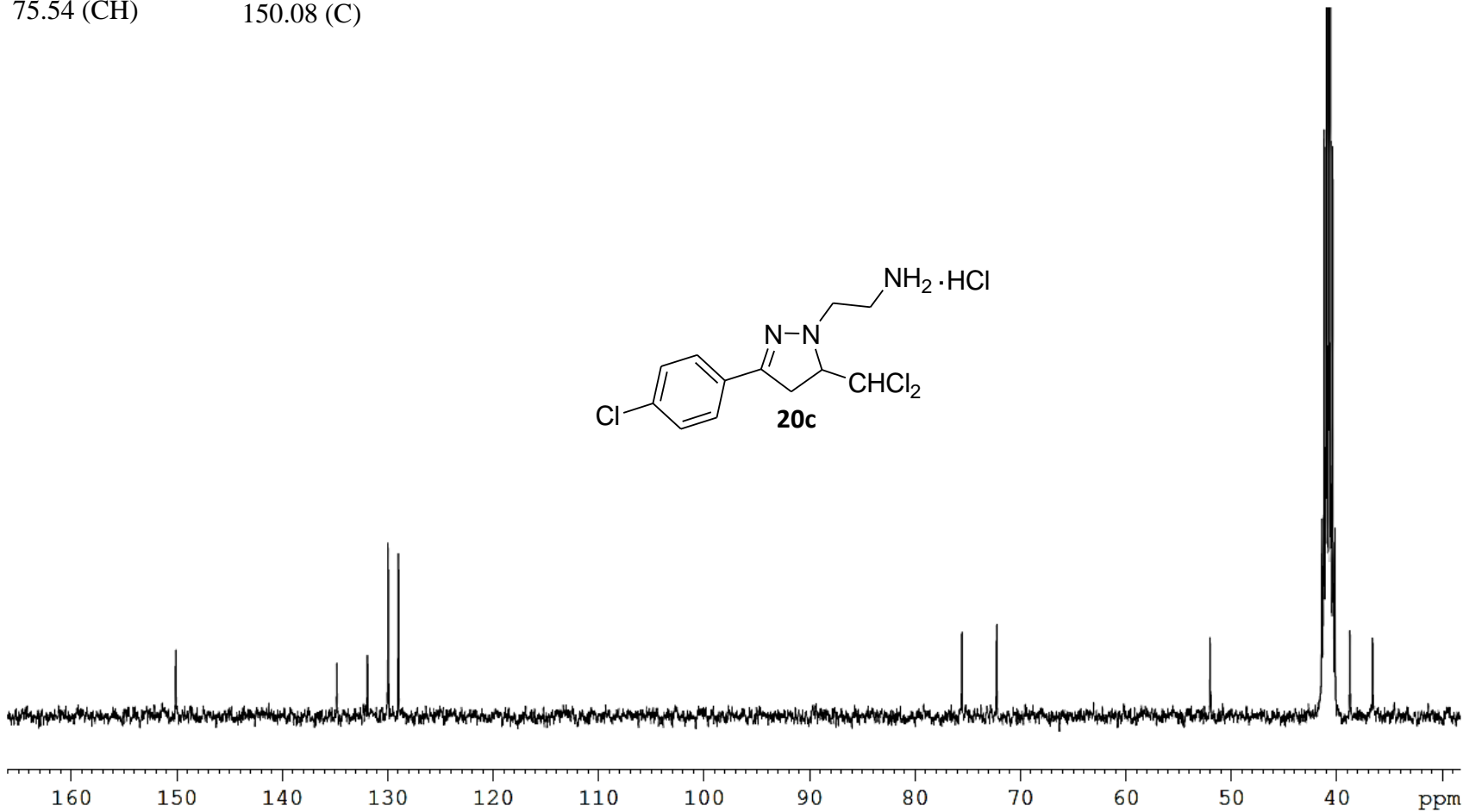
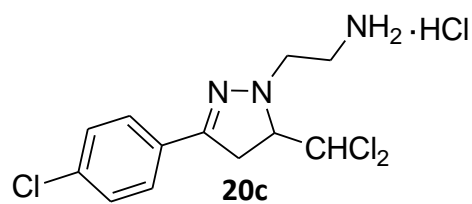
¹H-RMN. δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz):

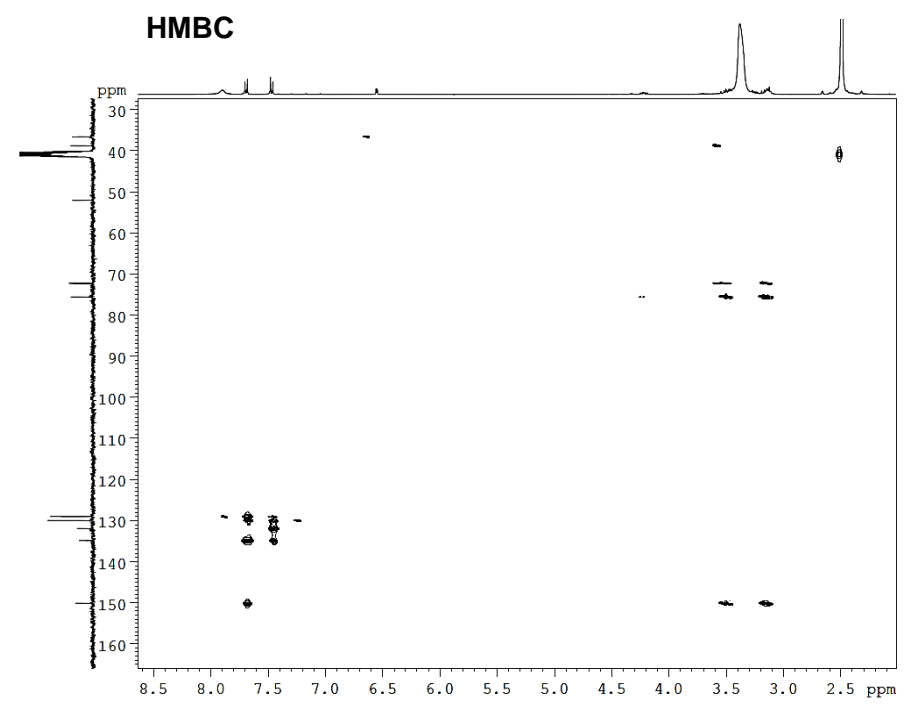
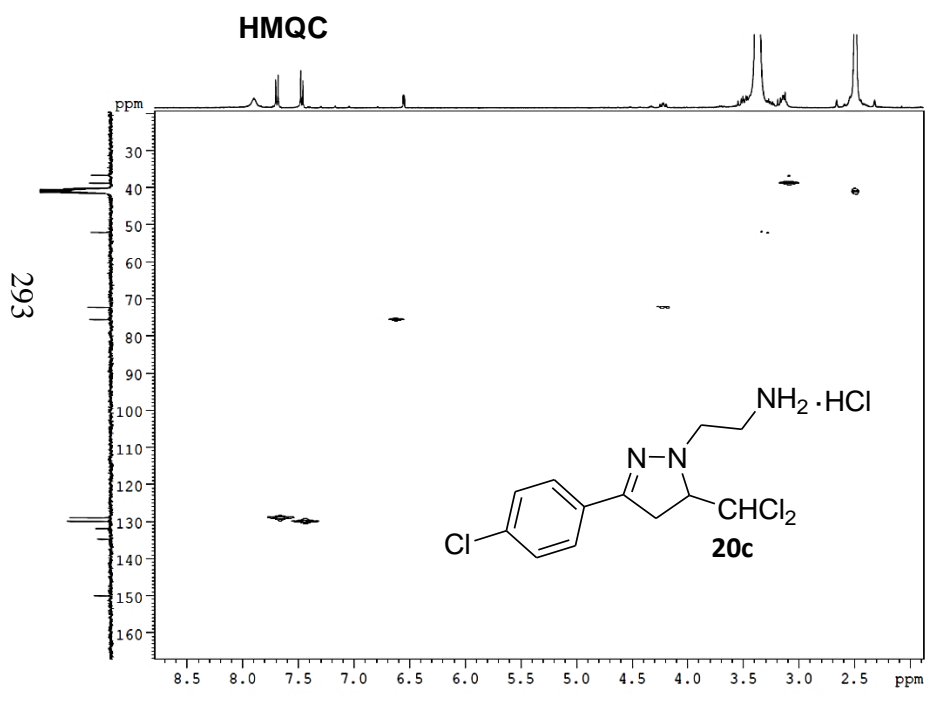
3.15 (m, 3H)
3.31 (m, 1H)
3.53 (m, 2H)
4.22 (ddd, 1H, J= 3.5 Hz, J=9.2 Hz, J= 11.3 Hz)
6.62 (d, 1H, J= 3.5 Hz)
7.43 (d, 2H, J= 8.2 Hz)
7.66 (d, 2H, J= 8.2 Hz)
8.27 (s, 3H)



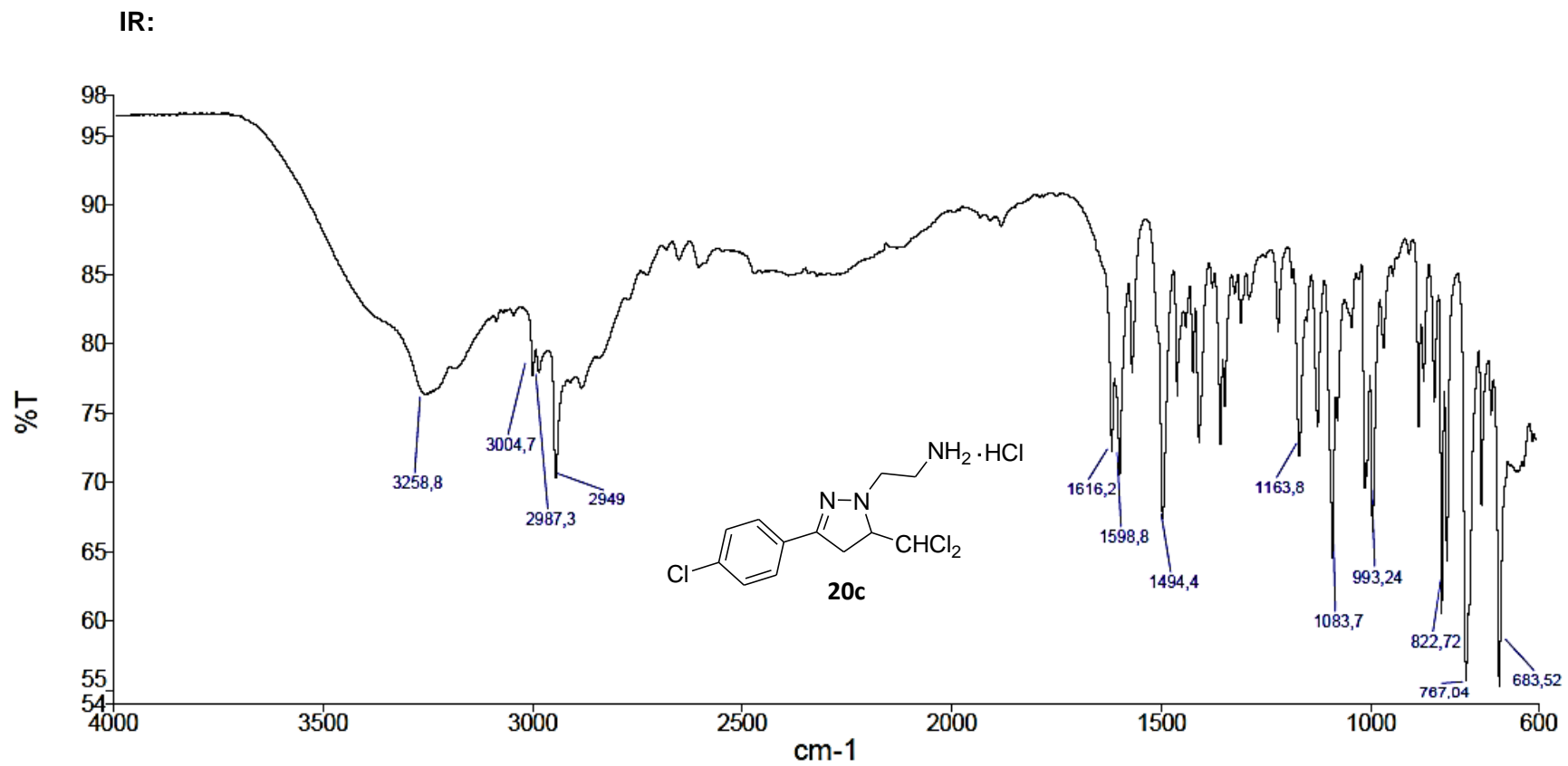
¹³C-RMN. δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz):

36.59 (CH ₂)	128.97 (CH)
38.74 (CH ₂)	129.95 (CH)
51.99 (CH ₂)	131.90 (C)
72.23 (CH)	134.80 (C)
75.54 (CH)	150.08 (C)

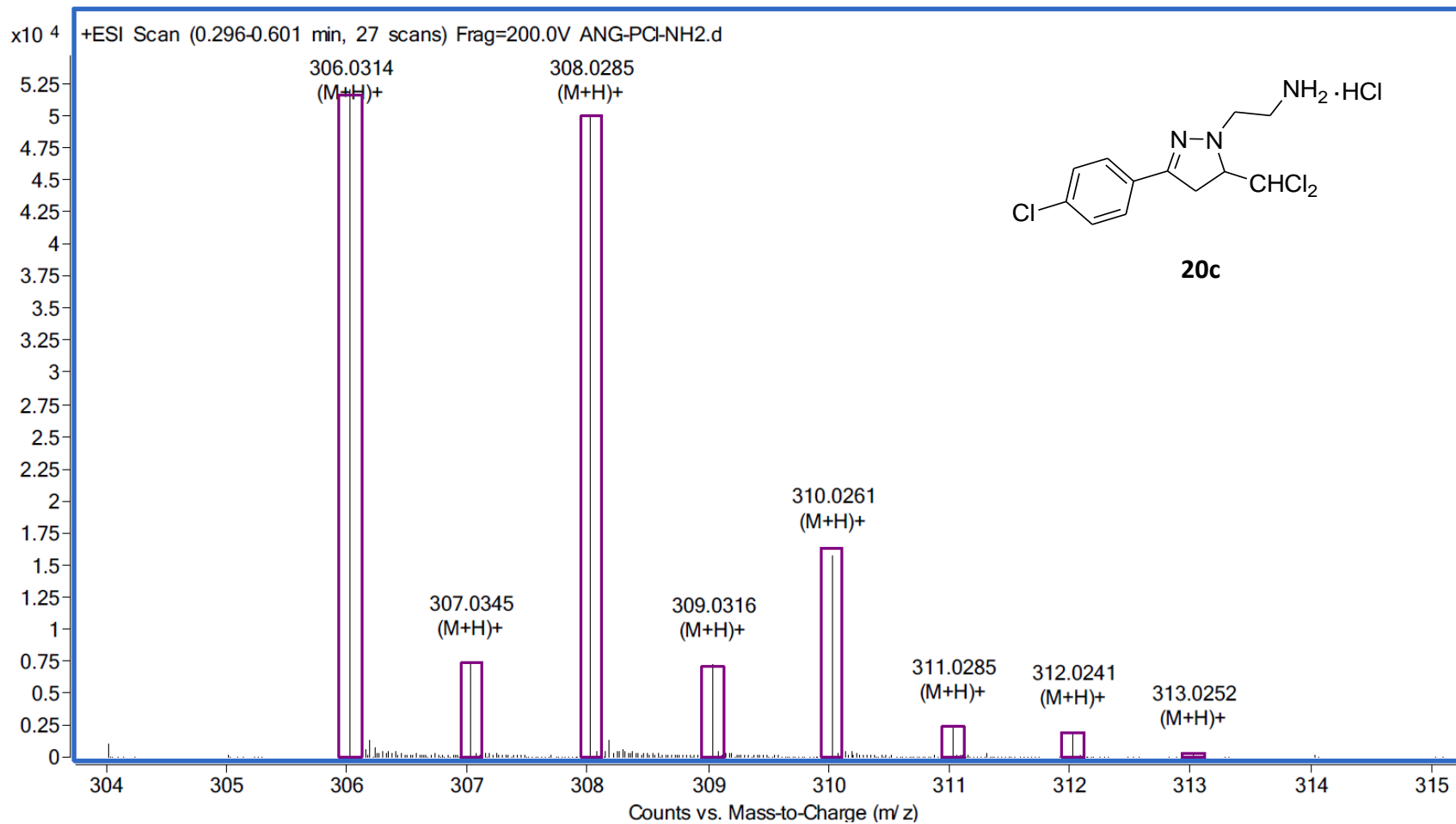




294



Masas:



295

4.2.4. 2-Aril-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinas.

Compuestos preparados.

A continuación, se muestran los compuestos **21a-h** preparados. (Figura 4.13)

2-Fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (**21a**)

2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (**21b**)

2-(4-Clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (**21c**)

2-(4-Bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (**21d**)

2-(4-Metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (**21e**)

2-Naftil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (**21f**)

2-(4-Metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (**21g**)

2-(3,4-Diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (**21h**)

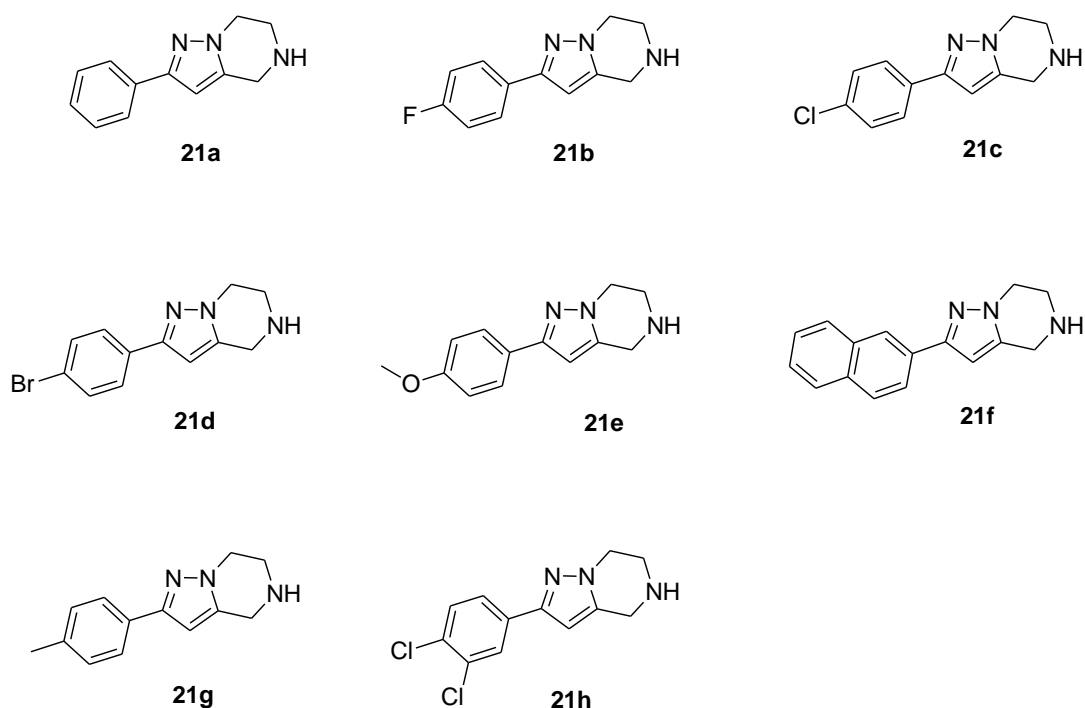
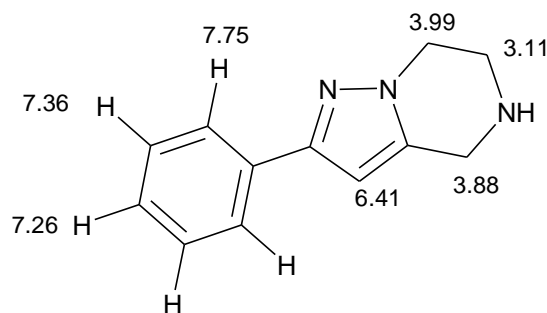


Figura 4.13. 2-aril-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinas **21**.

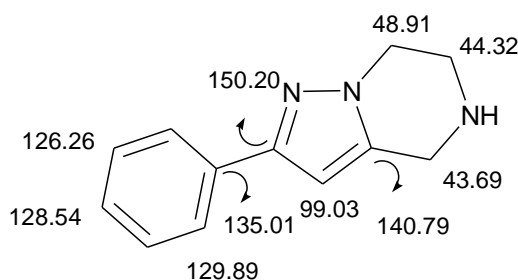
Propiedades espectroscópicas.

Los espectros $^1\text{H-RMN}$ de esta familia de compuestos se caracterizan por la presencia de dos tripletes, sobre 4.0 ppm y 3.10 ppm, correspondientes a los dos grupos CH_2 del anillo de pirazina acoplados con constantes de acoplamiento de 5.5 Hz. Alrededor de 3.88 ppm se encuentra un singlete atribuible a los dos protones

metilénicos restantes. Sobre 6.40 ppm resuena el protón del anillo de pirazol. En la zona aromática se ubican los protones del anillo arilo, presentando multiplicidad conforme a los patrones de sustitución en cada caso.



Los espectros ^{13}C -RMN denotan tres picos de CH_2 correspondientes al anillo de pirazina, localizados sobre 49, 44, y 43 ppm. El pico CH del anillo de pirazol se encuentra alrededor de 99 ppm. También es característica la señal de carbono $\text{C}=\text{N}$, que se ubica sobre 150 ppm. En la zona aromática se encuentran los carbonos correspondientes al grupo arilo.



En los espectros de ESI-MS se observa el pico $(\text{M}+\text{H})^+$ con una abundancia del 100%, dándose gran concordancia entre los perfiles isotópicos teóricos y experimentales.

En los espectros de IR, sobre 1450 cm^{-1} , se observan las bandas características del grupo $\text{C}=\text{N}$.

Como ilustración de los rasgos espectroscópicos comentados, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN; ^{13}C -RMN; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **21a**.

¹H-RMN. δ (DMSO-*d*₆, 25 °C, 400 MHz):

3.11 (t, 2H, J= 5.5 Hz)

3.89 (s, 2H)

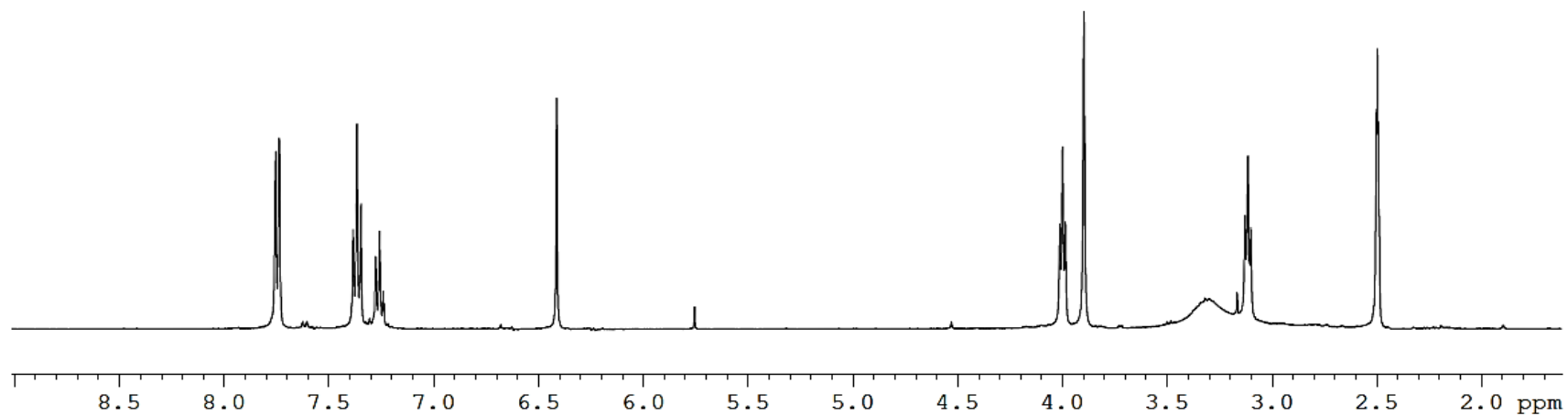
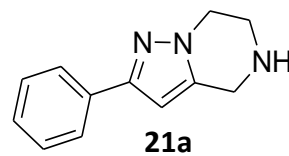
3.99 (t, 2H, J= 5.5 Hz)

6.41 (s, 1H)

7.25 (dt, 1H, J= 1.4 Hz, J= 8.1 Hz)

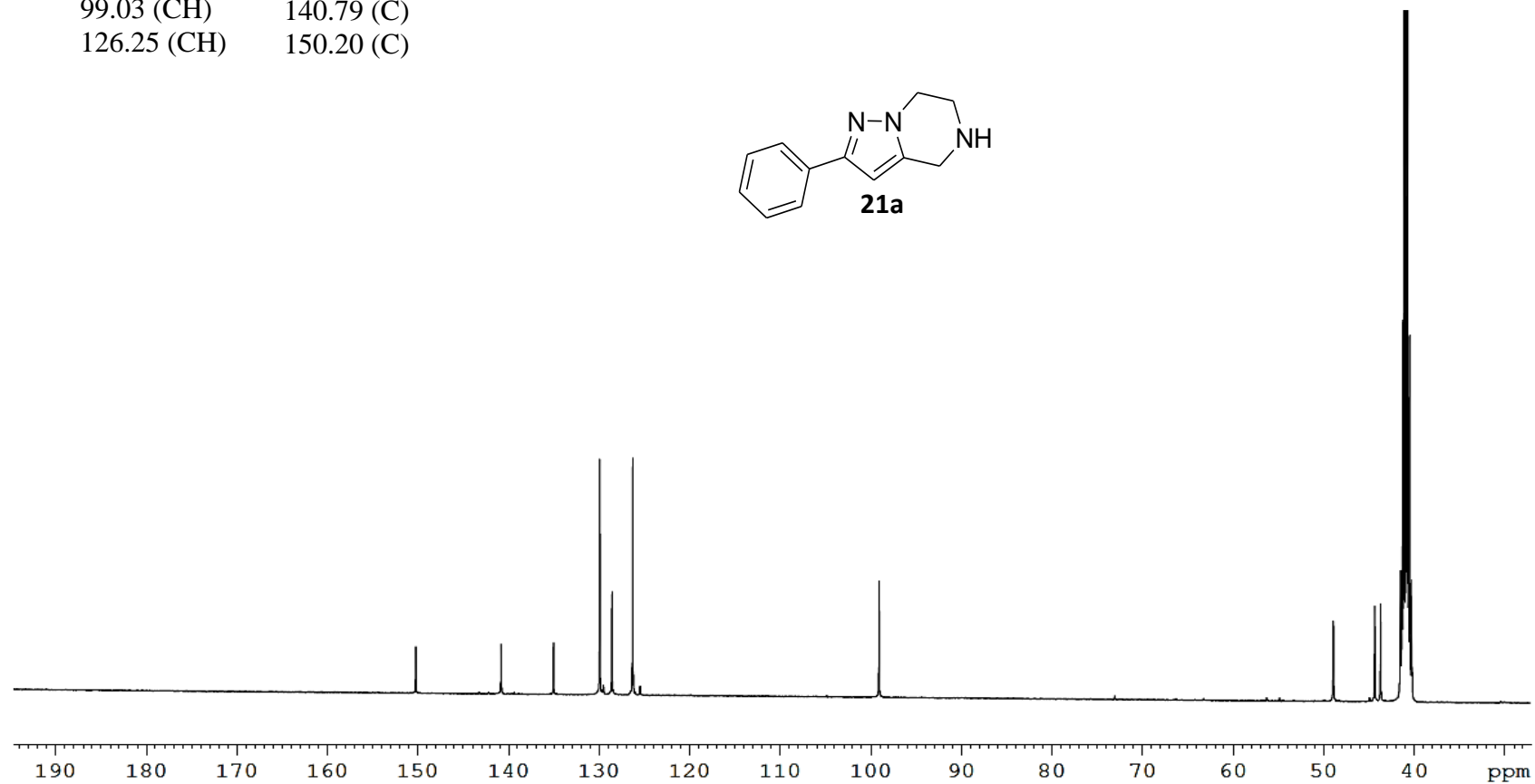
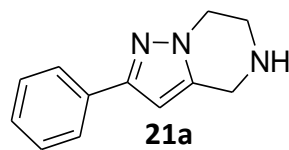
7.36 (t, 2H, J= 8.1 Hz)

7.74 (dd, 2H, J= 1.4 Hz, J= 8.1 Hz).

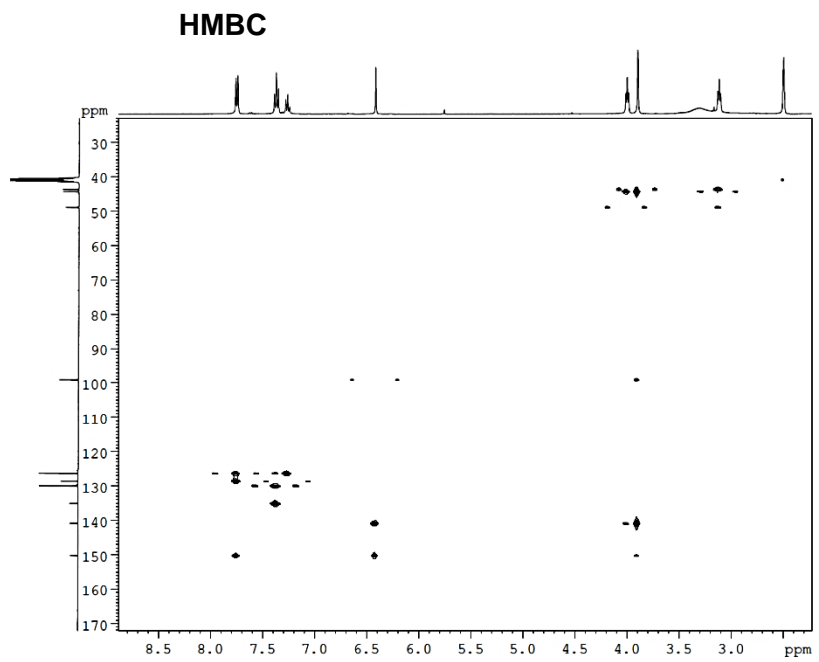
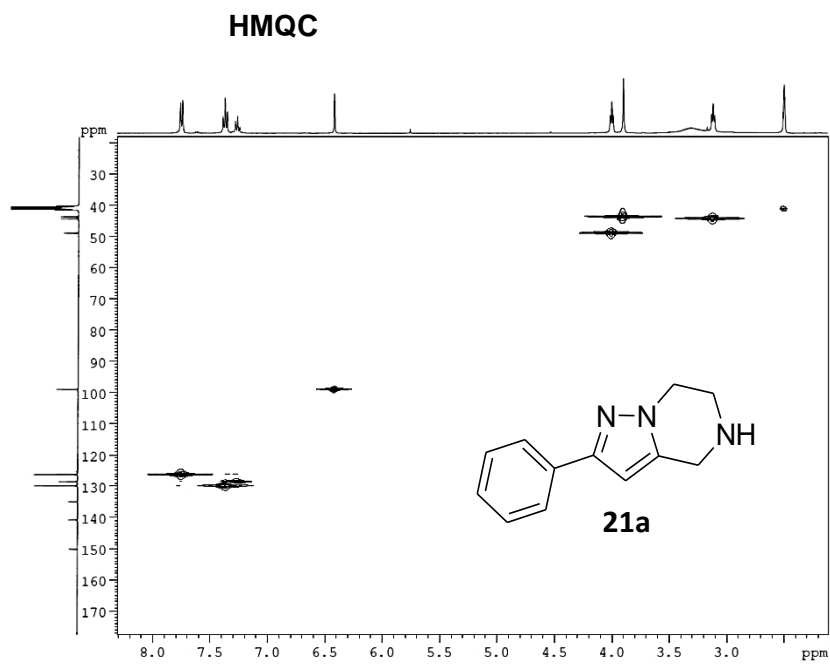


¹³C-RMN. δ (DMSO-*d*₆, 25 °C, 100.1 MHz):

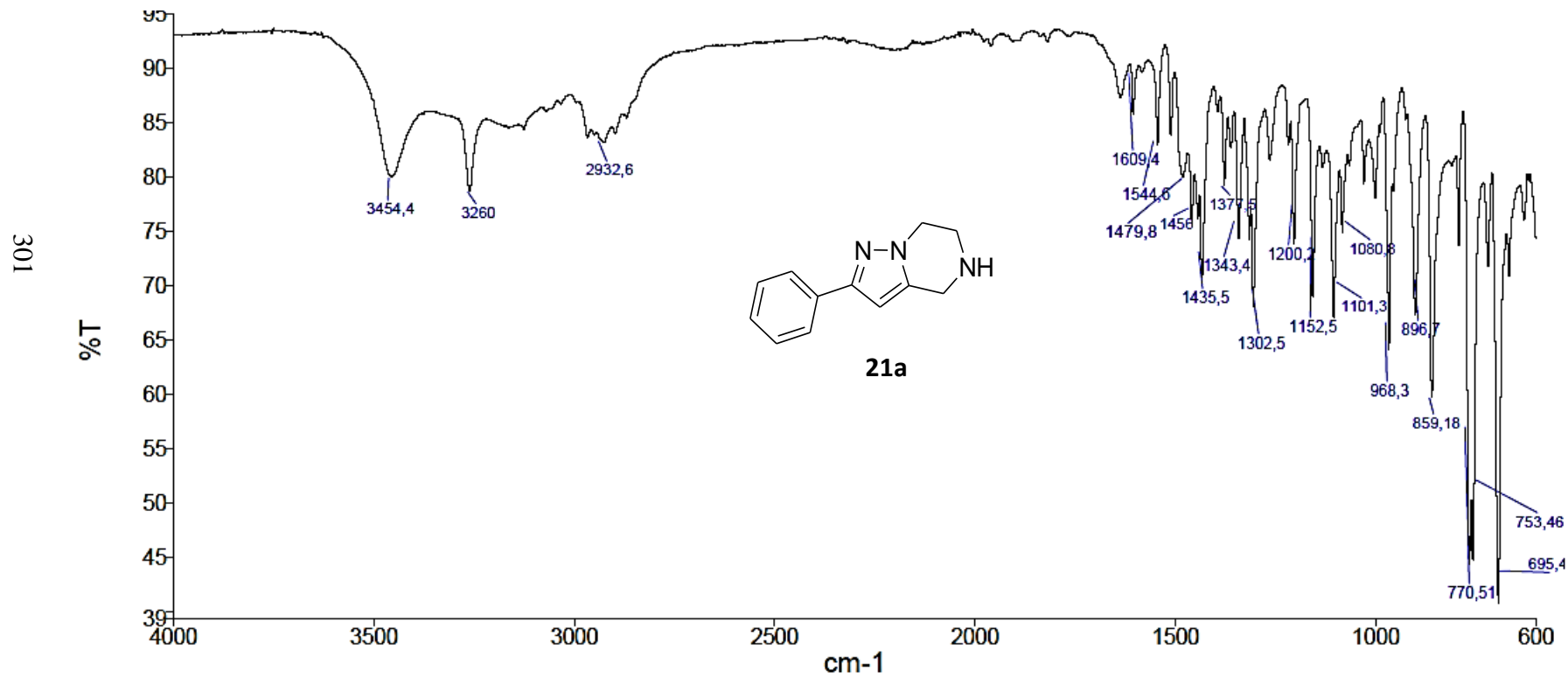
43.65 (CH ₂)	128.54 (CH)
44.29 (CH ₂)	129.90 (CH)
48.87 (CH ₂)	135.01 (C)
99.03 (CH)	140.79 (C)
126.25 (CH)	150.20 (C)

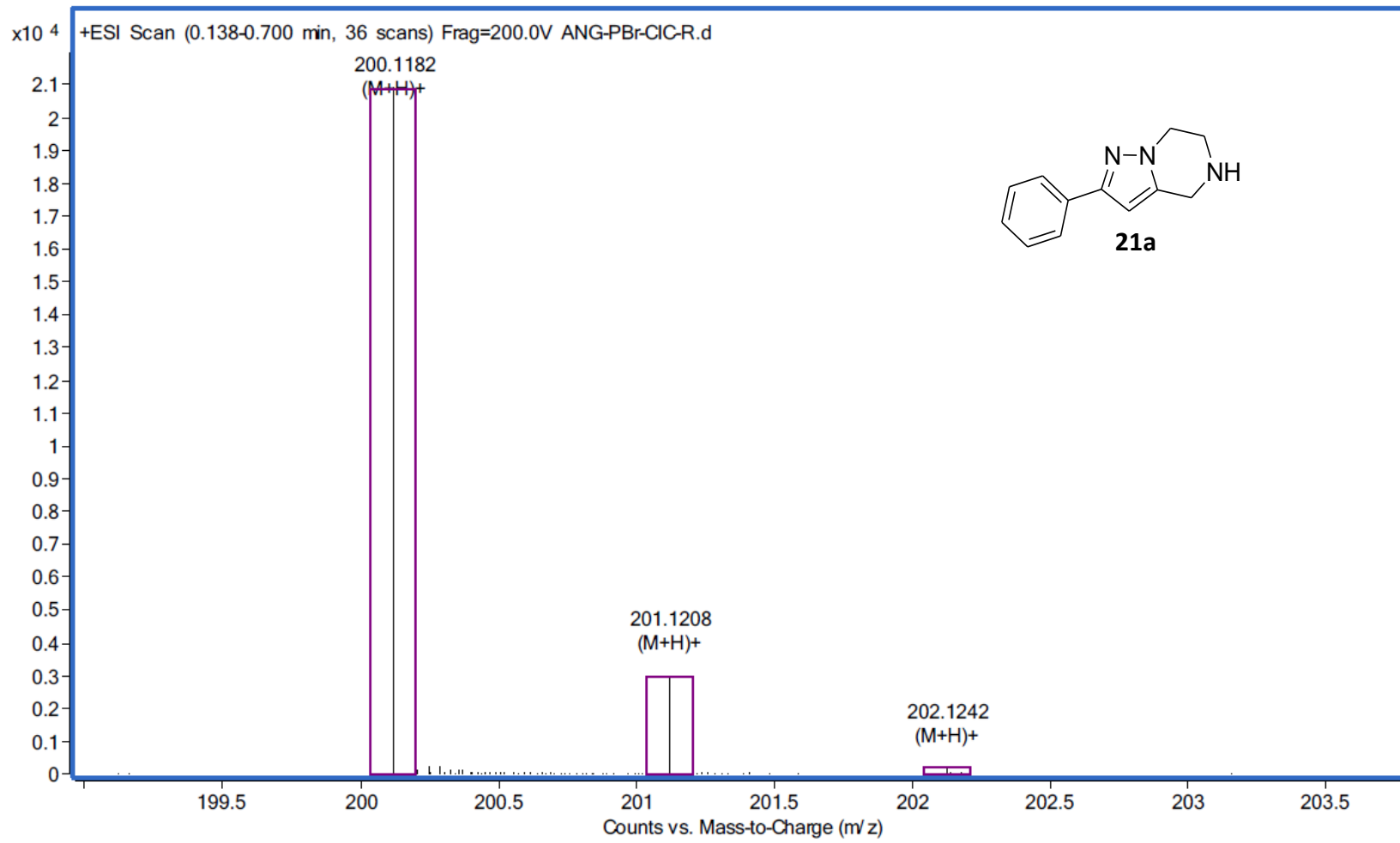


300



IR:



Masas:

4.2.5. Cristalografía de rayos-X de 2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina.

La estructura molecular de los compuestos **21** ha sido corroborada mediante difracción de rayos-X del compuesto **21c**, cuyos monocristales se obtuvieron mediante difusión en la mezcla DMSO-H₂O. La siguiente (Figura 4.14) refleja la estructura determinada y el sistema de numeración cristalográfico empleado.

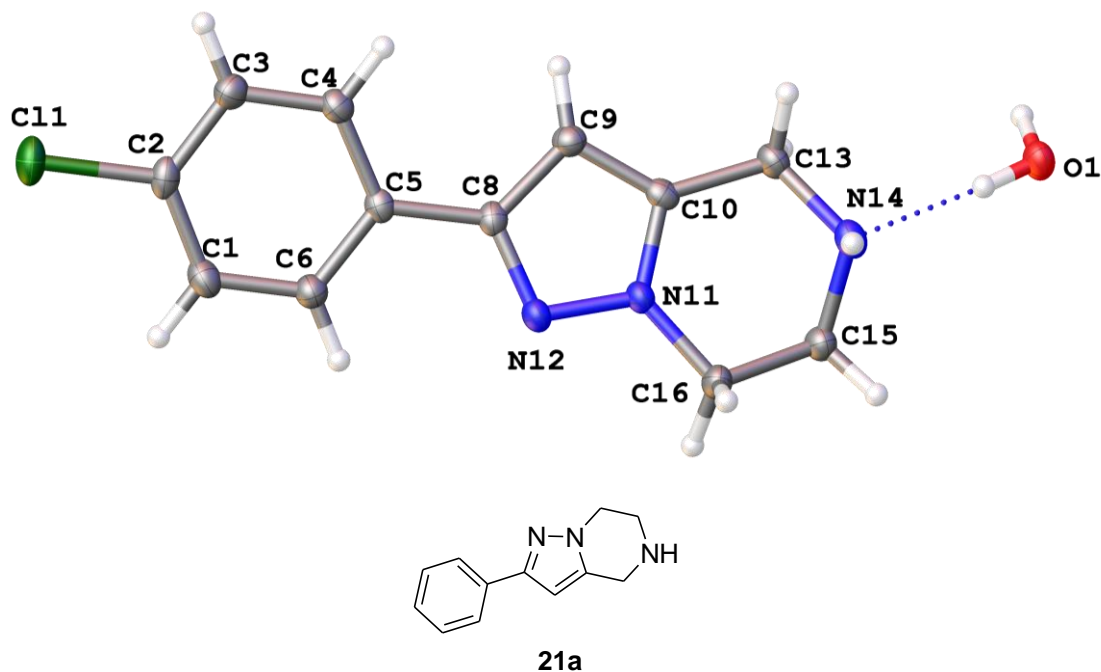


Figura 4.14. Cristalografía de rayos-X de 2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina **21c**.

Tabla ... distancias de enlace [Å] y ángulos [°] seleccionados

N(11)-N(12)	1.362(3)	N(12)-C(8)-C(9)	N(12)-C(8)-C(9)
C(13)-N(14)	1.468(4)	N(14)-C(15)-C(16)	113.1(2)
Cl(1)-C(2)	1.744(3)	N(11)-C(16)-C(15)	108.4(2)
C(5)-C(8)	1.471(4)	C(8)-C(9)-H(9)	127.3
C(10)-N(11)	1.348(4)	C(9)-C(10)-C(13)	133.6(3)
C(8)-N(12)	1.350(4)	C(4)-C(5)-C(6)	118.3(3)

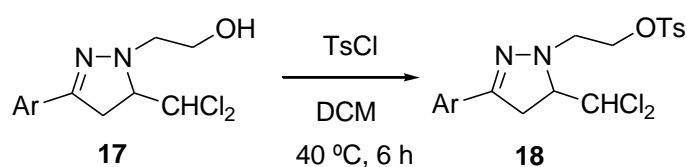
En la Figura 4.14 se observa que **21c** contiene agua de solvatación en proporción 1:1, enlazada a través del nitrógeno N14.

Enlaces de hidrógeno [Å Y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1)-H(01)...N(14)	0.840(19)	2.002(19)	2.841(3)	176(4)
N(14)-H(03)...O(1)#1	0.87(4)	2.24(4)	3.089(3)	165(3)
C(15)-H(15A)...O(1)#2	0.99	2.42	3.292(4)	147.1
O(1)-H(02)...N(12)#3	0.853(19)	2.14(3)	2.930(3)	153(4)

4.3. EXPERIMENTAL.

4.3.1. Preparación de 3-*aril*-5-diclorometil-1-(2-*O*-tosilhidroxietil)-2-pirazolininas.

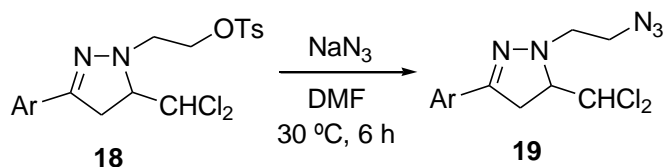


Clave	Ar	Rdto. (%)
18a	C ₆ H ₅	73
18b	4-F-C ₆ H ₄	66
18c	4-Cl-C ₆ H ₄	72
18d	4-Br-C ₆ H ₄	93
18e	4-MeO-C ₆ H ₄	65
18f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	80
18g	4-Me-C ₆ H ₄	82
18h	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	90

Esquema 4.16. Preparación de 3-*aril*-5-diclorometil-1-(2-*O*-tosilhidroxietil)-2-pirazolininas **18**

En un matraz (50 mL) provisto de agitación magnética se dispone una disolución del compuesto **17** (9 mmol) en diclorometano (20 mL). Se adiciona cloruro de *p*-toluensulfonilo (12.6 mmol), trietilamina (12.6 mmol), y la mezcla se agita a 40 °C durante 6 h. El curso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina usando una mezcla diclorometano/éter de petróleo (2:3) como eluyente. Una vez finalizada, se adicionan agua (20 mL), trietilamina (2 mL), se agita y la fase orgánica se separa y se seca sobre MgSO₄ anhidro; entonces se elimina el disolvente a vacío, quedando un residuo que es purificado por cromatografía columna usando como eluyente diclorometano/éter de petróleo 1:5. Rdto. promedio 78%.

4.3.2. Preparación de 3-aril-1-(2-azidoetil)-5-diclorometil-2-pirazolininas.

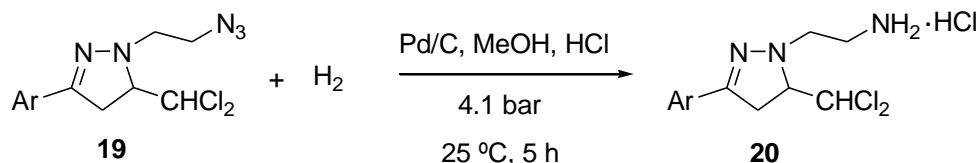


Clave	Ar	Rdto. (%)
19a	C ₆ H ₅	70
19b	4-F-C ₆ H ₄	85
19c	4-Cl-C ₆ H ₄	80
19d	4-Br-C ₆ H ₄	67
19e	4-MeO-C ₆ H ₄	78
19f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	68
19g	4-Me-C ₆ H ₄	65
19h	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	71

Esquema 4.17. Preparación de 3-aril-1-(2-azidoetil)-5-diclorometil-2-pirazolininas **19**.

A un matraz (10 mL) provisto de agitación magnética se agrega una disolución del compuesto **18** (2 mmol) en DMF (5 mL); a continuación se adiciona azida de sodio (2.4 mmol), se calienta hasta 30 °C y se agita durante 6 h. El progreso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina (gel de sílice) utilizando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/éter de petróleo en proporción 1:3. Al finalizar se agrega agua (10 mL), se extrae con diclorometano (3x5 mL) y se elimina el disolvente orgánico a presión reducida. Finalmente, se agrega agua (10 mL) y se extrae con éter etílico (2x10 mL). La fase orgánica se seca con MgSO₄ anhidro; tras eliminar el disolvente se obtiene un crudo de reacción que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando acetato de etilo/éter de petróleo 1:3 como eluyente. Rdto. promedio 73%.

4.3.3. Preparación de hidroclouros de 1-(2-aminoetil)-3-aril-5-diclorometil-2-pirazolininas.

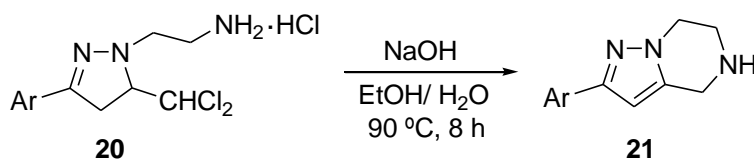


Clave	Ar	Rdto. (%)
20a	C ₆ H ₅	77
20b	4-F-C ₆ H ₄	65
20c	4-Cl-C ₆ H ₄	80
20d	4-Br-C ₆ H ₄	67
20e	4-MeO-C ₆ H ₄	66
20f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	65
20g	4-Me-C ₆ H ₄	73
20h	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	68

Esquema 4.18. Preparación de hidrocloruros de 1-(2-aminoetil)-3-aryl-5-diclorometil--2-pirazolinas **20**.

A un reactor provisto de agitación magnética se adiciona una disolución del compuesto **19** (1 mmol) en metanol (15 mL). A continuación se adicionan 0.05 g de catalizador (Pd/C, 5%) y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado (36%). El reactor se cierra. Se aplica una presión de hidrógeno de 4.1 bar, y se agita a temperatura ambiente durante 5h. El progreso de la reacción puede seguirse por cromatografía en capa fina en gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol en proporción 95:5. Una vez finalizado el proceso, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo que se lava con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo 1:1, aislándose los hidrocloruros **20** con Rdto. promedio 67%.

4.3.4. Preparación de 2-aryl-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinas.



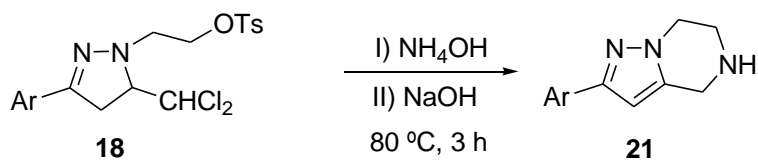
Clave	Ar	Rdto. (%)
21a	C ₆ H ₅	62
21b	4-F-C ₆ H ₄	61
21c	4-Cl-C ₆ H ₄	70
21d	4-Br-C ₆ H ₄	60
21e	4-MeO-C ₆ H ₄	71
21f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	61
21g	4-Me-C ₆ H ₄	60
21h	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	70

Esquema 4.19. Preparación de 2-Aryl-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinas **21**.

A una disolución del compuesto **20** (3 mmol) en mezcla etanol (5 mL)/ agua (2 mL), se adiciona NaOH (4.5 mmol) y se mantiene en agitación a 90 °C durante 8 h. El curso de la reacción puede seguirse por cromatografía en placa fina empleando como eluyente DCM/MeOH (95:5). Al terminar se elimina el disolvente a presión reducida,

obteniéndose un sólido amarillo que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice y DCM:MeOH (95:5) como eluyente. Rdto. promedio: 65%.

4.3.5. Preparación “one-pot” de 2-*aryl*-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazinas.



Clave	Ar	Rdto. (%)
21f	2-C ₁₀ H ₇	50
21h	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	40

Esquema 4.20. Preparación “one-pot” de 2-*aryl*-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazinas **21**.

En un matraz provisto de agitación magnética se dispone una disolución del compuesto **18** (1 mmol) en etanol (10 mL)/agua (2,5 mL) sobre la que se adiciona hidróxido amónico acuoso (1 mL, 30%) y la mezcla se agita a 80 °C durante 5 h. Una vez consumido el material de partida, se adiciona hidróxido sódico sólido (4 mmol), y se agita durante 3h. El progreso de la reacción puede seguirse mediante cromatografía en capa fina (gel de sílice) usando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol (95:5). Al finalizar se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo sólido que purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente diclorometano/ metanol (95:5). Rdto. promedio 44%.

4.3.6. Parámetros cristalográficos de 2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina (**21d**).

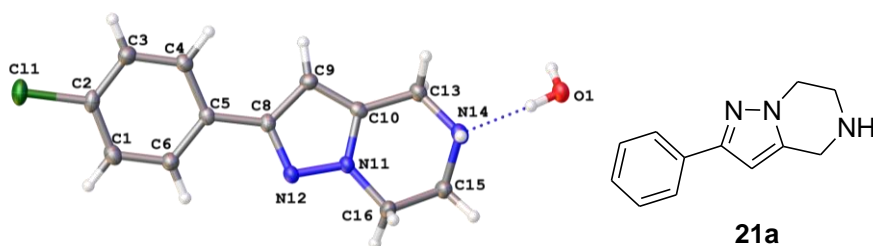


Figura 4.15. 2-(4-clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazina.

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	ang_pCl_cic_0msp_a	
Empirical formula	C12 H14 Cl N3 O	
Formula weight	251.71	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	Pccn	
Unit cell dimensions	a = 38.6672(18) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 7.3994(3) Å	$\beta = 90^\circ$.
	c = 8.4721(4) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	2423.99(19) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.379 Mg/m ³	
Absorption coefficient	2.690 mm ⁻¹	
F(000)	1056	
Crystal size	0.260 x 0.070 x 0.040 mm ³	
Theta range for data collection	4.574 to 68.202°.	
Index ranges	-44<=h<=46, -7<=k<=8, -10<=l<=10	
Reflections collected	14008	
Independent reflections	2218 [R(int) = 0.0523]	
Completeness to theta = 31.000°	99.2 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7531 and 0.6159	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2218 / 2 / 167	
Goodness-of-fit on F ²	1.174	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0516, wR2 = 0.1302	
R indices (all data)	R1 = 0.0586, wR2 = 0.1336	
Extinction coefficient	0.00073(15)	
Largest diff. peak and hole	0.464 and -0.251 e.Å ⁻³	

COORDENADAS ATÓMICAS (X10⁴) Y PARÁMETROS DE

DESPLAZAMIENTO ISOTRÓPICO EQUIVALENTE (Å²X 10³)

	X	Y	Z	U (eq)
Cl(1)	4819(1)	5148(1)	13223(1)	30(1)
C(1)	4206(1)	5968(4)	11860(4)	24(1)
C(2)	4519(1)	5066(4)	11688(3)	22(1)
C(3)	4596(1)	4112(4)	10325(4)	23(1)
C(4)	4358(1)	4081(4)	9110(3)	20(1)
C(5)	4042(1)	4988(4)	9233(3)	17(1)
C(6)	3968(1)	5914(4)	10635(3)	21(1)
C(8)	3794(1)	4946(4)	7916(3)	18(1)
C(9)	3851(1)	4419(4)	6341(3)	20(1)
C(10)	3537(1)	4625(4)	5601(3)	18(1)
N(11)	3313(1)	5247(3)	6694(3)	18(1)
N(12)	3462(1)	5452(3)	8140(3)	19(1)
C(13)	3417(1)	4395(4)	3920(3)	22(1)
N(14)	3040(1)	4205(4)	3778(3)	22(1)
C(15)	2869(1)	5622(4)	4695(3)	22(1)
C(16)	2941(1)	5489(4)	6470(3)	23(1)
O(1)	2935(1)	4454(3)	467(3)	26(1)

DISTANCIA DE ENLACE [Å] Y ÁNGULOS

Cl(1)-C(2)	1.744(3)	C(6)-C(1)-C(2)	119.0(3)
C(1)-C(6)	1.386(4)	C(6)-C(1)-H(1)	120.5
C(1)-C(2)	1.390(4)	C(2)-C(1)-H(1)	120.5
C(1)-H(1)	0.9500	C(3)-C(2)-C(1)	121.4(3)
C(2)-C(3)	1.386(4)	C(3)-C(2)-Cl(1)	119.6(2)
C(3)-C(4)	1.382(4)	C(1)-C(2)-Cl(1)	119.0(2)
C(3)-H(3)	0.9500	C(4)-C(3)-C(2)	119.0(3)
C(4)-C(5)	1.399(4)	C(4)-C(3)-H(3)	120.5
C(4)-H(4)	0.9500	C(2)-C(3)-H(3)	120.5
C(5)-C(6)	1.401(4)	C(3)-C(4)-C(5)	121.3(3)
C(5)-C(8)	1.471(4)	C(3)-C(4)-H(4)	119.3
C(6)-H(6)	0.9500	C(5)-C(4)-H(4)	119.3
C(8)-N(12)	1.350(4)	C(4)-C(5)-C(6)	118.3(3)
C(8)-C(9)	1.408(4)	C(4)-C(5)-C(8)	120.2(2)
C(9)-C(10)	1.374(4)	C(6)-C(5)-C(8)	121.4(3)

C(9)-H(9)	0.9500	C(1)-C(6)-C(5)	121.0(3)
C(10)-N(11)	1.348(4)	C(1)-C(6)-H(6)	119.5
C(10)-C(13)	1.507(4)	C(5)-C(6)-H(6)	119.5
N(11)-N(12)	1.362(3)	N(12)-C(8)-C(9)	111.0(2)
N(11)-C(16)	1.463(4)	N(12)-C(8)-C(5)	120.4(2)
C(13)-N(14)	1.468(4)	C(9)-C(8)-C(5)	128.6(3)
C(13)-H(13A)	0.9900	C(10)-C(9)-C(8)	105.3(2)
C(13)-H(13B)	0.9900	C(10)-C(9)-H(9)	127.3
N(14)-C(15)	1.464(4)	C(8)-C(9)-H(9)	127.3
N(14)-H(03)	0.87(4)	N(11)-C(10)-C(9)	106.9(2)
C(15)-C(16)	1.532(4)	N(11)-C(10)-C(13)	119.3(2)
C(15)-H(15A)	0.9900	C(9)-C(10)-C(13)	133.6(3)
C(15)-H(15B)	0.9900	C(6)-C(1)-C(2)	119.0(3)
C(16)-H(16A)	0.9900	C(6)-C(1)-H(1)	120.5
C(16)-H(16B)	0.9900	C(2)-C(1)-H(1)	120.5
O(1)-H(01)	0.840(19)	C(3)-C(2)-C(1)	121.4(3)
O(1)-H(02)	0.853(19)	C(3)-C(2)-Cl(1)	119.6(2)
C(10)-C(13)-H(13B)	108.9	C(10)-N(11)-N(12)	112.6(2)
H(13A)-C(13)-H(13B)	107.8	C(10)-N(11)-C(16)	125.7(2)
C(15)-N(14)-C(13)	109.7(2)	N(12)-N(11)-C(16)	121.3(2)
C(15)-N(14)-H(03)	106(2)	C(8)-N(12)-N(11)	104.1(2)
C(13)-N(14)-H(03)	111(2)	N(14)-C(13)-C(10)	113.2(2)
N(14)-C(15)-C(16)	113.1(2)	N(14)-C(13)-H(13A)	108.9
N(14)-C(15)-H(15A)	109.0	C(10)-C(13)-H(13A)	108.9
C(16)-C(15)-H(15A)	109.0	N(14)-C(13)-H(13B)	108.9
N(11)-C(16)-C(15)	108.4(2)	C(15)-C(16)-H(16B)	110.0
N(11)-C(16)-H(16A)	110.0	H(16A)-C(16)-H(16B)	108.4
C(15)-C(16)-H(16A)	110.0	H(01)-O(1)-H(02)	108(4)
N(11)-C(16)-H(16B)	110.0		

PARÁMETROS DE DESPLAZAMIENTO ANISOTRÓPICO E ($\text{Å}^2 \times 10^3$)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Cl(1)	31(1)	33(1)	25(1)	2(1)	-12(1)	-5(1)
C(1)	31(2)	22(2)	19(1)	-2(1)	-3(1)	0(1)
C(2)	23(1)	23(1)	21(1)	4(1)	-6(1)	-6(1)
C(3)	20(1)	24(2)	24(2)	-2(1)	-1(1)	-1(1)

C(4)	23(1)	19(1)	18(1)	-2(1)	0(1)	-1(1)
C(5)	21(1)	14(1)	15(1)	2(1)	-1(1)	-2(1)
C(6)	22(1)	23(2)	20(2)	-1(1)	-1(1)	2(1)
C(8)	21(1)	15(1)	17(1)	1(1)	-3(1)	-1(1)
C(9)	20(1)	21(1)	20(1)	0(1)	1(1)	2(1)
C(10)	22(1)	14(1)	18(1)	-1(1)	2(1)	-1(1)
N(11)	20(1)	21(1)	14(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
N(12)	21(1)	23(1)	14(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
C(13)	25(2)	25(2)	16(1)	-1(1)	0(1)	0(1)
N(14)	27(1)	21(1)	18(1)	-1(1)	-2(1)	-2(1)
C(15)	22(1)	28(2)	18(1)	-1(1)	-1(1)	2(1)
C(16)	19(1)	31(2)	19(1)	-1(1)	-2(1)	2(1)
O(1)	25(1)	36(1)	17(1)	0(1)	-2(1)	-1(1)

COORDENADAS DE ÁTOMOS DE HIDRÓGENO (10^4) Y PARÁMETROS DE DESPLAZAMIENTO ISOTRÓPICO EQUIVALENTE ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	X	Y	Z	U (eq)
H(1)	4155	6612	12803	29
H(3)	4810	3489	10228	28
H(4)	4410	3432	8173	24
H(6)	3753	6513	10749	26
H(9)	4061	4008	5886	24
H(13A)	3493	5455	3296	27
H(13B)	3529	3311	3465	27
H(03)	2971(9)	3190(50)	4180(40)	29(10)
H(15A)	2616	5543	4518	27
H(15B)	2947	6817	4310	27
H(16A)	2863	6604	7008	28
H(16B)	2814	4451	6926	28
H(01)	2961(10)	4430(50)	1450(20)	37(11)
H(02)	3118(8)	4900(60)	70(50)	62(15)

ENLACES DE HIDRÓGENO [\AA Y $^\circ$]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(1)-H(01)...N(14)	0.840(19)	2.002(19)	2.841(3)	176(4)
N(14)-H(03)...O(1)#1	0.87(4)	2.24(4)	3.089(3)	165(3)

C(15)-H(15A)...O(1)#2	0.99	2.42	3.292(4)	147.1
O(1)-H(02)...N(12)#3	0.853(19)	2.14(3)	2.930(3)	153(4)

Las transformaciones de simetría utilizadas para generar los átomos equivalentes: #1 x,-y+1/2,z+1/2 #2 -x+1/2,y,z+1/2 #3 x,y,z-1

4.4. TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS.

Compuesto	Forma y color. Disolvente	Pf	Rdto. (%)
17f	Polvo blanco. Acetato de etilo/ éter de petróleo	120-122	79
17g	Aceite amarillo. Cromat. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:3)	-	87
17h	Aceite amarillo. Cromat. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:3)	-	90
17i	Aceite amarillo. Cromat. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:3)	-	86
18a	Polvo blanco. Acetato de etilo/ éter de petróleo	90-92	73
18b	Aceite amarillo. Cromat. DCM/ éter de petróleo (1:5)	-	66
18c	Aceite amarillo. Cromat. DCM/ éter de petróleo (1:5)	-	72
18d	Aceite amarillo. Cromat. DCM/ éter de petróleo (1:5)	-	93
18e	Aceite amarillo. Cromat. DCM/ éter de petróleo (1:5)	-	65
18f	Polvo amarillo pálido. Acetato de etilo/ éter de petróleo	95-97	80
18g	Aceite amarillo. Cromat. DCM/ éter de petróleo (1:5)	-	82
18h	Aceite amarillo. Cromat. DCM/ éter de petróleo (1:5)	-	90
19a	Aceite amarillo. Cromat. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:3)	-	70
19b	Aceite amarillo. Cromat. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:3)	-	85
19c	Aceite amarillo. Cromat. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:3)	-	80
19d	Aceite amarillo. Cromat. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:3)	-	67
19e	Aceite amarillo. Cromat. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:3)	-	78
19f	Aceite amarillo. Cromat. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:3)	-	68

19g	Aceite amarillo. Cromat. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:3)	-	65
19h	Aceite amarillo. Cromat. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:3)	-	71
20a	Polvo amarillo pálido. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	169-170	77
20b	Polvo amarillo pálido. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	175-176 (desc.)	65
20c	Polvo amarillo pálido. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	100-103	80
20d	Polvo amarillo pálido. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	145-147	67
20e	Polvo amarillo pálido. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	101-102	66
20f	Polvo amarillo pálido. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	128	65
20g	Polvo amarillo pálido. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	181-182 (desc.)	73
20h	Polvo amarillo pálido. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	138-139 (desc.)	68
21a	Polvo blanco. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	110-112	62
21b	Polvo blanco. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	83-84	61
21c	Agujas blancas. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	152-154	70
21d	Polvo blanco. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	183-185 (desc.)	60
21e	Polvo blanco. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	98-99	71
21f	Polvo blanco. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	119-120	61 (50) ^a
21g	Polvo blanco. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	131-133	60
21h	Polvo blanco. Cromat. DCM/ MeOH (95:5)	116-117 (desc.)	70 (40) ^a
^a Rendimiento en One-pot			

4.5. DATOS ESPECTROSCÓPICOS .

5-Diclorometil-1-(2-hidroxietil)-3-(2-naftil)-2-pirazolina (17f)

$C_{16}H_{16}Cl_2N_2O$ (323.22) ¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 200 MHz): 3.32 (m, 2H), 3.44 (dd, 1H, J= 6.8 Hz, J= 17.3 Hz), 3.54 (dd, 1H, J= 10.8 Hz, J= 17.3 Hz), 4.02 (m, 3H), 5.90 (d, 1H, J= 4.2 Hz), 7.48 (dd, 2H, J= 3.2 Hz, J= 6.5 Hz), 7.83 (m, 5H). ¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 50.4 MHz): 35.68 (CH₂), 57.16 (CH₂), 61.82 (CH₂), 73.01 (CH), 73.14

(CH), 123.14 (CH), 126.01 (CH), 126.61 (CH), 126.78 (CH), 127.80 (CH), 128.26 (CH), 128.33 (CH), 129.12 (C), 133.09 (C), 133.68 (C), 150.40 (C). **IR (ATR):** 2999, 1599, 1369, 1255, 1076, 1052, 865, 830, 751, 711 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 323.0712, encontrado: 323.0705.

5-Diclorometil-1-(2-hidroxietyl)-3-(4-metilfenil)-2-pirazolina (17g)

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (287.2) **¹H-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 300 MHz):** 2.36 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 5.88 (d, 1H, J= 4.3 Hz), 7.18 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.52 (d, 2H, J= 8.3 Hz). **¹³C-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 75.4 MHz):** 22.27 (CH_3), 36.98 (CH_2), 58.36 (CH_2), 62.65 (CH_2), 73.98 (CH), 74.12 (CH), 127.08 (CH), 129.73 (C), 130.27 (CH), 140.65 (C), 151.77 (C). **IR (KBr):** 3412, 2950, 1721, 1607, 1435, 1372, 1263, 1080, 1051, 935, 817, 754 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 287.0712, encontrado: 287.0712.

3-(3,4-Diclorofenil)-5-(diclorometil)-1-(2-hidroxietyl)-2-pirazolina (17h)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$ (342.05) **¹H-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 400 MHz):** 3.28 (m, 4H), 3.96 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 5.92 (d, 1H, J= 4.1 Hz), 7.44 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H, J= 0.9 Hz, J= 1.5 Hz). **¹³C-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 100.8 MHz):** 36.23 (CH_2), 57.64 (CH_2), 62.39 (CH_2), 73.59 (CH), 73.81 (CH), 125.86 (CH), 128.49 (CH), 131.44 (CH), 132.57 (C), 133.80 (C), 133.94 (C), 148.59 (C). **IR (ATR):** 3391, 2869, 1581, 1481, 1398, 1359, 1130, 1028, 751, 709, 675 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 340.9777, encontrado: 340.9767.

5-Diclorometil-3-fenil-1-(2-O-tosilhidroxietyl)-2-pirazolina (18a)

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (427.34). **¹H-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 400 MHz):** 2.34 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H, J= 9.0 Hz, J= 17.2 Hz), 3.38 (dd, 1H, J= 11.4 Hz, J= 17.2 Hz), 3.52 (m, 2H), 4.09 (ddd, 1H, J= 4.4 Hz, J= 9.0 Hz, J=11.4 Hz), 4.34 (m, 2H), 5.74 (d, 1H, J= 4.4 Hz), 7.24 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.36 (m, 3H), 7.54 (m, 2H), 7.78 (d, 2H, J= 8.4 Hz). **¹³C-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 100.8 MHz):** 21.37 (CH_3), 32.47 (CH_2), 48.99 (CH_2), 64.45 (CH_2), 67.72 (CH), 69.35 (CH), 122.01 (CH), 124.00 (CH), 124.54 (CH), 125.24 (CH), 125.84 (CH), 127.68 (C), 128.57 (C), 141.00 (C), 146.20 (C). **IR (ATR):** 1592, 1350, 1193, 1176, 903, 763, 688, 664 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 427.0644, encontrado: 427.0646.

5-Diclorometil-3-(4-fluorofenil)-1-(2-O-tosilhidroxietyl)-2-pirazolina (18b)

$C_{19}H_{19}Cl_2FN_2O_3S$ (445.35) **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz):** 2.34 (s, 3H), 3.18 (dd, 1H, J= 9.1 Hz, J= 17.4 Hz), 3.29 (dd, 1H, J= 11.4 Hz, J= 17.4 Hz), 5.47 (m, 2H), 4.06 (ddd, 1H, J= 4.4 Hz, J= 9.1 Hz, J= 11.4 Hz), 4.32 (m, 2H), 5.72 (d, 1H, J= 4.4 Hz), 7.02 (t, 2H, J= 9.0 Hz), 7.23 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.50 (dd, 2H, J= 5.2 Hz, J= 9.0 Hz), 7.75 (d, 2H, 8.3 Hz). **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz):** 22.58 (CH₃), 37.47 (CH₂), 53.99 (CH₂), 69.33 (CH₂), 72.80 (CH), 74.25 (CH), 116.50 (d, CH, J= 22.2 Hz), 128.80 (d, CH, J= 8.3 Hz), 128.96 (CH), 130.81 (CH), 133.62 (C), 145.96 (C), 150.16 (C), 162.59 (C), 165.89 (C). **IR (ATR):** 1599, 1514, 1360, 1179, 903, 814, 729, 661 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $C_{19}H_{20}Cl_2FN_2O_3S$ (M+H)⁺: 445.0550, encontrado: 445.0538.

3-(4-Clorofenil)-5-diclorometil-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolina (18c)

$C_{19}H_{19}Cl_3N_2O_3S$ (461.79). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 200 MHz):** 2.26 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H, J= 9.6 Hz, J= 17.5 Hz), 3.21 (dd, 1H, J= 11.1 Hz, J= 17.5 Hz), 3.44 (m, 2H), 4.08 (ddd, 1H, J= 4.2 Hz, J= 9.6 Hz, J= 11.1 Hz), 4.27 (t, 2H, J= 5.4 Hz), 5.71 (d, 1H, J= 4.2 Hz), 7.19 (m, 4H), 7.38 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 7.70 (d, 2H, 5.8 Hz). **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 50.4 MHz):** 21.52 (CH₃), 36.15 (CH₂), 52.69 (CH₂), 68.35 (CH₂), 71.69 (CH), 73.33 (CH), 127.17 (CH), 127.88 (CH), 128.62 (CH), 129.80 (CH), 130.31 (C), 132.51 (C), 134.70 (C), 144.97 (C), 148.66 (C). **IR (ATR):** 1598, 1358, 1174, 1090, 902, 815, 760, 662 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $C_{19}H_{18}Cl_3N_2O_3S$ (M+H)⁺: 459.0098, encontrado: 459.0108.

3-(4-Bromofenil)-5-diclorometil-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolina (18d)

$C_{19}H_{19}BrCl_2N_2O_3S$ (506.24). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz):** **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz):** 2.24 (s, 3H), 3.23 (dd, 1H, J= 9.4 Hz, J= 17.4 Hz), 3.49 (dd, 1H, J= 14.0 Hz, J= 17.4 Hz), 3.42 (m, 2H), 4.02 (ddd, 1H, J= 4.2 Hz, J= 9.4 Hz, J= 14.0 Hz), 4.26 (t, 2H, J= 5.3 Hz), 5.71 (d, 1H, J= 4.2 Hz), 7.14 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.36 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.45 (d, 2H, J= 8.7 Hz), 7.73 (d, 2H, J= 8.3 Hz); **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz):** 22.60 (CH₃), 37.19 (CH₂), 53.67 (CH₂), 69.32 (CH₂), 72.69 (CH), 74.37 (CH), 124.21 (C), 128.39 (CH), 128.94 (CH), 130.80 (CH), 131.65 (C), 132.65 (CH), 133.56 (C), 145.99 (C), 149.87 (C); **IR (ATR):** 1598, 1438, 1188, 1174, 1031, 1010, 815 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $C_{19}H_{20}BrCl_2N_2O_3S$ (M+H)⁺: 504.9750, encontrado: 504.9736.

5-Diclorometil-3-(4-metoxifenil)-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolina (18e)

$C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ (457.37). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz): 2.29 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.90 (ddd, 1H, J= 4.5 Hz, J= 9.3 Hz, J= 11.1 Hz), 4.32 (t, 2H, J= 5.7 Hz), 5.69 (d, 1H, J= 4.5 Hz), 6.82 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.19 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.43 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 7.72 (d, 2H, J= 8.8 Hz). ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz): 22.57 (CH_3), 37.59 (CH_2), 54.23 (CH_2), 56.33 (CH_3), 69.47 (CH_2), 72.72 (CH), 74.61 (CH), 114.90 (CH), 125.43 (C), 128.55 (CH), 128.93 (CH), 130.83 (CH), 133.56 (C), 145.95 (C), 151.15 (C), 161.46 (C). IR (ATR): 1602, 1511, 1358, 1174, 902, 721 cm^{-1} . HRMS (ESI): calculado para $C_{20}H_{21}Cl_2N_2O_4S$ (M+H) $^+$: 455.0594, encontrado: 455.0566.

5-Diclorometil-3-(2-naftil)-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolina (18f)

$C_{23}H_{22}Cl_2N_2O_3S$ (477.40). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 400 MHz): 2.24 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.39 (t, 2H, J= 5.2 Hz), 5.78 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 7.19 (d, 2H, J= 8.14 Hz), 7.50 (d, 2H, J= 5.2 Hz), 7.79 (m, 7H). ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 100.8 MHz): 22.37 (CH_3), 37.26 (CH_2), 53.77 (CH_2), 69.37 (CH_2), 72.67 (CH), 74.29 (CH), 124.16 (CH), 126.68 (CH), 127.51 (CH), 127.64 (CH), 128.68 (CH), 128.83 (CH), 129.05 (CH), 129.13 (CH), 130.19 (C), 130.70 (CH), 133.39 (C), 133.98 (C), 134.47 (C), 145.88 (C), 151.00 (C). IR (ATR): 1599, 1353, 1173, 903, 811, 726, 661 cm^{-1} . HRMS (ESI): calculado para $C_{23}H_{23}Cl_2N_2O_3S$ (M+H) $^+$: 477.0801, encontrado: 477.0803.

5-Diclorometil-3-(p-tolil)-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolina (18g)

$C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_3S$ (441.37). 1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 400 MHz): 2.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.16 (dd, 1H, J= 9.2 Hz, J= 17.4 Hz), 3.21 (dd, 1H, J= 11.4 Hz, J= 17.4 Hz), 3.45 (m, 2H), 4.02 (ddd, 1H, J= 4.5 Hz, J= 9.2 Hz, J= 11.4 Hz), 4.32 (t, 2H, J=5.4 Hz), 5.71 (d, 1H, J= 4.5 Hz), 7.12 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 7.18 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 7.39 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 7.73 (d, 2H, J= 7.8 Hz). ^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 100.8 MHz): 22.39 (CH_3), 22.55 (CH_3), 37.48 (CH_2), 54.02 (CH_2), 69.48 (CH_2), 72.62 (CH), 74.59 (CH), 126.99 (CH), 128.92 (CH), 129.83 (C) 130.21 (CH), 130.84 (CH), 133.51 (C), 140.24 (C), 145.96 (C), 151.24 (C). IR (ATR): 1599, 1452, 1360, 1176, 900, 814, 760, 661 cm^{-1} . HRMS (ESI): calculado para $C_{20}H_{23}Cl_2N_2O_3S$ (M+H) $^+$: 441.0801, encontrado: 441.0804

3-(3,4-Diclorofenil)-5-diclorometil-1-(2-O-tosilhidroxietil)-2-pirazolina (18h)

C₁₉H₁₈Cl₄N₂O₃S (496.23). **¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 300 MHz):** 2.34 (s, 3H), 3.17 (dd, 1H, J=8.8 Hz, 17.2 Hz), 3.30 (dd, 1H, J= 13.0 Hz, J= 17.2 Hz), 3.52 (m, 2H), 4.14 (dd, 1H, J= 4.2 Hz, J= 8.8 Hz, J= 13.0 Hz), 4.32 (dt, 2H, J= 1.6 Hz, J= 5.9 Hz), 5.73 (d, 1H, J= 4.2 Hz), 7.24 (m, 2H), 7.32 (dd, 1H, J= 1.7 Hz, J= 8.5 Hz), 7.40 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 7.57 (d, 1H, J=1.7 Hz), 7.74 (d, 2H, J= 8.4 Hz). **¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 75.4 MHz):** 22.55 (CH₃), 37.01 (CH₂), 53.56 (CH₂), 69.21 (CH₂), 72.74 (CH), 73.97 (CH), 125.93 (CH), 128.53 (CH), 128.94 (CH), 130.79 (CH), 131.46 (CH), 132.77 (C), 133.61 (C), 133.82 (C), 133.89 (C), 146.03 (C), 148.43 (C). **IR (ATR):** 1741, 1580, 1351, 1177, 1125, 900, 749, 664 cm⁻¹. **HRMS (ESI):** calculado para C₁₉H₁₉Cl₄N₂O₃S (M+H)⁺: 494.9865, encontrado: 494.9838

1-(2-Azidoetil)-5-diclorometil-3-fenil-2-pirazolina (19a)

C₁₂H₁₃Cl₂N₅ (298.17). **¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 600 MHz):** 3.32 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.56 (dt, 1H, J= 6.5 Hz, J= 13.1 Hz), 3.77 (m, 1H), 4.05 (ddd, 1H, J= 4.5 Hz, J= 9.6 Hz, J= 11.8 Hz), 5.88 (d, 1H, J= 4.5 Hz), 7.36 (m, 3H), 7.21 (m, 2H). **¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 150 MHz):** 37.61 (CH₂), 50.67 (CH₂), 55.28 (CH₂), 73.36 (CH), 74.42 (CH), 127.09 (CH), 129.62 (CH), 130.27 (CH), 132.92 (C), 151.06 (C). **IR (ATR):** 2100, 1363, 1268, 756, 692 cm⁻¹. **HRMS (ESI):** calculado para C₁₂H₁₄Cl₂N₅ (M+H)⁺: 298.0621, encontrado: 298.0616.

