

Universidad de Los Andes
Facultad de Ciencias
Departamento de Química
Laboratorio de Polímeros



Trabajo Especial de Grado

**Obtención de hidrazonas a partir de quinonas con
2,4-dinitrofenilhidracina**

Br. Jesús Roblander Barrios Jiménez

Tutora: Dra. Marietta Vizcaya

Cotutor: Dr. Freddy Carrillo

Mérida, Octubre 2021

www.bdigital.ula.ve

A la memoria de:
Osledi José Boscan Urdaneta

AGRADECIMIENTOS

- Primeramente gracias a Dios, por llenarme de paciencia, fuerza, perseverancia y no dejarme desfallecer en los momentos más difíciles.
- A mi madre, Sergía Jiménez, pilar fundamental para seguir adelante. Eres mi principal motivación.
- A mi hermana, Lic. Yuvisay Jiménez, gracias por toda la confianza y el apoyo que siempre me has brindado, gran parte de este logro también es tuyo.
- A mi tutora, Dra. Marietta Vizcaya, por haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo bajo su tutoría, por su confianza, dedicación y esfuerzo, para que el mío se llevara a cabo. Totalmente agradecido con usted, por toda la ayuda que me ha brindado.
- A mi cotutor, Dr. Freddy Carrillo, por las recomendaciones que me brindo en el transcurso de este trabajo.
- A las profesoras Xiomara Romero y Johana Peña, jurados de este trabajo, por sus sugerencias y tiempo entregado.
- Al profesor Carlos Ayala y a su tesista Eylhen's Rangel, por su colaboración en la realización de los espectros (UV/Visible).
- A la MSc. Marlin Villarroel, por su asistencia en la realización de los espectros (IR).
- A la Facultad de Ciencias UCA Cádiz (España) y al Dr. Ceferino Carrera, por su cooperación en la realización de los espectros (RMN-¹H).
- Al Dr. Gerzon Delgado, por su cooperación en el estudio por difracción de rayos-X en muestras policristalinas.
- A la MSc. Iris Santos, por toda la ayuda prestada.
- Al Laboratorio de Polímeros, por la disposición de su instalación, equipos e instrumentos.
- A todos los profesores que hicieron parte de mi formación en el transcurso de la carrera. Especialmente a los profesores: José Abad, Enrique Millán, Francisco López, Yris Martínez, Ricardo Contreras, Alexis Zambrano, Rafael Almeida y Graciela Días.
- A mis compañeros, agradecido por el apoyo y por haber hecho tan agradable mi estancia en la universidad, en especial a Luisana Miliani, Carla Coy, Claudia Castillo,

Carlos Mendoza, Manuel Vivas, Eibber García, Luis Alvarez, Laura Barillas, María García, Moisés Morales y Yubitzy Rivas. Ha sido un placer estudiar con ustedes.

- A todo el personal de mantenimiento, técnico y administrativo. Muchas gracias.
- A la Ilustre Universidad de Los Andes, totalmente agradecido. Es un honor y un orgullo ser parte de ella.

www.bdigital.ula.ve

RESUMEN

De la reacción de condensación en medio ácido de las quinonas 1,4-naftoquinona (**A**), 1,2-naftoquinona (**B**) y 2,6-diter-butil-1,4-benzoquinona (**D**) con 2,4-dinitrofenilhidracina (**Z**), se obtuvieron 3 hidrazonas: (**AZ**), (**BZ**) Y (**DZ**) con rendimientos superiores al 80% cuando el pH está comprendido entre 3 y 4. Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía de capa fina y los compuestos purificados se caracterizaron por espectroscopia infrarroja, donde se visualizó la señal correspondiente al nuevo enlace imino C=N de las hidrazonas formadas. El incremento de las longitudes de onda máxima de las señales correspondientes a las transiciones $n \rightarrow \pi$ y $\pi \rightarrow \pi^*$ de los productos obtenidos por extensión de la conjugación con respecto a los reactivos en UV-visible, confirman que la reacción de condensación de formación de hidrazonas tuvo lugar. Los espectros RMN- ^1H , muestran la multiplicidad y los desplazamientos químicos correspondientes a los esperados para las estructuras sintetizadas.

www.bdigital.ula.ve

SUMMARY

From the condensation reaction in an acid medium of the quinones 1,4-naphthoquinone (**A**), 1,2-naphthoquinone (**B**) and 2,6-diter-butyl-1,4-benzoquinone (**D**) with 2,4-dinitrophenylhydrazine (**Z**), 3 hydrazones were obtained: (**AZ**), (**BZ**) and (**DZ**) with yields greater than 80% when the pH is between 3 and 4. The reactions were monitored by layer and thin chromatography and the compounds purified samples were characterized by infrared spectroscopy, In the spectra a signal corresponding to the new C=N imino bond at or near 1613cm^{-1} of the hydrazones formed was visualized. The increase in the maximum wavelengths of the signals corresponding to the transitions $n\rightarrow\pi$ and $\pi\rightarrow\pi^*$ of the products obtained by extension of the conjugation with respect to the reactants in UV-visible, confirm that the condensation reaction of formation hydrazones took place. The $^1\text{H-NMR}$ spectra show the multiplicity and chemical shifts corresponding to those expected for the synthesized structures.

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE CONTENIDO

1.	Introducción	1
2.	Hidrazonas.....	2
2.1	Hidrazonas con actividad antimicrobiana.....	4
2.2	Hidrazonas con actividad Antifúngica.	8
2.3	Otras actividades biológicas de las hidrazonas.....	10
3.	Quinonas.....	17
3.1	Clasificación de quinonas.....	18
3.1.1	Benzoquinonas	18
3.1.2	Naftoquinonas	19
3.1.3	Antraquinonas	21
4.	Hidracinas.....	22
4.1	2,4-dinitrofenilhidracina.....	23
5.	Técnica de reacción.....	24
5.1	Reflujo	24
6.	Técnica de separación.	25
6.1	Cromatografía de capa fina (c.c.f).....	25
7.	Técnica de purificación	26
7.1	Sublimación (dedo frio).....	26
8.	Técnicas de elucidación estructural.....	27
8.1	Espectroscopía Ultravioleta (UV/visible).....	27
8.2	Espectroscopía Infrarroja (IR).....	28
8.3	Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).	29
9.	Justificación.....	31
10.	Hipótesis.....	31

11. Objetivos	31
11.1 Objetivo general	31
11.2 Objetivos específicos.....	31
12. Materiales y Equipos	32
12.1 Materiales	32
12.2 Instrumentación y Técnicas	33
13. Metodología	33
13.1 Síntesis de hidrazonas.....	35
14. Resultados y Discusión	35
14.1 Identificación de producto	35
14.2 Análisis Espectroscópico.....	39
14.2.1 Análisis por Espectroscopía Ultravioleta (UV/visible).....	39
14.2.2 Análisis por Espectroscopía Infrarroja (IR)	43
14.2.3 Análisis por Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN- ¹ H)	48
14.2.4 Análisis por difracción de rayos-X en muestras policristalinas	52
15. Conclusiones	55
16. Recomendaciones y sugerencias	56
17. Referencias bibliográficas	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Reacción general de formación de hidrazonas.	2
Figura 2. Mecanismo general de la formación de hidrazonas.	3
Figura 3. Mapa de reactividad de las hidrazonas.	3
Figura 4. Reacción general de la síntesis de las hidrazonas (3b) y (3c)	4
Figura 5. Reacción general de las síntesis de hidrazonas (AI) , (AII) y (AIII)	5
Figura 6. Reacción general de la síntesis de las hidrazonas (HL₁) y (HL₂)	6
Figura 7. Reacción general de la síntesis de las hidrazonas (A) , (B) y (C)	9
Figura 8. Reacción general de la síntesis de la hidrazona (1)	9
Figura 9. Reacción general de la síntesis de las hidrazonas (1g) y (1j)	11
Figura 10. Reacción general de la síntesis de los compuestos (16) y (17)	12
Figura 11. Obtención de quinonas a partir de distintos núcleos aromáticos.	17
Figura 12. Diferentes núcleos de quinonas.	18
Figura 13. Benzoquinonas aisladas.	19
Figura 14. Naftoquinonas biológicamente activas.	20
Figura 15. Antraquinonas biológicamente activas.	22
Figura 16. Hidracinas comúnmente usadas.	23
Figura 17. Reacción de la 2,4-dinitrofenilhidracina.	24
Figura 18. Sistema de reflujo.	25
Figura 19. Fenómeno de adsorción.	25
Figura 20. Cubeta cromatográfica.	26
Figura 21. Sistema de purificación por sublimación.	27
Figura 22. Diagrama de energía de transición.	27

Figura 23. Diagrama de espectrofotómetro IR.....	28
Figura 24. Vibraciones de tensión.....	29
Figura 25. Desdoblamiento de los niveles degenerados de energía del spin nuclear.	30
Figura 26. Cromatograma de los productos.....	37
Figura 27. Comparación de espectros (UV/visible) del producto (AZ₆) y de sus reactivos de partida (A) y (Z).....	40
Figura 28. Comparación de espectros (UV/visible) del producto (BZ₄) y de sus reactivos de partida (B) y (Z).....	41
Figura 29. Comparación de espectros (UV/visible) del producto (DZ₂) y de sus reactivos de partida (D) y (Z).....	42
Figura 30. Espectro (IR) del producto (AZ₆) y de sus respectivos reactivos de partida.....	44
Figura 31. Espectro (IR) del producto (BZ₄) y de sus respectivos reactivos de partida.....	46
Figura 32. Espectro (IR) del producto (DZ₂) y de sus respectivos reactivos de partida.....	47
Figura 33. Espectro de (RMN- ¹ H) del producto (AZ₆).	49
Figura 34. Espectro de (RMN- ¹ H) del producto (BZ₄).....	50
Figura 35. Espectro de (RMN- ¹ H) del producto (DZ₂).	51
Figura 36. Comparación entre los patrones de difracción de los reactantes (A), (Z) y el producto (AZ₆).....	52
Figura 37. Comparación entre los patrones de difracción de los reactantes (B), (Z) y el producto (BZ₄).....	53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Hidrazonas con actividad antimicrobiana.	7
Tabla 2. Hidrazonas con actividad antifúngica.	9
Tabla 3. Hidrazonas reportadas con otras actividades biológicas.	12
Tabla 4. Reactivos y solventes.	32
Tabla 5. Equipos y técnicas.	33
Tabla 6. Productos esperados según los reactivos utilizados.	34
Tabla 7. Aspectos físicos de los reactivos y productos obtenidos.	35
Tabla 8. Estudio de la reacción a distintos pH.	37
Tabla 9. Solubilidad de los productos.	38
Tabla 10. Valores de longitud de onda de los espectros (UV/visible).	42
Tabla 11. Señales características de los espectros IR de la figura 30	44
Tabla 12. Señales características de los espectros IR de la figura 31	46
Tabla 13. Señales características de los espectros IR de la figura 32	47
Tabla 14. Señales características del espectro (RMN- ¹ H) de la figura 33	49
Tabla 15. Señales características del espectro (RMN- ¹ H) de la figura 34	50
Tabla 16. Señales características del espectro (RMN- ¹ H) de la figura 35	51
Tabla 17. Parámetros de celda unidad obtenidos para los productos (AZ₆) y (BZ₄) y figuras de mérito del indexado.	54

ABREVIATURAS

- **(A)**: 1,4-naftoquinona
- **(B)**: 1,2-naftoquinona
- **(D)**: 2,6-di-*terc*-butil-1,4-benzoquinona
- EtOH: Etanol
- IR: Infrarroja
- MeOH: Metanol
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- TB: Tuberculosis
- Td: Temperatura de descomposición
- UV/visible: Ultravioleta-visible
- **(V)**: 1,8-dihidroxi-3-metil-7-(4'-metil-1-pentenil)-6-metoxi-antraquinona.
- **(Z)**: 2,4-dinitrofenilhidracina

www.bdigital.ula.ve

1. Introducción

Dentro de los compuestos que han mostrado un gran interés farmacológico se encuentran las hidrazonas, las cuales representan ser sustancias pioneras para el desarrollo de nuevos medicamentos. Recientemente se han sintetizado e investigado una gran cantidad de hidrazonas y han demostrado que tienen propiedades biológicas, como antioxidante (Maltarollo *et al.*, 2018), antifúngica (De Aguiar *et al.*, 2016), antimicrobiana (Philip *et al.*, 2017), antiinflamatoria (Debnath *et al.*, 2019) y anticancerígena (Narayanan *et al.*, 2019).

La importancia del estudio de obtención de hidrazonas, no solo se enfoca en sus innumerables actividades contra distintos patógenos, sino que también estas sustancias son catalogadas como reactivos en las síntesis de polímeros (Bunck & Dichtel, 2013) y como ligandos en la química de coordinación (Carrión, 2016), adicionalmente pueden actuar como insecticida (Qu *et al.*, 2013), (Wang *et al.*, 2014) y se usan como plastificantes y estabilizadores para polímeros (Bunck & Dichtel, 2013) entre otras aplicaciones.

Estudios realizados han demostrado que las hidrazonas con estructuras aromáticas tienen actividades antimicrobiana y antifúngica (Ajani *et al.*, 2010), (Parlar *et al.*, 2018) además que también exhiben actividades farmacológicas en el tratamiento de varias enfermedades, como la tuberculosis, así lo demostró un estudio realizado por Turan-Zitouni y colaboradores en el 2008, donde lograron sintetizar dos hidrazonas que mostraron una alta actividad antituberculosis, con una inhibición *in vitro* que oscila entre 92% y 96% en comparación con el blanco *Rifampicina*® que posee una inhibición de 98% (Turan-Zitouni *et al.*, 2008).

Por otra parte, los estudios de obtención de hidrazonas a partir de 2,4-dinitrofenilhidracina manifiestan altos rendimientos y fácil purificación. Así lo exhibió De la Cruz y colaboradores en el 2019, obteniendo una hidrazona a partir de 2,4-dinitrofenilhidracina y benzofenona, que mostró un alto potencial antifúngico frente al blanco de referencia *Ketoconazol*®, al ser evaluada con dos diferentes cepas de hongos *Candida albicans* y *Aspergillus niger* (De la Cruz *et al.*, 2019).

Para la síntesis de hidrazonas se han utilizado una gran variedad de aldehídos y cetonas, entre los precursores más destacados para su obtención, se encuentran las quinonas, las cuales son derivados de compuestos aromáticos oxidados y pueden considerarse como dicetonas insaturadas. Las quinonas han sido estudiadas por sus diferentes propiedades biológicas, como:

Antibacteriana (Farooq *et al.*, 2017), antifúngica (Siless *et al.*, 2012), antimicrobiana (Balachandran *et al.*, 2016), anticancerígena (Ribeiro *et al.*, 2019) y antiinflamatoria (Kamiya *et al.*, 2018).

Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio, es sintetizar hidrazonas a partir de quinonas de diferentes núcleos con 2,4-dinitrofenilhidracina, ya que estudios previos señalan que estos reactivos y sus derivados tienen importantes propiedades biológicas.

2. Hidrazonas

Las hidrazonas son compuestos orgánicos que contienen en su estructura el grupo $R_2C=N-NR_2$, y con frecuencia son llamadas derivados de iminas (Base de Schiff), debido a que contiene un doble enlace carbono-nitrógeno. El método clásico de síntesis involucra la condensación de aldehídos y cetonas con hidracinas mediante la eliminación de una molécula de agua para dar el enlace imino (Bruice, 2008) tal como se muestra en la **Figura 1**.

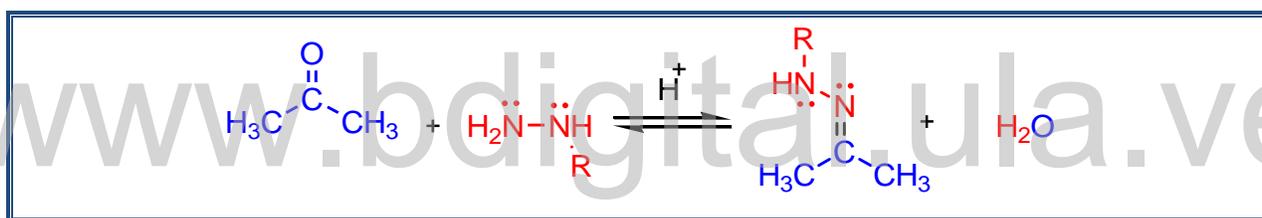


Figura 1. Reacción general de formación de hidrazonas.

