



Recientes investigaciones en la síntesis sustentable de pirazolinás

Recent Research on the Sustainable Synthesis of Pyrazolines

Investigações recentes na síntese sustentável de pirazolinás

Jorge Trilleras¹

José-José De-La-Ossa-Alían²

Alfredo Pérez-Gamboa³

Recibido: abril de 2022

Aceptado: julio de 2022

Para citar este artículo: Trilleras, J., De-La-Ossa-Alían, J. J., y Pérez-Gamboa, A. (2022). Recientes investigaciones en la síntesis sustentable de pirazolinás. *Revista Científica*, 45(3), 315-327. <https://doi.org/10.14483/23448350.19282>

Resumen

En química medicinal, se dirigen continuamente extensos esfuerzos en investigación al descubrimiento de nuevos heterociclos con efectos farmacológicos apropiados. Específicamente, el papel de los derivados del pirazol en la química médica es vital debido a su amplia gama de actividades biológicas. Por esta notable observación, se desarrolla esta revisión con enfoque sobre los avances de procedimientos sintéticos eco-amigables en términos de rendimiento, tiempo de reacción corto y condiciones limpias en la obtención de 2-pirazolinás, a partir de un análisis bibliográfico de investigación que toma como referencia los años 2019 a 2021 con respecto a la obtención de estos sistemas en condiciones simplificadas y energéticamente sustentables.

Palabras clave: ciclocondensación; chalconas; hidrazinas; pirazolinás; síntesis.

Abstract

In medicinal chemistry, extensive research efforts are continuously directed towards the discovery of new heterocycles with appropriate pharmacological effects. Specifically, the role of pyrazole derivatives in medical chemistry is vital, given its wide range of biological activities. In light of this notable observation, this review is carried out with a focus on advances in eco-friendly synthetic procedures in terms of performance, short reaction time, and clean conditions when obtaining 2-pyrazolines, based on a bibliographic analysis of research that takes the years 2019 to 2021 as a reference with regard to obtaining these systems in simplified and energy-sustainable conditions.

Keywords: chalcones; cyclocondensation; hydrazines; pyrazolines, synthesis.

1. Universidad del Atlántico (Puerto Colombia-Atlántico, Colombia). Contacto: jorgetrilleras@mail.uniatlantico.edu.co

2. Universidad del Atlántico (Puerto Colombia-Atlántico, Colombia). Contacto: jdelaossa@mail.uniatlantico.edu.co

3. Universidad del Atlántico (Puerto Colombia-Atlántico, Colombia). Contacto: alfredoperez@mail.uniatlantico.edu.co

Resumo

Na química medicinal, esforços extensivos de pesquisa são continuamente direcionados para a descoberta de novos heterociclos com efeitos farmacológicos apropriados. Especificamente, o papel dos derivados de pirazol na química medicinal é vital devido à sua ampla gama de atividades biológicas. Devido a esta notável observação, esta revisão é desenvolvida com foco nos avanços dos procedimentos sintéticos ecologicamente corretos em termos de rendimento, curto tempo de reação e condições de limpeza na obtenção de 2-pirazolinas, com base em uma análise bibliográfica de pesquisas que tomam como referenciar os anos de 2019 a 2021 no que diz respeito à obtenção destes sistemas em condições simplificadas e energeticamente sustentáveis.

Palavras-chaves: ciclocondensação; chalconas; hidrazinas; pirazolinas; síntese.

Introducción

En el tratamiento de enfermedades, con el desarrollo de nuevas tecnologías, se han dirigido esfuerzos para el diseño y la síntesis de compuestos como potenciales agentes terapéuticos (Tiwari, Bendi y Bhathiwal, 2021). Consecuentemente se ha observado que las pirazolinas destacan en la literatura por su gran variedad de actividad biológica y ha predominado en moléculas biológicamente activas (Nehra et al., 2020; Rangarajan y Mathew 2021; Rodhan et al., 2021).

La literatura reporta varias rutas de síntesis para la obtención de pirazolinas, por lo general son variaciones de la síntesis clásica de esta clase de compuestos en sinergia con estrategias multipasos (Asiri, Al-Amari y Khan, 2020; Khan et al., 2021; Jia et al., 2021; Li et al., 2021), aproximaciones multicomponentes (Chate et al., 2019; Chouiter et al., 2020; Vahedpour et al., 2021), síntesis inducidas por radiación de microondas y ultrasonido (Jasril et al., 2019; Mermer, 2020; Gharat y Rathod, 2020; Sever et al., 2021). Estas variaciones y estrategias responden al llamado para incluir los principios de la química verde, y desarrollar

metodologías y procedimientos ecológicos y respetuosos con el medio ambiente, es así como surgen actualizaciones y adaptaciones a varias síntesis clásicas, incluyendo el uso de disolventes ecológicos, catalizadores recuperables y reutilizables, calentamientos inducidos por fuentes no convencionales, entre otros, que disminuyen el impacto al medio ambiente. Por lo tanto, los químicos orgánicos han dirigido las investigaciones hacia procedimientos sintéticos eco-amigables (Vellingiri et al., 2021) y que, a la vez, permitan incorporar sustituyentes de diferente naturaleza (donadores o aceptores de electrones), diversidad estructural, estabilidad, propiedades fisicoquímicas (Bozkurt y Gul, 2020; Senol et al., 2020; Ismail et al., 2021; Yang et al., 2021) e influencia de fuentes de calentamiento y solventes como tolueno, DMF, THF, DMSO, polietilenglicol, piridina, metanol, etanol, entre otros, así como la utilización de varios tipos de catalizadores (Nehra et al., 2020; Praceka et al., 2021; Nishanth et al., 2021). Esta revisión se enfoca en reportes actualizados de protocolos sintéticos para la obtención de 2-pirazolinas y se discuten aspectos de métodos con enfoque sustentable y eco-amigable durante los últimos años 2019 a 2021.

El nombre pirazol fue dado por Ludwig Knorr (1883) y se refiere a la clase de compuestos orgánicos de anillos aromáticos simples de la serie heterocíclica (Mohamed et al., 2020). Estructura de cinco miembros compuesta por tres átomos de carbono, dos átomos de nitrógeno en posiciones adyacentes, un doble enlace endocíclico (figura 1). Bajo esta configuración estructural, existen tres estructuras tautoméricas bien conocidas, siendo la más común la 2-pirazolina (Vahedpour et al., 2021).