1-(2-Azidoetil)-5-diclorometil-3-(4-fluorofenil)-2-pirazolina (19b)

C₁₂H₁₂Cl₂FN₅ (316.16). **¹H-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz):** 3.42 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.55 (dt, 1H, J= 5.3 Hz, J= 11.9 Hz), 3.77 (m, 1H), 4.05 (ddd, 1H, J= 4.4 Hz, J= 10.0 Hz, J= 11.2 Hz), 5.86 (d, 1H, J= 4.4 Hz), 7.07 (t, 2H, J= 8.9 Hz), 7.59 (dd, 2H, J= 5.5 Hz, J= 8.9 Hz). **¹³C-RMN δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz):** 37.48 (CH₂), 50.51 (CH₂), 55.13 (CH₂), 73.32 (CH), 74.13 (CH), 116.50 (d, CH, J= 21.7 Hz), 128.62 (d, CH, J= 8.3 Hz), 129.09 (C), 149.96 (C), 163.50 (d, C, J= 250 Hz). **IR (ATR):** 2104, 1514, 1230, 906, 838, 726, 651 cm⁻¹. **HRMS (ESI):** calculado para C₁₂H₁₃Cl₂FN₅ (M+H)⁺: 316.0527, encontrado: 316.0537.

1-(2-Azidoetil)-3-(4-clorofenil)-5-diclorometil-2-pirazolina (19c)

$C_{12}H_{12}Cl_3N_5$ (332.62). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 300 MHz):** 3.32 (m, 4H), 3.53 (dt, 1H, J= 5.4 Hz, J= 12.6 Hz), 3.73 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 5.88 (d, 1H, J= 4.5 Hz), 7.30 (d, 2H, J= 8.9 Hz), 7.54 (d, 2H, J= 8.9 Hz). **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 75.4 MHz):** 37.38 (CH_2), 50.64 (CH_2), 55.03 (CH_2), 73.38 (CH), 74.19 (CH), 128.22 (CH), 129.75 (CH), 131.44 (C), 135.91 (C), 149.69 (C). **IR (ATR):** 2099, 1591, 1494, 1362, 1090, 829, 763 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $C_{12}H_{13}Cl_3N_5$ (M+H)⁺: 332.0231, encontrado: 332.0226.

1-(2-Azidoetil)-3-(4-bromofenil)-5-diclorometil-2-pirazolina (19d)

$C_{12}H_{12}BrCl_2N_5$ (377.07). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 200 MHz):** 3.45 (m, 4H), 3.52 (dd, 1H, J= 6.8 Hz, J= 16.8 Hz), 3.73 (m, 1H), 4.04 (ddd, 1H, J= 4.3 Hz, J= 6.8 Hz, J= 14.8 Hz), 5.84 (d, 1H, J= 4.3 Hz), 7.47 (s, 4H). **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 50.4 MHz):** 37.31 (CH_2), 50.64 (CH_2), 55.01 (CH_2), 73.37 (CH), 74.13 (CH), 124.25 (C), 128.47 (CH), 131.82 (C), 132.71 (CH), 149.80 (C). **IR (ATR):** 2963, 2879, 1473, 1445, 1358, 1292, 760, 690 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $C_{12}H_{13}BrCl_2N_5$ (M+H)⁺: 375.9726, encontrado: 375.9728

1-(2-Azidoetil)-5-diclorometil-3-(4-metoxifenil)-2-pirazolina (19e)

$C_{13}H_{15}Cl_2N_5O$ (328.19). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 400 MHz):** 3.28 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.56 (dt, 1H, J= 5.3 Hz, J= 12.8 Hz), 3.77 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.00 (ddd, 1H, J= 4.6 Hz, J= 9.5 Hz, J= 11.0 Hz), 5.84 (d, 1H, J= 4.6 Hz), 6.90 (d, 2H, J= 8.9 Hz), 7.59 (d, 2H, J= 8.9 Hz). **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 100.8 MHz):** 37.72 (CH_2), 50.55 (CH_2), 55.43 (CH_2), 56.21 (CH_3), 73.33 (CH), 74.32 (CH), 114.86 (CH), 125.52 (C), 128.46 (CH), 150.99 (C), 161.41 (C). **IR (ATR):** 2100, 1612, 1435, 1251, 1173, 838 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $C_{13}H_{16}Cl_2N_5O$ (M+H)⁺: 328.0726, encontrado: 328.0736.

1-(2-Azidoetil)-5-diclorometil-3-(2-naftil)-2-pirazolina (19f)

$C_{16}H_{15}Cl_2N_5$ (348.23). **1H -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 600 MHz):** 3.38 (m, 3H), 3.45 (dd, 1H, J= 12.2 Hz, J= 17.4 Hz), 3.55 (dt, 1H, J= 5.0 Hz, J= 12.7 Hz), 3.78 (m, 1H), 3.97 (dt, 1H, J= 5.0, J= 10.2 Hz), 5.86 (d, 1H, J= 4.5 Hz), 7.51 (m, 2H), 7.82 (m, 4H), 7.99 (d, 1H, J= 8.9 Hz). **^{13}C -RMN δ ($CDCl_3$, 25 °C, 150 MHz):** 36.08 (CH_2), 49.46 (CH_2), 53.78 (CH_2), 72.04 (CH), 73.14 (CH), 123.09 (CH), 125.49 (CH), 126.28 (CH), 127.52

(CH), 127.93 (CH), 129.26 (CH), 130.57 (C), 132.82 (C), 133.28 (C), 149.52 (C). **IR** (ATR): 2100, 1258, 855, 821, 753 cm^{-1} . **HRMS (ESI)**: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_5$ (M+H)⁺: 348.0777, encontrado: 348.0776.

1-(2-Azidoetil)-5-diclorometil-3-(p-tolil)-2-pirazolina (19g)

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5$ (312.19). **¹H-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 400 MHz)**: 2.39 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.55 (dt, 1H, J= 5.3 Hz, J= 12.3 Hz), 3.78 (m, 1H), 4.00 (ddd, 1H, J= 4.5 Hz, J= 9.4 Hz, J= 11.1 Hz), 5.83 (d, 1H, J= 4.5 Hz), 7.21 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 7.57 (d, 2H, J= 7.8 Hz). **¹³C-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 100.8 MHz)**: 22.32 (CH₃), 37.61 (CH₂), 50.54 (CH₂), 55.27 (CH₂), 73.26 (CH), 74.44 (CH), 126.95 (CH), 130.07 (C), 130.19 (CH), 140.22 (C), 151.08 (C). **IR (ATR)**: 2100, 1363, 906, 726 cm^{-1} . **HRMS (ESI)**: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_5$ (M+H)⁺: 312.0777, encontrado: 312.0768.

1-(2-Azidoetil)-3-(3,4-diclorofenil)-5-diclorometil-2-pirazolina (19h)

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{N}_5$ (367.06). **¹H-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 200 MHz)**: 3.33 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.09 (ddd, 1H, J= 4.4 Hz, J= 9.8 Hz, J= 14.1 Hz), 5.84 (d, 1H, J= 4.4 Hz), 7.41 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H, J= 0.7 Hz, J= 1.6 Hz). **¹³C-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 50.4 MHz)**: 37.27 (CH₂), 50.67 (CH₂), 54.94 (CH₂), 73.31 (CH), 74.16 (CH), 123.78 (CH), 125.54 (CH), 129.84 (CH), 131.13 (C), 132.92 (C), 134.99 (C), 149.23 (C). **IR (ATR)**: 2934, 2102, 1729, 1583, 1431, 1355, 1252, 713, 673 cm^{-1} . **HRMS (ESI)**: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_4\text{N}_5$ (M+H)⁺: 365.9841, encontrado: 365.9862.

Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-5-diclorometil-3-fenil-2-pirazolina (20a)

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_3$ (308.63). **¹H-RMN δ (DMSO-d_6 , 25 °C, 600 MHz)**: 3.19 (m, 4H), 3.23 (m, 2H), 4.17 (ddd, 1H, J= 3.8 Hz, J= 9.3 Hz, J= 11.3 Hz), 6.52 (d, 1H, J= 3.8 Hz), 7.37 (m, 5H), 7.64 (m, 3H). **¹³C-RMN δ (DMSO-d_6 , 25 °C, 150 MHz)**: 36.95 (CH₂), 39.46 (CH₂), 52.75 (CH₂), 72.45 (CH), 75.71 (CH), 127.49 (CH), 130.06 (CH), 130.67 (C), 133.04 (C), 151.72 (C). **IR (ATR)**: 2965, 2878, 1477, 1445, 942, 757, 692 cm^{-1} . **HRMS (ESI)**: calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_3$ (M-Cl)⁺: 272.0716, encontrado: 272.0714.

Hidrocloruro de 1-(2-aminoetil)-5-diclorometil-3-(4-fluorofenil)-2-pirazolina (20b)

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{FN}_3$ (326.62). **¹H-RMN δ (DMSO-d_6 , 25 °C, 600 MHz)**: 3.15 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.23 (t, 2H, J= 8.7 Hz), 7.71 (t, 2H, J= 8.7 Hz), 8.15 (s, 3H). **¹³C-RMN δ (DMSO-d_6 , 25 °C, 150 MHz)**: 36.95 (CH₂), 38.98

(CH₂), 52.45 (CH₂), 72.49 (CH), 75.71 (CH), 117.10 (d, CH, J= 22.8 Hz), 129.82 (d, CH, J= 7.7 Hz), 150.70 (C), 163.17 (C), 164.80 (C). **IR (ATR):** 3461, 2963, 1514, 1220, 1159, 854, 763 cm⁻¹. **HRMS (ESI):** calculado para C₁₂H₁₅Cl₂FN₃ (M-Cl)⁺: 209.0622, encontrado: 290.0626.

Hidrocloreto de 1-(2-aminoetil)-3-(4-clorofenil)-5-diclorometil-2-pirazolina (20c)

C₁₂H₁₅Cl₄N₃ (343.08). **¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz):** 3.15 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 4.22 (ddd, 1H, J= 3.5 Hz, J=9.2 Hz, J= 11.3 Hz), 6.62 (d, 1H, J= 3.5 Hz), 7.43 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 7.66 (d, 2H, J= 8.2 Hz), 8.27 (s, 3H). **¹³C-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz):** 36.59 (CH₂), 38.74 (CH₂), 51.99 (CH₂), 72.23 (CH), 75.54 (CH), 128.97 (CH), 129.95 (CH), 131.90 (C), 134.80 (C), 150.08 (C). **IR (ATR):** 3258, 2987, 1616, 1598, 1494, 1163, 1083, 993, 822, 767, 683 cm⁻¹. **HRMS (ESI):** calculado para C₁₂H₁₅Cl₃N₃ (M-Cl)⁺: 360.0326, encontrado: 306.0314.

Hidrocloreto de 1-(2-aminoetil)-3-(4-bromofenil)-5-diclorometil-2-pirazolina (20d)

C₁₂H₁₅BrCl₂N₃ (387.53). **¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz):** 3.12 (m, 3H), 3.30 (dt, 1H, J= 6.2 Hz, J= 13.0 Hz), 3.51 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 6.61 (d, 1H, J= 3.5 Hz), 7.60 (m, 4H), 8.17 (s, 3H). **¹³C-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz):** 36.56 (CH₂), 38.81 (CH₂), 52.07 (CH₂), 72.29 (CH), 75.51 (CH), 123.56 (C), 129.24 (CH), 132.24 (C), 132.87 (CH), 150.23 (C). **IR (ATR):** 2973, 2896, 1591, 1490, 1069, 1049, 1007, 822, 763 cm⁻¹. **HRMS (ESI):** calculado para C₁₂H₁₅BrCl₂N₃ (M-Cl)⁺: 349.9821, encontrado: 349.9826.

Hidrocloreto de 1-(2-aminoetil)-5-diclorometil-3-(4-metoxifenil)-2-pirazolina (20e)

C₁₃H₁₈Cl₂N₃O (338.66). **¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz):** 3.12 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.11 (t, 1H, J= 8.3 Hz), 6.59 (s, 1H), 6.95 (d, 2H, J= 8.6 Hz), 7.61 (d, 2H, J= 8.6 Hz), 8.09 (s, 3H). **¹³C-RMN δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz):** 36.99 (CH₂), 38.98 (CH₂), 52.74 (CH₂), 56.66 (CH₃), 72.42 (CH), 75.76 (CH), 115.36 (CH), 125.58 (C), 128.98 (CH), 151.54 (C), 161.40 (C). **IR (ATR):** 2945, 1591, 1490, 1069, 1007, 763 cm⁻¹. **HRMS (ESI):** calculado para C₁₃H₁₈Cl₂N₃O (M-Cl)⁺: 302.0821, encontrado: 302.0810.

Hidrocloreto de 1-(2-aminoetil)-5-diclorometil-3-(2-naftil)-2-pirazolina (20f)

$C_{16}H_{18}Cl_3N_3$ (358.69). **1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 200 MHz):** 3.20 (dd, 1H, J= 9.7 Hz, J= 16.5 Hz), 3.50 (m, 3H), 4.26 (m, 3H), 6.48 (d, 1H, J= 3.7 Hz), 7.29 (d, 2H, J= 8.3 Hz), 7.51(m, 2H), 7.73 (d, 3H, J= 7.8 Hz), 7.94 (t, 3H, J= 4.1 Hz). **^{13}C -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 50.4 MHz):** 35.74 (CH₂), 51.90 (CH₂), 68.92 (CH₂), 70.96 (CH), 74.71 (CH), 123.38 (CH), 126.05 (CH), 127.04 (CH), 128.08 (CH), 128.66 (C), 129.75 (C), 130.42 (CH), 132.46 (CH), 133.35 (CH), 145.29 (C), 149.37 (C). **IR (ATR):** 2950, 1601, 1045, 819, 748 cm⁻¹. **HRMS (ESI):** calculado para $C_{16}H_{18}Cl_2N_3$ (M-Cl)⁺: 322.0872, encontrado: 322.0871.

Hydrochloruro de 1-(2-aminoetil)-5-diclorometil-3-(p-tolil)-2-pirazolina (20g)

$C_{13}H_{18}Cl_2N_3$ (322.66). **1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 400 MHz):** 2.33 (s, 3H), 3.12 (m, 3H), 3.51 (m, 3H), 4.17 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.23 (d, 2H, J= 7.0 Hz), 7.58 (d, 2H, J= 7.0 Hz), 8.17 (s, 3H). **^{13}C -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 100.8 MHz):** 22.29 (CH₃), 36.87 (CH₂), 38.90 (CH₂), 52.51 (CH₂), 72.32 (CH), 75.71 (CH), 127.35 (CH), 130.28 (C), 130.50 (CH), 140.10 (C), 151.55 (C). **IR (ATR):** 2864, 1483, 1295, 1016, 818, 756 cm⁻¹. **HRMS (ESI):** calculado para $C_{13}H_{18}Cl_2N_3$ (M-Cl)⁺: 286.0872, encontrado: 286.0862.

Hydrochloruro de 1-(2-aminoetil)-3-(3,4-diclorofenil)-5-diclorometil-2-pirazolina (20h)

$C_{12}H_{14}Cl_4N_3$ (377.52). **1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 600 MHz):** 3.16 (m, 4H), 3.31 (m, 1H), 4.27 (t, 1H, J= 9.9 Hz), 6.62 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J= 3.7 Hz), 7.65 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.14 (s, 3H). **^{13}C -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 150 MHz):** 38.98 (CH₂), 51.91 (CH₂), 56.41 (CH₂), 72.44 (CH), 75.50 (CH), 127.42 (CH), 128.92 (CH), 132.28 (CH), 132.99 (C), 133.86 (C), 149.10 (C). **IR (ATR):** 2972, 2888, 1650, 1377, 1087, 1044, 878 cm⁻¹. **HRMS (ESI):** calculado para $C_{12}H_{14}Cl_4N_3$ (M-Cl)⁺: 339.9936, encontrado: 339.9929.

2-Fenil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (21a)

$C_{12}H_{13}N_3$ (199.25) **1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 400 MHz):** 3.11 (t, 2H, J= 5.5 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.99 (t, 2H, J= 5.5 Hz), 6.41 (s, 1H), 7.25 (dt, 1H, J= 1.4 Hz, J= 8.1 Hz), 7.36 (t, 2H, J= 8.1 Hz), 7.74 (dd, 2H, J= 1.4 Hz, J= 8.1 Hz). **^{13}C -RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 100.8 MHz):** 43.65 (CH₂), 44.29 (CH₂), 48.87 (CH₂), 99.03 (CH), 126.25 (CH), 128.54 (CH), 129.90 (CH), 135.01 (C), 140.79 (C), 150.20 (C). **IR (ATR):** 3454, 3260,

2932, 1479, 1435, 1302, 1152, 968, 859, 770, 695 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 200.1182, encontrado: 200.1182.

2-(4-Fluorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (21b)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FN}_3$ (217.24) **¹H-RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 400 MHz):** 3.11 (t, 2H, J= 5.6 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.99 (t, 2H, J= 5.6 Hz), 6.39 (s, 1H), 7.38 (t, 2H, J= 2.0 Hz, J= 8.8 Hz), 7.73 (dd, 2H, J= 5.6Hz, J= 8.8 Hz). **¹³C-RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 100.8 MHz):** 43.62 (CH_2), 44.27 (CH_2), 48.85 (CH_2), 99.98 (CH), 116.75 (d, CH, J= 21.0 Hz), 128.15 (d, CH, J= 8.1 Hz), 131.60 (C), 140.92 (C), 149.36 (C), 163.53 (d, C, J= 243.1 Hz). **IR (ATR):** 3314, 2695, 1519, 1436, 1217, 963, 836, 777, 741 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FN}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 218.1088, encontrado: 218.1085.

2-(4-Clorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (21c)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_3$ (233.69) **¹H-RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 300 MHz):** 3.08 (t, 2H, J= 5.5 Hz), 3.86 (s, 2H), 3.95 (t, 2H, J= 5.5 Hz), 6.41 (s, 1H), 7.38 (d, 2H, J= 8.6 Hz), 7.73 (t, 2H, J= 8.6 Hz). **¹³C-RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 75.4 MHz):** 43.72 (CH_2), 44.34 (CH_2), 49.02 (CH_2), 99.37 (CH), 128.03 (CH), 130.04 (CH), 133.09 (C), 134.00 (C), 141.13 (C), 149.19 (C). **IR (ATR):** 2963, 2908, 1503, 1439, 1258, 1087, 1012, 831, 787 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 234.0793, encontrado: 234.0785.

2-(4-Bromofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (21d)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_3$ (278.15) **¹H-RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 400 MHz):** 3.15 (t, 2H, J= 5.8 Hz), 3.93 (s, 2H), 4.02 (t, 2H, J= 5.8 Hz), 6.46 (s, 1H), 7.55 (d, 2H, J= 8.6 Hz), 7.70 (t, 2H, J= 8.6 Hz). **¹³C-RMN δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 100.8 MHz):** 43.43 (CH_2), 44.06 (CH_2), 48.65 (CH_2), 99.43 (CH), 121.57 (C), 128.26 (CH), 132.85 (CH), 134.16 (C), 140.59 (C), 149.20 (C). **IR (ATR):** 2952, 2918, 1500, 1434, 1296, 1069, 961, 782, 753 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 278.0287, encontrado: 278.0277.

2-(4-Metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (21e)

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ (229.28) **¹H-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 400 MHz):** 3.33 (t, 2H, J= 5.5 Hz), 3.84 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.16 (t, 2H, J= 5.5 Hz), 6.22 (s, 1H), 6.92 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.70 (t, 2H, J= 8.8 Hz). **¹³C-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 100.8 MHz):** 43.84 (CH_2), 44.46 (CH_2), 48.72 (CH_2), 56.15 (CH_3), 98.61 (CH), 114.85 (CH), 127.28 (C), 127.65 (CH), 139.40 (C), 151.58 (C), 160.14 (C). **IR (ATR):** 2925, 1520, 1432, 1302, 1159, 961, 808

cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 230.1288, encontrado: 230.1281.

2-Naftil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (21f)

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (249.31) **¹H-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 300 MHz):** 3.31 (t, 2H, J= 5.5 Hz), 4.08 (s, 2H), 4.17 (t, 2H, J= 5.5 Hz), 6.39 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.88 (m, 4H), 8.21 (s, 1H). **¹³C-RMN δ (CDCl_3 , 25 °C, 75.4 MHz):** 44.01 (CH_2), 44.57 (CH_2), 48.99 (CH_2), 99.52 (CH), 124.92 (CH), 125.05 (CH), 126.70 (CH), 127.13 (CH), 128.68 (CH), 129.14 (CH), 129.20 (CH), 131.97 (C), 133.99 (C), 134.61 (C), 139.82 (C), 151.72 (C). **IR (ATR):** 3294, 3048, 2922, 1602, 1425, 1384, 1346, 1299, 818 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 250.1339, encontrado: 250.1336.

2-(4-Metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (21g)

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (213.28) **¹H-RMN δ (DMSO-d_6 , 25 °C, 300 MHz):** 2.26 (s, 3H), 3.08 (t, 2H, J= 5.5 Hz), 3.86 (s, 2H), 3.95 (t, 2H, J= 5.5 Hz), 6.33 (s, 1H), 7.14 (d, 2H, J= 8.5 Hz), 7.60 (t, 2H, J= 8.5 Hz). **¹³C-RMN δ (DMSO-d_6 , 25 °C, 75.4 MHz):** 22.23 (CH_3), 43.71 (CH_2), 44.37 (CH_2), 48.85 (CH_2), 98.90 (CH), 126.29 (CH), 130.57 (CH), 132.36 (C), 137.82 (C), 140.64 (C), 150.36 (C). **IR (ATR):** 2958, 1903, 1523, 1435, 1299, 1158, 1108, 962, 807 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 214.1339, encontrado: 214.1337.

2-(3,4-Diclorofenil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (21h)

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3$ (268.14) **¹H-RMN δ (DMSO-d_6 , 25 °C, 600 MHz):** 3.11 (t, 2H, J= 5.5 Hz), 3.89 (s, 2H), 3.99 (t, 2H, J= 5.5 Hz), 6.50 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J= 7.5 Hz), 7.73 (dd, 1H, J= 2.0 Hz, J= 8.6 Hz), 7.95 (d, 1H, J= 2.0 Hz). **¹³C-RMN δ (DMSO-d_6 , 25 °C, 150 MHz):** 43.74 (CH_2), 43.32 (CH_2), 49.14 (CH_2), 99.90 (CH), 126.46 (CH), 127.86 (CH), 130.90 (C), 132.33 (CH), 132.90 (C), 135.85 (C), 141.44 (C), 148.04 (C). **IR (ATR):** 3280, 2954, 2915, 1490, 1424, 1027, 830, 815 cm^{-1} . **HRMS (ESI):** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 268.0403, encontrado: 268.0391.

4.6. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Abd ul-Malik, M. A.; Zaki, R. M.; Kamal El-Dean, A. M.; Radwan, S. M. J. *Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 1828.

- (2) Lv, H.-S.; Kong, X.-Q.; Ming, Q.-Q.; Jin, X.; Miao, J.-Y.; Zhao, B.-X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 844.
- (3) Shen, S.-L.; Zheng, L.-W.; Wang, S.-Q.; Zhang, Y.-R.; Zhang, Y.; Liu, Y.-R.; Zhao, B.-X. *ARKIVOC* **2013**, 44.
- (4) Hirose, W.; Kato, Y.; Yamamoto, T.; Kassai, M.; Takata, M.; Hayashi, S.; Arai, Y.; Imai, S.; Yoshida, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3866.
- (5) Ilyn, A. P.; Trifilenkov, A. S.; Tsiurnikov, S. A.; Kurashvily, I. D.; Ivachtchenko, A. V. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 806.
- (6) Braganza, J. F.; Bernier, L.; Botrous, I.; Collins, M. R.; Li, B.; McAlpine, I.; Ninkovic, S.; Ren, S.; Sach, N.; Tran-Dube, M.; Zeng, Q.; Zheng, B. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5757.
- (7) Bach Tana, J.; Pages Santacana, L. M.; Taltavull Moll, J.; Eastwood, P. R.; Gonzalez Rodrigues, J.; Giulio Matassa, V.; Almirall, S.A., Spain. WO2011101161A1, 2011; Ref. Chem. Abstr. 155:380329.
- (8) Schrader, T. O.; Kasem, M.; Sun, Q.; Wu, C.; Ren, A.; Semple, G. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4730.
- (9) Ivachtchenko, A. V.; Yamanushkin, P. M.; Mit'kin, O. D.; Ezhova, E. V.; Korzinov, O. M.; Bulanova, E. A.; Bichko, V. V.; Ivashchenko, A. A. *Pharm. Chem. J.* **2015**, *49*, 352.
- (10) Nguyen Van, T.; Claes, P.; De Kimpe, N. *Synlett* **2014**, *25*, 69.
- (11) Gee, P.; Schep, L. *Novel Psychoact. Subst.* **2013**, 179.
- (12) Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Carrion, M. D.; Lopez Cara, C.; Kimatrai Salvador, M.; Preti, D.; Aghazadeh Tabrizi, M.; Moorman, A. R.; Vincenzi, F.; Borea, P. A.; Varani, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *67*, 409.
- (13) Shiokawa, Z.; Hashimoto, K.; Saito, B.; Oguro, Y.; Sumi, H.; Yabuki, M.; Yoshimatsu, M.; Kosugi, Y.; Debori, Y.; Morishita, N.; Dougan, D. R.; Snell, G. P.; Yoshida, S.; Ishikawa, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7938.
- (14) Frohberg, P.; Wiese, M.; Nuhn, P. *Arch. Pharm.* **1997**, *330*, 47.
- (15) Arban, R.; Bianchi, F.; Buson, A.; Cremonesi, S.; Di Fabio, R.; Gentile, G.; Micheli, F.; Pasquarello, A.; Pozzan, A.; Tarsi, L.; Terreni, S.; Tonelli, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5044.
- (16) Nitulescu, G. M.; Draghici, C.; Missir, A. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4914.

- (17) Kasimogullari, R.; Buelbuel, M.; Arslan, B. S.; Goekce, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4769.
- (18) Kumar, H.; Saini, D.; Jain, S.; Jain, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 248.
- (19) Gomha, S. M.; Edrees, M. M.; Faty, R. A. M.; Muhammad, Z. A.; Mabkhot, Y. N. *Chem. Cent. J.* **2017**, *11*, 37.
- (20) Mukarram, S.; Bandgar, B. P.; Shaikh, R. U.; Ganapure, S. D.; Chavan, H. V. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 262.
- (21) Aggarwal, R.; Bansal, A.; Rozas, I.; Kelly, B.; Kaushik, P.; Kaushik, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 350.
- (22) Aggarwal, R.; Kumar, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 203.
- (23) Pan, X.-H.; Liu, X.; Zhao, B.-X.; Xie, Y.-S.; Shin, D.-S.; Zhang, S.-L.; Zhao, J.; Miao, J.-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9093.
- (24) Zheng, L.-W.; Shao, J.-H.; Zhao, B.-X.; Miao, J.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3909.
- (25) Liu, N.; Zhang, J.-H.; Zhao, B.-X.; Zhao, J.; Su, L.; Dong, W.-L.; Zhang, S.-L.; Miao, J.-Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2359.
- (26) Suzuki, S.; Inoue, A.; Lion Corp., Japan . JP02172988A, 1990; Ref. Chem. Abstr. 113:218276.
- (27) El-Kashef, H. S.; El-Emary, T. I.; Gasquet, M.; Timon-David, P.; Maldonado, J.; Vanelle, P. *Pharmazie* **2000**, *55*, 572.
- (28) Farghaly, A.-R.; Esmail, S.; Abdel-Zaher, A.; Abdel-Hafez, A.; El-Kashef, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2166.
- (29) Sado, T.; Inoue, A.; Lion Corp., Japan. JP02101078A, 1990; Ref. Chem. Abstr. 113:78422.
- (30) Akahane, A.; Kuroda, S.; Itani, H.; Tabuchi, S.; Sato, Y.; Matsuoka, N.; Tada, M.; Matsuoka, H.; Oku, T.; Tanaka, A.; Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Japan. WO2001040230A1, 2001; Ref. Chem. Abstr. 135:33489.
- (31) Askew, B. C.; Bednar, R. A.; Bednar, B.; Claremon, D. A.; Cook, J. J.; McIntyre, C. J.; Hunt, C. A.; Gould, R. J.; Lynch, R. J.; Lynch, J. J., Jr.; Gaul, S. L.; Stranieri, M. T.; Sitko, G. R.; Holahan, M. A.; Glass, J. D.; Hamill, T.; Gorham, L. M.; Prueksaritanont, T.; Baldwin, J. J.; Hartman, G. D. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1779.
- (32) Martinez Gonzalez, S.; Hernandez, A. I.; Alvarez, R. M.; Rodriguez, A.; Ramos-Lima, F.; Bischoff, J. R.; Albarran, M. I.; Cebria, A.; Hernandez-

Encinas, E.; Garcia-Arocha, J.; Cebrian, D.; Blanco-Aparicio, C.; Pastor, J.
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2017**, *27*, 4794.

(33) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297.

(34) Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5958.

5. SÍNTESIS “ONE-POT” DE 3-ARIL- 2-(2-HIDROXIETIL)PIRAZOLES

5.1. INTRODUCCIÓN.

Los pirazoles^{1,2} constituyen un importante grupo de compuestos heterocíclicos de cinco miembros que poseen dos átomos de nitrógeno contiguos, cuya fórmula general se representa en la Figura 5.1. Puesto que son poco comunes en la naturaleza, la fuente principal de estas sustancias es sintética, y se emplean como precursores de multitud de compuestos orgánicos, entre ellos numerosos fármacos derivados de 5-aminopirazol.³

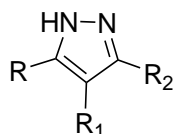


Figura 5.1. Estructura general de los pirazoles.

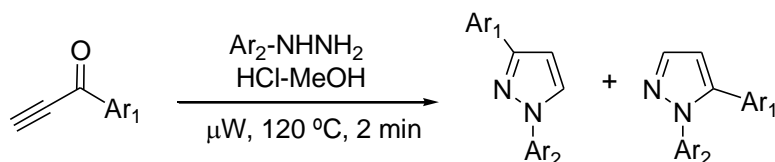
Los derivados del pirazol suscitan un gran interés por sus aplicaciones terapéuticas y por su utilidad como intermedios sintéticos. Por consiguiente, la investigación y desarrollo de nuevos métodos preparativos para esta clase de compuestos ha ido acrecentándose, especialmente durante los últimos años. En el presente capítulo se describe un nuevo método preparativo “one-pot” para 3-aryl-2-(2-hidroxietil)pirazoles mediante una nueva versión de nuestra metodología de síntesis de heterociclos a través de derivados del cloral.

5.1.1. Métodos de síntesis.

Los métodos preparativos de pirazoles más ampliamente utilizados se basan en cicloadiciones 1,3-dipolares y en reacciones entre especies dielectrófilas y reactivos dinucleófilos.⁴⁻¹⁷

Cicloadiciones 1,3-dipolares.

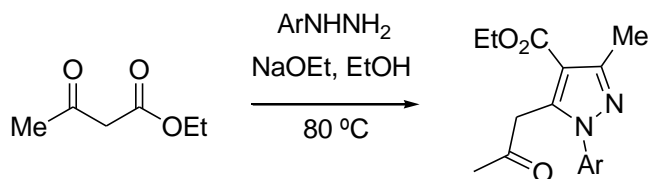
Existe una amplia bibliografía sobre cicloadiciones entre diazocompuestos y alquinos.¹⁵ Se pueden obtener mezclas de 1,3- y 1,5-difenilpirazoles por reacción entre propinonas y fenilhidracinas (Esquema 5.1).



Esquema 5.1. Síntesis de pirazoles.

Ciclocondensaciones entre compuestos 1,3-dicarbonílicos e hidracinas.

Un ejemplo de la aplicación de este método se ilustra en el siguiente (Esquema 5.2). Los β -cetoésteres reaccionan con arilhidracinas en medio básico para formar pirazoles polisustituídos.¹⁸



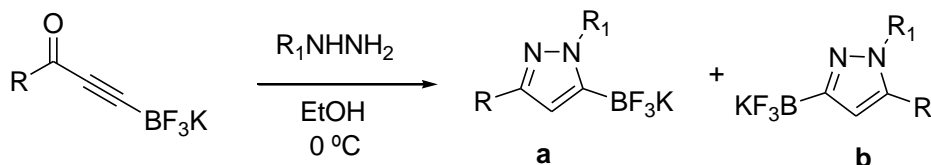
Esquema 5.2. Síntesis de pirazoles por reacción de compuestos 1,3-dicarbonílicos con hidracinas.

Cuando se trata de moléculas con sustituyentes desiguales, estas reacciones pueden presentar problemas de regioselectividad.

Síntesis a partir de inonas.

Las inonas son una buena alternativa al método anterior, ya que en ellas existen dos centros electrófilos más diferenciados y más regioselectivos frente a hidracinas asimétricas.

En la reacción con borilinas el producto formado depende del sustituyente sobre la hidracina. Así por ejemplo, con *N*-alquilhidracinas se obtienen productos de tipo **a**, mientras que las arilhidracinas mayoritariamente dan productos de tipo **b** (Esquema 5.3).¹⁹

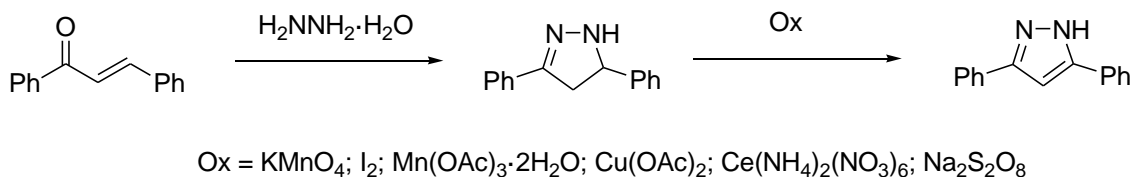


Esquema 5.3. Síntesis de pirazoles a partir de borilinas.

Síntesis a partir de enonas.

En general, las reacciones de hidracinas con enonas α,β -insaturadas conducen a pirazolininas en vez de pirazoles. En consecuencia, han de ser oxidadas a pirazoles, por lo

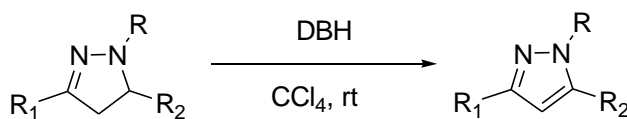
que esta opción pierde atractivo desde el punto de vista sintético.¹⁵ Un ejemplo lo tenemos en la condensación entre chalconas e hidracina (Esquema 5.4).²⁰



Esquema 5.4. Síntesis de pirazoles a partir de enonas.

Aromatización de pirazolininas.

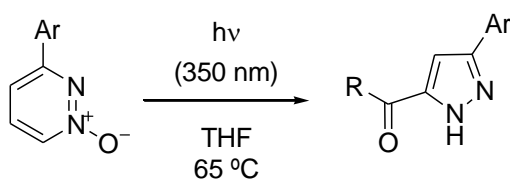
En general, las pirazolininas pueden emplearse como precursores de pirazoles, aunque algunos de los reactivos utilizados, como dióxido de magnesio, permanganato potásico o nitrato de plata, en muchas ocasiones ocasionan subproductos. Se ha descrito que la utilización de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (DBH) como reactivo oxidante posibilita la obtención de pirazoles 1,3,5-trisustituidos con buenos rendimientos (Esquema 5.5).²¹



Esquema 5.5. Obtención de pirazoles por oxidación de pirazolininas.

Síntesis a partir de heterociclos.

La fotoquímica de *N*-óxidos también produce pirazoles (Esquema 5.6).²²



Esquema 5.6. Generación fotoquímica de pirazoles.

5.1.2. Aplicaciones.

Es bien conocido que el núcleo de pirazol es responsable de una amplia variedad de propiedades biológicas. Recientemente, se han publicado numerosas revisiones^{4-7,23-29} reportando la existencia de gran número de compuestos conteniendo este farmacóforo vinculado a importantes efectos farmacológicos, tales como anticancerígenos,^{4,26,28,29} antimicrobianos,^{4,7,24,25} antivíricos,⁵ antiinflamatorios,^{4,7,23} y antioxidantes,^{6,24} entre otros.

Anticancerígenos.

Ciertos derivados de pirazol destacan por su efectividad frente a carcinomas. Concretamente, la siguiente (Figura 5.2) corresponde a un compuesto con actividad antiproliferativa frente al cáncer de pulmón.²⁶

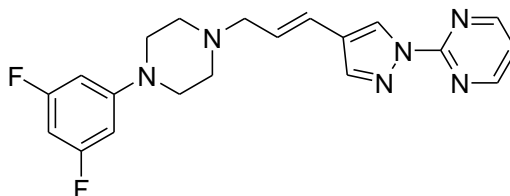


Figura 5.2. Derivado con actividad antiproliferativa frente al cáncer de pulmón.

Determinados pirazoles platinados también son efectivos frente a los cánceres de pulmón y mama (Figura 5.3).²⁹

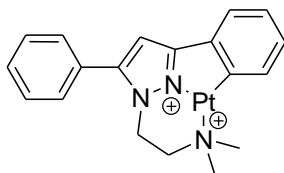


Figura 5.3. Pirazoles platinados activos frente al cáncer de pulmón y de mama.

Otros derivados de pirazol han sido estudiados por su capacidad anticancerígena frente a la línea de cáncer de mama triple negativa MDA-MB-231 y contra MCF-7, mostrando valores de IC₅₀ alrededor de 2 μM. Estudios adicionales han demostrado que estos compuestos causan muerte celular por apoptosis (Figura 5.4).³⁰

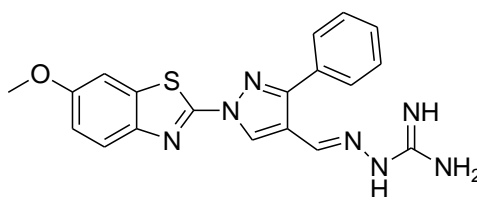


Figura 5.4. Derivado de pirazol que causa muerte celular por apoptosis.

Antioxidantes.

El interés por encontrar compuestos con propiedades antioxidantes se debe a la hipótesis de que gran número de patologías derivan del estrés oxidativo, por ejemplo: aterosclerosis, carcinogénesis, diabetes, o patologías del hígado.

La evaluación de la actividad antioxidante puede realizarse mediante diferentes metodologías. Unas se basan en reacciones de transferencia de hidrógeno (como ORAC

y TRAP), mientras que en otras (como TEAC, DPPH y FRAP) se aplican reacciones de transferencia electrónica.⁶

Los pirazoles indicados a continuación fueron evaluados con las metodologías ORAC y DPPH. En particular, uno de ellos (R= Ph) presentó actividad antioxidante comparable a la del fármaco de referencia Trolox (Figura 5.5).³¹

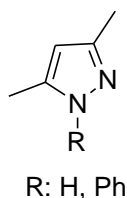


Figura 5.5. Pirazoles con actividad antioxidante.

Antivíricos.

Se ha sintetizado una familia de pirazoles y ensayado frente a TMV, revelando que algunos de sus miembros arrojaban valores de toxicidad equiparables al del fármaco de referencia, Ningnanmicina (Figura 5.6).³²

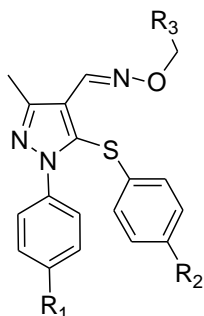


Figura 5.6. Pirazoles con actividad antiviral.

Antiinflamatorios.

Se ha preparado un derivado pirazólico con actividad antiinflamatoria, presentando la ventaja de reducir los efectos nocivos secundarios de los fármacos habituales (Figura 5.7).³³

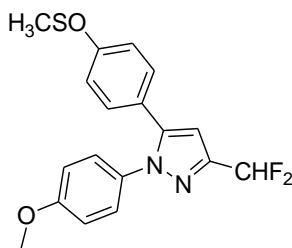


Figura 5.7. Pirazol con actividad antiinflamatoria.

Antimicrobianos.

Se ha evaluado el potencial antibacteriano, frente a *S. aureus*, *E. coli* y *P. aeruginoso*, de una serie de sustancias con núcleo de pirazol, encontrándose que algunos compuestos presentan una actividad mucho mayor que la del fármaco Cefriaxone (Figura 5.8).³⁴

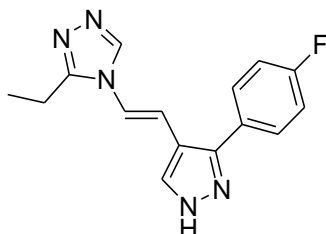
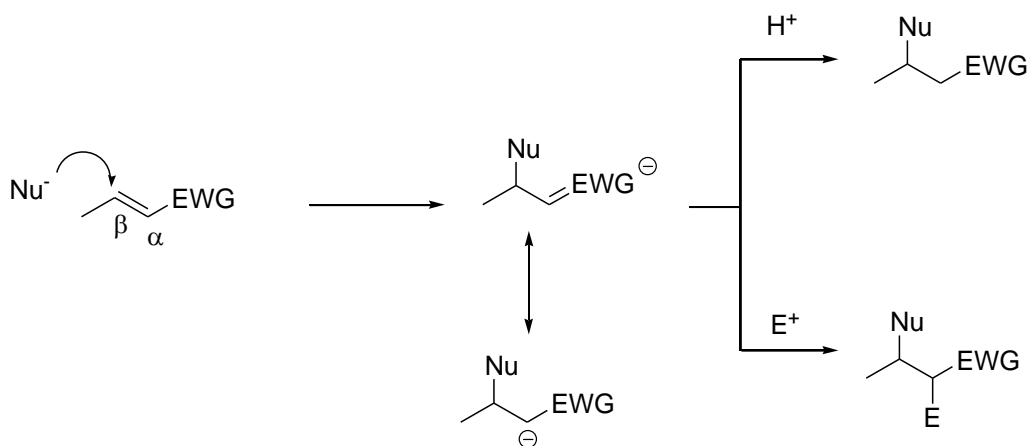


Figura 5.8. Pirazol con actividad antibacteriana.

5.1.3. Reacción aza-Michael.

Dada la estrecha relación de la reacción aza-Michael con el contenido de este capítulo, hemos creído conveniente incluir un breve comentario sobre aspectos generales y significativos de la misma. En 1887 Arthur Michael reportó resultados de extraordinaria trascendencia para el avance de la síntesis orgánica. Él mismo definió la reacción en estudio como la adición de un enolato, de aldehído o cetona, sobre el carbono β de un compuesto carbonílico α,β -insaturado,³⁵ y posteriormente se explicó como la adición 1,4 (conjugada) de un carbanión estabilizado (nucleófilo) sobre un compuesto carbonílico α,β -insaturado (electrófilo). Desde entonces, y hasta nuestros días, se conoce universalmente como la reacción de Michael, que en definitiva vino a demostrar que aunque normalmente los enlaces múltiples carbono-carbono no experimentan ataques nucleófilos, cuando éstos se encuentran bajo la influencia de grupos fuertemente electroattractores (*electron withdrawing groups EWG*) se convierten en proclives hacia la adición de carbaniones (reacción de Michael), de una amplia variedad de heteronucleófilos (reacción hetero-Michael) y de *N*-nucleófilos (reacción aza-Michael). En el siguiente Esquema 5.7 se presenta una panorámica de las amplias posibilidades sintéticas que proporcionan estas adiciones. De entre ellas, por la importancia biológica de los productos formados, los procesos aza-Michel han sido profundamente estudiados y recibido extensas revisiones.³⁶⁻⁴³



$\text{Nu} = \text{R-O}, \text{R-S}, \text{R-Se}, \text{R}_2\text{N}, \text{R-NH}, \text{etc.}$

$\text{EGW} = \text{COH}, \text{COR}, \text{CO}_2\text{R}, \text{CONR}_2, \text{CN}, \text{SO}_2\text{R}, \text{SOR}, \text{NO}_2, \text{etc.}$

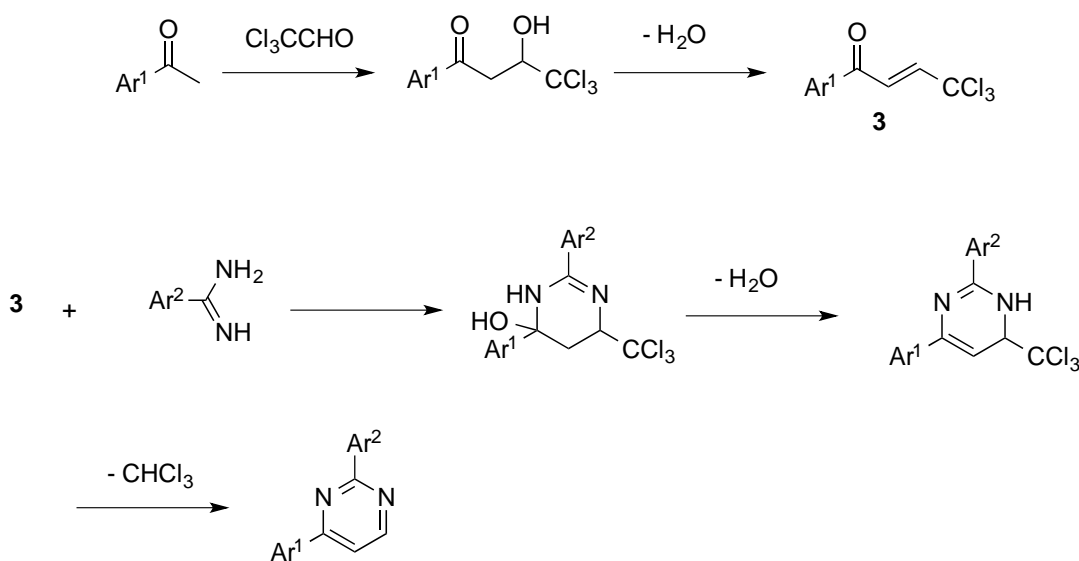
Esquema 5.7. Reacción de Michael.

5.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

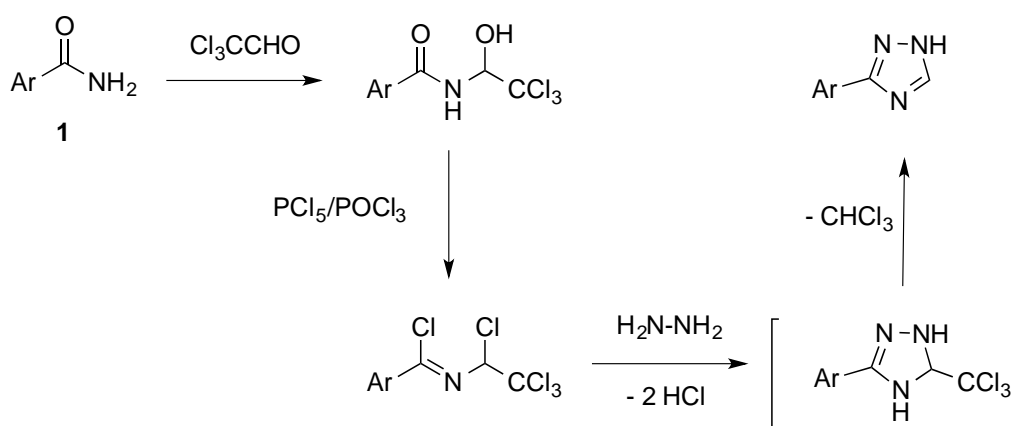
Consideraciones generales.

Como ya hemos mencionado, un recurso clásico para la generación de anillos heterocíclicos consiste en hacer reaccionar moléculas dielectrófilas con reactivos dinucleófilos. Así por ejemplo, los compuestos 1,3-dicarbonílicos reaccionan con hidracinas para dar pirazoles. Al igual que dicetonas, dialdehídos y cetoaldehídos, los compuestos carbonílicos α,β -insaturados son buenos agentes dielectrófilos (+)C-C-C(+) capaces de reaccionar con dinucleófilos (-)N-N(-) y (-)N-C-N(-) para cerrar anillos de 5 y 6 miembros, respectivamente. Sin embargo, los productos generados no son aromáticos, sino que precisan de procesos de oxidación complementarios para su aromatización, tal como se indica en el Esquema 5.4 para el caso de los pirazoles. Aquí hemos de señalar que la conversión oxidativa de pirazolinas a pirazoles ha sido intensamente estudiada.⁹ No obstante, este condicionante sigue suponiendo una importante pérdida de atractivo para considerar a tales sustratos como materia prima idónea para la generación de heterociclos aromáticos. Sin embargo, y en línea con la superación de esta problemática, nuestro grupo de investigación encontró que las 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **3** constituyen una clase peculiar de enonas conjugadas, ya que son capaces de reaccionar con amidinas posibilitando la síntesis de 2,4-diarilpirimidinas^{44,45} sin necesidad de participación de ningún proceso de oxidación, puesto que éste puede ser puenteado por una fácil eliminación de cloroformo (Esquema 5.8). Con la misma estrategia también se desarrolló un nuevo método de síntesis de 3-

aryl-1,2,4-triazoles,⁴⁶ donde las correspondientes 3-aryl-5-triclorometil-1H-1,2,4-triazolinas intermedias no llegan a ser detectables, ya que aromatizan espontáneamente mediante eliminación de cloroformo (Esquema 5.9). Obviamente, esta opción presenta importantes ventajas desde el punto de vista sintético que merecen seguir siendo investigadas, ya que los compuestos de partida **3** son fácilmente accesibles a partir de cloral y acetofenonas⁴⁷ y, además, poseen dos centros dielectrófilos de actividad bien diferenciada, circunstancia que podría traducirse en mayores grados de regioselectividad en sus reacciones con dinucleófilos y ser alternativa a la observada al operar con compuestos 1,3-dicarbonílicos no simétricos.



Esquema 5.8. Síntesis de 2,4-diarilpirimidinas.



Esquema 5.9. Síntesis de 3-aryl-1,2,4-triazoles.

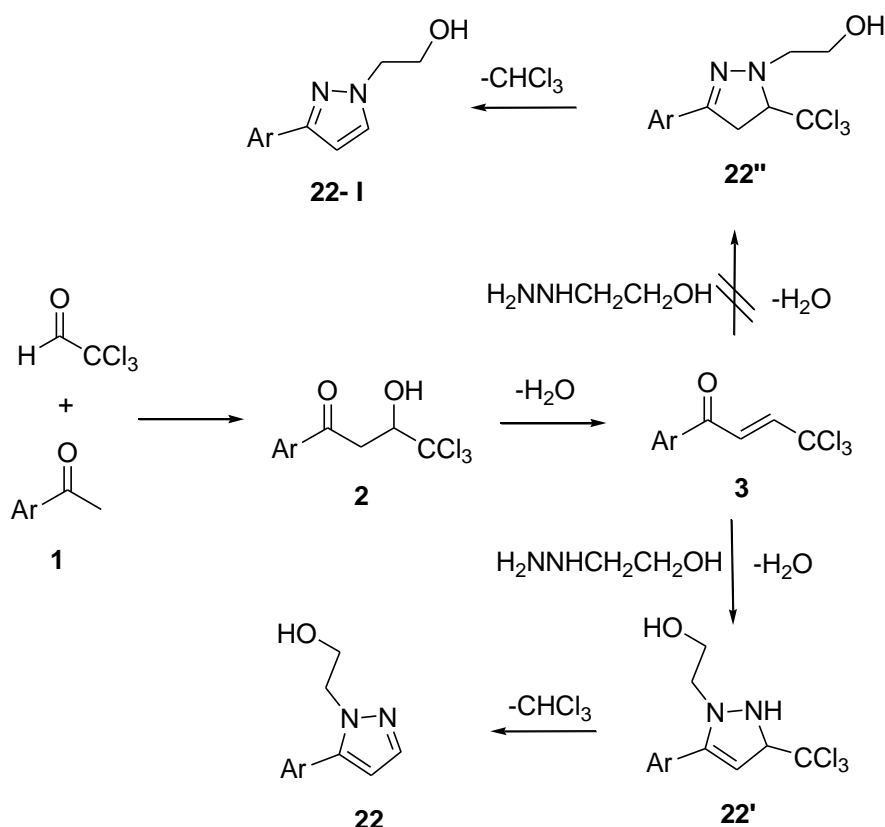
Para el desarrollo de los cuatro capítulos anteriores de esta tesis nos hemos basado en el alto potencial ofrecido por las 2,2,2-tricloroetilidenacetofenonas **3** como sustratos susceptibles de conversión electroquímica en diclorovinilacetofenonas **4**,

compuestos desde los que han partido varias rutas de síntesis hacia diferentes clases de heterociclos. En este quinto capítulo nos propusimos abordar una nueva aportación a la síntesis de derivados de pirazol aprovechando que los compuestos **3** también podrían actuar como dielectrófilos frente a hidracinas para dar directamente pirazoles *N*-sustituídos gracias a posibilidad de eliminación de cloroformo en las pirazolinas intermedias. Puestos a verificar la potencial utilidad de esta modalidad de reacción, decidimos trabajar concretamente con 2-hidroxietilhidracina (reactivo comercial y económico) movidos por varias razones: (a) porque prosiguiendo con trabajos anteriores abordaríamos un nuevo estudio sobre la aplicabilidad de los procesos de aromatización implicando la eliminación de cloroformo como alternativa a la oxidación; (b) porque tendríamos la oportunidad de desarrollar un nuevo método de síntesis de hidroxietilpirazoles, compuestos poco conocidos pero con grandes posibilidades de utilización en la preparación de sustancias de interés biológico; y (c) porque al mismo tiempo obtendríamos nuevos datos experimentales sobre el efecto regioselectivo del grupo hidroxietilo en la formación de pirazoles *N*-sustituídos respecto al encontrado para grupo metilo en un trabajo anterior de nuestro grupo.

SÍNTESIS “ONE-POT” DE 3-ARIL-2-(2-HIDROXIETIL)PIRAZOLES.

Tras preparar una vez una serie de compuestos **3**, de acuerdo con nuestra metodología de fácil ejecución y que proporciona rendimientos prácticamente cuantitativos,⁴⁷ pasamos a estudiar su comportamiento frente a 2-hidroxietilhidracina tomando **3a** (Ar= C₆H₅) como compuesto modelo. Al ensayar la reacción en etanol a reflujo se observó la formación de un producto mayoritario que fue aislado e identificado como 2-(2-hidroxietil)-3-fenil-5-triclorometil-3-pirazolina **22'a**, un producto no aromático donde persistía el grupo triclorometilo. No obstante, también se detectó otro producto, en proporción minoritaria, que fue identificado como 3-fenil-2-(2-hidroxietil)pirazol **22a**, un producto aromático que ya no contenía el grupo triclorometilo. Este resultado sugería que la formación de **22'a** globalmente correspondía a una adición aza-Michael seguida de un proceso de ciclocondensación con el grupo carbonilo (Esquema 5.10). Asimismo que **22'a** debería ir evolucionando, lentamente por la débil basicidad de las condiciones experimentales, hacia **22a** por eliminación de cloroformo. Este supuesto llevó a inferir que de operase en presencia un agente lo suficientemente básico como para favorecer la eliminación de cloroformo, podría conseguirse la conversión directa de los compuestos **3** en los productos **22** a

través de una serie de sucesivas reacciones en cascada implicando adición aza-Michael/ciclocondensación/eliminación. En la búsqueda de condiciones propicias para culminar la síntesis según un proceso "one-pot", se comprobó que el calentamiento de **22'a** en acetonitrilo/ K_2CO_3 provocaba su transformación en **22a**, y que al calentar una mezcla de **3a**/2-hidroxietilhidracina/acetonitrilo/ K_2CO_3 se obtenía directamente **22a** en total ausencia de **22'a**.

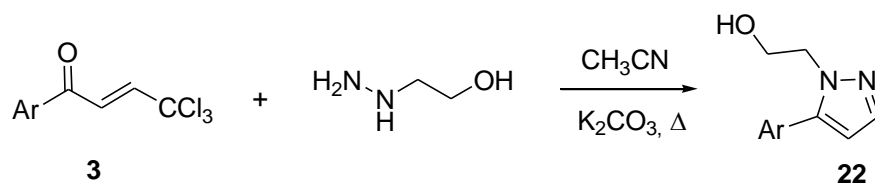


Esquema 5.10. Formación de los compuestos 22.

Finalmente, una vez verificada la viabilidad del método "one-pot" con la síntesis de **22a**, procedimos a aplicarlo sobre resto de los compuestos **3**, obteniéndose los productos esperados **22** con buenos rendimientos que oscilaron entre 70 y 81% (Esquema 5.11). Dada la escasez de información existente acerca de estos compuestos, además de sus datos espectroscópicos, se determinó la estructura molecular de uno de ellos: 3-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol **22b**, mediante cristalografía de rayos-X. El empaquetamiento cristalino denota interacciones moleculares a través de puentes de hidrógeno O-H...N.

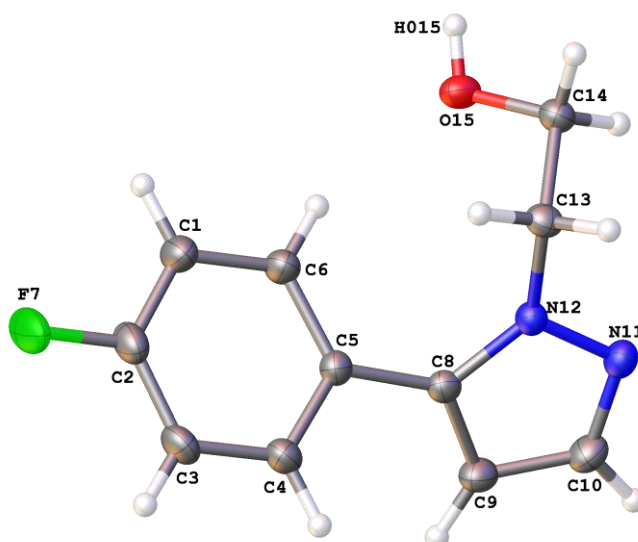
Aparte de la facilidad y buenos rendimientos proporcionados por este método de síntesis, hemos de destacar que el mismo se muestra totalmente regioselectivo,

evitándose la formación de los correspondientes 3-aryl-1-(2-hidroxietil)pirazoles isómeros **22-I** a través de los hipotéticos intermedios **22”**”.



Clave	Ar	Rdto. (%)
22a	C ₆ H ₅	81
22b	4-F-C ₆ H ₄	79
22c	4-Cl-C ₆ H ₄	74
22d	4-Br-C ₆ H ₄	78
22e	4-MeO-C ₆ H ₄	80
22f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	72
22g	4-Me-C ₆ H ₄	70
22h	3-Br-C ₆ H ₄	77

Esquema 5.11. Síntesis de hidroxietilpirazoles **22**.



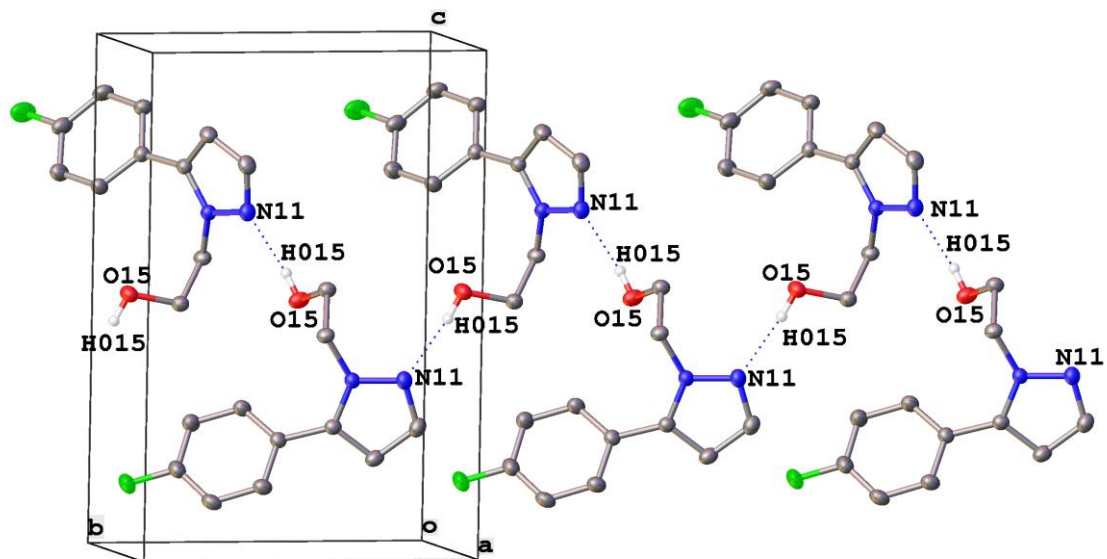
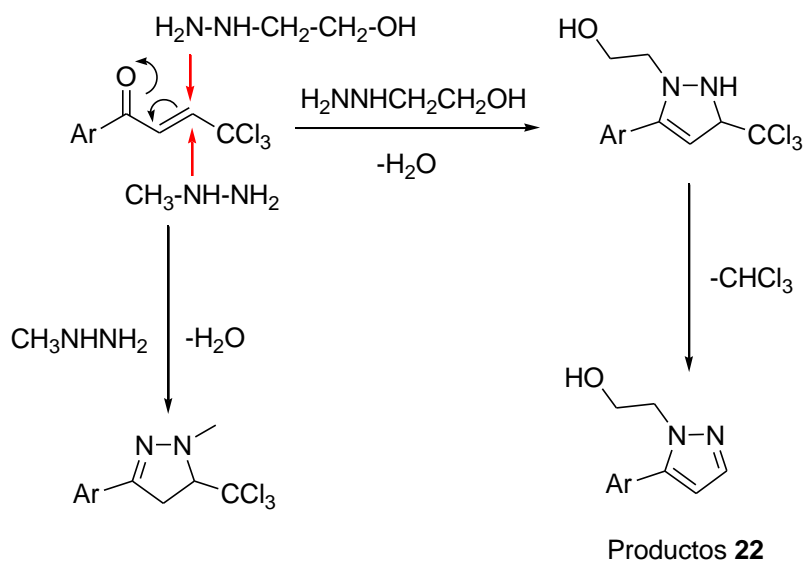


Figura 5.9. Estructura molecular y empaquetamiento cristalino de 3-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol **22b**.

Los puentes de H clásicos forman cadenas en zig zag a lo largo del eje b.

Respecto a formación de los productos **22** en total ausencia de los isómeros **22-I**, estos resultados se explican por un ataque aza-Michael exclusivamente protagonizado por el grupo NH₂ de la 2-hidroxietilhidracina, hecho que contrasta con lo observado en un trabajo anterior de nuestro grupo,⁴⁸ donde en reacciones similares con metilhidracina se evidenció el ataque se produce por parte del grupo NH, tal como se indica en el siguiente (Esquema 5.12).



Esquema 5.12. Ataques aza-Michael con metilhidracina o hidroxietilhidracina

Alternativamente, cabría suponer que la metilhidracina condensase primeramente con el grupo carbonilo para formar una hidrazona, y que a continuación ésta protagonizase una adición aza-Michael intramolecular por parte de grupo NH. Sin embargo, esto no parece razonable debido a que la 2-hidroxietilhidracina, en mayor o menor medida, debería comportarse de forma similar para dar productos **22-I** que nunca fueron detectados. Además, se encuentra bien documentado que las hidracinas forman hidrazonas con enonas α,β -insaturadas sólo cuando la reacción se produce en medio ácido^{36,49-51} pero que en medio básico, como es nuestro caso, las reacciones ocurren a través de β -hidrazinocetonas^{36,52} fruto de adiciones aza-Michael intermoleculares. Dentro de este contexto, y para racionalizar el diferente comportamiento constatado entre 2-hidroxietilhidracina (HEH) y metilhidracina (MH), proponemos que el mismo obedece principalmente a la influencia de dos factores:

(a) Diferencia de basicidad y nucleofilia entre los grupos NH y NH₂ de cada reactivo.

En efecto, es un hecho bien conocido que basicidad y nucleofilia en aminas se encuentran directamente relacionadas.⁵³ Por lo tanto, una mayor basicidad del grupo NH respecto al NH₂ en MH justificaría el ataque protagonizado por este reactivo. En contrapartida, y con el mismo argumento, una menor basicidad del grupo NH respecto al NH₂ en HEH explicaría por qué el ataque se desplaza de NH a NH₂. Lo que señalamos gana credibilidad al considerar cualitativamente los efectos inductivos de los grupos metilo e hidroxilo (+I) y (-I), respectivamente, los cuales vendrían a incrementar la basicidad del centro NH en MH y reducirlo en HMH. Respecto al grupo NH₂, y términos relativos, ello redundaría en una aminoración de la nucleofilia en MH pero en un incremento en HEH.

A fin de intentar dar soporte cuantitativo a esta hipótesis, recurrimos a cálculos teóricos computacionales DFT, a nivel B3LYP/6-31G(d), para determinar la diferencia energética de cada ácido conjugado resultante de la adición de un protón a cada uno de los centros básicos alternativos (NH y NH₂) presentes en MH y HEH. Tal como esperábamos, los resultados obtenidos fueron concordantes con lo argumentado, ya que el catión CH₃NH₂(+)-NH₂ es 3.62 kcal/mol más estable que el CH₃NH-NH₃(+),

mientras que el $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH-NH}_3(+)$ es 1.08 kcal/mol más estable que el $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2(+)\text{NH}_2$.

(b) Influencia del entorno estérico del grupo NH en cada uno de los reactivos.

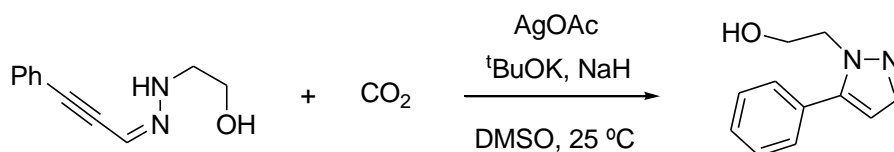
Dada la mayor demanda espacial del grupo 2-hidroxietyl respecto al metilo, parece razonable asumir un mayor grado de repulsión estérica en la aproximación del reactivo por el centro nucleófilo (NH) a un centro electrófilo soportando un sustituyente muy voluminoso como el grupo triclorometilo, que por el grupo NH_2 . Por lo tanto, el ataque por NH_2 estaría más favorecido en HEH que en MH.

En conclusión: La regioespecificidad en el modo de ataque de cada hidracina puede explicarse por una peculiar conjunción de factores electrónicos y estéricos en cada una de ellas.

Trabajos relacionados.

Al revisar la bibliografía relacionada con los productos **22** hemos de considerar dos trabajos previamente publicados:

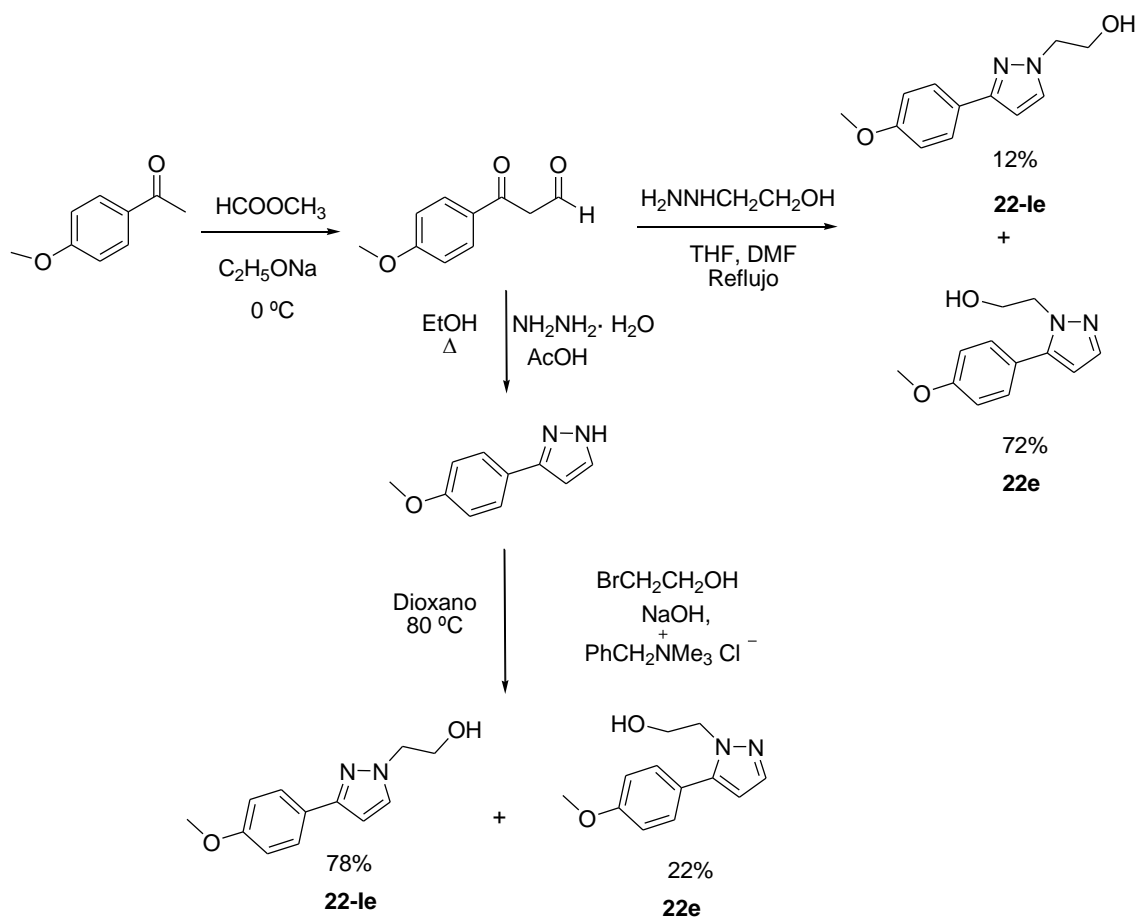
(a) Durante el desarrollo de un método catalítico, mediatizado por sales de plata, cobre o paladio, para la preparación de 1,3,4-oxadiazin-2-onas por ciclación carboxilativa de la 2-hidroxiethylhidrazona del fenilpropinal, se menciona la formación del compuesto **22a** como un resultado anómalo, pero sin aportar datos sobre rendimiento, propiedades físicas, espectroscópicas, etc.⁵⁴ (Esquema 5.13).



Esquema 5.13. Generación de 3-fenil-2-(2-hidroxietyl)pirazol.

(b) Estudiando la síntesis de ligandos de potencial utilidad como receptores de estrógenos,⁵⁵ se describió la síntesis de 2-(2-hidroxietyl)-3-(4-metoxifenil)pirazol **22e**. Tanto en la reacción de *p*-metoxibenzoilacetaldehído (obtenido por formilación de *p*-metoxiacetofenona con formiato de etilo) con 2-hidroxiethylhidracina, como en la reacción del mismo cetoaldehído con hidrato de hidracina para dar 3-fenilpirazol que seguidamente era alquilado con 2-bromoetanol **22e** siempre se formaba acompañado de su isómero 1-(2-hidroxietyl)-3-(4-metoxifenil)pirazol **22-Ie** nunca observado en nuestro

caso (Esquema 5.14). Los únicos datos de identificación reportados para ambos compuestos fueron sus respectivos espectros (IR y $^1\text{H-RMN}$) y sus puntos de fusión: 135-137 °C para el compuesto identificado como **22e**, y 79-80 °C para el isómero **22-Ie**.



Esquema 5.14. Síntesis de 2-(2-hidroxi-etil)-3-(4-metoxifenil)pirazol **22e** y 1-(2-hidroxi-etil)-3-(4-metoxifenil)pirazol **22-Ie**.

Obviamente, sería de esperar que todos los datos concernientes al producto asignado como **22e** deberían ser coincidentes con los nuestros. Sin embargo, al compararlos encontramos cierta similitud en las propiedades espectroscópicas, pero una gran disparidad en los puntos de fusión, ya que en nuestro caso **22e** presentaba un punto de fusión de 65 °C en vez de 135 °C. Por lo tanto, existía una enorme diferencia, del orden de 70 °C, que lógicamente debíamos aclarar. Así pues, y aunque disponíamos de sólidas evidencias sobre la pureza y exactitud en la caracterización de nuestro producto, decidimos preparar monocristales del mismo para medirles su punto de fusión e incluso proceder a una corroboración estructural mediante difracción de rayos-X (Figura 5.10),

lo cual vino a demostrar que el punto de fusión seguía siendo de 65 °C y que la estructura efectivamente correspondía al isómero **22e**.

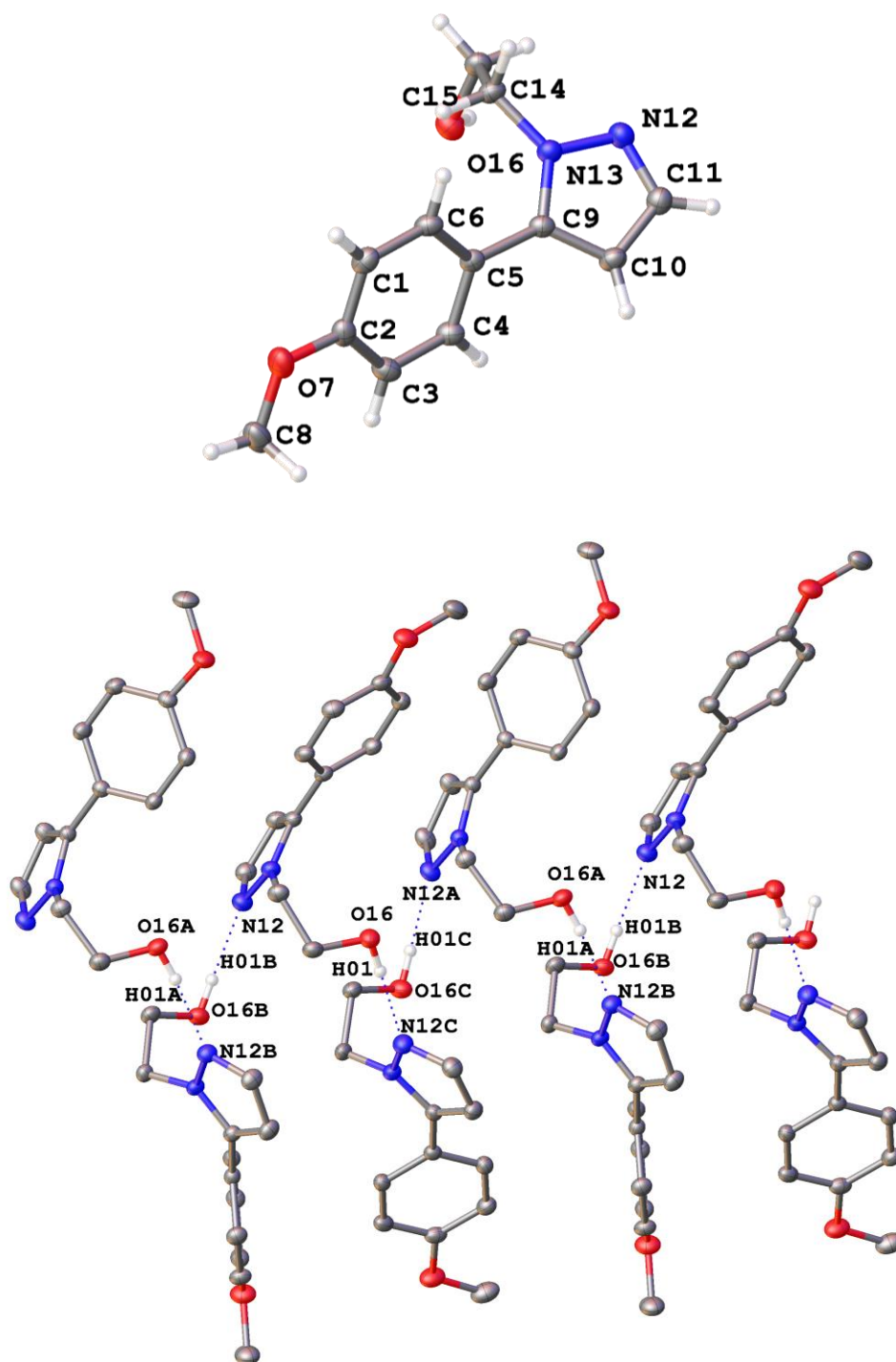
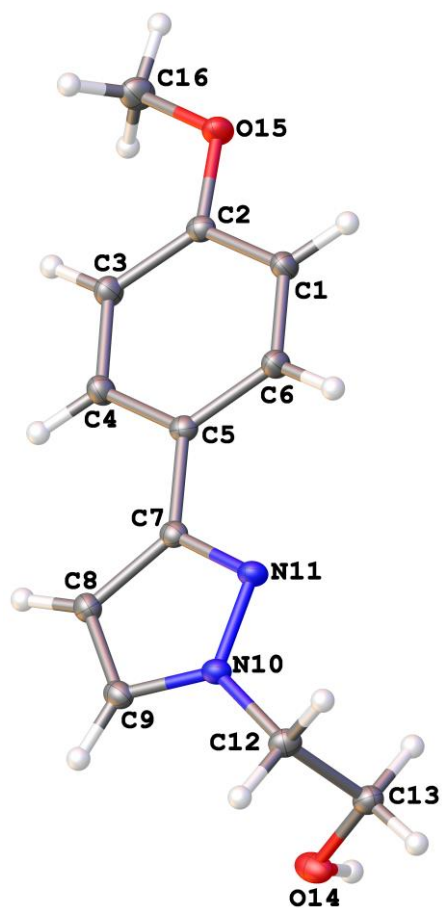


Figura 5.10. Estructura molecular del isómero **22e**

Los puentes de H clásicos forman cadenas paralelas al eje b

Por otra parte, decidimos reproducir los experimentos descritos para la obtención de **22e**, en los que, como antes hemos señalado, también se formaba el isómero **22-Ie**.