Este tipo de reacciones se realizan generalmente a un pH entre 4-5, ya que debe estar presente suficiente ácido para dar una concentración de equilibrio razonable de la forma protonada del aldehído o cetona. Sin embargo, un exceso de ácido convierte la hidracina en su forma protonada, que inhibe su capacidad nucleofílica (Carey, 2000).

La reactividad del carbonilo se debe a la polaridad del grupo, la cual resulta, de que el átomo de oxígeno es más electronegativo que el átomo de carbono, como consecuencia el carbono del carbonilo tiene una deficiencia de electrones, es decir es electrofílico, y favorece el ataque nucleofílico de la hidracina. La ganancia de un protón por el ion alcóxido (1) y la pérdida de un protón por el ion amonio (2) forman un intermediario tetraédrico neutro, llamado “carbinolhidracina” (3). Este compuesto se protona por el oxígeno, transformando el grupo hidroxilo en el ion oxonio, este último se estabiliza eliminando agua que es un buen grupo

saliente (4). El producto que se obtiene es una hidrazona protonada (5) el cual evoluciona cediendo un protón para que se forme la hidrazona final (6) (Figura 2) (Bruce, 2008).

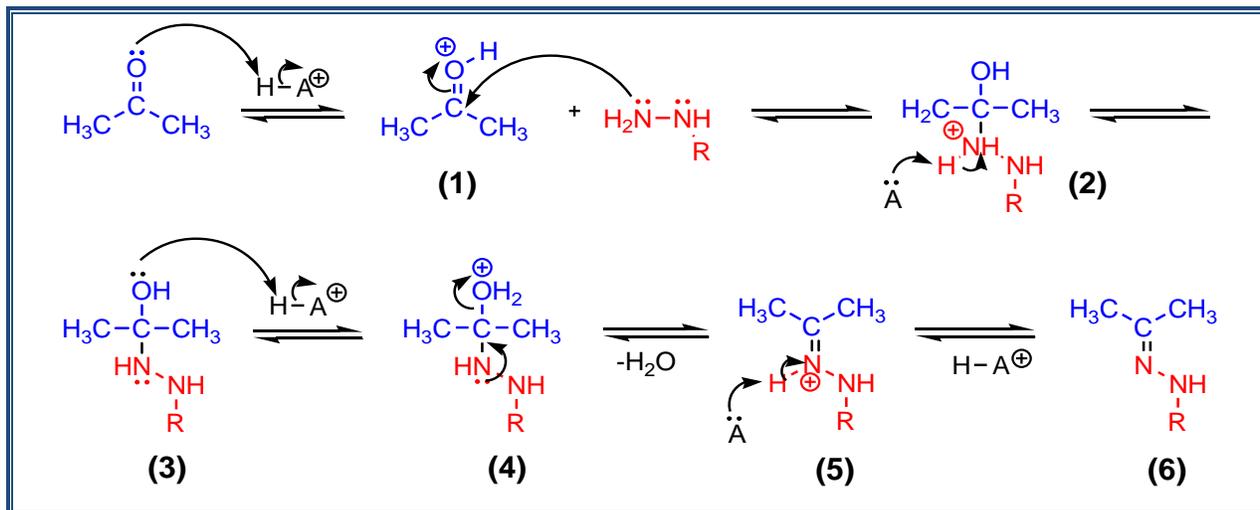


Figura 2. Mecanismo general de la formación de hidrazonas.

Las hidrazonas son una clase de compuestos orgánicos muy versátiles debido a su reactividad, cabe recalcar que estas sustancias contienen 2 átomos de Nitrógeno de diferente naturaleza, que pueden atacar a grupos electrofílicos. Además de tener un doble enlace Carbono-Nitrógeno (C=N), que por su polarización intrínseca de doble enlace, podría hacer que se comporten como electrófilos, mientras la conjugación del par de electrones no apareado del Nitrógeno del amino con el doble enlace C=N, confiere propiedades nucleofílicas moderadas al carbono del azometino. (Figura 3). Estos fragmentos estructurales son principalmente responsables de las propiedades físicas y químicas de las hidrazonas (Cabrera *et al.*, 2017).

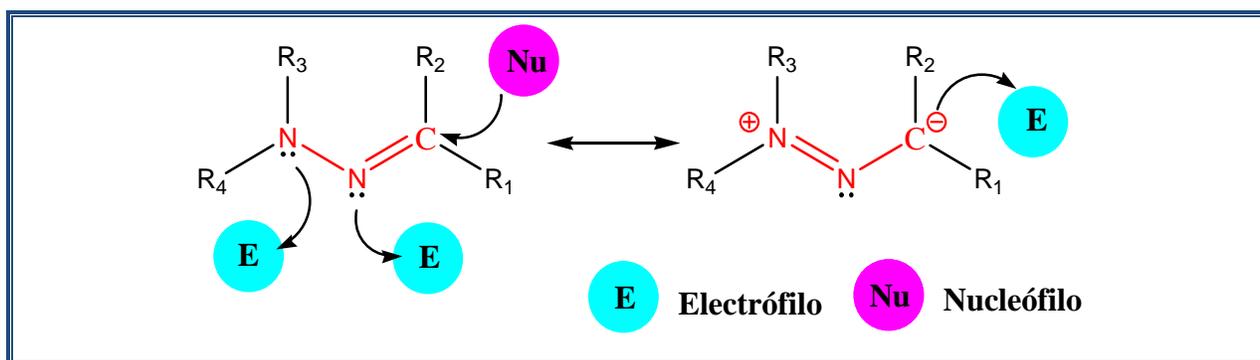


Figura 3. Mapa de reactividad de las hidrazonas.

Estudios realizados han demostrado que las hidrazonas con estructuras aromáticas tienen actividades antimicrobianas y antifúngicas (Ajani *et al.*, 2010), (Parlar *et al.*, 2018). Además, las

hidrazonas exhiben actividades fisiológicas en el tratamiento de varias enfermedades, como la tuberculosis.

2.1 Hidrazonas con actividad antimicrobiana.

Según la organización mundial de salud (OMS) en su informe publicado en octubre del 2019, alrededor de una cuarta parte de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*, patógeno causante de la tuberculosis (TB), en donde se notificó 7.0 millones de casos nuevos de TB en 2018, en comparación con 6.4 millones en 2017. Se notificó un total global de 186 772 casos de TB resistente a múltiples fármacos en 2018 (Global tuberculosis report 2019), motivo por el cual los científicos están constantemente dedicados al descubrimiento de nuevos compuestos antituberculosis. Turan-Zitouni y colaboradores en el 2008 sintetizaron dos hidrazonas que mostraron una alta actividad antituberculosis; *N*-(1-(4-metilfenil)etilideno)-*N'*-(4-(indan-5-il)thiazol-2-il)hidrazona (**3b**) y *N*-(1-(4-metoxifenil)etilideno)-*N'*-(4-(indan-5-il)thiazol-2-il)hidrazona (**3c**). (Figura 4).

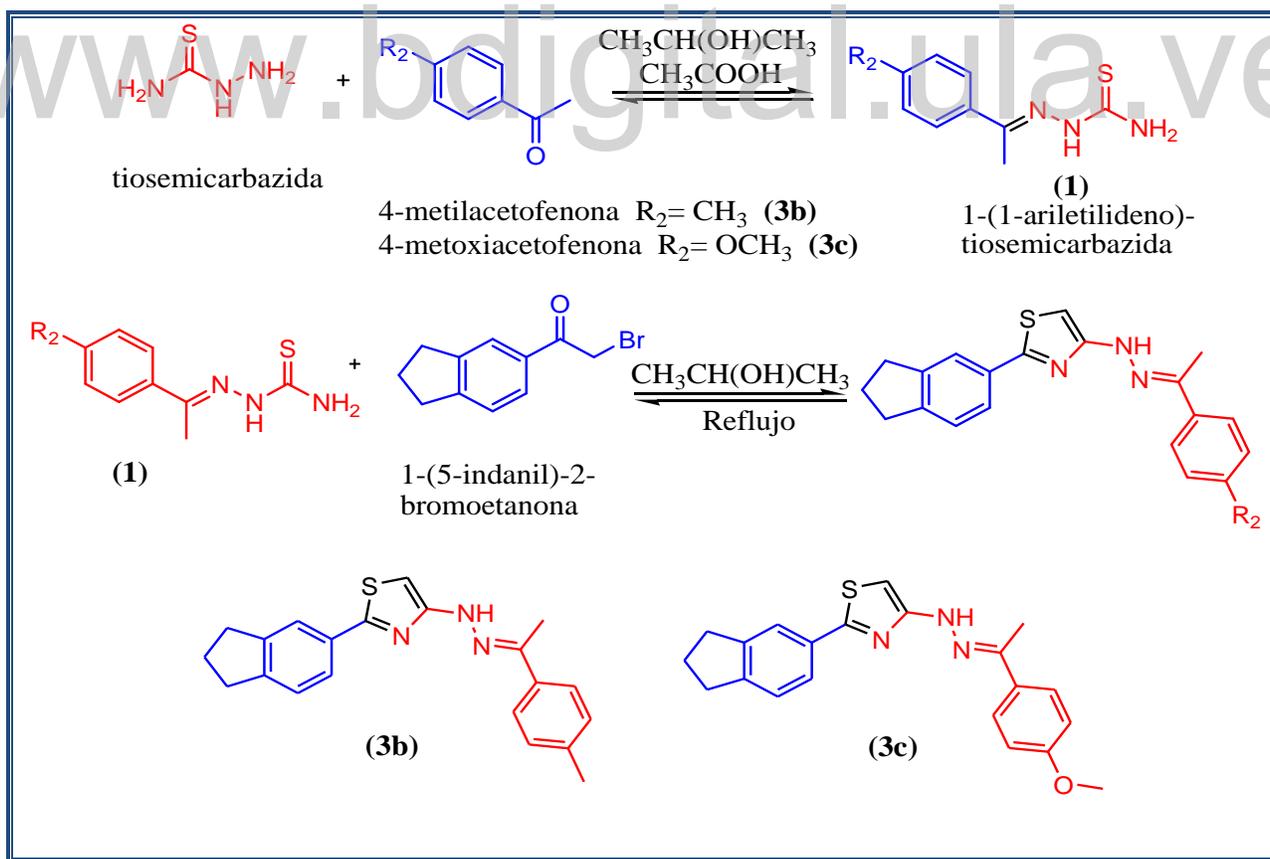


Figura 4. Reacción general de la síntesis de las hidrazonas (**3b**) y (**3c**).

Estos compuestos fueron sintetizados a partir de la reacción de condensación entre 1-(1-*ariletilideno*)tiosemicarbazida (**1**), que fue previamente preparada con una mezcla de tiosemicarbazida con 4-metilacetofenona y 4-hidroxiacetofenona con alcohol isopropílico en la presencia de una cantidad catalítica de ácido acético, para luego hacerla reaccionar con 1-(5-indanil)-2-bromoetanona (**2**) bajo reflujo en alcohol isopropílico (Turan-Zitouni *et al.*, 2008).

Por otra parte, son bien conocidos los innumerables microorganismos que afectan la salud de los seres humanos a nivel mundial, y que estos mismos presentan resistencia a los antimicrobianos, colocando en peligro la eficacia de la prevención y el tratamiento de una serie cada vez mayor de infecciones por virus, bacterias, hongos y parásitos (Global antimicrobial resistance surveillance system report: early implementation 2017-2018).

En la Universidad de Port Said (Egipto) se sintetizaron tres hidrazonas, que se ensayaron contra las bacterias *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*. Las hidrazonas 2-(1-etilhidrazo)fenol (**AI**), 2,4-dibromo-6-(hidrazonometil)fenol (**AII**) y 2-(hidrazonometil)fenol (**AIII**) (**Figura 5**), mostraron una concentración mínima inhibitoria cercana al blanco utilizado (*Streptomycin*®).

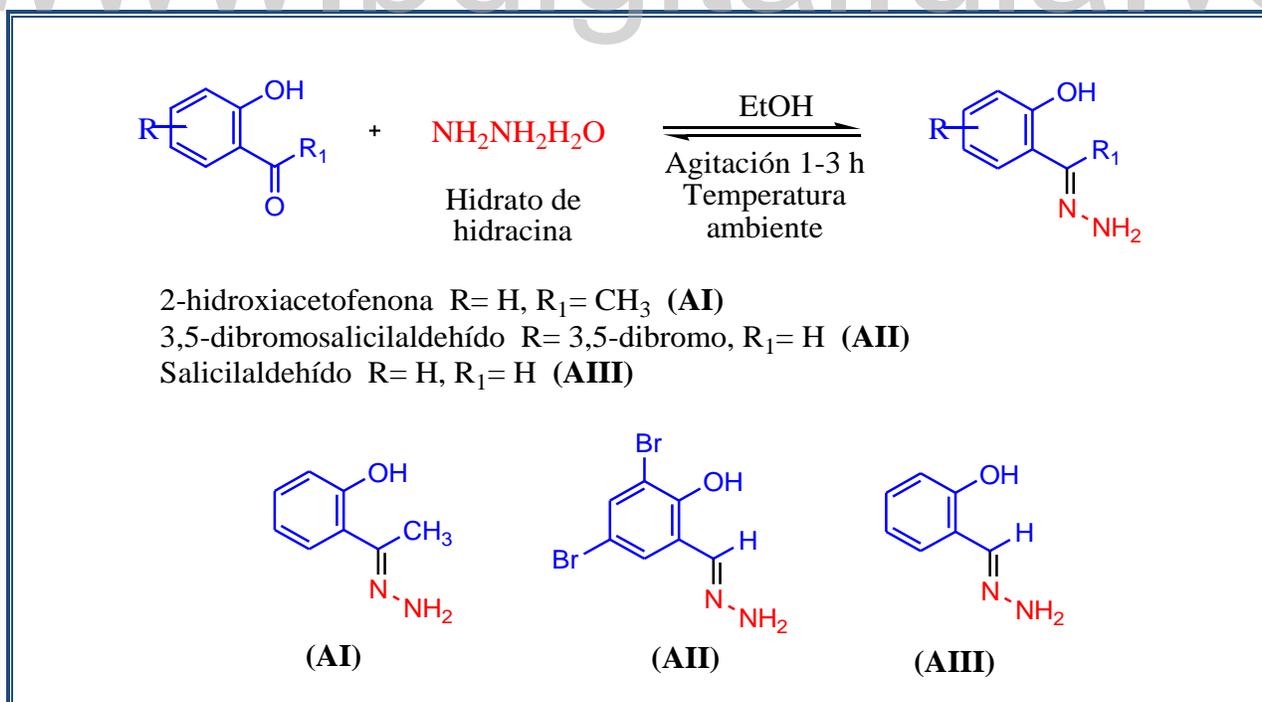


Figura 5. Reacción general de las síntesis de hidrazonas (**AI**), (**AII**) y (**AIII**).

Estas hidrazonas fueron sintetizadas mediante reacciones de condensación; (**AI**) por reacción de solución de 2-hidroxiacetofenona e hidrato de hidracina, (**AII**) entre 3,5-dibromosalicilaldehído e hidrato de hidracina y finalmente (**AIII**) entre salicilaldehído e hidrato de hidracina (Belal *et al.*, 2014).

Posteriormente en un trabajo similar realizado en la Universidad de Ciencia y Tecnología de Cochín (India), se obtuvieron dos hidrazonas que mostraron actividad antimicrobiana muy superior en los diámetros de inhibición a los blancos utilizados (Cloranfenicol® y Nistatina®) contra las bacterias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*); Bacterias Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*) y la levadura *Candida albicans*. *N*'-((4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metileno)benzohidrazida (**HL₁**) y 4-hidroxi-*N*'-((4-oxo-4*H*-cromen-3-il)metileno)benzohidrazida (**HL₂**), las cuales fueron sintetizados por medio de la reacción de condensación entre 3-formilcromona con benzohidrazida y 4-hidroxibenzohidrazida, bajo reflujo en etanol (**Figura 6**) (Philip *et al.*, 2017).