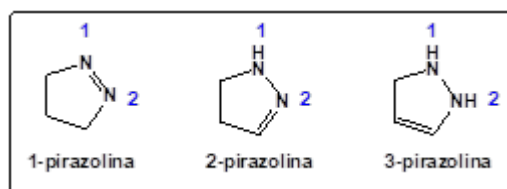


Fig. 1. Estructuras tautoméricas de pirazolinas.

Las pirazolinas diversamente sustituidas y sus derivados incrustados con una variedad de grupos funcionales son importantes agentes biológicamente activos ([figura 2](#)) ([Nehra et al., 2020](#); [Matiadis y Sagnou, 2020](#)), razón por la que un importante volumen de investigaciones se ha dirigido hacia esta clase de compuestos, que además de sus marcadas propiedades también se caracterizan por poseer una notable transferencia de carga intramolecular ([Khan et al., 2021](#)).

Tradicionalmente, las 2-pirazolinas se obtienen a través de la síntesis de Fischer y Knoevenagel, reacción entre aldehídos y cetonas α,β -insaturados con hidrazinas en ácido acético a reflujo ([Saba y Zainab, 2020](#); [Jasril et al., 2019](#); [Rana et al., 2021](#); [Vahedpour et al., 2021](#)) ([figura 3](#)). El potencial farmacológico de estos compuestos N-heterocíclicos ha sido la razón y el interés para explorar metodologías sintéticas y nuevas aplicaciones terapéuticas. Pese a que la síntesis clásica es simple, la diversificación estructural y el calentamiento prolongado implican explorar condiciones de reacción que minimicen el impacto ambiental ([Nehra et al., 2020](#)).

Metodología

El presente enfoque sustentable y eco-amigable para la obtención de 2-pirazolinas, en esta revisión, bajo la perspectiva PRISMA ([Page et al., 2021](#)), cubre los desarrollos en el campo de los compuestos heterocíclicos bioactivos a partir de protocolos en los que se combinan estrategias sintéticas de bajo impacto ambiental con la síntesis clásica de esta clase de compuestos. Los criterios de selección que establecen los límites de la presente revisión se aplicaron a artículos reportados e identificados durante la búsqueda en las bases de datos Google Scholar y Scopus. Los criterios de inclusión fueron: 1) trabajos que incluyen análisis y resultados de variación de parámetros de reacción, 2) artículos que incluyen enfoque eco-amigable con resultados o información completa, 3) artículos publicados desde 2019 hasta 2021. Los criterios de exclusión fueron: 1) revisiones, 2) artículos publicados en un idioma distinto del inglés, 3) actas, actas de congresos, disertaciones, patentes.

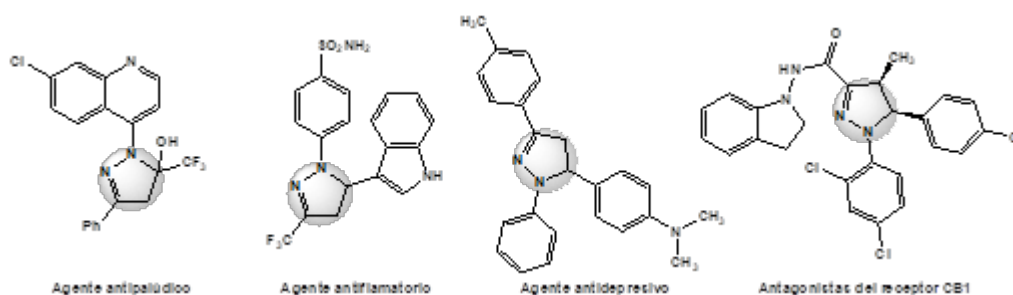


Fig. 2. Derivados pirazolínicos de uso clínico.

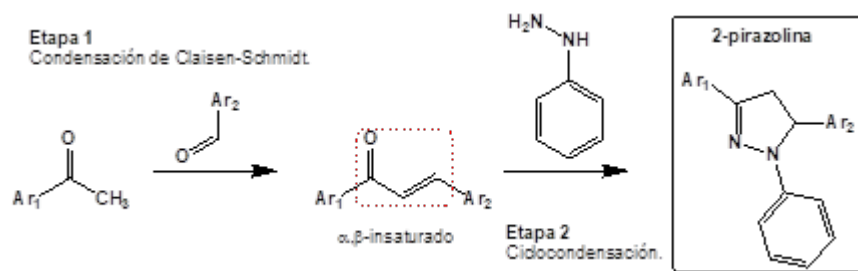


Fig. 3. Representación general de síntesis de 2-pirazolinas.

Fuente de la información, búsqueda y selección

La búsqueda bibliográfica se realizó para trabajos publicados desde 2019 hasta 2021 a través de Google Scholar y Scopus (figura 4). Google Scholar es una base de datos que sigue un enfoque inclusivo y automatizado, indexando cualquier documento académico que se pueda encontrar en redes académicas (Martín-Martín *et al.*, 2021); Scopus es una base de datos de referencias bibliográficas que permite seguimiento, análisis y visualización de la información académica y científica, es propiedad de la editorial Elsevier y fue creada en 2004 (Zhu y Liu 2020; Elsevier, s.f.). La revisión consistió en utilizar los términos de búsqueda (TS) = TITLE-ABS-KEY ((pyrazoline*) AND (synthesis*) AND (chalcones*)). De la base de datos de Google Scholar, se obtuvieron 63 resultados; en Scopus, se obtuvieron 68 resultados. La búsqueda se realizó el 30 de marzo de 2022 e incluyó publicaciones hasta el año 2021. Además, también se examinaron las referencias de los artículos seleccionados en busca de artículos potencialmente relevantes; sin embargo, no se identificaron obras adicionales. Finalmente, para la presente revisión se encontró un total de 26 artículos sobre protocolos sintéticos para la obtención de 2-pirazolinas con enfoque eco-amigable y sustentable (figura 4).

La revisión de los 26 artículos seleccionados incluye la combinación y sinergia de estrategias

sintéticas con aspectos clave en la filosofía de química verde como uso de energía verde, disminución de residuos, economía atómica, toxicidad reducida, reducción de sustancias auxiliares, disolventes y auxiliares seguros, disminución del consumo energético, potenciación de la catálisis y condiciones suaves y seguras.