Una vez separados y cristalizados ambos isómeros comprobamos que el producto asignado como **22e** era totalmente coincidente con el preparado con nuestro método, incluyendo su punto de fusión de 65 °C. Además, y para dejar esta cuestión perfectamente despejada, también obtuvimos monocristales de **22-Ie**, determinamos su estructura cristalográfica (Figura 5.11) y su punto de fusión, que fue 160 °C en vez de los 79 °C previamente reportados.



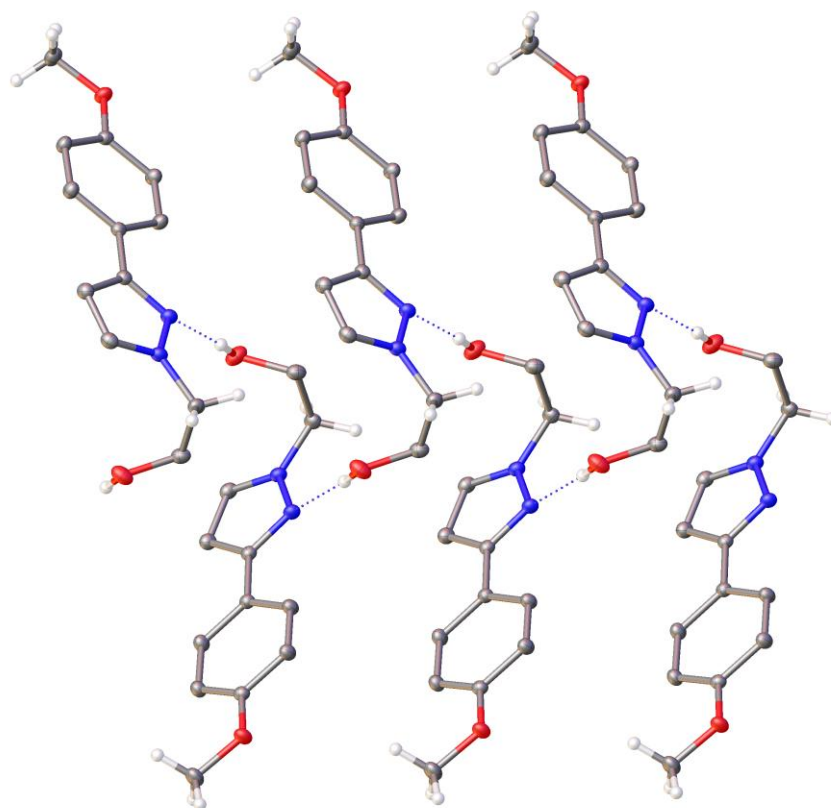


Figura 5.11. Estructura molecular del isómero **22-Ie**.

Los puentes de H clásicos forman cadenas paralelas al eje b

5.2.1. 3-Aril-2-(2-hidroxietil)pirazoles.

Compuestos preparados

A continuación, se muestran los nombres y estructuras de los compuestos **22a-h** preparados. (Figura 5.12)

3-Fenil-2-(2-hidroxietil)pirazol (22a)

3-(4-Fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol (22b)

3-(4-Clorofenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol (22c)

3-(4-Bromofenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol (22d)

2-(2-Hidroxietil)-3-(4-metoxifenil)pirazol (22e)

2-(2-Hidroxietil)-3-(2-naftil)pirazol (22f)

2-(2-Hidroxietil)-3-(4-metilfenil)pirazol (22g)

3-(3-Bromofenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol (22h)

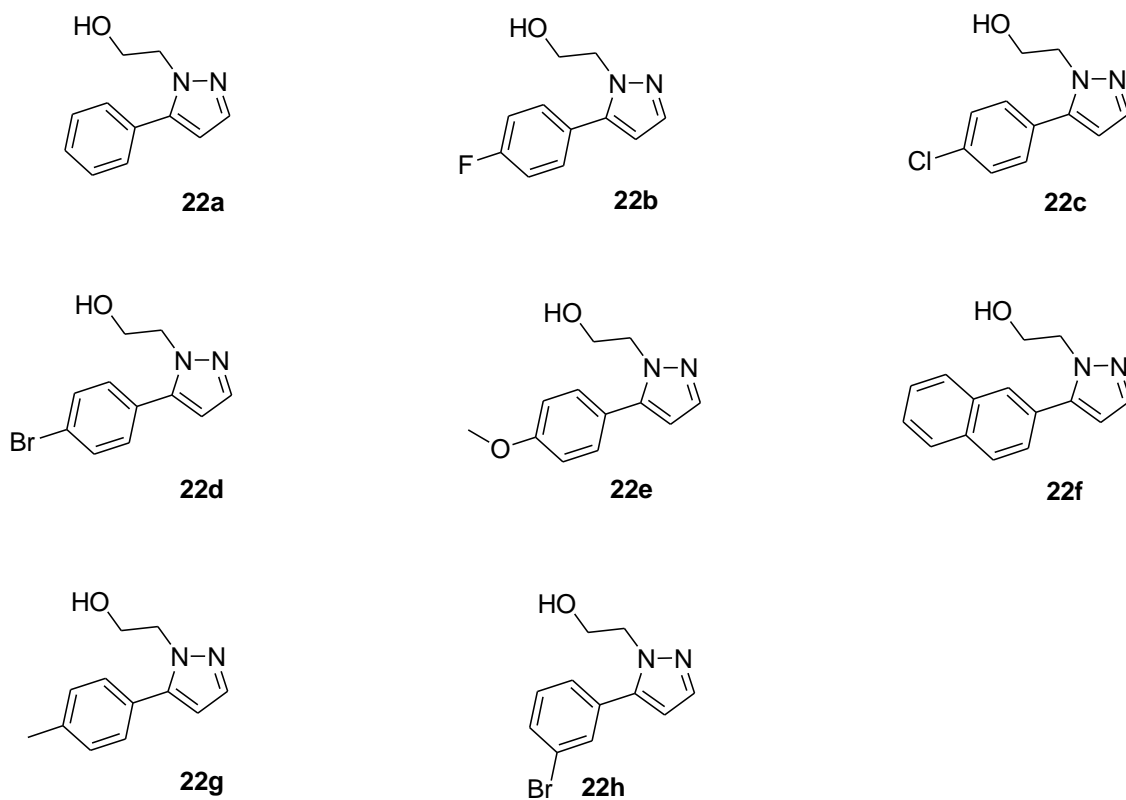
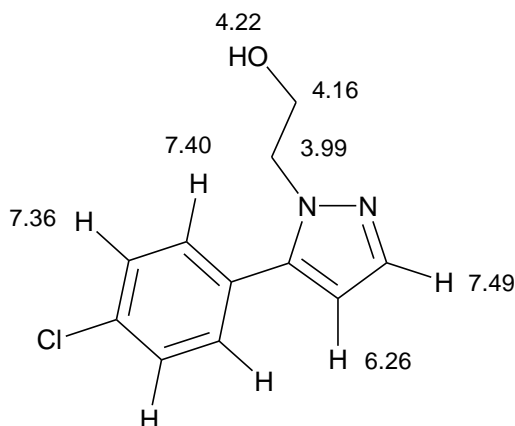


Figura 5.12. 3-Aril-2-(2-hidroxietil)pirazoles 22 preparados.

Propiedades espectroscópicas.

Los espectros $^1\text{H-RMN}$ de esta familia de compuestos se caracterizan por la presencia de dos tripletes, sobre 3.9 ppm y 4.1 ppm, correspondientes a los dos grupos CH_2 de la cadena $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, con constantes de acoplamiento de aproximadamente 4.8 Hz. Alrededor de 6.3 ppm se encuentra un doblete perteneciente al protón $\text{C}=\text{CH}$ del anillo de pirazol, con una constante de acoplamiento de 1.1 Hz. Más desapantallada, a 7.5 ppm, se encuentra la señal del $\text{N}=\text{CH}$ del anillo de pirazol, con una constante de 1.1 Hz. En la zona aromática se encuentran los protones acordes con el patrón de sustitución de cada derivado. Los protones OH se observan como singletes anchos con desplazamientos comprendidos entre 3.1 y 4.3 ppm.



También creemos oportuno mencionar en este apartado que mientras trabajábamos en despejar las dudas surgidas al comparar los datos bibliográficos de **22e** con los nuestros, hubimos de registrar numerosos espectros ^1H -RMN (CDCl_3) en los que se constató cierto grado de dependencia en los desplazamientos químicos respecto a la concentración de la muestra. Los protones más afectados fueron los señalados en la figura anterior (Figura 5.13). Mientras que el protón OH experimentaba un desplazamiento creciente observando a medida que disminuía la concentración, los otros se desapantallaban (Tabla 5.1) (Figura 5.14). Estos hechos son claramente atribuibles al progresivo debilitamiento de las asociaciones por puente de hidrógeno evidenciadas en la estructura cristalina, ya que al realizar los registros en MeOD (Figura 5.15), no se observó ninguna variación asociada a la concentración, lo cual se explica porque la presencia masiva de un buen aceptor de hidrógeno tales asociaciones son suplantadas por el disolvente y, como resultado, los desplazamientos son independientes de la concentración.

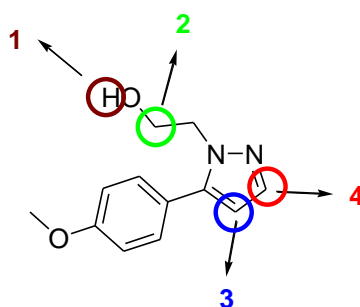


Figura 5.13. Protones de **22e** con desplazamiento químico dependiente de la concentración.

Concentración	Señal	δ (ppm)	Desviación (ppm)
80 mg/ mL	1	4.02	-
40 mg/ mL	1	3.96	(-) 0.06
20 mg/ mL	1	3.73	(-) 0.29
2.5 mg/ mL	1	-	-
80 mg/ mL	2	4.21	-
40 mg/ mL	2	4.22	(+) 0.01
20 mg/ mL	2	4.25	(+) 0.04
2.5 mg/ mL	2	4.42	(+) 0.21
80 mg/ mL	3	6.27	-
40 mg/ mL	3	6.28	(+) 0.01
20 mg/ mL	3	6.30	(+) 0.03
2.5 mg/ mL	3	6.41	(+) 0.14
80 mg/ mL	4	7.53	-
40 mg/ mL	4	7.54	(+) 0.01
20 mg/ mL	4	7.58	(+) 0.05
2.5 mg/ mL	4	7.72	(+) 0.19

Tabla 5.1. Desplazamiento de las señales con la concentración.

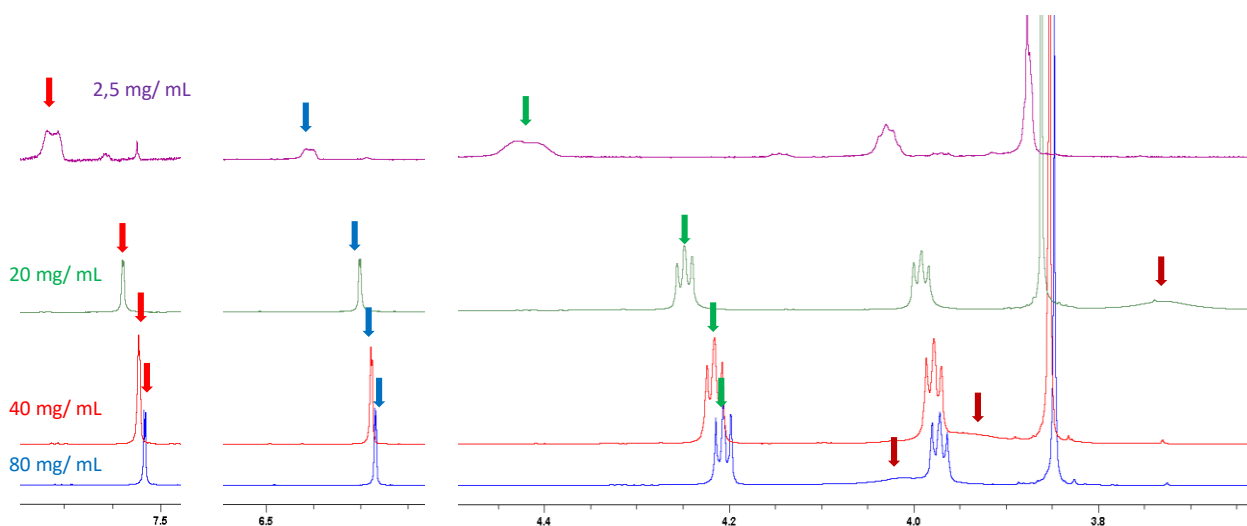


Figura 5.14. Espectros de 22e en $CDCl_3$

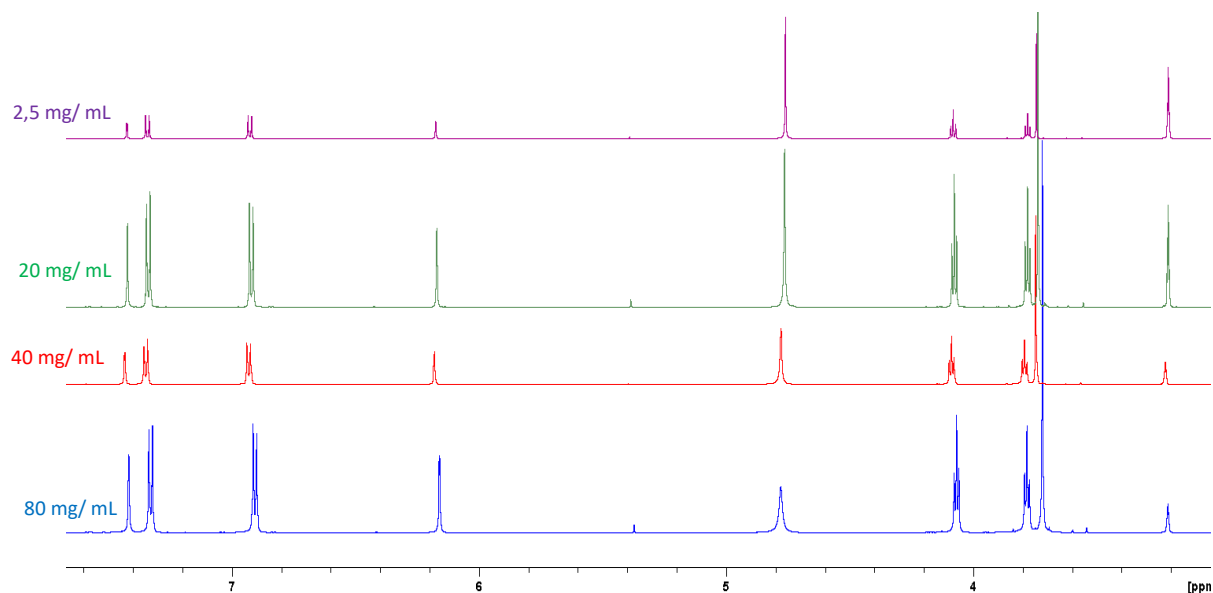
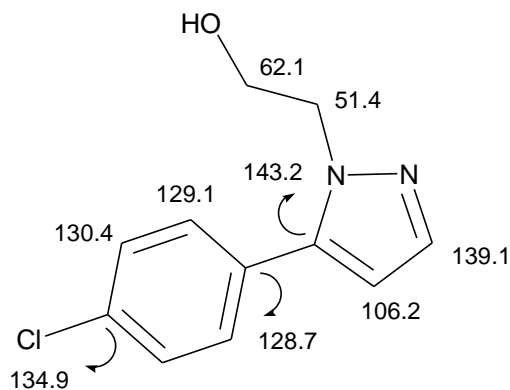


Figura 5.15. Espectros de 22e en MeOD

Los espectros ^{13}C -RMN muestran la existencia de dos grupos CH_2 , correspondientes al sustituyente $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, que resuenan alrededor de 51 y 62 ppm. Sobre 106 y 140 ppm se encuentran las señales $=\text{CH}$ del anillo de pirazol. El carbono cuaternario del anillo de pirazol se localiza sobre 143 ppm. En la zona aromática se encuentran las señales correspondientes a los patrones de sustitución de cada derivado.



En los espectros de ESI-MS se observa el pico $(\text{M}+\text{H})^+$ con una abundancia de 100%, dándose gran concordancia entre los perfiles isotópicos teóricos y experimentales.

En los espectros de IR, alrededor de 3239 cm^{-1} se observan las bandas características del grupo OH.

Como ilustración de las generalidades espectroscópicas comentadas, a continuación se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN; ^{13}C -RMN; HMQC y HMBC), de masas e infrarrojo del compuesto **22c**.

¹H-RMN. δ (CDCl₃, 25 °C, 200 MHz):

3.38 (s, 1H)

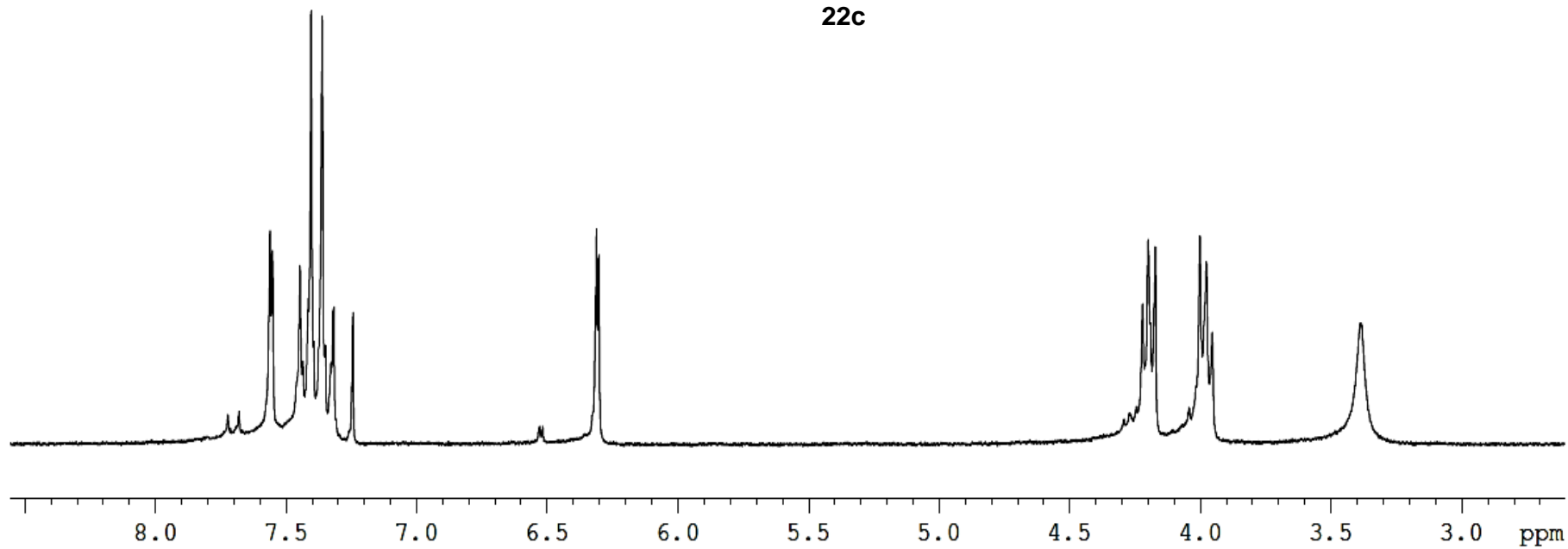
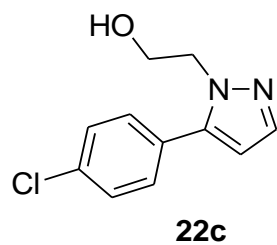
3.99 (t, 2H, J= 4.8 Hz)

4.16 (t, 2H, J= 4.8 Hz)

6.26 (d, 1H, J= 1.1 Hz)

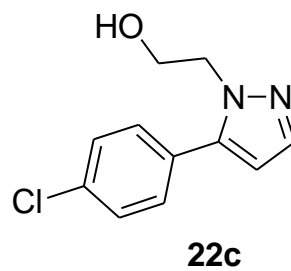
7.37 (m, 4H)

7.49 (d, 1H, J= 1.1 Hz)

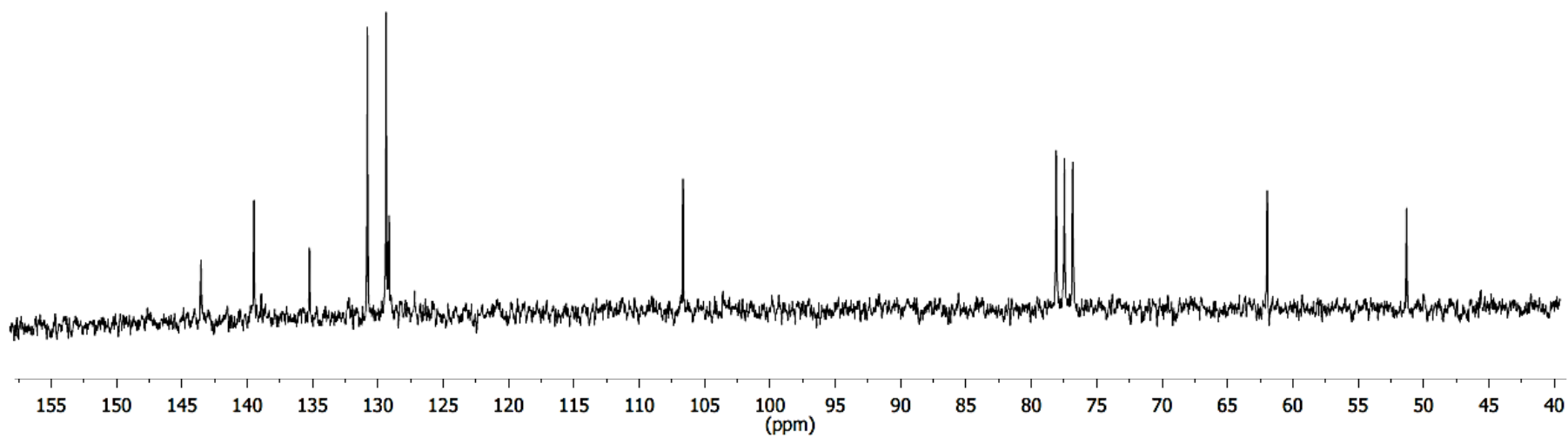


¹³C-RMN. δ (CDCl₃, 25 °C, 50.4 MHz):

50.89 (CH₂)
61.55 (CH₂)
106.98 (CH)
128.74 (C)
128.97 (CH)
130.40 (CH)
134.84 (C)
139.07 (CH)
143.13 (C)

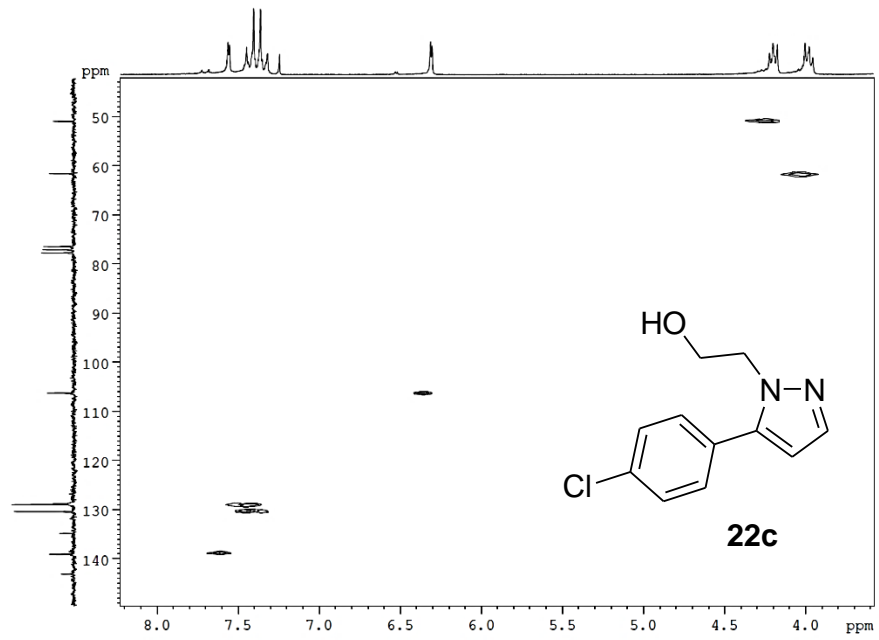


350

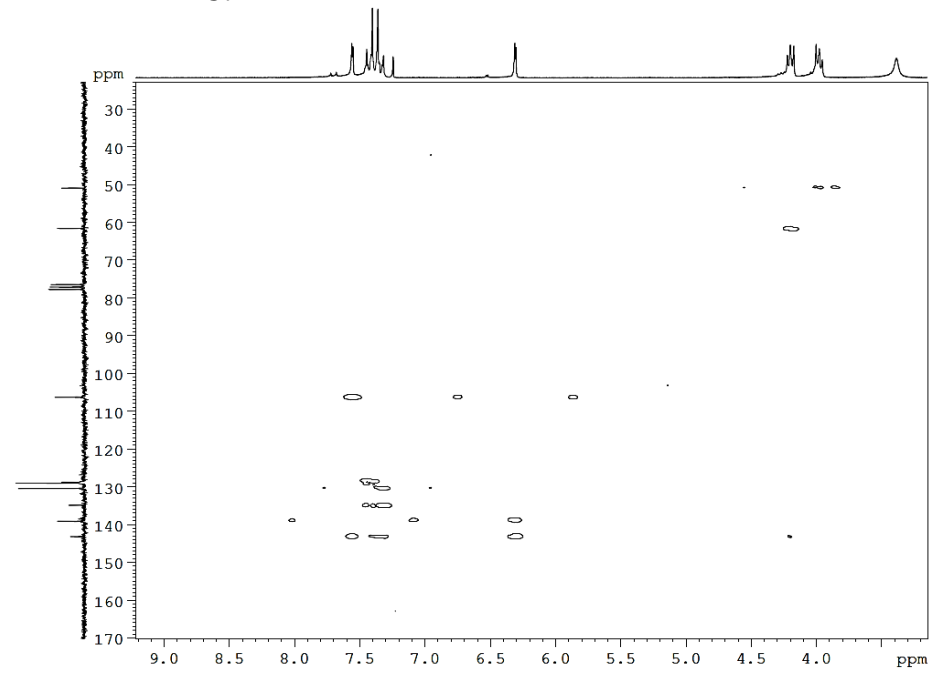


351

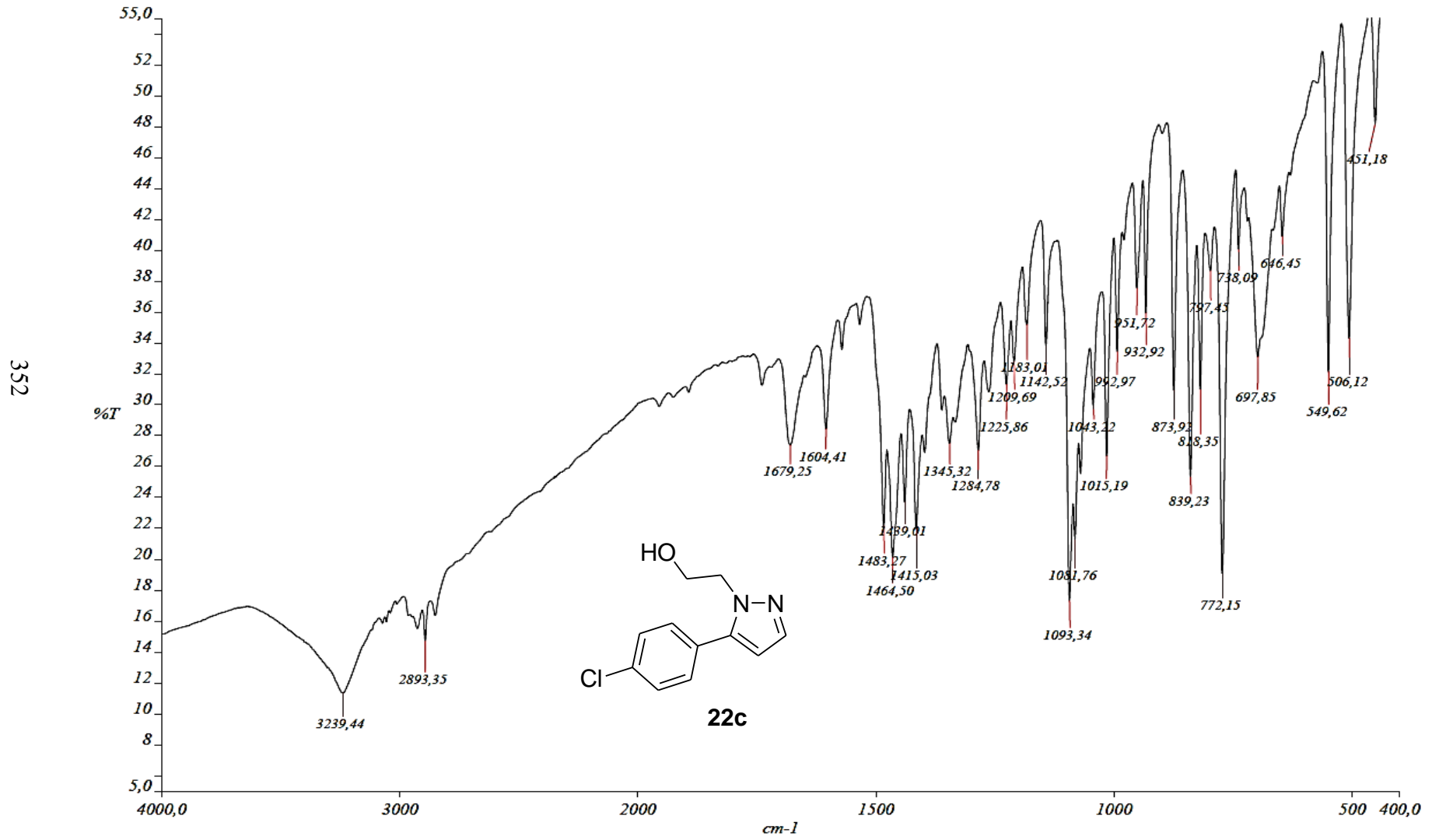
HMQC:



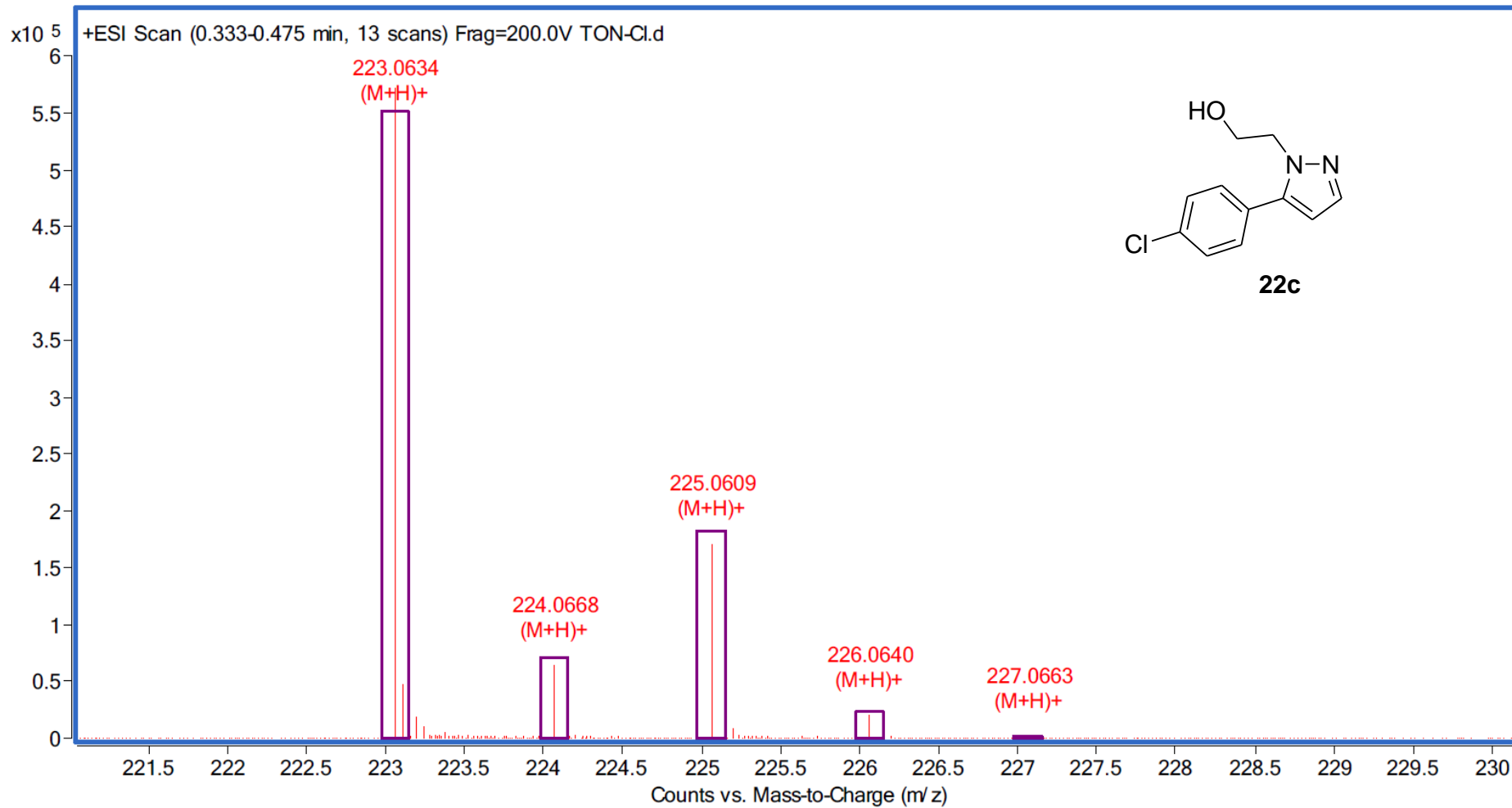
HMBC:



IR:



Masas:



353

5.2.2. Cristalografía de rayos-X de 3-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol (**22b**).

En la siguiente Figura 5.16 se muestra la estructura molecular y el empaquetamiento cristalino de 3-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol **22b**, así como el sistema de numeración cristalográfico empleado. Los monocristales para el análisis se obtuvieron por evaporación lenta del disolvente de una disolución en cloroformo (Figura 5.16).

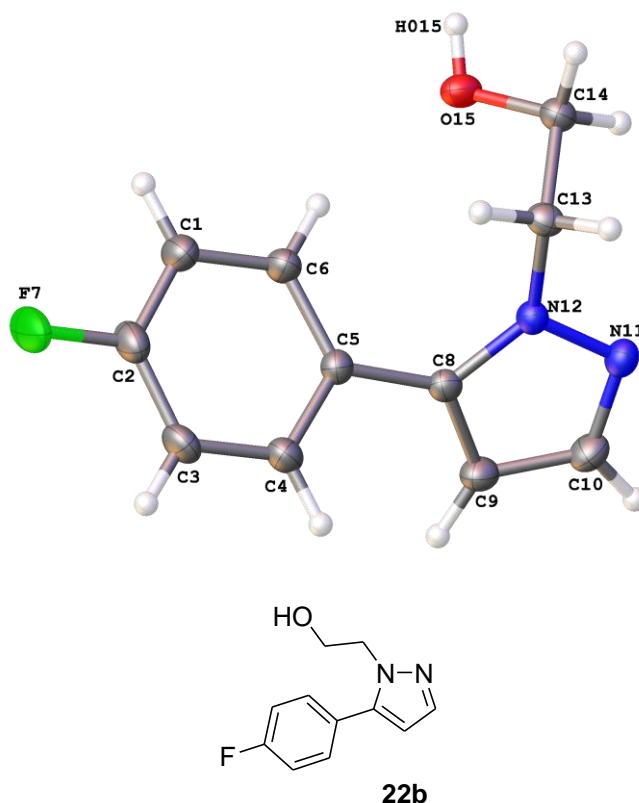


Figura 5.16. Estructura de 3-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol **22b**.

Tabla ... distancias de enlace [Å] y ángulos [°] seleccionados

C(2)-F(7)	1.361(2)	N(11)-N(12)-C(13)	118.36(14)
C(5)-C(8)	1.471(2)	F(7)-C(2)-C(1)	118.45(18)
C(14)-O(15)	1.417(2)	O(15)-C(14)-C(13)	110.54(14)
C(13)-C(14)	1.517(2)		

Enlaces de hidrógeno [Å Y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(10)-H(10)...F(7)#1	0.95	2.43	3.305(2)	153.3
C(13)-H(13B)...O(15)#2	0.99	2.56	3.092(2)	113.5

O(15)-H(015)...N(11)#3	0.81(3)	1.99(3)	2.791(2)	173(3)
------------------------	---------	---------	----------	--------

5.2.3. Cristalografía de rayos-X de 3-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol (**22e**).

En la siguiente Figura 5.17 se muestra la estructura molecular y el empaquetamiento cristalino de 3-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol **22e**, así como el sistema de numeración cristalográfico empleado. Los monocristales para el análisis se obtuvieron por cristalización en éter de petróleo.

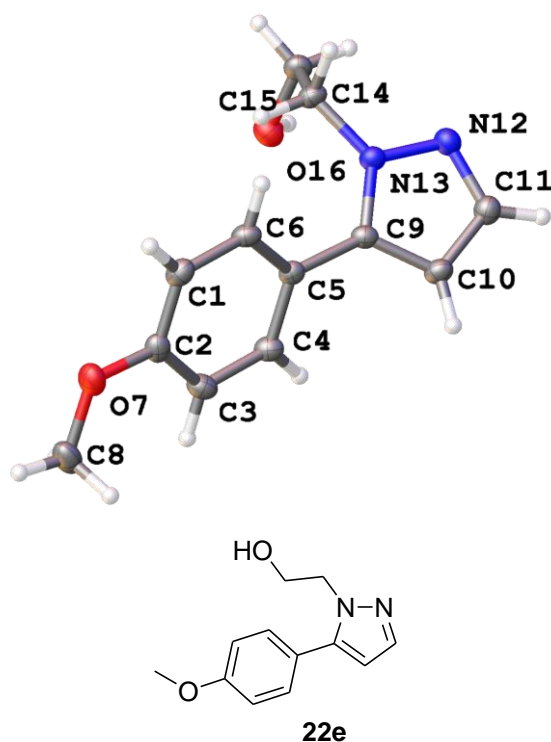


Figura 5.17. Estructura de 3-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol **22e**.

En el retículo cristalino existen cuatro moléculas de **22e** conformando la celdilla unidad (Figura 5.18).

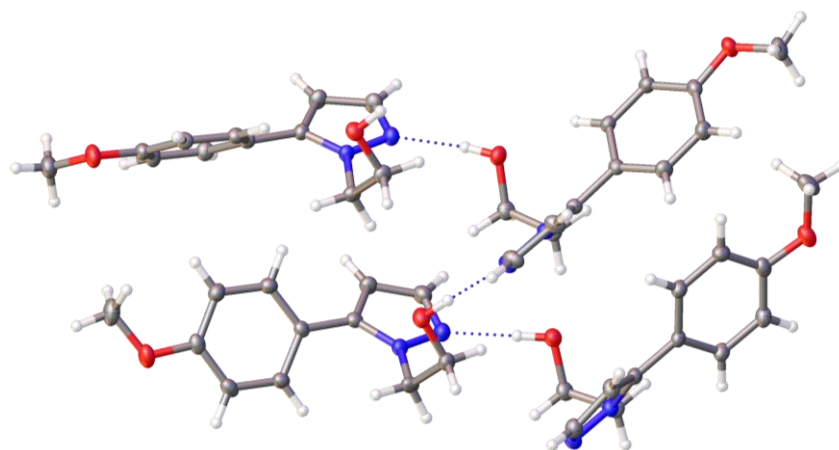
Figura 5.18. Celdilla unidad de **22e**.

Tabla ... distancias de enlace [Å] y ángulos [°] seleccionados

N(13C)-C(14C)	1.457(2)	N(12C)-N(13C)-C(14C)	118.04(15)
C(15C)-O(16C)	1.418(2)	C(9C)-C(10C)-C(11C)	105.49(16)
C(5C)-C(9C)	1.471(2)	O(16C)-C(15C)-C(14C)	109.18(15)
N(12C)-N(13C)	1.357(2)		

ENLACES DE HIDRÓGENO [Å Y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(8)-H(8B)...O(16C)#1	0.98	2.57	3.496(2)	156.7
O(16)-H(01)...N(12C)	0.90(2)	1.90(2)	2.794(2)	175(3)
C(3A)-H(3A)...O(7B)#2	0.95	2.49	3.412(2)	163.7
O(16A)-H(01A)...N(12B)	0.88(2)	1.92(2)	2.797(2)	174(3)
C(1B)-H(1B)...O(7A)#3	0.95	2.46	3.377(2)	162.6
C(10B)-H(10B)...O(16B)#4	0.95	2.60	3.382(2)	140.4
O(16B)-H(01B)...N(12)#5	0.889(19)	1.92(2)	2.811(2)	178(3)
C(8C)-H(8CA)...O(16)#6	0.98	2.56	3.508(3)	164.1
O(16C)-H(01C)...N(12A)	0.90(2)	1.88(2)	2.774(2)	172(3)

5.2.4. Cristalografía de rayos-X de 3-(4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi*etil*)pirazol (**22-Ie**).

En la siguiente Figura 5.19 se muestra la estructura molecular y el empaquetamiento cristalino de 3-(4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi*etil*)pirazol **22-Ie**, así como el sistema de numeración cristalográfico empleado. Los monocristales para el análisis se obtuvieron por evaporación lenta del disolvente de una disolución en cloroformo.

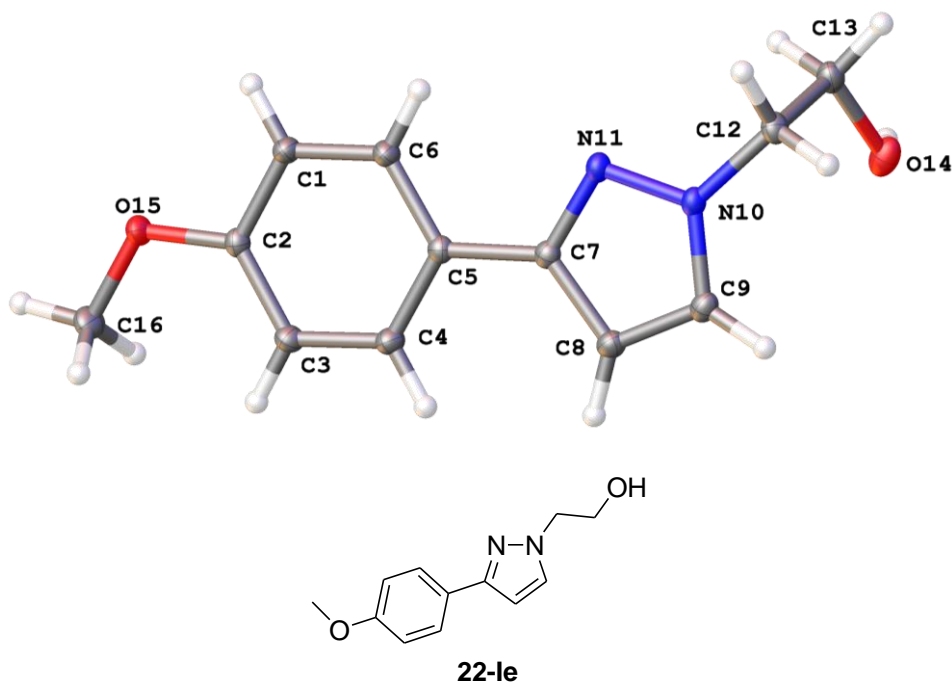


Figura 5.19. Estructura de 3-(4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)pirazol **22-Ie**.

Tabla ... distancias de enlace [Å] y ángulos [°] seleccionados

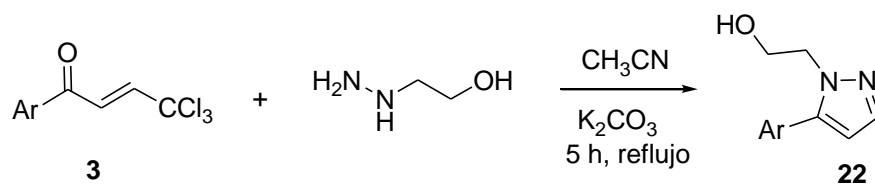
N(10)-C(12)	1.4569(11)	O(14)-C(13)-C(12)	108.96(8)
N(10)-N(11)	1.3568(10)	C(9)-C(8)-C(7)	104.87(8)
C(5)-C(7)	1.4705(12)	N(11)-N(10)-C(12)	120.67(7)
C(13)-O(14)	1.4223(12)		

ENLACES DE HIDRÓGENO [Å Y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(12)-H(12A)...O(14)#1	0.99	2.51	3.4281(12)	154.4
O(14)-H(0A)...N(11)#2	0.866(16)	2.019(16)	2.8708(11)	167.8(15)
C(16)-H(16A)...O(15)#3	0.98	2.55	3.4151(12)	147.0

5.3. EXPERIMENTAL.

5.3.1. Preparación de 3-aril-2-(2-hidroxietyl)pirazoles.



Clave	Ar	Rdto (%)
22a	C_6H_5	81
22b	4-F- C_6H_4	79
22c	4-Cl- C_6H_4	74
22d	4-Br- C_6H_4	78
22e	4-MeO- C_6H_4	80
22f	2- C_9H_7 ; (2-naftil)	72
22g	4-Me- C_6H_4	70
22h	3-Br- C_6H_4	77

Esquema 5.15. Preparación de 3-aril-2-(2-hidroxietyl)pirazol.

En un matraz de 10 mL, provisto de agitación magnética, se dispone una disolución del compuesto **3** (2 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y K_2CO_3 (4 mmol). A continuación se adiciona, gota a gota, hidroxietilhidracina (4 mmol). La mezcla se agita a temperatura de reflujo durante 5 h. El progreso de la reacción puede seguirse mediante cromatografía en capa fina (gel de sílice) usando como eluyente una mezcla acetato de etilo y éter de petróleo (1:1). Una vez finalizada, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo sólido que se purifica mediante cromatografía en columna. Rdto. promedio 77%.

5.3.2. Parámetros cristalográficos de 3-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxietyl)pirazol.

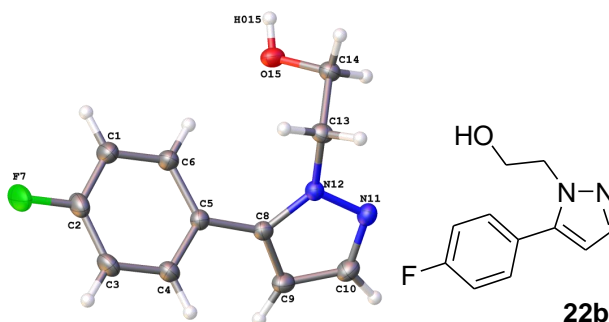


Figura 5.20. 3-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxietyl)pirazol.

Datos del cristal y refinamiento de estructura

Identification code	TON_F_1_0msp_a	
Empirical formula	C11 H11 F N2 O	
Formula weight	206.22	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁	
Unit cell dimensions	a = 4.1209(4) Å	α = 90°.
	b = 9.3297(8) Å	β = 93.205(3)°.
	c = 13.3069(11) Å	γ = 90°.
Volume	510.81(8) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.341 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.100 mm ⁻¹	
F(000)	216	
Crystal size	0.250 x 0.100 x 0.070 mm ³	
Theta range for data collection	2.668 to 30.547°.	
Index ranges	-5<=h<=5, -13<=k<=13, -18<=l<=18	
Reflections collected	19669	
Independent reflections	3122 [R(int) = 0.0354]	
Completeness to theta = 29.000°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.6785	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3122 / 1 / 140	
Goodness-of-fit on F ²	1.113	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0361, wR2 = 0.0939	
R indices (all data)	R1 = 0.0371, wR2 = 0.0945	
Absolute structure parameter	0.3(2)	
Largest diff. peak and hole	0.259 and -0.182 e.Å ⁻³	

COORDENADAS ATÓMICAS (X10⁴) Y PARÁMETROS DE DESPLAZAMIENTO ISOTRÓPICO EQUIVALENTE (Å²X 10³)

	X	Y	Z	U (eq)
C(1)	2263(6)	7352(2)	2425(1)	31(1)
C(2)	905(5)	7517(2)	1462(1)	32(1)
C(3)	444(5)	6390(2)	797(1)	30(1)

C(4)	1390(5)	5032(2)	1124(1)	26(1)
C(5)	2754(4)	4813(2)	2096(1)	22(1)
C(6)	3199(5)	5988(2)	2741(1)	26(1)
F(7)	-15(5)	8853(1)	1151(1)	47(1)
C(8)	3786(4)	3354(2)	2385(1)	21(1)
C(9)	5430(5)	2368(2)	1827(1)	27(1)
C(10)	5734(5)	1149(2)	2437(1)	28(1)
N(11)	4370(4)	1344(2)	3311(1)	24(1)
N(12)	3203(3)	2706(2)	3273(1)	20(1)
C(13)	1232(4)	3194(2)	4084(1)	22(1)
C(14)	3193(4)	3505(2)	5058(1)	24(1)
O(15)	5283(3)	4691(1)	4938(1)	27(1)

DISTANCIA DE ENLACE [Å] Y ÁNGULOS

C(1)-C(2)	1.378(3)	C(3)-C(4)-C(5)	121.04(17)
C(1)-C(6)	1.389(2)	C(3)-C(4)-H(4)	119.5
C(1)-H(1)	0.9500	C(5)-C(4)-H(4)	119.5
C(2)-F(7)	1.361(2)	C(4)-C(5)-C(6)	119.07(16)
C(2)-C(3)	1.380(3)	C(4)-C(5)-C(8)	118.27(15)
C(3)-C(4)	1.389(3)	C(6)-C(5)-C(8)	122.61(15)
C(3)-H(3)	0.9500	C(1)-C(6)-C(5)	120.56(16)
C(4)-C(5)	1.396(2)	C(1)-C(6)-H(6)	119.7
C(4)-H(4)	0.9500	C(5)-C(6)-H(6)	119.7
C(5)-C(6)	1.398(2)	N(12)-C(8)-C(9)	106.66(15)
C(5)-C(8)	1.471(2)	N(12)-C(8)-C(5)	125.18(14)
C(6)-H(6)	0.9500	C(9)-C(8)-C(5)	128.15(15)
C(8)-N(12)	1.361(2)	C(8)-C(9)-C(10)	105.01(15)
C(8)-C(9)	1.384(2)	C(8)-C(9)-H(9)	127.5
C(9)-C(10)	1.398(3)	C(10)-C(9)-H(9)	127.5
C(9)-H(9)	0.9500	N(11)-C(10)-C(9)	111.58(16)
C(10)-N(11)	1.333(2)	N(11)-C(10)-H(10)	124.2
C(10)-H(10)	0.9500	C(9)-C(10)-H(10)	124.2
N(11)-N(12)	1.3580(19)	C(10)-N(11)-N(12)	105.11(15)
N(12)-C(13)	1.460(2)	N(11)-N(12)-C(8)	111.64(14)
C(13)-C(14)	1.517(2)	N(11)-N(12)-C(13)	118.36(14)
C(13)-H(13A)	0.9900	C(8)-N(12)-C(13)	129.48(14)

C(13)-H(13B)	0.9900	N(12)-C(13)-C(14)	113.54(14)
C(14)-O(15)	1.417(2)	N(12)-C(13)-H(13A)	108.9
C(14)-H(14A)	0.9900	C(14)-C(13)-H(13A)	108.9
C(14)-H(14B)	0.9900	N(12)-C(13)-H(13B)	108.9
O(15)-H(015)	0.81(3)	C(14)-C(13)-H(13B)	108.9
		H(13A)-C(13)-H(13B)	107.7
C(2)-C(1)-C(6)	118.35(17)	O(15)-C(14)-C(13)	110.54(14)
C(2)-C(1)-H(1)	120.8	O(15)-C(14)-H(14A)	109.5
C(6)-C(1)-H(1)	120.8	C(13)-C(14)-H(14A)	109.5
F(7)-C(2)-C(1)	118.45(18)	O(15)-C(14)-H(14B)	109.5
F(7)-C(2)-C(3)	118.45(17)	C(13)-C(14)-H(14B)	109.5
C(1)-C(2)-C(3)	123.10(17)	H(14A)-C(14)-H(14B)	108.1
C(2)-C(3)-C(4)	117.87(16)	C(14)-O(15)-H(015)	106(2)
C(2)-C(3)-H(3)	121.1	C(4)-C(3)-H(3)	121.1

PARÁMETROS DE DESPLAZAMIENTO ANISOTRÓPICO E (Å²X 10³)

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(1)	49(1)	22(1)	23(1)	-1(1)	1(1)	3(1)
C(2)	47(1)	25(1)	24(1)	7(1)	6(1)	7(1)
C(3)	42(1)	31(1)	18(1)	6(1)	0(1)	2(1)
C(4)	36(1)	24(1)	18(1)	1(1)	1(1)	-2(1)
C(5)	27(1)	18(1)	20(1)	1(1)	2(1)	-1(1)
C(6)	38(1)	22(1)	19(1)	0(1)	-2(1)	-1(1)
F(7)	84(1)	28(1)	29(1)	8(1)	1(1)	20(1)
C(8)	24(1)	20(1)	18(1)	-1(1)	1(1)	-2(1)
C(9)	34(1)	24(1)	22(1)	-4(1)	7(1)	-2(1)
C(10)	34(1)	21(1)	29(1)	-4(1)	4(1)	2(1)
N(11)	30(1)	18(1)	25(1)	1(1)	0(1)	1(1)
N(12)	23(1)	17(1)	18(1)	1(1)	0(1)	0(1)
C(13)	23(1)	24(1)	18(1)	-1(1)	3(1)	0(1)
C(14)	30(1)	23(1)	18(1)	0(1)	1(1)	-1(1)
O(15)	34(1)	27(1)	21(1)	-5(1)	3(1)	-6(1)
C(1)	49(1)	22(1)	23(1)	-1(1)	1(1)	3(1)
C(2)	47(1)	25(1)	24(1)	7(1)	6(1)	7(1)

COORDENADAS DE ÁTOMOS DE HIDRÓGENO (10⁴) Y PARÁMETROS DE DESPLAZAMIENTO ISOTRÓPICO EQUIVALENTE (Å²X 10³)

	X	Y	Z	U (eq)
H(1)	2551	8153	2862	38
H(3)	-490	6540	136	37
H(4)	1105	4240	680	32
H(6)	4150	5851	3401	31
H(9)	6188	2491	1171	32
H(10)	6783	290	2251	33
H(13A)	-411	2452	4212	26
H(13B)	56	4075	3864	26
H(14A)	1702	3713	5598	28
H(14B)	4500	2651	5261	28
H(015)	5400(60)	5110(30)	5470(20)	32(6)
H(1)	2551	8153	2862	38
H(3)	-490	6540	136	37
H(4)	1105	4240	680	32

ENLACES DE HIDRÓGENO [Å Y °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(10)-H(10)...F(7)#1	0.95	2.43	3.305(2)	153.3
C(13)-H(13B)...O(15)#2	0.99	2.56	3.092(2)	113.5
O(15)-H(015)...N(11)#3	0.81(3)	1.99(3)	2.791(2)	173(3)

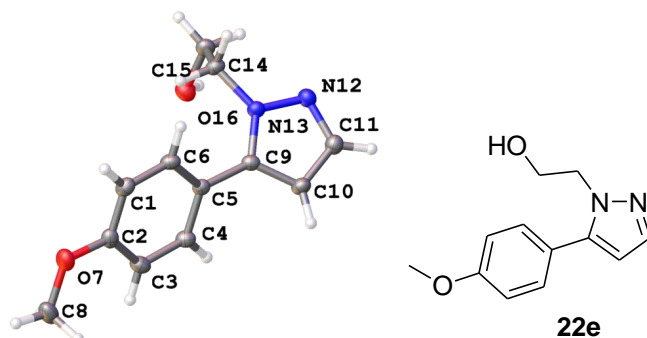
5.3.3. Parámetros cristalográficos de 3-(4-metoxifenil)-2-(2-*hidroxietil*)pirazol.Figura 5.21. 3-(4-metoxifenil)-2-(2-*hidroxietil*)pirazol.

Table 1. Crystal data and structure refinement for TON_Mtx_0msp_a.

Identification code	TON_Mtx_0msp_a	
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	
Formula weight	218.25	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	Pc	
Unit cell dimensions	a = 7.9032(3) Å	α = 90°.
	b = 10.6625(4) Å	β = 93.9730(10)°.
	c = 26.9505(10) Å	γ = 90°.
Volume	2265.60(15) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.280 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.089 mm ⁻¹	
F(000)	928	
Crystal size	0.250 x 0.190 x 0.170 mm ³	
Theta range for data collection	1.910 to 30.624°.	
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -15 ≤ k ≤ 15, -38 ≤ l ≤ 38	
Reflections collected	101737	
Independent reflections	13841 [R(int) = 0.0408]	
Completeness to theta = 30.000°	100.0 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7461 and 0.7152	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	13841 / 8 / 594	
Goodness-of-fit on F ²	1.033	

Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0363, wR2 = 0.0923
R indices (all data)	R1 = 0.0409, wR2 = 0.0956
Absolute structure parameter	0.2(7)
Largest diff. peak and hole	0.287 and -0.210 e.Å ⁻³

COORDENADAS ATÓMICAS (X10⁴) Y PARÁMETROS DE DESPLAZAMIENTO ISOTRÓPICO EQUIVALENTE (Å²X 10³)

	x	y	z	U(eq)
C(1)	6701(2)	8544(2)	7350(1)	24(1)
C(2)	7010(2)	7316(2)	7505(1)	22(1)
C(3)	7547(2)	6433(2)	7171(1)	24(1)
C(4)	7767(2)	6788(2)	6681(1)	21(1)
C(5)	7443(2)	8010(2)	6516(1)	18(1)
C(6)	6919(2)	8888(2)	6863(1)	21(1)
O(7)	6782(2)	7086(2)	7996(1)	29(1)
C(8)	7102(3)	5834(2)	8171(1)	33(1)
C(9)	7765(2)	8360(2)	6004(1)	19(1)
C(10)	9130(2)	8051(2)	5731(1)	23(1)
C(11)	8848(2)	8675(2)	5278(1)	24(1)
N(12)	7406(2)	9322(2)	5259(1)	24(1)
N(13)	6755(2)	9128(2)	5706(1)	20(1)
C(14)	5084(2)	9642(2)	5785(1)	22(1)
C(15)	3709(2)	9123(2)	5421(1)	22(1)
O(16)	3580(2)	7813(1)	5494(1)	26(1)
C(1A)	9081(2)	3008(2)	7385(1)	23(1)
C(2A)	7632(2)	2341(2)	7475(1)	20(1)
C(3A)	6388(2)	2139(2)	7091(1)	20(1)
C(4A)	6589(2)	2603(2)	6620(1)	18(1)
C(5A)	8046(2)	3277(2)	6521(1)	17(1)
C(6A)	9283(2)	3468(2)	6908(1)	22(1)
O(7A)	7302(2)	1830(1)	7926(1)	26(1)
C(8A)	8529(3)	2025(2)	8332(1)	31(1)
C(9A)	8354(2)	3696(2)	6017(1)	17(1)
C(10A)	9789(2)	3524(2)	5758(1)	24(1)
C(11A)	9383(2)	4037(2)	5289(1)	25(1)
N(12A)	7821(2)	4515(2)	5254(1)	22(1)
N(13A)	7197(2)	4294(1)	5703(1)	18(1)

C(14A)	5562(2)	4840(2)	5805(1)	20(1)
C(15A)	4102(2)	4273(2)	5488(1)	23(1)
O(16A)	3944(2)	2978(1)	5602(1)	24(1)
C(1B)	3532(2)	-333(2)	2900(1)	20(1)
C(2B)	2257(2)	-148(2)	2522(1)	21(1)
C(3B)	777(2)	476(2)	2624(1)	23(1)
C(4B)	587(2)	912(2)	3105(1)	22(1)
C(5B)	1857(2)	741(2)	3486(1)	17(1)
C(6B)	3339(2)	108(2)	3373(1)	19(1)
O(7B)	2583(2)	-618(2)	2064(1)	28(1)
C(8B)	1315(3)	-452(2)	1666(1)	32(1)
C(9B)	1599(2)	1136(2)	3995(1)	18(1)
C(10B)	212(2)	927(2)	4273(1)	23(1)
C(11B)	667(2)	1438(2)	4742(1)	24(1)
N(12B)	2207(2)	1950(2)	4758(1)	21(1)
N(13B)	2766(2)	1758(1)	4299(1)	18(1)
C(14B)	4384(2)	2309(2)	4181(1)	19(1)
C(15B)	5882(2)	1746(2)	4487(1)	22(1)
O(16B)	6022(2)	444(1)	4379(1)	23(1)
C(1C)	2483(2)	3772(2)	2709(1)	23(1)
C(2C)	2991(2)	4630(2)	2359(1)	22(1)
C(3C)	3291(2)	5872(2)	2493(1)	23(1)
C(4C)	3080(2)	6266(2)	2973(1)	20(1)
C(5C)	2563(2)	5423(2)	3334(1)	18(1)
C(6C)	2269(2)	4182(2)	3192(1)	21(1)
O(7C)	3196(2)	4352(2)	1870(1)	30(1)
C(8C)	2847(3)	3096(2)	1711(1)	33(1)
C(9C)	2190(2)	5833(2)	3836(1)	18(1)
C(10C)	790(2)	5552(2)	4098(1)	22(1)
C(11C)	1000(2)	6242(2)	4538(1)	25(1)
N(12C)	2435(2)	6904(2)	4558(1)	24(1)
N(13C)	3151(2)	6649(2)	4126(1)	20(1)
C(14C)	4833(2)	7154(2)	4059(1)	23(1)
C(15C)	6162(2)	6621(2)	4432(1)	22(1)
O(16C)	6320(2)	5314(1)	4348(1)	26(1)
C(1C)	2483(2)	3772(2)	2709(1)	23(1)
C(2C)	2991(2)	4630(2)	2359(1)	22(1)
C(3C)	3291(2)	5872(2)	2493(1)	23(1)

C(4C)	3080(2)	6266(2)	2973(1)	20(1)
C(5C)	2563(2)	5423(2)	3334(1)	18(1)
C(6C)	2269(2)	4182(2)	3192(1)	21(1)
O(7C)	3196(2)	4352(2)	1870(1)	30(1)
C(8C)	2847(3)	3096(2)	1711(1)	33(1)
C(9C)	2190(2)	5833(2)	3836(1)	18(1)
C(10C)	790(2)	5552(2)	4098(1)	22(1)
C(11C)	1000(2)	6242(2)	4538(1)	25(1)
N(12C)	2435(2)	6904(2)	4558(1)	24(1)
N(13C)	3151(2)	6649(2)	4126(1)	20(1)
C(14C)	4833(2)	7154(2)	4059(1)	23(1)
C(15C)	6162(2)	6621(2)	4432(1)	22(1)
O(16C)	6320(2)	5314(1)	4348(1)	26(1)

DISTANCIA DE ENLACE [Å] Y ÁNGULOS

C(1)-C(6)	1.386(3)	C(2A)-O(7A)	1.373(2)
C(1)-C(2)	1.391(3)	C(2A)-C(3A)	1.394(2)
C(1)-H(1)	0.9500	C(3A)-C(4A)	1.382(2)
C(2)-O(7)	1.370(2)	C(3A)-H(3A)	0.9500
C(2)-C(3)	1.390(3)	C(4A)-C(5A)	1.399(2)
C(3)-C(4)	1.396(3)	C(4A)-H(4A)	0.9500
C(3)-H(3)	0.9500	C(5A)-C(6A)	1.394(2)
C(4)-C(5)	1.394(2)	C(5A)-C(9A)	1.467(2)
C(4)-H(4)	0.9500	C(6A)-H(6A)	0.9500
C(5)-C(6)	1.404(2)	O(7A)-C(8A)	1.426(2)
C(5)-C(9)	1.470(2)	C(8A)-H(8AA)	0.9800
C(6)-H(6)	0.9500	C(8A)-H(8AB)	0.9800
O(7)-C(8)	1.432(3)	C(8A)-H(8AC)	0.9800
C(8)-H(8A)	0.9800	C(9A)-N(13A)	1.360(2)
C(8)-H(8B)	0.9800	C(9A)-C(10A)	1.384(2)
C(8)-H(8C)	0.9800	C(10A)-C(11A)	1.396(3)
C(9)-N(13)	1.364(2)	C(10A)-H(10A)	0.9500
C(9)-C(10)	1.387(3)	C(11A)-N(12A)	1.333(2)
C(10)-C(11)	1.394(3)	C(11A)-H(11A)	0.9500
C(10)-H(10)	0.9500	N(12A)-N(13A)	1.358(2)
C(11)-N(12)	1.330(3)	N(13A)-C(14A)	1.460(2)
C(11)-H(11)	0.9500	C(14A)-C(15A)	1.515(3)

N(12)-N(13)	1.358(2)	C(14A)-H(14C)	0.9900
N(13)-C(14)	1.459(2)	C(14A)-H(14D)	0.9900
C(14)-C(15)	1.517(3)	C(15A)-O(16A)	1.422(2)
C(14)-H(14A)	0.9900	C(15A)-H(15C)	0.9900
C(14)-H(14B)	0.9900	C(15A)-H(15D)	0.9900
C(15)-O(16)	1.415(2)	O(16A)-H(01A)	0.88(2)
C(15)-H(15A)	0.9900	C(1B)-C(6B)	1.377(2)
C(15)-H(15B)	0.9900	C(1B)-C(2B)	1.397(3)
O(16)-H(01)	0.90(2)	C(1B)-H(1B)	0.9500
C(1A)-C(2A)	1.384(3)	C(2B)-O(7B)	1.372(2)
C(1A)-C(6A)	1.395(3)	C(2B)-C(3B)	1.390(3)
C(1A)-H(1A)	0.9500	C(3B)-C(4B)	1.395(2)
C(3B)-H(3B)	0.9500	C(6C)-H(6C)	0.9500
C(4B)-C(5B)	1.396(2)	O(7C)-C(8C)	1.428(3)
C(4B)-H(4B)	0.9500	C(8C)-H(8CA)	0.9800
C(5B)-C(6B)	1.403(2)	C(8C)-H(8CB)	0.9800
C(5B)-C(9B)	1.465(2)	C(8C)-H(8CC)	0.9800
C(6B)-H(6B)	0.9500	C(9C)-N(13C)	1.364(2)
O(7B)-C(8B)	1.428(2)	C(9C)-C(10C)	1.386(2)
C(8B)-H(8BA)	0.9800	C(10C)-C(11C)	1.396(3)
C(8B)-H(8BB)	0.9800	C(10C)-H(10C)	0.9500
C(8B)-H(8BC)	0.9800	C(11C)-N(12C)	1.334(3)
C(9B)-N(13B)	1.362(2)	C(11C)-H(11C)	0.9500
C(9B)-C(10B)	1.388(2)	N(12C)-N(13C)	1.357(2)
C(10B)-C(11B)	1.398(3)	N(13C)-C(14C)	1.457(2)
C(10B)-H(10B)	0.9500	C(14C)-C(15C)	1.514(3)
C(11B)-N(12B)	1.332(2)	C(14C)-H(14G)	0.9900
C(11B)-H(11B)	0.9500	C(14C)-H(14H)	0.9900
N(12B)-N(13B)	1.359(2)	C(15C)-O(16C)	1.418(2)
N(13B)-C(14B)	1.463(2)	C(15C)-H(15G)	0.9900
C(14B)-C(15B)	1.520(2)	C(15C)-H(15H)	0.9900
C(14B)-H(14E)	0.9900	O(16C)-H(01C)	0.90(2)
C(14B)-H(14F)	0.9900		
C(15B)-O(16B)	1.424(2)	C(6)-C(1)-C(2)	120.17(17)
C(15B)-H(15E)	0.9900	C(6)-C(1)-H(1)	119.9
C(15B)-H(15F)	0.9900	C(2)-C(1)-H(1)	119.9
O(16B)-H(01B)	0.889(19)	O(7)-C(2)-C(3)	124.85(18)
C(1C)-C(2C)	1.392(3)	O(7)-C(2)-C(1)	115.26(17)

C(1C)-C(6C)	1.395(3)	C(3)-C(2)-C(1)	119.87(17)
C(1C)-H(1C)	0.9500	C(2)-C(3)-C(4)	119.56(17)
C(2C)-O(7C)	1.370(2)	C(2)-C(3)-H(3)	120.2
C(2C)-C(3C)	1.389(3)	C(4)-C(3)-H(3)	120.2
C(3C)-C(4C)	1.383(2)	C(5)-C(4)-C(3)	121.45(17)
C(3C)-H(3C)	0.9500	C(5)-C(4)-H(4)	119.3
C(4C)-C(5C)	1.405(2)	C(3)-C(4)-H(4)	119.3
C(4C)-H(4C)	0.9500	C(4)-C(5)-C(6)	117.89(16)
C(5C)-C(6C)	1.393(2)	C(4)-C(5)-C(9)	119.70(16)
C(5C)-C(9C)	1.471(2)	C(6)-C(5)-C(9)	122.28(16)
C(1)-C(6)-C(5)	121.05(17)	C(2A)-C(1A)-C(6A)	119.35(16)
C(1)-C(6)-H(6)	119.5	C(2A)-C(1A)-H(1A)	120.3
C(5)-C(6)-H(6)	119.5	C(6A)-C(1A)-H(1A)	120.3
C(2)-O(7)-C(8)	116.92(17)	O(7A)-C(2A)-C(1A)	124.65(16)
O(7)-C(8)-H(8A)	109.5	O(7A)-C(2A)-C(3A)	115.37(16)
O(7)-C(8)-H(8B)	109.5	C(1A)-C(2A)-C(3A)	119.98(16)
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5	C(4A)-C(3A)-C(2A)	120.43(16)
O(7)-C(8)-H(8C)	109.5	C(4A)-C(3A)-H(3A)	119.8
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5	C(2A)-C(3A)-H(3A)	119.8
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5	C(3A)-C(4A)-C(5A)	120.48(16)
N(13)-C(9)-C(10)	106.03(16)	C(3A)-C(4A)-H(4A)	119.8
N(13)-C(9)-C(5)	124.89(16)	C(5A)-C(4A)-H(4A)	119.8
C(10)-C(9)-C(5)	129.02(16)	C(6A)-C(5A)-C(4A)	118.49(15)
C(9)-C(10)-C(11)	105.54(16)	C(6A)-C(5A)-C(9A)	119.75(15)
C(9)-C(10)-H(10)	127.2	C(4A)-C(5A)-C(9A)	121.58(15)
C(11)-C(10)-H(10)	127.2	C(5A)-C(6A)-C(1A)	121.27(16)
N(12)-C(11)-C(10)	111.42(17)	C(5A)-C(6A)-H(6A)	119.4
N(12)-C(11)-H(11)	124.3	C(1A)-C(6A)-H(6A)	119.4
C(10)-C(11)-H(11)	124.3	C(2A)-O(7A)-C(8A)	117.43(16)
C(11)-N(12)-N(13)	105.27(15)	O(7A)-C(8A)-H(8AA)	109.5
N(12)-N(13)-C(9)	111.73(15)	O(7A)-C(8A)-H(8AB)	109.5
N(12)-N(13)-C(14)	118.32(14)	H(8AA)-C(8A)-H(8AB)	109.5
C(9)-N(13)-C(14)	129.69(15)	O(7A)-C(8A)-H(8AC)	109.5
N(13)-C(14)-C(15)	112.59(15)	H(8AA)-C(8A)-H(8AC)	109.5
N(13)-C(14)-H(14A)	109.1	H(8AB)-C(8A)-H(8AC)	109.5
C(15)-C(14)-H(14A)	109.1	N(13A)-C(9A)-C(10A)	106.74(15)
N(13)-C(14)-H(14B)	109.1	N(13A)-C(9A)-C(5A)	124.85(15)
C(15)-C(14)-H(14B)	109.1	C(10A)-C(9A)-C(5A)	128.35(16)

H(14A)-C(14)-H(14B)	107.8	C(9A)-C(10A)-C(11A)	105.06(16)
O(16)-C(15)-C(14)	109.03(15)	C(9A)-C(10A)-H(10A)	127.5
O(16)-C(15)-H(15A)	109.9	C(11A)-C(10A)-H(10A)	127.5
C(14)-C(15)-H(15A)	109.9	N(12A)-C(11A)-C(10A)	111.48(16)
O(16)-C(15)-H(15B)	109.9	N(12A)-C(11A)-H(11A)	124.3
C(14)-C(15)-H(15B)	109.9	C(10A)-C(11A)-H(11A)	124.3
H(15A)-C(15)-H(15B)	108.3	C(11A)-N(12A)-N(13A)	105.30(15)
C(15)-O(16)-H(01)	105.0(19)	N(12A)-N(13A)-C(9A)	111.42(14)
N(12A)-N(13A)-C(14A)	118.66(14)	H(8BA)-C(8B)-H(8BB)	109.5
C(9A)-N(13A)-C(14A)	129.40(15)	O(7B)-C(8B)-H(8BC)	109.5
N(13A)-C(14A)-C(15A)	112.56(14)	H(8BA)-C(8B)-H(8BC)	109.5
N(13A)-C(14A)-H(14C)	109.1	H(8BB)-C(8B)-H(8BC)	109.5
C(15A)-C(14A)-H(14C)	109.1	N(13B)-C(9B)-C(10B)	106.34(15)
N(13A)-C(14A)-H(14D)	109.1	N(13B)-C(9B)-C(5B)	124.81(15)
C(15A)-C(14A)-H(14D)	109.1	C(10B)-C(9B)-C(5B)	128.80(16)
H(14C)-C(14A)-H(14D)	107.8	C(9B)-C(10B)-C(11B)	105.13(16)
O(16A)-C(15A)-C(14A)	109.88(15)	C(9B)-C(10B)-H(10B)	127.4
O(16A)-C(15A)-H(15C)	109.7	C(11B)-C(10B)-H(10B)	127.4
C(14A)-C(15A)-H(15C)	109.7	N(12B)-C(11B)-C(10B)	111.59(16)
O(16A)-C(15A)-H(15D)	109.7	N(12B)-C(11B)-H(11B)	124.2
C(14A)-C(15A)-H(15D)	109.7	C(10B)-C(11B)-H(11B)	124.2
H(15C)-C(15A)-H(15D)	108.2	C(11B)-N(12B)-N(13B)	105.10(15)
C(15A)-O(16A)-H(01A)	108.4(19)	N(12B)-N(13B)-C(9B)	111.83(14)
C(6B)-C(1B)-C(2B)	120.49(16)	N(12B)-N(13B)-C(14B)	118.80(14)
C(6B)-C(1B)-H(1B)	119.8	C(9B)-N(13B)-C(14B)	129.12(15)
C(2B)-C(1B)-H(1B)	119.8	N(13B)-C(14B)-C(15B)	112.50(15)
O(7B)-C(2B)-C(3B)	124.52(16)	N(13B)-C(14B)-H(14E)	109.1
O(7B)-C(2B)-C(1B)	115.69(16)	C(15B)-C(14B)-H(14E)	109.1
C(3B)-C(2B)-C(1B)	119.78(16)	N(13B)-C(14B)-H(14F)	109.1
C(2B)-C(3B)-C(4B)	119.36(16)	C(15B)-C(14B)-H(14F)	109.1
C(2B)-C(3B)-H(3B)	120.3	H(14E)-C(14B)-H(14F)	107.8
C(4B)-C(3B)-H(3B)	120.3	O(16B)-C(15B)-C(14B)	110.02(15)
C(3B)-C(4B)-C(5B)	121.39(16)	O(16B)-C(15B)-H(15E)	109.7
C(3B)-C(4B)-H(4B)	119.3	C(14B)-C(15B)-H(15E)	109.7
C(5B)-C(4B)-H(4B)	119.3	O(16B)-C(15B)-H(15F)	109.7
C(4B)-C(5B)-C(6B)	118.19(16)	C(14B)-C(15B)-H(15F)	109.7
C(4B)-C(5B)-C(9B)	120.78(15)	H(15E)-C(15B)-H(15F)	108.2
C(6B)-C(5B)-C(9B)	120.90(15)	C(15B)-O(16B)-H(01B)	104.5(19)