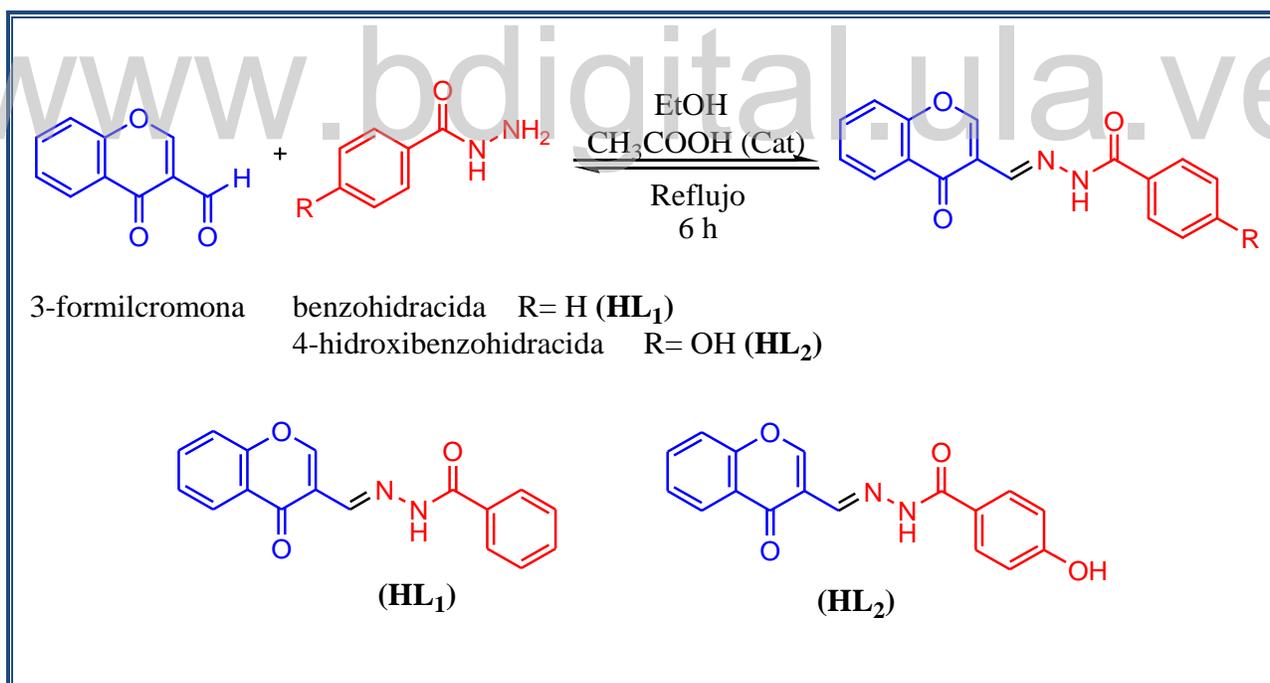
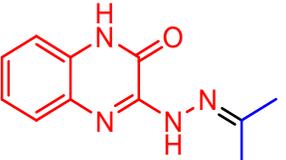
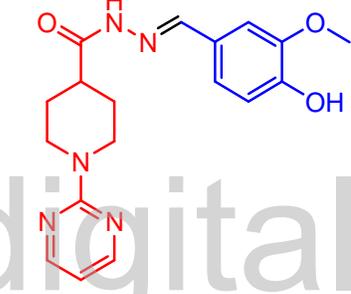
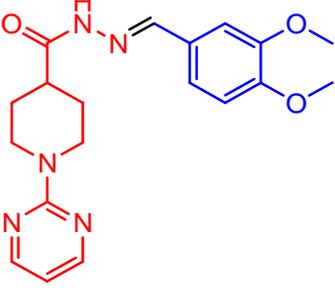
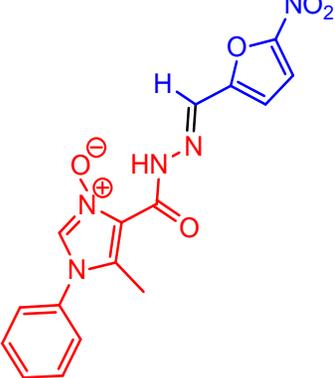


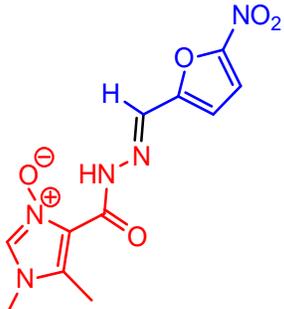
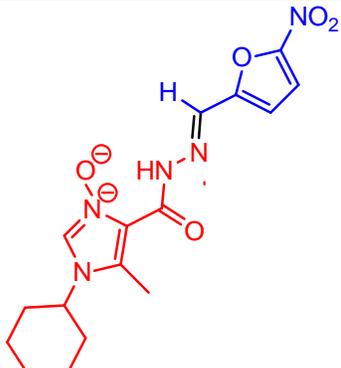
Figura 6. Reacción general de la síntesis de las hidrazonas (**HL₁**) y (**HL₂**).

En la siguiente tabla, se presentan de forma generalizadas hidrazonas sintéticas, que fueron evaluadas contra distintos patógenos y demostraron tener actividad antimicrobiana moderadas.

Tabla 1. Hidrazonas con actividad antimicrobiana.

Nombre	Estructura	Referencia
3-(2-(1-(6-cloro-2-oxo-2H-cromen-3-il)etilideno)hidrazinil)quinoxalin-2(1H)-ona		Ajani <i>et al.</i> , 2010
3-(2-(Propan-2-ilideno)hidrazinil)quinoxalin-2(1H)-ona		Ajani <i>et al.</i> , 2010
Ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico(4-hidroxi-3-metoxibencilideno)hidrazida		Govindasami <i>et al.</i> , 2011
Ácido 1-pirimidin-2-il-piperidina-4-carboxílico(3,4-dimetoxibencilideno)hidrazida		Govindasami <i>et al.</i> , 2011
3-oxido de 1-bencil-5-metil-N'-((Z)-(5-nitro-2-furil)metilideno)-1H-imidazol-4-carbohidrazida		Pieczonka <i>et al.</i> , 2013



Nombre	Estructura	Referencia
3-oxido de 1,5-dimetil- <i>N'</i> -((<i>Z</i>)-(5-nitro-2-furil)metilideno)-1 <i>H</i> -imidazol-4-carbohidrazida		Pieczonka <i>et al.</i> , 2013
3-oxido de 1-ciclohexil-5-metil- <i>N'</i> -((<i>Z</i>)-(5-nitro-2-furil)metilideno)-1 <i>H</i> -imidazol-4-carbohidrazida		Pieczonka <i>et al.</i> , 2013

2.2 Hidrazonas con actividad Antifúngica.

Bajo este mismo esquema de actividades, se han reportado hidrazonas con actividad antifúngica, que son sustancias que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de algunos tipos de hongos o incluso de provocar su muerte. De Aguiar y colaboradores en el 2016 lograron sintetizar tres hidrazonas que mostraron actividad antifúngica muy cercanas a las concentraciones inhibitoria de los blancos utilizados (*Anfotericina B*® y *Itraconazol*®) contra el hongo *Coccidioides posadasii*. *N'*-((*E*)-1-(4-metoxifenil)etilideno)piridina-4-carbohidrazida, *N'*-((*E*)-1-(4-metilfenil)etilideno)piridina-4-carbohidrazida y *N'*-((*E*)-1-(fenil)etilideno)piridina-4-carbohidrazida, se obtuvieron mediante reacciones de condensación entre isoniazida (INH) y cetonas: acetofenona, 4'-metoxiacetofenona y 4'-metilacetofenona bajo reflujo en etanol (De Aguiar *et al.*, 2016) (**Figura 7**).

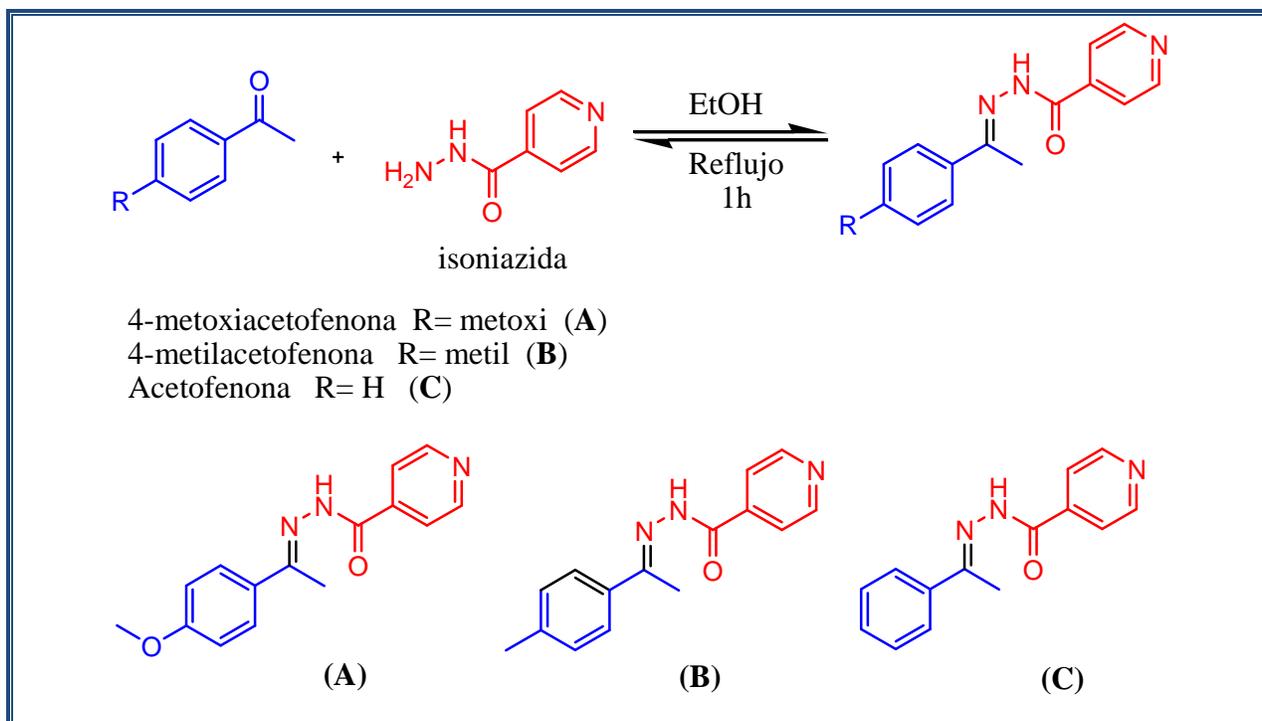


Figura 7. Reacción general de la síntesis de las hidrazonas (A), (B) y (C).

La actividad antifúngica de las hidrazonas ha sido de gran interés, así lo demuestra el estudio realizado por De la Cruz y colaboradores en el 2019, la cual sintetizaron 2,4-dinitrofenilhidrazona con benzofenona bajo reflujo en etanol (1), que mostró un alto potencial antifúngico frente al blanco de referencia (*Ketoconazol*[®]), al ser evaluado con dos diferentes cepas de hongos (*Candida albicans* y *Aspergillus niger*) (Figura 8) (De la Cruz *et al.*, 2019).

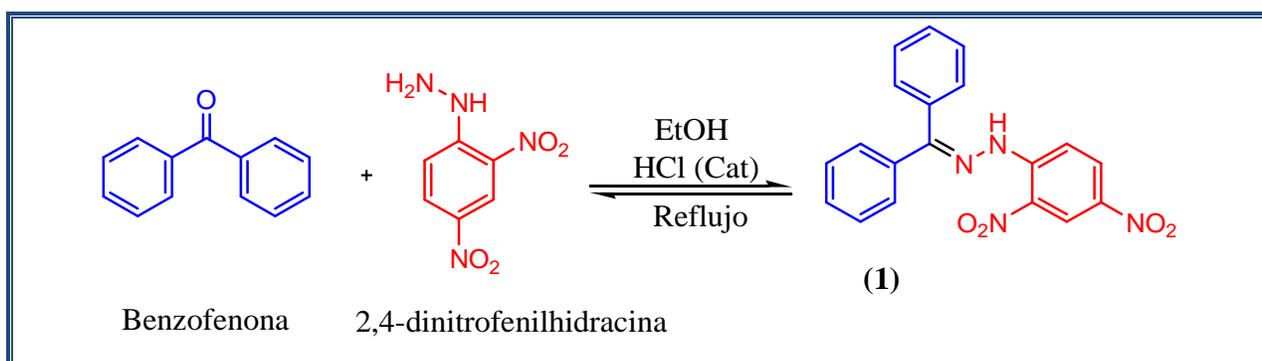
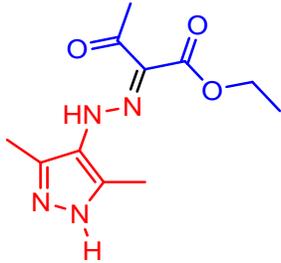
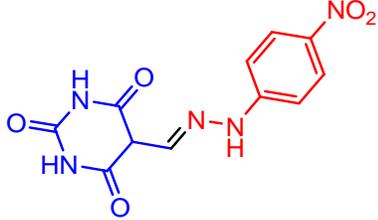
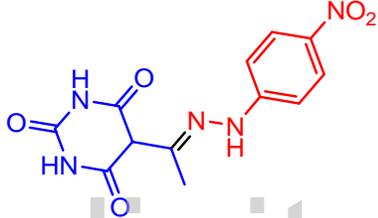


Figura 8. Reacción general de la síntesis de la hidrazona (1).

En la siguiente tabla se presentan algunas de las hidrazonas sintetizadas, estudiadas y que han demostrado tener actividad antifúngica.

Tabla 2. Hidrazonas con actividad antifúngica.

Nombre	Estructura	Referencia
2-((3,5-dimetilpirazol-4-il)hidrazono)-3-oxobutirato de etilo		Kocyigit & Rollas, 2002
(E)-(2-(4-nitrofenil)hidrazinilideno)) pirimidina-2,4,6-triona		Neumann <i>et al.</i> , 2014
(E)-(2-(4-nitrofenil)hidrazinilideno)metil) pirimidina-2,4,6-triona		Neumann <i>et al.</i> , 2014

2.3 Otras actividades biológicas de las hidrazonas.

Recientemente se han sintetizado e investigado hidrazonas por su actividad antioxidante (Belkheiri *et al.*, 2010), anticonvulsivante (Ulloora *et al.*, 2013), antiinflamatoria (Sondhi *et al.*, 2006) y anticancerígena (Cui *et al.*, 2015).

Parlar y colaboradores en el 2018 lograron sintetizar alrededor de veinte hidrazonas, de las cuales, dos de nombre; 1-bencil-*N'*-(4-nitrobenzilideno)piperidina-3-carbohidrazida (**1g**) y 1-bencil-*N'*-(4-(dietilamino)benzilideno)piperidina-3-carbohidrazida (**1j**), que fueron obtenidas a partir de la reacción de condensación entre 1-bencil-3-hidrazidapiperidina con 4-nitrobenzaldehído y 4-dietilaminobenzaldehído a reflujo (**Figura 9**). Estas exhibieron actividad inhibidora de *acetilcolinesterasa* (AChE) y *butirilcolinesterasa* (BuChE), potenciales inhibidores de la autorregulación A β 42 quien es un agente causante de Alzheimer, además que evidenciaron ser sustancias con alta capacidad antioxidante *in vitro* por lo que podrían considerarse para terapias multifuncional (Parlar *et al.*, 2018).