Resultados

Solventes usados en síntesis de 2-pirazolinas

Para la obtención de 2-pirazolinas se usa con frecuencia etanol o metanol, solventes seguros industrialmente (Çelik *et al.*, 2020; Rezvanian y Babashah, 2019; Sharma, Sharma y Chopra, 2021; Soni *et al.*, 2020; Vahedpour *et al.*, 2021), solubles en agua (Chate *et al.*, 2019) y de bajo costo. Las alternativas verdes destacan el uso de poli(etilenglicol)-PEG-400, debido a su capacidad de solvatación y transferencia de fase (figura 5). Además, el solvente PEG-400 es económico, se puede recuperar y reutilizar fácilmente, no es un solvente tóxico, es menos peligroso que otros solventes orgánicos, es estable en condiciones de reacción porque tiene presión de vapor muy baja y no libera compuestos orgánicos volátiles, proporcionando productos con altos rendimientos y en la mayoría de los casos sin purificación cromatográfica. En contraste, el polímero PEG de bajo peso molecular

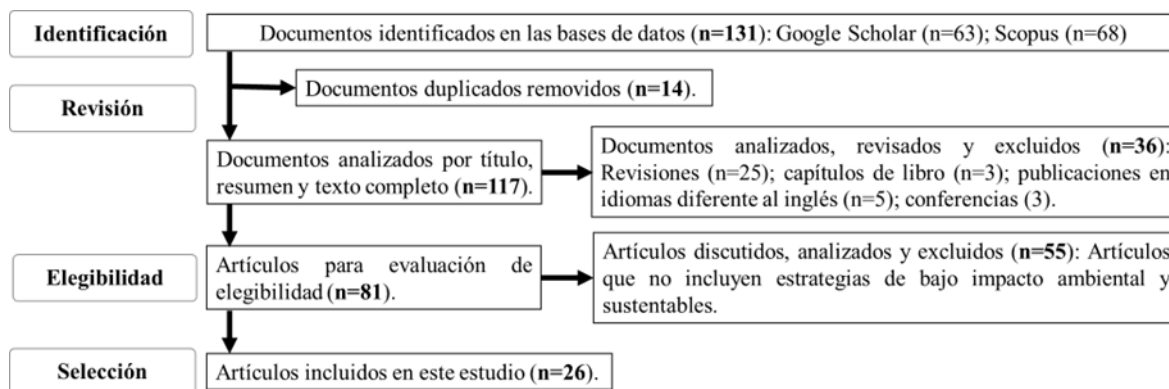


Fig. 4. Proceso de búsqueda y resultados en cada etapa.

Nota: más del 75% de los documentos analizados acceden a derivados pirazolínicos con el objetivo principal de evaluar potencial biológico

difiere significativamente de los polímeros de alto peso molecular en sus propiedades fisicoquímicas, mayor toxicidad y posiblemente genotoxicidad (Pathade, Adole y Jagdale, 2021).

El uso del ácido acético glacial como solvente se remonta hasta el año de 1884 cuando François-Marie Raoult realizaba mediciones crioscópicas en soluciones de compuestos orgánicos, y desde entonces se ha diversificado el estudio del comportamiento de especies en este medio para estudiar características que en otros disolventes serían difíciles de apreciar (Saba y Zainab, 2020; Asad *et al.*, 2021). El ácido acético glacial se ha utilizado en condiciones de calentamiento convencional (Abeed, El-Emary y Yousef, 2019), asistido por microondas (Saba y Zainab, 2020) y por ultrasonido para la síntesis de pirazolinas (figura 6) (Kaur, 2019). Dada su alta estabilidad y el bajo grado de hidratación en condiciones normales de trabajo en el laboratorio, se ha convertido en el solvente prático más utilizado para el estudio y la determinación de bases, en las cuales tiene un efecto nivelador, es decir, todas las bases fuertes en él tenderán a presentar la misma fuerza (Scholz y Kahlert, 2019). Además de esta característica, el ácido acético glacial presenta una constante dieléctrica muy baja (6,17 a 25° C, mientras que la del agua es 78,5 a 25° C), lo cual

reduce el poder disociador del medio, estas características hacen que la química en este solvente sea diferente a la que se observa en agua.

Los líquidos iónicos se definen como una sal con un punto de fusión por debajo del punto de ebullición del agua. Se conocen con diferentes nombres, disolventes neotéricos, disolventes de diseño, fluidos iónicos o sales fundidas. La mayoría de los líquidos iónicos están compuestos de cationes orgánicos y aniones inorgánicos (Singh y Savoy, 2020). Para ser líquido a temperatura ambiente, el catión debe ser preferiblemente asimétrico; es decir, los grupos alquilo deben ser diferentes. La polaridad y la hidrofiliidad/hidrofobicidad de los líquidos iónicos se pueden ajustar mediante una combinación adecuada de catión y anión. Esta propiedad de los líquidos iónicos es la que también los hace llamar “disolventes de diseño”. Como disolventes, los líquidos iónicos han encontrado aplicaciones en varias reacciones incluyendo la preparación de 2-pirazolininas (Vahedpour *et al.*, 2021; Praceka *et al.*, 2021). Los resultados evidencian mejor rendimiento empleando el catalizador en condiciones de reflujo y medio acuoso, por lo tanto, se puede decir que la naturaleza ácida, la cual es dada por el metal, podría ser la razón por la cual el líquido iónico actúa como catalizador para realizar el reordenamiento

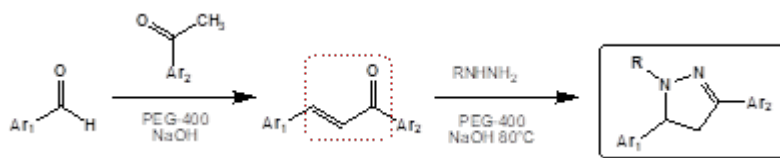


Fig. 5. PEG-400 como disolvente en síntesis de pirazolininas y sus derivados.

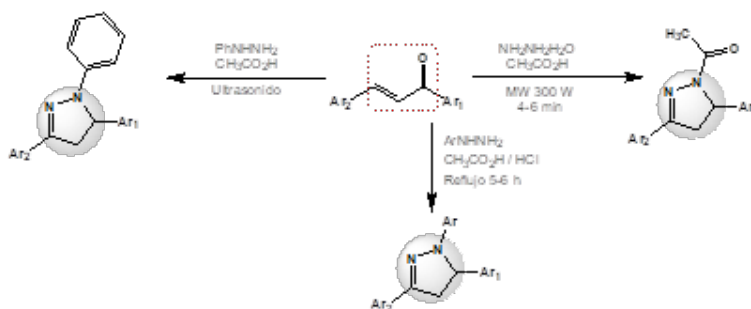


Fig. 6. Síntesis Fischer-Knoevenagel de 2-pirazolininas.

y la ciclación de las especies reaccionantes que conducen a la obtención de 2-pirazolinas (figura 7A). También se reporta la síntesis de pirazolinas empleando disolventes eutécticos profundos, los cuales tienen una estructura molecular y una composición similar a los líquidos iónicos. Los solventes eutécticos profundos (SEP) son mezclas iónicas, se forman a partir de una mezcla de sales de haluros orgánicos (cloruro de colina u otras sales de amonio cuaternario) con los compuestos urea, tiourea, glicerol, etc., capaces de donar enlaces de hidrógeno (figura 7B) (Rushell *et al.*, 2019).