C(1B)-C(6B)-C(5B)	120.78(16)	C(2C)-C(1C)-C(6C)	119.08(17)
C(1B)-C(6B)-H(6B)	119.6	C(2C)-C(1C)-H(1C)	120.5
C(5B)-C(6B)-H(6B)	119.6	C(6C)-C(1C)-H(1C)	120.5
C(2B)-O(7B)-C(8B)	117.66(16)	O(7C)-C(2C)-C(3C)	115.20(17)
O(7B)-C(8B)-H(8BA)	109.5	O(7C)-C(2C)-C(1C)	124.61(18)
O(7B)-C(8B)-H(8BB)	109.5	C(3C)-C(2C)-C(1C)	120.17(17)
C(4C)-C(3C)-C(2C)	120.20(17)	C(9C)-C(10C)-H(10C)	127.3
C(4C)-C(3C)-H(3C)	119.9	C(11C)-C(10C)-H(10C)	127.3
C(2C)-C(3C)-H(3C)	119.9	N(12C)-C(11C)-C(10C)	111.29(17)
C(3C)-C(4C)-C(5C)	120.92(17)	N(12C)-C(11C)-H(11C)	124.4
C(3C)-C(4C)-H(4C)	119.5	C(10C)-C(11C)-H(11C)	124.4
C(5C)-C(4C)-H(4C)	119.5	C(11C)-N(12C)-N(13C)	105.30(15)
C(6C)-C(5C)-C(4C)	117.91(16)	N(12C)-N(13C)-C(9C)	111.73(15)
C(6C)-C(5C)-C(9C)	119.68(15)	N(12C)-N(13C)-C(14C)	118.04(15)
C(4C)-C(5C)-C(9C)	122.20(16)	C(9C)-N(13C)-C(14C)	129.91(16)
C(5C)-C(6C)-C(1C)	121.72(17)	N(13C)-C(14C)-C(15C)	112.08(15)
C(5C)-C(6C)-H(6C)	119.1	N(13C)-C(14C)-H(14G)	109.2
C(1C)-C(6C)-H(6C)	119.1	C(15C)-C(14C)-H(14G)	109.2
C(2C)-O(7C)-C(8C)	117.26(17)	N(13C)-C(14C)-H(14H)	109.2
O(7C)-C(8C)-H(8CA)	109.5	C(15C)-C(14C)-H(14H)	109.2
O(7C)-C(8C)-H(8CB)	109.5	H(14G)-C(14C)-H(14H)	107.9
H(8CA)-C(8C)-H(8CB)	109.5	O(16C)-C(15C)-C(14C)	109.18(15)
O(7C)-C(8C)-H(8CC)	109.5	O(16C)-C(15C)-H(15G)	109.8
H(8CA)-C(8C)-H(8CC)	109.5	C(14C)-C(15C)-H(15G)	109.8
H(8CB)-C(8C)-H(8CC)	109.5	O(16C)-C(15C)-H(15H)	109.8
N(13C)-C(9C)-C(10C)	106.18(15)	C(14C)-C(15C)-H(15H)	109.8
N(13C)-C(9C)-C(5C)	125.20(15)	H(15G)-C(15C)-H(15H)	108.3
C(10C)-C(9C)-C(5C)	128.51(16)	C(15C)-O(16C)-H(01C)	104.5(19)
C(9C)-C(10C)-C(11C)	105.49(16)		

PARÁMETROS DE DESPLAZAMIENTO ANISOTRÓPICO E ($\text{Å}^2 \times 10^3$)

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
C(1)	22(1)	28(1)	21(1)	-5(1)	-1(1)	3(1)
C(2)	18(1)	31(1)	18(1)	1(1)	-2(1)	-3(1)
C(3)	26(1)	21(1)	24(1)	2(1)	-4(1)	-1(1)
C(4)	23(1)	20(1)	20(1)	-2(1)	-3(1)	1(1)

C(5)	17(1)	19(1)	17(1)	-2(1)	-2(1)	0(1)
C(6)	22(1)	20(1)	21(1)	-2(1)	-4(1)	3(1)
O(7)	29(1)	40(1)	19(1)	4(1)	2(1)	-1(1)
C(8)	28(1)	44(1)	26(1)	13(1)	-2(1)	-3(1)
C(9)	19(1)	18(1)	18(1)	-1(1)	-3(1)	0(1)
C(10)	21(1)	26(1)	21(1)	-1(1)	-2(1)	5(1)
C(11)	22(1)	28(1)	22(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)
N(12)	24(1)	26(1)	20(1)	2(1)	0(1)	0(1)
N(13)	19(1)	22(1)	18(1)	0(1)	-1(1)	1(1)
C(14)	20(1)	23(1)	23(1)	-1(1)	-2(1)	4(1)
C(15)	20(1)	27(1)	20(1)	2(1)	-3(1)	1(1)
O(16)	30(1)	26(1)	21(1)	1(1)	-1(1)	-3(1)
C(1A)	22(1)	27(1)	20(1)	0(1)	-4(1)	-1(1)
C(2A)	22(1)	21(1)	16(1)	0(1)	1(1)	2(1)
C(3A)	20(1)	20(1)	20(1)	-1(1)	2(1)	-2(1)
C(4A)	17(1)	18(1)	19(1)	-2(1)	-1(1)	-1(1)
C(5A)	17(1)	17(1)	17(1)	0(1)	1(1)	2(1)
C(6A)	16(1)	26(1)	22(1)	0(1)	0(1)	-3(1)
O(7A)	29(1)	34(1)	16(1)	3(1)	0(1)	-4(1)
C(8A)	36(1)	38(1)	17(1)	0(1)	-4(1)	5(1)
C(9A)	15(1)	17(1)	18(1)	1(1)	1(1)	0(1)
C(10A)	19(1)	27(1)	26(1)	5(1)	6(1)	4(1)
C(11A)	24(1)	26(1)	26(1)	5(1)	8(1)	4(1)
N(12A)	24(1)	24(1)	19(1)	3(1)	4(1)	2(1)
N(13A)	17(1)	18(1)	18(1)	0(1)	2(1)	1(1)
C(14A)	18(1)	21(1)	22(1)	-2(1)	1(1)	3(1)
C(15A)	19(1)	26(1)	23(1)	0(1)	-2(1)	2(1)
C(1)	22(1)	28(1)	21(1)	-5(1)	-1(1)	3(1)
C(2)	18(1)	31(1)	18(1)	1(1)	-2(1)	-3(1)
C(3)	26(1)	21(1)	24(1)	2(1)	-4(1)	-1(1)
C(4)	23(1)	20(1)	20(1)	-2(1)	-3(1)	1(1)
C(5)	17(1)	19(1)	17(1)	-2(1)	-2(1)	0(1)
C(6)	22(1)	20(1)	21(1)	-2(1)	-4(1)	3(1)
O(7)	29(1)	40(1)	19(1)	4(1)	2(1)	-1(1)
C(8)	28(1)	44(1)	26(1)	13(1)	-2(1)	-3(1)
C(9)	19(1)	18(1)	18(1)	-1(1)	-3(1)	0(1)
C(10)	21(1)	26(1)	21(1)	-1(1)	-2(1)	5(1)
C(11)	22(1)	28(1)	22(1)	-1(1)	1(1)	-1(1)

N(12)	24(1)	26(1)	20(1)	2(1)	0(1)	0(1)
N(13A)	17(1)	18(1)	18(1)	0(1)	2(1)	1(1)
C(14A)	18(1)	21(1)	22(1)	-2(1)	1(1)	3(1)
C(15A)	19(1)	26(1)	23(1)	0(1)	-2(1)	2(1)
O(16A)	23(1)	25(1)	22(1)	-3(1)	-4(1)	-2(1)
C(1B)	20(1)	20(1)	22(1)	0(1)	3(1)	2(1)
C(2B)	25(1)	20(1)	17(1)	-1(1)	2(1)	-1(1)
C(3B)	21(1)	27(1)	20(1)	-2(1)	-4(1)	2(1)
C(4B)	17(1)	24(1)	23(1)	-2(1)	0(1)	2(1)
C(5B)	16(1)	17(1)	19(1)	0(1)	1(1)	-1(1)
C(6B)	18(1)	17(1)	21(1)	2(1)	-1(1)	1(1)
O(7B)	33(1)	34(1)	18(1)	-5(1)	1(1)	4(1)
C(8B)	40(1)	35(1)	20(1)	-2(1)	-2(1)	-1(1)
C(9B)	17(1)	17(1)	18(1)	-1(1)	-1(1)	0(1)
C(10B)	17(1)	27(1)	25(1)	-4(1)	3(1)	-3(1)
C(11B)	19(1)	29(1)	23(1)	-3(1)	6(1)	-1(1)
N(12B)	21(1)	24(1)	18(1)	-2(1)	2(1)	0(1)
N(13B)	14(1)	21(1)	17(1)	-1(1)	0(1)	-1(1)
C(14B)	15(1)	20(1)	22(1)	1(1)	1(1)	-2(1)
C(15B)	16(1)	26(1)	24(1)	0(1)	-2(1)	-1(1)
O(16B)	20(1)	26(1)	22(1)	2(1)	-2(1)	3(1)
C(1C)	24(1)	22(1)	23(1)	-2(1)	-3(1)	0(1)
C(2C)	17(1)	32(1)	18(1)	0(1)	-1(1)	1(1)
C(3C)	19(1)	32(1)	19(1)	6(1)	-1(1)	-4(1)
C(4C)	19(1)	21(1)	20(1)	3(1)	-1(1)	-3(1)
C(5C)	16(1)	22(1)	16(1)	2(1)	-1(1)	0(1)
C(6C)	21(1)	20(1)	22(1)	3(1)	0(1)	-1(1)
O(7C)	29(1)	42(1)	19(1)	-4(1)	2(1)	-3(1)
C(8C)	29(1)	44(1)	26(1)	-12(1)	-1(1)	3(1)
C(9C)	17(1)	19(1)	19(1)	3(1)	-1(1)	-1(1)
C(10C)	19(1)	26(1)	22(1)	1(1)	1(1)	-4(1)
C(11C)	26(1)	26(1)	22(1)	1(1)	5(1)	0(1)
N(12C)	29(1)	24(1)	21(1)	-2(1)	1(1)	-2(1)
N(13C)	20(1)	22(1)	18(1)	1(1)	-1(1)	-2(1)
C(14C)	21(1)	25(1)	23(1)	4(1)	-4(1)	-8(1)
C(15C)	22(1)	25(1)	20(1)	1(1)	-3(1)	-4(1)
O(16C)	31(1)	26(1)	22(1)	-1(1)	-3(1)	3(1)

COORDENADAS DE ÁTOMOS DE HIDRÓGENO (10^4) Y PARÁMETROS DE DESPLAZAMIENTO ISOTRÓPICO EQUIVALENTE ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	X	Y	Z	U (eq)
H(1)	6340	9149	7579	28
H(3)	7763	5594	7275	29
H(4)	8147	6184	6454	26
H(6)	6710	9730	6761	25
H(8A)	6372	5247	7975	50
H(8B)	6859	5777	8522	50
H(8C)	8294	5620	8136	50
H(10)	10061	7524	5831	27
H(11)	9593	8642	5016	29
H(14A)	5121	10566	5751	26
H(14B)	4795	9448	6128	26
H(15A)	2611	9530	5476	27
H(15B)	3991	9299	5076	27
H(01)	3280(40)	7500(30)	5192(8)	39
H(1A)	9930	3152	7646	28
H(3A)	5396	1678	7153	24
H(4A)	5731	2464	6361	22
H(6A)	10282	3920	6846	26
H(8AA)	9626	1688	8247	46
H(8AB)	8164	1596	8628	46
H(8AC)	8641	2925	8400	46
H(10A)	10826	3140	5875	29
H(11A)	10127	4044	5026	30
H(14C)	5595	5755	5744	24
H(14D)	5366	4711	6161	24
H(15C)	3037	4715	5550	27
H(15D)	4306	4372	5131	27
H(01A)	3380(30)	2610(30)	5350(9)	35
H(1B)	4539	-765	2831	24
H(3B)	-96	606	2369	27
H(4B)	-428	1334	3175	26
H(6B)	4220	-18	3626	23
H(8BA)	1138	446	1605	48
H(8BB)	251	-835	1756	48
H(8BC)	1687	-853	1365	48

H(10B)	-824	524	4168	28
H(11B)	-34	1421	5014	29
H(14E)	4352	3224	4242	23
H(14F)	4543	2179	3823	23
H(15E)	6938	2182	4410	26
H(15F)	5726	1859	4846	26
H(01B)	6450(40)	110(30)	4661(8)	34
H(1C)	2286	2920	2620	28
H(3C)	3642	6453	2253	28
H(4C)	3288	7118	3061	24
H(6C)	1914	3600	3430	25
H(8CA)	3019	3020	1356	49
H(8CB)	1670	2885	1769	49
H(8CC)	3613	2519	1900	49
H(10C)	-121	5005	3999	27
H(11C)	222	6239	4792	30
H(14G)	4804	8078	4094	28
H(14H)	5150	6959	3718	28
H(15G)	7264	7040	4395	27
H(15H)	5826	6772	4774	27
H(01C)	6880(30)	5020(30)	4627(8)	40

ENLACES DE HIDRÓGENO [\AA Y $^{\circ}$]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(8)-H(8B)...O(16C)#1	0.98	2.57	3.496(2)	156.7
O(16)-H(01)...N(12C)	0.90(2)	1.90(2)	2.794(2)	175(3)
C(3A)-H(3A)...O(7B)#2	0.95	2.49	3.412(2)	163.7
O(16A)-H(01A)...N(12B)	0.88(2)	1.92(2)	2.797(2)	174(3)
C(1B)-H(1B)...O(7A)#3	0.95	2.46	3.377(2)	162.6
C(10B)-H(10B)...O(16B)#4	0.95	2.60	3.382(2)	140.4
O(16B)-H(01B)...N(12)#5	0.889(19)	1.92(2)	2.811(2)	178(3)
C(8C)-H(8CA)...O(16)#6	0.98	2.56	3.508(3)	164.1
O(16C)-H(01C)...N(12A)	0.90(2)	1.88(2)	2.774(2)	172(3)

5.3.4. Parámetros cristalográficos de 3-(4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)pirazol.

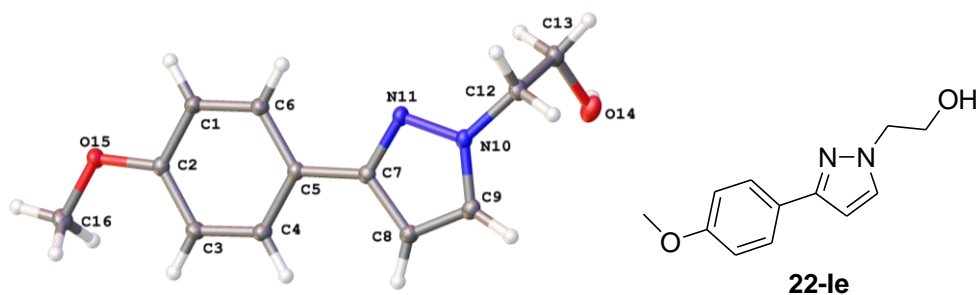


Figura 5.22. 3-(4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)pirazol.

Identification code	M4_0msp_a	
Empirical formula	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	
Formula weight	218.25	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /c	
Unit cell dimensions	a = 15.6882(16) Å	α = 90°.
	b = 5.3878(5) Å	β = 111.625(3)°.
	c = 13.5129(14) Å	γ = 90°.
Volume	1061.79(18) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.365 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.095 mm ⁻¹	
F(000)	464	
Crystal size	0.180 x 0.140 x 0.030 mm ³	
Theta range for data collection	2.793 to 30.749°.	
Index ranges	-22 ≤ h ≤ 22, -7 ≤ k ≤ 7, -19 ≤ l ≤ 19	
Reflections collected	46103	
Independent reflections	3303 [R(int) = 0.0538]	
Completeness to theta = 30.000°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7406 and 0.7139	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3303 / 0 / 149	
Goodness-of-fit on F ²	1.064	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0385, wR2 = 0.1046	

R indices (all data)

R1 = 0.0431, wR2 = 0.1084

Largest diff. peak and hole

0.427 and -0.233 e.Å⁻³

**COORDENADAS ATÓMICAS (X10⁴) Y PARÁMETROS DE
DESPLAZAMIENTO ISOTRÓPICO EQUIVALENTE (Å²X 10³)**

	X	Y	Z	U (eq)
C(1)	8195(1)	3513(2)	1336(1)	16(1)
C(2)	8806(1)	5483(2)	1464(1)	13(1)
C(3)	8909(1)	7261(2)	2248(1)	16(1)
C(4)	8399(1)	7051(2)	2897(1)	16(1)
C(5)	7785(1)	5093(2)	2784(1)	13(1)
C(6)	7693(1)	3321(2)	1988(1)	16(1)
C(7)	7247(1)	4941(2)	3473(1)	13(1)
C(8)	7255(1)	6613(2)	4280(1)	16(1)
C(9)	6619(1)	5676(2)	4666(1)	15(1)
N(10)	6272(1)	3589(1)	4113(1)	14(1)
N(11)	6641(1)	3099(1)	3370(1)	14(1)
C(12)	5523(1)	2085(2)	4178(1)	16(1)
C(13)	4608(1)	2761(2)	3321(1)	17(1)
O(14)	4387(1)	5251(1)	3482(1)	21(1)
O(15)	9264(1)	5501(1)	775(1)	17(1)
C(16)	9851(1)	7573(2)	838(1)	20(1)

DISTANCIA DE ENLACE [Å] Y ÁNGULOS

C(1)-C(6)	1.3839(12)	C(2)-C(1)-H(1)	119.9
C(1)-C(2)	1.3975(12)	O(15)-C(2)-C(3)	124.67(8)
C(1)-H(1)	0.9500	O(15)-C(2)-C(1)	115.42(7)
C(2)-O(15)	1.3687(10)	C(3)-C(2)-C(1)	119.91(8)
C(2)-C(3)	1.3924(12)	C(2)-C(3)-C(4)	119.35(8)
C(3)-C(4)	1.3939(12)	C(2)-C(3)-H(3)	120.3
C(3)-H(3)	0.9500	C(4)-C(3)-H(3)	120.3
C(4)-C(5)	1.3982(12)	C(3)-C(4)-C(5)	121.68(8)
C(4)-H(4)	0.9500	C(3)-C(4)-H(4)	119.2
C(5)-C(6)	1.4059(12)	C(5)-C(4)-H(4)	119.2
C(5)-C(7)	1.4705(12)	C(4)-C(5)-C(6)	117.88(8)
C(6)-H(6)	0.9500	C(4)-C(5)-C(7)	120.38(8)
C(7)-N(11)	1.3457(11)	C(6)-C(5)-C(7)	121.73(8)

C(7)-C(8)	1.4114(12)	C(1)-C(6)-C(5)	120.97(8)
C(8)-C(9)	1.3802(12)	C(1)-C(6)-H(6)	119.5
C(8)-H(8)	0.9500	C(5)-C(6)-H(6)	119.5
C(9)-N(10)	1.3487(12)	N(11)-C(7)-C(8)	110.81(8)
C(9)-H(9)	0.9500	N(11)-C(7)-C(5)	121.60(8)
N(10)-N(11)	1.3568(10)	C(8)-C(7)-C(5)	127.57(8)
N(10)-C(12)	1.4569(11)	C(9)-C(8)-C(7)	104.87(8)
C(12)-C(13)	1.5194(12)	C(9)-C(8)-H(8)	127.6
C(12)-H(12A)	0.9900	C(7)-C(8)-H(8)	127.6
C(12)-H(12B)	0.9900	N(10)-C(9)-C(8)	107.22(8)
C(13)-O(14)	1.4223(12)	N(10)-C(9)-H(9)	126.4
C(13)-H(13A)	0.9900	C(8)-C(9)-H(9)	126.4
C(13)-H(13B)	0.9900	C(9)-N(10)-N(11)	112.15(7)
O(14)-H(0A)	0.866(16)	C(9)-N(10)-C(12)	126.89(7)
O(15)-C(16)	1.4296(11)	N(11)-N(10)-C(12)	120.67(7)
C(16)-H(16A)	0.9800	C(7)-N(11)-N(10)	104.94(7)
C(16)-H(16B)	0.9800	N(10)-C(12)-C(13)	112.15(7)
C(16)-H(16C)	0.9800	N(10)-C(12)-H(12A)	109.2
		C(13)-C(12)-H(12A)	109.2
C(6)-C(1)-C(2)	120.22(8)	N(10)-C(12)-H(12B)	109.2
C(6)-C(1)-H(1)	119.9	C(13)-C(12)-H(12B)	109.2
H(12A)-C(12)-H(12B)	107.9	C(2)-O(15)-C(16)	116.93(7)
O(14)-C(13)-C(12)	108.96(8)	O(15)-C(16)-H(16A)	109.5
O(14)-C(13)-H(13A)	109.9	O(15)-C(16)-H(16B)	109.5
C(12)-C(13)-H(13A)	109.9	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
O(14)-C(13)-H(13B)	109.9	O(15)-C(16)-H(16C)	109.5
C(12)-C(13)-H(13B)	109.9	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(13A)-C(13)-H(13B)	108.3	H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
C(13)-O(14)-H(0A)	108.9(11)		

PARÁMETROS DE DESPLAZAMIENTO ANISOTRÓPICO E ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C(1)	16(1)	16(1)	16(1)	-4(1)	8(1)	-2(1)
C(2)	12(1)	15(1)	13(1)	1(1)	5(1)	1(1)
C(3)	17(1)	14(1)	17(1)	-1(1)	8(1)	-3(1)
C(4)	18(1)	15(1)	16(1)	-2(1)	8(1)	-2(1)
C(5)	12(1)	14(1)	13(1)	1(1)	5(1)	1(1)

C(6)	15(1)	16(1)	18(1)	-3(1)	8(1)	-3(1)
C(7)	12(1)	14(1)	13(1)	0(1)	4(1)	1(1)
C(8)	15(1)	17(1)	14(1)	-2(1)	5(1)	-1(1)
C(9)	16(1)	18(1)	13(1)	-1(1)	5(1)	2(1)
N(10)	13(1)	16(1)	13(1)	0(1)	6(1)	1(1)
N(11)	14(1)	16(1)	14(1)	0(1)	7(1)	1(1)
C(12)	16(1)	17(1)	17(1)	2(1)	8(1)	0(1)
C(13)	14(1)	22(1)	16(1)	-2(1)	6(1)	-1(1)
O(14)	21(1)	26(1)	16(1)	2(1)	6(1)	9(1)
O(15)	17(1)	18(1)	18(1)	-2(1)	11(1)	-4(1)
C(16)	22(1)	19(1)	24(1)	-1(1)	14(1)	-5(1)

COORDENADAS DE ÁTOMOS DE HIDRÓGENO (10^4) Y PARÁMETROS DE DESPLAZAMIENTO ISOTRÓPICO EQUIVALENTE ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

	X	Y	Z	U (eq)
H(1)	8124	2302	801	19
H(3)	9324	8604	2339	19
H(4)	8469	8269	3430	19
H(6)	7281	1973	1895	19
H(8)	7618	8065	4508	19
H(9)	6456	6371	5218	18
H(12A)	5483	2315	4886	19
H(12B)	5654	312	4105	19
H(13A)	4646	2594	2609	21
H(13B)	4124	1626	3357	21
H(0A)	4074(10)	5910(30)	2871(13)	31
H(16A)	10120	7412	293	30
H(16B)	10340	7616	1544	30
H(16C)	9494	9111	722	30

ENLACES DE HIDRÓGENO [\AA Y $^\circ$]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
C(12)-H(12A)...O(14)#1	0.99	2.51	3.4281(12)	154.4
O(14)-H(0A)...N(11)#2	0.866(16)	2.019(16)	2.8708(11)	167.8(15)

C(16)-H(16A)...O(15)#3	0.98	2.55	3.4151(12)	147.0
-------------------------------	------	------	------------	-------

5.4. TABLA GENERAL DE COMPUESTOS PREPARADOS

Compuesto	Forma y color. Disolvente	Pf	Rdto(%)
22a	Polvo amarillo pálido. Col. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:1)	48-49	81
22b	Agujas blancas. Col. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:1)	69-70	79
22c	Polvo amarillo. Col. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:1)	70-71	74
22d	Polvo amarillo pálido. Col. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:1)	81-82	78
22e	Agujas blancas. Col. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:1)	65-66	80
22f	Polvo amarillo pálido. Col. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:1)	78-79	72
22g	Polvo amarillo pálido. Col. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:1)	36-37	70
22h	Polvo blanco. Col. Acetato de etilo/ éter de petróleo (1:1)	81-82	77
22-Ie	Agujas blancas. Cloroformo	160-161	78

5.5. DATOS ESPECTROSCÓPICOS

3-Fenil-2-(2-hidroxietil)pirazol (22a)

$C_{11}H_{12}N_2O$ (188.23). 1H -NMR δ (200 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): 3.95 (t, 2H, J= 3.0 Hz), 4.19 (m, 3H), 6.29 (d, 1H, J= 1.2 Hz), 7.40 (m, 5H), 7.52 (d, 1H, J= 1.2 Hz); ^{13}C -NMR δ (50.4 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): 51.81 (CH_2), 62.88 (CH_2), 107.09 (CH), 129.68 (CH), 129.74 (CH), 130.09 (CH), 131.29 (C), 140.00 (CH). 145.19 (C); IR (KBr): 3053, 2305, 1461, 1265, 1068, 739 cm^{-1} . HRMS (ESI) calculado para $C_{11}H_{13}N_2O$ (M+H) $^+$: 189.1022, encontrado: 189.1014.

3-(4-Fluorofenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol (22b)

$C_{11}H_{11}FN_2O$ (206.21). 1H -NMR δ (200 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): 3.72 (s, 1H), 3.93 (t, 2H, J= 4.8 Hz), 4.16 (t, 2H, J= 4.8 Hz), 6.25 (d, 1H, J= 1.8 Hz), 7.10 (t, 2H, J= 8.6 Hz), 7.38 (m, 2H), 7.49 (d, 1H, 1.8 Hz); ^{13}C -NMR δ (50.4 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): 50.79 (CH_2), 61.55 (CH_2), 106.16 (CH), 115.78 (d, CH, J_{CF} = 21.72 Hz), 126.42 (C), 130.98 (d, CH, J_{CF} = 33 Hz), 138.98 (CH), 143.29 (C), 160.40 (C); IR (KBr): 3305, 2924,

1617, 1495, 1461, 1069, 931, 842, 779 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 207.0928, encontrado: 207.0932.

3-(4-Clorofenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol (22c)

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ (222.67). **$^1\text{H-NMR}$ δ (200 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 3.39 (t, 2H, $J= 4.8$ Hz), 4.16 (t, 2H, $J= 4.8$ Hz), 4.22 (s, 1H), 6.26 (d, 1H, $J= 1.1$ Hz), 7.37 (m, 4H), 7.49 (d, 1H, $J= 1.1$ Hz); **$^{13}\text{C-NMR}$ (50.4 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 50.89 (CH_2), 61.55 (CH_2), 106.98 (CH), 128.74 (C), 128.97 (CH), 130.40 (CH), 134.84 (C), 139.07 (CH), 143.13 (C); **IR (KBr):** 3239, 2893, 1679, 1604, 1464, 1284, 1093, 839, 772, 549 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 223.0633, encontrado: 223.0634.

3-(4-Bromofenil)-2-(2-hidroxietil)pirazol (22d)

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ (267.12). **$^1\text{H-NMR}$ δ (200 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 4.42 (s, 1H), 5.19 (t, 2H, $J= 4.4$ Hz), 5.38 (t, 2H, $J= 4.4$ Hz), 7.51 (s, 1H), 8.50 (d, 2H, $J= 8.3$ Hz), 8.76 (m, 2H, $J= 8.3$ Hz), 8.81 (s, 1H); **$^{13}\text{C-NMR}$ (50.4 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 46.11 (CH_2), 57.01 (CH_2), 101.49 (CH), 118.31 (C), 124.45 (C), 125.88 (CH), 127.21 (CH), 134.39 (CH), 138.31 (C); **IR (KBr):** 3255, 2922, 1741, 1598, 1463, 1413, 1075, 776, 697, 551 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 267.0128, encontrado: 267.0125.

2-(2-Hidroxietil)-3-(4-metoxifenil)pirazol (22e)

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (218.25). **$^1\text{H-NMR}$ δ (200 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 3.78 (s, 3H), 3.90 (m, 3H), 4.13 (t, 2H, $J= 4.8$ Hz), 6.19 (d, 1H, $J= 2.0$ Hz), 6.91 (d, 2H, $J= 9.0$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J= 9.0$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J= 2.0$ Hz); **$^{13}\text{C-NMR}$ δ (50.4 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 50.77 (CH_2), 55.29 (CH_3), 61.51 (CH_2), 105.74 (CH), 114.12 (CH), 122.59 (C), 130.38 (CH), 138.82 (CH), 144.09 (C), 159.84 (C); **IR (KBr):** 3210, 2923, 2888, 1780, 1721, 1720, 1463, 1278, 1224, 721 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 219.1128, encontrado: 219.1125.

2-(2-Hidroxietil)-3-(2-naftil)pirazol (22f)

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (238.28). **$^1\text{H-NMR}$ δ (200 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 3.09 (s, 1H), 3.41 (t, 2H, $J= 5.0$ Hz), 3.69 (t, 2H, $J= 5.0$ Hz), 5.82 (d, 1H, $J= 1.8$ Hz), 6.97 (m, 3H), 7.01 (d, 1H, $J= 1.8$ Hz), 7.30 (m, 4H); **$^{13}\text{C-NMR}$ δ (50.4 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 46.32 (CH_2), 56.89 (CH_2), 101.67 (CH), 121.81 (CH), 122.01 (CH), 122.08 (CH), 122.91 (C), 123.01 (CH), 123.42 (CH), 123.72 (CH), 128.24 (C), 128.31 (C), 134.32 (CH), 139.55 (C); **IR**

(KBr): 3246, 1678, 1568, 1496, 1398, 1299, 1059, 829, 788, 705, 481 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 239.1179, encontrado: 239.1183.

2-(2-Hidroxietyl)-3-(4-metilfenil)pirazol (22g)

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (202.25); **¹H-NMR δ (200 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 2.50 (s, 3H), 3.99 (t, 2H, $J= 4.8$ Hz), 4.24 (m, 3H), 6.31 (d, 1H, $J= 1.8$ Hz), 7.37 (m, 4H), 7.55 (d, 1H, $J= 1.8$ Hz); **¹³C-NMR δ (50.4 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 16.51 (CH_3), 46.07 (CH_2), 56.97 (CH_2), 101.14 (CH), 122.65 (C), 124.23 (CH), 124.66 (CH), 133.89 (C), 134.16 (C), 139.51 (CH); **IR (KBr):** 3337, 2928, 1963, 1666, 1486, 1463, 1288, 1072, 930, 761, 699 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 203.1179, encontrado: 203.1180.

3-(3-Bromofenil)-2-(2-hidroxietyl)pirazol (22h)

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ (267.12). **¹H-NMR δ (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 3.40 (s, 1H), 4.01 (t, 2H, $J= 4.8$ Hz), 4.23 (t, 2H, $J= 4.8$ Hz), 6.34 (d, 1H, $J= 1.9$ MHz), 7.35 (m, 2H), 7.58 (m, 3H); **¹³C-NMR δ (150 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 51.96 (CH_2), 62.79 (CH_2), 107.54 (CH), 123.80 (C), 128.70 (CH), 131.28 (CH), 132.84 (C), 133.04 (CH), 133.19 (C), 139.95 (CH), 143.79 (C); **IR (ATR):** 3226, 1564, 461, 1415, 1324, 1145, 1077, 933, 874, 781, 743, 694 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 267.0128, encontrado: 267.1034.

3-Fenil-1-(2-hidroxietyl)-5-triclorometil-2-pirazolina (22'a)

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$ (307.60). **¹H-NMR δ (200 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 3.40 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.38 (dd, 1H, $J= 6.8$ Hz, $J= 11.5$ Hz), 7.35 (m, 3H), 7.62 (m, 2H); **¹³C-NMR δ (50.4 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 38.75 (CH_2), 58.65 (CH_2), 61.88 (CH_2), 79.30 (CH), 102.22 (C), 126.32 (CH), 128.66 (CH), 129.79 (CH), 130.89 (C), 150.84 (C) ; **IR (KBr):** 3296, 1726, 1590, 1446, 1362, 1148, 1070, 904, 851, 794, 691 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 307.0166, encontrado: 307.0163.

1-(2-Hidroxietyl)-3-(4-metoxifenil)pirazol (22-Ie)

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ (218.25). **¹H-NMR δ (600 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 3.82 (s, 4H, OH+MeO), 4.01 (t, 2H, $J= 4.9$ Hz), 4.26 (t, 2H, $J= 4.9$ Hz), 6.47 (d, 1H, $J= 2.4$ Hz), 6.91 (d, 2H, $J= 8.8$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J= 2.4$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J= 8.8$ Hz); **¹³C-NMR δ 150 MHz, CDCl_3 , 25 °C):** 53.64 (CH_2), 55.29 (CH_3), 62.03 (CH_2), 102.13 (CH), 114.03 (CH), 125.56 (C), 126.90 (CH), 131.53 (CH), 151.64 (C), 159.51 (C); **IR (KBr):** 3255,

1611, 1504, 1246, 1178, 1024, 837, 773 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 219.1128, encontrado: 219.1124.

5.6. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Elguero, J. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Potts, D., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1984; Vol. 5.
- (2) Elguero, J. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven E. F. V., Eds.; Pergamon: Oxford, 1996; Vol. 3.
- (3) Secrieru, A.; O'Neill, P. M.; Cristiano, M. L. S. *Molecules* **2020**, *25*, 42.
- (4) Dwivedi, J.; Sharma, S.; Jain, S.; Singh, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 918.
- (5) Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y. N.; Al-aizari, F. A.; Ansar, M. h. *Molecules* **2018**, *23*, 134/1.
- (6) Dias, D.; Pacheco, B. S.; Cunico, W.; Pizzuti, L.; Pereira, C. M. P. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2014**, *14*, 1078.
- (7) Ajay, K. K.; Jayarooma, P. *Int. J. PharmTech Res.* **2013**, *5*, 1473.
- (8) Giornal, F.; Pazenok, S.; Rodefled, L.; Lui, N.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *152*, 2.
- (9) Casadia, I.; Yano de Albuquerque, D.; Capiotto, A. d. C.; Pereira de Pereira, C. M.; Pizzuti, L. *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 691.
- (10) Keiko, N. A.; Vchislo, N. V. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1169.
- (11) Ur Rahman, M. E.; Faidallah, H. M.; Kuerban, A.; Naveed, A. *Am. J. PharmTech Res.* **2015**, *5*, 1.
- (12) Jyothi, M.; Merugu, R. *Int. J. PharmTech Res.* **2015**, *8*, 80.
- (13) Chakroborty, S.; Bhanja, C.; Jena, S. *Heterocycl. Commun.* **2013**, *19*, 79.
- (14) Dadiboyena, S.; Nefzi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5258.
- (15) Fustero, S.; Sanchez-Rosello, M.; Barrio, P.; Simon-Fuentes, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.
- (16) Fustero, S.; Simon-Fuentes, A.; Sanz-Cervera, J. F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 253.
- (17) Anwar, H. F.; Elnagdi, M. H. *ARKIVOC* **2009**, 198.
- (18) Bakanas, I. J.; Moura-Letts, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 5345.
- (19) Brown, A. W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2018**, *126*, 55.
- (20) Zhang, Z.; Tan, Y.-J.; Wang, C.-S.; Wu, H.-H. *Heterocycles* **2014**, *89*, 103.

- (21) Azarifar, D.; Zolfigol, M. A.; Maleki, B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 23.
- (22) Youn, S. W.; Lee, E. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5728.
- (23) Khare, S. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* **2017**, *4*, 191.
- (24) Silva, V. L. M.; Elguero, J.; Silva, A. M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *156*, 394.
- (25) Ardiansah, B. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2018**, *11*, 88.
- (26) Verma, A.; Sharma, S.; Chauhan, R. *Int. J. Eng. Sci. Res. Technol.* **2016**, *5*, 869.
- (27) Cetin, A. *Int. J. Curr. Res. Chem. Pharm. Sci.* **2015**, *2*, 8.
- (28) Kumari, S.; Paliwal, S.; Chauhan, R. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 1521.
- (29) Pal, D.; Saha, S.; Singh, S. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2012**, *4*, 98.
- (30) Da Chuan L., M. J. G., Qiang H., Tao M., Ying W., Cheng Zhu W. *J. Enzym. Inhib. Med. Ch.* **2019**, *34*, 829.
- (31) Silva, F. A. N.; Galluzzi, M. P.; Albuquerque, B.; Pizzuti, L.; Gressler, V.; Rivelli, D. P.; Barros, S. B. M.; Pereira, C. M. P. *Lett. Drug Des. Discovery* **2009**, *6*, 323.
- (32) Guiping, O.; Xue-jian, C.; Zhuo, C.; Bao-an, S.; Pinaki, S. B.; Song, Y.; Lin-hong, J.; Wei, X.; De-yu, H.; Song, Z. *J. Agric. Food Chem* **2008**, *56*, 10160.
- (33) Ochi, T.; Jobo-Magari, K.; Yonezawa, A.; Matsumori, K.; Fujii, T. *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, *365*, 259.
- (34) Malladi, S.; Isloor, A. M.; Isloor, S.; Akhila, D. S.; Fun, H.-K. *Arabian J. Chem.* **2013**, *6*, 335.
- (35) Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349.
- (36) Levai, A. *Chem. Heterocycl. Compd. (N. Y.)* **1997**, *33*, 647.
- (37) Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L.; Etxebarria, J.; Reyes, E.; Ruiz, N. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, *37*, 513.
- (38) Krishna, P. R.; Sreeshailam, A.; Srinivas, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9657.
- (39) Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 11058.
- (40) Rulev, A. Y. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 197.
- (41) Reyes, E.; Fernandez, M.; Uria, U.; Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 521.
- (42) Byrd, K. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 530.

- (43) Vinogradov, M. G.; Turova, O. V.; Zlotin, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3670.
- (44) Guirado, A.; Alarcón, E.; Vicente, Y.; Andreu, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5115.
- (45) Guirado, A.; Alarcon, E.; Vicente, Y.; Andreu, R.; Bautista, D.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3922.
- (46) Guirado, A.; Lopez-Caracena, L.; Lopez-Sanchez, J. I.; Sandoval, J.; Vera, M.; Bautista, D.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 8055.
- (47) Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D.; Galvez, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1175.
- (48) Guirado, A.; Martiz, B.; Andreu, R.; Bautista, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5958.
- (49) Sachchar, P.; Singh, A. K. *J. Indian Chem. Soc.* **1985**, *62*, 142
- (50) Ferres, H.; Hamdam, M. S.; Jackson, W. R. *J. Chem. Soc* **1971**.
- (51) Auwers, K. V.; Lammerhirt, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B* **1921**, *54B*, 1000.
- (52) Farkh, Y. A.; Hajjar, F. H.; Shamali, F. S.; Hammond, H. S. *Chem. Pharm. Bull* **1979**, *27*, 257
- (53) Patai, S. *The Chemistry of the Amino Group. Chap. 4*; Interscience Publishers: London, 1968.
- (54) Zhang, W.; Sun, Y.; Zhang, M.; Zhou, H.; Lu, X. *Chin. J. Catal.* **2019**, *40*, 1153.
- (55) Allahyari-Devin, M.; Abedi, B.; Navidpour, L.; Shafiee, A. *J. Iran. Chem. Soc.* **2013**, *10*, 43.

6. EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA

6.1. INTRODUCCIÓN.

6.1.1. Patologías estudiadas.

Leucemia.

La leucemia engloba un conjunto de tipos de cáncer que se caracterizan por la alteración en la proliferación de células sanguíneas. Es una enfermedad que se inicia en la médula ósea y en otros tejidos del sistema sanguíneo. Los dos mecanismos generales del desarrollo de leucemia están relacionados con la metilación del ADN y las modificaciones de los patrones típicos de metilación de histonas.¹

Existen varios tipos de leucemia, distinguiéndose cuatro clases:²⁻⁴

- **Leucemia mieloide aguda (AML):** Es un raro tipo de cáncer que suele darse en individuos mayores de 60 años. Tiene más incidencia en hombres que en mujeres.
- **Leucemia linfoblástica aguda (ALL):** Es la más común en niños, representando el 80% de los cánceres desarrollados en la infancia.⁵
- **Leucemia mieloide crónica (CML):** Es poco frecuente. Puede manifestarse a cualquier edad, pero presenta mayor probabilidad en personas de entre 40 y 60 años. Habitualmente la padecen individuos que han estado expuestos a radiaciones.
- **Leucemia linfocítica crónica (CLL):** Es un cáncer de desarrollo lento que implica una sobreproliferación de linfocitos maduros.

En estudios realizados a lo largo de este trabajo nos hemos centrado en dos de las enfermedades anteriormente mencionadas:

Leucemia mieloide aguda. Tratamiento⁶

Esta enfermedad se caracteriza por la rápida proliferación de células sanguíneas malignas, las cuales se acumulan en la médula ósea y posteriormente se incorporan al flujo sanguíneo llegando a otros órganos.⁷

Los tratamientos para esta dolencia, incluyendo la quimioterapia y los trasplantes, suelen ser bastante insatisfactorios. Además, se sabe muy poco sobre el mecanismo de acción de los fármacos, por lo que su estudio es de gran interés.

Actualmente, uno de los medicamentos más empleados es Doxorubicina (DOX) (Figura 6.1), que pertenece a un grupo de antibióticos antracíclicos. Diversas observaciones sugieren que su diana es el ADN. La molécula se inserta entre dos pares

de bases del ADN modificando su estructura e imposibilitando la proliferación celular, y por lo tanto el crecimiento del tumor.

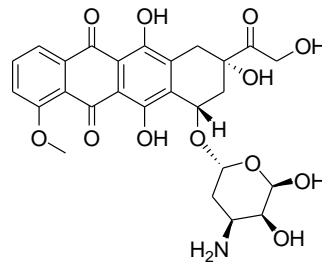


Figura 6.1. Doxorubicina.

Recientemente (2018), la FDA aprobó un tratamiento combinado de Glasdegib y Ventoclax junto con dosis bajas de Citarabine (LDAC) o agentes hipometiladores (HMAs) sobre los nuevos casos diagnosticados de AML (Figura 6.2). La línea celular HL60, evaluada a lo largo del presente trabajo pertenece a la AML.

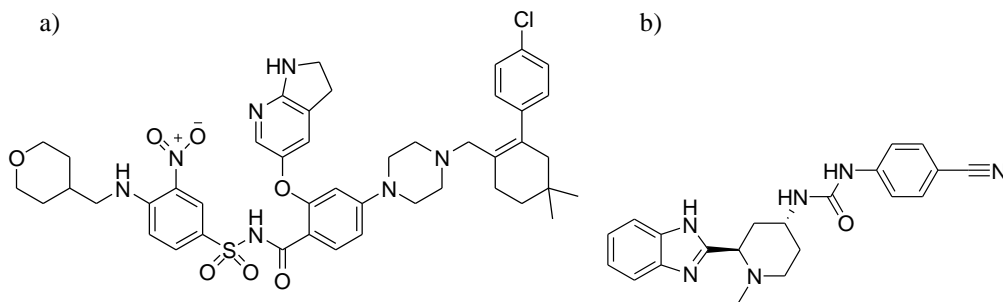


Figura 6.2. (a) Glasdegib, (b) Ventoclax.

Leucemia mieloide crónica. Tratamiento.

La CML se caracteriza por la translocación de los cromosomas 9 y 22 originando el cromosoma Filadelfia,⁸ el cual da lugar a la formación de un gen fusionado BCR-ABL. Este gen codifica una tirosina quinasa que interviene en el desarrollo de la enfermedad por medio de la fosforilación de los intermediarios implicados en la división celular, conduciendo a una proliferación descontrolada de células mieloides. Esta característica permite el uso de inhibidores de tirosina quinasa (TKIs), como Imatinib (Figura 6.3), para el tratamiento de la enfermedad.⁹

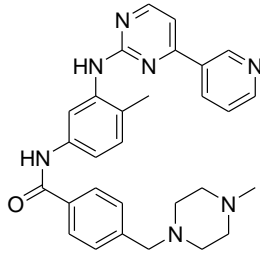


Figura 6.3. *Imatinib*.

Para el tratamiento de la CML, así como de la ALL, se están desarrollando nuevos fármacos que contienen péptidos catiónicos antimicrobianos (AMPs). Concretamente, estudios recientes han demostrado que el AMP-CM4, que contiene 35 aminoácidos, ejerce una elevada selectividad sobre líneas celulares derivadas de CML, como la K562.¹⁰

Procesos inflamatorios.

La inflamación es una respuesta de protección del sistema inmunitario contra invasiones externas y alteraciones internas, tales como infecciones, traumatismos, muerte celular y estrés. Su función es eliminar los agentes dañinos y reparar el daño tisular. Algunas de las manifestaciones visibles de la inflamación son ruboración, dolor y calor.¹¹

La inflamación se genera a través de una serie de mediadores entre los que se encuentran las citoquinas pro-inflamatorias procedentes de células inmunes macrófagos y células T.

Las citoquinas¹² son proteínas implicadas en el proceso de comunicación cruzada entre células, y son responsables de la activación o modulación en los procesos inflamatorios.

Algunas de las citoquinas pro-inflamatorias más comunes son:

- IL-1: Se trata de una citoquina primaria que afecta a casi todo tipo de células. La familia está constituida por: IL-1 β , IL-1 α , e IL-1Ra. La transcripción, y en muchos casos la producción de estas proteínas, está inducida por factores microbianos y no microbianos.

- IL-6: Es la citoquina que actúa en la inmunidad innata y adaptativa. Su síntesis es inducida por IL-1 a través de monocitos, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales.

-TNF- α (factor de necrosis tumoral)¹³: Es una citoquina pro-inflamatoria producida por macrófagos o monocitos durante el proceso de inflamación aguda, siendo la responsable de señalar sucesos en las células como los de desencadenar procesos de necrosis y apoptosis. Se trata de una proteína altamente importante por sus implicaciones en la infección y el cáncer.

Infecciones por patógenos.

Las infecciones pueden ser causadas por diferentes patógenos microbianos como bacterias, virus, parásitos y hongos, considerándoseles la mayor causa de muerte en países en vías de desarrollo. Estas infecciones se transmiten de persona a persona o a través de insectos y animales. En general, se tratan con agentes antibióticos, antivirales, antifúngicos o antiparasitarios, aunque algunos de estos patógenos han desarrollado mecanismos de resistencia frente a que tales fármacos y no son totalmente efectivos.¹⁴

Antifúngicos.

Candida albicans es un organismo¹⁵ muy común en la superficie vaginal y oral, y puede entrar al sistema sanguíneo generando infecciones de tipo tisular. Generalmente, puede convertirse en un organismo oportunista en sistemas inmunodeprimidos. Uno de los fármacos más empleados contra la candidiasis bucal es la Clorhexidina¹⁶ (Figura 6.4)

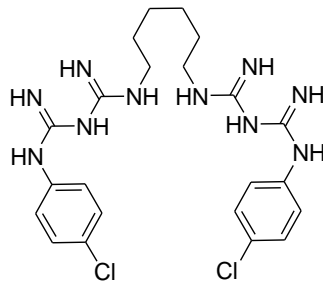


Figura 6.4. *Clorhexidina.*

Para el tratamiento de la candidiasis vaginal se emplean compuestos conteniendo imidazoles y triazoles, un ejemplo es el denominado Butoconazol¹⁷ (Figura 6.5)

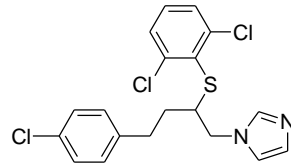


Figura 6.5. *Butoconazol*.

Actualmente, *C. albicans* es la principal causa de candidiasis en la mayoría de los casos clínicos. Sin embargo, se están produciendo cambios en la epidemiología de esta infección, apareciendo nuevos casos de pacientes infectados con otras especies (NAC: no *C. albicans*). Ello puede deberse a la selección de cepas menos sensibles al uso de Fluconazol como agente profiláctico terapéutico.¹⁸

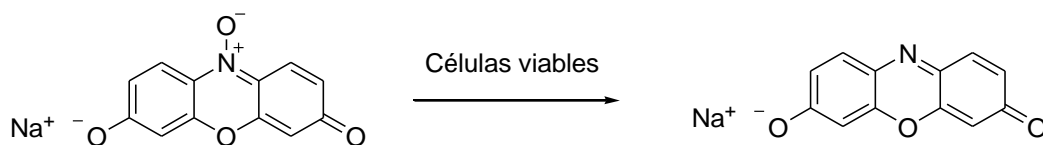
6.1.2. Técnicas para la evaluación de la actividad biológica de los compuestos.

Medidas de la viabilidad celular.

Muchos estudios biológicos requieren la medida de células animales vivas y/o proliferativas. Este proceso puede efectuarse con ayuda de un colorante.¹⁹

Ciertos métodos se basaban en la incorporación de nucleótidos radioactivos tras la ruptura celular. Sin embargo, aunque este procedimiento podría ser automatizado, no es óptimo para la determinación de miles de muestras diarias. Por el contrario, las técnicas colorimétricas presentan grandes ventajas, ya que son más rápidas y directas, y además evitan el uso de radioisótopos. En todas ellas se aprovecha que las células vivas son capaces de transformar algunos reactivos en otros coloreados, lo que permite cuantificarlas. Algunos de estos reactivos²⁰ son los siguientes:

- Resazurina: Es un indicador de pH y potencial redox de la viabilidad celular. Este reactivo se reduce fácilmente a resofurina, roja y fluorescente. Presenta el inconveniente de que si continúa la reducción da lugar a un compuesto incoloro (*N*-hidroresorufina). La resazurina se emplea para determinar la actividad bioquímica y citotóxica de varios tipos celulares.²⁰ (Esquema 6.1)



Esquema 6.1. *Reducción de la resazurina.*

- Rojo neutro²¹: Esta técnica se basa en la capacidad de las células vivas para unirse al colorante, que penetra en las membranas por difusión pasiva y se concentra en los lisosomas donde se une por enlaces hidrofóbicos y electrostáticos. Entonces, el colorante es extraído de las células vivas con una disolución etanólica acidificada (Figura 6.6.).

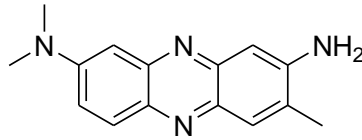


Figura 6.6. Rojo neutro.

- Sulforodamina B²²: Este método se basa en la capacidad de la sulforodamina para unirse a proteínas en condiciones ácidas y después en poder ser extraído en medio básico. A continuación, la cantidad de colorante extraído puede utilizarse para cuantificar la masa celular y extrapolarlo a medidas de proliferación celular (Figura 6.7).

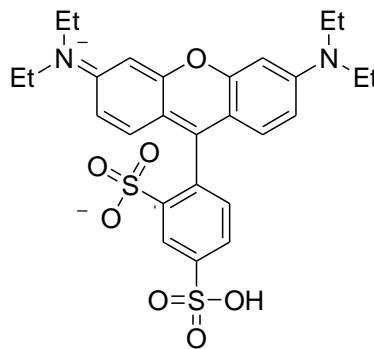
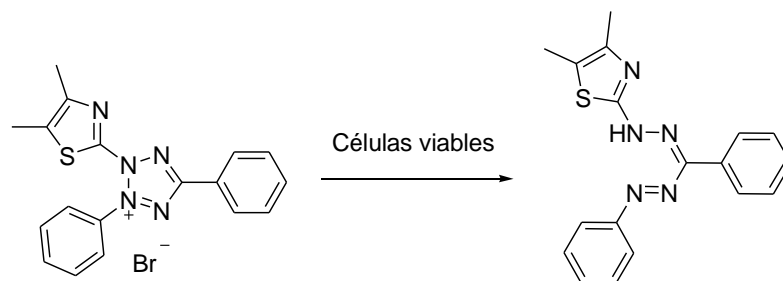


Figura 6.7. Sulforodamina B.

- Ensayo del MTT: Se basa en la reducción por parte de las células vivas de sales de tetrazolio (amarillas) a formazán (morado).²³ (Esquema 6.2)



Esquema 6.2. Reducción del MTT.

Estudios de la capacidad antiinflamatoria.

Diferenciación celular con PMA.

La obtención de macrófagos para realizar estudios sobre la producción de citoquinas pro-inflamatorias puede realizarse mediante extracción directa en pacientes desarrollando un proceso inflamatorio, o bien generando un modelo *in vitro* mediante inducción de algunas líneas celulares a un estado similar a macrófagos.²⁴

La línea HL60, de leucemia promielocítica, puede ser diferenciada a células similares a macrófagos, granulocitos o monocitos, utilizando determinados agentes. Con PMA (Forbol 12-Miristato 13-Acetato), estas células se diferencian a macrófagos.

Uso del LPS como estímulo pro-inflamatorio.

El lipopolisacárido (LPS) es un componente externo de membrana en bacterias Gram-negativas, y un potente activador de monocitos y macrófagos.²⁵ Mediante exposición de los macrófagos al LPS se produce una cascada de transmisión de señales que provoca un incremento en la producción de nitritos, secreción de citoquinas proinflamatorias, y una mayor actividad bactericida y tumoricida. El LPS estimula dicha respuesta inmune mediante interacción con las proteínas de membrana CD14 y TLR4.

El LPS induce la secreción de diversas citoquinas en macrófagos, incluyendo IL-1, IL-6 y TNF- α , lo que resulta muy interesante para diseñar experimentos basados en una mayor concentración de las mismas.

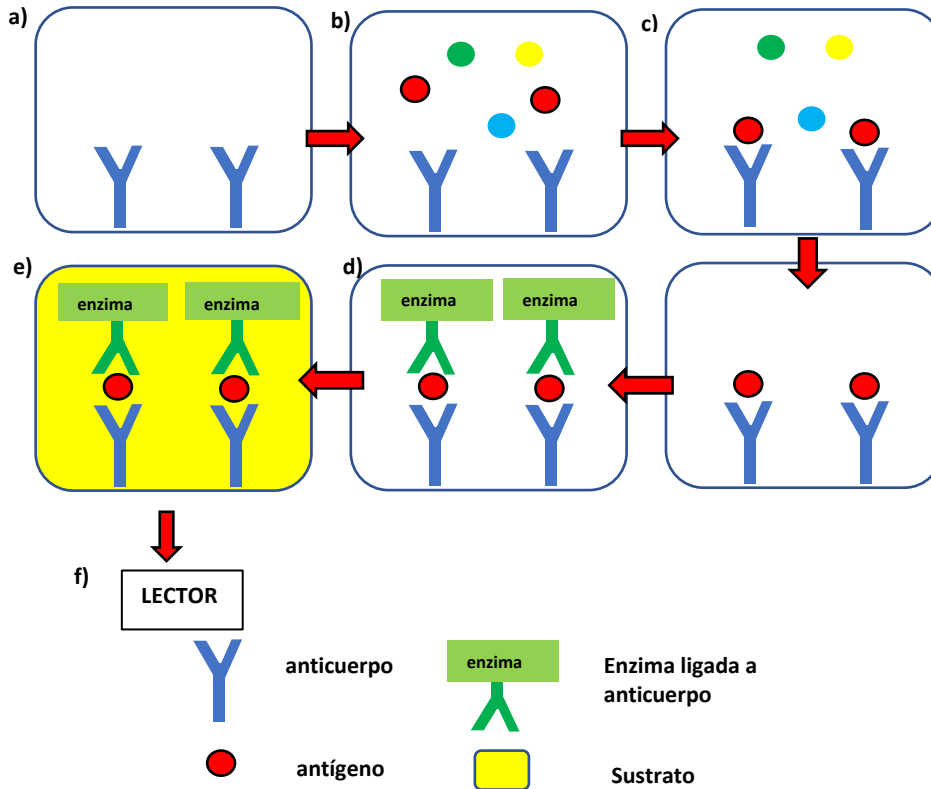
Técnica ELISA.

La técnica ELISA²⁶ (Inmunoensayo Ligado a Enzimas) se basa en la elevada especificidad de los anticuerpos por sus antígenos y en su detección mediante cuantificación espectrofotométrica de un producto formado por catálisis enzimática proporcional a la cantidad de antígeno presente en la muestra.

La técnica para la cuantificación de los antígenos de interés consta de las siguientes operaciones (Esquema 6.3):

- a) Se adicionan los anticuerpos de captura a los pocillos de ensayo.
- b) Se adiciona la muestra que contiene los antígenos a determinar.
- c) Se produce la unión entre los antígenos y los anticuerpos fijados al pocillo y se lava.

- d) Se adicionan las enzimas ligadas a anticuerpos de detección para que se unan al sistema antígeno-anticuerpo.
- e) Se añade el sustrato de la enzima a los pocillos y se espera la reacción.
- f) Finalmente, se mide con un lector de placas la absorbancia en cada pocillo ensayado.



Esquema 6.3. Procedimiento de la técnica ELISA.

Entre otros antígenos, la técnica ELISA puede emplearse para la cuantificación de diferentes citoquinas mediante los kits con los anticuerpos y enzimas apropiados.

6.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Tal como ya hemos comentado, para el desarrollo de la presente tesis doctoral se han diseñado rutas sintéticas implicando la incorporación distintos grupos farmacóforos a fin de investigar posibles efectos biológicos. Particularmente, los compuestos preparados fueron evaluados como agentes antitumorales, antiinflamatorios y antifúngicos.

6.2.1. Listado de compuestos testados.

En este apartado se presentan las estructuras generales de las distintas familias de compuestos evaluados. Los ensayos se realizaron con los medios especializados del Grupo de Inmunología de la Universidad de Murcia.

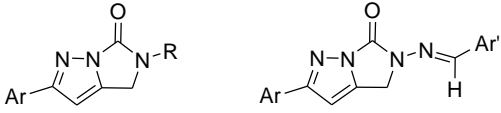
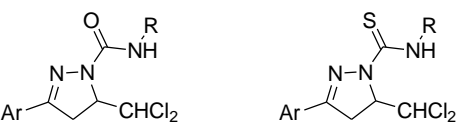
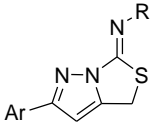
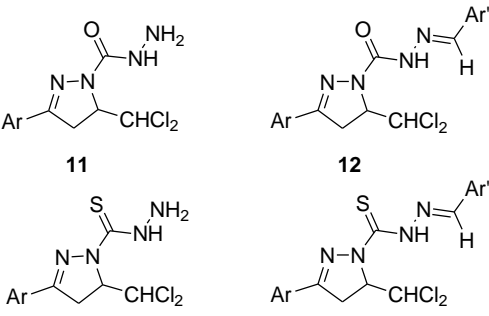
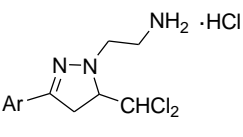
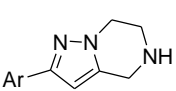
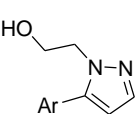
Familia	Estructuras
Imidazo[1,5- <i>b</i>]pirazolonas	 <p style="text-align: center;">7 16</p>
3-Aril- <i>N</i> -aril(alquil)-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carboxamidas y tioanálogos	 <p style="text-align: center;">6 8</p>
(Z)-2-Aril-6-aril(bencil)imino-4,6-dihidropirazolo[1,5- <i>c</i>]tiazoles	 <p style="text-align: center;">9</p>
3-Aril-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas, 3-Aril- <i>N</i> -benciliden-5-diclorometil-4,5-dihidropirazol-1-carbohidrazidas y tioanálogos	 <p style="text-align: center;">11 12 14 15</p>
Hidroclouros de 3-aril-5-diclorometil-1-(2-aminoetil)-2-pirazolinas	 <p style="text-align: center;">20</p>
2-Aril-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5- <i>a</i>]pirazinas	 <p style="text-align: center;">21</p>
3-Aril-2-(2-hidroxietyl)pirazoles	 <p style="text-align: center;">22</p>

Tabla 6.1. Listado general de compuestos testados clasificados por familias.

En la siguiente tabla se muestran los códigos de los compuestos que han sido evaluados de cada familia. (Tabla 6.2)

Clave	Ar	R	Ar'
6a	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ -CH ₂	-
6b	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₁₁	-
6d	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	-
6e	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	-
6g	4-Me-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	-
6h	4-Me-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	-
7b	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₁₁	-
7e	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	-
7f	4-Me-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	-
7g	4-Me-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	-
8b	4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ -CH ₂	-
8c	4-Br-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	-
8d	4-F-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	-
8e	4-Me-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	-
8f	4-OMe-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	-
8g	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	-
9a	4-Me-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	-
9b	4-Br-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅ -CH ₂	-
9d	4-F-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	-
9f	4-OMe-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	-
9g	C ₆ H ₅	4-Me-C ₆ H ₄	-
11a	C ₆ H ₅	-	-
11b	4-Me-C ₆ H ₄	-	-
11c	4-F-C ₆ H ₄	-	-
11d	4-MeO-C ₆ H ₄	-	-
11e	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	-	-
11f	4-Cl-C ₆ H ₄	-	-
11g	4-Br-C ₆ H ₄	-	-
12a	4-Me-C ₆ H ₄	-	4-Me-C ₆ H ₄
12b	4-Me-C ₆ H ₄	-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
12c	4-Me-C ₆ H ₄	-	3-O ₂ N-C ₆ H ₄
12d	4-Me-C ₆ H ₄	-	2-C ₄ H ₃ O; (2-furanil)
12e	4-Me-C ₆ H ₄	-	5-Me-2-C ₄ H ₂ S; (5-Me-2-tiofenil)
12f	C ₆ H ₅	-	4-Me-C ₆ H ₄
12g	C ₆ H ₅	-	3-O ₂ N-C ₆ H ₄
12h	C ₆ H ₅	-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
12i	4-MeO-C ₆ H ₄	-	4-Me-C ₆ H ₄
12j	4-MeO-C ₆ H ₄	-	3-O ₂ N-C ₆ H ₄
12k	4-MeO-C ₆ H ₄	-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
12l	3-Br-C ₆ H ₄	-	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄
12m	3-Br-C ₆ H ₄	-	C ₆ H ₅
12n	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	-	C ₆ H ₅
12o	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	-	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄
12p	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	-	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃
12q	4-Br-C ₆ H ₄	-	C ₆ H ₅
12r	4-Br-C ₆ H ₄	-	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄
14a	C ₆ H ₅	-	-
14b	4-Me-C ₆ H ₄	-	-
14c	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	-	-
14d	4-Cl-C ₆ H ₄	-	-
14e	4-MeO-C ₆ H ₄	-	-
14f	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	-	-

14g	4-Br-C ₆ H ₄	-	-
15a	C ₆ H ₅	-	4-Me-C ₆ H ₄
15b	C ₆ H ₅	-	3-O ₂ N-C ₆ H ₄
15c	C ₆ H ₅	-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
15d	C ₆ H ₅	-	5-Me-2-C ₄ H ₂ S; (5-Me-2-tiofenil)
15e	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	-	4-Me-C ₆ H ₅
15f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
15g	4-MeO-C ₆ H ₄	-	4-Me-C ₆ H ₄
15h	4-Br-C ₆ H ₄	-	4-Me-C ₆ H ₄
15i	4-Br-C ₆ H ₄	-	3-O ₂ N-C ₆ H ₄
15j	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	-	4-Me-C ₆ H ₄
15k	4-Cl-C ₆ H ₄	-	4-Me-C ₆ H ₄
15l	4-Cl-C ₆ H ₄	-	3-O ₂ N-C ₆ H ₄
15m	4-Cl-C ₆ H ₄	-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
15n	4-Me-C ₆ H ₄	-	4-Me-C ₆ H ₄
15o	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	-	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄
16a	4-Me-C ₆ H ₄	-	4-Me-C ₆ H ₄
16b	4-Me-C ₆ H ₄	-	3-O ₂ N-C ₆ H ₄
16c	4-Me-C ₆ H ₄	-	5-Me-2-C ₄ H ₂ S; (5-Me-2-tiofenil)
16d	4-MeO-C ₆ H ₄	-	4-Me-C ₆ H ₄
16e	4-MeO-C ₆ H ₄	-	3-O ₂ N-C ₆ H ₄
16f	4-MeO-C ₆ H ₄	-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
16g	C ₆ H ₅	-	4-Me-C ₆ H ₄
16h	C ₆ H ₅	-	3-O ₂ N-C ₆ H ₄
16i	C ₆ H ₅	-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
16j	3-Br-C ₆ H ₄	-	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄
16k	3-Br-C ₆ H ₄	-	C ₆ H ₅
16l	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	-	C ₆ H ₅
16m	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	-	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄
16n	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃
16o	4-Br-C ₆ H ₄	-	C ₆ H ₅
16p	4-Br-C ₆ H ₄	-	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄
20a	C ₆ H ₅	-	-
20b	4-F-C ₆ H ₄	-	-
20c	4-Cl-C ₆ H ₄	-	-
20g	4-Me-C ₆ H ₄	-	-
21a	C ₆ H ₅	-	-
21b	4-F-C ₆ H ₄	-	-
21d	4-Br-C ₆ H ₄	-	-
21g	4-Me-C ₆ H ₄	-	-
22a	C ₆ H ₅	-	-
22b	4-F-C ₆ H ₄	-	-
22c	4-Cl-C ₆ H ₄	-	-
22d	4-Br-C ₆ H ₄	-	-
22e	4-MeO-C ₆ H ₄	-	-
22f	2-C ₁₀ H ₇ ; (2-naftil)	-	-
22g	4-Me-C ₆ H ₄	-	-

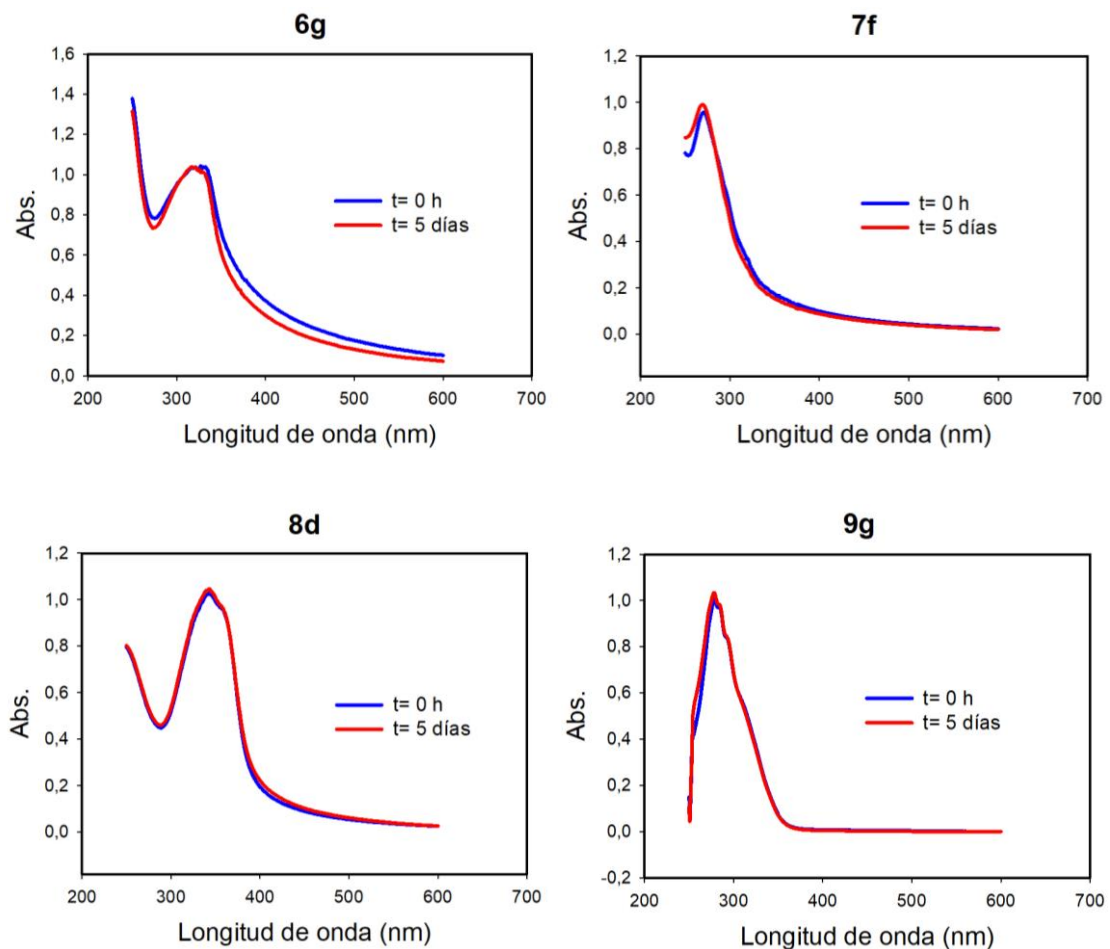
Tabla 6.2. Compuestos evaluados.

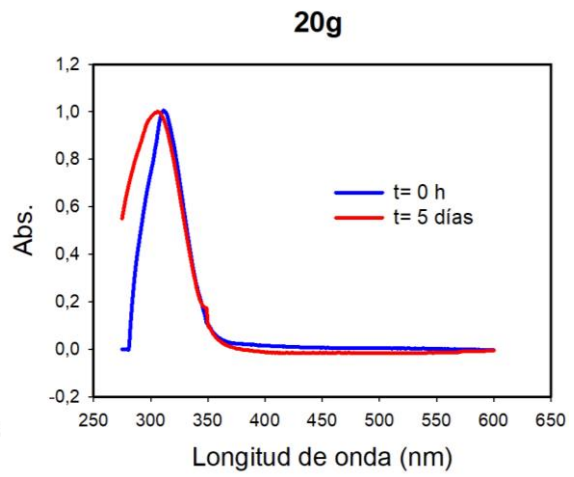
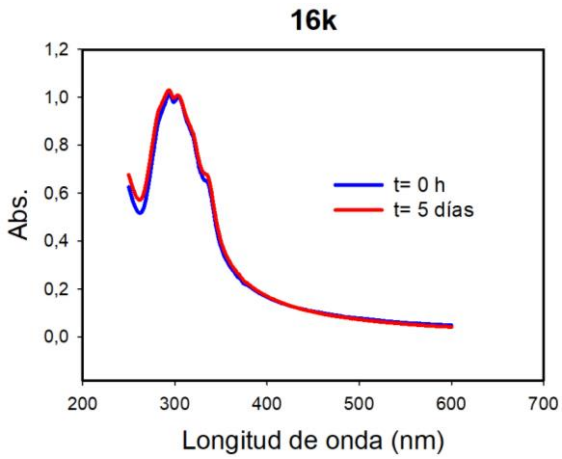
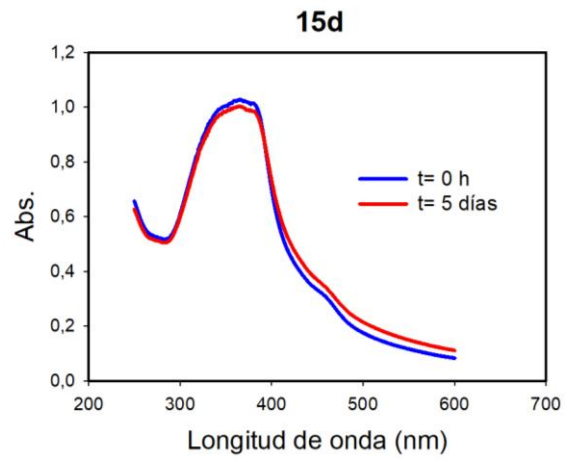
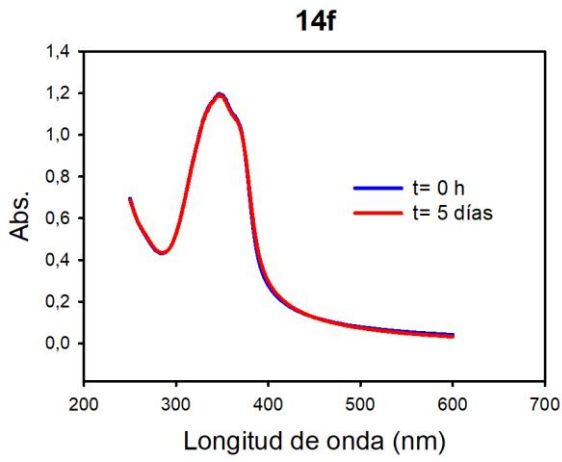
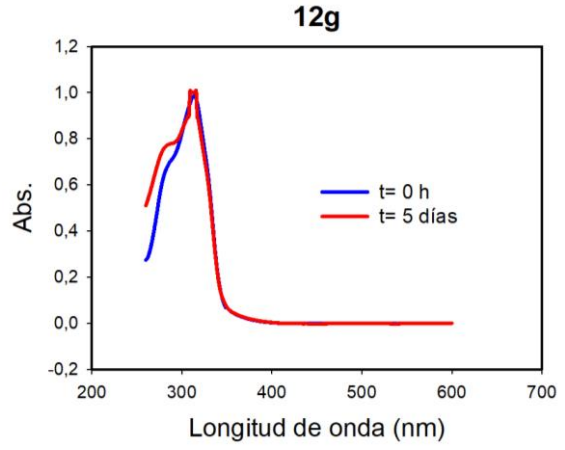
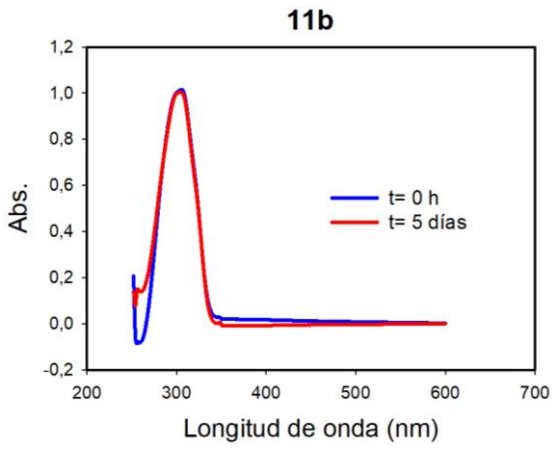
6.2.2. Estabilidad.

A fin de generalizar el comportamiento de cada familia de compuestos, se ha estudiado la estabilidad de un miembro de cada una de ellas, tanto en DMSO como en mezcla de DMSO/H₂O. La determinación de la estabilidad en DMSO viene justificada porque antes de las medidas se preparan disoluciones stock de los compuestos en este disolvente y se almacenan hasta el momento de efectuarlas.

Para la realización del experimento, en primer lugar se prepararon disoluciones stock de 1 mg/mL en DMSO, y después se diluyeron con el mismo disolvente hasta 5×10^{-5} M, registrándose los respectivos espectros de UV-V. Posteriormente, se almacenaron a 4 °C durante una semana para registrar otro espectro pasado este tiempo.

Como puede observarse en las gráficas siguientes (Figura 6.8), todos los compuestos resultaron estables en DMSO, ya que no se aprecia ningún desplazamiento de los máximos de absorbancia ni la aparición de nuevas bandas de absorción.