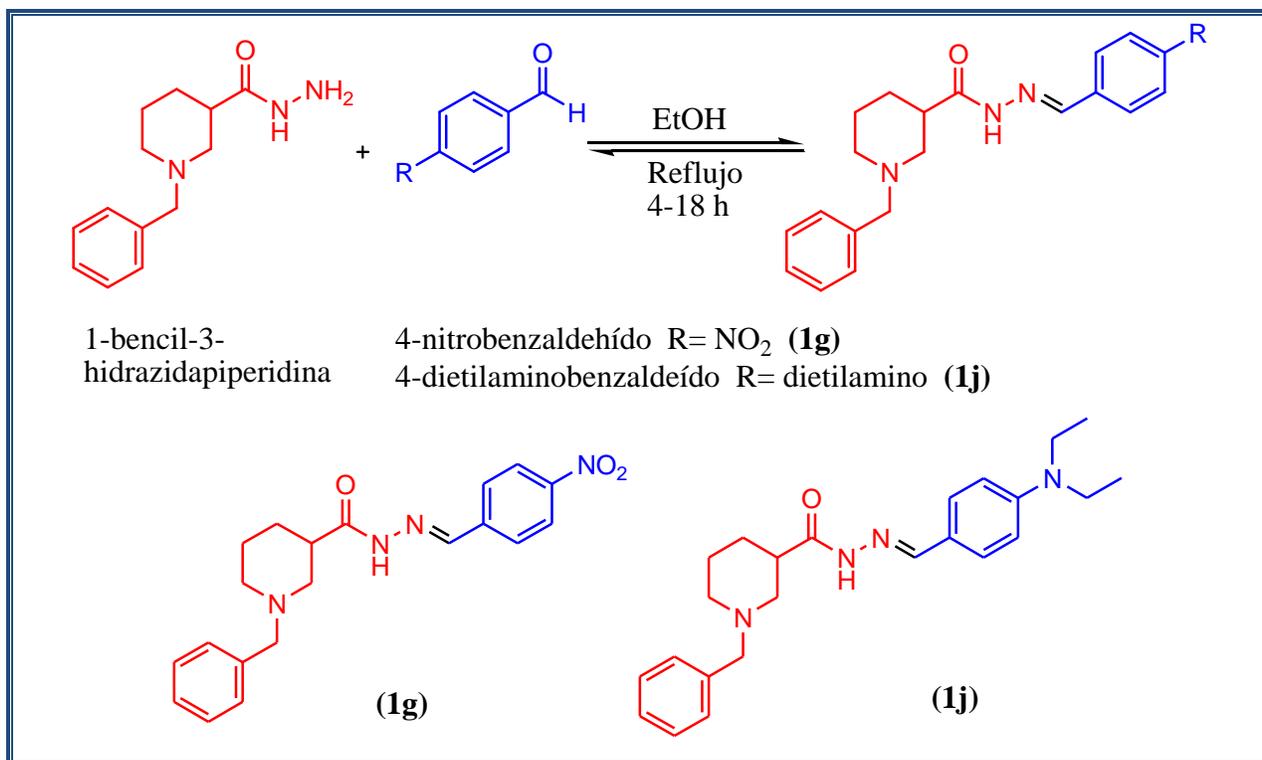


Figura 9. Reacción general de la síntesis de las hidrazonas (**1g**) y (**1j**).

Un trabajo similar al anterior fue realizado por Demurtas y colaboradores en el mismo año, en el cual a partir de la reacción de condensación entre 1*H*-indol-2-carbohidrazida con 4-dietilamino-2-hidroxibenzaldehído y 2-hidroxi-1-naftaldehído bajo reflujo en etanol (**Figura 10**), se lograron obtener las siguientes hidrazonas; (*E*)-*N'*-(4-(dietilamino)-2-hidroxibencilideno)-1*H*-indol-2-carbohidrazida (**16**) y (*E*)-*N'*-((2-hidroxinaftaleno-1-il)metileno)-1*H*-indol-2-carbohidrazida (**17**), ambas mostraron actividad inhibitoria. El efecto antiproliferativo de las hidrazonas se probó en la (Eritroleucemia humana K562 y células melanoma Colo-38). También mostraron inhibición del crecimiento en concentraciones submicromolar en ambas líneas celulares (Demurtas *et al.*, 2019).

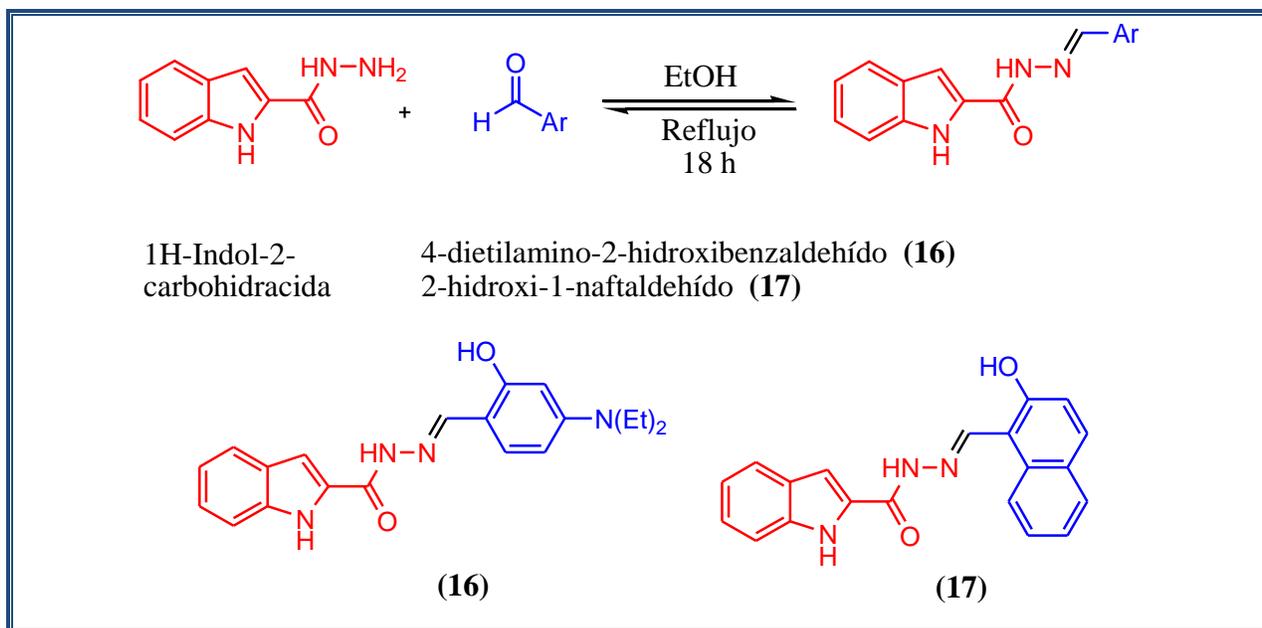


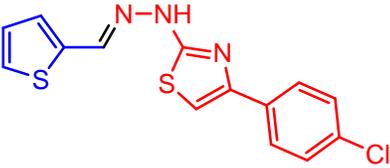
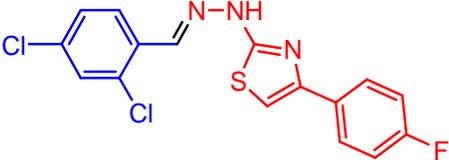
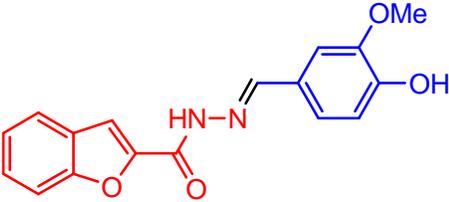
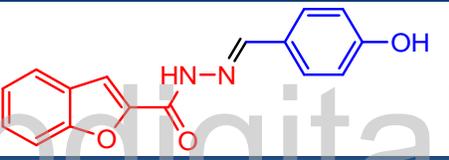
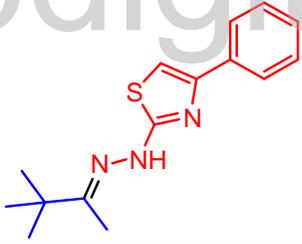
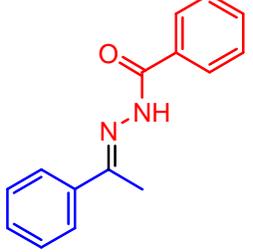
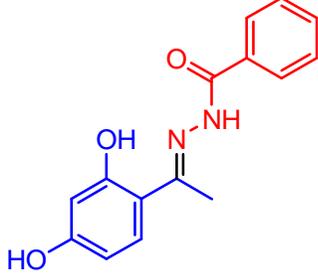
Figura 10. Reacción general de la síntesis de los compuestos (16) y (17).

En la **tabla 3** se presentan algunas de las hidrazonas que han sido reportadas con otras actividades biológicas. (Rojo: Hidracina, Azul: Derivado carbonilo).

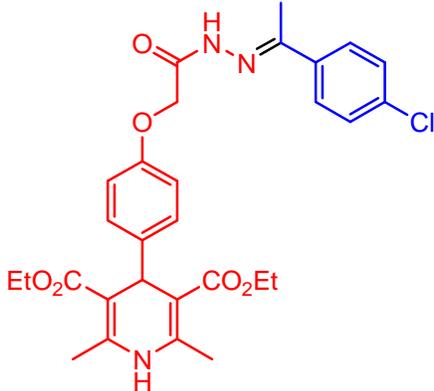
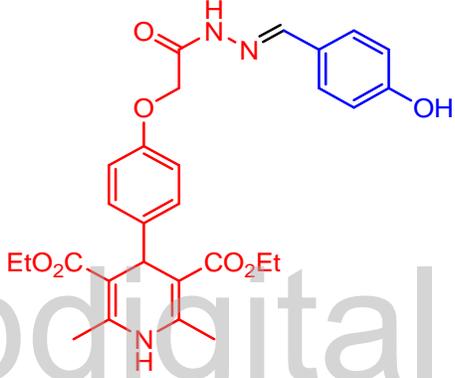
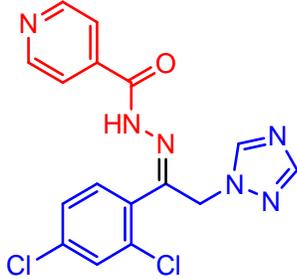
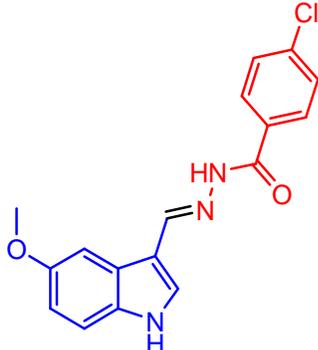
Tabla 3. Hidrazonas reportadas con otras actividades biológicas.

Nombre	Estructura	Actividad	Referencia
(<i>E</i>)- <i>N'</i> -(4-hidroxi-3,5-dimetoxibencilideno)isonicotinohidrazida		Antioxidante	Belkheiri <i>et al.</i> , 2010
Hidrocloreto de (<i>E</i>)-4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldehído (2-fluorofenil)hidrazona		Antioxidante	Belkheiri <i>et al.</i> , 2010
(<i>E</i>)-2-(4-feniltiazol-2-il)-1-((tiofen-2-il)metileno)hidrazona		Antioxidante	Kauthale <i>et al.</i> , 2017

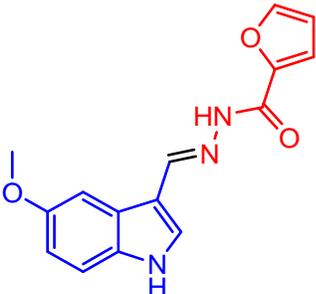
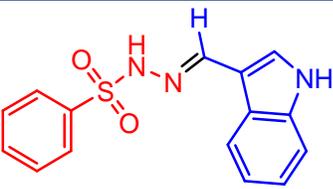
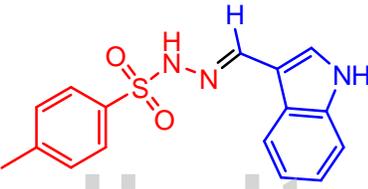
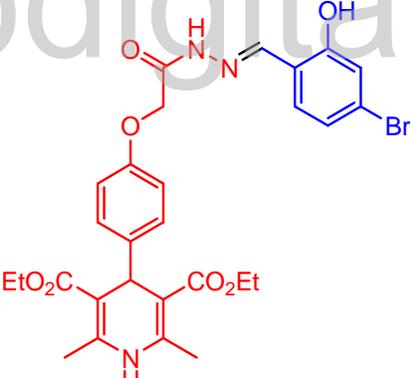
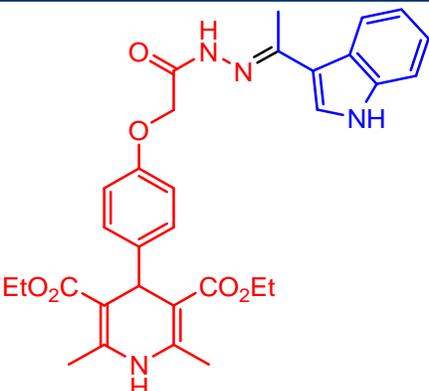


Nombre	Estructura	Actividad	Referencia
(E)-2-(4-(4-clorofenil)tiazol-2-il)-1-((tiofen-2-il)metileno)hidrazona		Antioxidante	Kauthale <i>et al.</i> , 2017
(E)-1-(2,4-diclorobencilideno)-2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)hidrazona		Antioxidante	Kauthale <i>et al.</i> , 2017
(E)-N'-(4-hidroxibencilideno)benzofuran-2-carbohidrazida		Antioxidante	Baldisserotto <i>et al.</i> , 2018
(E)-N'-(4-hidroxi-3-metoxibencilideno)benzofuran-2-carbohidrazida		Antioxidante	Baldisserotto <i>et al.</i> , 2018
(E)-2-(3,3-dimetilbutan-2-ilideno)-1-(4-feniltiazol-2-il)hidrazona		Antioxidante	Maltarollo <i>et al.</i> , 2018
N'-(1-feniletideno)benzohidrazida		Antioxidante	Emami <i>et al.</i> , 2018
N'-(1-(2,4-dihidroxiifenil)etilideno)benzohidrazida		Antioxidante	Emami <i>et al.</i> , 2018

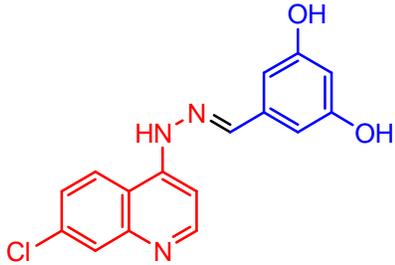
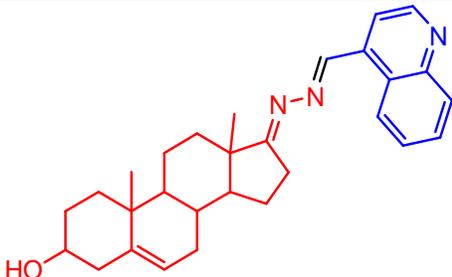
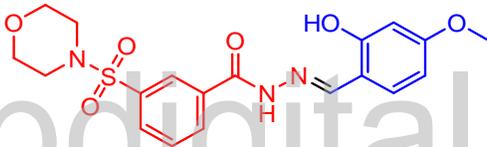
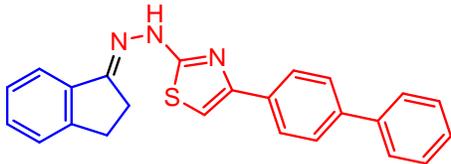
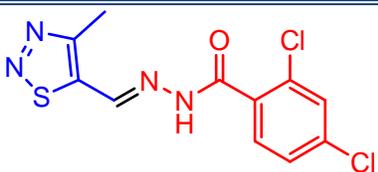
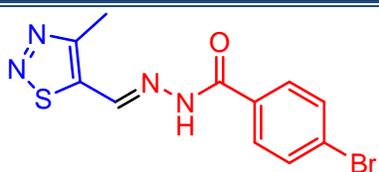


Nombre	Estructura	Actividad	Referencia
Dietil de 4-(<i>N'</i> -(1-(4-clorofenil)etilideno)-2-fenoxiacetohidrazida)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato		Anticonvulsivante	Ulloora <i>et al.</i> , 2013
Dietil de 4-(<i>N'</i> -(4-hidroxibencilidina)-2-fenoxiacetohidrazida)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato		Anticonvulsivante	Ulloora <i>et al.</i> , 2013
(E)- <i>N'</i> -(1-(2,4-diclorofenil)-2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)etilideno)isonicotinohidrazida		Anticonvulsivante	Dehestani <i>et al.</i> , 2018
(E)-4-cloro- <i>N'</i> -((5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)metileno)benzohidrazida		Anticonvulsivante	Angelova <i>et al.</i> , 2019



Nombre	Estructura	Actividad	Referencia
(E)-N'-((5-metoxi-1H-indol-3-il)metileno) furan-2-carbohidrazida		Anticonvulsivante	Angelova <i>et al.</i> , 2019
N'-((1H-indol-3-il)metileno)-bencenosulfonohidrazida		Antiinflamatoria	Sondhi <i>et al.</i> , 2006
N'-((1H-Indol-3-il)metileno)-4-metilbencenosulfonohidrazida		Antiinflamatoria	Sondhi <i>et al.</i> , 2006
Dietil de 4-(N'-(4-bromo-2-hidroxiacetilideno)-2-fenoxiacetohidrazida)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato		Antiinflamatoria	Ulloora <i>et al.</i> , 2013
Dietil de 4-(N'-(1-(1H-indol-3-il)etilideno)-2-fenoxiacetohidrazida)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilato		Antiinflamatoria	Ulloora <i>et al.</i> , 2013



Nombre	Estructura	Actividad	Referencia
(E)-7-cloro-4-(2-(3,5-dihidroxibencilideno)hidracinil)quinolina		Antiinflamatoria	Debnath <i>et al.</i> , 2019
Dehidroepiandroesterona quinolina-4-metilidenohidrazona		Anticancerígena	Cui <i>et al.</i> , 2015
(E)-N'-(2-hidroxi-4-metoxibencilideno)-3-(morfolinosulfonil)benzohidrazida		Anticancerígena	Li <i>et al.</i> , 2018
N-indan-1-ilideno-N'-(4-bifenil-4-il-tiazol-2-il)hidracina		Anticancerígena	Narayanan <i>et al.</i> , 2019
(E)-2,4-dicloro-N'-((4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)metileno)benzohidrazida		Fungicidas	Zhang <i>et al.</i> , 2017
(E)-4-bromo-N'-((4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)metileno)benzohidrazida		Fungicidas	Zhang <i>et al.</i> , 2017

Además, las hidrazonas son tan versátiles que también actúan como insecticidas contra *Mythimna (Pseudaletia)*, que es una polilla de la familia *Noctuidae*. La cual se encuentra en

China, Japón, Taiwán, Sureste de Asia, India, este de Australia, Nueva Zelanda, y algunas Islas del Pacífico. Corresponde a una de las peores plagas para el maíz en la región (Qu *et al.*, 2013), (Wang *et al.*, 2014). Y también se usan como plastificantes y estabilizadores para polímeros (Bunck & Dichtel, 2013) entre otras aplicaciones.