Energías de reacción

Las diversas técnicas no convencionales, ya ampliamente conocidas, contribuyen con los principios de la química verde porque proporcionan ventajas procedimentales y a la vez amigables con el medio ambiente (Server *et al.*, 2021). En general, los reportes para la síntesis de 2-pirazolinas usando reactores de microondas han presentado incremento en los rendimientos y la reducción

sustancial de los tiempos de reacción. Los efectos de los solventes son de especial importancia principalmente si se trata de solventes polares apróticos (por ejemplo, DMF) o próticos (por ejemplo, metanol), ya que la absorción principal de microondas es hacia las moléculas polares del solvente y, en este caso, la transferencia de energía es del solvente a las mezclas de reacción y reactivos (Jasril *et al.*, 2019; Khan *et al.*, 2019; Mermer, 2020; Meera *et al.*, 2020; Pradeep, Vishnuvardhan y Thalari, 2021). Las hidrazonas se forman como productos intermedios, que posteriormente se ciclan a 2-pirazolinas en presencia de un reactivo de ciclación adecuado como el ácido acético o asistiendo el proceso por calentamiento no-convencional (figura 8). Solo estas dos condiciones en combinación tienen ventajas sobre el calentamiento convencional, entre las que se incluyen calentamiento rápido y homogéneo (calentamiento interno profundo), aceleración de la reacción como resultado de la velocidad de calentamiento (que con frecuencia no puede reproducirse mediante el calentamiento clásico) y calentamiento selectivo.

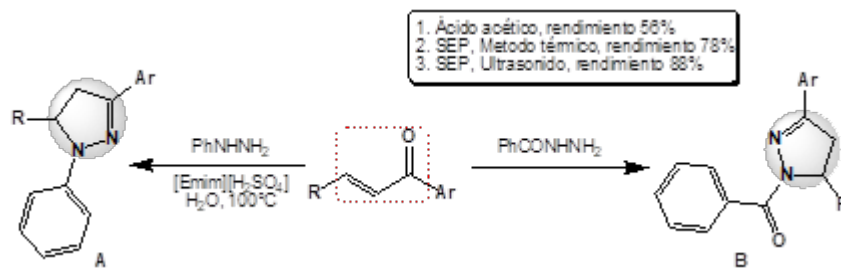


Fig. 7. Síntesis de 2-pirazolinas empleando solventes eutécticos profundos (SEP) y líquidos iónicos.

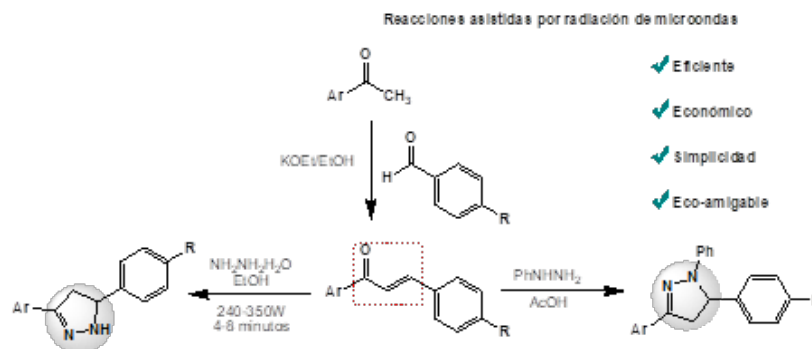


Fig. 8. Síntesis asistida por microondas para obtención de 2-pirazolinas.

De modo similar, el ultrasonido es usado para inducir calentamiento, también en algunos casos con aceleración de las reacciones químicas; estas son influenciadas por el proceso de cavitación, que consta de tres etapas: la nucleación, el crecimiento y la implosión de la burbuja de cavitación.

La cavitación induce temperaturas y presiones locales muy altas dentro de las burbujas (cavidades), lo que genera un flujo turbulento en el líquido y una mayor transferencia de masa (figura 9) (Dofe *et al.*, 2020; Mermer, 2020; Gharat y Rathod, 2020). Las ventajas con este procedimiento son similares a las obtenidas en reacciones inducidas por radiación de microondas. En la preparación de algunos análogos pirazolínicos, los resultados muestran que existe mejora sustancial en el rendimiento y la tasa de condensación a través de especies altamente reactivas que ayudan en el proceso de reordenamiento y ciclación como consecuencia de la cavitación (Dofe *et al.*, 2020; Saranya *et al.*, 2021).

Alternativas catalíticas con menor impacto ecológico

El desarrollo de catalizadores sólidos no metálicos ha despertado el interés en los últimos años entre

las metodologías sintéticas, debido a su ventaja de poca contaminación del producto por lixiviación de metales (Sameri *et al.*, 2021). Las reacciones químicas sobre sólidos catalíticos ocurren frecuentemente mediante transformaciones secuenciales multietapas que involucran la formación de compuestos intermediarios. Por esta razón, los diferentes centros activos superficiales no necesitan estar en contacto mutuo dentro de dimensiones atómicas. Se pueden separar las funciones a distancias características de la difusión molecular superficial, típicamente de unos pocos micrones, esto simplifica el diseño del catalizador al permitir mejoras independientes de las funciones catalíticas requeridas (Gadekar *et al.*, 2020). La síntesis de 2-pirazolina catalizada por sílica mesoporosa sulfonada (MCM-SO₃H) se ha posicionado como una metodología eficiente y eco-amigable (figura 10). Debido a su facilidad de preparación, eficacia y reutilización, los catalizadores soportados en sílica, así como varios ácidos impregnados en gel de sílica han ganado una atención considerable (Mustafa *et al.*, 2021).