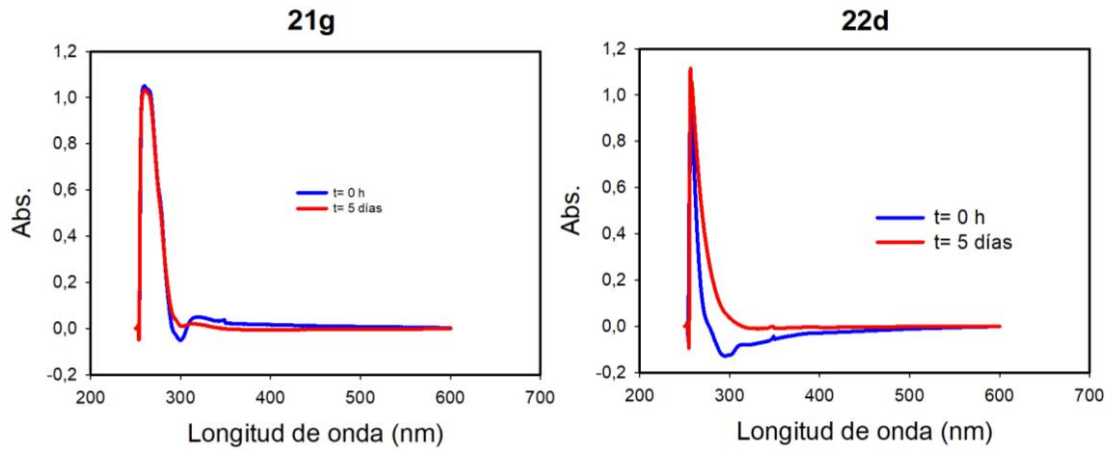
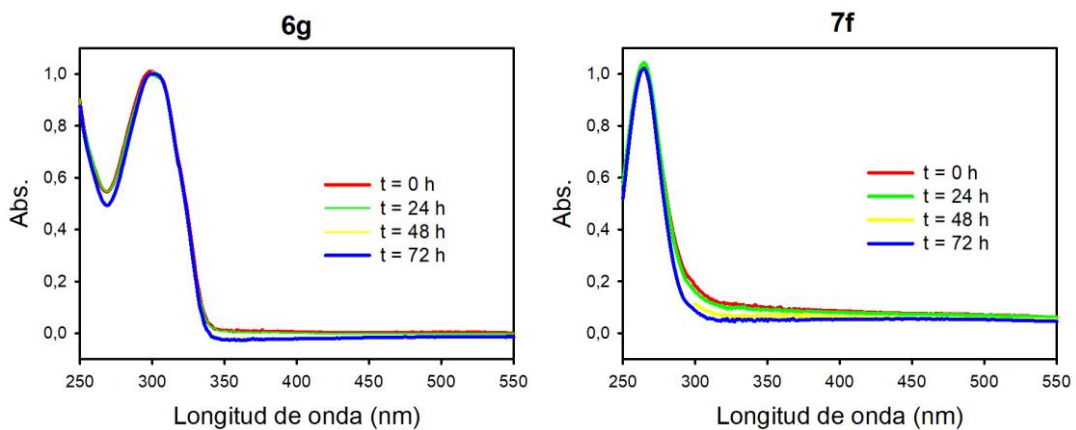


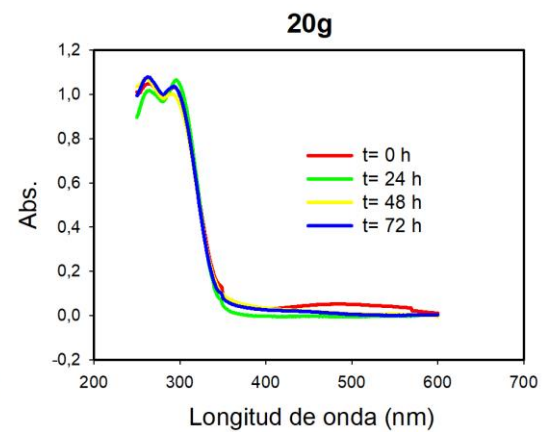
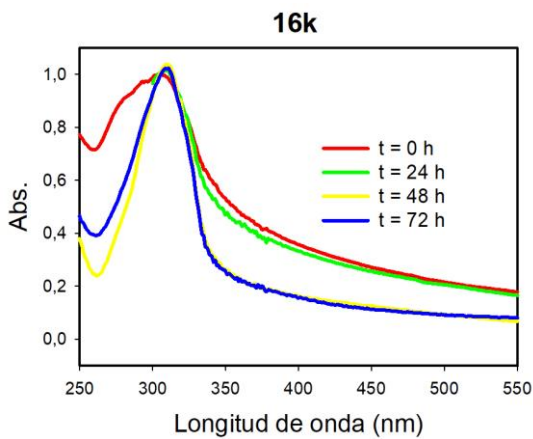
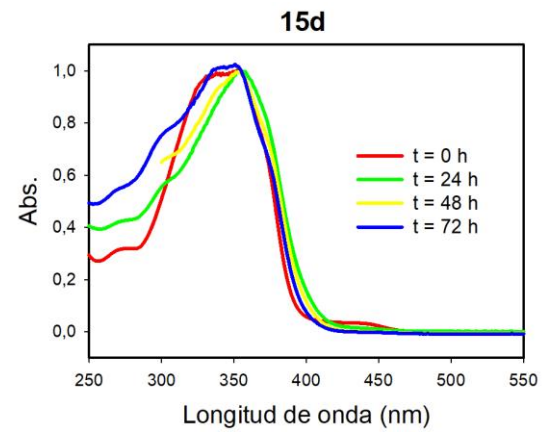
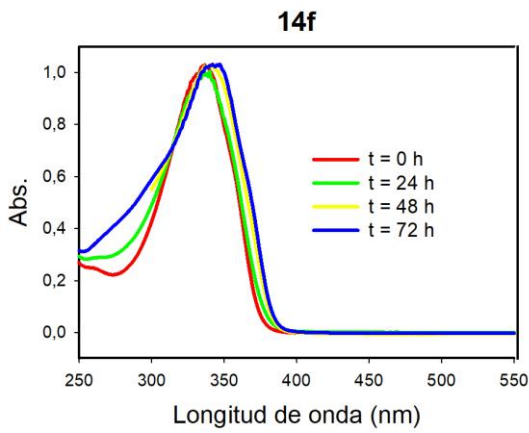
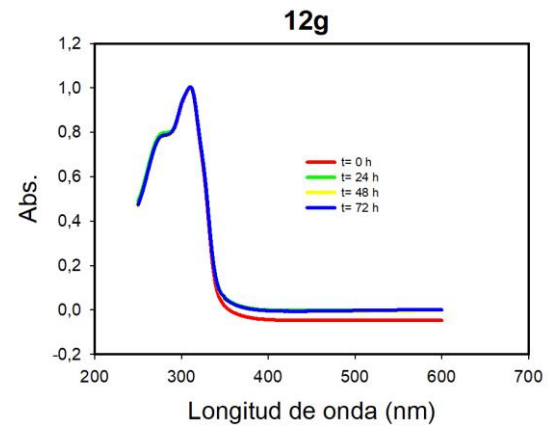
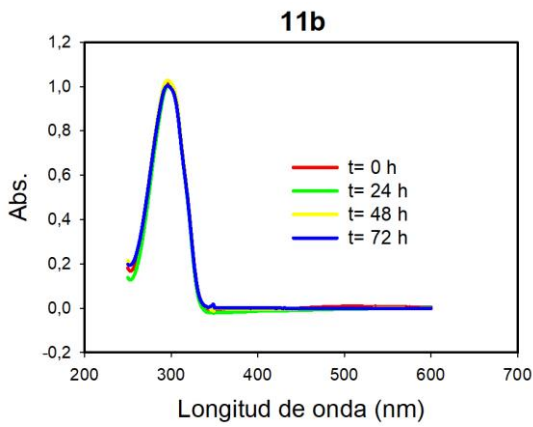
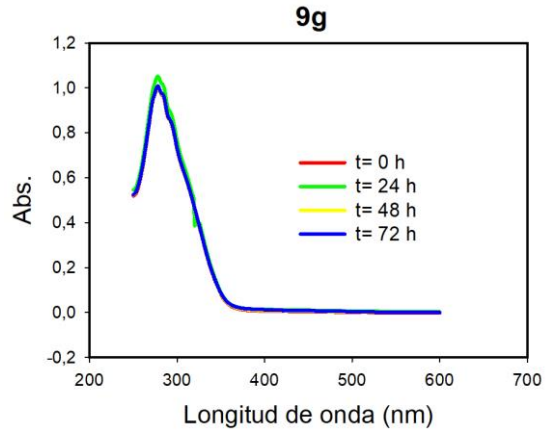
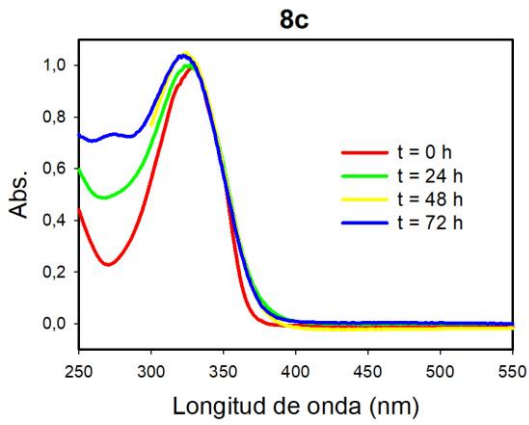
Figura 6.8. Evaluación de estabilidad en DMSO.

Por otro lado, se procedió a estudiar la estabilidad de los mismos compuestos en mezcla de DMSO/H₂O a tiempos 0, 24, 48 y 72h, ya que las medidas de IC₅₀ se realizaron con esos intervalos de tiempo. Para ello se han preparado las disoluciones con de H₂O/DMSO del 50%.

Se registraron sus espectros UV-V a tiempos 0, 24, 48 y 72 h, manteniendo las disoluciones a 37 °C bajo atmósfera conteniendo un 5% de CO₂, es decir, asemejando las condiciones de los experimentos de viabilidad celular.

Del mismo modo que con las disoluciones en DMSO, pudo comprobarse que todos los compuestos también eran estables en la mezcla DMSO/H₂O (50%), concluyéndose la inocuidad de ambos disolventes frente los mismos (Figura 6.9).





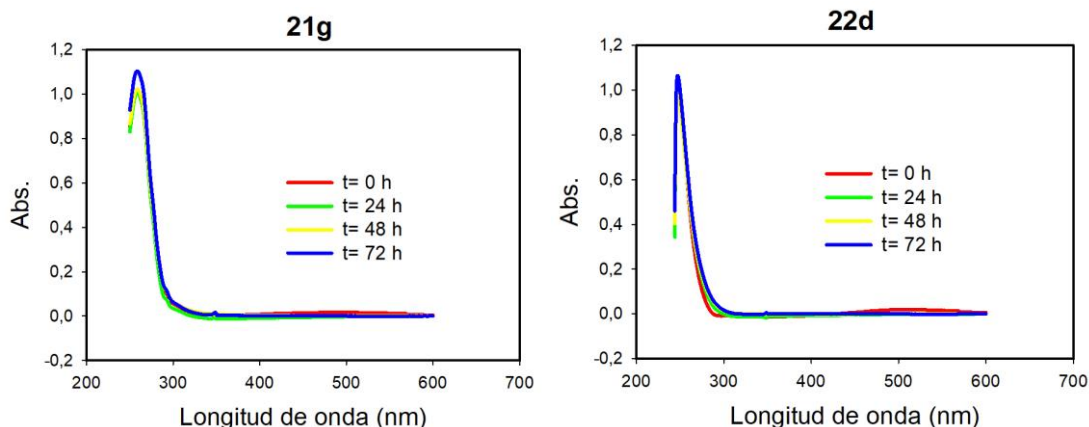


Figura 6.9. Estabilidad de los compuestos estudiados en una mezcla de DMSO/H₂O al 50%.

Todas las gráficas anteriormente presentadas se encuentran normalizadas para un valor de absorbancia de 1.

6.2.3. Efecto antitumoral

La actividad antiproliferativa fue evaluada sobre dos líneas celulares de leucemia: HL60 proveniente de leucemia promielocítica humana, y K562 procedente de leucemia mielogénica crónica. En cuanto a la viabilidad celular, ésta fue cuantificada utilizando el ensayo MTT.

A la hora de afrontar los estudios de viabilidad celular con los compuestos investigados, se optó por realizar un *screening* a gran escala con concentraciones máximas, procediendo a descartar la determinación de IC₅₀ y la realización de pruebas posteriores en los que no presentaran actividad apreciable bajo tales condiciones.

El IC₅₀ es la concentración de compuesto necesaria para reducir la población celular al 50%. Por lo tanto, los valores inferiores implican que se necesita menor cantidad de compuesto para extinguir dicha población.

A continuación, solo se mostrarán los compuestos, divididos por familias, para los que se han obtenido valores significativos de IC₅₀.

Imidazo[1,5-*b*]pirazolonas.

En la siguiente Figura 6.10, se indican los compuestos de este grupo que han presentado actividad antitumoral sobre la línea celular HL60. (Tabla 6.3)

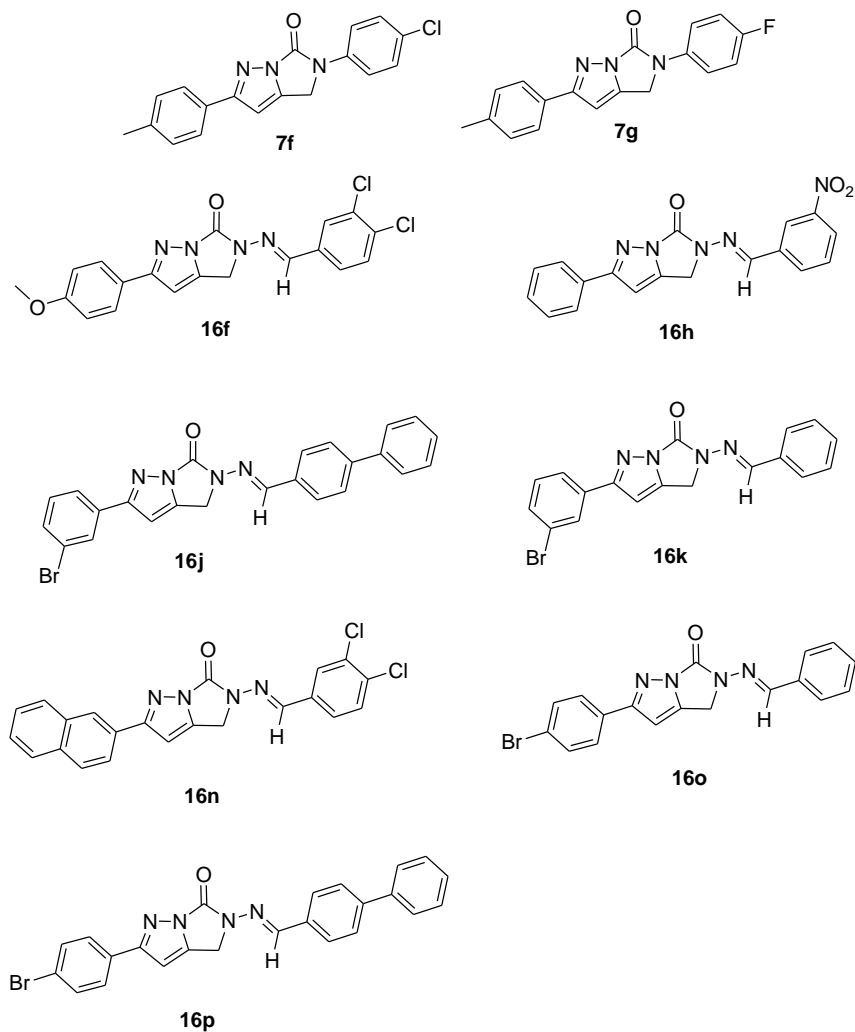


Figura 6.10. Imidazo[1,5-b]pirazolonas con actividad antitumoral.

Compuesto	HL60		
	24 h	IC ₅₀ (μM)	
		48 h	72 h
7f	3,06 ± 0,57	0,84 ± 0,10	1,14 ± 0,58
7g	8,59 ± 2,21	1,24 ± 0,49	3,37 ± 0,49
16f	18,17 ± 0,79	7,56 ± 1,57	5,14 ± 0,9
16h	11,05 ± 1,60	3,76 ± 0,75	0,83 ± 0,28
16j	-	-	15,36 ± 4,78
16k	8,72 ± 2,06	1,34 ± 0,96	0,81 ± 0,14
16n	-	-	30,51 ± 1,74
16o	-	-	31,17 ± 1,21
16p	-	12,52 ± 5,13	11,30 ± 3,35

Tabla 6.3. Valores de IC₅₀ para imidazo[1,5-b]pirazolonas en la línea tumoral HL60.

En el caso de los compuestos derivados de carboxamidas, sólo **7f** y **7g** presentaron buenos valores de IC₅₀, siendo éstos eran cercanos o inferiores a 1 μM. Puede señalarse que la presencia de halógenos unidos a los anillos aromáticos aportados

por los isocianatos parece incrementar la citotoxicidad, pero que ésta no es relevante cuando el sustituyente es un grupo metilo o si el anillo es ciclohexilo.

Para los compuestos derivados de hidrazonas, de todos los compuestos evaluados **16h**, **16k** y **16p** dieron buenos valores de IC_{50} , siendo **16k** (*m*-bromado), el más activo.

Respecto a la línea K562, ninguno de los derivados de las familias **7** ó **16** resultó activo, ya que a 25 μ M todos presentaban valores inferiores al 50% de citotoxicidad.

Por otra parte, ninguno de los derivados **9** fue activo frente a las líneas celulares HL60 y K562.

Carboxamidas y tiocarboxamidas

En la siguiente Figura 6.11 se presentan las pirazol-1-carboxamidas, así como sus tioderivados, que denotaron buenos valores de toxicidad en el *screening* inicial, por lo que se determinó su IC_{50} sobre las líneas HL60 y K562. (Tabla 6.4)

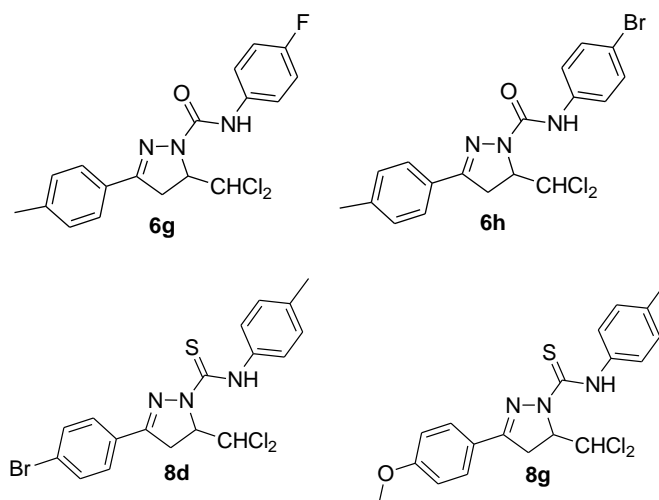


Figura 6.11. Pirazol-1-carboxamidas y tiocarboxamidas con actividad antitumoral frente a la línea HL60.

HL60			
Compuestos	IC_{50} (μ M)		
	24 h	48 h	72 h
6g	9,52 \pm 0,47	8,71 \pm 0,40	8,80 \pm 0,33
6h	20,69 \pm 1,66	8,55 \pm 2,00	15,99 \pm 2,06
8d	5,57 \pm 0,85	4,07 \pm 0,66	4,22 \pm 0,32
8g	21,12 \pm 2,51	13,82 \pm 1,66	16,72 \pm 1,22

Tabla 6.4. Valores de IC_{50} sobre la línea HL60.

En los compuestos oxigenados, **6g** y **6h**, la presencia de sustituyentes halógeno en el anillo parece incrementar la citotoxicidad respecto al resto de compuestos de la familia, siendo los valores de IC_{50} inferiores para el bromoderivado.

Para los compuestos con azufre, **8d** y **8g**, al igual que para los términos oxigenados, el bromoderivado **8d** proporcionó mejores valores de citotoxicidad.

Para la línea K562, sólo **6g** y **8d** dieron valores IC_{50} aceptables. En este caso se observa que la presencia de bromo y azufre tiende a incrementar la citotoxicidad en esta línea celular. (Tabla 6.5)

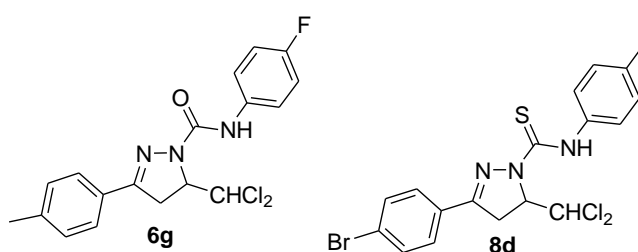


Figura 6.12. Carboxamidas con actividad antitumoral frente a la línea K562.

Compuestos	K562		
	IC ₅₀ (μM)		
	24 h	48 h	72 h
6g	19,11 ± 1,15	10,34 ± 0,78	10,87 ± 0,25
8d	7,22 ± 1,75	3,63 ± 0,61	3,83 ± 0,68

Tabla 6.5. Valores de IC_{50} sobre la línea K562.

Para esta familia de compuestos, la tionación del grupo carbonilo sí supone un incremento de actividad. Comparando los valores de IC_{50} entre **6g** y **8d**, sobre la línea K562, se aprecia que los de **8d** son aproximadamente tres veces inferiores.

Carbohidrazidas, carbohidrazonas y sus tioanálogos

En la siguiente Figura 6.13 se encuentran representados los compuestos pertenecientes a las familias **12-15** que fueron más activos frente a HL60 y K562. (Tabla 6.6)

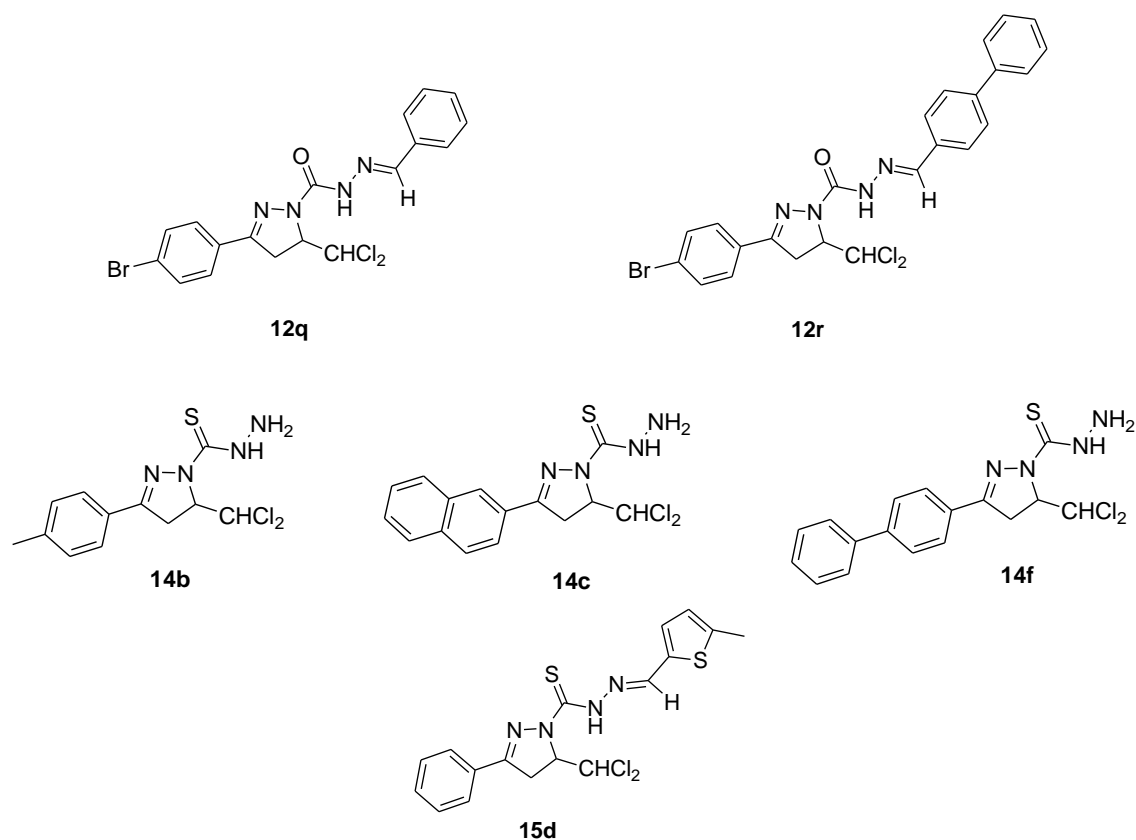


Figura 6.13. Carbohidrazidas, carbohidrazonas y tioanálogos con actividad antitumoral.

Compuesto	HL60		
	IC ₅₀ (μM)		
	24 h	48 h	72 h
12q	-	7,59 ± 0,87	9,37 ± 1,84
12r	-	11,35 ± 1,56	6,00 ± 2,15
14b	22,62 ± 1,79	13,64 ± 0,04	14,30 ± 4,29
14c	16,38 ± 0,11	9,74 ± 1,52	11,41 ± 1,98
14f	9,83 ± 0,84	6,72 ± 1,07	7,97 ± 2,01
15d	11,45 ± 2,47	8,14 ± 0,36	4,65 ± 0,45

Tabla 6.6. Valores de IC₅₀ sobre la línea HL60.

En las carbohidrazidas **12**, sólo bromoderivados **12q** y **12r** mostraron valores de IC₅₀ significativos, y su transformación en imidazopirazolonas supuso una disminución de actividad frente a HL60.

En cuanto a las carbotiohidrazidas **14**, los compuestos **14b**, **14c** y **14f**, aportaron los mejores valores de IC₅₀ y de citotoxicidad máxima, que fueron superiores al 82%, a concentración 25 μM y a las 72 h. El derivado **14f**, portando un sustituyente bifenilo, fue el que mostró el valor de IC₅₀ más interesante: 7,97 μM a las 72h.

De las carbohidrazonas testadas, **15d** proporcionó valores de citotoxicidad significativos, siendo la mejor de toda la serie de compuestos. En este caso, la presencia de azufre en vez de oxígeno denota tener gran influencia en la actividad, ya que ningún derivado oxigenado resultó activo frente a esta línea celular.

En el caso de la línea K562, los derivados con más actividad fueron los mismos que para la línea tumoral HL60. En el caso de las carbotiohidrazidas, los valores fueron similares, aunque ligeramente mejores en el caso del derivado **14f**. No se incluyen los valores de IC_{50} a 24h al no alcanzarse cotas de citotoxicidad significativas en ese tiempo. (Tabla 6.7)

K562		
Compuestos	IC_{50} (μM)	
	48h	72h
14a	17,47 \pm 0,88	18,08 \pm 1,99
14b	14,78 \pm 1,29	9,09 \pm 2,72
14c	9,54 \pm 0,30	9,24 \pm 0,30
14d	8,89 \pm 1,01	8,55 \pm 0,75
14e	16,48 \pm 0,77	10,62 \pm 0,41
14f	5,55 \pm 1,11	6,69 \pm 0,23
14g	16,11 \pm 0,61	14,16 \pm 1,02
15d	2,80 \pm 0,66	2,01 \pm 0,57

Tabla 6.7. Valores de IC_{50} sobre la línea K562.

El compuesto que presentó mayor actividad frente a la línea K562 vuelve a ser **15d**, con una citotoxicidad del 94% para la concentración 25 μM , y un valor de IC_{50} de 2,19 μM a las 72 h de tratamiento. Este derivado porta un grupo 5-metiltiofenilo. Algunos estudios anteriores, sobre otra clase de hidrazonas, demostraron la efectividad de este grupo frente a algunas líneas tumorales de leucemia.²⁷

Tabla general de los compuestos evaluados frente a HL60 y K562

En resumen, en la siguientes Tabla 6.8 y Tabla 6.9 se reseñan todos los valores de IC_{50} para los compuestos evaluados.

HL60			
Compuestos	IC ₅₀ (μM)		
	24h	48h	72h
6h	20,69 ± 1,66	8,55 ± 2,00	15,99 ± 2,06
6g	9,52 ± 0,47	8,71 ± 0,40	8,80 ± 0,33
7f	3,06 ± 0,57	0,84 ± 0,10	1,14 ± 0,58
7g	8,59 ± 2,21	1,24 ± 0,49	3,37 ± 0,49
8d	5,57 ± 0,85	4,07 ± 0,66	4,22 ± 0,32
8g	21,12 ± 2,51	13,82 ± 1,66	16,72 ± 1,22
12q	-	7,59 ± 0,87	9,37 ± 1,84
12r	-	11,35 ± 1,56	6,00 ± 2,15
14b	22,62 ± 1,79	13,64 ± 0,04	14,30 ± 4,29
14c	16,38 ± 0,11	9,74 ± 1,52	11,41 ± 1,98
14f	9,83 ± 0,84	6,72 ± 1,07	7,97 ± 2,01
15d	11,45 ± 2,47	8,14 ± 0,36	4,65 ± 0,45
16f	18,17 ± 0,79	7,56 ± 1,57	5,14 ± 0,9
16h	11,05 ± 1,60	3,76 ± 0,75	0,83 ± 0,28
16k	8,72 ± 2,06	1,34 ± 0,96	0,81 ± 0,14

Tabla 6.8. Valores de IC₅₀ y error para los compuestos más activos de cada familia evaluada.

K562			
Compuestos	IC ₅₀ (μM)		
	24h	48h	72h
6g	19,11 ± 1,15	10,34 ± 0,78	10,87 ± 0,25
8d	7,22 ± 1,75	3,63 ± 0,61	3,83 ± 0,68
14f	-	5,55 ± 1,11	6,69 ± 0,23
15d	-	2,80 ± 0,66	2,01 ± 0,57

Tabla 6.9. Valores de IC₅₀ para los compuestos más activos de cada familia.

Los compuestos **16h** y **16k** presentan los mejores valores de IC₅₀ para la línea HL60, pero sin embargo resultan inactivos frente a la línea K562.

Por otro lado, los derivados **8d**, **14f** y **15d** son más activos frente a K562 que frente a HL60. Ello supone un dato muy interesante, ya que se trata de una línea celular con gran resistencia a los fármacos.

Lo anterior indica que los compuestos estudiados son específicos para ciertas rutas de señalización celular, diferentes en cada línea. Por lo tanto, puede concluirse que las imidazopirazononas se muestran más activas frente a la línea HL60, mientras que carbotiohidrazidas, carbotiohidrazonas y carbotioamidas resultan más potentes frente a K562.

En base a estos resultados, se decidió realizar un estudio para evaluar el tipo de muerte celular causada por los compuestos más activos en cada línea celular.

Evaluación del tipo de muerte celular

Las anexinas son una familia de proteínas de unión a fosfolípidos de membrana dependientes de calcio que se unen principalmente a fosfatidilserina (PS). Bajo condiciones fisiológicas normales, la PS se encuentra localizada hacia el interior de la membrana plasmática, pero tras el inicio de la apoptosis cambia su orientación hacia el exterior de la membrana celular, marcando a las células como objetivos para la fagocitosis. Una vez que está fuera de la membrana, la PS puede ser detectada por la Anexina V en un medio dependiente de calcio.

En la apoptosis temprana, la membrana plasmática excluye los tintes de viabilidad como el yoduro de propidio. Estas células se teñirán con la Anexina V pero no con otros tintes, de forma que se puede distinguir las células que están en esta situación. Sin embargo, en la apoptosis tardía, la membrana celular pierde integridad, lo que permite a la Anexina V ir hacia el interior celular y unirse a la fosfatidilserina. Un tinte de viabilidad celular puede emplearse para medir la apoptosis tardía y diferenciar las células necróticas (con Anexina V y el tinte de viabilidad positivos) de las células en apoptosis temprana (Anexina V positiva y test de viabilidad negativo).

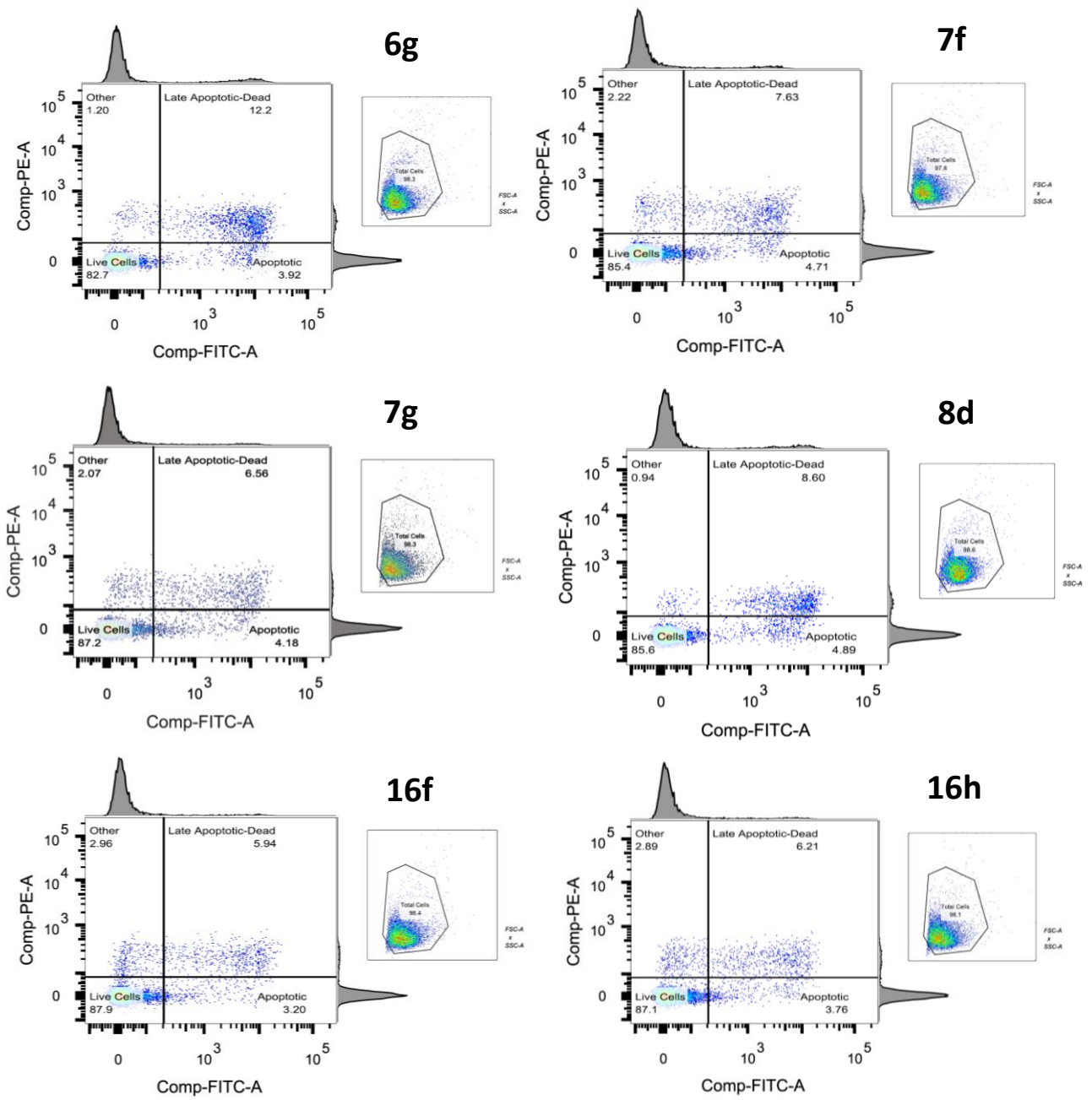
En la realización de este experimento se ha empleado yoduro de propidio como marcador de viabilidad celular.

Para la realización del ensayo de muerte celular se han escogido algunos de los compuestos que han presentado mejores valores de IC₅₀ y han sido evaluados sobre la línea HL60. (Tabla 6.10)

HL60			
Compuestos	IC ₅₀ (μM)		
	24h	48h	72h
6g	9,52 ± 0,47	8,71 ± 0,40	8,80 ± 0,33
7f	3,06 ± 0,57	0,84 ± 0,10	1,14 ± 0,58
7g	8,59 ± 2,21	1,24 ± 0,49	3,37 ± 0,49
8d	5,57 ± 0,85	4,07 ± 0,66	4,22 ± 0,32
16f	18,17 ± 0,79	7,56 ± 1,57	5,14 ± 0,9
16h	11,05 ± 1,60	3,76 ± 0,75	0,83 ± 0,28
16k	8,72 ± 2,06	1,34 ± 0,96	0,81 ± 0,14

Tabla 6.10. *Compuestos seleccionados para el ensayo de muerte celular*

Para la realización del ensayo se escogieron las concentraciones de IC₅₀ para 48h de cada uno de los compuestos. En la siguiente Figura 6.15, aparecen los gráficos resultantes.



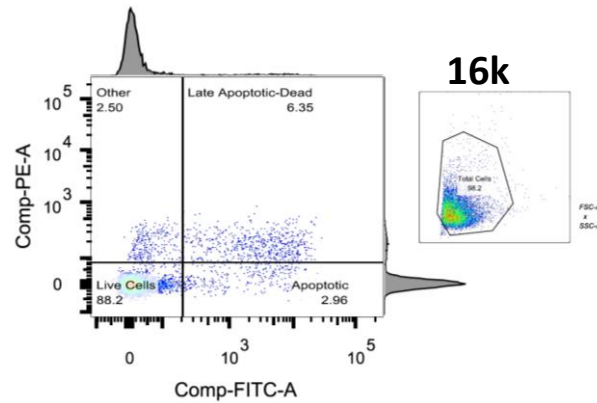


Figura 6.14. Gráficos de distribución poblacional

En la siguiente tabla (Tabla 6.11) aparecen los porcentajes poblacionales respecto al control de viabilidad, obtenidos a partir de las gráficas anteriores.

Población celular						
Compuestos	Apoptosis		Apoptosis tardía		vivas	Otras (PI+, Anexina V-)
	% Variación	Cambio de pliegue	% Variación	Cambio de pliegue	% Variación	% Variación
6g	66.81	1.67	96.14	1.96	-7.80	-31.03
7f	100.43	2.00	22.67	1.23	-4.79	27.59
7g	77.87	1.78	5.47	1.05	-2.79	18.97
8d	108.09	2.08	38.26	1.38	-4.57	-45.98
16f	36.17	1.36	-4.50	0.95	-2.01	70.11
16h	60.00	1.60	-0.16	1.00	-2.90	66.09
16k	25.96	1.26	2.09	1.02	-1.67	43.68

Tabla 6.11. Porcentajes poblacionales.

Los derivados **6g**, **8d**, **7f**, **7g** y **16h** están promoviendo la apoptosis, en especial los derivados **7f** y **8d**.

En el caso del derivado **6g** se produce un incremento en el número de células muertas, siendo este porcentaje de aumento mayor que el de la apoptosis. Esto puede deberse a un incremento también de la muerte por necrosis.

6.2.4. Efecto antiinflamatorio

Las citoquinas desempeñan un papel modulador y activador del proceso de inflamación, pero su exceso desencadena una inflamación crónica que puede tener efectos secundarios perjudiciales, como problemas cardiovasculares, diabetes, disfunción renal, artritis, pancreatitis, enfermedades del sistema inmunológico e incluso cáncer.

En nuestro estudio se ha evaluado la capacidad de los compuestos sintetizados para inhibir la liberación de tres importantes citoquinas: IL6, IL-1 β , y TNF- α .

En primer lugar se realizó un *screening* de todos los compuestos a fin de descartar los que no ofrecían datos significativos como potenciales agentes antiinflamatorios. Para cada citoquina se determinó el porcentaje de inhibición de cada compuesto a concentraciones 25, 10 y 1 μ M. En todas ellas también se determinó la capacidad inhibitoria del DMSO, empleado como disolvente, para comparar su efecto con el de los compuestos evaluados y determinar su idoneidad como disolvente en estos experimentos.

De los resultados obtenidos, sólo alguno de los derivados **20** presentó actividad sobre las citoquinas IL-1 β y TNF- α . A continuación, se muestran los datos obtenidos.

IL-1 β

Para la citoquina IL-1 β , **20b** y **20g** muestran porcentajes de inhibición superiores al 60% para concentraciones de 25 μ M. Los test estadísticos muestran la existencia de diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los valores porcentuales de inhibición de dichos compuestos y el DMSO. (Figura 6.15)

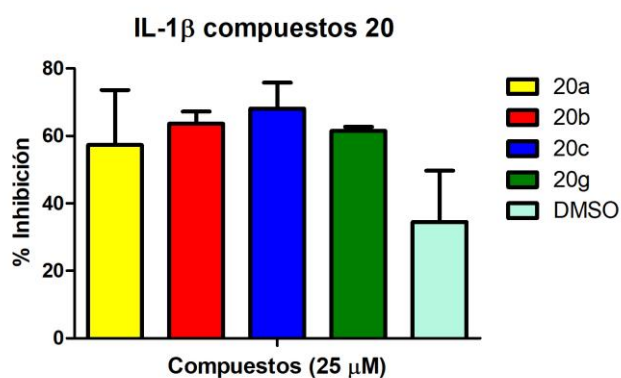


Figura 6.15. Porcentaje de inhibición de los niveles de la citoquina IL-1 β en presencia de los compuestos **20** a 25 μ M.

A continuación, se representan las estructuras de los derivados **20a**, **20b**, **20c** y **20g**.

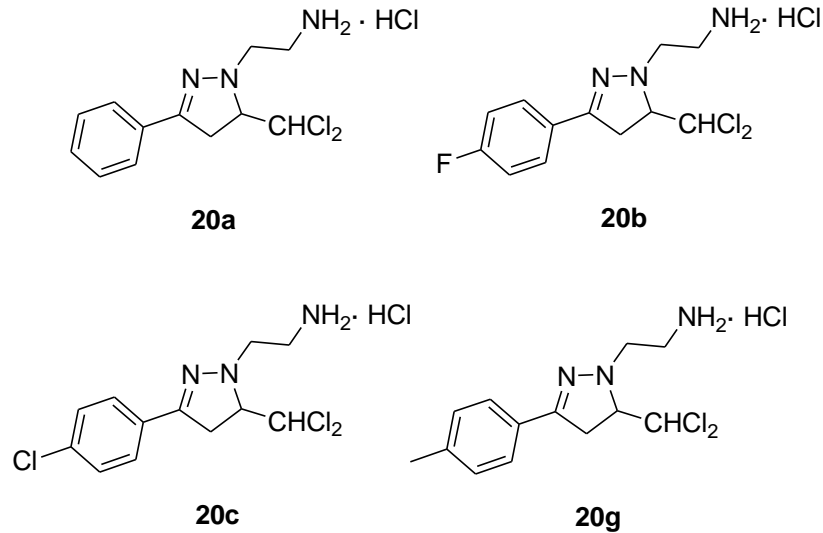


Figura 6.16. *Compuestos con mayor inhibición de la citoquina IL-1 β .*

Al disminuir la concentración estos compuestos no presentaban actividad significativa como agentes inhibidores de la citoquina IL-1 β

TNF- α

A las concentraciones más bajas estudiadas, el derivado **20b** es el que presenta mayores porcentajes de inhibición, cercanos al 50%, existiendo diferencias significativas entre su valor y el DMSO (Figura 6.17).

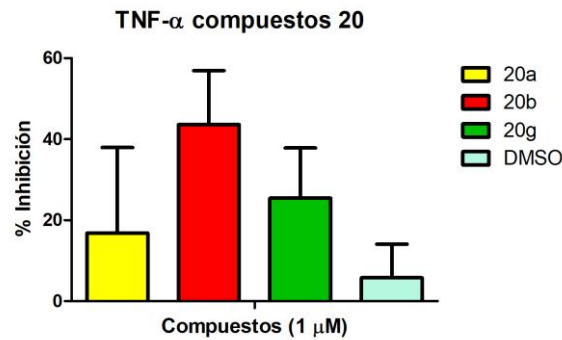


Figura 6.17. *Porcentajes de inhibición de los niveles de la citoquina TNF- α en presencia de los compuestos 20 a 1 μ M.*

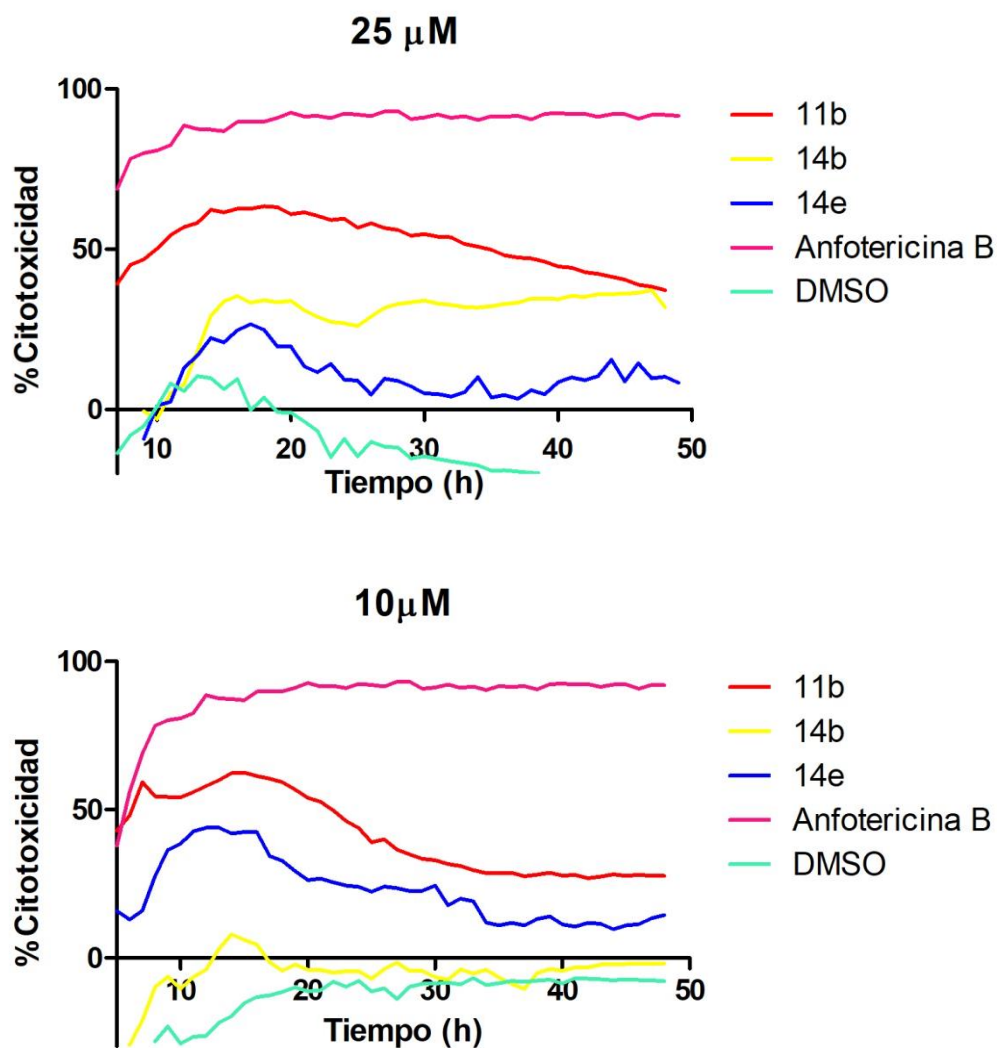
En general, los compuestos evaluados no presentan una elevada capacidad como agentes antiinflamatorios sobre las citoquinas IL-6, IL-1 β y TNF- α

6.2.5. Efecto antifúngico.

El efecto antifúngico se ha estudiado frente al hongo diploide *Candida albicans*. Para evaluar la actividad antimicrobiana, éste se trató con los diferentes compuestos durante 48 h, efectuando medidas de absorbancia en intervalos de 1 hora.

Carbohidrazidas, carbohidrazonas y sus tioanálogos.

En las siguientes gráficas (Figura 6.18) se representa la citotoxicidad de cada compuesto evaluado respecto al tiempo a tres concentraciones diferentes: 25 μM , 10 μM y 1 μM , frente al fármaco de referencia Anfotericina B.



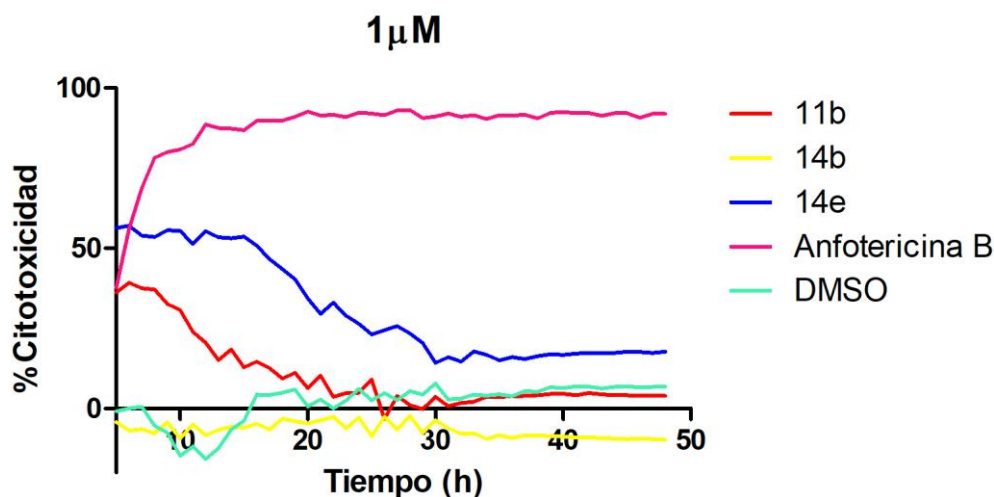


Figura 6.18. Citotoxicidad de las carbohidrazidas, carbohidrazonas y sus tioanálogos a distintas concentraciones: a) 25 μ M, (b) 10 μ M y (c) 1 μ M.

De entre los compuestos de esta familia, sólo tres de ellos presentaron actividad antifúngica a concentración 25 μ M (Figura 6.19). El derivado **11b** fue el de mayores valores de citotoxicidad (alrededor del 50%). Ésta fue disminuyendo conforme decrecía la concentración, de modo que a 10 μ M era del orden de 25%, e inactivo a la concentración más baja ensayada (1 μ M). A esta concentración (1 μ M) aunque durante las 20 primeras horas se observa que la citotoxicidad de **11b** es aproximadamente del 50%, ésta acaba decayendo hasta 20-30%.

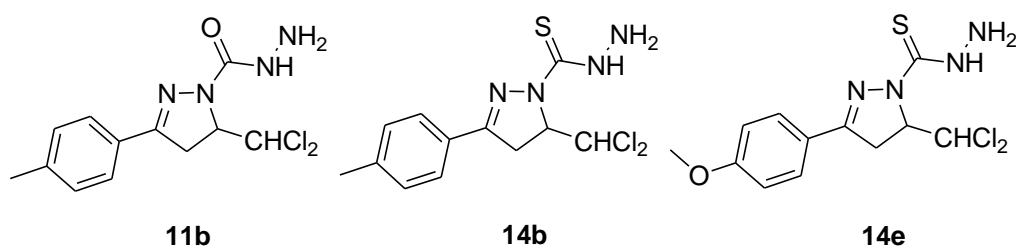


Figura 6.19. Carbohidrazidas y carbotiohidrazidas con actividad antifúngica.

Hidrocloruros de 3-aryl-5-diclorometil-1-(2-aminoetil)-2-pirazolin

A continuación, se representan los valores de citotoxicidad para los compuestos **20** evaluados a distintas concentraciones: 25 μ M, 10 μ M y 1 μ M (Figura 6.20).

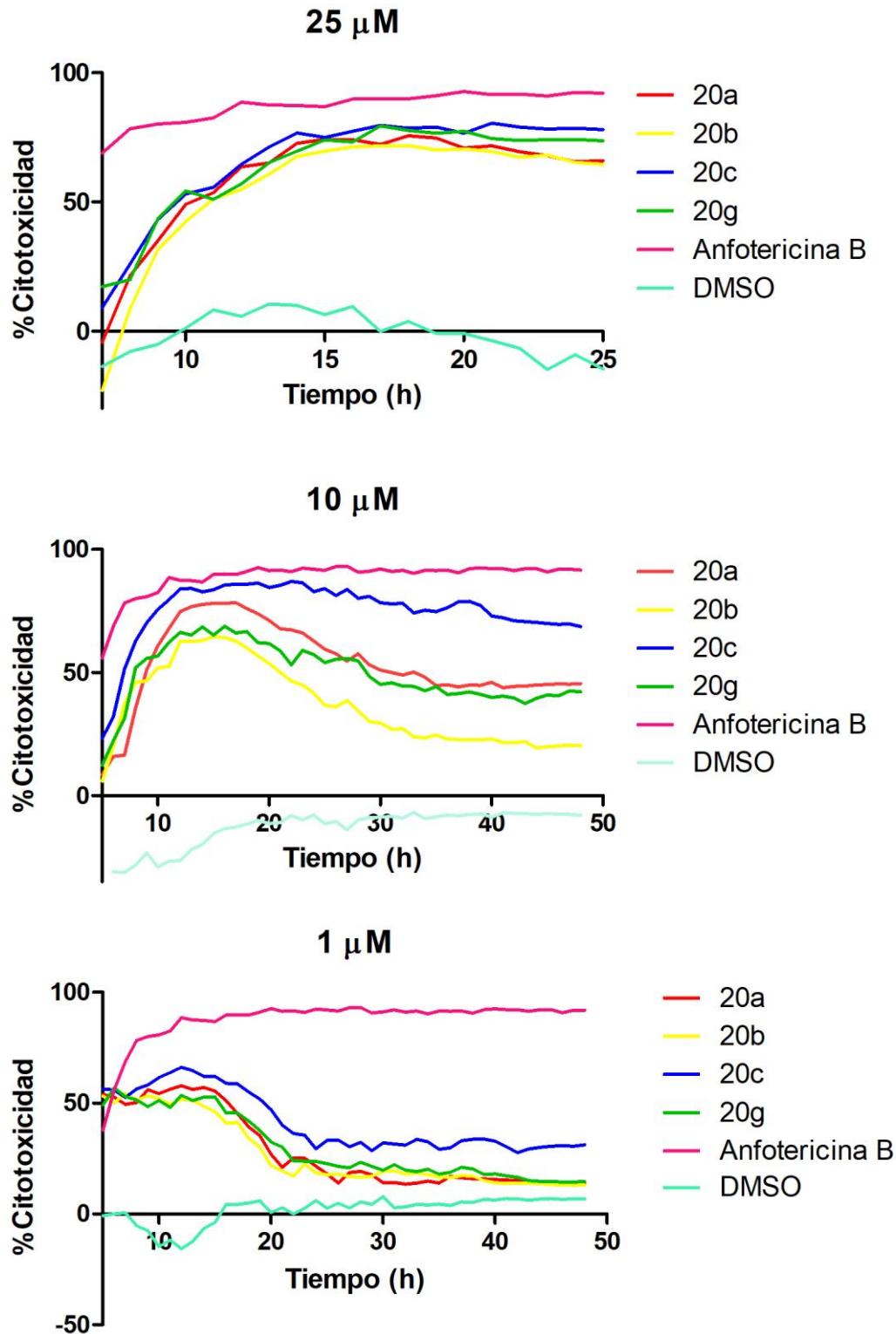


Figura 6.20. Citotoxicidad de carbohidrazidas, carbohidrazonas y sus tioanálogos a distintas concentraciones: a) 25 μM , b) 10 μM y c) 1 μM .

En la siguiente Figura 6.21 se indican las 2-aminoetilpirazolinas que denotaron mejores valores de citotoxicidad.

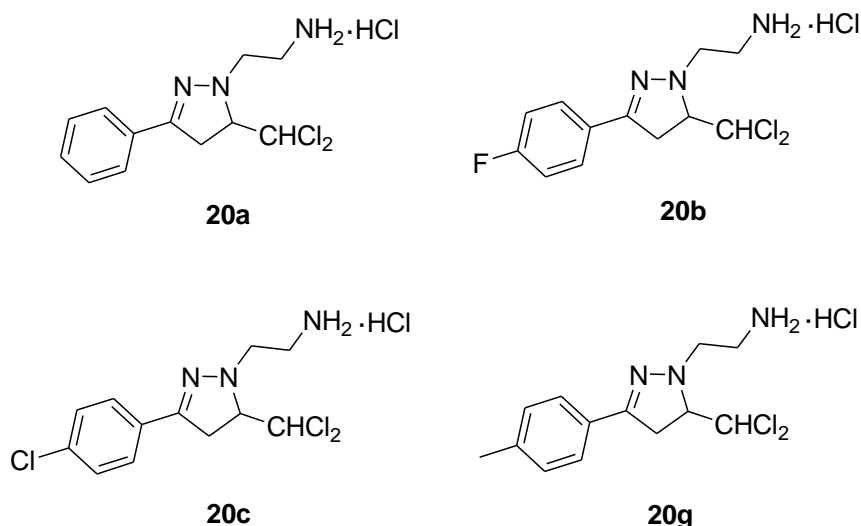


Figura 6.21. Hidrocloruros de 3-aryl-5-diclorometil-1-(2-aminoetil)-2-pirazolinás.

A concentración 25 μM , el compuesto **20c** presenta valores de citotoxicidad cercanos al 90%, cuya actividad se mantiene estable con el tiempo y se asemeja a la del fármaco de referencia (Anfortericina B). A concentración 10 μM , sigue presentando potencial antifúngico con una toxicidad de alrededor del 90%.

Los otros compuestos que han presentado actividad, **20a** y **20g**, denotan valores de citotoxicidad de alrededor del 60% a una concentración de 25 μM . Al disminuir la concentración (10 μM), la citotoxicidad de **20a**, **20b** y **20g** es aproximadamente del 50%.

Ninguno de los compuestos evaluados presentó actividad considerable para concentraciones 1 μM . Su citotoxicidad ronda el 50% durante las 20 primeras horas, pero después decae.

En la siguiente figura (Figura 6.22) se puede observar como el compuesto **20c** es capaz de inhibir la filamentación de *C. albicans*

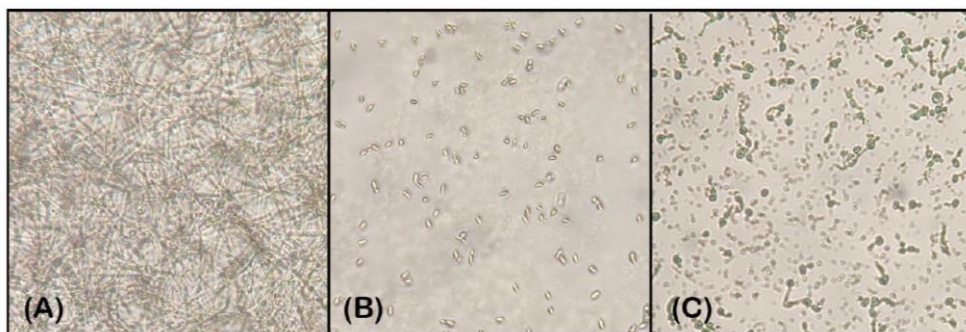


Figura 6.22. (A) control, (B) Anfotericina B a 68 mM, (C) Compuesto 20c a 25 mM

Puede concluirse que los derivados **20**, y particularmente el **20c**, presentan una actividad antifúngica elevada para concentraciones 25 μM y 10 μM , y moderada para 1 μM .

De estos resultados también es destacable que todos los derivados que han presentado actividad en las líneas tumorales de HL60 y K562 no muestran actividad antifúngica. Ello podría ser indicativo de que tales compuestos no afectan a la microbiota natural humana, lo cual es una importante complicación de muchos fármacos antitumorales.

6.3. EXPERIMENTAL.

6.3.1. Líneas celulares.

La actividad antitumoral de los compuestos preparados fue evaluada sobre dos líneas celulares humanas:

- HL60 (ATCC® CCL-240TM): promieloblastos obtenidos de un paciente con leucemia promielocítica aguda.
- K562 (ATCC® CCL-243TM): linfoblastos obtenidos de un paciente con leucemia mielogénica crónica.

Las células se cultivaron en medio de cultivo completo (MCC) compuesto por RPMI-1640 complementado con un 10% de suero fetal bovino (GIBCO), y un 1% de penicilina/estreptomicina (GIBCO Invitrogen).

Las células fueron incubadas a 37 °C con una atmósfera al 5% CO_2 , con pases periódicos en medio de cultivo fresco manteniendo una concentración de 50000 células/mL, lo que favorece una velocidad de crecimiento exponencial.

6.3.2. Evaluación del efecto antitumoral.

Preparación de los compuestos a ensayar.

El procedimiento seguido consiste en la preparación de disoluciones stock en DMSO de cada uno de los compuestos a testar a una concentración de 1mg/mL, para diluirlas posteriormente a diferentes concentraciones, entre 25-0.39 μ M, en el medio de cultivo celular anteriormente mencionado.

Ensayo de viabilidad celular.

Para el experimento se empleó una placa de 96 pocillos con fondo plano, donde se colocó cada compuesto por duplicado (dos pocillos), un control sin tratamiento y un blanco de fondo (solo medio de cultivo), ambos por triplicado. En cada pocillo se colocaron 12500 células contenidas en 50 μ L de MCC y 50 μ L de compuesto, y se incubaron durante 24, 48 o 72 horas a 37 °C en atmósfera al 5% de CO₂.

Transcurrido el tiempo de incubación en presencia del compuesto, se añade MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2.5-difeniltetrazolio) hasta alcanzar una concentración final de 0.2 mg/mL. Las células se incuban con MTT durante 2h a 37 °C en atmósfera con 5% en CO₂.

Posteriormente, a las células tratadas con MTT se les añade una disolución de isopropanol acidificado con HCl 0.04 M y 0.1% de detergente NP-40 para lisarlas y liberar al medio el formazán metabolizado en su interior.

Los resultados se obtuvieron mediante la lectura espectrofotométrica a 550 nm en el lector de microplacas JUPITER de ASYS o ELx800 de BioTek

La citotoxicidad de cada compuesto se calculó en referencia con la lectura del blanco y del control.

6.3.3. Evaluación del efecto antiinflamatorio.

Cultivo y diferenciación celular.

Se cultiva la línea HL60 y se diferencia a células tipo macrófagos mediante tratamiento con PMA (*Phorbol Myristate Acetate*). Para ello, se utilizó una placa de 96 pocillos con fondo plano, en donde se sembraron 200.000 células en 100 μ L de MCC por pocillo. Posteriormente se les añadió PMA hasta una concentración de 0,1 μ g/mL. Las células fueron incubadas durante 24 horas a 37 °C con una atmósfera al 5% de CO₂

y finalmente se reacondicionaron cambiando el medio antiguo por 100 μL de medio de cultivo MCC fresco y se volvieron a incubar en las mismas condiciones durante otras 24 horas.

Después de la diferenciación, se utilizan como controles el DMSO, medio de cultivo solo y el blanco con medio de cultivo sin células. Posteriormente, se añaden los diferentes compuestos a cada pocillo, y se pre-incuban durante 30 min a 37 °C.

Ensayo de propiedades antiinflamatorias.

Se retira el medio de cultivo de las células previamente diferenciadas y se les añade 200 μL de los compuestos a evaluar a las concentraciones deseadas (0.1 μM , 1 μM , 10 μM , y 50 μM), y se incuban junto a los controles durante 30 minutos a 37 °C en atmósfera al 5% de CO_2 .

Para inducir la producción de citoquinas en los macrófagos se adicionan 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de lipopolisacarido bacteriano (LPS) y se incuban durante 24h a 37 °C con una atmósfera al 5% de CO_2 .

El potencial antiinflamatorio sobre TNF- α , IL-6 y IL-1 β , se mide con la técnica ELISA la inhibición de la producción de estas citoquinas tomando como referencia el control (las células solo con el medio de cultivo y LPS).

El procedimiento seguido viene descrito por el fabricante para los tres kits empleados: TNF alpha Human Uncoated ELISA Kit (Invitrogen #88-7346-88), IL-6 Human Uncoated ELISA Kit (Invitrogen #88-7066-88) e IL-1 beta Human Uncoated ELISA Kit (Invitrogen #88-7261-88).

6.3.4. Evaluación del efecto antifúngico.

Para este ensayo se ha utilizado un microorganismo oportunista, el hongo diploide *Candida albicans* cepa SC5314.

Medida de la actividad antifúngica.

La actividad antifúngica de los compuestos se evaluó comparando la velocidad de crecimiento del hongo en su etapa exponencial. El hongo se cultiva previamente en agar sólido *Yeast extract Peptona Dextrosa* (YPD) a 37 °C, durante 8h. Cuando el cultivo ha crecido lo suficiente, se extrae una muestra con un hisopo y se resuspende en 1 mL de RPMI sin rojo fenol dentro de un eppendorf. A continuación se cuenta el

número de levaduras para determinar su concentración, y en caso necesario se hace una dilución que permita obtener 2×10^6 células/mL.

Posteriormente, se prepara una placa de 96 pocillos (fondo plano) en la que se incluye un control con el antifúngico Anfotericina B ($68 \mu\text{M}$) con cada dilución por duplicado, un control sin tratar, un control con DMSO y el blanco (solo medio de cultivo), estos dos últimos por triplicado.

En cada pocillo se colocaron 100000 células/mL contenidas en $100 \mu\text{L}$ de medio RMPI sin rojo fenol y $100 \mu\text{L}$ de cada uno de los compuestos (25 , 10 y $1 \mu\text{M}$) a medir.

Finalmente, se registró la absorbancia a 530 nm cada hora durante 48 h a 37°C en el equipo CLARIOstar®

6.3.5. Estudio del tipo de muerte celular

Se sembraron 2.5 millones de células contenidas en $50 \mu\text{L}$ de MCC y el volumen necesario de cada compuesto a evaluar para alcanzar la concentración de IC_{50} previamente determinada, y se incubaron durante 48 horas a 37°C en atmósfera al 5% de CO_2 .

Transcurridas las 48 h, se sigue el procedimiento descrito por el fabricante *Invitrogen Annexin V Staining Protocols* (Referencia)

6.3.6. Estabilidad por UV-visible

Se preparó una disolución stock de 1 mg/mL de cada compuesto en DMSO y a partir de ella se prepararon dos disoluciones de concentración $5 \times 10^{-5} \text{ M}$, la primera con DMSO al 100% y la segunda con una mezcla de $\text{H}_2\text{O}/\text{DMSO}$ al 50%. Para determinar la estabilidad en DMSO, las disoluciones se mantuvieron en un frigorífico durante 5 días antes de tomar la medida siguiente.

En el caso de la estabilidad en $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$, los compuestos se almacenaron en una estufa a 37°C en atmósfera con un 5% de CO_2 , tomándose las medidas a tiempo 0, 24, 48 y 72 h.

Todas las gráficas representadas en el apartado anterior se encuentran normalizadas.

6.4. BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Chen, J.; Odenike, O.; Rowley, J. D. *Nat.Rev. Cancer*. **2010**, *10*.
- (2) <https://n9.cl/pgx0w>.
- (3) <https://n9.cl/cs77q6>.
- (4) <https://n9.cl/gcc5b>.
- (5) Roloff, G. W.; Lai, C.; Hourigan, C. S.; Dillon, L. W. *J. Clin. Med.* **2017**, *6*, 87/1.
- (6) Kucukyurt, S.; Eskazan, A. E. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2019**, *85*, 2689.
- (7) Fraczkowska, K.; Bacia, M.; Przybylo, M.; Drabik, D.; Kaczorowska, A.; Podbielska, H.; Rybka, J.; Stefanko, E.; Wrobel, T.; Drobczynski, S.; Masajada, J.; Kopaczynska, M. *Biomed Pharmacother* **2018**, *97*, 1195.
- (8) Noel, B. M.; Ouellette, S. B.; Marholz, L.; Dickey, D.; Navis, C.; Yang, T.-Y.; Nguyen, V.; Parker, S. J.; Bernlohr, D.; Sachs, Z.; Parker, L. L. *J. Proteome Res.* **2019**, *18*, 1842.
- (9) Alves, R.; Goncalves, A. C.; Jorge, J.; Sarmiento-Ribeiro, A. B.; Nascimento, C. J. M.; Alves, J.; Alves, d. S. A.; Freitas-Tavares, P.; Almeida, A. M. *Med Oncol* **2019**, *36*, 30.
- (10) Zhang, H.; Han, D.; Lv, T.; Liu, K.; Yang, Y.; Xu, X.; Chen, Y. *Drug Des., Dev. Ther.* **2019**, *13*, 2153.
- (11) Nakagawa, I.; Kamimura, D.; Atsumi, T.; Arima, Y.; Murakami, M. *Crit Rev Immunol* **2015**, *35*, 365.
- (12) Biasucci, L. M.; Liuzzo, G.; Colizzi, C.; Maseri, A. *Expert. Opin. Inv. Drug.* **1998**, *7*, 1667.
- (13) Idriss, H. T.; Naismith, J. H. *MRT* **2000**, *50*, 184.
- (14) Choy, A. L.; Prasad, J. V. N. V.; Boyer, F. E.; Huband, M. D.; Dermeyer, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4699.
- (15) Dadar, M.; Tiwari, R.; Karthik, K.; Chakraborty, S.; Shahali, Y.; Dhama, K. *Microb. Pathog.* **2018**, *117*, 128.
- (16) Lekshmi, L.; Anithalekshmi, M. R.; Abraham, L.; Nair, M. M.; Aniyani, N.; Nair, N. M.; Varghese, R.; Abraham, S. *Int. J. Res. Pharm. Nano Sci.* **2015**, *4*, 409.
- (17) Henzl, M. R. *Am. J. Drug Delivery* **2005**, *3*, 227.
- (18) Sanguinetti, M.; Posteraro, B.; Lass-Flort, C. *Mycoses* **2015**, *58*, 2.

- (19) Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55.
- (20) Stockert, J. C.; Horobinc, R. W.; Colombo, L. L.; Blázquez-Castroe, A. *Acta Histochem.* **2018**, *120*, 159.
- (21) Repetto, G.; Peso, A.; Zurita, J. L. *Nat. Protoc.* **2008**, *7*, 1125.
- (22) Orellana, E. A.; Kasinski, A. L. *Bio Protocol* **2016**, *21*, 1.
- (23) Berridge, M. V.; Herst, P. M.; Tan, A. S. *Biotechnol. Annu. Rev.* **2005**, *11*, 127.
- (24) Lee, C. W.; Sokoloski, J. A.; Sartorelli, A. C.; Handschumacher, R. E. *Biochem. J.* **1991**, *274*, 85.
- (25) Meng, F.; Lowell, C. A. *J. Exp. Med.* **1997**, *185*, 1661.
- (26) Engvall, E.; Perlmann, P. *Immunochemistry* **1971**, *8*, 871.
- (27) Savini, L.; Chiasserini, L.; Travagli, V.; Pellerano, C.; Novellino, E.; Cosentino, S.; Pisano, M. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 113.

7. SYNTHESIS AND ANTILEUKEMIA ACTIVITY OF N-SUBSTITUTED 9,10-DIHYDRO-9,10-[3,4]EPIPYRROLO ANTHRACENE-12,14-DIONE DERIVATIVES

7.1. INTRODUCTION.

7.1.1. A brief introduction to cancer.

Cancer is a group of diseases characterized by the uncontrolled growth and spread of abnormal cells. Cancer cells develop from a single population of normal body cells by means of genetic cellular mutation.¹

Although the causes of cancer are not completely understood, numerous factors are known to increase the occurrence of the disease, including many that are modifiable (e.g., tobacco use and excess body weight) and others that are not (e.g., inherited genetic mutations).²

According to WHO (World Health Organisation), cancer is the second leading cause of death globally and was responsible for an estimated 9.6 million deaths in 2018. At the global level, about 1 out of 6 deaths are due to cancer.³

Worldwide, results in 2015 show that the five most common cancers were those of colon-rectum, prostate, lung, breast and urinary bladder. By gender, in men, most common cancer were those of prostate (22,4%), colon-rectum (16.6%), lung (15.1%) and urinary bladder (11.7%). In women, the breast (28.06%), colon-rectum (16.9%), corpus uteri (6.2%) and lung (6.0%).⁴ Predictions show that more than 1.8 million new cancer cases are expected to be diagnosed in 2020.

A new comprehensive plan has been developed by WHO in order to reduce at least 25% of premature mortality of cancer and other non-communicable diseases (NCDs)⁵. This policy includes:

- **Monitoring and surveillance:** establishing an appropriate national system of surveillance that includes 25 indicators of comprehensive global monitoring framework.
- **Primary prevention:** interventions in early life often offer the best chance for primary prevention such as proper infant feeding practice.
- **Secondary prevention:** also known as early detection, allows symptomatic individuals access to timely diagnoses. Such measures could prevent more than 30% of potential new cancer cases.
- **Diagnosis, treatment and palliation:** patient survivability and life quality can be vastly improved by an efficient clinical assessment and treatment.

Treatment of cancer.

The three traditional treatment modalities of cancer are surgery, radiotherapy and systemic chemotherapy.

First, the three main functions of surgery are prophylaxis, diagnosis and treatment of neoplastic diseases. Thanks to prophylaxis surgery, the precancerous tissue can be removed before it could become a malignant one. The diagnostic surgery is used to take a biopsy sample in order to facilitate histological examination and definitive diagnosis of cancer type. Finally, treatment of cancer involves the excision of all or at least the vast majority of tumour tissue.

Radiotherapy consists in the exposition of malignant cells in cancerous tissue to high energy waves which induce DNA damage, preventing cells from replicating.

Only less than a quarter of these patients will be cured solely by surgery or local radiation while the majority of them need systemic chemotherapy in some steps of their illness. Cancer chemotherapy causes a lethal cytotoxic event or apoptosis in the cancer cells that can reduce the progression of the tumour.⁶

The main goal of chemotherapy is to eradicate every neoplasm cell in order to achieve the total cure. However, if this is not possible, the objective turns into controlling the disease and into maintaining the life quality.

7.1.2. Leukemia.

Leukemia is a broad term for a specific class of haematological malignancy which begins in the bone marrow or other blood forming tissues as genetically aberrant white blood cells. The two main epigenetic outcomes of leukemia are related to DNA methylation and atypical histone modifications patterns.⁷

There are several types and subtypes of leukemia, which can be either acute or chronic. The former occurs when there is a rapid and uncontrollable expansion of deviant white blood cells and, due to that, significant metabolic changes such as oxygen deprivation, healthy cell crowding, poor immune response or haemostasis result. Although it is curable, a prompt effective treatment is essential. The latter, however, is more insidious in nature as it consists of the gradual accumulation of abnormal white blood cells over a prolonged period of time through dysregulation of the normal cell

cycle death mechanisms such as apoptosis. These kinds of leukemia remain incurable and they are prone to relapse after remission is reduced.^{8,9}

Based on this classification, four main classes of leukemia exist.¹⁰ These are:

- **Acute Myeloid Leukemia (AML):** This is a relatively rare cancer type that occurs mainly in elderly individuals aged > 60 years. Incidence is higher in males than females.

- **Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL):** This is the most common childhood cancer, representing up to 80% of cancer incidence in children.

- **Chronic Myeloid Leukemia (CML):** this is a relatively rare malignancy. It can manifest across any age, however, it is most prevalent from mid-old age (approx. 40-60 years or greater), with a slight increase in individuals that were subjected to radiation exposure.

- **Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL):** This is a slow growing cancer that involves the clonal expansion of mature lymphocytes (blast cells).

Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL).

CLL is the most common leukemia within global adult population in developed countries.^{11,12} The incidence of this disease increases by age with more than 70% of patients being older than 65 years at diagnosis. Despite being 72 years the median age at diagnosis, in the last decades, CLL is more often diagnosed in younger patients. Regarding gender, men are more frequently affected by CLL than women in a ratio of 2:1.¹³

CLL can be defined as a clonal disease of unknown ethology characterised by the progressive accumulation of functionally incompetent B-lymphocytes in peripheral blood, lymph nodes, spleen and bone marrow (Figure 1). The pathogenesis occurs when the malignant cells establish a favourable tumour microenvironment in the lymph node compartment. This tumour communicates with cellular machinery such as stromal cells and B-cell receptors which are considered the core drivers of CLL survival or proliferation.¹⁴

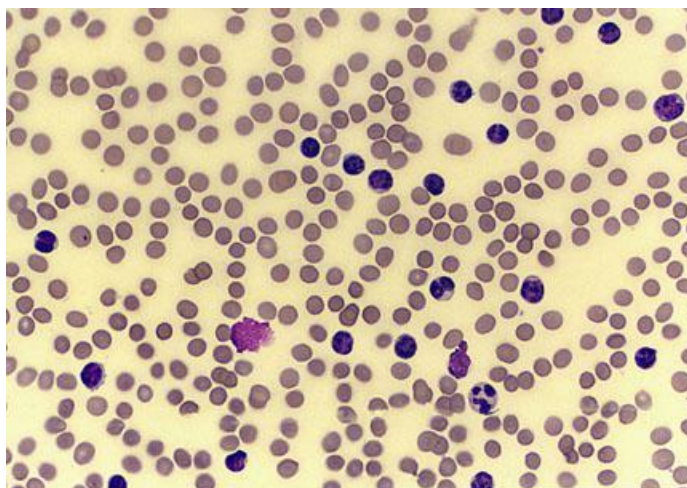


Figure 1. *Microscope image of characteristic CLL cell phenotype (dark purple) and smudge cells (pink irregular shape) among normal red blood cells.*

The diagnosis of CLL requires the presence of a clonal B lymphocytosis of $> 5 \times 10^9$ /litre sustained over 3 months. When symptoms are present, they arise as a consequence of immune dysfunction and tissue infiltration.¹²

Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia.

Chemotherapy with alkylating agents in combination with corticosteroids (such as prednisone) has been the traditional choice for patients with progressive CLL. Examples of alkylating drugs are: chlorambucil, cyclophosphamide and bendamustine, (Figure 2). The overall response rate (ORR) of the first one at 15 mg/day was found to be 89%. With a similar mechanism of action, cyclophosphamide is occasionally used as a substitute for patients who have poor tolerance to chlorambucil.¹⁴

From the introduction of purine nucleoside analogues (PNAs) such as Fludarabine and Cladribine, different alkylating agents may no longer be considered as the first-line treatment for healthy young patients. All of them are cytotoxic agents with similar chemical structures to adenosine and deoxyadenosine. Their mechanism of action is based on the interference with DNA polymerase. Studies have reported that PNAs are more active than alkylating agents in previously untreated CLL patients in terms of response and time progression, although their influence on survival is still uncertain. Fludarabine is one of the most employed drugs and it is used alone or in combination with other chemotherapeutic agents such as cyclophosphamide.

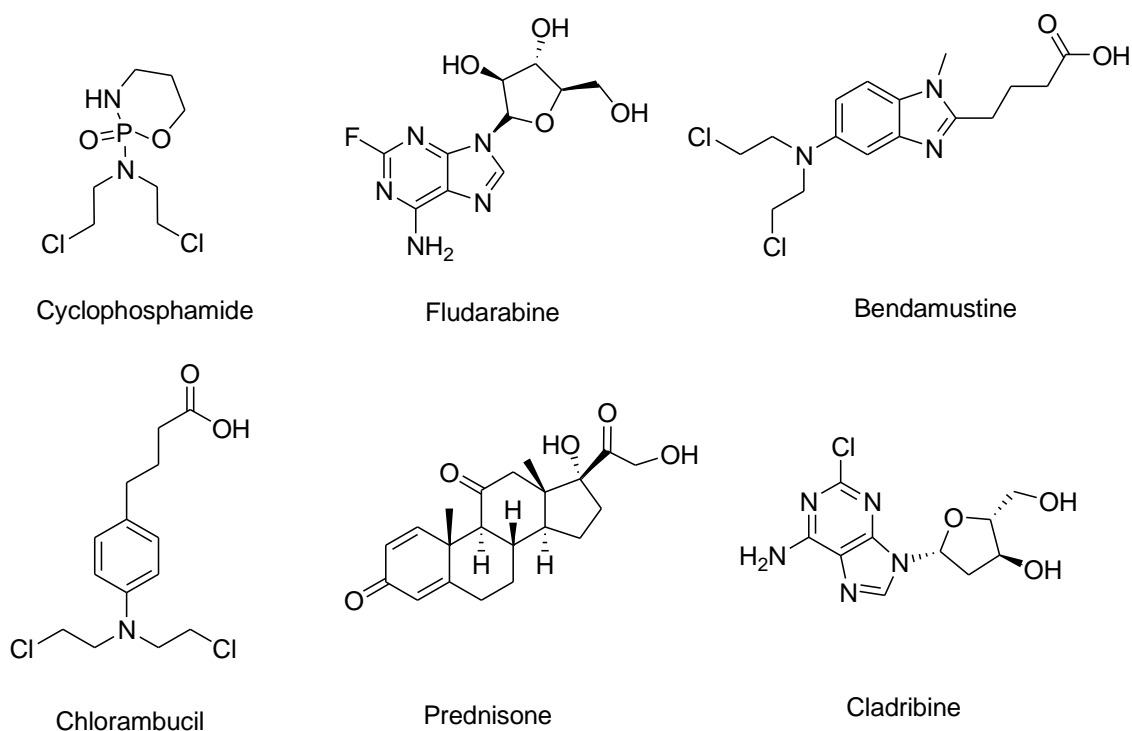


Figure 2. Structure of commonly used chemotherapeutic drugs for CLL treatment.

Ibrutinib, Venetoclax and Idelalisib are small molecule drugs recently introduced for the treatment of CLL. Additionally, monoclonal antibodies are also used as treatment therapies for CLL due to their successful use in other haematological malignancies. Rituximab and Alemtuzumab are the two main antibodies currently used in the clinical treatment of CLL.¹⁴

7.1.3. Anthracene based compounds.

Anthracene is a solid polycyclic aromatic hydrocarbon consisting of three fused benzene rings.¹⁵ The versatile chemistry of anthracene nucleus provides a convenient route to prepare a number of closely related derivatives.¹⁶

Anthracene derivatives have been investigated for the treatment or prophylaxis of diseases, in particular for the treatment of cancer.¹⁷

It was reported that anthracene, as the characteristic pharmacophore of anthracyclines, is crucial for their antitumor activity, including Roxithomycin and Adriamycin, which are commonly used in clinic^{18,19}. For example, Adriamycin (Figure 3) has a crucial inhibitory effect on solid cancer and blood malignant tumors.