3. Quinonas

En la síntesis de hidrazonas se han utilizado una gran variedad de aldehídos y cetonas, entre los precursores más destacados, para su obtención se encuentran las quinonas, las cuales son derivados de compuestos aromáticos oxidados y pueden considerarse como dicetonas insaturadas. Se reducen y oxidan fácilmente, y experimentan reacciones olefínicas y carbonílicas (Cheronis, 1942). Se han encontrado en compuestos naturales aislados de hongos, plantas e insectos (Marcano & Hasegawa, 2002). Algunas se pueden preparar por oxidación directa de hidrocarburos aromáticos con mezclas de ácido crómico. Por ejemplo, el naftaleno (1) se oxida a 1,4-naftoquinona (2), el antraceno (3) se oxida a 9,10-antraquinona (4), y el fenantreno (5) se oxida a 9,10-fenantraquinona (6). (Furniss, 1989) tal como se muestra en la **figura 11**.

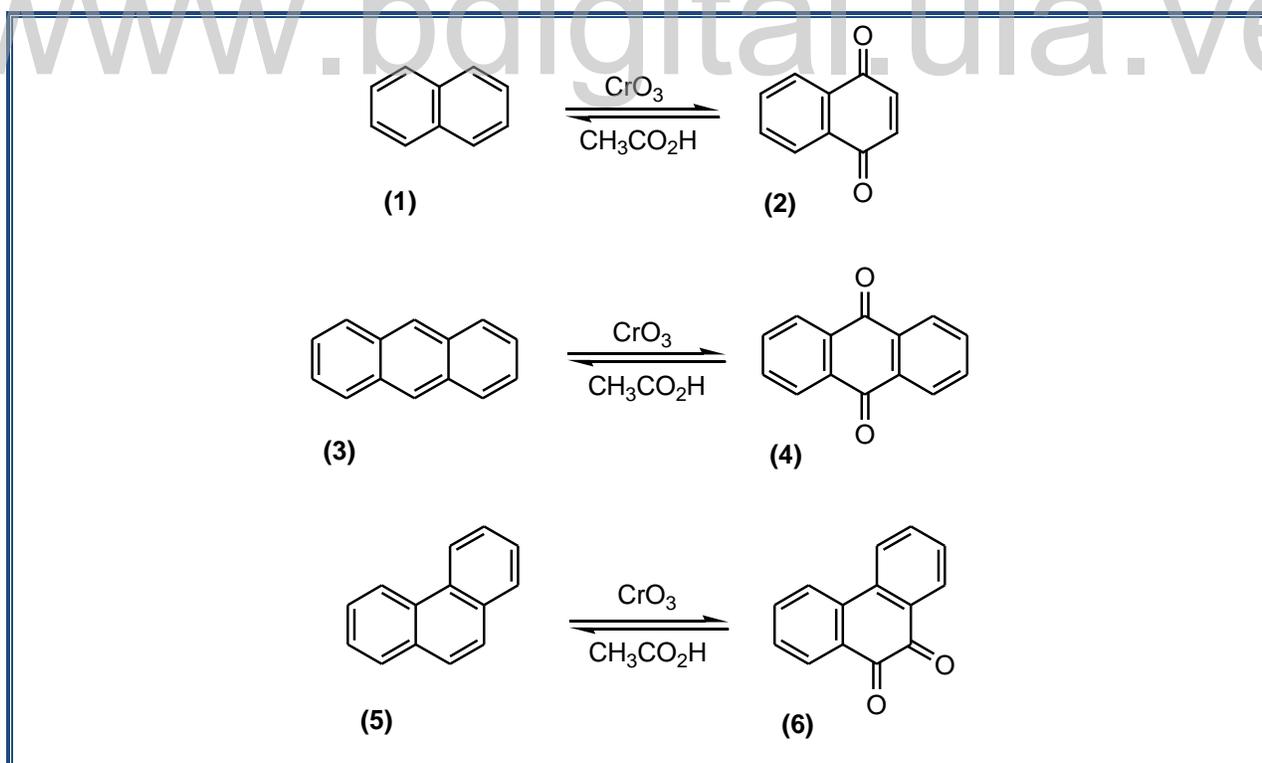


Figura 11. Obtención de quinonas a partir de distintos núcleos aromáticos.

3.1 Clasificación de quinonas

Las quinonas más simples se clasifican en los siguientes núcleos: *o*- y *p*-benzoquinona (1) y (2) respectivamente (Figura 12), 1,2-naftoquinona (3), 1,4-naftoquinona (4), 9,10-fenantraquinona (5) y 9,10-antraquinona (6) (Furniss, 1989).

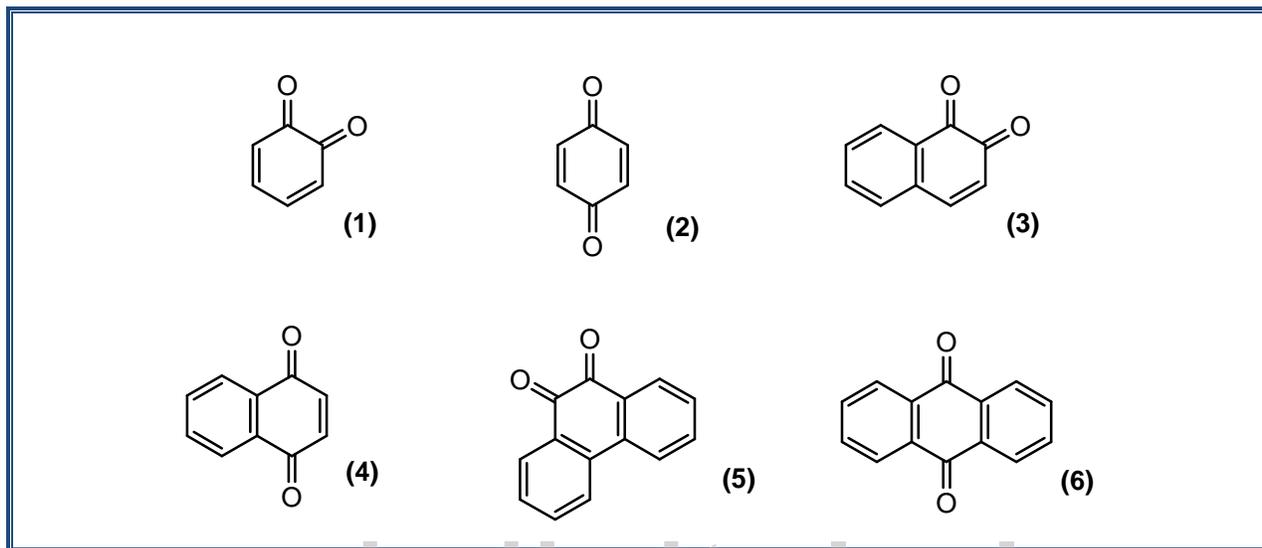
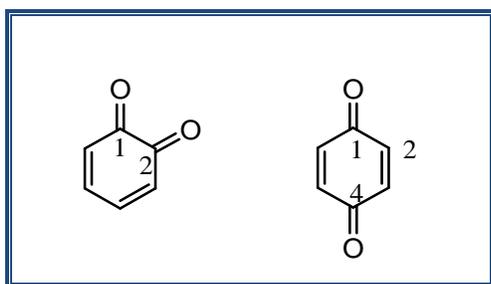


Figura 12. Diferentes núcleos de quinonas.

3.1.1 Benzoquinonas



Las benzoquinonas son compuestos orgánicos derivados del benceno, que tienen como característica estructural poseer dos grupos carbonilo en las posiciones 1,2 o 1,4 en el anillo, tal como lo evidencia la figura adjunta al texto. Son pigmentos de color amarillo que se reducen fácilmente a la hidroquinona y pueden ser usadas como

medio oxidante suave en síntesis orgánica (Marcano & Hasegawa, 2002). Se han aislado de plantas y hongos, y algunas presentan importantes actividades biológicas. Dentro de ellas se pueden mencionar: Anticancerígena; (Ribeiro *et al.*, 2019), inhibidora de la proteína quinasa humana CK2 (Acosta *et al.*, 2018), citotóxica y antifúngica (Siless *et al.*, 2012). En la **figura 13** se pueden observar algunas de las benzoquinonas aisladas: 2,6-dimetoxi-1,4-benzoquinona (1), aislada del jugo de *Vitis coignetiae*, que presenta actividad antiinflamatoria e inhibidora (Kamiya *et al.*, 2018), 2-metoxi-6-pentil-benzoquinona (2), aislada de las hojas de *Miconia*

willdenowii (Viegas *et al.*, 2017), metoxi-*p*-benzoquinona (3), derivada de hidroquinona, con actividad anticancerígena (Zheng *et al.*, 2017), 3-dietilamino-5-metoxi-1,2-benzoquinona (4) y 3-etilamino-5-metoxi-1,2-benzoquinona (5), aisladas del tallo de *Uncaria rhynchophylla*, con actividad antiproliferativa (Zhang *et al.*, 2016), 5-metoxiisobenzofurano-4,7(1*H*, 3*H*)-diona (6), aislada del hongo *Neolentinus lepideus*, inhibidora (Li *et al.*, 2013).

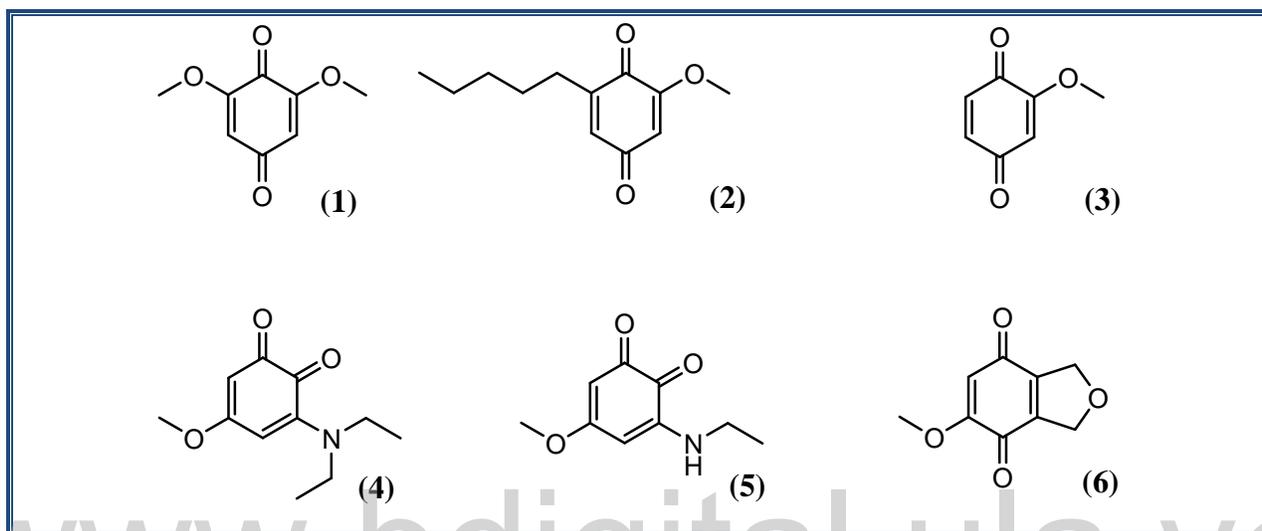
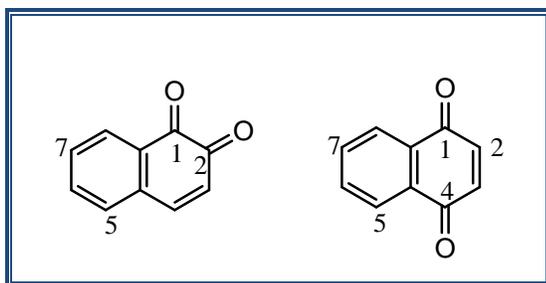


Figura 13. Benzoquinonas aisladas.

3.1.2 Naftoquinonas



Las naftoquinonas son compuestos aromáticos derivados del naftaleno, que tienen como característica estructural poseer dos grupos carbonilo en las posiciones 1,2 ó 1,4 en el anillo, tal como se muestra en la figura adjunta al texto, y se caracterizan por ser pigmentos (Zhou *et al.*, 2011). Se han aislado

de plantas, hongos, y bacterias, sin embargo, se encuentran en mayor proporción en plantas superiores de determinadas familias (Hook *et al* 2014).

Además, de las propiedades tintóreas de las naftoquinonas y sus derivados, se han descrito importantes actividades biológicas por ejemplo Anticancerígena; 5-hidroxi-2-alcoxi-1,4-naftoquinona (1), sintetizada a partir de la Juglona (Manickam *et al.*, 2018) y 2-acetil-7-

metoxinafto[2,3-*b*]furan-4,9-quinona (2), aislada de la corteza de *Milletia Versicolor* (Kuete *et al.*, 2017). Recientemente, 1,4-naftoquinonas como Juglone (3), Plumbagina (4) y Menadiona (5) han ganado importancia por su actividad anticancerígena. La Juglone (5-hidroxi-1,4-naftoquinona), de su fuente natural, *Juglans mandshurica*, se ha utilizado para el tratamiento del cáncer en la medicina tradicional China. Por otra parte, se ha informado que la Plumbagina (5-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona) (4), derivada del género vegetal *Plumbago*, la cual tiene actividades antibacteriana, antifúngica y anticancerígena. Además de tener propiedades insecticida y se ha estudiado su toxicidad aguda contra la mosca doméstica (Pavela, 2013). Igualmente se ha reportado que la menadiona (2-metil-1,4-naftoquinona) (5) (vitamina K3) y sus derivados tienen un efecto anticancerígeno en hígado, mama, sangre, vejiga y líneas celulares de cáncer oral. (Bhasin *et al.*, 2013).

Otras actividades biológicas que presentan algunas naftoquinonas es que son antiparasitaria, por ejemplo 2-*N,N'*-di-(2-propenil-amino)-1,4-naftoquinona (6), sintetizada a partir del (Lapachol) y amina secundaria (De Araújo *et al.*, 2017). Y Antibacteriana como 2-hidroxi-1,4-naftoquinona (7), aislada de la planta *Lawsonia inermis L.* (Kumar *et al.*, 2015) (Figura 14).