La ceniza voladora es un residuo contaminante del aire, tiene muchas especies químicas como SiO₂, Fe₂O₃, Al₂O₃, CaO y MgO, y residuos insolubles (Alterary y Marei, 2021), durante el curso

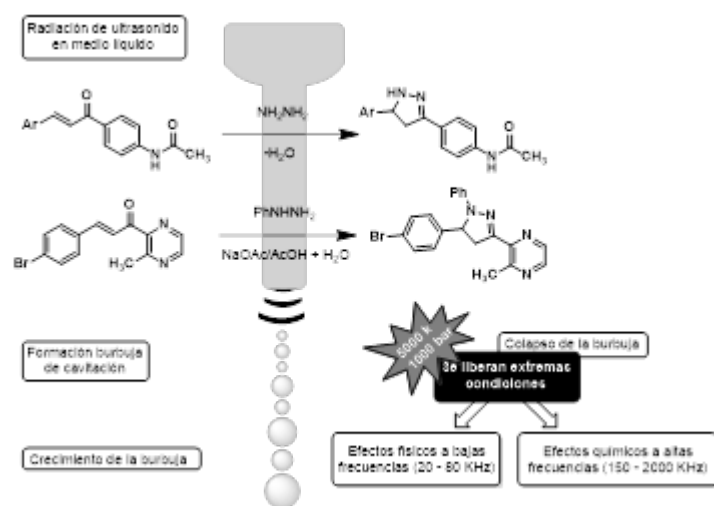


Fig. 9. Formación de 2-pirazolinas asistido por ultrasonido.

de las reacciones, estas especies son responsables de los efectos promotores de la ciclación entre las chalconas y el hidrato de hidrazina que conducen a la formación de pirazolinas (figura 11).

Las cenizas voladoras residuales mejoran su actividad catalítica al precalentarlas en un horno de aire caliente durante 2 horas a 110° C. Estas especies son responsables de los efectos promotores de la condensación entre aril-cetonas y los grupos aril-aldehídicos que conducen a la formación de cetonas insaturadas y la posterior ciclocondensación para formar pirazolinas.

El uso de biocatalizadores en medios acuosos es una estrategia sintética ecológica para construir andamios estructuralmente diversos a partir de moléculas simples. Las propiedades sobresalientes de los biocatalizadores ya se explotaron en rutas químicas sintéticas hace unos 100 años, en un momento en que no se sabía nada sobre la estructura de estos catalizadores o incluso su secuencia de aminoácidos (Winkler, Schrittwieser y Kroutil, 2021). La levadura de panadería seca activa (*Saccharomyces cerevisiae*) tiene la capacidad de

catalizar diversas transformaciones orgánicas (Rathore, Geetanjali y Singh, 2021) y se ha empleado en la síntesis de 2-pirazolinas (Punyapreddiwar et al., 2016) (figura 12). En las últimas décadas, se han identificado muchas enzimas en las vías biosintéticas, y sus estructuras 3D se han resuelto y depositado en bases de datos como el Banco de Datos de Proteínas (RCSB PDB: <https://www.rcsb.org/>), que actualmente contiene más de 186.000 estructuras y crece en más de 10.000 entradas cada año. Por lo tanto, las enzimas están disponibles y a la espera de su explotación.

Discusión

En reacciones de condensación y ciclocondensación en la síntesis de 2-pirazolinas, los solventes destacados son etanol y metanol, induciendo la reacción por fuentes de calentamiento no convencional y ajustando los protocolos a los lineamientos de la química verde (Chate et al., 2019; Kaur, 2019; Server et al., 2021). Se resalta el uso de polímeros PEG, cuyas principales ventajas

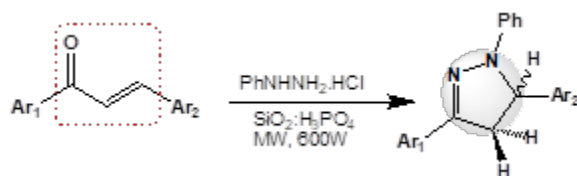


Fig. 10. Síntesis de 2-pirazolina empleando catálisis ácida sobre soporte de sílica.

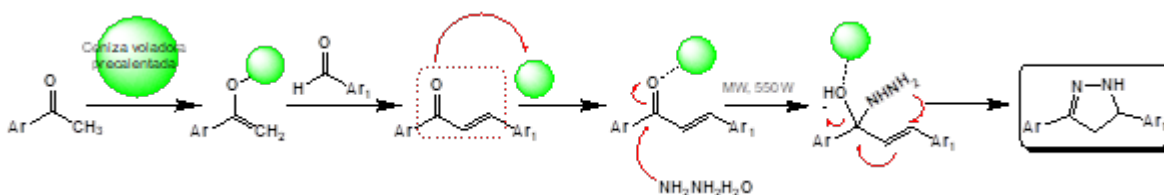


Fig. 11. Acción catalítica de ceniza voladora en síntesis “one-pot” de 2-pirazolinas.

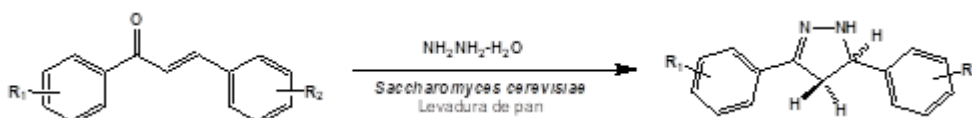


Fig. 12. Síntesis de pirazolinas catalizada por levadura de pan.

como poco hidrolizables, estabilidad térmica, baja toxicidad, soluble en agua y su amplia gama de cadenas favorecen la formación de reacciones termodinámicamente y principios de la filosofía de química verde se ajustan a varios de ellos ([Pathade et al., 2021](#)). Por otro lado, se tiene que el ácido acético ([Abeed et al., 2019](#); [Saba y Zainab, 2020](#)) y los líquidos iónicos ([Singh y Savoy, 2020](#)), los ácidos de Brønsted y los ácidos de Lewis son capaces de nivelar bases, de manera que presentan un comportamiento fuerte mientras que en agua resultarían muy débiles para su análisis. El ácido acético al ser de baja polaridad da como resultado la protonación en las chalconas haciéndolas más susceptibles para una adición nucleofílica por parte de la hidrazina; de forma similar, los líquidos iónicos debido a su naturaleza y composición son capaces de disolver compuestos polares, no polares, orgánicos, inorgánicos y materiales poliméricos.