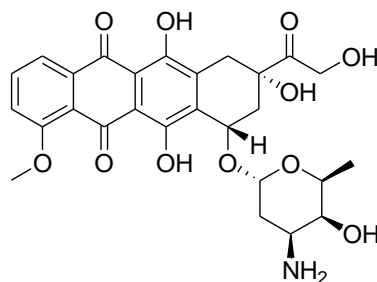


Figure 3. Adriamycin.

Some anthracene derivatives were investigated for its antiproliferative effects *in vitro* against different B cell malignant diseases, specifically in the treatment of Burkitt's lymphoma. Some modifications to the bridge of the 9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene (Figure 4) are structurally related to the antidepressant drug maprotiline. These modifications have reduced cell viability to a greater extent than maprotiline (Figure 5) in such cell lines.²⁰

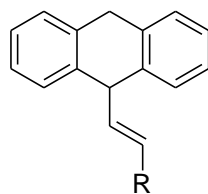


Figure 4. 9,10-Dihydro-9,10-ethanoanthracene derivatives and Maprotiline.

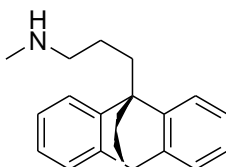


Figure 5. Maprotiline.

Anthracyclines such as Daunorubicin are used in anticancer chemotherapy (Figure 6); they can inhibit DNA and RNA synthesis by intercalating themselves between base pairs of DNA/RNA strand, preventing the replication of cancer cells.²¹ Inhibition of topoisomerase II is also an important mechanism of action for these compounds.

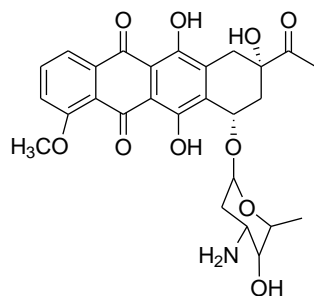


Figure 6. Anthracycline used in anticancer chemotherapy.

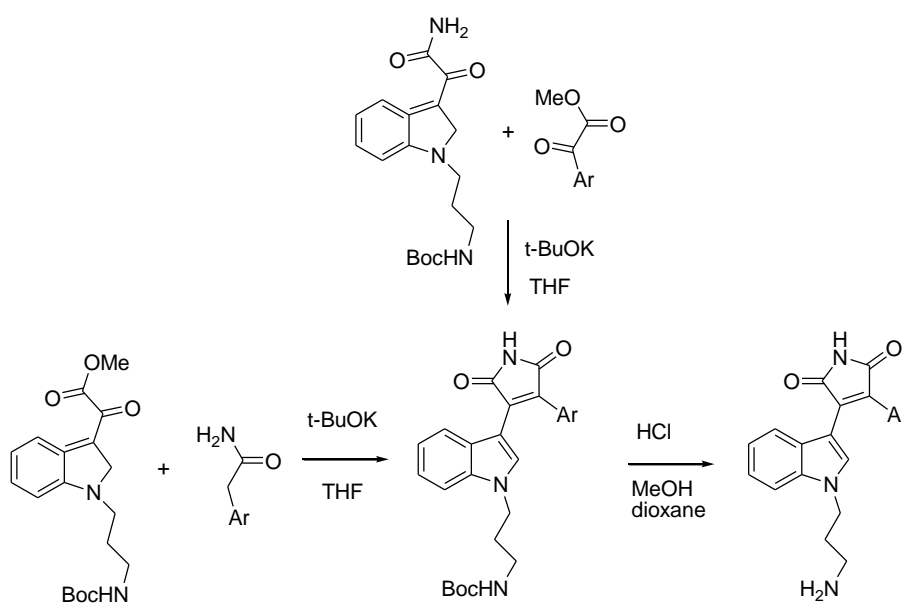
7.1.4. Maleimides based compounds.

Maleimides are playing a vital role as medicinal agents with a large range of biological activities²² such as antibacterial, analgesic, antistress agents, antiangiogenic, or DNA binding and apoptotic inducing activity among others. These derivatives can also be used as immunoconjugates for cancer therapy, solid supported enzymes for synthetic applications, or haptens for production antibodies.

Methods for the synthesis of maleimides.

Cyclization of 2-substituted acetamides and α -keto acids.

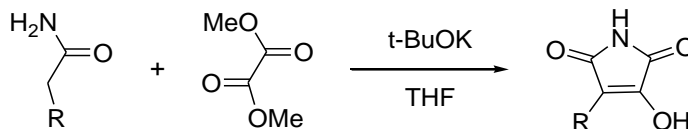
This method was discovered by Margaret Faul in 1998 and it involves the reaction between an α -keto acids and acetamides. For example, acetamide and ester derivatives (Scheme 1) were converted into a series of 3-aryl-4-(indol-yl)maleimide derivatives, which have been characterised as protein kinase C inhibitors.^{23,24}



Scheme 1. Synthesis of maleimides derivatives by M. Faul method.

Cyclization of 2-substituted acetamides and dimethyl oxalate.

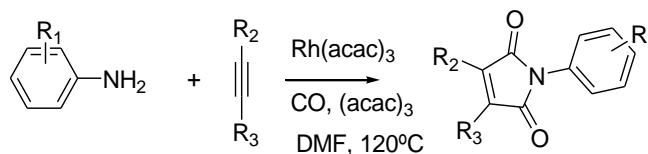
This kind of cyclization is a modification of the method described above. It consists in the reaction of acetamide derivatives with dimethyl oxalate (Scheme 2).²⁵



Scheme 2. *Synthesis of maleimides from acetamide derivatives and dimethyl oxalate.*

Synthesis from disubstituted alkynes.

Some alkynes can undergo a carbonylation reaction in the presence of aromatic amines, which can lead directly to disubstituted maleimides (Scheme 3).²⁶



Scheme 3. *Synthesis of disubstituted maleimides.*

Biological properties.

Some bis(indol-3-yl)maleimide derivatives (Figure 7) have been reported as compounds with antitumor therapy having protein kinases (PK) as its targets. PK have an important role as regulators for the majority of cellular processes: proliferation, intracellular metabolism and DNA repair, among others.²⁷

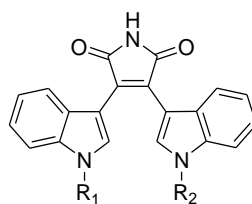


Figure 7. *Bismaleimides used in antitumor therapy.*

Another research describes that bioconjugation of some porphyrins with a maleimide moiety (Figure 8) is an excellent approach for a wide range of applications, such as antibody-drug conjugates or design of targeted delivery systems.²⁸

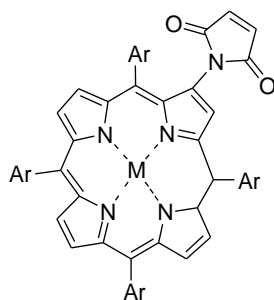


Figure 8. Porphyrins with maleimide moiety.

Compounds with the general formula, described in Figure 9, have been reported as potential agents for the treatment of cancer, in particular as inhibitors of S100P/RAGE²⁹ interaction in pancreatic cancer. All these compounds have a fused ring system based on nitroanthracene or anthracene.

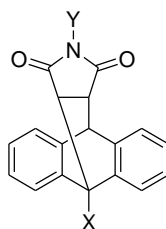
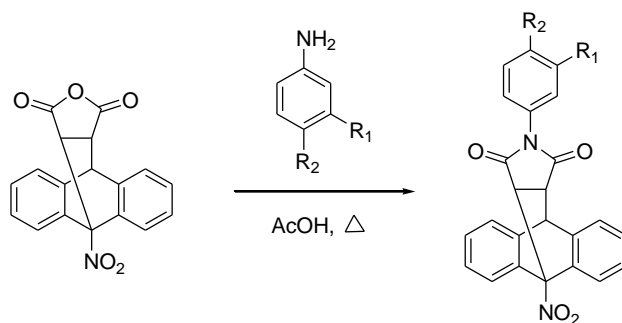


Figure 9. Anthracene derivatives.

Y could be either a substituted or non-substituted benzene ring or, alternatively, a heteroaromatic one.

A general procedure is reported for the synthesis of *N*-substituted 9-nitro-12,14-dioxo-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracen-13-yl derivatives that consists in the reaction of the compound containing the anhydride ring with different amines in glacial acetic acid and refluxing this reaction during 2-3 h at 120 °C.¹⁷ (Scheme 4)



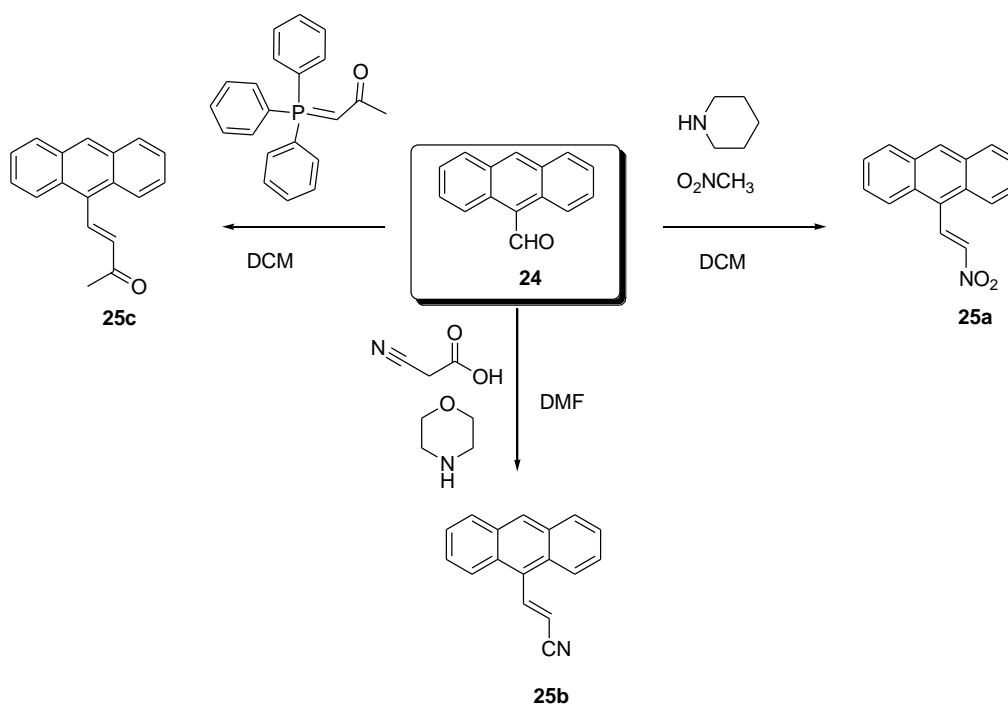
Scheme 4. Synthesis of *N*-substituted 9-nitro-12,14-dioxo-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracen-13-yl.

7.2. RESULTS AND DISCUSSION.

Based on the structures of maleimide and anthracene and their biological properties described above, we have designed a new method to prepare a family of *N*-substituted ethanoanthracene derivatives which contain a bismaleimide core in order to evaluate their activity against leukemia cell lines.

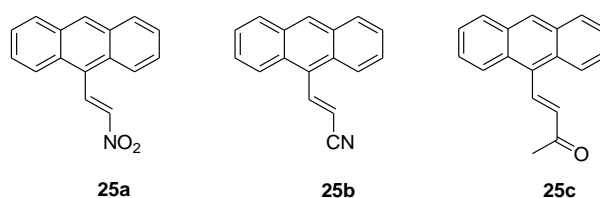
7.2.1. Synthesis.

In our researching group the synthesis of the anthracene derivatives **25a-c**, which were used as precursors of the *N*-substituted pyrrolo-anthracenes, has been previously described. (Scheme 5)



Scheme 5. Synthesis of anthracene derivatives **25a**, **25b**, **25c**.

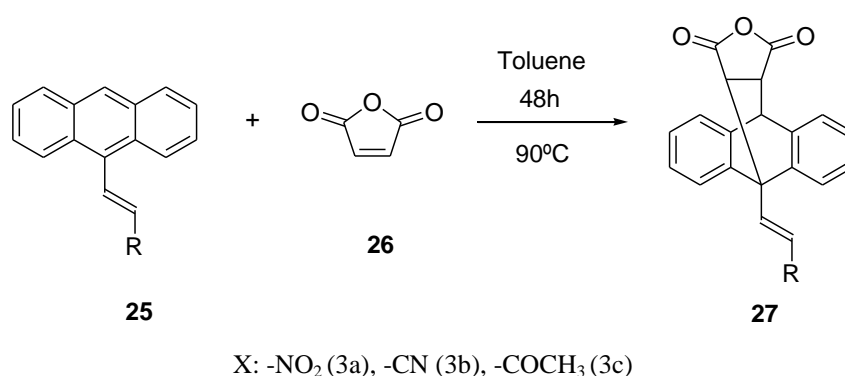
Compounds prepared with their yields are shown in the next Figure 10.



Compound	X	Yield (%)
25a	-NO ₂	70
25b	-CN	40
25c	-COCH ₃	60

Figure 10. Anthracene derivatives **25a**, **25b**, **25c** and their yields.

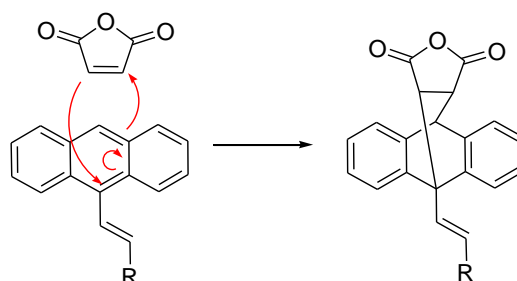
The reaction of these compounds with maleic anhydride **26** in a Diels-Alder reaction give the corresponding adducts, with a good yield (95%) and without by-products. In this project we have developed the synthesis of the derivative **27c** following the reaction previously described for the compounds **27a** and **27b**. The reactions were carried out using toluene as solvent and they last 48 h at 90 °C (Scheme 6).



Compound	R	Yield (%)
27a	-NO ₂	97
27b	-CN	95
27c	-COCH ₃	91

Scheme 6. Synthesis of (E)-9-R-9,10-dihydro-9,10-[3,4]furanoanthracene-12,14-dione.

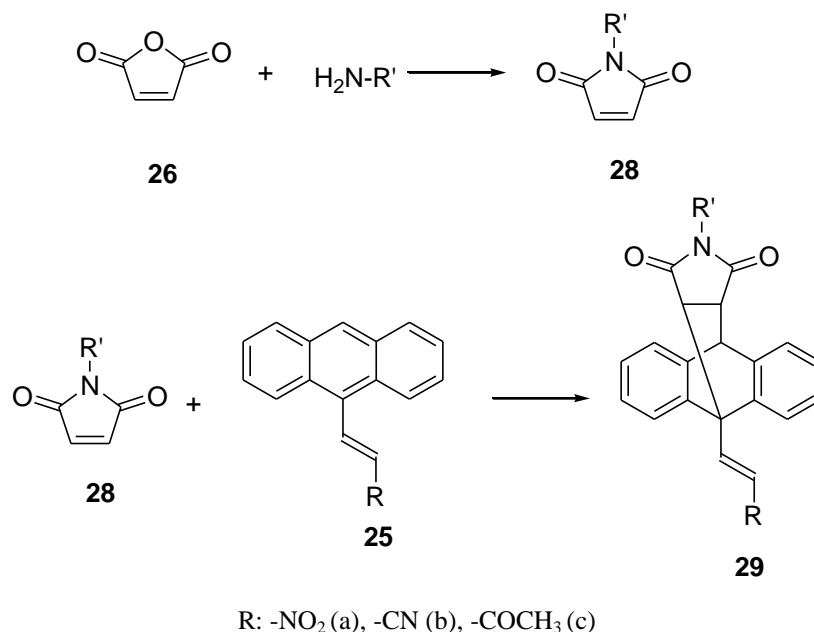
The concerted mechanism of the Diels-Alder reaction is shown in the next Scheme 7. The anthracene derivatives act as dienes that are attacked by a dienophile, the maleic anhydride (**26**)



Scheme 7. Mechanism of Diels-Alder reaction.

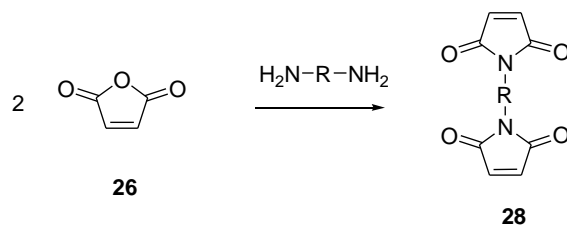
To prepare a new series of *N*-substituted pyrrolo-anthracenes, the current method requires the previous preparation of the *N*-substituted maleimide **28** and then, its

reaction with the ethanoanthracene derivative in a Diels-Alder process (method b) (Scheme 8).



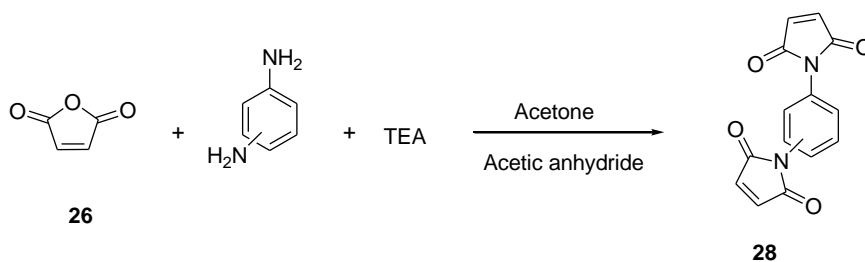
Scheme 8. *Synthesis of (E)-9-R-13-(aryl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14-diones.*

By using two equivalents of the maleic anhydride with different diamines, we could obtain the dimers **28** (Scheme 9)



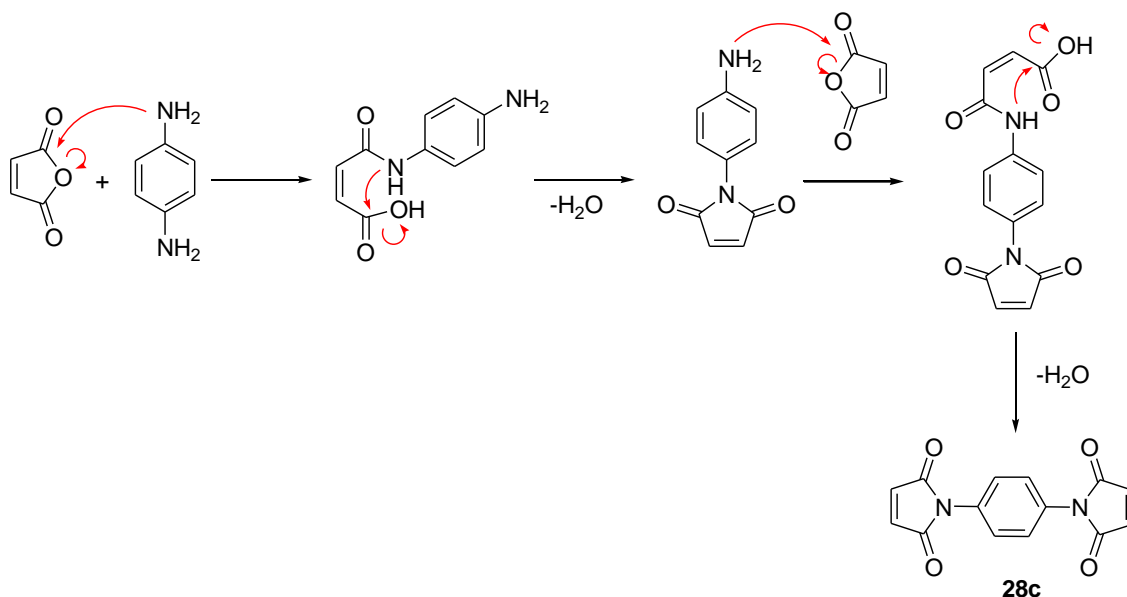
Scheme 9. *Synthesis of N-alkyl disubstituted maleimides.*

When using aromatic R groups, *N*-aryl maleimides³⁰ **28** were prepared with the reaction between the corresponding phenylene diamine and maleic anhydride using acetone and acetic anhydride as solvent under reflux. This reaction is catalysed by triethylamine. (Scheme 10).



Scheme 10. *Synthesis of o-, m- and p-phenylenmaleimides.*

The mechanism of this reaction is illustrated in the following Scheme 11 for synthesis of compound **28c**



Scheme 11. Mechanism of reaction of maleic anhydride and *p*-phenylenediamine.

In the next Figure 11 all the *N*-substituted maleimides **28a-d** prepared in this project are represented.

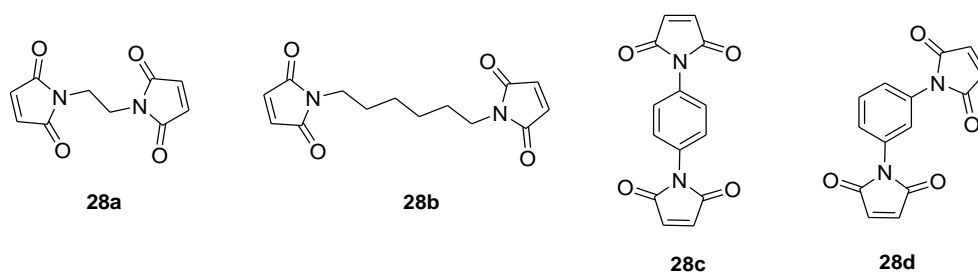
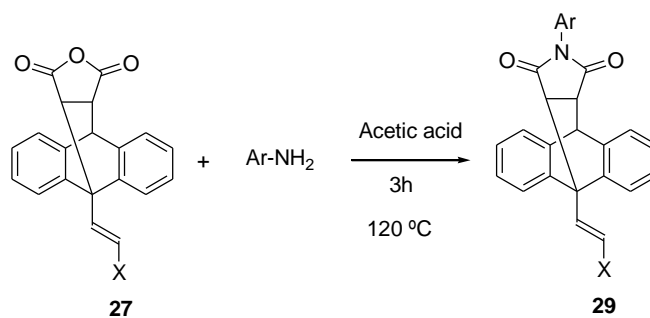


Figure 11. *N*-Substituted maleimides **28a-d** prepared.

We have also designed a new method that avoids the previous preparation of the *N*-substituted maleimides (Method c). This method (Scheme 12) allows us to simplify the reaction and also to afford better yields. The procedure was optimized in order to obtain the aromatic derivatives; however, this new method could not be used to prepare the aliphatic diamines; instead, the method previously described was used (Method b).



X: -NO₂ (a), -CN (b), -COCH₃ (c)

Scheme 12. Method c

The novel compounds that were prepared with this method (Method c) are represented in the next Figure 12.

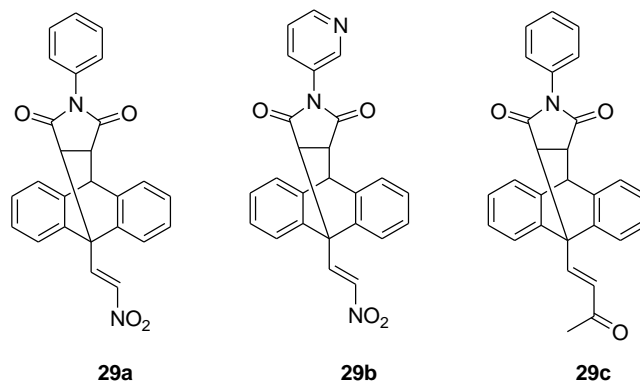


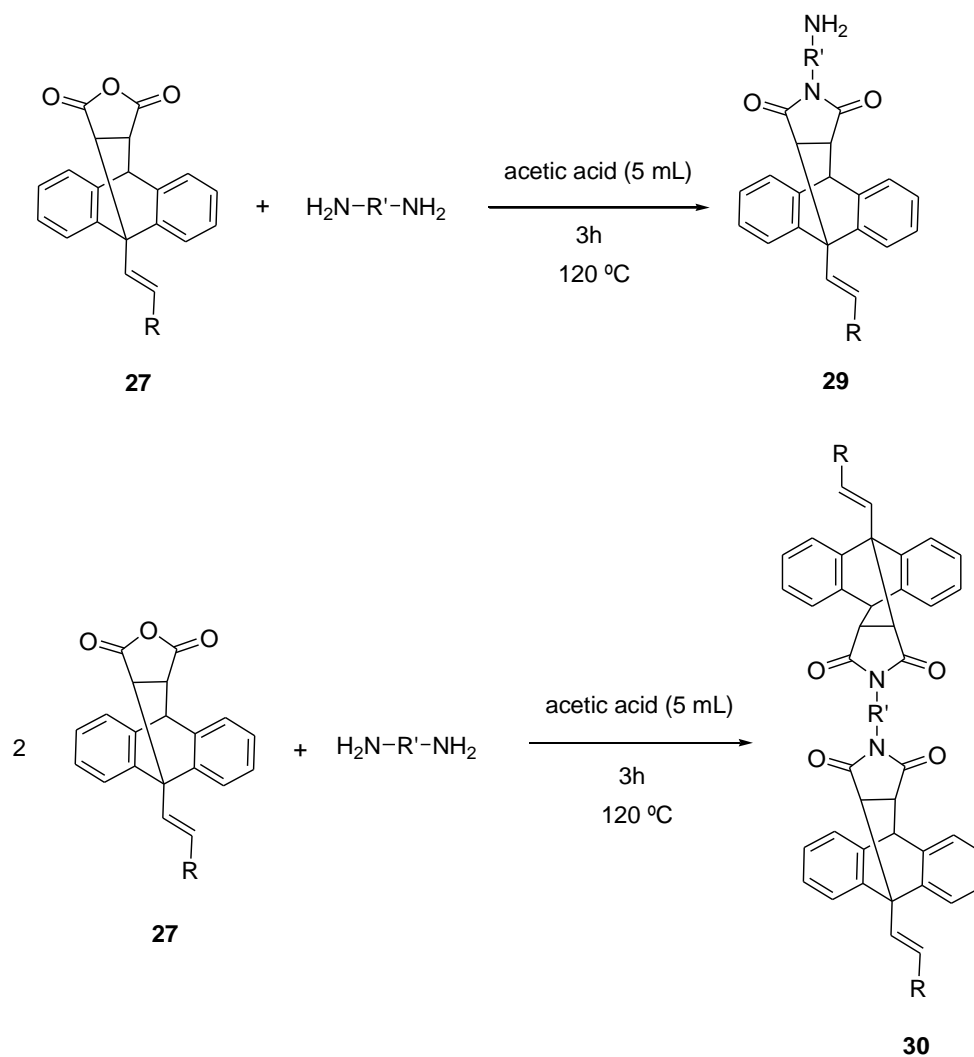
Figure 12. Compounds 29 prepared.

Reaction with the three structural isomers of the aminopyridine was attempted, although only the one with the 3-aminopyridine gave us the final compound we were looking for. When we tried the reaction with the other isomers e.g. 2-aminopyridine and 4-aminopyridine, there was no reaction under the same conditions even adding HCl to the reaction mixture. This could be explained due to the higher basicity of the 3-aminopyridine against the others, so it will be more nucleophilic. pK_b values of these compounds are shown in the next Table 1.

Aminopyridine	pK _b
2-aminopyridine	7.18
3-aminopyridine	7.96
4-aminopyridine	4.89

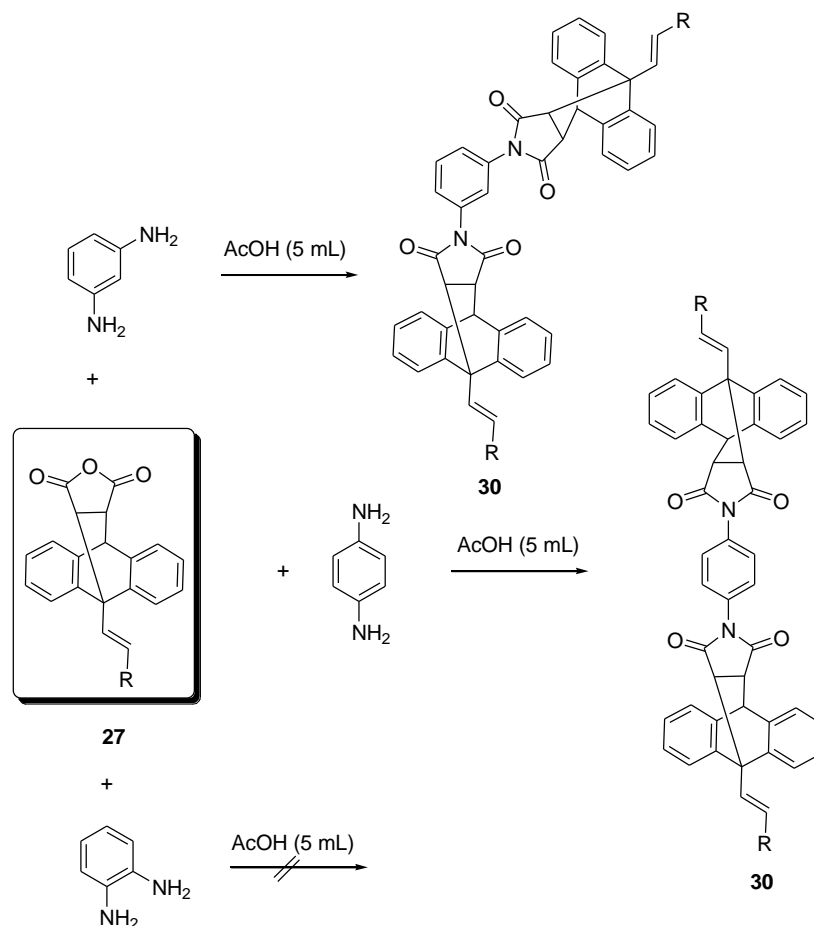
Table 1. pK_b of the aminopyridines isomers.

The reaction of two equivalents of compounds **27** with different diamines (ethylenediamine, hexylenediamine, *p*-phenylenediamine, *m*-phenylenediamine and 4-(4-aminophenoxy)benzenamine) has given the corresponding dimers **30**, which are suspected to have potential activity against leukemia cell lines (Scheme 13), based on a previous observation of a related compound.³¹ In any reaction, under the conditions to obtain the dimer, the corresponding monomer **29** was isolated.



Scheme 13. Synthesis of dimers **30**.

It is also interesting to highlight that reactions with substituted aryl groups were successful when the amino groups were placed in *para*- and in *meta*- position. However, when we tried to prepare the *ortho*- derivative using *o*-phenylene diamine, any method described above worked. This could be due to the steric hindrance in this position (Scheme 14)



Scheme 14. Synthesis of **30** derivatives in *-para* and *-meta* position.

Following that reaction, we have use different diamines as linking groups (Figure 13) in order to prepare the desired dimer products.

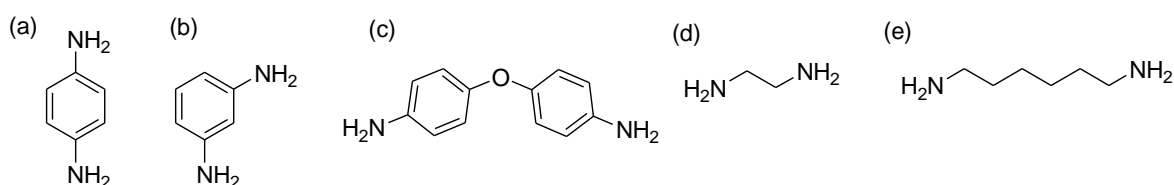


Figure 13. Diamines used to prepare the dimers. (a) *p*-phenyldiamine, (b) *m*-phenyldiamine, (c) 4-(4-aminophenoxy)benzenamine, (d) ethyldiamine, (e) hexyldiamine.

The substituents chosen on the anthracene are represented in the next Figure 14:

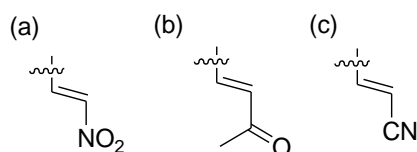
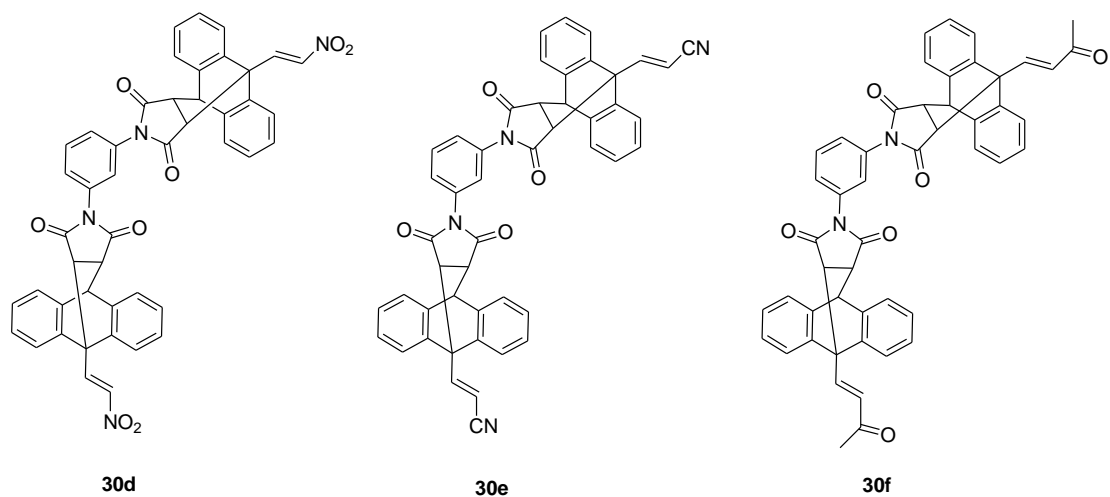
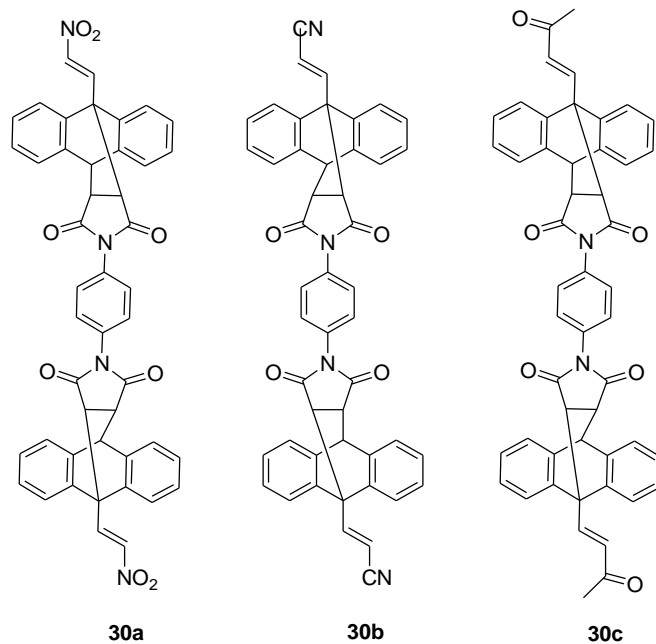


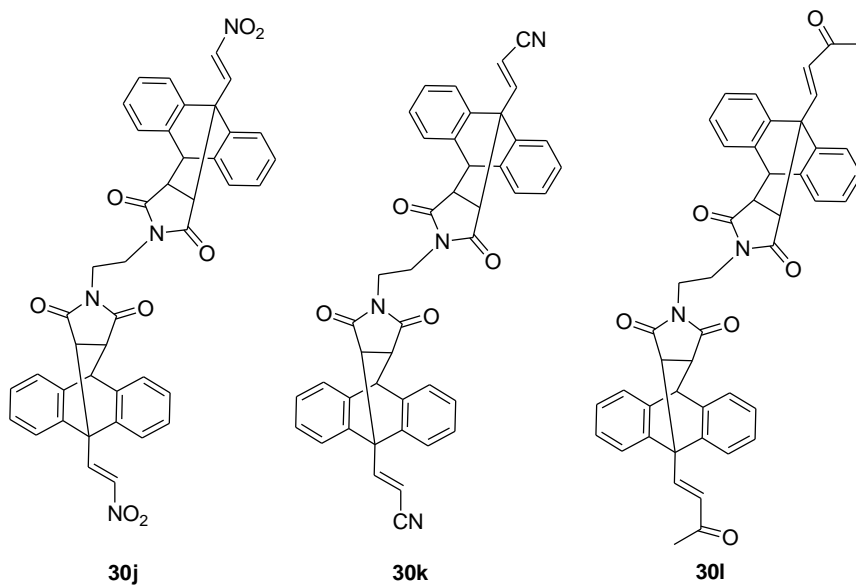
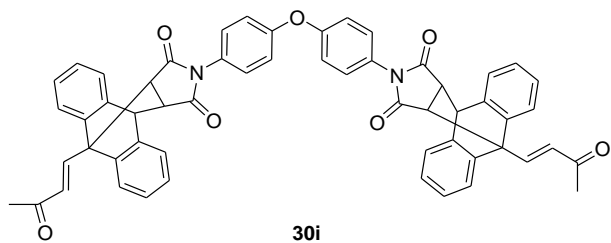
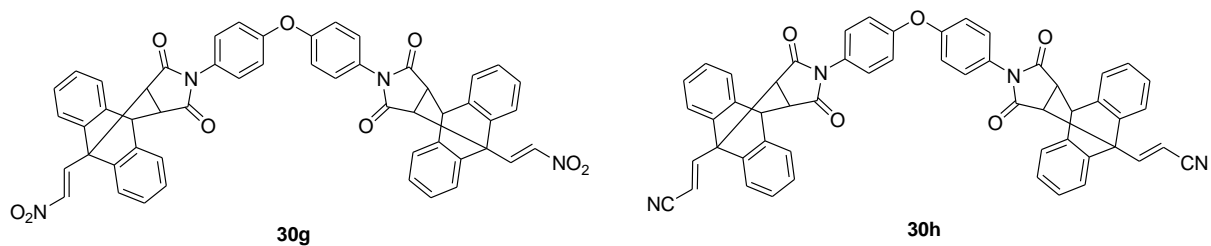
Figure 14. Substituents in the anthracene. (a) nitrovinyl (b) but-3-en-2-one, (c) acrylonitrile.

The dimers **30a-30n** prepared in this project are represented in the next Figure

15.



Synthesis and antileukemia activity of N-substituted 9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14-dione derivatives



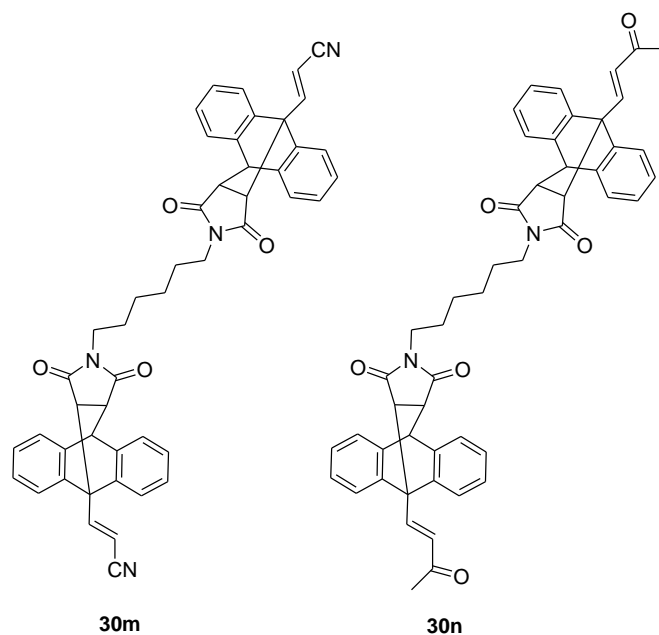
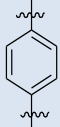





Figure 15. Dimers prepared 30a-n.

In the next Table 2, the yields obtained for the different compounds along with the method used for each one are represented. By comparing the yield in both methods to the compounds **30a** and **30b**, we could conclude that the second one (Method c) gives the wanted compounds in higher yields, so it was the method used for the majority of the dimers prepared. The average yield is 66%.

Compound	R	R'	Het	Yield ^a (%)	Yield ^b (%)	Yield ^c (%)
28a	-	-CH ₂ -CH ₂ -	-	32		
28b	-	-CH ₂ -(CH ₂) ₄ -CH ₂ -	-	44		
28c	-	-		50		
28d	-	-		30		
29a	-NO ₂		-		-	98
29b	-NO ₂	-			-	90


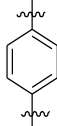
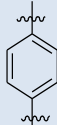
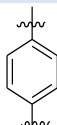
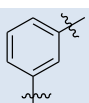
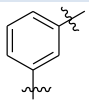
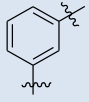
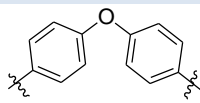
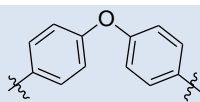
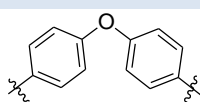
29c	-COCH ₃		-	-	83
30a	-NO ₂		-	47	64
30b	-CN		-	45	77
30c	-COCH ₃		-	-	82
30d	-NO ₂		-	-	53
30e	-CN		-	-	50
30f	-COCH ₃		-	-	32
30g	-NO ₂		-	-	52
30h	-CN		-	-	80
30i	-COCH ₃		-	-	74
30j	-NO ₂	-CH ₂ -CH ₂ -	-	80	-
30k	-CN	-CH ₂ -CH ₂ -	-	74	-
30l	-COCH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -	-	86	-
30m	-CN	-CH ₂ -(CH ₂) ₄ -CH ₂ -	-	62	-
30n	-COCH ₃	-CH ₂ -(CH ₂) ₄ -CH ₂ -	-	47	-

Table 2. Yields (%) for the compounds prepared. (a) Method for synthesis of N-maleimides (b) Method with the N-substituted maleimides, (c) Method starting from furanoanthracene derivatives.

7.2.2. Spectroscopic properties.

In the $^1\text{H-N.M.R}$ spectrum of **30a**, (Figure 16) which is selected as an example of the dimeric products synthesised, there are 3 characteristic signals that will appear in all the derivatives. These signals correspond to the aliphatic protons, observed at 3.5 ppm and 3.9, and are assigned to the anhydride ring protons as doublets ($J= 5.6$ Hz, and $J= 7.6$ Hz). At 4.9 ppm the aliphatic proton of the anthracene ring is observed. At higher ppm (6.4), a singlet could be assigned to the 4 protons of the aryl linker. Around 7.2-7.6 ppm, the rest of the aromatic protons appear. Finally, we could find two doublets at 8.0 and 8.2 ppm respectively that correspond to protons of the double bond. (Figure 16)

Similar to the $^1\text{H-N.M.R}$ spectrum, in the $^{13}\text{C N.M.R}$ spectrum the signals pertaining to the aliphatic CH carbons are observed, which appear at 45.2, 48.1 and 48.3 ppm, respectively. Also, the characteristic quaternary carbon in the anthracene ring formed after the Diels Alder reaction usually appears at 50.1 ppm. Between 120-150 ppm the aromatic carbons of the structure are found. Finally, at 173-174 ppm, we can see the two CO carbons of the maleimide group. (Figure 17 and Figure 18)

In the IR spectrum of compound **30a**, the most characteristic signals of these compounds are around 1720 cm^{-1} the corresponding to the C=O groups (Figure 21)

The high resolution mass spectrum of compound **30a** shows the molecular ion $(\text{M}+\text{H})^+$ at 789.1859 and the isotopic profile of each fragment. (Figure 22)

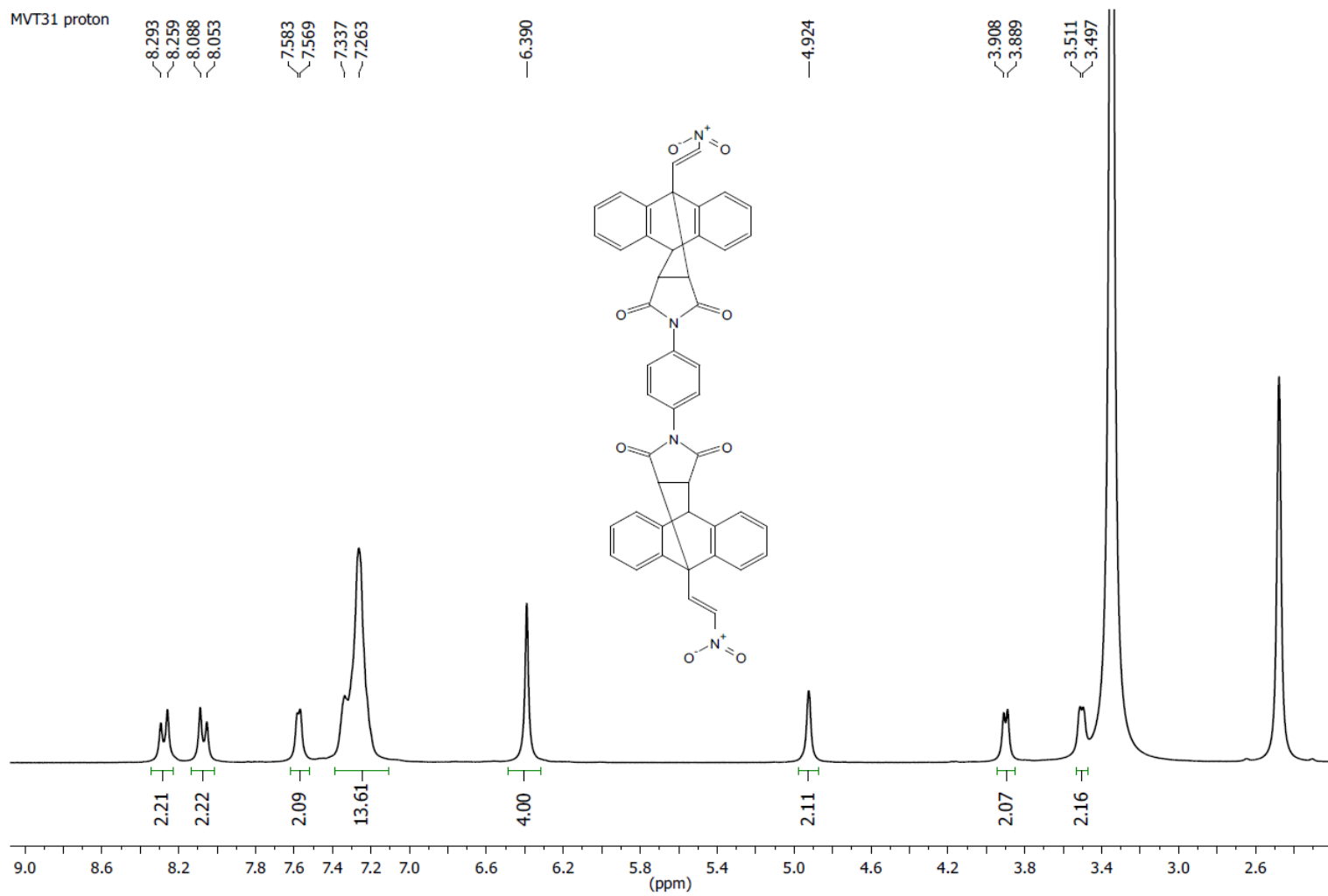


Figure 16. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of **30a**.

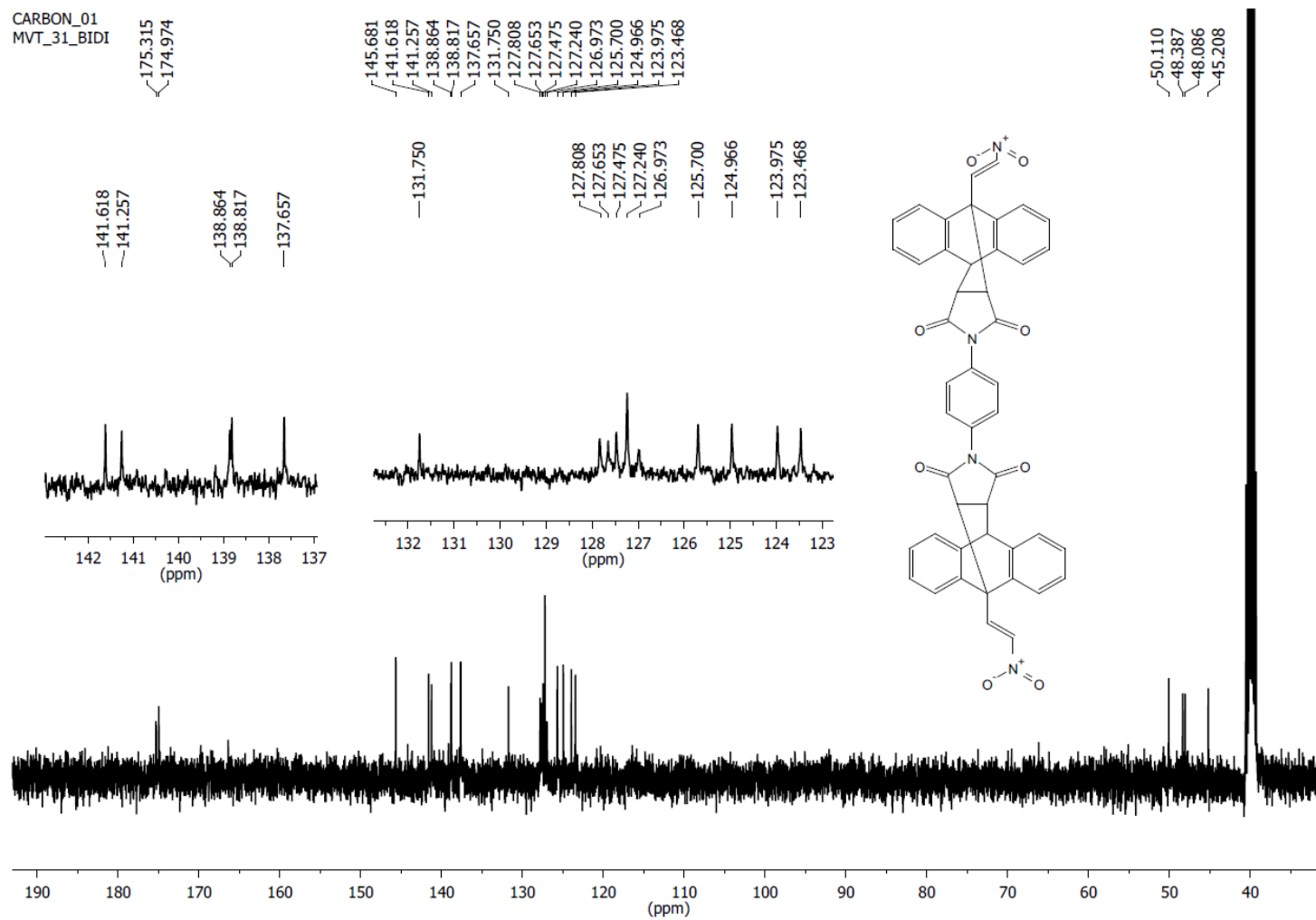


Figure 17. ¹³C-N.M.R spectrum of 30a.

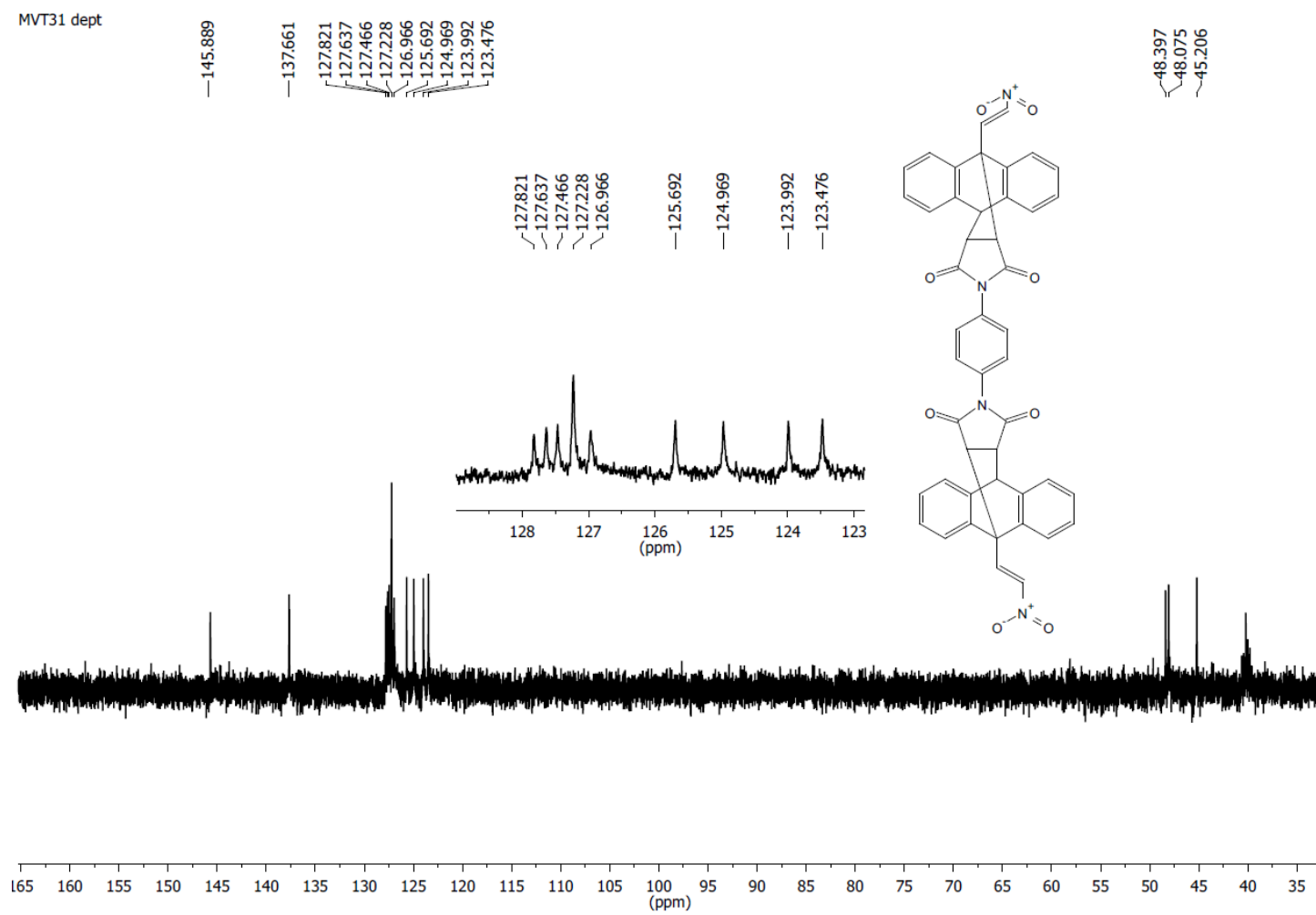


Figure 18. DEPT-N.M.R spectrum of 30a.

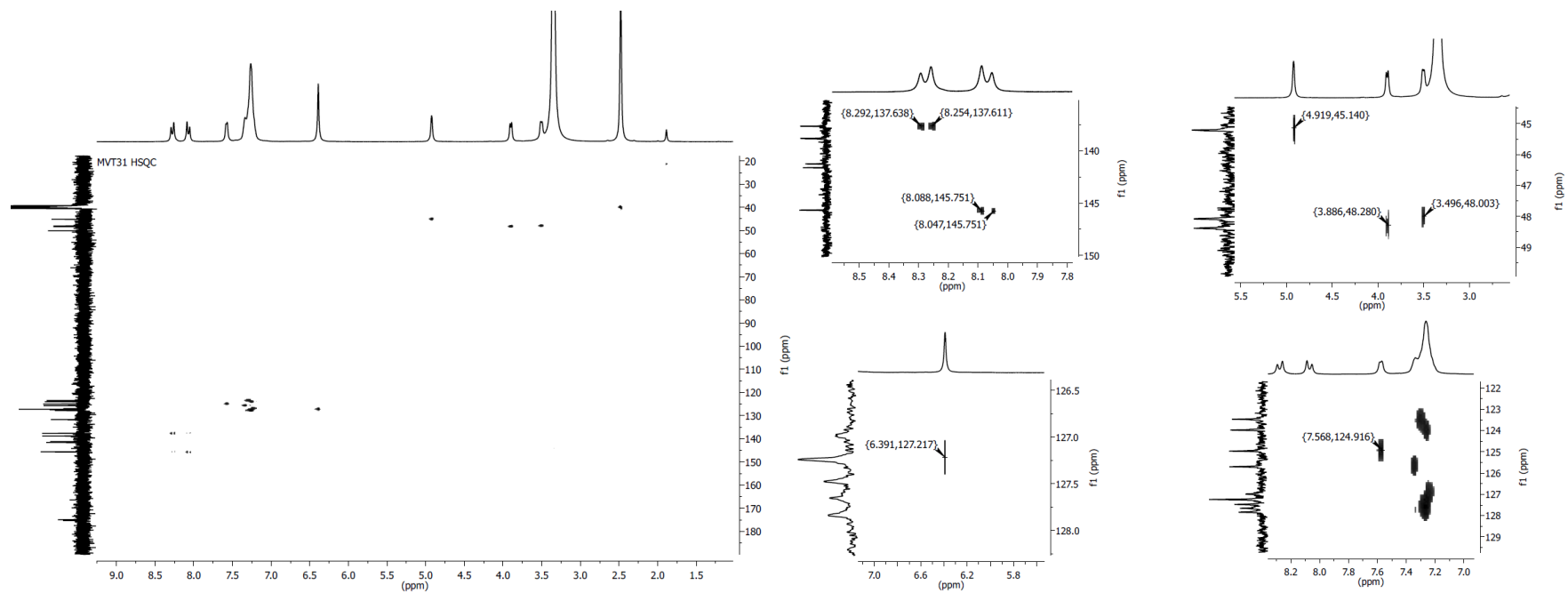


Figure 19. HSQC spectrum of 30a.

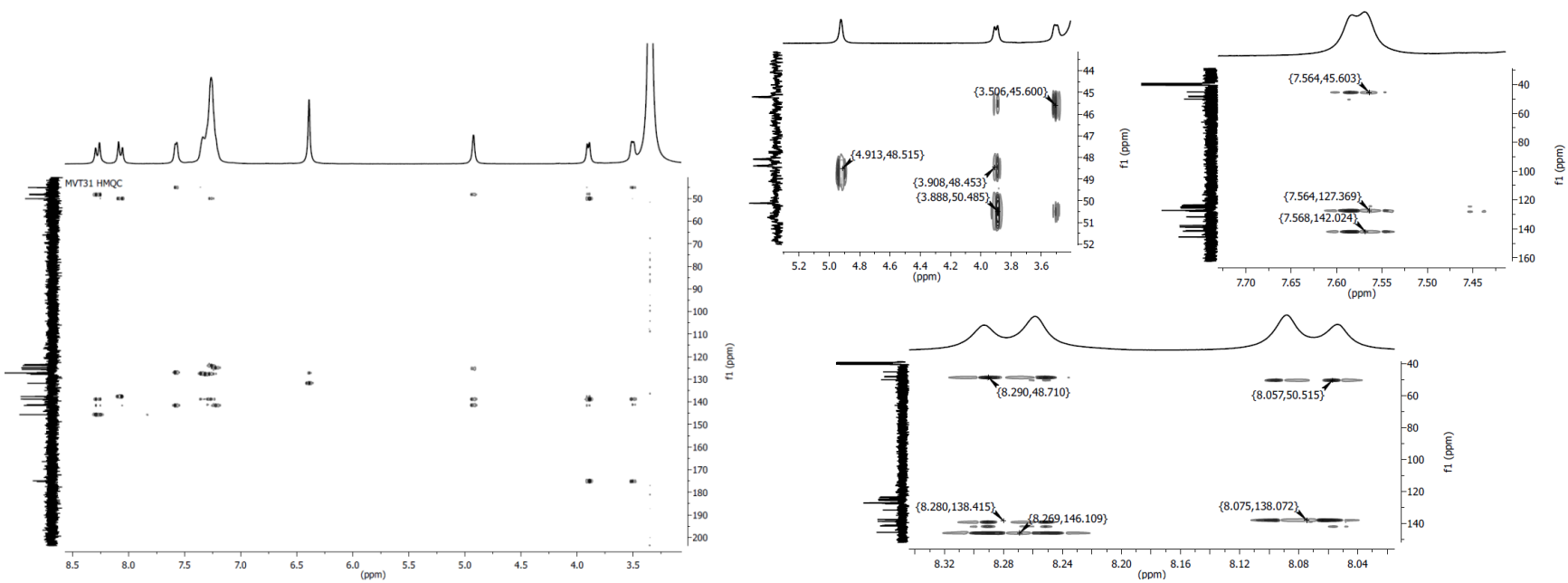


Figure 20. HMQC spectrum of 30a.

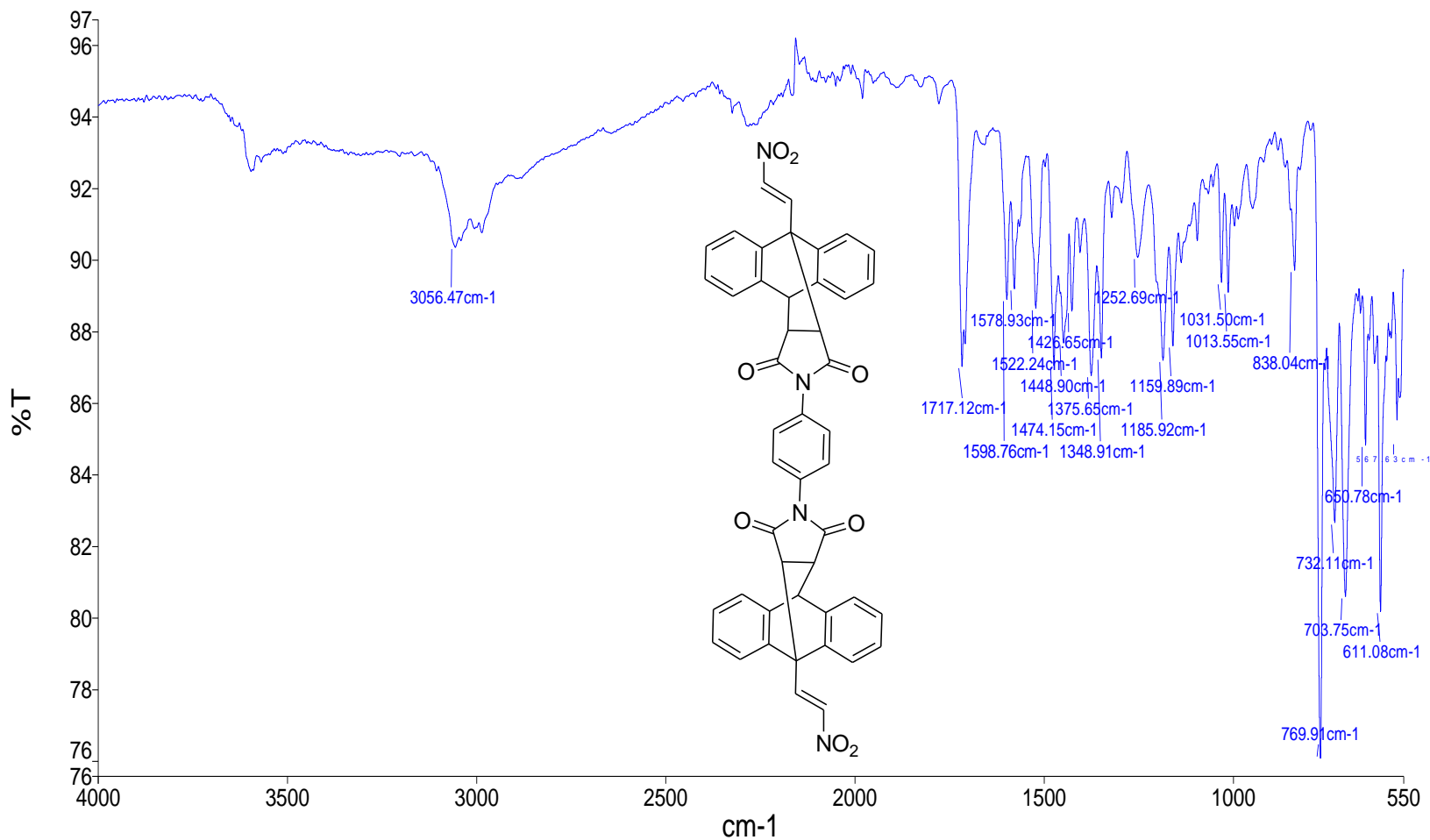


Figure 21. IR spectrum of 30a.

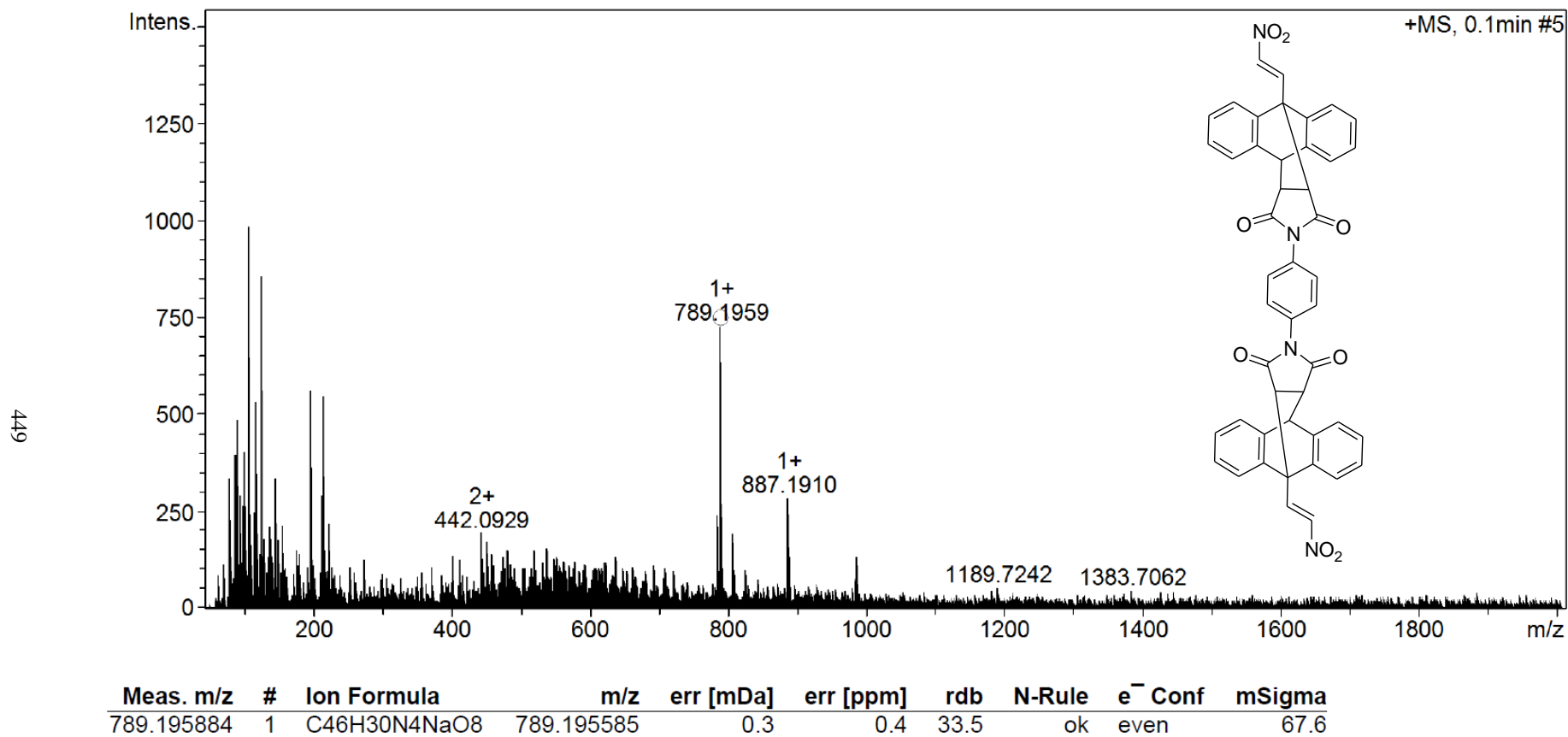


Figure 22. Mass spectrum of 30a.

7.2.3. HPLC.

Calibration curve.

We have designed a HPLC method in order to study the purity and stability of the compounds previously described. Firstly, we need to determine its accuracy. For doing that, we have elaborated a calibration curve for two selected compounds (**29b** and **30g**). We have prepared a stock solution of 1mg/mL of each of them, and diluted to **0.1 mg/mL, 0.2 mg/mL, 0.3 mg/mL, 0.4 mg/mL, 0.5 mg/mL, 0.6 mg/mL, 0.7 mg/mL, 0.8 mg/mL, 0.9 mg/mL**. As it could be observed in the graphics, the R^2 values show an excellent correlation between the data for this method (0.9997 for **29b** and 0.9907 for **30g**).

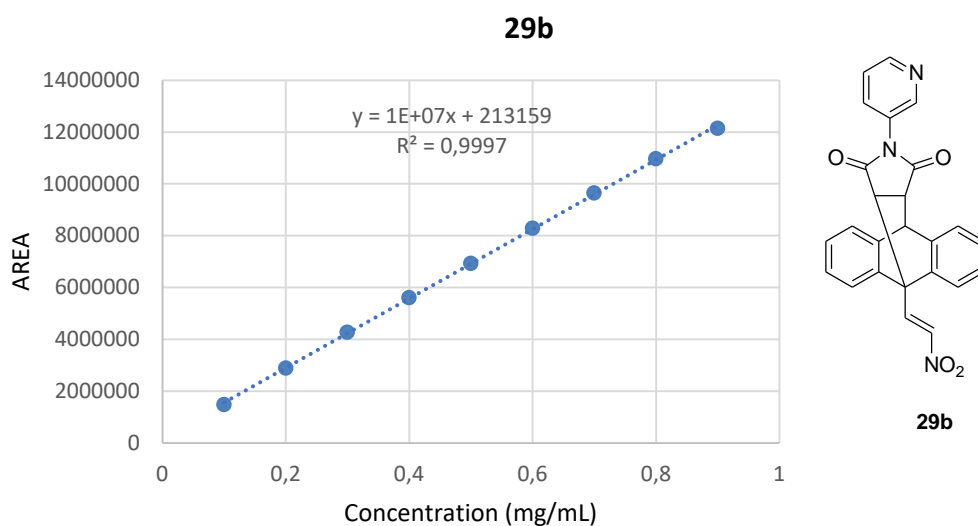


Figure 23. HPLC Calibration curve **29b**.

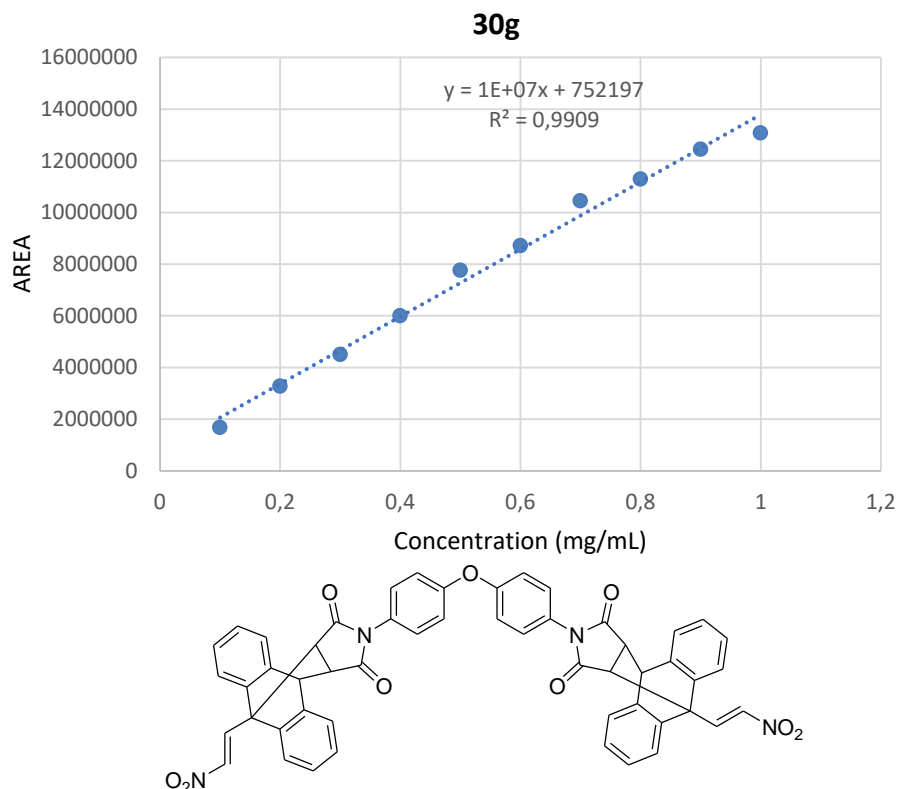


Figure 24. HPLC Calibration curve 30g.

Stability.

Compound **29b** was used for stability studies; it was subjected to different pH values at a physiological temperature of 37 °C for 24 hours. The pH chosen for each of the phosphate buffers correspond to those pH that could be found in the human body. By mimicking these pH values using a selection of phosphate buffers, the stability of the compound *in vivo* can be predicted. The pH values chosen were pH 4, pH 7.4 and pH 9, this range of pH buffers mimic pH conditions in the stomach (pH 2-4), intestine (pH 8-10) and blood (pH 7.4) giving great indication of how the compound would behave in each compartment of the body. Since the values range from acidic to basic, different degradation pathways can occur in the different buffers. This could be seen through the appearance of products during the stability study indicating that degradation products were forming. Through stability studies the chemical stability of the compound was successfully assessed and this information could be used in order to determine formulations which would minimise degradation at particular pH values and ensure optimum pharmacological activity and stability without hindering excretion. Stability studies can assess the packaging, formulation and storage conditions required for a

finished product. They are carried out on all drugs prior to market release and are essential for all new drug products to ensure safety, efficacy and quality.

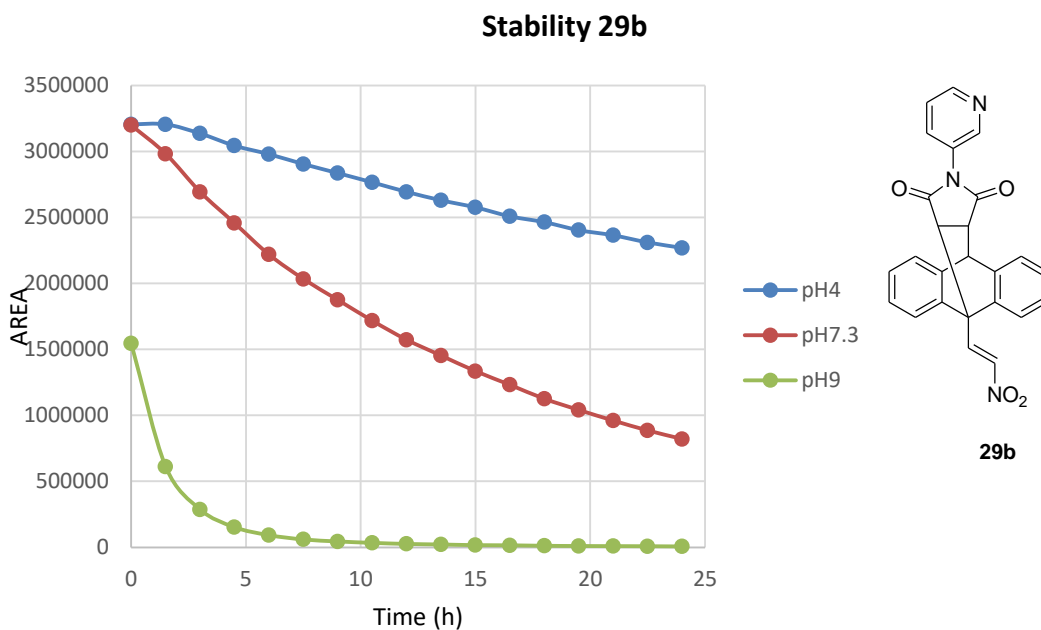


Figure 25. Stability curve **29b** at different pH.

The experiment examined with this compound shows that it is stable at an acid pH conditions (pH 4). When placed in slightly basic solution (pH 7.4), the compound starts to degrade and to form another species as the same time it is disappearing from the media. When we used the most basic pH (pH 9), this degradation is quicker. In the next graph it is possible to observe the formation of the new species with time at pH=7.3 (Figure 26) and at pH=9 (Figure 27). At this pH, it is possible that this new specie is formed by the opening of the maleimide ring. (Scheme 15)

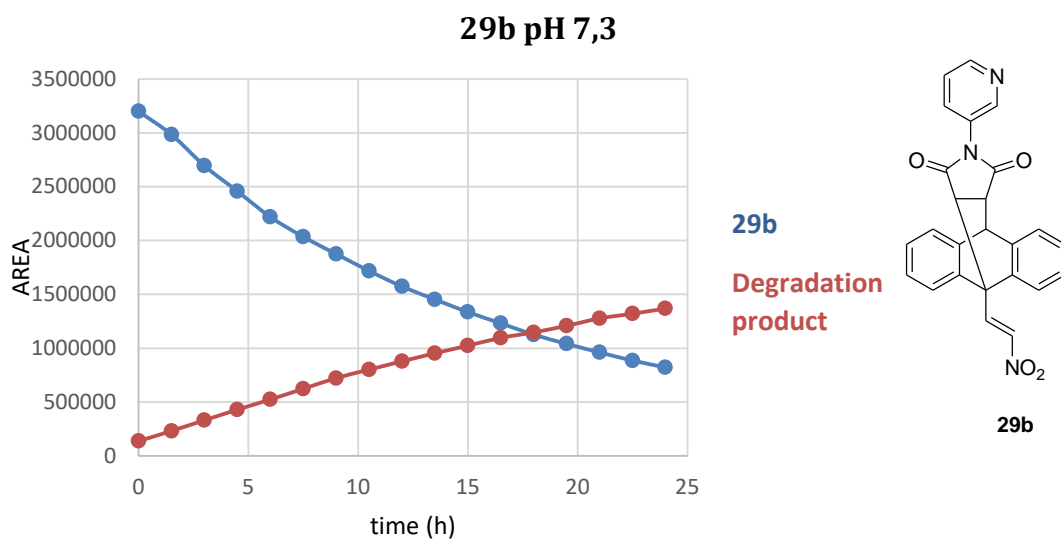


Figure 26. Degradation of **29b** at pH 9.