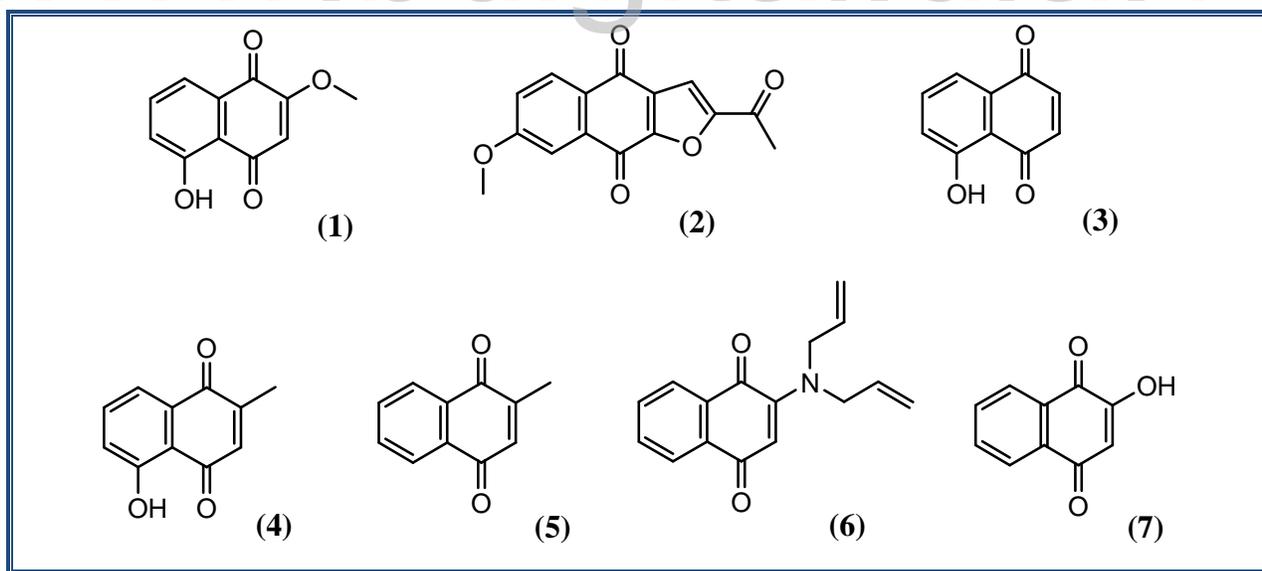
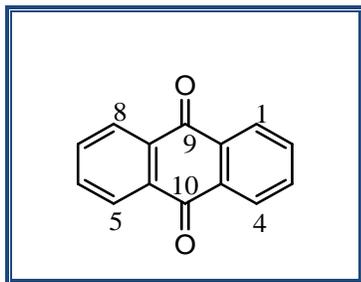


Figura 14. Naftoquinonas biológicamente activas.

3.1.3 Antraquinonas



Las antraquinonas son compuestos aromáticos derivados del antraceno, que tienen como característica estructural poseer dos grupos carbonilo en las posiciones 9,10 en el anillo. Por lo general son productos de color rojo-anaranjado, solubles en disolventes orgánicos y alcoholes. Forman parte del grupo más importante de las quinonas naturales, que son la fuente de una gran cantidad importante de colorantes (Cardoso *et al.*, 2019).

Una gran cantidad de antraquinonas aisladas han sido estudiadas por sus propiedades biológicas, por ejemplo Inhibidora de la actividad de la α -glucosidasa; 1,3,6-trihidroxi-2-metil-9,10-antraquinona (**1**), aislada de la *Rubia philippinensis* (Alam *et al.*, 2019). Insecticida y antifúngica; 1,3,8-trihidroxi-6-metil-9,10-antraquinona (emodina) (**2**), aislada del *Ruibarbo* (Shang *et al.*, 2019). Antibacteriana; 1,4,6-trihidroxi-8-(5'-metilhexil)-9,10-antraquinona (**3**), 1,4,6-trihidroxi-8-etenil-9,10-antraquinona (**4**) y 1,4,6-trihidroxi-7-metil-8-isopropil-9,10-antraquinona (**5**), aislados de *Symplocos racemosa* (Farooq *et al.*, 2017). Antimicrobiana; 2-hidroxi-9,10-antraquinona (**6**), aislada de *Streptomyces olivochromogenes* (ERINLG-261) (Balachandran *et al.*, 2016). Antiviral; 1,3-dihidroxi-5-metoxi-6-metoximetil-2-metil-9,10-antraquinona (**7**), aislada de la *Morinda citrifolia* (Noni) (Wang *et al.*, 2016). Antiplaquetaria y anticoagulante; crisoptanol-8-*o*-glucósido (CP8-*o*-glc) (**8**), aislada del *Ruibarbo* (Seo *et al.*, 2012) (**Figura 15**). Además las antraquinonas también tienen actividad insecticida, por ejemplo la Vismiaquinona (1,8-dihidroxi-3-metil-7-(4'-metil-1'-pentenil)-6-metoxi-antraquinona) (**9**), que ha sido aislada de la corteza y frutos de la *Vismia baccifera var. dealbata*, mostró actividad insecticida contra larvas de *Tecia solanivora*, similar a la producida por el Alsystin® (Vizcaya, 2013).

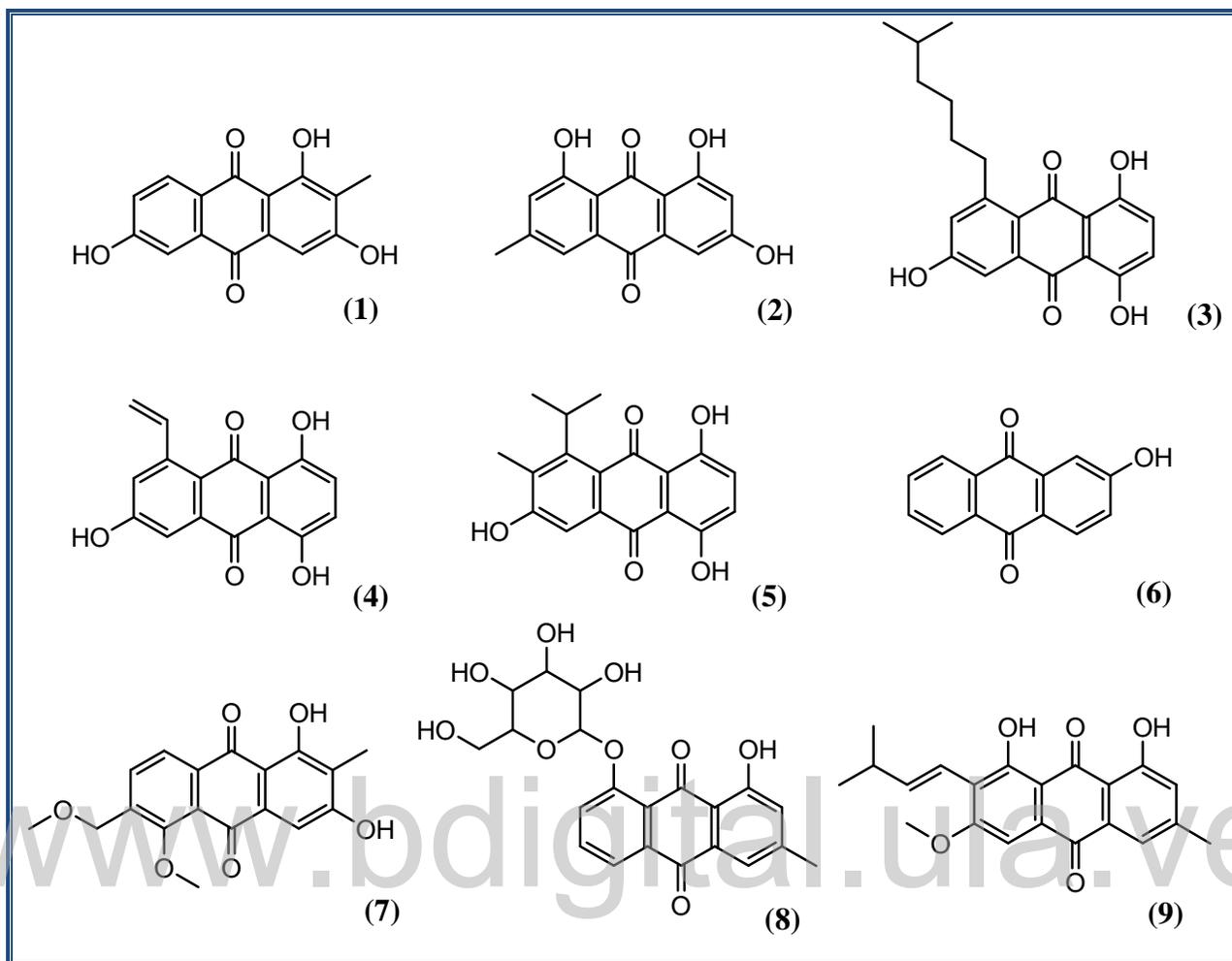


Figura 15. Antraquinonas biológicamente activas.

4. Hidracinas

Un reactivo indispensable utilizado para obtener hidrazonas son las hidracinas, que tienen pares de electrones disponibles y actúan como nucleófilos frente a aldehídos y cetonas.

Las hidracinas son compuestos orgánicos que pueden ser considerados derivados de aminas. Su estructura general es R_2N-NR_2 , donde R pueden ser radicales alquilo, arilo o átomos de hidrógeno. Las hidracinas son parte de muchas síntesis orgánicas y son de gran importancia en la industria para diversos fines, se aplica como intermedios farmacéuticos, catalizadores, emulsionantes, antioxidantes, insecticidas, herbicidas, pesticidas y colorantes. Sin embargo, son materiales tóxicos, cancerígenos y hepatotóxicos, que causan efectos adversos en la salud humana. (Wahab *et al.*, 2019).

Se conoce una gran cantidad de hidracinas sustituidas, y algunas están presentes en la naturaleza. En la **Figura 16**, se pueden observar algunas de las hidracinas conocidas. Como: monometilhidracina (1), 1,1-dimetilhidracina (2), 1,2-dimetilhidracina (3), isoniacida (4), iproniacida (5), hidralacina (6), fenelcina (7), 2,4-dinitrofenilhidracina (8) y fenilhidracina (9).

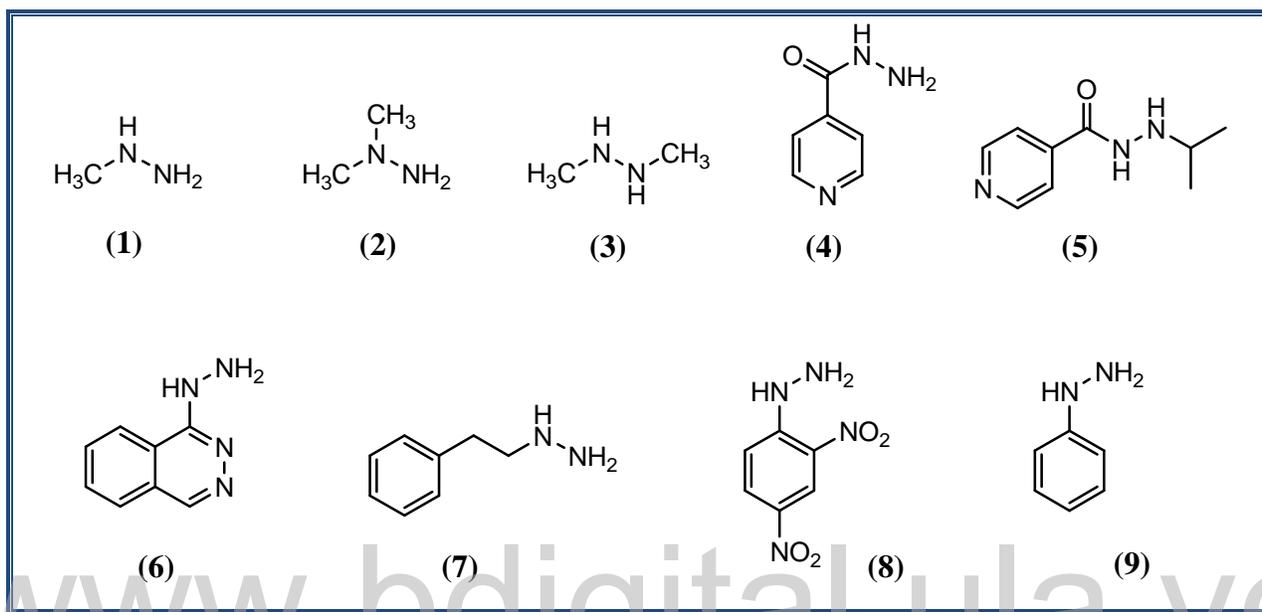


Figura 16. Hidracinas comúnmente usadas.

4.1 2,4-dinitrofenilhidracina

La hidracina sustituida 2,4-dinitrofenilhidracina, que es comúnmente denominada como “reactivo de *Brady's*” (Sachin *et al.*, 2012). A menudo se usa para evaluar cualitativamente los grupos carbonilo asociados con aldehídos y cetonas. Es un compuesto relativamente sensible a golpes y fricción, por lo que se debe tener especial cuidado con su uso y suele ser suministrado húmedo para disminuir el riesgo. Se encuentra comercialmente disponible como un polvo humedecido de color anaranjado y puede sintetizarse a partir de la reacción de hidracina con 2,4-dinitroclorobenceno (Sachin *et al.*, 2012), tal como se muestra en la **figura 17**.

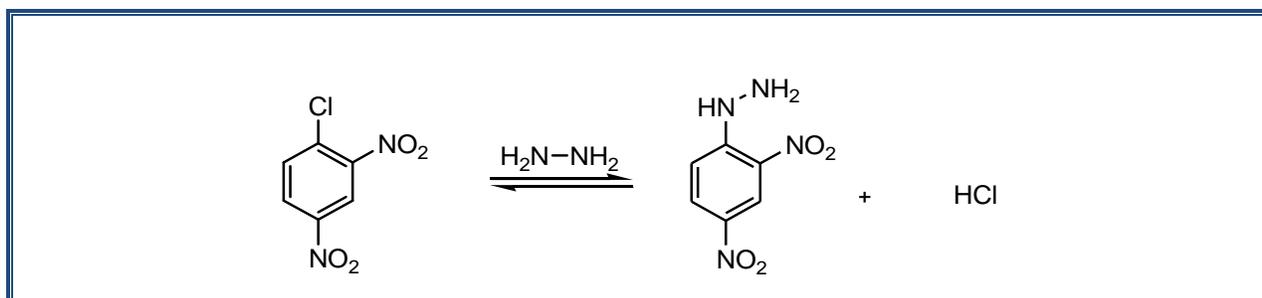


Figura 17. Reacción de obtención de 2,4-dinitrofenilhidracina.

Esta hidracina contiene dos grupos nitros unidos al grupo fenilo en las posiciones 2 y 4. Los nitros son grupos atractores de electrones, por lo tanto desactivan el anillo aromático, impidiendo que esta sufra reacciones de sustitución, representando una ventaja para las reacciones de formación de hidrazonas.

Estudios realizados de la actividad biológica en 2,4-dinitrofenilhidracina han demostrado que es un material importante para aplicaciones biológicas. Es una de las hidracinas más comúnmente usadas para la obtención de hidrazonas, básicamente su versatilidad se debe a su fácil obtención y a su aspecto físico, ya que es un sólido de color naranja fácilmente manipulable que produce precipitados de tonalidad amarilla si el carbonilo no está conjugado, o de tonalidad roja si el carbonilo está conjugado y la misma no reacciona con ácidos ni amidas (Sachin *et al.*, 2012).

5. Técnica de reacción

5.1 Reflujo

El reflujo es una técnica que implica la condensación de vapores y el retorno de este condensado al sistema del que se originó. Se utiliza en química para suministrar energía a las reacciones durante un largo período de tiempo.

Esta técnica consiste, en colocar una mezcla de reactivos y disolvente en un recipiente adecuado, tal como un matraz de fondo redondo (**Figura 18**). Este recipiente está conectado a un condensador Liebig o Vigreux refrigerado por agua, que normalmente está abierto a la atmósfera en la parte superior. El recipiente de reacción se calienta para hervir la mezcla. Los vapores producidos a partir de la mezcla son condensados por el condensador y regresan al recipiente a través de la gravedad. El propósito es acelerar térmicamente la reacción conduciéndola a una

temperatura elevada y controlada (es decir, el punto de ebullición del solvente) y presión ambiental sin perder grandes cantidades de la mezcla (Zubrick, 2016).