En cuanto a los catalizadores, según la literatura revisada, en los de soporte sólido, la acción catalítica ocurre mediante transformaciones secuenciales multietapas, sin embargo, los diferentes centros activos superficiales no necesitan estar en contacto mutuo con los reactivos utilizados, simplificando así su acción catalítica y por consiguiente la selectividad ([Gadekar et al., 2020](#)). Los trabajos relacionados con pirazolinas han mostrado buenos resultados y de bajo impacto ambiental, debido a que se pueden reutilizar casi en su totalidad. Las cenizas voladoras, residuo que se obtiene por precipitación electrostática en la combustión en centrales termoeléctricas, contienen diversos óxidos metálicos que al activarse con ácido sulfúrico resultan en un sofisticado catalizador empleado en la síntesis de 2-pirazolina, su actividad catalítica como ácidos de Lewis resulta al interactuar con el oxígeno del grupo carbonilo en la chalcona. Pese a su contribución catalítica, son pocos los estudios y aplicaciones en síntesis de 2-pirazolinis, pero es prometedor al ser fácilmente asequible, selectivo y no formar subproductos contaminantes ([Alterary y Marei, 2021](#)).

Los métodos de inducción de calentamiento son un parámetro de la reacción que contribuye en buena proporción a disminuir el impacto ambiental. Es amplia la literatura con respecto a metodologías asistidas por calentamiento convencional y no convencional (microondas y ultrasonido) ([Jasri et al., 2019](#); [Kaur, 2019](#)), en sinergia con los catalizadores, solventes o condiciones libre de catalizadores/solventes disminuyen el impacto ambiental ([Vellingiri et al., 2021](#)). Estos avances en metodologías sustentables van desde el uso de electrodoméstico hasta equipos cada vez más eficientes, en los que es posible controlar variables como temperatura, tiempo, potencia, presión y obtener reacciones con reducción sustancial del tiempo. Así mismo, se ha presentado cada vez más atención a la química sin solvente, libre de catalizadores, con reactantes menos tóxicos y accesibles, reacciones con economía atómica y procesos de aislamiento y purificación que no impliquen químicos adicionales. La combinación de estos parámetros de reacción con las técnicas para inducir calentamiento se encuentra dentro de los postulados de la química verde con el propósito de diseñar metodologías sustentables. Sin embargo, en la síntesis de 2-pirazolinis y derivados con potenciales aplicaciones, no siempre se alcanza una metodología que combine todos estos principios, pero aumentan los reportes de metodologías que abarcan la mayoría de ellos.

Conclusiones

Dado que muchos protocolos orgánicos siguen rutas contaminantes, es necesario implementar los principios de la química verde junto con la ingeniería verde. En este orden de ideas, las pirazolinis han involucrado procesos eco-amigables de síntesis, en los que han participado varios solventes, catalizadores y otras formas de calentamiento para dar avance a la reacción; la técnica más usada por su simplicidad ha sido la condensación de chalconas con hidrazinas y sus variaciones. Se han usado solventes poliméricos de bajo peso

molecular, líquidos iónicos y condiciones libres de solventes con ventajas en la simplicidad de la síntesis, el ahorro de energía y la reducción en la peligrosidad y la toxicidad. Lo que ha evolucionado en nuevos enfoques para síntesis ecológica de muchos compuestos, empleando combinaciones de técnicas. Al unificar los parámetros revisados, las pirazolinas, aducto que se obtiene sencillamente de la condensación de chalconas e hidrazina, la naturaleza del solvente, catalizador o energía de reacción son parámetros decisivos, ya que afectan directamente la reactividad. Esta revisión resume las condiciones amigables ambientalmente que sobresalen a lo largo de los últimos tres años, condiciones que abren las puertas a la búsqueda de metodologías ecológicas y la optimización de los recursos. Por otro lado, se suman novedosas técnicas siguiendo una ruta de síntesis asistida con líquidos iónicos y cenizas voladoras, técnicas que resaltan en el cuidado del medio ambiente y que están a la vanguardia de unidades estructurales para la obtención y diversificación estructural de 2-pirazolinas.

Agradecimientos

Expresamos nuestra gratitud al Grupo de Investigación en Compuestos Heterocíclicos de la Universidad del Atlántico, Puerto Colombia (Atlántico, Colombia).

Referencias

- Abeed, A. A. O., El-Emary, T. I., Youssef, M. S. K. (2019). A facile synthesis and reactions of some novel pyrazole-based heterocycles. *Current Organic Synthesis*, 16(3), 405-412. <https://doi.org/10.2174/1570179416666181210160908>
- Alterary, S. S., Marei, N. H. (2021). Fly ash properties, characterization, and applications: A review. *Journal of King Saud University - Science*, 33(6), e101536. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2021.101536>
- Asad, M., Khan, S. A., Arshad, M. N., Asiri, A. M., Rehan, M. (2021). Design and synthesis of novel pyrazoline derivatives for their spectroscopic, single crystal X-ray and biological studies. *Journal of Molecular Structure*, 1234, e130131. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130131>
- Asiri, A. M., Al-Amari, M. M., Khan, S. A. (2020). Multistep synthesis and photophysical investigation of novel pyrazoline, a heterocyclic D- π chromophore (PTPB) as a fluorescent chemosensor for the detection of Fe³⁺ metal ion. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 42(4), 1186-1200. <https://doi.org/10.1080/10406638.2020.1768563>
- Bozkurt, E., Gul, H. I. (2020). Selective fluorometric "Turn-off" sensing for Hg²⁺ with pyrazoline compound and its application in real water sample analysis. *Inorganica Chimica Acta*, 502, e119288. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119288>
- Çelik, G., Arslan, T., Şentürk, M., Ekinci, D. (2020). Synthesis and characterization of some new pyrazolines and their inhibitory potencies against carbonic anhydrases. *Archiv der Pharmazie*, 353(3), 1900292. <https://doi.org/10.1002/ardp.201900292>
- Chate, A. V., Redlawar, A. A., Bondle, G. M., Sarkate, A. P., Tiwari, S. V., Lokwani, D. P. (2019). A new efficient domino approach for the synthesis of coumarin-pyrazolines as antimicrobial agents targeting bacterial D-alanine-D-alanine ligase. *New Journal of Chemistry*, 23, 9002-9011. <https://doi.org/10.1039/C9NJ00703B>
- Chouiter, M. I., Boulebd, H., Pereira, D. M., Valentão, P., Andrade, P. B., Belfaitah, A., Silva, A. (2020). New chalcone-type compounds and 2-pyrazoline derivatives: Synthesis and caspase-dependent anticancer activity. *Future Medicinal Chemistry*, 12(6), 493-509. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0342>
- Dofe, V. S., Sarkate, A. P., Tiwari, S. V., Lokwani, D. K., Karnik, K. S., Kale, I. A., Dodamani, S., Jalalpure, S. S., Burra, P. V. L. S. (2020). Ultrasound assisted synthesis of tetrazole based pyrazolines and isoxazolines as potent anticancer agents via inhibition of tubulin polymerization. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 30(22), e127592. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127592>
- Elsevier. (n.d.). Scopus Content. <https://www.elsevier.com/solutions/scopus/how-scopus-works/content>