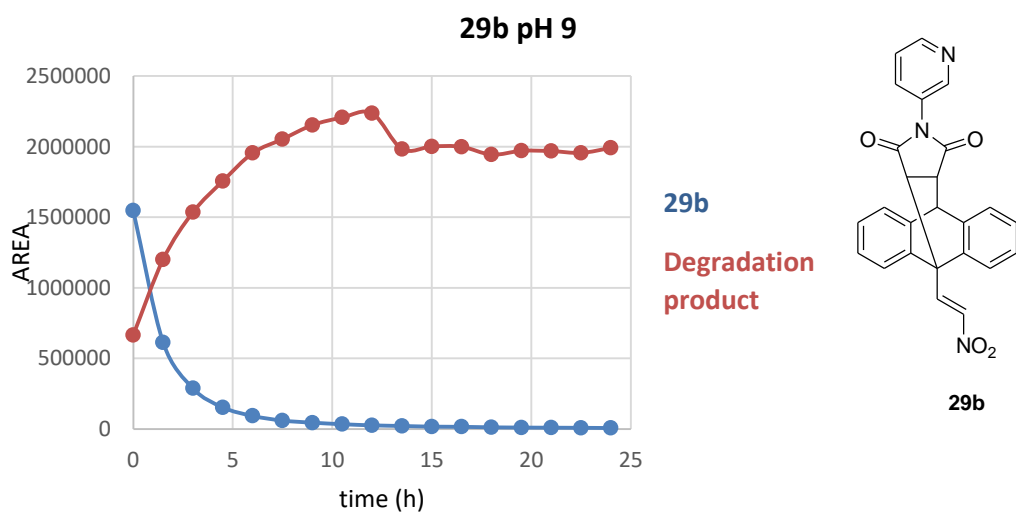
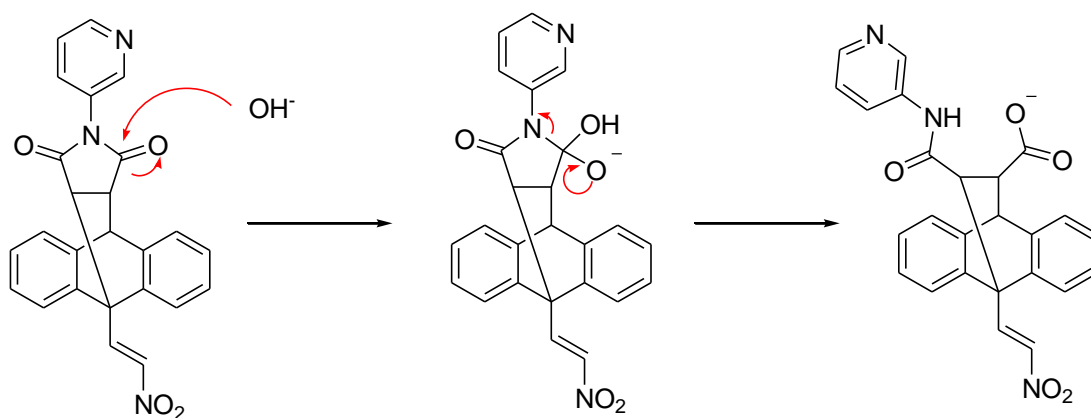


Figure 27. Degradation of **29b** at pH 9.



Scheme 15. Mechanism of maleimide ring opening at basic pH for **29b**.

Purity.

Purity percentages have been determined for all the compounds using the previous validated method. Purity is determined in order to assure the stability and if the compounds are contaminated before attempting the biological assays in the cancer cell lines. For doing that, we have prepared a stock solution for each of them at a concentration of 1mg/mL

Compound	%purity	Compound	%purity
29c	95%	30g	96%
27c	97%	30h	88%
29b	99%	30i	90%
30a	97%	30j	85%
30b	84%	30k	90%
30c	81%	30l	83%
30d	80%	30m	96%
30e	84%	30n	97%
30f	88%		

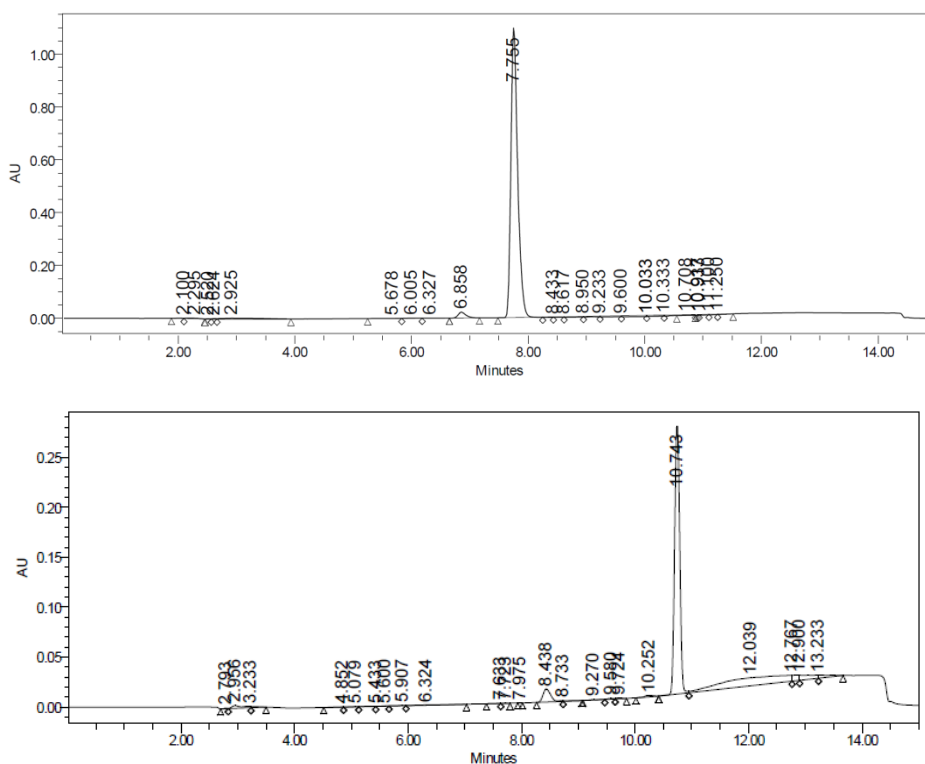


Figure 28. HPLC Chromatogram of a) **29b** and b) **30g**.

Compounds that show less than 90% of purity were recrystallized before using the compounds in the biological assays.

7.2.4. Cell viability assay.

In-vitro antiproliferative activity of compounds 29-30 in malignant CLL cell lines.

The antiproliferative activity of the synthesised compound libraries were evaluated in the malignant CLL (Chronic Lymphocytic Leukemia) cell lines PGA-1 and HG-3. Antiproliferative activity was quantified using Alamar Blue® reagent, measuring cell viability post drug treatment.

These particular CLL cell lines were chosen for the development of most potent maprotiline based analogues (*E*)-11,12-substituted-9-(2-nitrovinyl)-9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracenes as they provided a more translational model of a related B-cell malignancy to BL (Burkitt's Lymphoma) in which the original biochemical studies were conducted.

The HG-3 and PGA-1 cell lines were treated with a 10 µM and 1 µM concentration of each compound to establish a preliminary antiproliferative profile for the novel compounds synthesised. Maprotiline was used as an internal chemotherapeutic standard for both cell lines, with 78% viability at 10 µM, and > 100% viability at 1 µM in the HG3 CLL cell line, and 70% viability at 10 µM and 90 % viability at 1 µM in the PGA-1 CLL cell line.

The biochemical activity of the 29-30 derivatives in the HG-3 cell line is shown in the Figure 29. Only 29b, 30a, 30d, 30j and 30g show activity at the 10 µM treatment concentrations being less than the 20% viability. Among all derivatives tested, compound 30g (the dimer with the nitrovinyl moiety and the ether) is the most effective at 1 µM concentration with 7.9% cell viability.

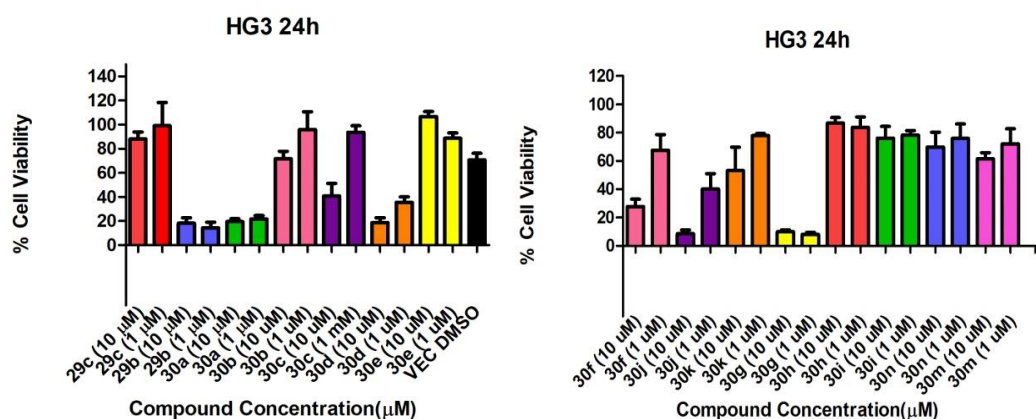


Figure 29. Biochemical activity of 29-30 derivatives in HG3 cells.

The biochemical activity of **29-30** derivatives in the PGA-1 cell line is shown in the Figure 30. At the 10 μM concentration **29b**, **30d**, **30j** and **30g** are the only compounds that are effective (less than 50% of cell viability). The compound which is the most effective at this concentration is **29b**, although when it is tested the 1 μM concentration, compound **30g** have the less cell viability (23.7 %).

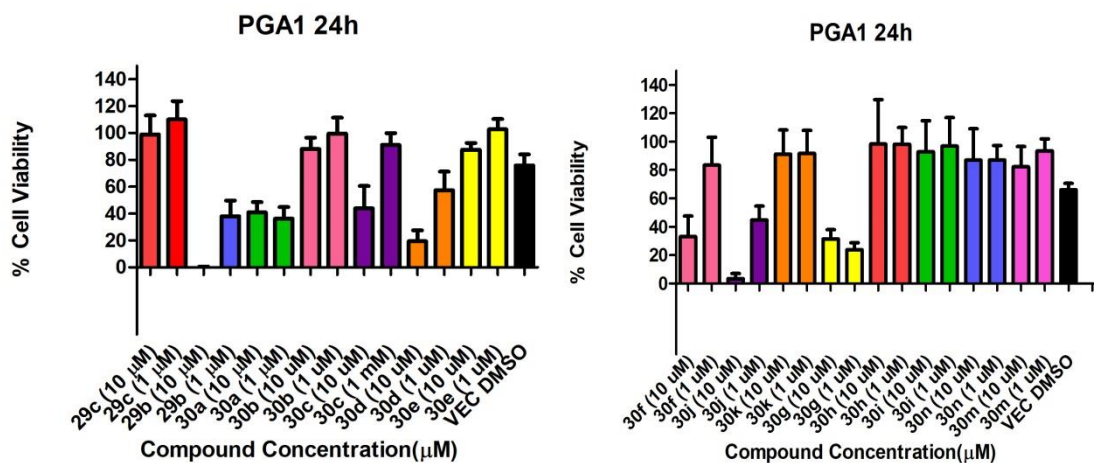


Figure 30. Biochemical activity of 29-30 derivatives in PGA1 cells.

These results show that compounds **29b**, **30a**, **30d**, **30j** and **30g** are the most effective in both cell lines. All of them have in their structure the nitrovinyl unit at C-9, so we could infer that this moiety enhances the activity of these kinds of compounds, which is consistent with the previous results obtained in bibliography.

The effect in the variation of C-9 substituent was also evaluated, a C-9 cyanovinyl group was introduced and also a propanone group. However, none of these derivatives increases the activity of this family.

Also, results show that many of the dimer compounds prepared significantly reduce cell viability in the CLL cell lines investigated. Among others, **30g** is the most active in both concentrations. It contains the ether linking group to form the dimer (Figure 31). It could be a good candidate to determine its IC_{50} value.

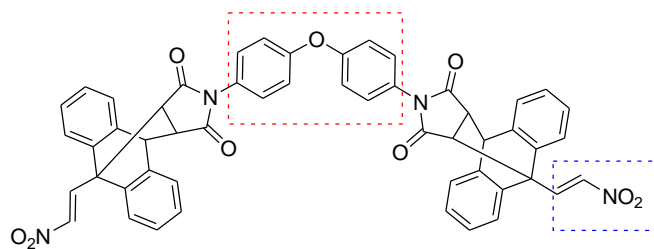


Figure 31. Compound **30g**.

Determination of IC₅₀ values in CLL-cell lines.

The estimated IC₅₀ in CLL cell lines based on previous cell viability results at 10 μM and 1 μM would be <1 μM.

Investigation into the role of active oxygen species in cell death induced by compound **29b**.

A preliminary experiment to determine if reactive oxygen species play a role in mechanism of cell death induced by **29b** was accomplished. It was performed in PGA1 and HG3 cell lines, where cell lines were pre-treated for 1h with Trolox and subsequently treated with the desired compound. Viability was monitored using alamar Blue dye. Results obtained in both cell lines could be summarized as:

The effect of Trolox addition on the ability of **29b** to influence the cell viability in **HG3** cells was observed to be concentration dependant (Figure 32) and can be summarised as follows:

- At 10 μM, approximately 20 % increase in cell viability is noted, suggesting that the mechanism of cell death may be related to ROS flux in that at a higher treatment concentration it interferes with the ability of **29b** to kill the HG3 cancer cell line.
- At 1 μM, approximately 44 % decrease in cell viability is noted suggesting that the mechanism of cell death may again be related to ROS flux in that at a lower treatment concentration, it enhances the ability of **29b** to kill the HG3 cancer cell line.

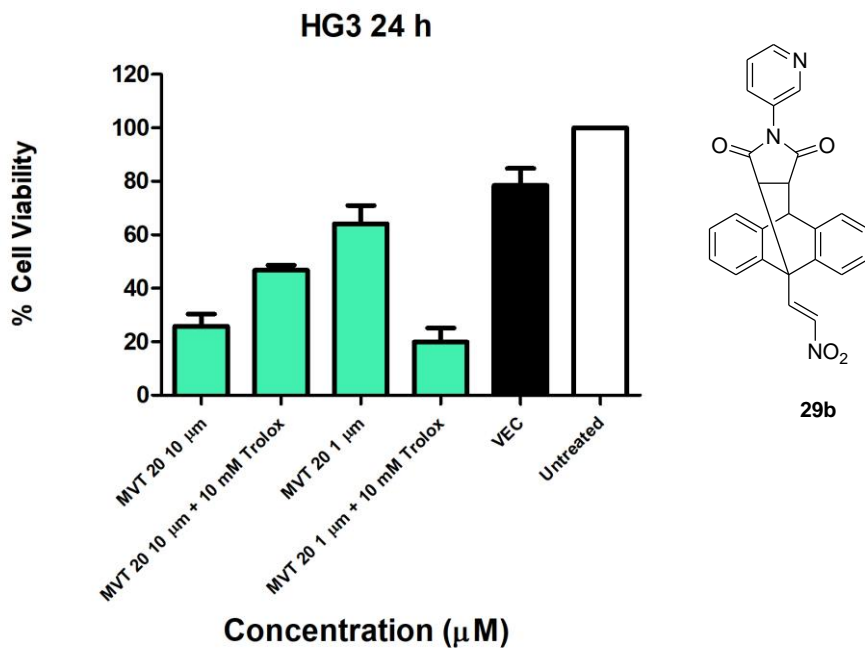


Figure 32. ROS effect of **29b** in HG3 cells.

The effect of Trolox addition on the ability of **29b** to influence cell viability in **PGA1** cells was observed to be concentration dependant (Figure 33):

- At 10 μM , a negligible increase in cell viability is noted, suggesting that at a higher treatment concentration, cell death in the PGA1 cell line may not be solely dependent on ROS.
- In contrast, at 1 μM , an approximately 11 % decrease in cell viability is noted suggesting that the mechanism of cell death may again be related to ROS flux in that at a lower treatment concentration, it enhances the ability of **29b** to kill the PGA1 cancer cell line.

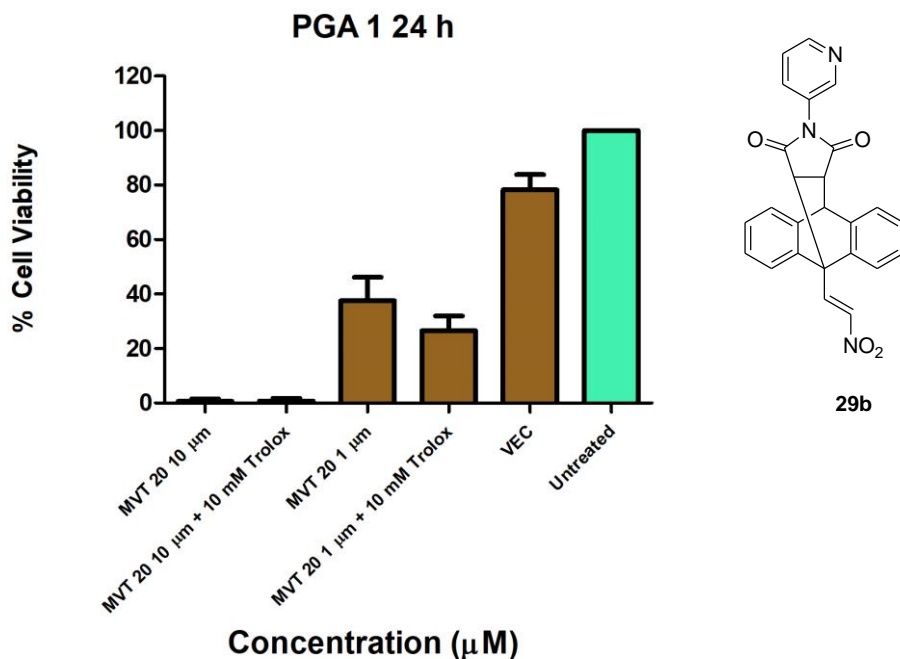


Figure 33. ROS effect of **29b** in PGA1 cells.

In-vitro antiproliferative activity of compounds **29b**, **30a-c** in malignant breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 cell lines.

The MDA-MB-231 (Figure 34) and MCF-7 (Figure 35) cell lines were treated with a 10 μM and 1 μM concentration of each compound to establish a preliminary antiproliferative profile for the novel compounds synthesised.

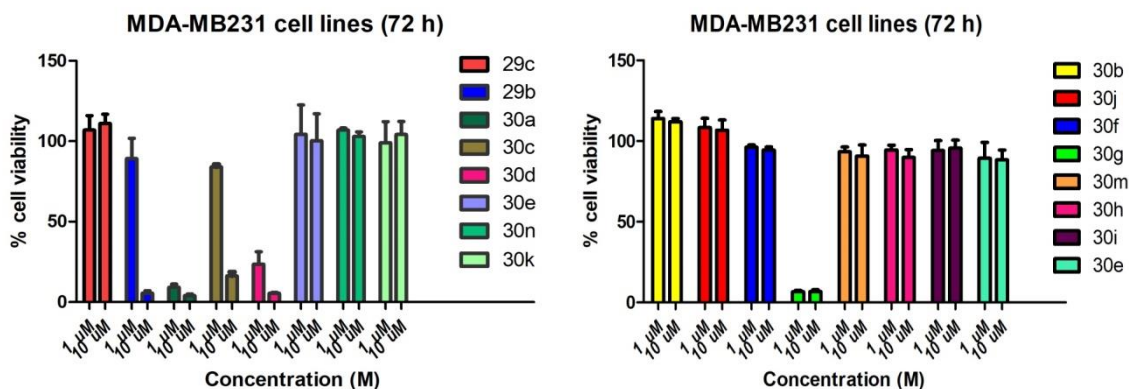


Figure 34. Biochemical activity of **30** derivatives in MDA-MB231 cells.

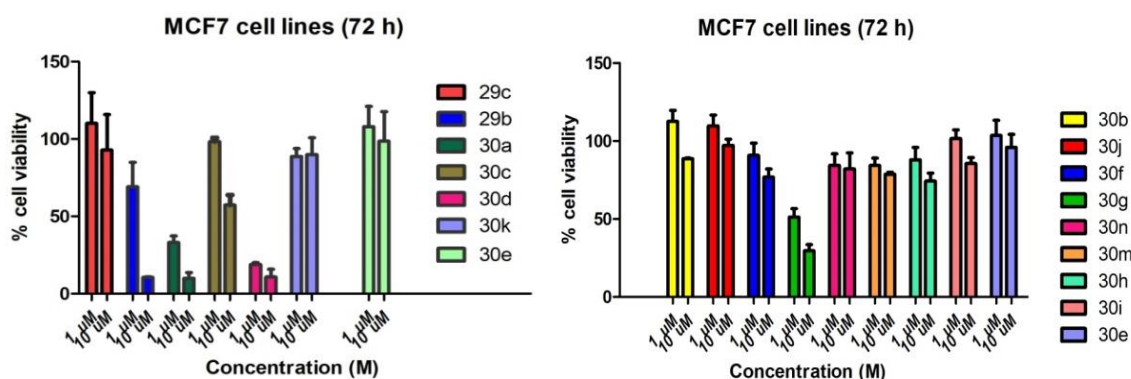


Figure 35. Biochemical activity of 30 derivatives in MCF7 cells.

The IC_{50} value of selected examples of synthesised compounds libraries were evaluated (Table 3) in the malignant MCF-7 and MDA-MB-231 human breast cancer cell lines.

Compound	MCF-7	MDA-MB-231
	IC_{50} (μ M)	IC_{50} (μ M)
29b	1.64	2.07
30a	5.09	0.17
30d	1.74	1.84
30g	9.44	0.0017
Tamoxifen	4.12	20

Table 3. IC_{50} values for compounds 29-30 in MCF7 and MDA-MB-231.

From these results, we can infer that the same compounds having activity against leukemia cell lines and they are also selective against the human breast cancer cell lines MCF-7 (ER positive) and MDA-MB-231 (ER negative, PR negative and HER-2 negative). The presence of the nitrovinyl moiety implies an increment of the potential activity. Compound **30g** is again the example with the most potent activity (lowest IC_{50} value of 1.7 nM) in the MDA-MB-231 breast cancer cell line, while compound **29b** was most active in the MCF-7 breast cancer cell line. These results show good comparison with the antiestrogenic drug tamoxifen used clinically for the treatment of breast cancer.

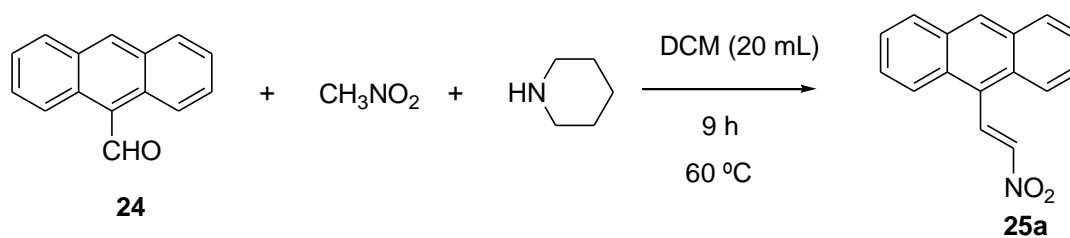
7.3. EXPERIMENTAL.

All reagents were commercially available and were used without further purification unless otherwise indicated. Tetrahydrofuran (THF) was distilled immediately prior to use from Na/Benzophenone under a slight positive pressure of nitrogen, toluene was dried by distillation from sodium and stored on activated

molecular sieves (4Å) and dichloromethane was dried by distillation from calcium hydride prior to use. Uncorrected melting points were measured on a Gallenkamp SMP 11 melting point apparatus. Infra-red (IR) spectra were recorded as thin film on NaCl plates, or as potassium bromide discs on a Perkin Elmer FT-IR Spectrum 100 spectrometer. ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance (N.M.R) spectra were recorded at 27°C on a Bruker Avance DPX 400 spectrometer (400.13 MHz, ¹H; 100.61 MHz, ¹³C) at 20 °C in either CDCl₃ (internal standard tetramethylsilane TMS) or CD₃OD by Dr. John O'Brien and Dr. Manuel Ruether in the School of Chemistry, Trinity College Dublin. For CDCl₃, ¹H-N.M.R spectra were assigned relative to the TMS peak at δ 0.00 ppm and ¹³C-N.M.R spectra were assigned relative to the middle CDCl₃ triplet at δ 77.00 ppm. For CD₃OD, ¹H and ¹³C-N.M.R spectra were assigned relative to the centre peaks of the CD₃OD multiplets at δ 3.30 and 49.00 ppm respectively. Electrospray ionisation mass spectrometry (ESI-MS) was performed in the positive ion mode on a liquid chromatography time-of-flight (TOF) mass spectrometer (Micromass LCT, Waters Ltd., Manchester, UK) equipped with electrospray ionization (ES) interface operated in the positive ion mode at the High Resolution Mass Spectrometry Laboratory by Mr. Brian Talbot in the School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Trinity College Dublin and Dr. Martin Feeney in the School of Chemistry, Trinity College Dublin. Mass measurement accuracies of < ±5 ppm were obtained. Low resolution mass spectra (LRMS) were acquired on a Hewlett-Packard 5973 MSD GC-MS system in electron impact (EI) mode. R_f values are quoted for thin layer chromatography on silica gel Merck F-254 plates, unless otherwise stated. Flash column chromatography was carried out on Merck Kieselgel 60 (particle size 0.040-0.063 mm). All products isolated were homogenous on TLC. Analytical high-performance liquid chromatography (HPLC) to determine the purity and stability of the final compounds was performed using a Waters 2487 Dual Wavelength Absorbance detector, a Waters 1525 binary HPLC pump, a Waters In-Line Degasser AF and a Waters 717plus Autosampler.

7.3.1. Synthesis.

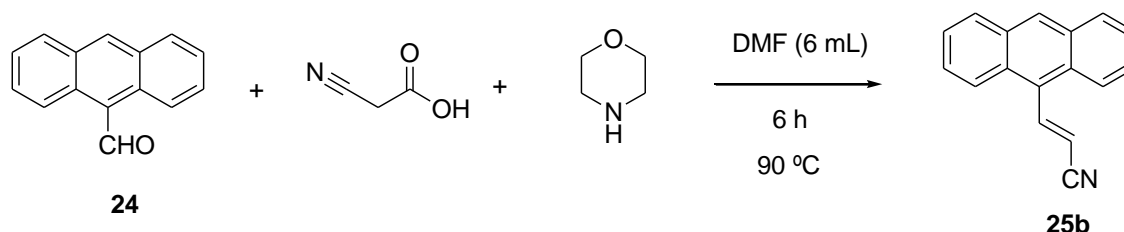
Synthesis of **25a**.



Scheme 16. Synthesis of **25a**.

A solution of **24** (10 mmol), nitromethane (10 mmol), and piperidine (0.20 mL) in methylene chloride (20 mmol) was refluxed for 9 h. Vacuum evaporation of solvent from the deep red reaction mixture gave a residue, which was subjected to flash chromatography on silica gel/ toluene to give **25a** in a high yield (70%) as a red powder.³²

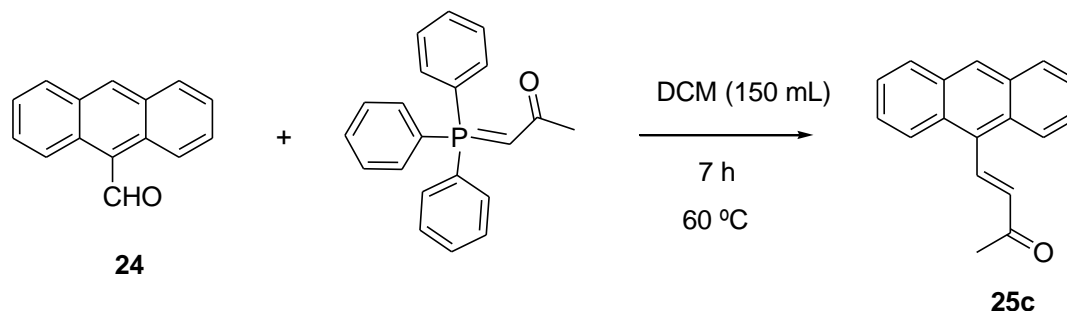
Synthesis of **25b**.



Scheme 17. Synthesis of **25b**.

To a solution of **24** (4.85 mmol) and cyanoacetic acid (6.11 mmol) in DMF (6 mL), morpholine was added (0.7 mL). The solution was then heated to 90 °C for 6 h. The solution was then cooled to -10 °C overnight. The resultant crystals were filtered and washed with diethyl ether giving **25b** in a moderate yield (40%).³¹

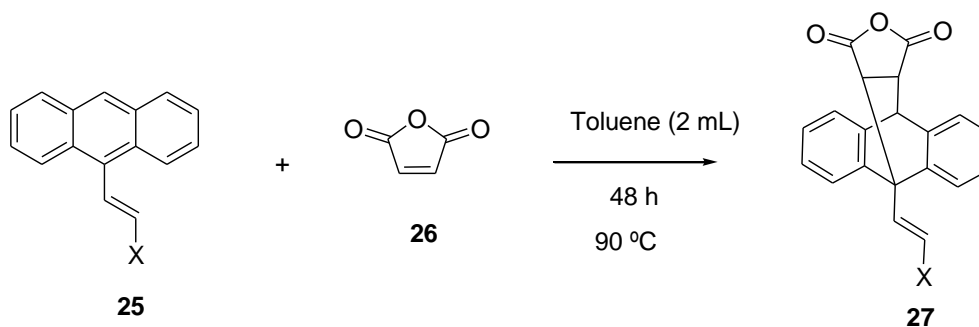
Synthesis of 25c.



Scheme 18. Synthesis of **25c**.

Compound **24** (4.85 mmol) and 1-triphenyl-phosphoranylidene-2-propanone (6.30 mmol) were dissolved in dry DCM (100 mL) and heated at reflux for 7 h. After this time, the mixture was diluted with DCM (50 mL) and washed with water (3x25 mL) and brine (3x25 mL). The solution was dried over anhydrous Mg_2SO_4 and the solvent evaporated *in vacuo* to give the crude product. It was purified by flash chromatography on silica gel /toluene to give **25c** in a moderate yield (41%).

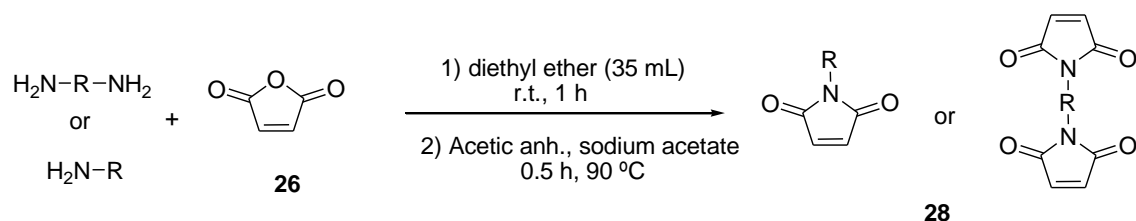
General procedure for preparation of 27.



Scheme 19. Synthesis of **27** derivatives.

To a solution of **25** (1 mmol) in toluene (2 mL), maleic anhydride **26** (1.3 mmol) was added and left stirring during 48 h at 90 °C. When the reaction is finished, it is chilled in an ice-water bath and then filtered, obtaining a solid which is then washed with toluene and diethyl ether, obtaining the corresponding final product **27** in high yield (80%).³¹

General procedure for preparation of N-substituted maleimides 28.

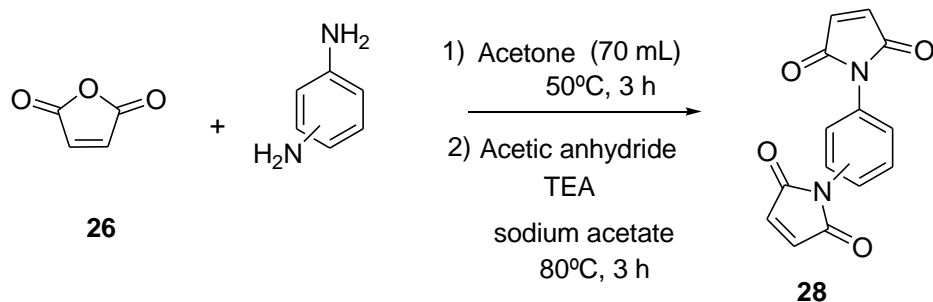


Scheme 20. Synthesis of N-substituted maleimides.

To a solution of maleic anhydride **26** (20 mmol) dissolved in diethyl ether (25 mL) the appropriate amine (20 mmol) or diamine (10 mmol) dissolved in diethyl ether (10 mL) was added. The reaction mixture was stirred at r.t. for 1 h. The solid precipitate solid was isolated by filtration and washed with diethyl ether. It was immediately used in the next step and placed in a conical flask containing sodium acetate (0.7 g) and acetic anhydride (100 mL). This mixture was heated to 90 °C for 0.5 h, after which the mixture was poured over ice water (100 mL). The precipitate was isolated by filtration and recrystallized from ethanol.³¹

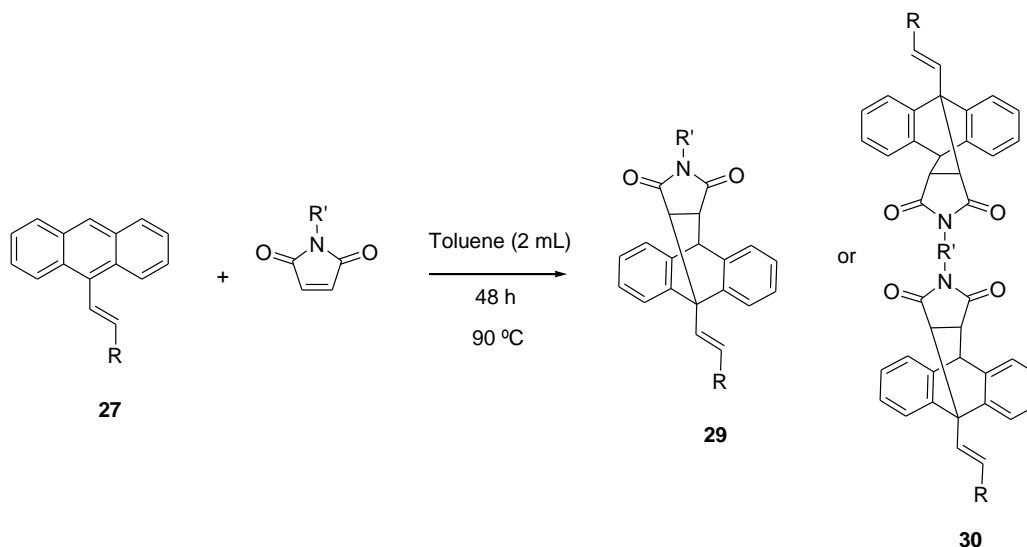
General procedure for preparation of N-aryl substituted maleimide 28.

Into a round bottomed flask, phenylene diamine (20 mmol) dissolved in 80 mL of acetone was taken. To this, a solution of maleic anhydride (44 mmol) dissolved in 40 mL of acetone was added dropwise with constant stirring. The solution was heated at 50 °C for 3 h. Then, the temperature was increased to 80 °C. After 15 min, triethylamine (20 mmol), acetic anhydride (12 mL) and sodium acetate (2.6 g) were added and the reaction mixture was refluxed for 3h under nitrogen atmosphere. The final product was obtained after pouring into ice water and was washed with a solution of sodium carbonate (10%). Yield 40%.³⁰



Scheme 21. Synthesis of N- aryl substituted maleimides.

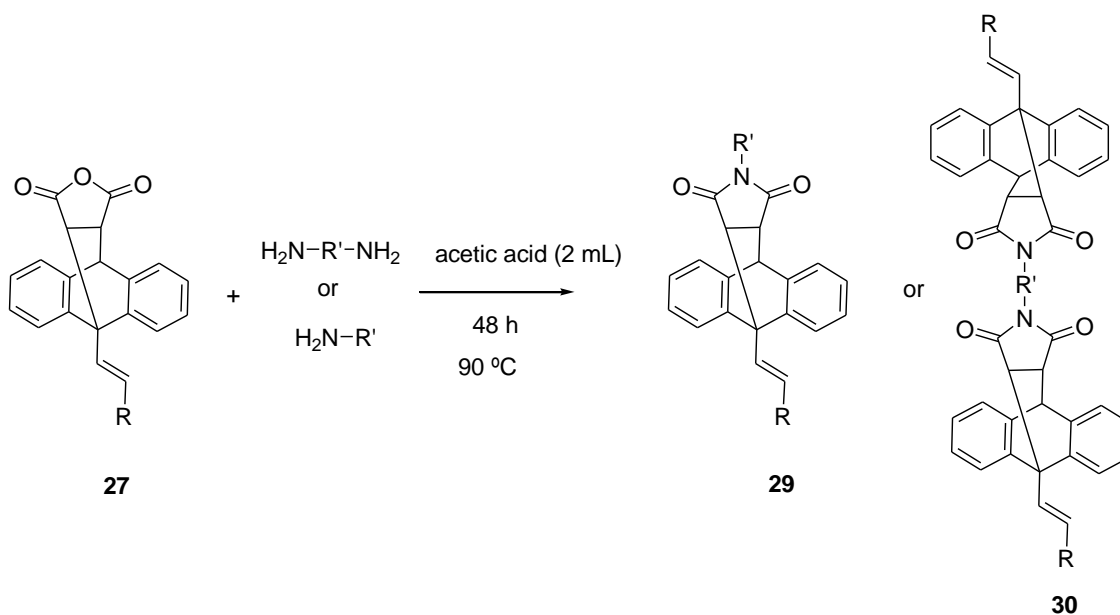
General procedure for preparation of **29** and **30** by N-substituted maleimides (Method b).



Scheme 22. Synthesis of **28** and **29** derivatives (Method b).

To a solution of **25** (1 mmol) in toluene (2 mL), we added the corresponding substituted maleimide (0.5 mmol) is added and the mixture was left stirring during 48 h at 90 °C. When the reaction is finished, it is chilled in an ice-water bath and then filtered, obtaining a solid which is then washed with toluene and diethyl ether. The corresponding final products **29-30** were obtained in moderate yields (60%).

General procedure for preparation of **29** and **30** (Method c).



Scheme 23. Synthesis of **28** and **29** derivatives (Method c).

To a solution of **27** (1 mmol) in acetic acid (5 mL), the corresponding aromatic amine (1.2 mmol) or diamine (0.6 mmol) was added and the reaction mixture was left stirring for 2-3h at 120 °C. The reaction could be followed by thin layer chromatography (TLC) over silica gel using ethyl acetate and hexane (1:1) as eluent. When the reaction is finished, it was cooled to room temperature and then added deionized water obtaining a white solid which is filtered. The final product **29** or **30** is then washed with toluene and diethyl ether, giving the product with a high yield (70%).

7.3.2. Spectroscopic data.

9-(2-nitrovinyl)anthracene (**25a**)

C₁₆H₁₁NO₂ (249.26). ¹H N.M.R. δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz): 7.58 (m, 5H), 8.04 (m, 2H), 8.30 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.00 (d, 2H, J= 7.3 Hz), 8.4 (m, 2H). ¹³C N.M.R. δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz): 122.7 (CH), 122.8 (q), 123.4 (CH), 123.9 (CH), 126.1 (q), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 127.5 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 129.5 (q), 129.5 (CH), 130.6 (q), 131.7 (q), 136.8 (CH), 138.8 (q). IR (KBr) ν_{max}: 2981, 2885, 1633, 1534, 1338, 1442 cm⁻¹. HRMS: calculated for C₁₆H₁₂NO₂ [M+H]⁺: 250.0868; found: 250.0861[M+H]⁺

9-(2-cyanovinyl)anthracene (**25b**)

C₁₇H₁₁N (229.3). ¹H N.M.R. δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz): 5.89 (d, 1H, J= 16.4 Hz), 7.53 (m, 4H), 8.01 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 8.11 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 8.38 (d, 1H, J= 16.4 Hz), 8.47 (s, 1H). ¹³C N.M.R. δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz) 105.4 (q), 117.4 (CN), 124.3 (q), 125.4 (CH), 126.9 (CH), 127.6 (q), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (q), 131.0 (q), 148.4 (q). IR (KBr) ν_{max}: 3051, 2218, 1623, 1442.02 cm⁻¹. HRMS: calculated for C₁₇H₁₂N [M+H]⁺: 230.0966; found: 230.097 [M+H]⁺

9-(2-acetylvinyl)anthracene (**25c**)

C₁₈H₁₄O (246.30). ¹H N.M.R. δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz) 2.56 (s, 3H), 6.71 (d, 1H, J= 16.5 Hz), 7.51 (m, 4H), 8.01 (d, J=7.3 Hz, 2H), 8.20 (d, 2H, J= 7.3 Hz), 8.4 (m, 2H). ¹³C N.M.R. δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz): 57.4 (CH₂), 123.9 (CH), 125.1 (CH), 126.4 (CH), 128.4 (CH), 129.1 (CH), 130.2 (q), 131.0 (q), 131.5 (q). IR (KBr) ν_{max}: 3044, 2109, 1711, 1667, 1497, 1456, 1387, 1255, 1200, 891, 909, 810, 763, 751, 699, 562 cm⁻¹. HRMS: C₁₅H₁₁O [M-H]⁻ requires 207.0815; Found: 207.0805

(E)-9-(2-Nitrovinyl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]furanoanthracene-12,14-dione (27a)

C₂₀H₁₃NO₅ (347.3). ¹H N.M.R δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz) 3.81 (dd, 1H, J= 8.8, 3.36 Hz), 4.20 (d, 1H, J= 9.2 Hz), 4.98 (d, 1H, J= 3.7 Hz), 7.20 (m, 5 H), 7.35 (m, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 7.57 (d, 1H, J= 6.7 Hz), 8.10 (d, 1H, J= 14.1 Hz), 8.28 (d, 1H, J= 13.4 Hz). ¹³C N.M.R δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz) 44.2 (q), 48.8 (q), 49.2 (q), 49.2 (q), 123.1 (CH), 123.6 (CH), 124.6 (CH), 125.4 (CH), 126.7 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 127.7 (CH), 136.3 (q), 138.2 (q), 138.4 (q), 140.5 (q), 140.8 (q), 145.3 (q), 170.1 (q), 170.7 (q). IR (KBr) ν_{max}: 3030, 2966, 1860, 1778, 1662, 1484, 1467, 1525, 1353 cm⁻¹. HRMS: calculated for C₂₀H₁₂NO₅ [M-H]⁻: 346.0721; found: 346.0721 [M-H]⁻

(E)-3-(12,14-Dioxo-9,10-[3,4]furanoanthracen-9(10H-y)acrylonitrile (27b)

C₂₁H₁₃NO₃ (327.33). ¹H N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz) 3.77 (dd, 3H, J= 3.2 Hz, J= 8.8 Hz), 4.07 (d, 1H, J= 9.2 Hz), 4.95 (d, 1H, J= 3.2 Hz), 6.54 (d, 1H, J= 17.0 Hz), 7.25 (m, 5H), 8.4 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.95 (d, 1H, J= 17.0 Hz). ¹³C N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz) 44.3 (q), 48.8 (q), 49.6 (q), 51.6 (q), 106.6 (CH), 117.6 (q), 123.1 (CH), 123.5 (CH), 124.6 (CH), 125.3 (CH), 126.6 (CH), 127.2 (CH), 127.3 (CH), 127.6 (CH), 138.3 (q), 138.6 (q), 140.6 (q), 141.0 (q), 149.2 (q), 169.9 (q), 170.8 (q). IR (KBr) ν_{max}: 3054, 2965, 2218, 1863, 1700, 1626, 1458, 1436, 1403, 1235 cm⁻¹. HRMS: calculated for C₂₁H₁₂NO₃ [M-H]⁻: 326.0823; found 326.0817 [M-H]⁻

(E)-9-(3-Oxobut-1-en-1-yl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]furanoanthracene-12,14-dione (27c)

C₂₂H₁₆O₄ (344.36). ¹H N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz): 2.55 (s, 3H), 3.74 (dd, 1H, J= 2.4 Hz, J= 8.8 Hz), 4.02 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 4.92 (d, 1H, J= 2.8 Hz), 6.73 (d, 2H, J= 16.8 Hz), 7.17-7.37 (m, 5H), 7.38-7.41 (m, 2 H), 7.53 (d, 1H, J= 6.8 Hz), 7.75 (d, 1H, J= 16.8 Hz). ¹³C N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz): 44.82 (CH₃), 49.39 (CH), 51.39 (q), 123.64 (CH), 124.06 (CH), 124.92 (CH), 125.72 (CH), 126.96 (CH), 127.52 (CH), 127.66 (CH), 127.911 (CH), 136.51 (CH), 138.87 (q), 139.85 (q), 141.11 (CH), 141.23 (q), 142.02 (q), 170.27 (q), 171.41 (q), 198.63 (q). IR (KBr) ν_{max}: 2321, 1774, 1671, 1458, 1262, 1079, 927, 943, 756, 745, 554 cm⁻¹. HRMS: C₂₂H₁₆NaO₄ [M+Na]⁺ requires 367.0941, found 367.0950

1,1'-Ethylenebismaleimide (28a)³³

C₁₀H₈N₂O₄ (220.18). ¹H N.M.R δ (CDCl₃, 25 °C, 400 MHz) 3.72 (s, 4H), 6.67 (s, 4H). ¹³C N.M.R δ (CDCl₃, 25 °C, 100.8 MHz) 36.49 (CH₂), 134.14 (CH), 170.44 (q). IR (KBr) ν_{max}: 2926, 1774, 1709, 1619, 1432, 719 cm⁻¹. Elemental Analysis: C₁₀H₈N₂O₄ C: 54.55; H: 3.66; N: 12.72. Found: C: 54.81; H: 3.97; N: 12.47%.

1,1'-Hexamethylenebismaleimide (28b)³³

C₁₅H₁₇NO₄ (275.30). ¹H N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz): 1.27 (s, 4H), 1.52 (s, 4H), 3.48 (s, 4H), 6.66 (s, 4H). ¹³C N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz). 24.5 (CH₂), 28.7 (CH₂), 40.8 (CH₂), 136.5 (CH), 164.6 (q). IR (KBr) ν_{max}: 2914, 1768, 1712, 1623, 1468, 1378, 695 cm⁻¹. Elemental Analysis: C₁₄H₁₆N₂O₄ C: 60.86; H: 5.84; N: 10.14. Found: C: 60.07; H: 5.36; N: 9.55%.

1,1'-(1,4-Phenylene)bismaleimide (28c)³³

C₁₄H₈N₂O₄ (268.22) ¹H N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz) 7.19 (s, 4H), 7.43 (s, 4H). ¹³C N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz) 36.49 (CH₂), 134.14 (CH), 170.44 (q). IR (KBr) ν_{max}: 1723, 1789, 1415, 1153, 702 cm⁻¹. Elemental Analysis: C₁₄H₈N₂O₄ requires C: 62.69; H: 3.01; N: 10.45. Found: C: 63.18; H: 3.49; N: 10.12%.

1,1'-(1,3-Phenylene)bismaleimide (28d)³³

C₁₄H₈N₂O₄ (268.22). ¹H N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz) 7.3 (s, 4H), 7.5 (d, 2H), 7.6 (t, 1H), 7.8 (s, 1H). ¹³C N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz) 121.8 (CH), 142.5 (CH), 128.9 (CH), 132.1 (q), 135.4 (CH), 168.8 (q) IR (KBr) ν_{max}: 1782, 1720, 1422, 1148, 698 cm⁻¹. Elemental Analysis: C₁₄H₈N₂O₄ requires C: 62.69; H: 3.01; N: 10.45. Found: C: 61.96; H: 3.32; N: 9.71%.

(E)-9-(2-Nitrovinyl)-13-phenyl-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14-Dione (29a)

C₂₆H₁₈N₂O₄ (422.43) ¹H N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz) 3.51 (dd, 1H, J= 3.2 Hz, J= 8.4 Hz), 3.91 (d, 1H, J=8.4 Hz), 4.94 (d, 1H, J= 2.8Hz), 6.40 (d, 2H, J= 7.2Hz), 7.35 (m, 10H), 7.59 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 8.08 (d, 1H, J= 13.8 Hz), 8.29 (d, 1H, J= 13.8 Hz). ¹³C N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz) 44.8 (q), 47.6 (q), 47.9 (q), 49.6 (q),

123.1 (CH), 123.5 (CH), 124.5 (CH), 125.3 (CH), 126.5 (CH), 126.97 (CH), 127.16 (CH), 127.31 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 131.5 (CH), 137.3 (q), 138.5 (q), 140.9 (q), 141.3 (q), 145.2 (q), 174.7 (q), 175.1 (q). **IR (KBr) ν_{\max}** : 3035, 2961, 1709, 1529, 1349, 1596, 1457, 1201 cm^{-1} . **HRMS**: calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423.1345; found 423.1364 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(E)-9-(2-Nitrovinyl)-13-(pyridin-3-yl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14-dione (29b)

$\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ (423.42) **^1H N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 400 MHz)** 3.57 (m, 1H), 3.98 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 4.97 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.29 (m, 10H), 8.11 (d, 1H, $J = 13.8$ Hz), 8.31 (d, 1H, 13.8 Hz), 8.493 (s, 1H). **^{13}C N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 100.8 MHz)** 45.26 (CH), 48.28 (CH), 48.61 (CH), 50.15 (q), 123.58 (CH), 124.03 (CH), 124.45 (CH), 125.00 (CH), 125.78 (CH), 127.01 (CH), 127.50 (CH), 127.68 (CH), 128.73 (q), 134.69 (CH), 137.63 (CH), 138.88 (q), 138.95 (q), 141.21 (q), 141.58 (q), 145.73 (CH), 147.40 (CH), 149.99 (CH), 175.04 (q), 175.40 (q). **IR (KBr) ν_{\max}** : 3058, 1704, 1523, 1349, 1202, 773, 760, 558 cm^{-1} . **HRMS**: calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 424.12 found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 424.2509

(E)-9-(3-Oxobut-1-en-1-yl)-13-phenyl-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14-dione (29c)

$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (421.48) **^1H N.M.R δ (CDCl_3 , 25 °C, 400 MHz)** 2.54 (d, 3H, $J = 4.8$ Hz), 3.44 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 6.47 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz), 6.88 (d, 2H, $J = 16.8$ Hz), 7.27-7.46 (m, 10H), 7.80 (dd, 2H, $J = 4.8$ Hz, $J = 16.8$ Hz). **^{13}C N.M.R δ (CDCl_3 , 25 °C, 100.8 MHz)** 27.89 (CH_3), 45.96 (CH), 48.22 (CH), 48.50 (CH), 52.07 (q), 123.46 (CH), 124.31 (CH), 125.56 (CH), 126.32 (CH), 126.73 (CH), 127.29 (CH), 127.38 (CH), 127.54 (CH), 128.85 (CH), 129.07 (CH), 131.15 (q), 136.36 (CH), 138.19 (q), 139.12 (q), 140.82 (q), 141.31 (CH), 141.74 (q), 174.65 (q), 175.29 (q), 197.81 (q). **IR (KBr) ν_{\max}** : 3044, 2109, 1711, 1667, 1497, 1456, 1387, 1255, 1200, 891, 909, 810, 763, 751, 699, 562 cm^{-1} . **HRMS**: $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ requires 442.1429; Found: 442.2059

13,13'-(1,4-Phenylene)bis(9-((E)-2-nitrovinyl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14-dione) (30a)

$\text{C}_{46}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8$ (766.75) **^1H N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 400 MHz)** 3.50 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 3.89 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 4.92 (s, 2H), 6.39 (s, 4H), 7.34 (m, 14H), 7.57 (d, 2H, $J =$

5.6 Hz), 8.06 (d, 2H, J= 13.8 Hz), 8.27 (d, 2H, J= 13.8 Hz). ¹³C N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz) 45.21 (CH), 48.09 (CH), 48.39 (CH), 50.11 (q), 123.47 (CH), 123.97 (CH), 124.97 (CH), 125.7 (CH), 126.97 (CH), 127.24 (CH), 127.47 (CH), 127.65 (CH), 127.81 (CH), 131.75 (CH), 137.67 (CH), 138.82 (q), 138.86 (q), 141.26 (q), 141.62 (q), 145.68 (CH), 174.97 (q), 175.31 (q). IR (KBr) ν_{max}: 3056, 1717, 1598, 1348, 1185, 769, 708, 611 cm⁻¹. HRMS: C₄₆H₃₀N₄NaO₈ [M+Na]⁺ requires 789.1956, found 789.1959

(2E,2'E)-3,3'-(1,4-Phenylenebis(12,14-dioxo-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-13,9(10H)-diyl))diacrylonitrile (30b)

C₄₈H₃₀N₄O₄ (726.77) ¹H N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 600 MHz) 3.49 (m, 2H), 3.81 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 4.91 (d, 2H, J= 2.8 Hz), 6.40 (s, 4H), 6.53 (d, 2H, J= 17.2 Hz), 7.29 (m, 14H), 7.57 (d, 2H, J= 5.6 Hz), 7.94 (d, 2H, J= 17.2 Hz). ¹³C N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 150 MHz) 45.30 (CH), 48.05 (CH), 48.11 (CH), 52.57 (q), 106.87 (CH), 188.26 (q), 123.51 (CH), 123.89 (CH), 124.94 (CH), 124.94 (CH), 125.68 (CH), 126.91 (CH), 127.30 (CH), 127.37 (CH), 127.55 (CH), 127.69 (CH), 131.83 (q), 138.98 (q), 139.14 (q), 141.43 (q), 141.89 (q), 150.54 (CH), 174.91 (q), 175.46 (q). IR (KBr) ν_{max}: 1715, 1598, 1474, 1375, 1014, 770, 732, 611 cm⁻¹. HRMS: C₄₈H₃₁N₄O₄ [M+H]⁺ requires 727.234, found: 727.2342 [M+H]⁺

13,13'-(1,4-Phenylene)bis(9-((E)-3-oxobut-1-en-1-yl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14-dione) (30c)

C₅₀H₃₆N₂O₆ (760.83) ¹H N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz) 2.46 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.89 (m, 2H), 6.36 (s, 4H), 6.71 (d, 2H, J= 12.0 Hz), 7.28 (m, 14H), 7.53 (d, 2H, J= 7.6 Hz), 7.74 (d, 2H, J= 12.0 Hz). ¹³C N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz) 27.71 (CH₃), 45.37 (CH), 48.26 (CH), 51.89 (q), 123.59 (CH), 124.03 (CH), 124.83 (CH), 125.59 (CH), 126.78 (CH), 127.20 (CH), 127.26 (CH), 127.36 (CH), 127.50 (CH), 131.79 (q), 136.58 (CH), 139.09 (q), 139.84 (q), 141.56 (q), 142.08 (q), 142.3 (CH), 174.88 (q), 175.53 (q), 189.53 (q). IR (KBr) ν_{max}: 1701, 1598, 1474, 1160, 1013, 773, 703, 610 cm⁻¹. HRMS: C₅₀H₃₇N₂O₆ [M+H]⁺ requires 761.2646, found 761.2664

13,13'-(1,3-Phenylene)bis(9-((E)-2-nitrovinyl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14-dione) (30d)

$C_{46}H_{30}N_4O_8$ (766.75) 1H N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 400 MHz) 3.32 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 4.91 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.24 (m, 2H), 7.36 (m, 17H), 8.07 (m, 2H), 8.28 (m, 2H). ^{13}C N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 100.8 MHz) 45.15 (CH), 48.06 (CH), 48.33 (CH), 50.09 (q), 123.41 (CH), 123.95 (CH), 124.72 (CH), 125.65 (CH), 126.46 (CH), 126.96 (CH), 127.46 (CH), 127.63 (CH), 127.84 (CH), 129.43 (CH), 132.08 (q), 137.66 (CH), 138.75 (q), 138.80 (q), 141.33 (q), 141.68 (q), 145.69 (CH), 174.76 (q), 175.06 (q). IR (KBr) ν_{max} : 2222, 1702, 1391, 1151, 979, 760, cm^{-1} . HRMS: $C_{46}H_{31}N_4O_8$ [M+H] $^+$ requires 767.2136, found 767.2148

(2E,2'E)-3,3'-(1,3-Phenylenebis(12,14-dioxo-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-13,9(10H)-diyl)diacrylonitrile (30e)

$C_{48}H_{30}N_4O_4$ (726.77) 1H N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 400 MHz) 3.45 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 6.50 (d, 2H, J= 13.4 Hz), 7.22 (m, 15H), 7.54 (s, 2H), 7.91 (d, 2H, J= 13.4 Hz). ^{13}C N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 100.8 MHz) 45.21 (CH), 47.99 (CH), 48.08 (CH), 52.54 (q), 106.86 (CH), 118.25 (q), 123.416 (CH), 123.84 (CH), 124.76 (q), 124.88 (CH), 125.59 (CH), 126.50 (CH), 126.84 (CH), 127.31 (CH), 127.48 (CH), 127.66 (CH). IR (KBr) ν_{max} : 2223, 1776, 1706, 1458, 1378, 1201, 769, 754, 620, 580 cm^{-1} . HRMS: $C_{48}H_{31}N_4O_4$ [M+H] $^+$ requires 727.2340, found 761.2356

13,13'-(1,3-Phenylene)bis(9-((E)-3-oxobut-1-en-1-yl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14-dione) (30f)

$C_{50}H_{36}N_2O_6$ (760.83). 1H N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 400 MHz) 2.55 (s, 6H), 3.47 (dd, 2H, J= 1.8 Hz, J= 5.6 Hz), 3.75 (d, 2H, J= 5.6 Hz), 4.9 (s, 2H, J= 1.8 Hz), 6.09 (s, 1H), 6.25 (d, 2H, J= 5.2 Hz), 6.74 (d, 2H, J= 11.2 Hz), 7.30 (m, 15H), 7.58 (d, 2H, J= 4.8 Hz), 7.80-7.77 (d, 2H, J= 11.2 Hz). ^{13}C N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 100.8 MHz) 27.25 (CH), 44.85 (CH), 47.76 (CH), 51.40 (CH), 123.07 (CH), 123.54 (CH), 124.36 (CH), 125.10 (CH), 125.98 (CH), 126.31 (CH), 126.80 (CH), 126.89 (CH), 127.06 (CH), 131.76 (q), 136.14 (CH), 138.58 (q), 139.32 (q), 141.18 (q), 141.66 (CH), 142.05 (q), 174.21 (q), 174.82 (q), 198.12 (q). IR (KBr) ν_{max} : 1704, 1523, 1380, 1347, 1198, 1152, 768, 552 cm^{-1} . HRMS: $C_{50}H_{37}N_2O_6$ [M+H] $^+$ requires 761.2646, found 761.2656 [M+H] $^+$

13,13'-(Oxybis(4,1-phenylene))bis(9-((E)-2-nitrovinyl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroanthracene-12,14-dione) (30g)

C₅₂H₃₄N₄O₉ (858.85). ¹H N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz) 3.50 (d, 2H, J= 6.4 Hz), 3.90 (d, 2H, J= 8 Hz), 4.94 (s, 2H), 6.39 (d, 2H, J= 8 Hz), 6.90 (d, 2H, J= 8 Hz), 7.30 (m, 16 H), 7.80 (d, 2H, J= 6 Hz), 8.08 (d, 2H, J= 14.2 Hz), 8.29 (d, 2H, J= 14.2 Hz). ¹³C N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz) 45.23 (CH), 48.07 (CH), 48.38 (CH), 50.11 (q), 119.46 (CH), 123.50 (CH), 123.97 (CH), 124.96 (CH), 125.75 (CH), 126.96 (CH), 127.43 (CH), 127.63 (CH), 127.82 (CH), 128.64 (CH), 128.77 (CH), 129.33 (CH), 137.72 (CH), 138.90 (q), 138.96 (q), 141.36 (q), 141.70 (q), 145.68 (CH), 156.49 (q), 175.23 (q), 175.58 (q). IR (KBr) ν_{max}: 1709, 1499, 349, 1337, 784 cm⁻¹. HRMS: C₅₂H₃₅N₄O₉ [M+H]⁺ requires 859.2398, found 859.2384.

(2E,2'E)-3,3'-((Oxybis(4,1-phenylene))bis(12,14-dioxo-9,10-[3,4]epipyrroanthracene-13,9(10H)-diyl))diacrylonitrile (30h)

C₅₄H₃₄N₄O₅ (818.87) ¹H N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz) 3.48 (dd, 2H, J= 2.8 Hz, J= 8 Hz), 3.78 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 4.90 (d, 2H, J= 2.8 Hz), 6.38 (d, 4H, J= 8.4 Hz), 6.52 (d, 2H, J= 17.2 Hz), 6.91 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 7.30 (m, 14H), 7.56 (d, 2H, J= 5.6 Hz), 7.92 (d, 2H, J= 17.2 Hz). ¹³C N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz) 45.29 (CH), 48.02 (CH), 48.08 (CH), 52.55 (q), 106.83 (CH), 118.27 (q), 119.45 (CH), 123.50 (CH), 123.86 (CH), 124.89 (CH), 125.66 (CH), 126.85 (CH), 127.31 (CH), 127.48 (CH), 127.63 (CH), 128.78 (CH), 139.02 (q), 139.22 (q), 141.49 (q), 141.94 (q), 150.56 (CH), 156.48 (q), 172.45 (q), 175.11 (q), 175.65 (q). IR (KBr) ν_{max}: 3456, 2978, 1738, 1366, 1229, 762 cm⁻¹. HRMS: C₅₄H₃₅N₄O₅ [M+H]⁺ requires 819.2611, found 819.2601.

13,13'-(Oxybis(4,1-phenylene))bis(9-((E)-3-oxobut-1-en-1-yl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroanthracene-12,14-dione) (30i)

C₅₆H₄₀N₂O₇ (852.96) ¹H N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 400 MHz) 2.51 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.38 (d, 3H, J= 6.8 Hz), 6.72 (d, 2H, J= 16.4 Hz), 6.89 (d, 3H, J= 6.8 Hz), 7.30 (m, 16H), 7.55 (m, 2H), 7.76 (d, 2H, J= 16.4 Hz). ¹³C N.M.R δ (DMSO-d₆, 25 °C, 100.8 MHz) 27.64 (CH₃), 45.38 (CH), 48.27 (CH), 49.35 (CH), 119.40 (CH), 123.62 (CH), 124.02 (CH), 124.82 (CH), 125.62 (CH), 126.76 (CH), 127.25 (CH), 127.34 (CH), 127.49 (CH), 128.79 (CH), 136.58 (CH), 139.18 (q), 139.93 (q), 141.65 (q), 142.14 (CH), 142.51 (q), 165.45 (q), 17.13 (q), 175.76 (q), 198.55 (q).

IR (KBr) ν_{\max} : 2970, 1738, 1365, 1217, 763 cm^{-1} . **HRMS:** $\text{C}_{56}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 853.2908, found 853.2890

13,13'-(Ethane-1,2-diyl)bis(9-((E)-2-nitrovinyl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14-dione) (30j)

$\text{C}_{42}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8$ (718.71) **^1H N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 600 MHz)** 3.30 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 3.70 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.83 (d, 2H, $J = 3$ Hz), 7.24 (m, 14H), 7.55 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 8.05 (d, 2H, 13.8 Hz), 8.24 (d, 2H, 13.8 Hz). **^{13}C N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 150 MHz)** 33.23 (CH_2), 44.95 (CH), 47.73 (CH), 47.94 (CH), 49.85 (q), 123.43 (CH), 123.88 (CH), 124.89 (CH), 125.66 (CH), 126.96 (CH), 127.20 (CH), 127.55 (CH), 127.63 (CH), 137.63 (CH), 138.71 (q), 138.86 (q), 141.28 (q), 141.63 (q), 145.65 (CH), 175.17 (q), 175.64 (q). **IR (KBr) ν_{\max} :** 175, 1525, 1347, 1153, 769, 553 cm^{-1} . **HRMS:** $\text{C}_{42}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 719.2136, found 719.2145

(2E,2'E)-3,3'-(Ethane-1,2-diylbis(12,14-dioxo-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-13,9(10H)-diyl))diacrylonitrile (30k)

$\text{C}_{44}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$ (678.73) **^1H N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 600 MHz)** 3.27 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.59 (dd, 2H, $J = 2.4$ Hz, $J = 8.4$ Hz), 4.79 (d, 2H, $J = 2.4$ Hz), 6.49 (d, 2H, $J = 17.0$ Hz), 7.23 (m, 10 H), 7.53 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 7.89 (d, 2H, 17.0 Hz). **^{13}C N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 150 MHz)** 32.74 (CH_2), 44.50 (CH), 47.08 (CH), 47.25 (CH), 51.79 (q), 106.32 (CH), 117.78 (q), 122. (q), 123.29 (CH), 124.33 (CH), 125.09 (CH), 126.34 (CH), 126.98 (q), 127.03 (CH), 127. 35 (CH), 127. 47 (CH), 138.34 (q), 138.61 (q), 140.93 (q), 141.39 (q), 149.99 (CH), 174.57 (q), 174.62 (q), 175.17 (q), 175.20 (q). **IR (KBr) ν_{\max} :** 2223, 1702, 1395, 1152, 979, 776, 759, 628 cm^{-1} . **HRMS:** $\text{C}_{44}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 679.2340, found 679.2348

13,13'-(Ethane-1,2-diyl)bis(9-((E)-3-oxobut-1-en-1-yl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14-dione) (30l)

$\text{C}_{46}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ (712.79) **^1H N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 600 MHz)** 2.23 (s, 3H), 3.24 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.52 (d, 2H, $J = 8$ Hz), 4.73 (s, 2H), 6.67 (d, 2H, $J = 17.0$ Hz), 7.17 (m, 14H), 7.50 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J = 17.0$ Hz). **^{13}C N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 600 MHz)** 27.74 (CH_3), 33.12 (CH_2), 45.11 (CH), 47.83. (CH), 47.91 (CH), 51.62 (q), 123.54 (CH), 123.95 (CH), 124.75 (CH), 125.56 (CH), 126.76 (CH), 126.98 (CH), 127.22 (CH), 127.40 (CH), 136.55 (CH), 138.98 (q), 139.84 (q), 141.58 (q), 142.07 (q),

142.46 (CH), 175.04 (q), 175.84 (q), 198.07 (q). **IR (KBr) ν_{\max} :** 3016, 2970, 1738, 1365, 1229, 1217, 763 cm^{-1} . **HRMS:** $\text{C}_{44}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 713.2646 found 713.2662

(2E,2'E)-3,3'-(Hexane-1,6-diylbis(12,14-dioxo-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-13,9(10H)-diyl))diacrylonitrile (30m)

$\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$ (734.85) **^1H N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 600 MHz)** 0.62 (m, 7H), 3.00 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 4.81 (m, 2H), 6.32 (d, 2H, $J=19.2$ Hz), 7.40 (m, 16H), 7.70 (d, 2H, $J=19.2$ Hz) **^{13}C N.M.R δ (DMSO- d_6 , 25 °C, 150 MHz)** 25.56 (CH_2), 26.56 (CH_2), 38.37 (CH_2), 45.41 (CH), 47.46 (CH), 47.91 (CH), 52.58 (q), 106.70 (CH), 117.05 (q), 122.96 (CH), 123.13 (CH), 134.34 (CH), 125.57 (CH), 126.81 (CH), 127.28 (CH), 127.57 (CH), 127.66 (CH), 137.58 (q), 138.36 (q), 140.90 (q), 141.33 (q), 149.74 (q), 174.95 (q), 175.69 (q). **IR (KBr) ν_{\max} :** 3016, 2970, 1738, 1693, 1371, 1216, 763, 555 cm^{-1} . **HRMS:** $\text{C}_{50}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 735.2966 found 735.2969

13,13'-(Hexane-1,6-diyl)bis(9-((E)-3-oxobut-1-en-1-yl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14-dione) (30n)

$\text{C}_{50}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$ (768.89) **^1H N.M.R δ (CDCl_3 , 25 °C, 400 MHz)** 0.62 (m, 6H), 1.63 (m, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.56 (m, 5H), 2.92 (m, 4H), 3.26 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.86 (d, 2H, $J=18.0$ Hz), 7.23 (m, 16H), 7.77 (d, 2H, $J=18.0$ Hz). **^{13}C N.M.R δ (CDCl_3 , 25 °C, 100.8 MHz)** 23.21 (CH_3), 33.59 (CH_2), 40.90 (CH), 43.20 (CH), 43.35 (CH), 46.98 (CH), 118.50 (CH), 118.78 (CH), 119.43 (CH), 120.67 (CH), 121.83 (CH), 122.33 (CH), 122.49 (CH), 122.59 (CH), 131.45 (CH), 133.43 (q), 134.54 (q), 136.43 (q), 136.75 (CH), 137.11 (q), 170.62 (q), 171.33 (q), 193.02 (q). **IR (KBr) ν_{\max} :** 3016, 2970, 1738, 1365, 1217, 648 cm^{-1} . **HRMS:** $\text{C}_{50}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ requires 769.3272 found 769.3256

7.3.3. HPLC.

Linearity.

The conditions used for all HPLC experiments completed in this project are described in the next Table 4:

Parameter	Conditions
Column	Hypersil gold, 5 μ m, 250 x 4 mm
Mobil phase	Water 0.1 TFA: ACN (40:60) Gradient
Time	15 min
Flow	1 mL/min
Detection	254 nm
Injection volume	10 μ l

Table 4. Conditions for HPLC.

Before obtaining the calibration curve it was necessary to obtain a UV-Visible spectrum to determine the wavelength for the maximum absorption. To do this, we have prepared a solution of 1 mg/mL for the compounds **29b** and **30g** and then diluted to 0.01 mg/mL. We have determined that 254 nm is suitable for detection of both compounds.

Stability.

In order to study the stability of the selected compounds at pH values representative of the various compartments of the body, 3 buffers were prepared: pH 4.0, pH 7.4 and pH 9.0. These buffers were prepared according to updated methods from the 2015 version of the British Pharmacopoeia.

Phosphate buffer pH 4.0: 3.42 g of KH_2PO_4 was weighed and dissolved in 350 mL H_2O . The pH of this solution was adjusted to 4 using 10% phosphoric acid. The solution was then diluted to 500 mL with H_2O . The pH was monitored using a pH meter while being mixed.

Phosphate buffer pH 7.4: 343 mL of 0.1 M NaOH and 250 mL of 0.2 M potassium dihydrogen phosphate and were mixed to form a buffer with a pH of 7.4. The pH was monitored using a pH meter while being mixed.

Phosphate buffer pH 9.0: 1.74 g of KH_2PO_4 was weighed and added to 80 mL of H_2O where it dissolved. The pH of the solution was adjusted to pH 9 with 1 M KOH. The solution was then diluted to 100 mL with H_2O . The pH was monitored using a pH meter while being mixed.

Method: 300 μ L of stock solution (1 mg/mL ACN) for each of the compounds **29b** and **30g** was added to a vial containing 9.7 mL of buffer. The HPLC experiment was carried at 37 $^\circ\text{C}$ similar to *in vivo* conditions. 1 mL of the solution was added to a HPLC glass vial and 10 μ L was injected, followed by hourly injections for a 24 hour period.

Purity.

Solutions of 1mg/mL for the compounds were prepared using acetonitrile or DMSO in a vial, then, 10 μ L samples of this solution were injected. (Table 5)

Compound	Solvent	Compound	Solvent
29c	DMSO	30g	DMSO
27c	DMSO	30h	DMSO
29b	Acetonitrile	30i	Acetonitrile
30a	DMSO	30j	DMSO
30b	DMSO	30k	DMSO
30c	DMSO	30l	DMSO
30d	DMSO	30m	DMSO
30e	DMSO	30n	DMSO
30f	DMSO		

Table 5. Solvent used for each compound for HPLC purity test.

7.3.4. Biological assays.

A preliminary *in-vitro* screen for antiproliferative activity was carried out using the Alamar Blue assay in PGA-1 and HG-3 CLL cell lines, treating at both 10 μ M and 1 μ M concentrations for each compound. The results of these initial studies are presented in the form of bar charts (Mean value \pm SEM). Also, the same study was completed in the MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines.

The cell lines that were evaluated are:

HG-3: The HG-3 cell line is a cell line established from an *in-vitro* EBV (Epstein Barr Virus) infection from an IGHV1–2 unmutated B1 lymphocyte origin CLL patient clone (representative of poor prognosis).

PGA-1: The PGA-1 cell line is a cell line established from leukemic B cells of a Caucasian man with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in 1988 with a mutated IGHV1-2 (representative of good prognosis).

MCF-7: The MCF-7 cell line is an ER positive, adherent cell line derived from a pleural effusion of a 69 year old female with metastatic breast cancer.

MDA-MB-231: The MDA-MB-231 is a cell line isolated from a 51-year-old female human. It is classified as triple negative (i.e. ER-negative, PR-negative and HER-2 negative). It is extracted from pleural effusion of mammary gland and breast

tissues, and have proven useful for the study of metastasis, migration and breast cancer proliferation.

Storage and Growth of Cultured Cells.

When not in culture, stocks of cells are stored as a frozen solution in 10% DMSO/ 20% FBS/ 70% RPMI-1640 media. These stocks were initially stored overnight at -80 °C and are subsequently transferred into a vapour phase liquid nitrogen tank at -178 °C for long-term storage. When required for culture, these stocks were removed from cryogenic storage and quickly thawed in a 37 °C water bath. Once thawed, the stock was transferred into approximately 10 mL of pre-warmed fresh media in a centrifuge tube before centrifuging at 1200 rpm for five minutes. The supernatant layer is poured off into waste and the cells are resuspended in 5 mL of the appropriate growth media (preheated to 37 °C) and transferred into a 25 cm³ cell culture flask. The cells were then incubated at 37 °C under an atmosphere of 5 % CO₂/ 95 % air until confluent. At 70-80% confluence, the cells were transferred into a 250 cm³ cell culture flask.

At high confluency levels cells need to be split in order to facilitate further healthy cell growth, prevent excessive cellular death, to prevent infection and limit possible cellular mutation through genetic drift. In order to lower confluency levels, an arbitrary aliquot of the cells are transferred into a new cell culture flask containing 20 mL of the required media (prewarmed to 37 °C), with each of these sub culture splitting events yielding a passage or generation of cells. This provides a means of monitoring cells against over-splitting and excessive continuous cell culture, helping to maintain integrity of conclusions derived from experimental results.

Seeding of cells.

In order to prepare for the Alamar Blue® assays, cells must first be counted to determine the number of cells / mL of culture media. By doing this, the necessary dilution factors can be calculated to produce stocks with appropriate cell density for the desired cell assay, dependant on cell line growth characteristics. A haemocytometer, a thick glass slide with a gridded central chamber of known area, is used for counting cells (Figure 36). After placing the coverslip over the gridded area, 10 µL of cells suspended in media is transferred using a micropipette to the loading area at the base of the grid. The 10 µL is then dispensed at the loading area, under the coverslip and covers the gridded area.

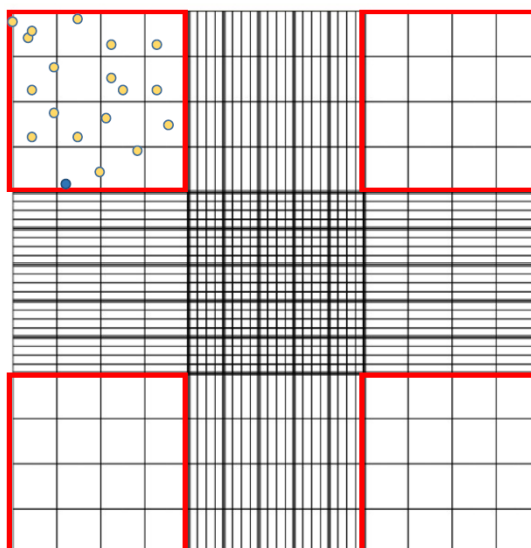


Figure 36. *Diagram of haemocytometer and associated gridlines used in cell density determination.*

The number of cells on the grid was then counted using a microscope and cells within the four core areas of the grid were counted. Not all cells fall directly within the confines of the grid and to account for this, cells that fell on the outer border of each grid box are counted on the left and right but not on the bottom or top (which is maintained for all following counts for consistency). This process was repeated for each of the four gridded areas of the haemocytometer. The number of cells / mL was then calculated using the following formula:

$$(\text{No. of cells} / 2) \times 5 \times 10,000 = \text{No. of cells} / \text{mL}$$

The antiproliferative effect of the compounds was evaluated using the Alamar Blue® cell viability assay. The active ingredient of the Alamar blue® reagent is resazurin, (Figure 37). Resazurin is a blue, low fluorescence compound and acts as a redox indicator and upon entering a viable cell, is reduced to resorufin – a highly fluorescent, red compound. Resazurin is actively reduced through the acceptance of electrons from electron carriers (NADH, NADPH, FADH) or cytochromes. This colorimetric change takes place over a 4-6 hour period and is subsequently measured using a fluorescence plate reader at $\text{Em } \lambda$ 590 nm. These fluorescence readings are directly proportional to the quantity of viable cells remaining in each of the plate wells. From this quantitative relationship, a percentile of viable cells remaining can be calculated, taking media absorbance and vehicle effects into account.