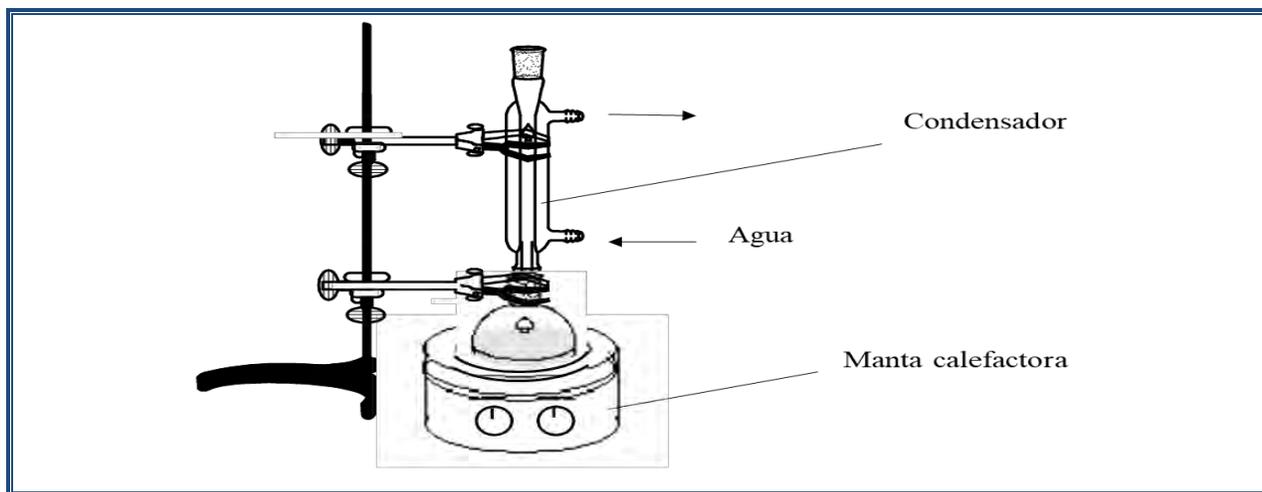


Figura 18. Sistema de reflujo.

6. Técnica de separación.

6.1 Cromatografía de capa fina (c.c.f).

Se clasifica como cromatografía de adsorción y su proceso se basa en la separación de un soluto entre una fase fija (adsorbente) y una fase móvil (diluyente), donde el fenómeno de adsorción ocurre en la superficie de los gránulos de la fase fija (**Figura 19**), y se fundamenta entre la atracción del soluto y el adsorbente por formación de uniones dipolos y formación de puentes de hidrógenos (Galagovsky, 2002).

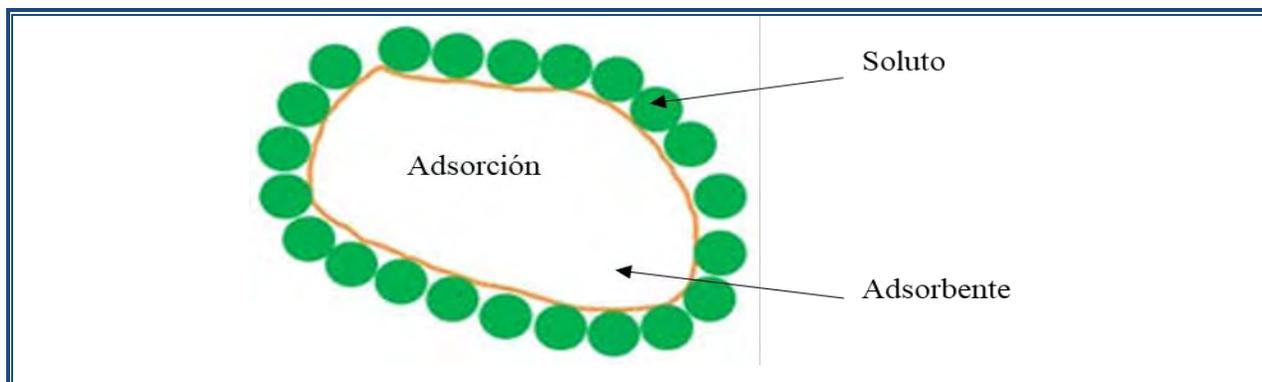


Figura 19. Fenómeno de adsorción.

Esta técnica cromatográfica consiste en una cubeta de vidrio (cubeta cromatográfica) (**Figura 20**), en donde se introduce de forma vertical una placa recubierta con una capa delgada de la fase estacionaria adsorbente, que puede ser (gel de sílice, alúmina o celulosa), sobre la cual se aplica en la base puntos de muestras, para luego sumergirla unos milímetros en el disolvente sin tocar los puntos de muestras.

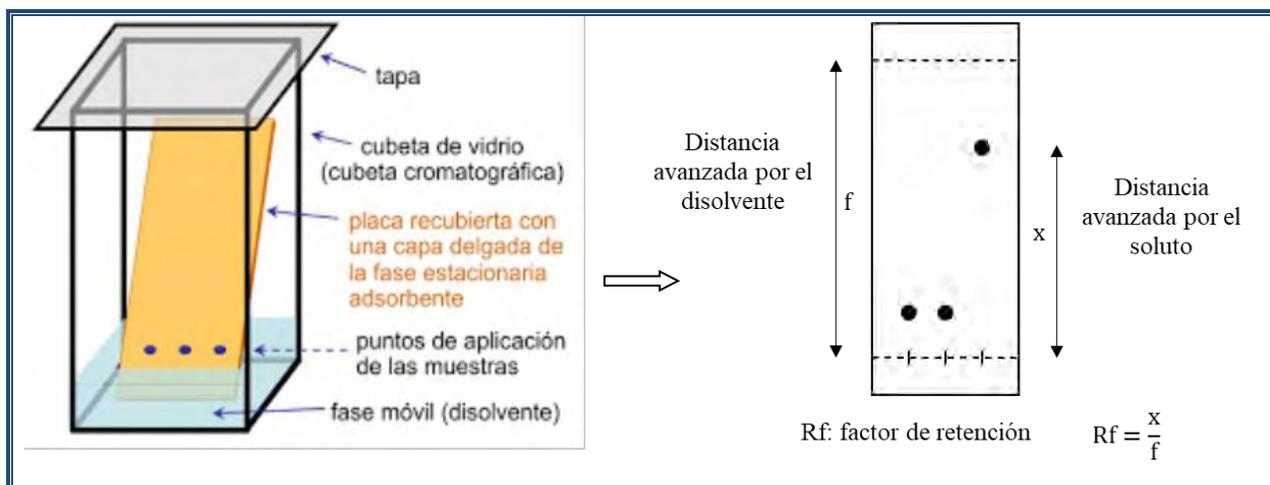


Figura 20. Cubeta cromatográfica.

El desarrollo de los cromatogramas se realiza normalmente por el método ascendente, esto es, al permitir que un eluyente ascienda por una placa casi en vertical, en una cubeta, por la acción de la capilaridad, para conseguir la máxima saturación posible de la atmósfera de la cámara.

7. Técnica de purificación

7.1 Sublimación (dedo frío)

La sublimación con dedo frío es una técnica que se utiliza para purificar sustancias sólidas, donde se emplea un equipo para generar una superficie fría localizada.

Purificar un sólido por sublimación es una técnica de laboratorio muy sencilla que permite obtener un producto muy puro. La condición necesaria es que a una temperatura determinada la presión de vapor del sólido se iguale a la presión externa (atmosférica). En estas condiciones el sólido pasa a gas directamente sin pasar por la fase líquida, este proceso se conoce como sublimación (Zubrick, 2016).

La energía es inversamente proporcional a la longitud de onda ($E = hc/\lambda$). Por lo tanto, la transición de (n a π^*) ocurre a menor energía, es decir a mayor longitud de onda, en cambio la transición de (π a π^*) ocurre a mayor energía, es decir a menor longitud de onda.

Si se necesita menor energía para las transiciones electrónicas, significa que las bandas (UV) se producen en longitudes de onda más grande. Esto ocurre normalmente cuando hay conjugación de enlaces π . A medida que aumenta el número de dobles enlace, se desplaza las bandas (UV) al visible del espectro.

Además, esta técnica permite estudiar sustancias que tienen heteroátomos con pares de electrones no compartidos (O, N), como los grupos cromóforos, que es la parte o conjunto de átomos de una molécula responsable de su color. Estas sustancias tienen electrones capaces de absorber energía y excitarse, a diferentes longitudes de onda (Bruice, 2008).

8.2 Espectroscopía Infrarroja (IR).

El espectro infrarrojo de una muestra se registra al pasar un haz de luz infrarroja a través de la muestra (Figura 23). Cuando la frecuencia del IR es la misma que la frecuencia de vibración de un enlace o colección de enlaces, se produce la absorción. El examen de la luz transmitida revela cuánta energía fue absorbida en cada frecuencia (o longitud de onda). Esta medición se puede lograr al escanear el rango de longitud de onda utilizando un monocromador.

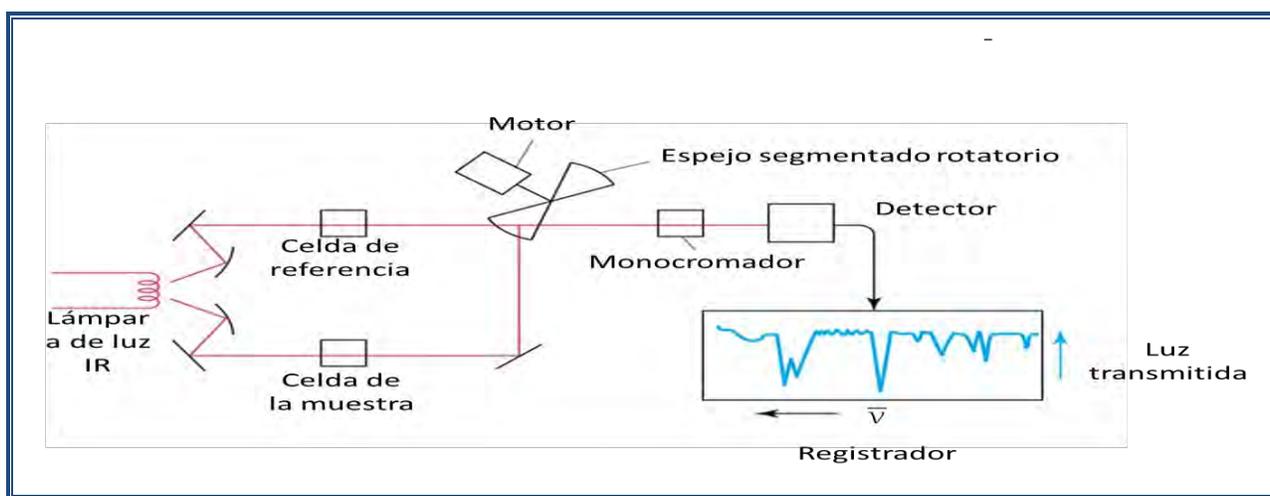


Figura 23. Diagrama de espectrofotómetro IR.

Alternativamente, todo el rango de longitud de onda se mide utilizando un instrumento de transformada de Fourier, que convierte estos datos en una representación gráfica de porcentaje de transmitancia versus número de onda en cm^{-1} (espectro de la muestra).

Cuando se mide un espectro infrarrojo, se está midiendo realmente es la energía de los movimientos vibratorios de los enlaces (**Figura 24**).

La espectroscopía infrarroja permite identificar los grupos funcionales de los compuestos en base a la longitud de onda de absorción, característica de cada grupo (Furniss, 1989).

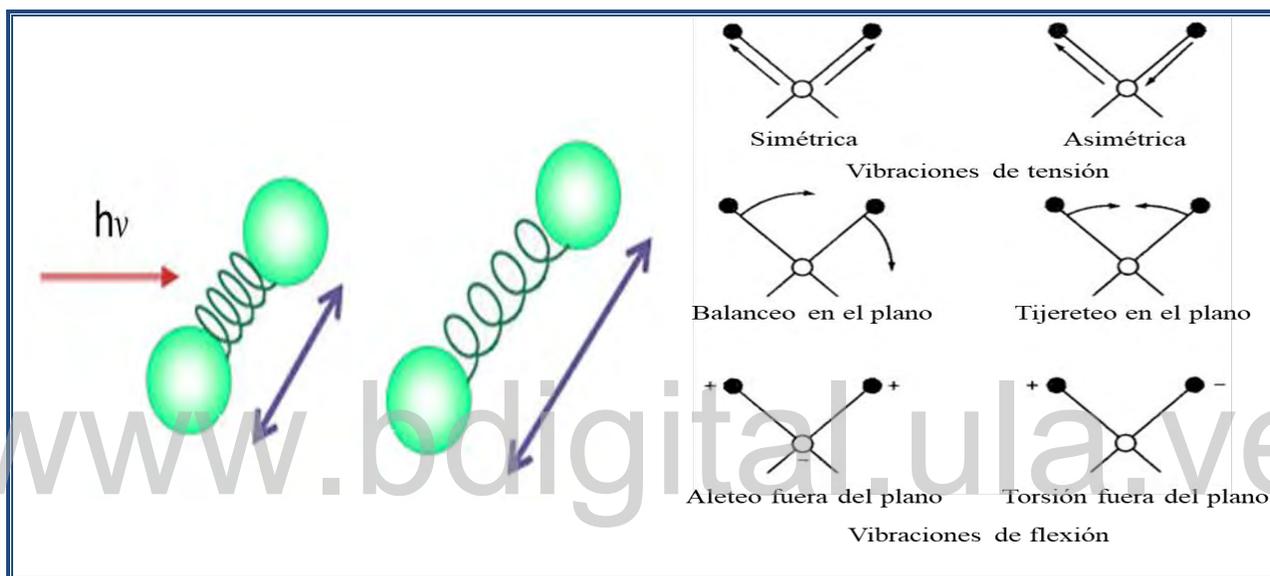


Figura 24. Vibraciones de tensión y flexión.

8.3 Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) estudia el comportamiento de ciertos núcleos atómicos (aquellos que poseen spin nuclear distinto de cero) en presencia de un campo magnético externo (**Figura 25**). El campo magnético aplicado produce un desdoblamiento de los niveles degenerados de energía del spin nuclear, de modo que pueden inducirse transiciones entre ellos como consecuencia de la absorción de una radiación electromagnética adecuada. Así, la intensidad, forma y posición de las señales en el espectro de un núcleo determinado están íntimamente relacionadas con su estructura molecular, por lo que un análisis detallado del espectro proporciona valiosa información acerca de la estructura del compuesto que lo origina.

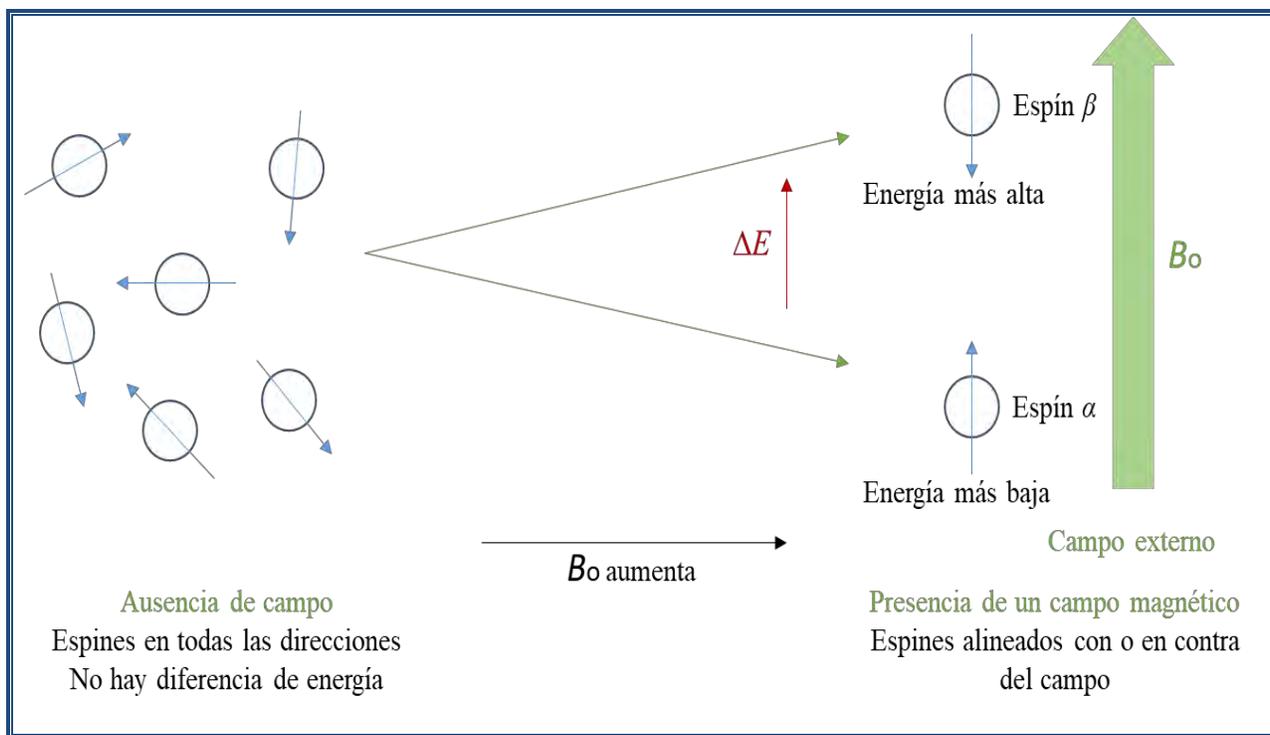


Figura 25. Desdoblamiento de los niveles degenerados de energía del spin nuclear.