- Gadekar, S. P., Pawar, G. T., Magar, R. R., Lande, M. K. (2020). Preparation, characterizations of TS-1 zeolite: An effective solid acid catalyst for the synthesis of 1,3,5-Triaryl-2-pyrazolins. *Polycyclic Aromatic Compounds*, 40(1), 126-134. <https://doi.org/10.1080/10406638.2017.1363060>
- Gharat, N. N., Rathod, V. K. (2020). Ultrasound-assisted organic synthesis. *Green Sustainable Process for Chemical and Environmental Engineering and Science: Sonochemical Organic Synthesis*, 1-41. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819540-6.00001-2>
- Ismail, A. H., Abdula, A. M., Tomi, I., Al-Daraji, A., Baqi, Y. (2021). Synthesis, antimicrobial evaluation and docking study of novel 3,5-disubstituted-2-isoxazoline and 1,3,5-trisubstituted-2-pyrazoline derivatives. *Medicinal Chemistry*, 17(5), 462-473. <https://doi.org/10.2174/1573406415666191107121757>
- Jasril, J., Teruna, H. Y., Aisyah, A., Nurlaili, N., Hendra, R. (2019). Microwave assisted synthesis and evaluation of toxicity and antioxidant activity of pyrazoline derivatives. *Indonesian Journal of Chemistry*, 19(3), 583-591. <https://doi.org/10.22146/ijc.34285>
- Jia, L., Gao, S., Zhang, Y.-Y., Zhao, L.-X., Fu, Y., Ye, F. (2021). Fragment recombination design, synthesis, and safener activity of novel ester-substituted pyrazole derivatives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(30), 8366-8379. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c02221>
- Kaur, N. (2019). Synthesis of five-membered heterocycles containing nitrogen heteroatom under ultrasonic irradiation. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 16(5), 481-503. <https://doi.org/10.2174/1570193X15666180709144028>
- Khan, S. A., Asiri, A. M., Al-Ghamdi, N. S. M., Asad, M., Zayed, M. E. M., Elroby, S. A. K., Aqlan, F. M., Wani, M. Y., Sharma, K. (2019). Microwave assisted synthesis of chalcone and its polycyclic heterocyclic analogues as promising antibacterial agents: In vitro, in silico and DFT studies. *Journal of Molecular Structure*, 1190, 77-85. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.04.046>
- Khan, S., Ullah, Q., Syed, S., Alimuddin, Almalki, A. Obaid, R., Alsharif, M., Alfaifi, S., Kumar, S. (2021). Multi-step synthesis, physicochemical investigation and optical properties of pyrazoline derivative: A donor- π -acceptor chromophore. *Journal of Molecular Structure*, 1227, e129667. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129667>
- Knorr, L. (1883). Einwirkung von Acetessigester auf Phenylhydrazin. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 16(2), 2597-2599. <https://doi.org/10.1002/cber.188301602194>
- Li, Q.-S., Shen, B.-N., Zhang, Z., Luo, S., Ruan, B.-F. (2021). Discovery of anticancer agents from 2-pyrazoline-based compounds. *Current Medicinal Chemistry*, 28(5), 940-962. <https://doi.org/10.2174/0929867327666200306120151>
- Martín-Martín, A., Thelwall, M., Orduna-Malea, E., Delgado López-Cózar, E. (2021). Google Scholar, Microsoft Academic, Scopus, Dimensions, Web of Science, and OpenCitations' COCI: a multidisciplinary comparison of coverage via citations. *Scientometrics*, 126, 871-906. <https://doi.org/10.1007/s11192-020-03690-4>
- Matiadis, D., Sagnou, M. (2020). Pyrazoline hybrids as promising anticancer agents: An up-to-date overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), e5507. <https://doi.org/10.3390/ijms21155507>
- Meera, G., Rohit K. R., Saranya, S., Anilkumar, G. (2020). Microwave assisted synthesis of five membered nitrogen heterocycles. *RSC Advances*, 10(59), 36031-36041. <https://doi.org/10.1039/D0RA05150K>
- Mermer, A. (2020). Microwave and ultrasound promoted greener synthesis of thiazolyl-pyrazoline derivatives and investigation of their biological activities. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 7(1), 25-36. <https://doi.org/10.18596/jotcsa.563286>
- Mohamed, S. F., Shehab, W. S., Abdullah, A. M., Sliem, M. H., El-Shwiniy, W. H. (2020). Spectral, thermal, antimicrobial studies for silver(I) complexes of pyrazolone derivatives. *BMC Chemistry*, 14, e69. <https://doi.org/10.1186/s13065-020-00723-0>
- Mustafa, A., Siddiqui, S., Umar Khan, M., Qasem Ali, A. A., Siddiqui, Z. N. (2021). Recent advances in synthesis of pyrazole derivatives using functionalized catalysts immobilized on silica.