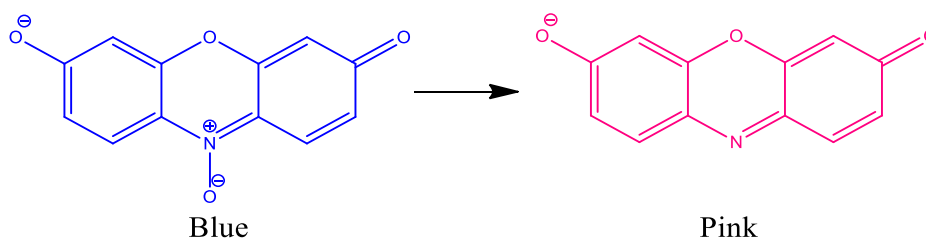


Figure 37: Alamar Blue mechanism of action-reduction of reazurin to resorufin.

A 96 well plate was seeded at 200,000 cells/ mL (200 μ L per well) and treated with the desired drug concentration for a predetermined time frame. After treatment and incubation; each well was treated with 20 μ L of Alamar Blue® (37 °C) and the plate was incubated in the dark at 37°C for 4-6 hours. Fluorescence of the 96 well plates was then read at Em λ 590 nm (Ex λ 544 nm). The control (untreated) wells were used to represent cells at 100% viability and by comparing these to the treated wells minus the background fluorescence of the media; the percentile of viable cells remaining was calculated. Maprotiline was used as an internal control due to its reproducible effects across both cell lines which resulted in 78% viable cells at 10 μ M concentration in HG-3 cells and no effect at 1 μ M. No effect was also seen at both 10 μ M and 1 μ M concentrations in PGA-1 cells.

Experimental method for Trolox ROS assays.

Reactive oxygen species (ROS) are short lived diffusible entities containing oxygen such as hydroxy, nitroxyl, alkoxy, superoxide or peroxy radicals. Other ROS species include hydrogen peroxide and organic peroxides. ROS are generated as metabolites of oxygen and are utilised for signalling events for essential cell functions. ROS are often associated with the induction of cell death and apoptosis. In order to ascertain whether ROS have a role in the mechanism of cell death, cells are pre-treated with Trolox - a known ROS scavenger and the effect is studied. A 96 well plate was seeded with 2×10^5 cells/well and were pre-treated with 5 mM Trolox for 1 h prior to compound treatment. The wells were treated with the desired drug concentration (10 μ M and 1 μ M) for a predetermined time frame (24 – 48 h). After treatment and incubation; each well was treated with 20 μ L of alamarBlue® (37 °C) and the plate was incubated in the dark at 37 °C for 4-6 hours. Fluorescence of the 96 well plates was then read at 590 nm (excitation 544 nm). The control wells were used to represent cells at 100% viability and by comparing this to the treated wells minus the background fluorescence of the media, the percentage of viable cells remaining was calculated. The

percentage of viable cells remaining with Trolox pre-treatment was compared to the percentage of viable cells remaining without Trolox pre-treatment in order to determine the implication of ROS in the mechanism of cell death induced.

7.4. TABLE OF COMPOUNDS.

Compound	Colour. Recrystallisation solvent	m.p.	Yield (%)
28a	White powder. Ethanol	187-190	32
28b	White powder. Ethanol	136-138	44
28c	White powder. Ethanol	>300	50
28d	White powder. Ethanol	199	30
29a	White powder. Diethyl ether/toluene	256-257	98 ^c
29b	White powder. Diethyl ether/toluene	160-163	90 ^c
29c	White powder. Diethyl ether/toluene	250-251	83 ^c
30a	White powder. Diethyl ether/toluene	>300	64 ^c (47) ^b
30b	White powder. Diethyl ether/toluene	>300	77 ^c (45) ^b
30c	White powder. Diethyl ether/toluene	>300	82 ^c
30d	White powder. Diethyl ether/toluene	>300	53 ^c
30e	Pale yellow powder. Diethyl ether/toluene	>300	50 ^c
30f	White powder. Diethyl ether/toluene	>300	32 ^c
30g	White powder. Diethyl ether/toluene	214-215 (dec.)	52 ^c
30h	White powder. Diethyl ether/toluene	232-233 (dec.)	80 ^c
30i	White powder. Diethyl ether/toluene	188-191 (dec)	74 ^c
30j	Pale orange powder. Diethyl ether/toluene	>300	80 ^b
30k	Pale yellow powder. Diethyl ether/toluene	>300	74 ^b
30l	White powder. Diethyl ether/toluene	>300	86 ^b

30m	White powder. Diethyl ether/toluene	>300	62 ^b
30n	White powder. Diethyl ether/toluene	>300	47 ^b
<i>(b) Method with the N-substituted maleimides, (c) Method starting from furanoanthracene derivatives</i>			

7.5. BIBLIOGRAPHY.

- (1) Kumar, P. J.; Clark, M. L. *Kumar & Clark's clinical medicine.*; 8th ed ed., 2012.
- (2) Registry, N. C. *Cancer Factsheet-All cancers. Registry, N. C., Ed. 2020.*
- (3) <https://n9.cl/2zo0>.
- (4) Galceran, J.; Ameijide, A.; Carulla, M.; Mateos, A.; Quirós, J. R.; Rojas, D.; Alemán, A.; Torrella, A.; Chico, M.; Vicente, M.; Díaz, J. M.; Larrañaga, N.; Marcos-Gragera, R.; Sánchez, M. J.; Perucha, J.; Franch, P.; Navarro, C.; Ardanaz, E.; Bigorra, J.; Rodrigo, P.; Bonet, R. P. *Clin. Transl. Oncol.* **2017**, *19*, 799.
- (5) <https://n9.cl/qkj3j>.
- (6) Whalen, K. *Pharmacology*, Ed. Lippincott Illustrated Reviews, 2014.
- (7) Chen, J.; Odenike, O.; Rowley, J. D. *Nat.Rev. Cancer.* **2010**, *10*.
- (8) <https://n9.cl/pgx0w>.
- (9) <https://n9.cl/gcc5b>.
- (10) <https://n9.cl/cs77q6>.
- (11) Hallek, M.; Cheson, B. D.; Catovsky, D.; Caligaris-Cappio, F.; Dighiero, G.; Döhner, H.; Hillmen, P.; Keating, M. J.; Montserrat, E.; Rai, K. R. *Blood* **2008**, *111* (12), 5446.
- (12) Devereux, S.; Cuthill, K. *Medicine* **2017**, *45* (5), 292.
- (13) Scarfòda, L.; Ferreria, A. J. M.; Ghiaa, P. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2016**, *104*, 169.
- (14) García-Escobar, I.; Sepúlveda, J.; Castellano, D.; Cortés-Funes, H. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2011**, *80*, 100.
- (15) Somashekar, M. N. *Res. Rev.: J. Chem.* **2016**, *5*, 45.
- (16) Wilson, W. D.; Tanious, F. A.; Watson, R. A.; Barton, H. J.; Strekowska, A.; Harden, D. B.; Strekowski, L. *Biochemistry* **1989**, *28*, 1984.

- (17) Rossiter, S.; Kirton, S. B.; Camara, R.; University of Hertfordshire Higher Education Corporation, UK, WO2016181120A1, 2016; Ref. Chem. Abstr. 166:6185.
- (18) Liu, R.-X.; Wu, Y.-S.; Liu, Y.-C.; Luo, R.-Y.; Yang, L.-D.; Tang, M.-T.; Chen, Z.-F.; Liang, H. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 18685.
- (19) Zhang, X.; Meng, L.; Lu, Q.; Fei, Z.; Dyson, P. J. *Biomaterials* **2009**, *30*, 6041.
- (20) McNamara, Y. M.; Bright, S. A.; Byrne, A. J.; Cloonan, S. M.; McCabe, T.; Williams, D. C.; Meegan, M. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 333.
- (21) de Silva, S. A.; Zavaleta, A.; Baron, D. E.; Allam, O.; Isidor, E. V.; Kashimura, N.; Percarpio, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2237.
- (22) Panov, A. A.; Simonov, A. Y.; Lavrenov, S. N.; Lakatosh, S. A.; Trenin, A. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 103.
- (23) Levy, D. E.; Wang, D.-X.; Lu, Q.; Chen, Z.; Perumattam, J.; Xu, Y.-J.; Liclican, A.; Higaki, J.; Dong, H.; Laney, M.; Mavunkel, B.; Dugar, S. *Bioorg Med Chem Lett* **2008**, *18*, 2390.
- (24) Lu, Q.; Chen, Z.; Perumattam, J.; Wang, D.-X.; Liang, W.; Xu, Y.-j.; Do, S.; Bonaga, L.; Higaki, J.; Dong, H.; Liclican, A.; Sideris, S.; Laney, M.; Dugar, S.; Mavunkel, B.; Levy, D. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2399.
- (25) Tanaka, M.; Sagawa, S.; Hoshi, J.-I.; Shimoma, F.; Yasue, K.; Ubukata, M.; Ikemoto, T.; Hase, Y.; Takahashi, M.; Sasase, T.; Ueda, N.; Matsushita, M.; Inaba, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5781.
- (26) Zhu, F.; Li, Y.; Wang, Z.; Wu, X.-F. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3710.
- (27) Panov, A. A.; Lakatosh, S. A.; Kubbutat, M. H. G.; Dezhenkova, L. G.; Totzke, F.; Schechtel, K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1050.
- (28) Ol'shevskaya, V. A.; Alpatova, V. M.; Radchenko, A. S.; Ramonova, A. A.; Petrova, A. S.; Tatarskiy, V. V.; Zaitsev, A. V.; Kononova, E. G.; Ikonnikov, N. S.; Kostyukov, A. A.; Egorov, A. E.; Moisenovich, M. M.; Kuzmin, V. A.; Bragina, N. A.; Shtil, A. A. *Dyes Pigm.* **2019**, *171*, 107760.
- (29) Penumutchu, S. R.; Chou, R.-H.; Yu, C. *Plos One* **2014**, *9*, 10397.
- (30) Kaliavaradhan, K.; Muthusamy, S. *Polym. Bull.* **2016**, *73*, 1921.
- (31) Byrne, A. **2015**.
- (32) Becker, H. D.; Soerensen, H.; Sandros, K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3223.
- (33) Marvi, D. H. O. *ARKIVOC* **2006**, *8*, 8.

8. CONCLUSIONES

1. The readily accessible 3-aryl-5-dichloromethyl-2-pyrazolines **5** have been found to be versatile synthetic intermediates for the preparation of novel pyrazoline derivatives and fused heterocyclic compounds of chemical and biological interest.

2. The synthesis of previously unattainable 2,5-disubstituted 4,5-dihydroimidazo[1,5-*b*]pyrazol-6-ones **7** has been developed. Compounds **5** were treated with isocyanates to obtain 3-aryl-*N*-aryl(alkyl)-5-dichloromethyl-4,5-dihydropyrazol-1-carboxamides **6**, which were found to be able to form an otherwise almost inaccessible imidazo[1,5-*b*]pyrazole ring system via a one-step reaction involving internal condensation followed by hydrogen chloride elimination and aromatization. The molecular structures of 5-dichloromethyl-*N*-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydro-3-*p*-tolylpyrazole-1-carboxamide **6f**, and 5-(4-bromophenyl)-2-*p*-tolyl-4,5-dihydroimidazo[1,5-*b*]pyrazol-6-one **7h** were determined by X-ray crystallographic analysis.

3. The synthesis of novel (*Z*)-2-aryl-6-arylimino-4,6-dihydropyrazolo[1,5-*c*]thiazoles **9** has been achieved. Reactions of pyrazolines **5** with arylisothiocyanates led to the corresponding 3-*N*-diaryl-5-dichloromethyl-4,5-dihydropyrazol-1-carbothioamides **8**, whose treatment with DBU promoted cyclization processes yielding products **9**. The molecular structure of (*Z*)-2-(4-fluorophenyl)-6-*p*-tolylimino-4,6-dihydropyrazolo[1,5-*c*]thiazole **9d** was determined by X-ray crystallography.

4. The first synthesis of 2-aryl-*N*-benzylideneamino-4,5-dihydro-6*H*-imidazo[1,5-*b*]pyrazol-6-ones **16** is described. Reactions of intermediates **5** with phenyl chloroformate led to phenyl 3-aryl-5-dichloromethyl-4,5-dihydropyrazol-1-carboxylates **10**, whose hydrazinolysis provided 3-aryl-5-dichloromethyl-4,5-dihydropyrazol-1-carbohydrazides **11**. These underwent condensation with aromatic aldehydes to give 3-aryl-*N'*-benzylidene-5-dichloromethyl-4,5-dihydropyrazol-1-carbohydrazides **12**, which reacted with DBU to give products **16**. Phenyl thiocarboxylates **13**, carbothiohydrazides **14**, and carbothiohydrazones **15** could also be similarly prepared. The molecular structures of compounds **11b** (Ar= *p*-tolyl), **14d** (Ar= 4-chlorophenyl), and **16c** (Ar= *p*-tolyl, *N*-(5-methylthiophen-2-yl-methylenamino)) were determined by X-ray crystallography.

5. A convenient synthetic method for preparing 2-aryl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazines **21** is reported. Tosylation of 3-aryl-5-dichloromethyl-1-(2-hydroxyethyl)-2-

pyrazolines **17** gave derivatives **18**, which reacted with sodium azide to give 3-aryl-1-(2-azidoethyl)-5-dichloromethyl-2-pyrazolines **19**. These were hydrogenated to obtain 1-(2-aminoethyl)-3-aryl-5-dichloromethyl-2-pyrazoline hydrochlorides **20**, which reacted with sodium hydroxide to directly provide products **21**. A one-pot conversion of intermediates **18** to products **21** also proceeded successfully. The molecular structure of 2-(4-chlorophenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-*a*]pyrazine **21c** was determined by X-ray crystallography.

6. A expeditious one-pot synthetic method for 3-aryl-2-(2-hydroxyethyl)pyrazoles **22** has been established by heating of mixtures of 2,2,2-trichloroethylidenacetophenones **3**, 2-hydroxyethylhydrazine, and potassium carbonate. The observed regioselectivity and those not reliable literature data about some of the obtained compounds have been clarified. The molecular structures of 3-(4-fluorophenyl)-2-(2-hydroxyethyl)pyrazole **22b**, 3-(4-methoxyphenyl)-2-(2-hydroxyethyl)pyrazole **22e**, and 3-(4-methoxyphenyl)-1-(2-hydroxyethyl)pyrazole **22-1e**, were determined by X-ray crystallography.

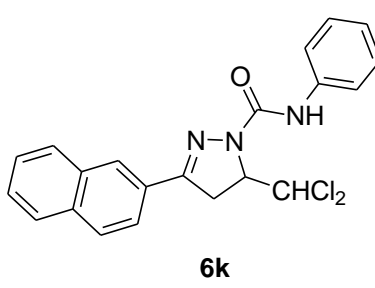
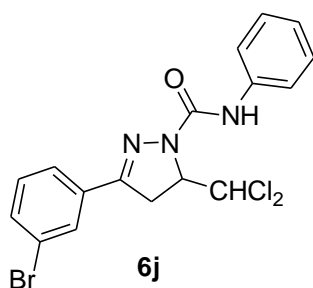
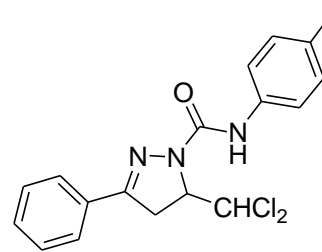
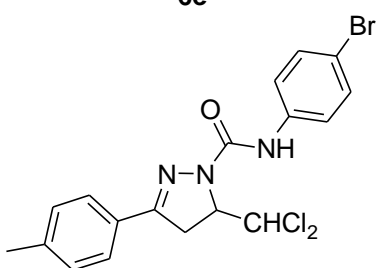
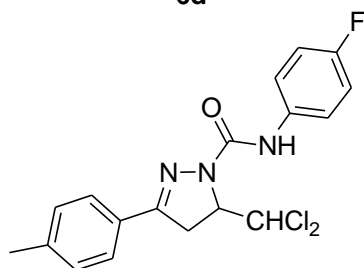
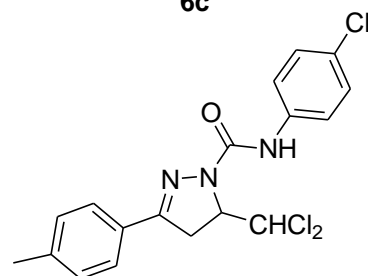
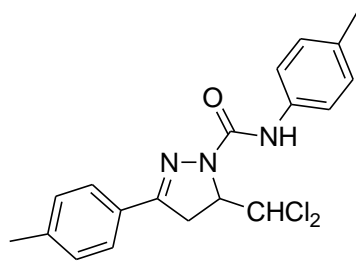
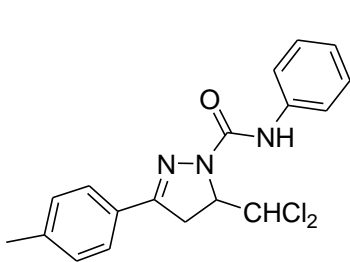
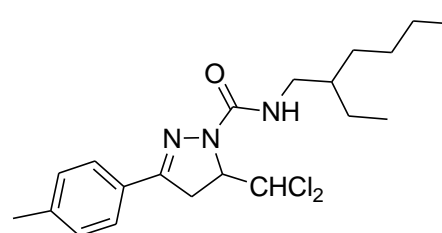
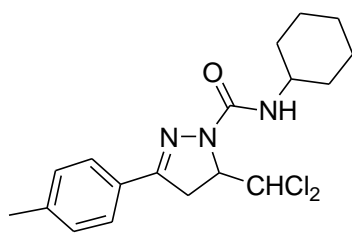
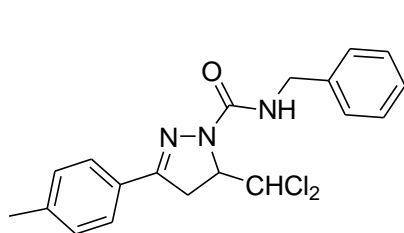
7. The synthesis of *N*-substituted 9-(2-nitrovinyl)-, 9-(2-cyanovinyl)-, and 9-(2-acetylvinyl)-9,10-dihydro-9,10-[3,4]epipyrroloanthracene-12,14-diones **29,30** has been carried out by Diels-Alder reactions between 9-vinylanthracenes **25** and maleic anhydride to give adducts **27**, which reacted with amines to yield the targeted products. Alternatively, Diels-Alder reactions of compounds **25** with *N*-substituted maleimides **28** also led to these products.

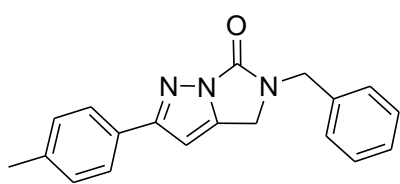
8. Some of the prepared compounds showed good anticancer properties in different cell lines. The most active were: **16h**, **16k** (HL60); **8d**, **15d**, **14f** (K562); **29g** (MCF-7); **30g** (HG3, PGA1, MCF-7, MDA-MB-231).

9. Compounds **20a**, **20b**, **20c**, **20g** exhibited a remarkable antimicrobial effect against *C. albicans*.

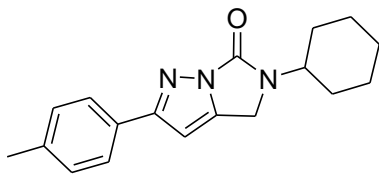
10. Compounds **20a**, **20b**, **20g** presented moderate anti-inflammatory action against cytokines IL-6, IL-1 β and TNF- α .

Capítulo 2: Síntesis de imidazo[1,5-*b*]pirazol-6-onas y (*z*)-2-aryl-6-aryl-imino-4,6-dihidropirazolo[1,5-*c*]tiazoles

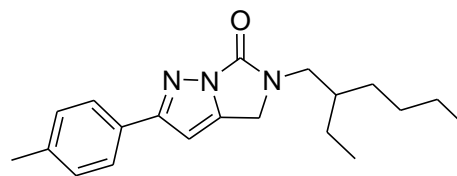




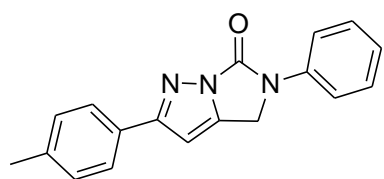
7a



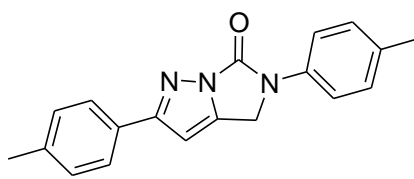
7b



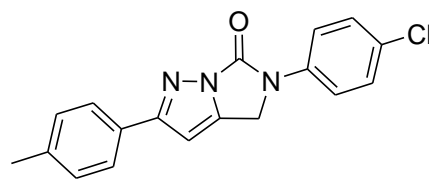
7c



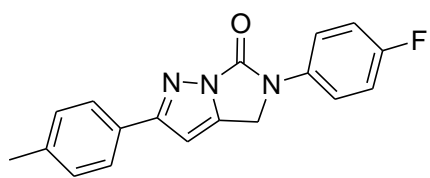
7d



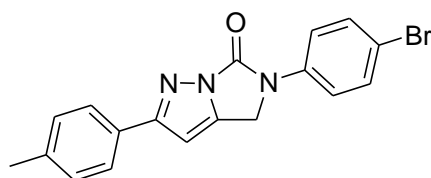
7e



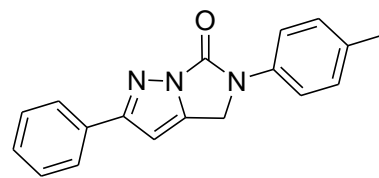
7f



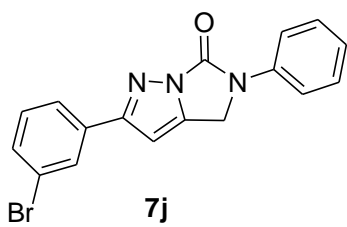
7g



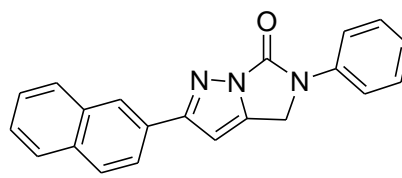
7h



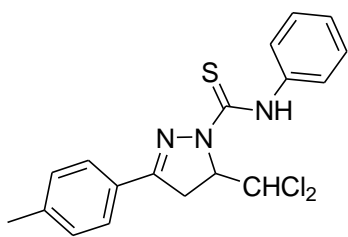
7i



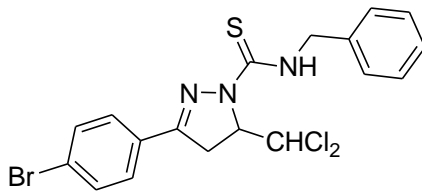
7j



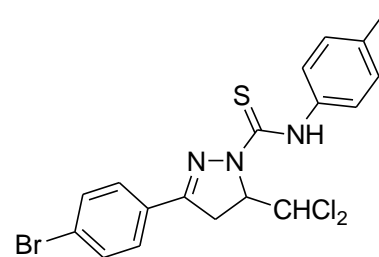
7k



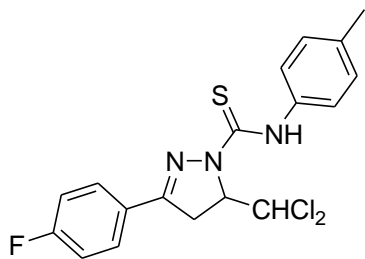
8a



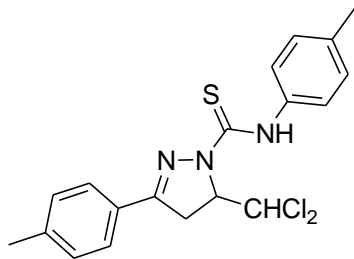
8b



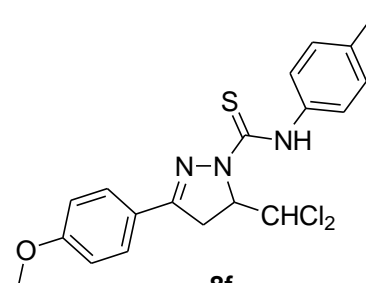
8c



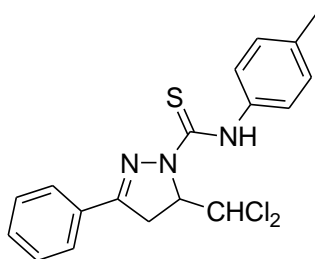
8d



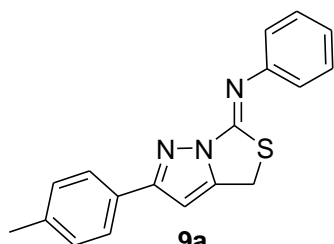
8e



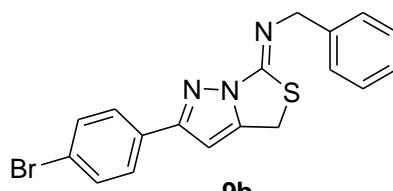
8f



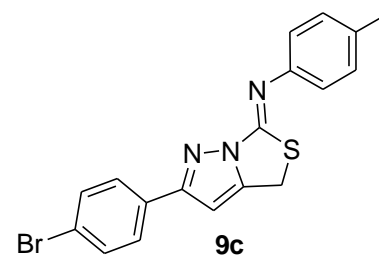
8g



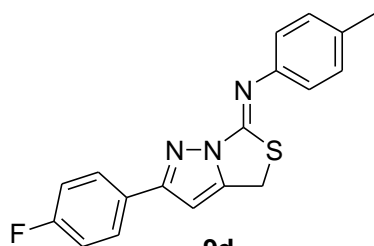
9a



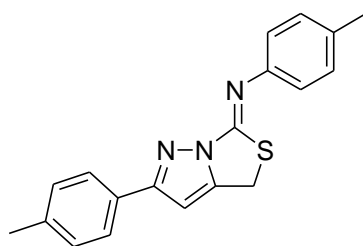
9b



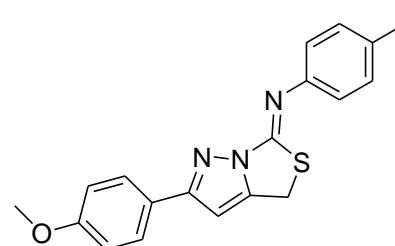
9c



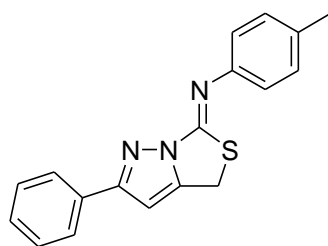
9d



9e

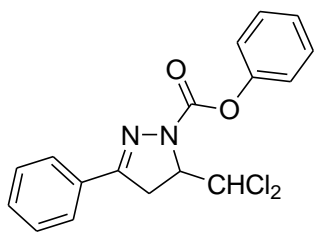


9f

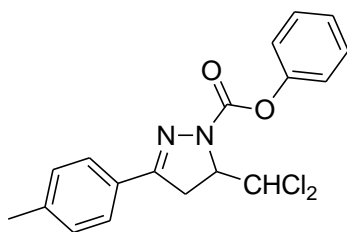


9g

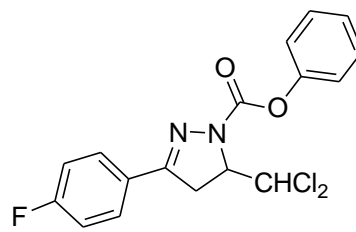
Capítulo 3: Síntesis de carbohidrazidas, carbohidrazonas y *N*-bencilidenamino derivados de imidazopirazolonas



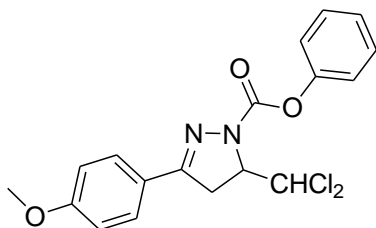
10a



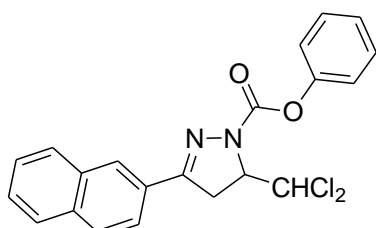
10b



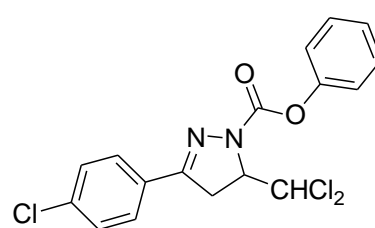
10c



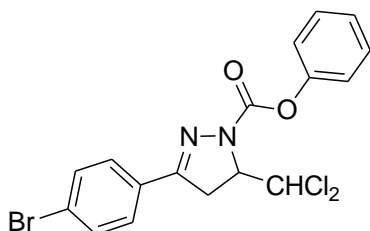
10d



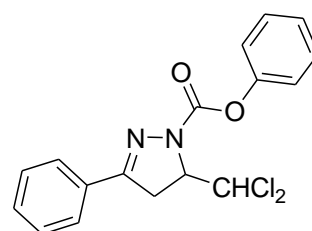
10e



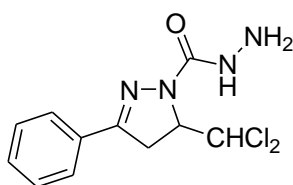
10f



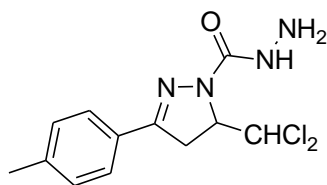
10g



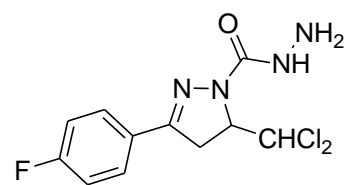
10h



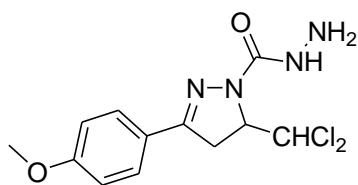
11a



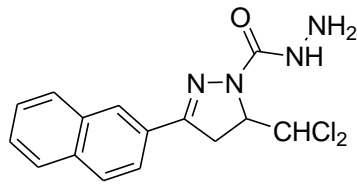
11b



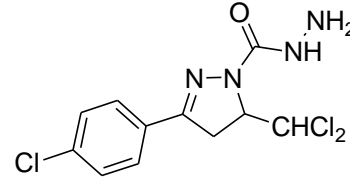
11c



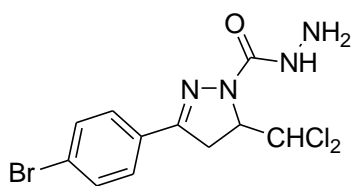
11d



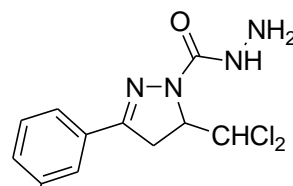
11e



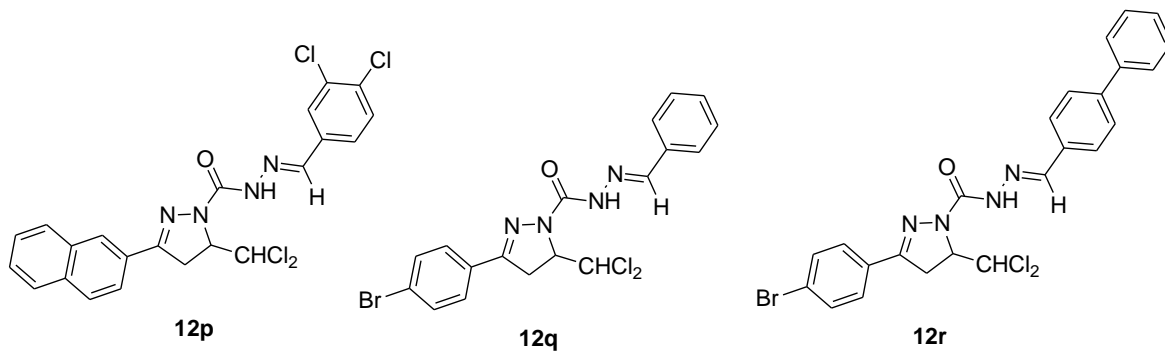
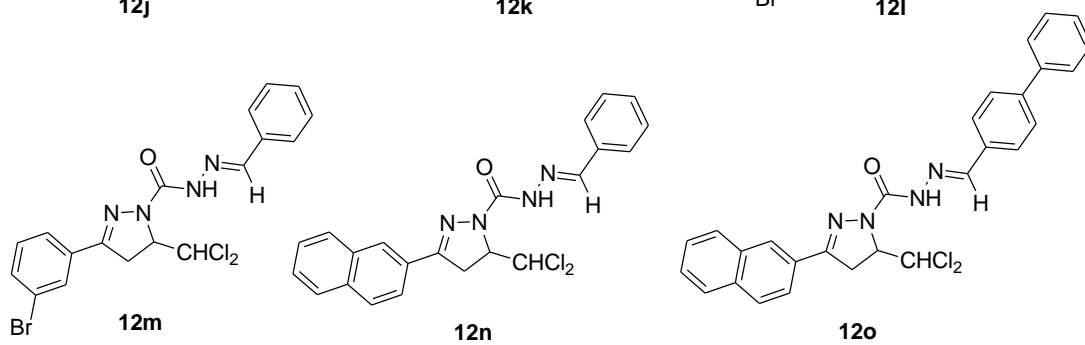
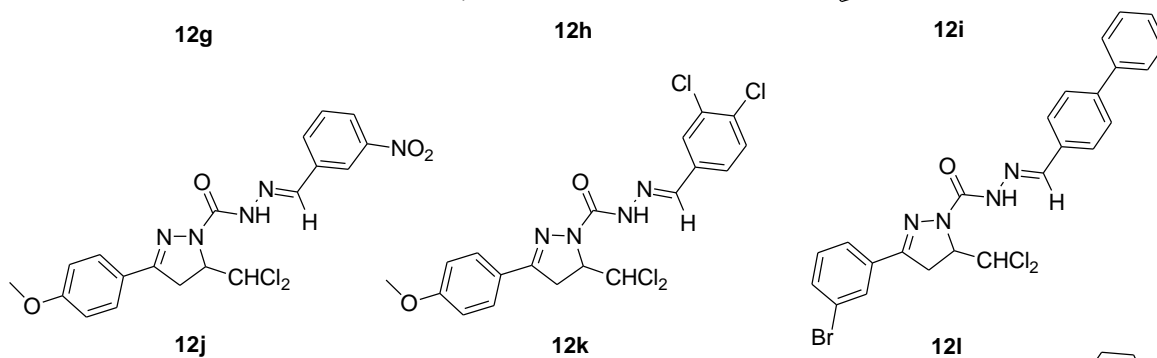
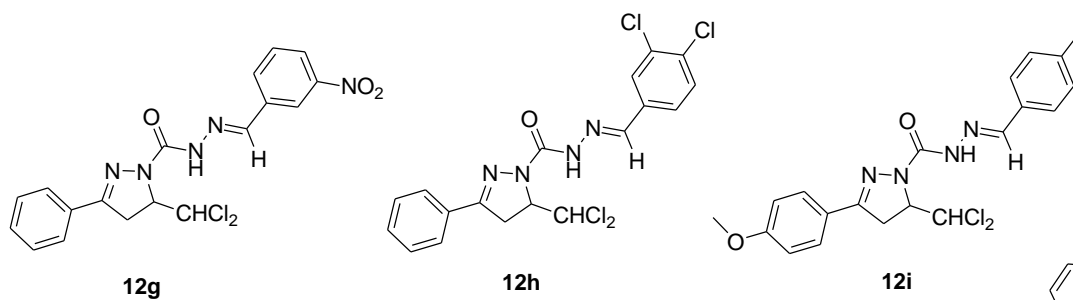
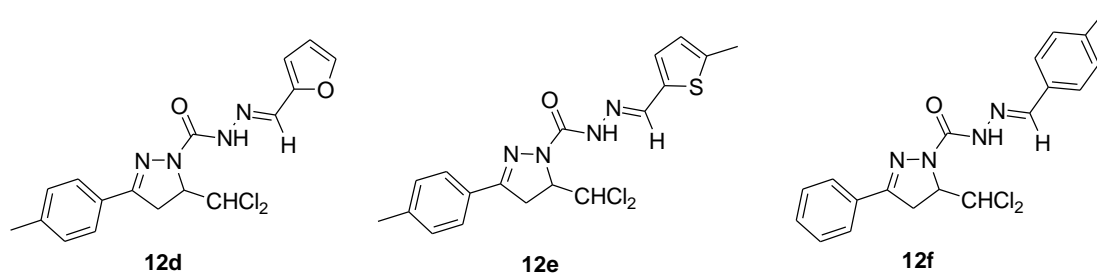
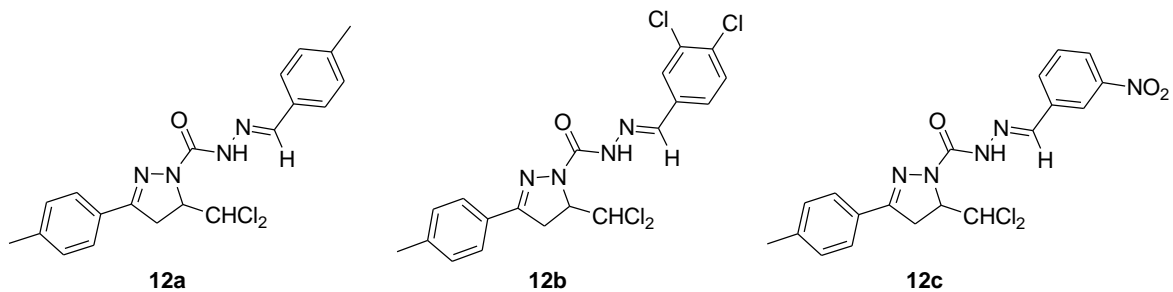
11f

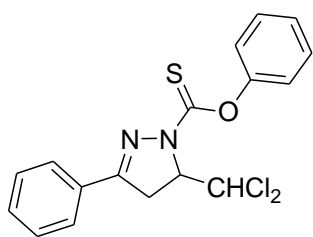


11g

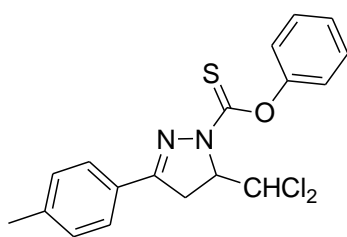


11h

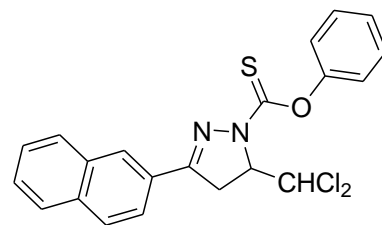




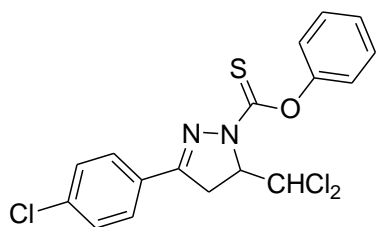
13a



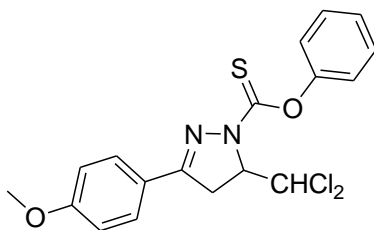
13b



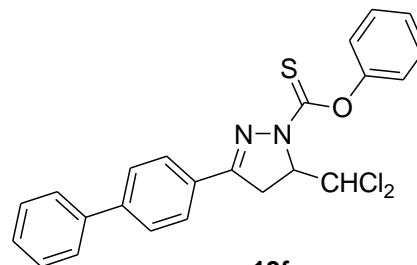
13c



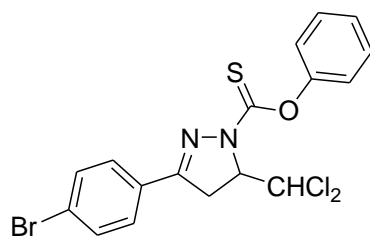
13d



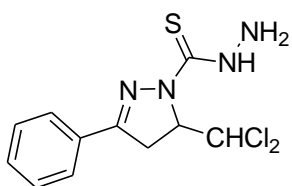
13e



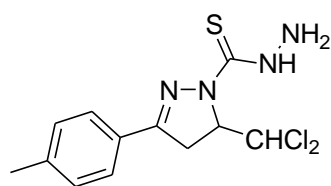
13f



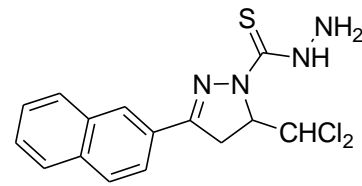
13g



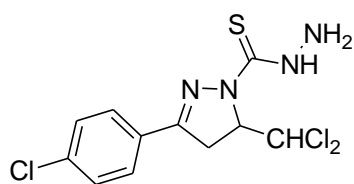
14a



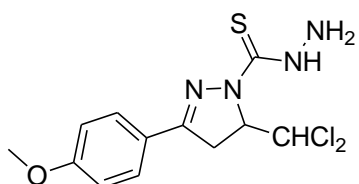
14b



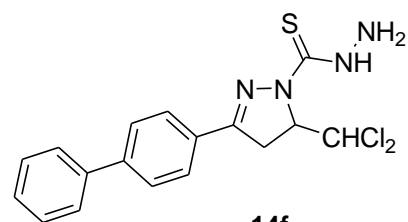
14c



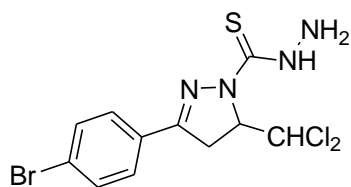
14d



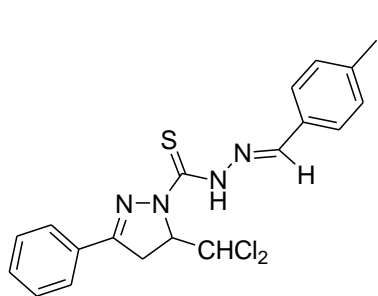
14e



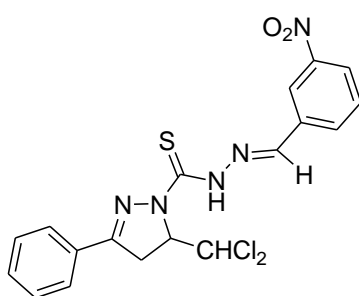
14f



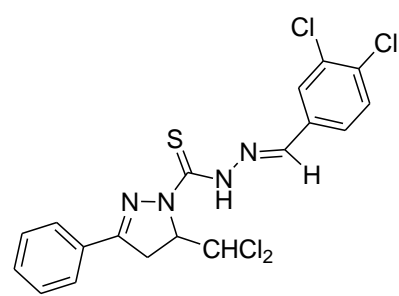
14g



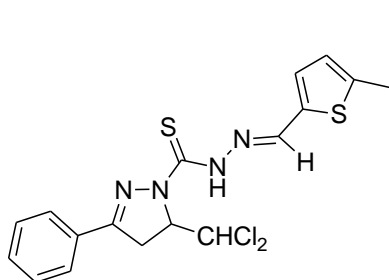
15a



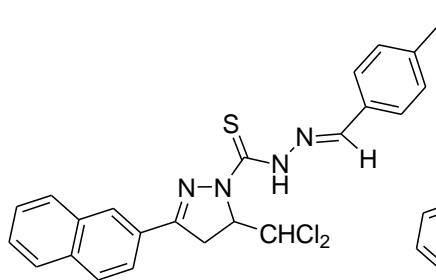
15b



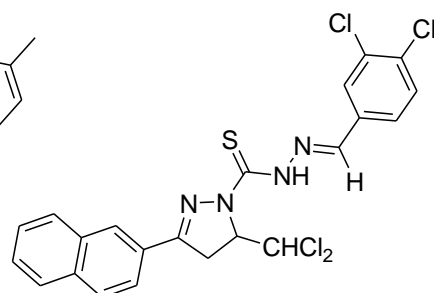
15c



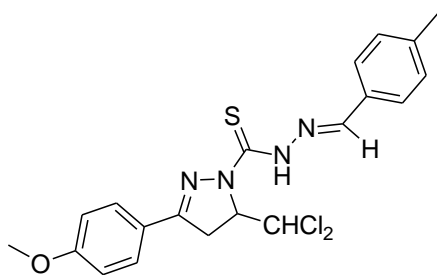
15d



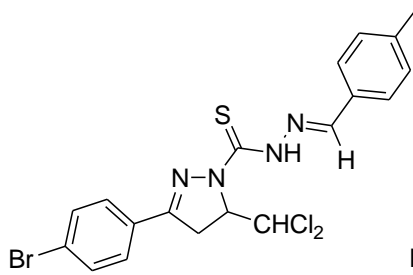
15e



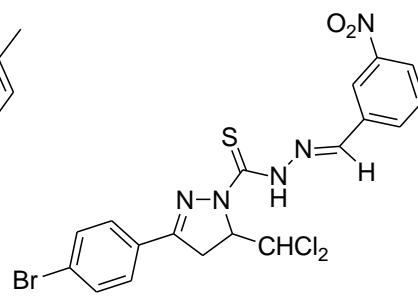
15f



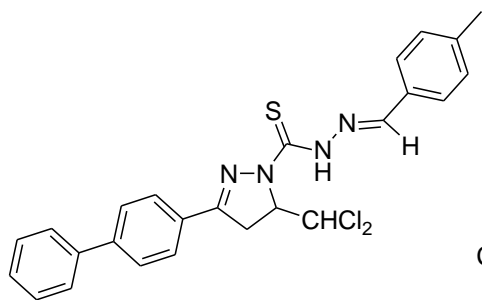
15g



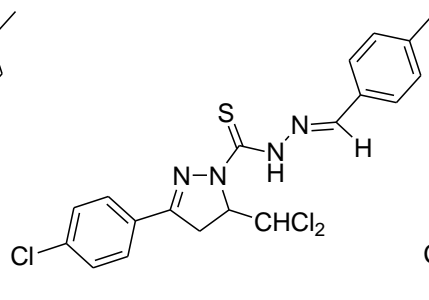
15h



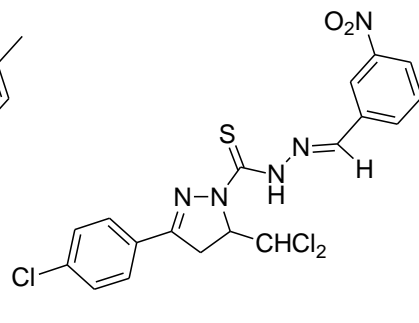
15i



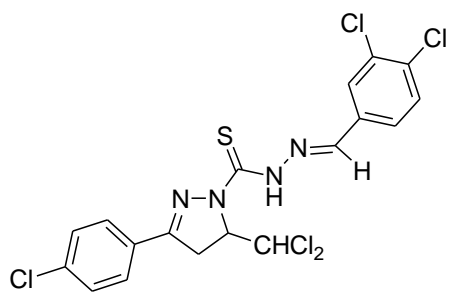
15j



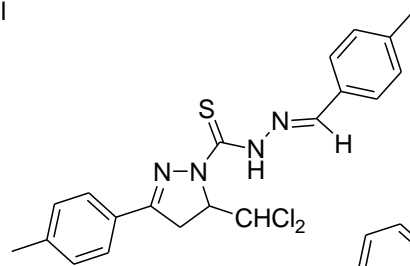
15k



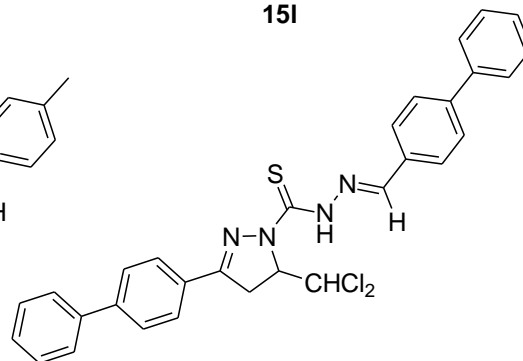
15l



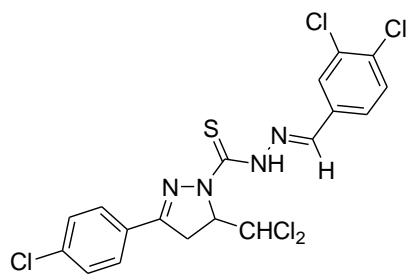
15m



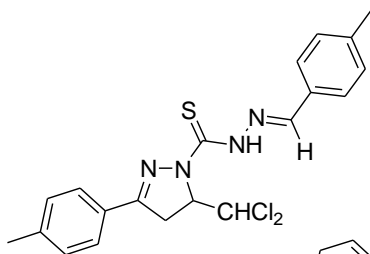
15n



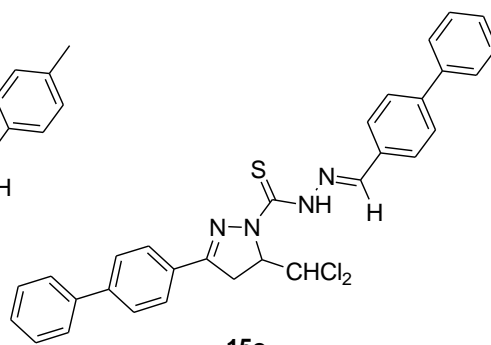
15o



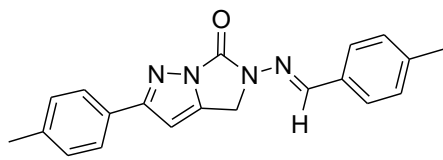
15m



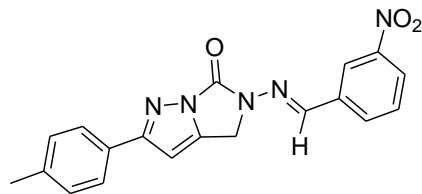
15n



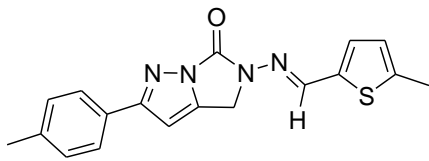
15o



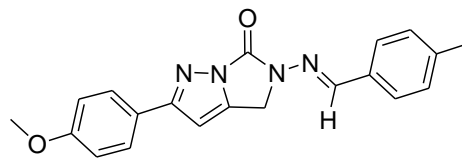
16a



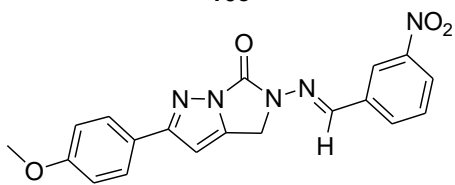
16b



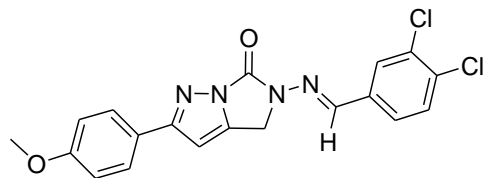
16c



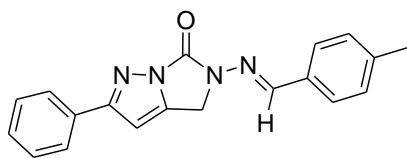
16d



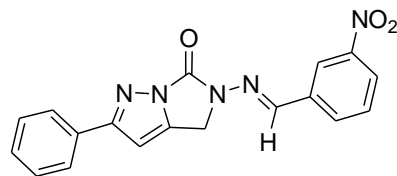
16e



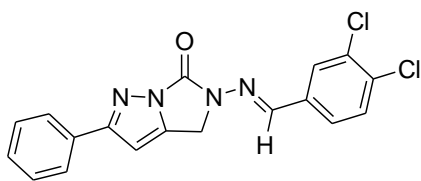
16f



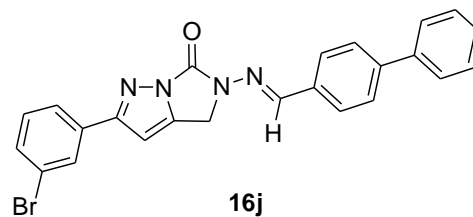
16g



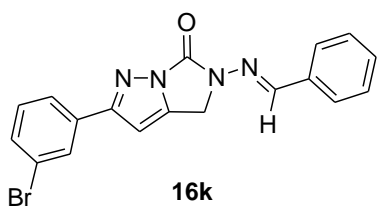
16h



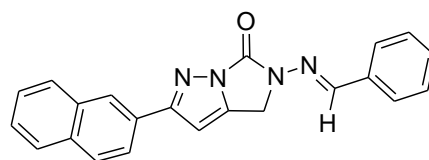
16i



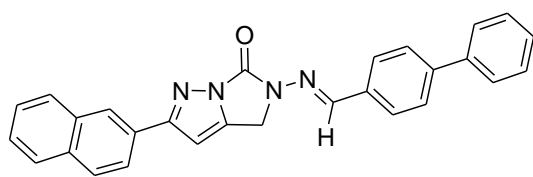
16j



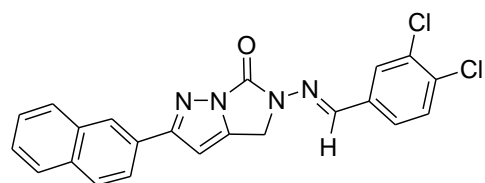
16k



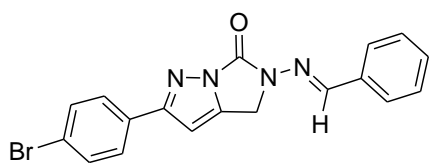
16l



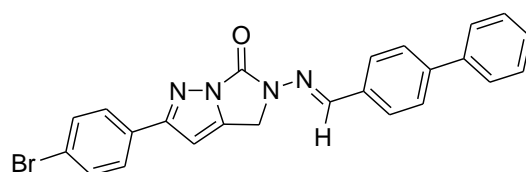
16m



16n

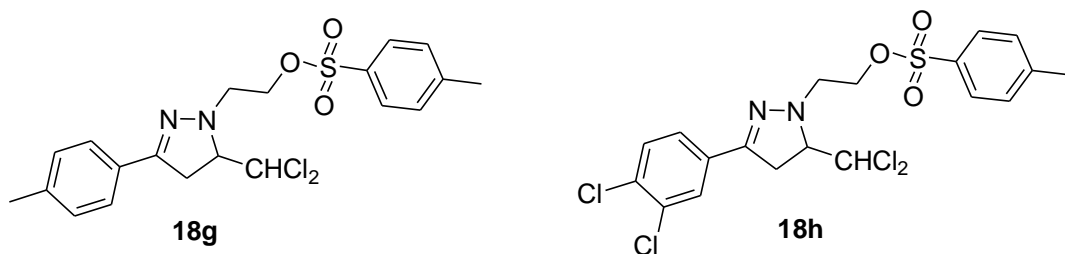
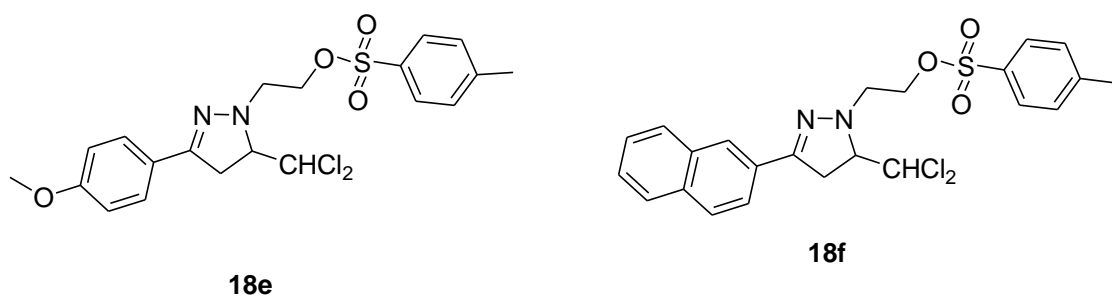
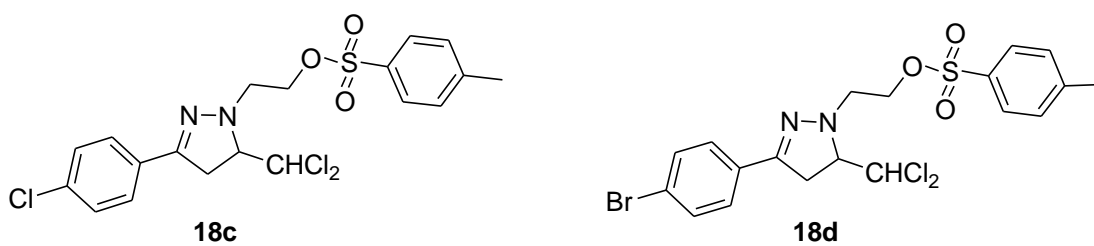
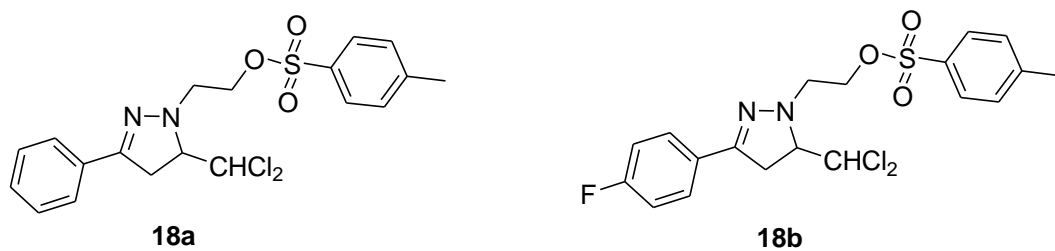
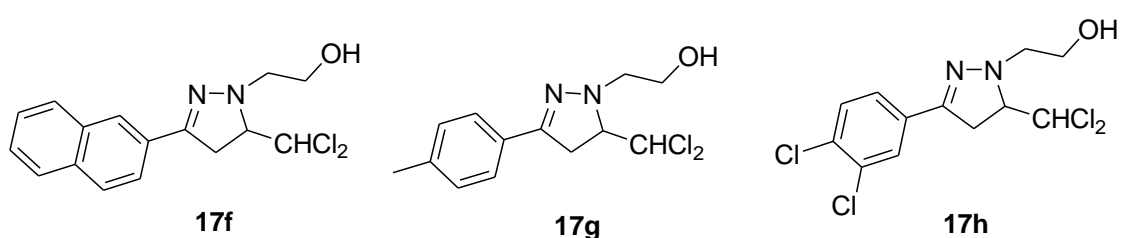


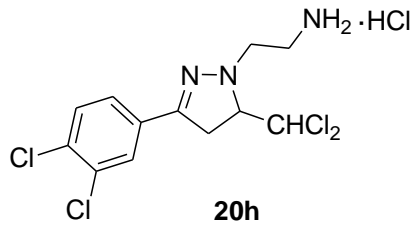
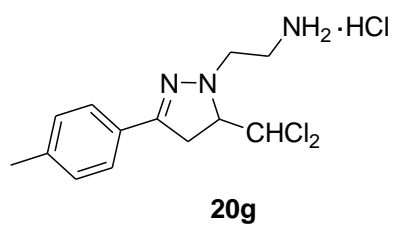
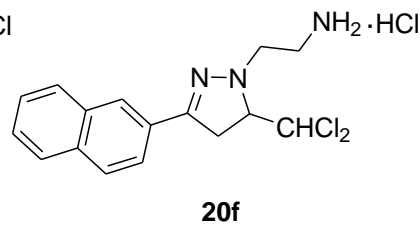
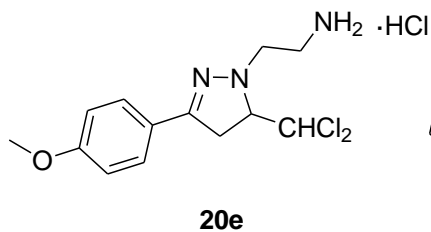
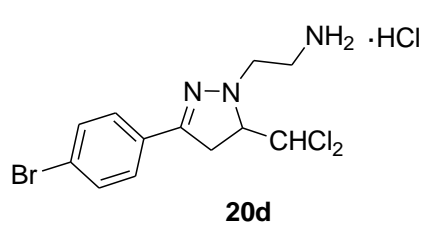
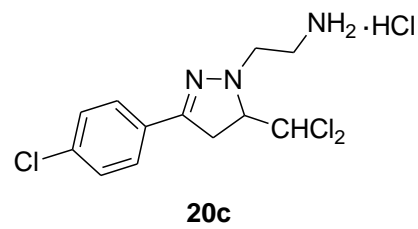
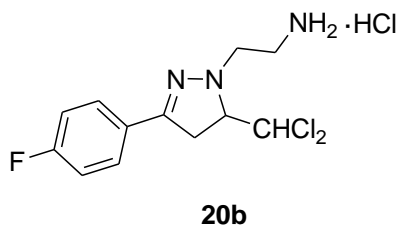
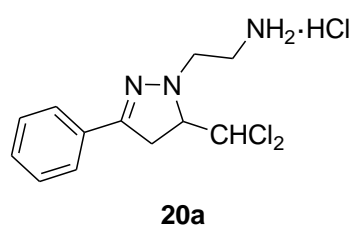
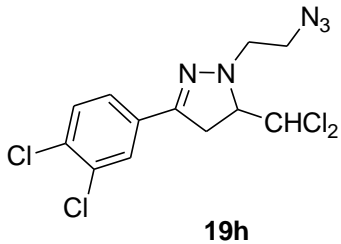
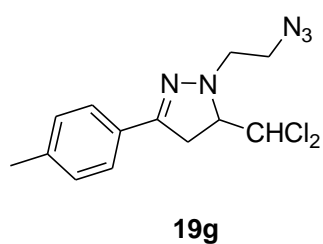
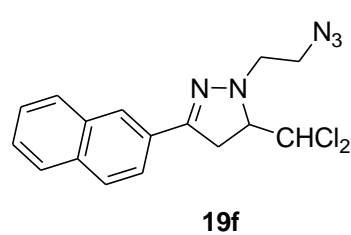
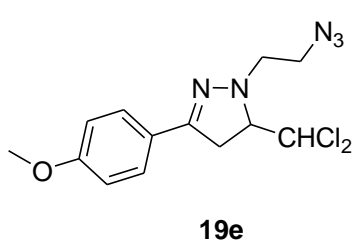
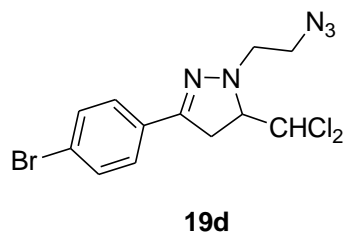
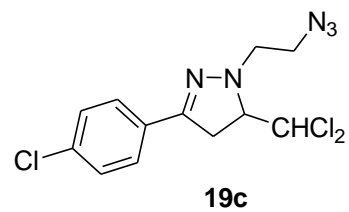
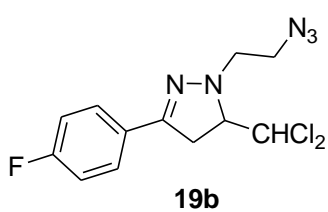
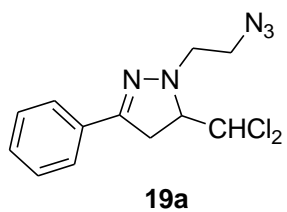
16o

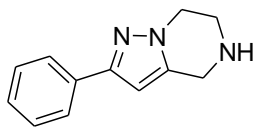


16p

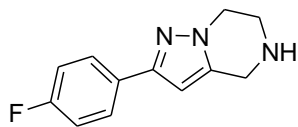
Capítulo 4: Síntesis de 2-aryl-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazinas



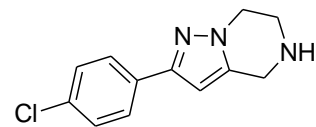




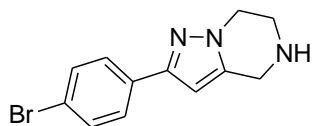
21a



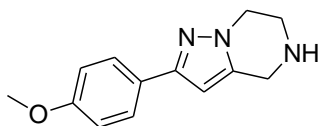
21b



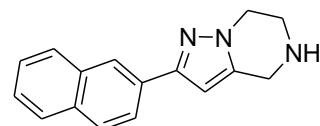
21c



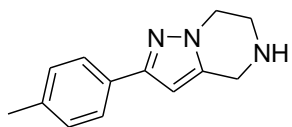
21d



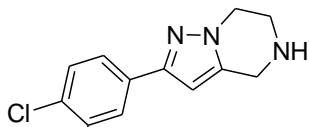
21e



21f

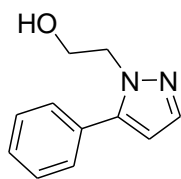


21g

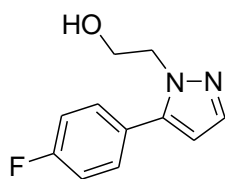


21h

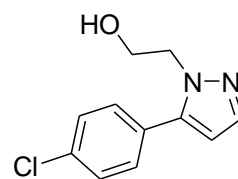
Capítulo 5: Síntesis “one-pot” de 3-aryl- 2-(2-hidroxietyl)pirazoles



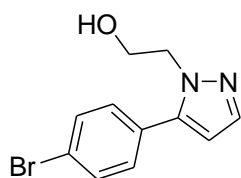
22a



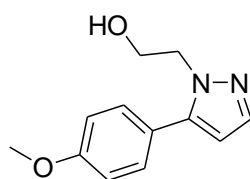
22b



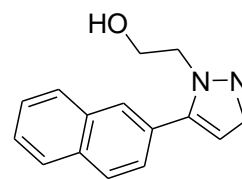
22c



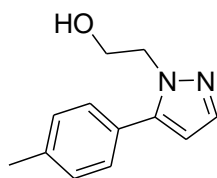
22d



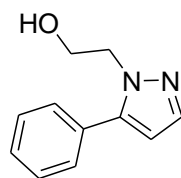
22e



22f

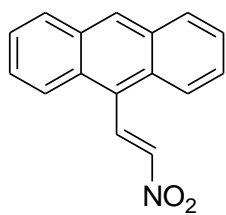


22g

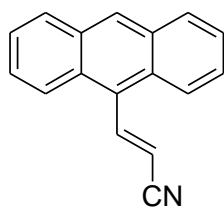


22g

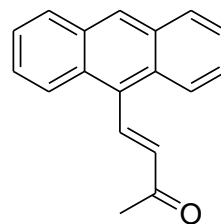
Chapter 7: Synthesis and anticancer activity of *N*-substituted ethanoanthracene derivatives



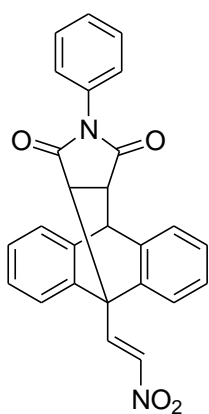
25a



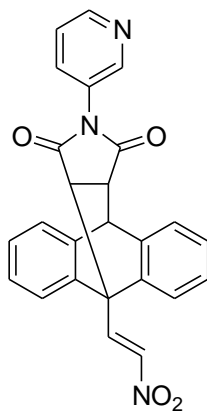
25b



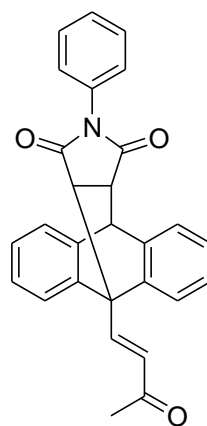
25c



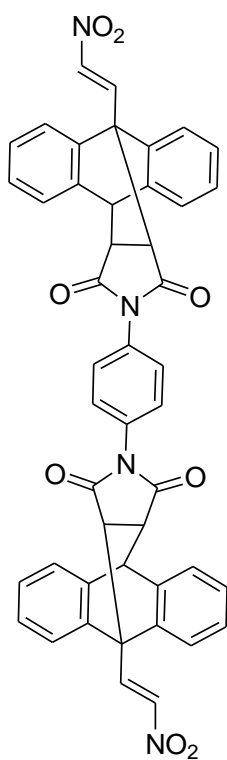
29a



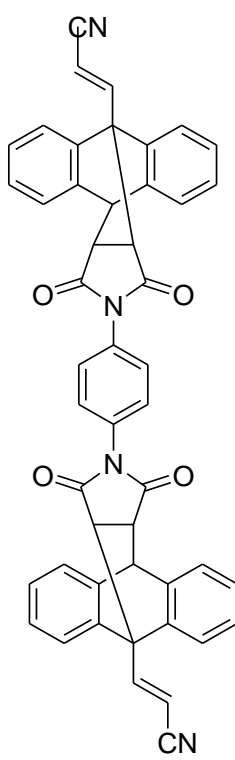
29b



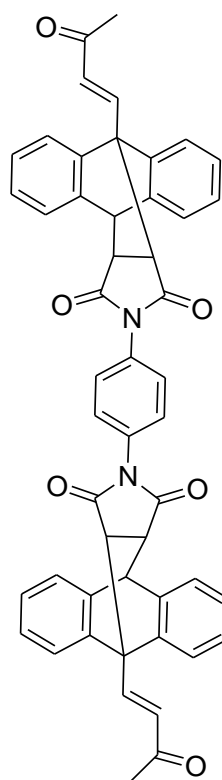
29c



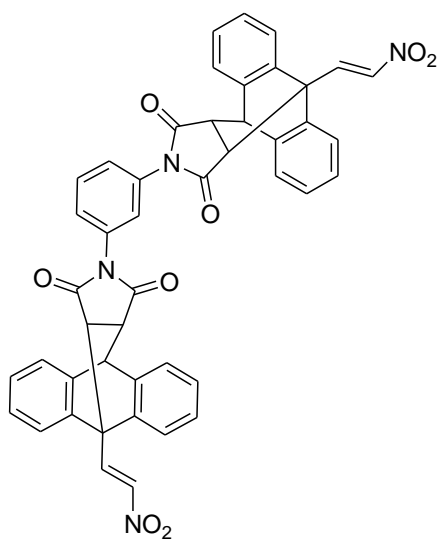
30a



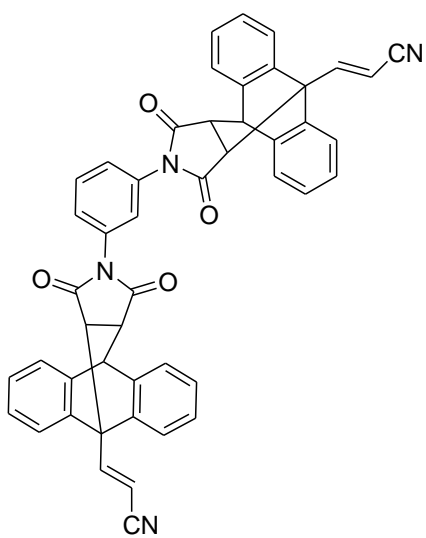
30b



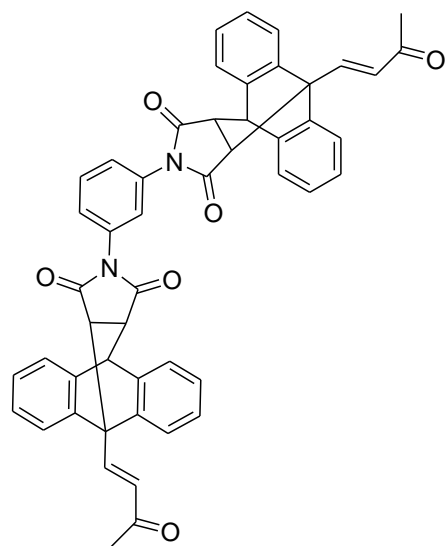
30c



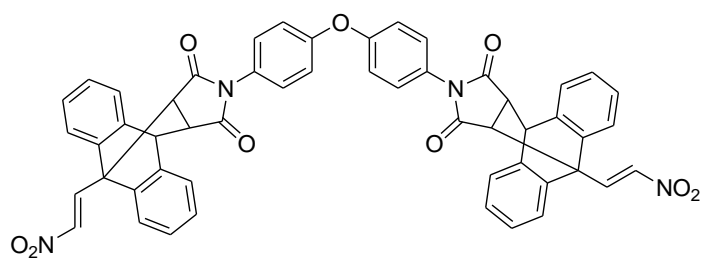
30d



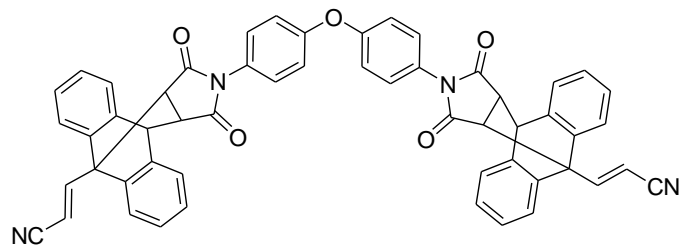
30e



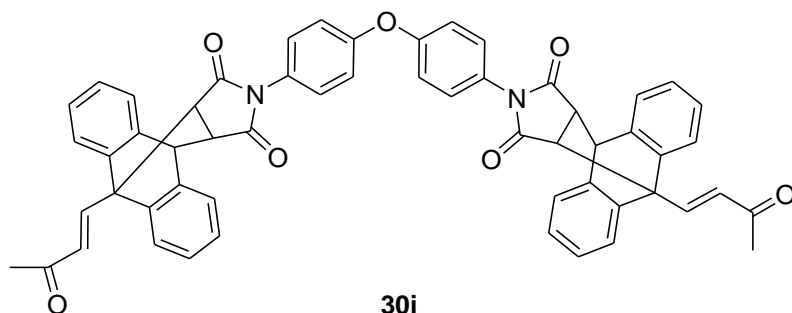
30f



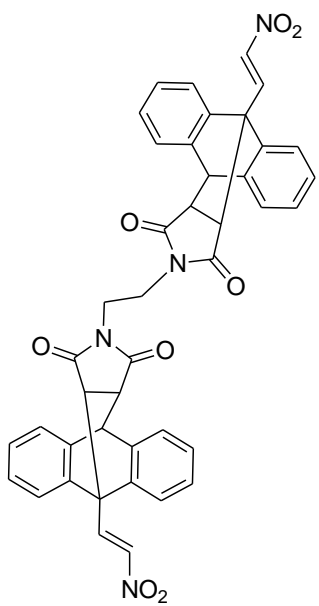
30g



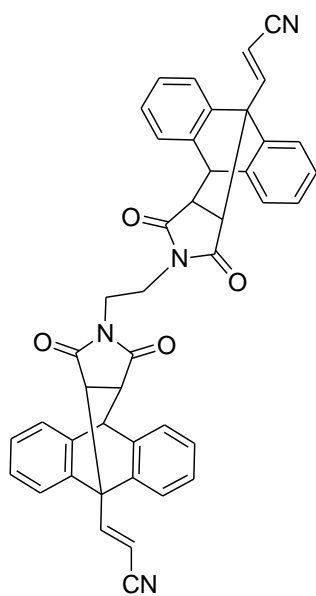
30h



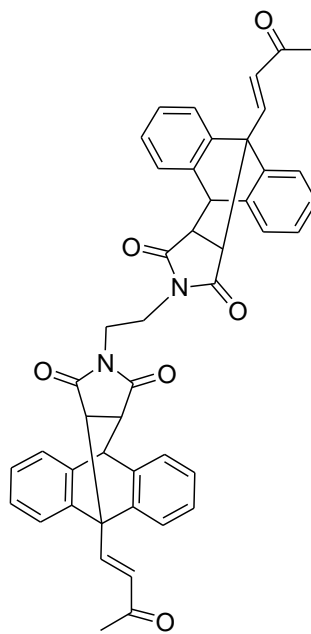
30i



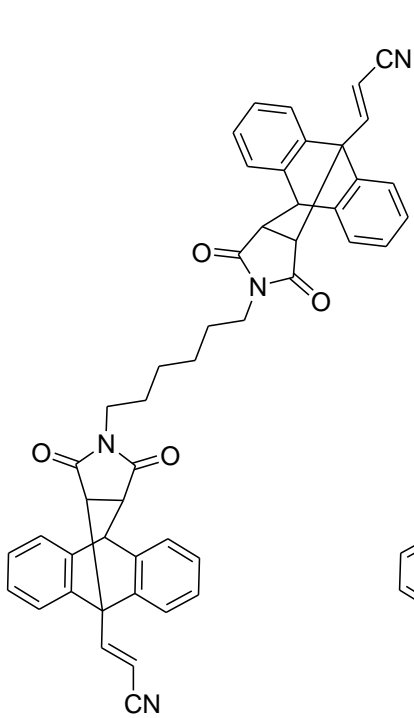
30j



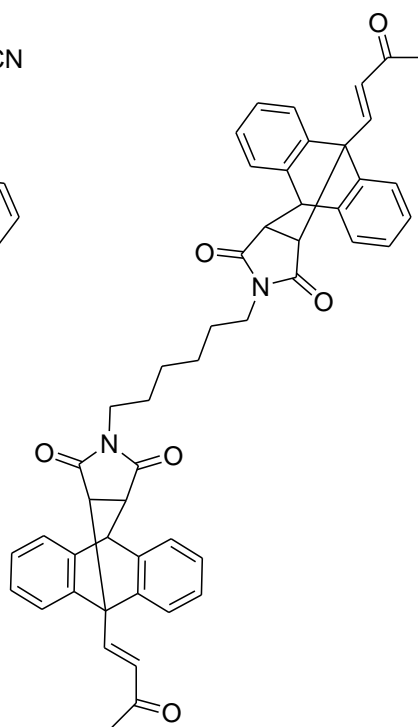
30k



30l



30m



30n