- ChemistrySelect*, 6(33), 8611-8629. <https://doi.org/10.1002/slct.202100688>
- Nehra, B., Rulhania, S., Jaswal, S., Kumar, B., Singh, G., Monga, V. (2020). Recent advancements in the development of bioactive pyrazoline derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 205 e112666. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112666>
- Nishanth, R., Jena, S., Mukherjee, M., Maiti, B., Chanda, K. (2021). Green synthesis of biologically active heterocycles of medicinal importance: A review. *Environmental Chemistry Letters*, 19, 3315-3358. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01232-9>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., Stewart, L. A., Thomas, J., Tricco, A. C., Welch, V. A., Whiting, P., Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*, 10, e33781348. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
- Pathade, S. S., Adole, V. A., Jagdale, B. S. (2021). PEG-400 mediated synthesis, computational, antibacterial and antifungal studies of fluorinated pyrazolines. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 4, e100172. <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100172>
- Praceka, M. S., Megantara, S., Maharani, R., Muchtaridi, M. (2021). Comparison of various synthesis methods and synthesis parameters of pyrazoline derivatives. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 12(4), 321-326. https://doi.org/10.4103/japtr.JAPTR_252_21
- Pradeep, M., Vishnuvardhan, M., Thalari, G. (2021). A simple and efficient microwave assisted synthesis of pyrrolidinyl-quinoline based pyrazoline derivatives and their antimicrobial activity. *Chemical Data Collections*, 32, e100666. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2021.100666>
- Punyapreddiwar, N. D., Wankhade, A. V., Zodape, S. P., Pratap, U. R. (2016). Saccharomyces cerevisiae catalyzed cyclocondensation reaction: Synthesis of pyrazoline. *Journal of Applied Chemistry*, 2016, e7425913. <https://doi.org/10.1155/2016/7425913>
- Rana, M., Arif, R., Khan, F. I., Maurya, V., Singh, R., Faizan, I., Yasmeen, S., Dar, S. H., Alam, R., Sahu, A., Ahmad, T., Rahisuddin. (2021). Pyrazoline analogs as potential anticancer agents and their apoptosis, molecular docking, MD simulation, DNA binding and antioxidant studies. *Bioorganic Chemistry*, 108, e104665. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104665>
- Rangarajan, T. M., Mathew, B. (2021). Recent updates on pyrazoline derivatives as promising candidates for neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 21(30), 2695-2714. <https://doi.org/10.2174/1568026621999210902123132>
- Rathore, D., Geetanjali, Singh, R. (2021). Enzyme-mediated synthesis of heterocyclic compounds. In: Inamuddin, R. Boddula, M. I. Ahamed, A. Khan (eds.) *Advances in Green Synthesis: Avenues and Sustainability* (pp. 277–288). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-67884-5_16
- Rezvanian, A., Babashah, M. (2019). Synthesis of spiro-pyrazolines via a pseudo-six component reaction. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56(4), 1362-1368. <https://doi.org/10.1002/jhet.3510>
- Rodhan, W. F., Kadhium, S. S., Ali, Z. Z. M., Eleiwi, A. G., Abbas, R. F., Mohamed, I. R., Hussein, Z. A. (2021). Chemistry and synthesis of bis pyrazole derivatives and their biological activity: A review. *Journal of Physics: Conference Series*, 1853, e012059. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1853/1/012059>
- Rushell, E., Tailor, Y. K., Khandelwal, S., Verma, K., Agarwal, M., Kumar, M. (2019). Deep eutectic solvent promoted synthesis of structurally diverse hybrid molecules with privileged heterocyclic substructures. *New Journal of Chemistry*, 43, 12462-12467. <https://doi.org/10.1039/C9NJ02694K>
- Saba, F., Zainab, N. (2020). One-pot and two-pot synthesis of chalcone based mono and bis-pyrazolines. *Tetrahedron Letters*, 61(4), e151416. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151416>
- Sameri, F., Bodaghifard, M. A., Mobinikhaledi, A. (2021). Ionic liquid-coated nanoparticles (CaO@

- SiO₂@ BAIL): A bi-functional and environmentally benign catalyst for green synthesis of pyridine, pyrimidine, and pyrazoline derivatives. *Polycyclic Aromatic Compounds*. <https://doi.org/10.1080/10406638.2021.1903954>
- Saranya, S., Radhika, S., Afsina Abdulla, C. M., Anilkumar, G. (2021). Ultrasound irradiation in heterocycle synthesis: An overview. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 58(8), 1570-1580. <https://doi.org/10.1002/jhet.4261>
- Şenol, A. M., Bayrak, Ç., Menzek, A., Onganer, Y., Yaka, N. (2020). Synthesis and photophysical properties of new pyrazolines with triphenyl and ester derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1214, e128213. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128213>
- Sever, B., Altıntop, M. D., Demir, Y., Yılmaz, N., Akalın Çiftçi, G., Beydemir, Ş., Özdemir, A. (2021). Identification of a new class of potent aldose reductase inhibitors: Design, microwave-assisted synthesis, in vitro and in silico evaluation of 2-pyrazolines. *Chemico-Biological Interactions*, 345, e109576. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109576>
- Sharma, A., Sharma, G. K., Chopra, H. (2021). Synthesis and biological evaluation of some newer pyrazole derivatives. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14(12), 6304-6308. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2021.01090>
- Scholz, F., Kahlert, H. (2019). Acid-base equilibria. *Chemical Equilibria in Analytical Chemistry: The Theory of Acid-Base, Complex, Precipitation and Redox Equilibria*, (pp. 17-91). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-17180-3_3
- Singh, S. K., Savoy, A. W. (2020). Ionic liquids synthesis and applications: An overview. *Journal of Molecular Liquids*, 297, e112038. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112038>
- Soni, J., Sahiba, N., Sethiya, A., Agarwal, S. (2020). Polyethylene glycol: A promising approach for sustainable organic synthesis. *Journal of Molecular Liquids*, 315, e113766. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113766>
- Tiwari, A., Bendi, A., Bhatiwala, A. S. (2021). An overview on synthesis and biological activity of chalcone derived pyrazolines. *ChemistrySelect*, 6(45), 12757-12795. <https://doi.org/10.1002/slct.202103779>
- Vahedpour, T., Hamzeh-Mivehroud, M., Hemmati, S., Dastmalchi, S. (2021). Synthesis of 2-pyrazolines from hydrazines: Mechanisms explained. *ChemistrySelect*, 6(25), 6483-6506. <https://doi.org/10.1002/slct.202101467>
- Vellingiri, A., Murugan, D., Gnana Kumar, G., Alagusundaram, P. (2021). An elegant and efficient synthesis of heterocycles integrated with bis-N-acyl pyrazoline and bis-1, 2, 3-triazole via a green synthetic methodology. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 58(12), 2359-2371. <https://doi.org/10.1002/jhet.4362>
- Winkler, C. K., Schrittwieser, J. H., Kroutil, W. (2021). Power of biocatalysis for organic synthesis. *ACS Central Science*, 7(1), 55-71. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c01496>
- Yang, Y.-S., Yang, C., Zhang, Y.-P., Guo, H.-C., Cao, J.-Q., Xue J.-J. (2021). Novel coumarin-based pyrazoline derivatives organogels for Fe³⁺ detection and application in cell imaging. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 624, e126798. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.126798>
- Zhu, J., Liu, W. (2020). A tale of two databases: The use of Web of Science and Scopus in academic papers. *Scientometrics*, 123, 321-335. <https://doi.org/10.1007/s11192-020-03387-8>