Los espectrómetros pulsados con transformada de Fourier (TF), se mantiene constante el campo magnético y se aplica un pulso de corta duración, que resuena todos los protones en forma simultánea. Como el pulso corto cubre un intervalo de frecuencias, los protones individuales absorben la frecuencia que cada uno requiere para entrar en resonancia (invertir su espín) y producir una señal compleja llamada decaimiento de inducción libre, a una frecuencia que corresponde a ΔE .

La espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) permite elucidar las estructuras moleculares de los compuestos, mediante los análisis de la espectrometría RMN de protones y de carbono-13. La ventaja de esta técnica es que no sólo hace posible identificar la funcionalidad en un carbono específico por desplazamiento químico, sino que también permite conectar carbonos vecinos (Bruice, 2008). Debido a que esos campos ya están tabulados se puede reconocer protones alifáticos, olefínicos, aromáticos, protones de amina, protones de alcoholes y de grupos ácidos. Incluso puede reconocer por multiplicidad protones de átomos vecinos o protones gemelos.

9. Justificación

En la actualidad existen numerosas enfermedades que cobran muchas vidas a nivel mundial, por ello es necesario continuar con la búsqueda de nuevos fármacos, para seguir combatiendo virus, bacterias y microorganismos que afecten la salud humana. En este sentido, los derivados de hidrazonas tienen actividades biológicas muy promisorias, por ello se plantea este proyecto, que consiste en sintetizar, purificar y caracterizar hidrazonas como posibles principios activos de nuevos medicamentos.

10. Hipótesis

Las síntesis de hidrazonas a partir de cetonas y aldehídos con hidracinas, han mostrado buen rendimiento con potenciales actividades biológicas, de manera que, al realizar la síntesis de quinonas con 2,4-dinitrofenilhidracina, se esperarían obtener nuevas estructuras de hidrazonas, que pudieran constituir sustratos con actividades similares a las reportadas.

11. Objetivos

11.1 Objetivo general

- Obtener hidrazonas a partir de quinonas con 2,4-dinitrofenilhidracina.

11.2 Objetivos específicos

- Sintetizar hidrazona a partir de 2,6-diter-butil-1,4-benzoquinona con 2,4-dinitrofenilhidracina.
- Sintetizar hidrazona a partir de 1,2-naftoquinona con 2,4-dinitrofenilhidracina.
- Sintetizar hidrazona a partir de 1,4-naftoquinona con 2,4-dinitrofenilhidracina.
- Sintetizar hidrazona a partir de 1,8-dihidroxi-3-metil-7-(4'-metil-1-pentenil)-6-metoxi-antraquinona (Vismiaquinona) con 2,4-dinitrofenilhidracina.
- Determinar el punto de fusión y solubilidad de los productos obtenidos.
- Caracterizar los productos obtenidos por Espectroscopía Ultravioleta-visible, Infrarroja y Resonancia Magnética Nuclear Protónica.

12. Materiales y Equipos

12.1 Materiales

Tabla 4. Reactivos y solventes.

Nombre	Fórmula	Pureza	Marca
Acetona	C_3H_6O	99,9 %	Merck
Acetato de etilo	$C_4H_8O_2$	99,8 %	Fisher Chemical
Ácido acético	CH_3COOH	99,7 %	Fieser
Ácido clorhídrico	HCl	37,0 %	Fieser
Ácido sulfúrico	H_2SO_4	96,0 %	Merck
Benceno	C_6H_6	99,9 %	Merck
Bromuro de potasio	KBr	99,9 %	Aldrich
Cloroformo	$CHCl_3$	99,9 %	Merck
Cloroformo deuterado	$CDCl_3$	99,0 %	Merck
Diclorometano	CH_2Cl_2	99,5 %	Fisher Chemical
Dicromato de potasio	$K_2Cr_2O_7$	99,0 %	Merck
Etanol	C_2H_5OH	96,0 %	Fisher Chemical
Éter etílico	$(C_2H_5)_2$	99,9 %	Merck
Éter de petróleo	C_6H_{14}	99,0 %	Fisher Chemical
Hexano	C_6H_{12}	95,0 %	Fisher Chemical
Metanol	CH_3OH	99,9 %	Fisher Chemical
Metanol deuterado	CD_3OD	99,0 %	Merck
Tetrahidrofurano	C_4H_8O	99,9 %	Fisher Chemical
Tolueno	C_7H_8	99,8 %	Acros Organics
2,4-dinitrofenilhidracina	$C_6H_6N_4O_4$	80,0 %	Merck
2,6-diter-butil-1,4-benzoquinona	$C_{14}H_{20}O_2$	98,0 %	Aldrich
1,2-naftoquinona	$C_{10}H_6O_2$	97,0 %	Eastman



Nombre	Fórmula	Pureza	Marca
1,4-naftoquinona	C ₁₀ H ₆ O ₂	95,0 %	Eastman
1,8-dihidroxi-3-metil-7-(4'-metil-1-pentenil)-6-metoxi-antraquinona	C ₂₁ H ₂₀ O ₅		Compuesto aislado (Vizcaya, 2013)

12.2 Instrumentación y Técnicas

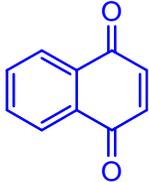
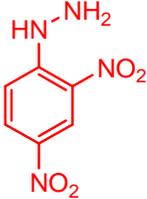
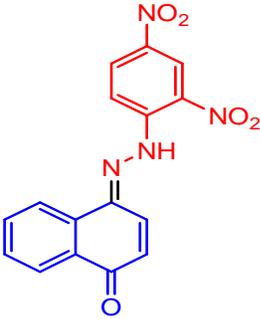
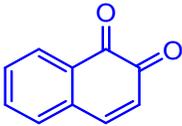
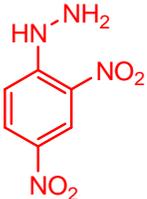
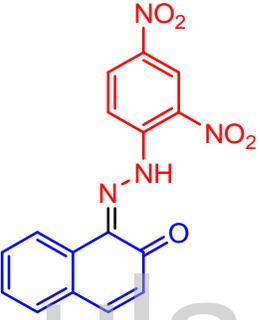
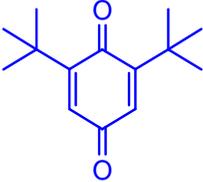
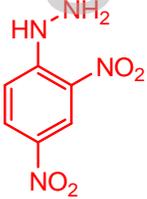
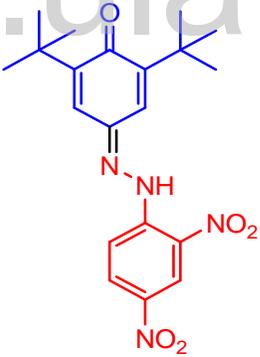
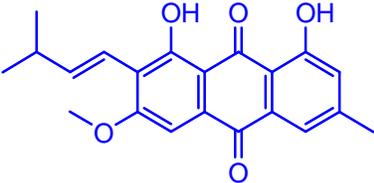
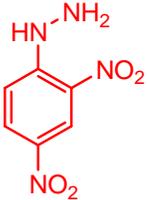
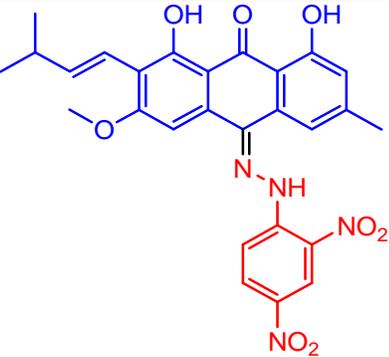
Tabla 5. Equipos y técnicas.

Equipo	Técnica	Marca y Modelo	Laboratorio	Asesor (a)
pHmetro	Estudio de reacción a distintos pH	Nahita 907	Polímeros Ciencias ULA	Dra. Marietta Vizcaya
Fusiómetro	Medición de Temperatura de descomposición	ELECTROTHERMAL 1A-9100	Química Orgánica básica I-A Ciencias ULA	MSc. Iris Santos
Infrarrojo	Espectroscópica	PERKIN-ELMER LAMBDA 3	Catálisis y Cinética Ciencias ULA	MSc. Marlin Villarroel
UV-Visible	Espectroscópica	Thermo Scientific Evolution 300	Espectroscopía Molecular Ciencias ULA	Br. Eylhen's Rangel
RMN H ¹	Espectroscópica	Varian Inc., de 400/100 MHz	Facultad de Ciencias UCA Cádiz (España)	Dr. Ceferino Carrera

13. Metodología

Para llevar a cabo esta síntesis, se utilizaron quinonas de diferentes núcleos con 2,4-dinitrofenilhidracina, para así lograr obtener nuevas hidrazonas. Los productos esperados se resumen en la **tabla 6**.

Tabla 6. Productos esperados según los reactivos utilizados.

Quinonas	Hidracina	Productos
 <p>1,4-naftoquinona (A)</p>	 <p>2,4-dinitrofenilhidracina (Z)</p>	 <p>(AZ)</p>
 <p>1,2-naftoquinona (B)</p>	 <p>(Z)</p>	 <p>(BZ)</p>
 <p>2,6-diter-butil-1,4-benzoquinona (D)</p>	 <p>(Z)</p>	 <p>(DZ)</p>
 <p>Vismiaquinona (V)</p>	 <p>(Z)</p>	 <p>(VZ)</p>

13.1 Síntesis de hidrazonas

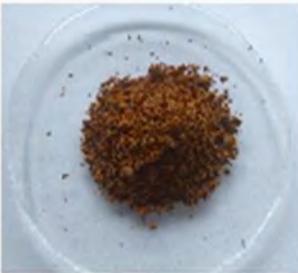
La síntesis de hidrazonas se realizó mediante las reacciones de condensación a partir de 2,4-dinitrofenilhidracina (1 mmol) y las quinonas correspondientes (1 mmol), en 10 ml de etanol, en presencia de ácido sulfúrico concentrado. Las reacciones se llevaron a cabo bajo reflujo a una temperatura entre (70-75) °C con agitación constante durante dos horas (Emami *et al.*, 2018). Este proceso se realizó por triplicado y a tres pH distintos para estudiar su rendimiento. Los productos detectados por cromatografía de capa fina se filtraron por gravedad, se lavaron con etanol frío y se secaron a temperatura ambiente. Luego se purificaron por sublimación utilizando la técnica del dedo frío y se almacenaron en frasco ámbar para su posterior análisis físico y espectroscópico.

14. Resultados y Discusión

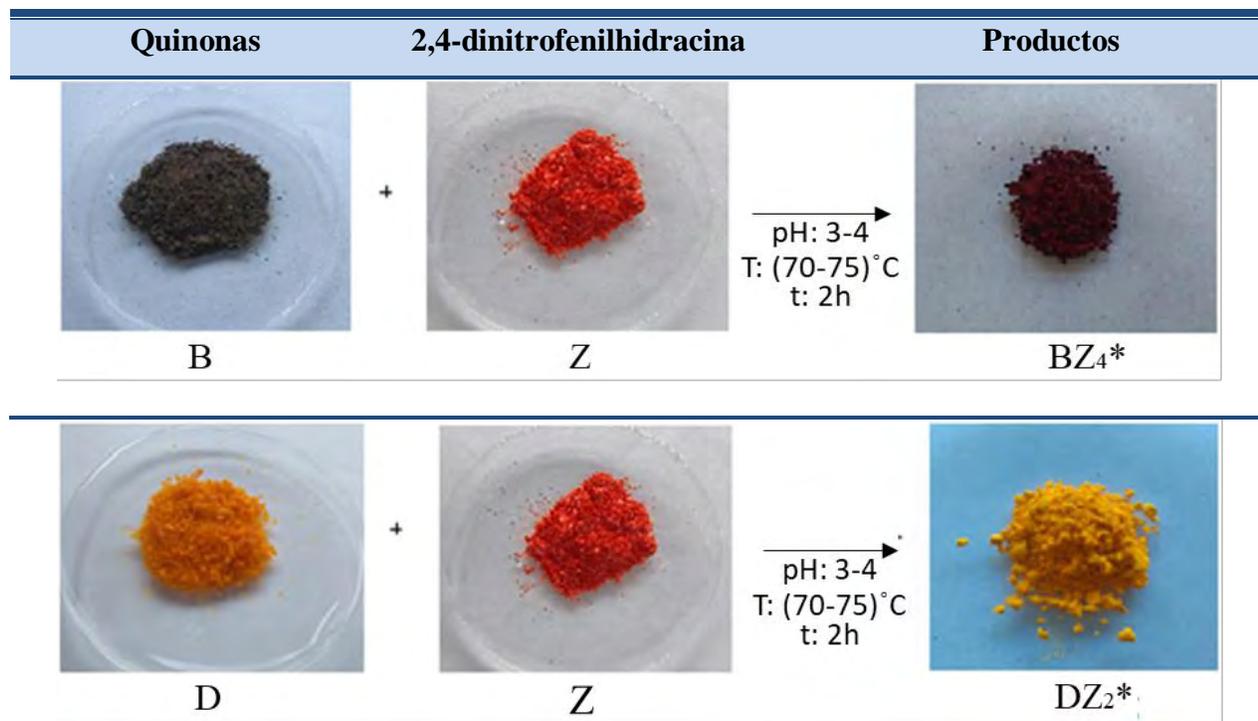
14.1 Identificación de producto

La **tabla 7** muestra el aspecto físico de cada uno de los reactivos y productos obtenidos, donde se observa una diferencia de color entre ellos. El color de los productos concuerda con lo esperado, tal como lo reporta Sachin y colaboradores, donde refiere que 2,4-dinitrofenilhidracina produce precipitados de tonalidad amarilla si el carbonilo no está conjugado, o de tonalidad roja si el carbonilo está conjugado y la misma no reacciona con ácidos ni amidas (Sachin *et al.*, 2012).

Tabla 7. Aspectos físicos de los reactivos y productos obtenidos.

Quinonas	2,4-dinitrofenilhidracina	Productos
		
A	Z	AZ ₆ *





(*) El subíndice en la sigla del producto indica el número de reacción.

La reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina, en placa de Sílica gel (Merck 60 F254). Esta técnica se llevó a cabo disolviendo una pequeña muestra de las sustancias en una mínima cantidad de diclorometano (CH_2Cl_2); utilizándose como fase móvil una mezcla de hexano-diclorometano, en una proporción (1:1). Las placas se revelaron con óleum y se quemaron posteriormente con una pistola de calentamiento.

En la **figura 26** se muestran los cromatogramas de los productos obtenidos en conjunto con los reactivos de partida, donde los reactivos están identificados con letras (**A**, **B**, **D** y **V**) y los productos con las siglas (**AZ**, **BZ**, **DZ** y **VZ**) para reacciones realizadas a distintos pH. Los productos identificados visiblemente fueron aquellos que arrojaron factor de retención (R_f) notoriamente distintos a los R_f de los reactivos de partida. Bajo esta premisa las sustancias (**A**), (**B**) y (**D**) reaccionaron, mientras que la reacción con (**V**) no ocurrió bajo los pH estudiados, por ser un producto natural, el mismo se agotó y no se pudo continuar la búsqueda de obtención de su respectiva hidrazona.

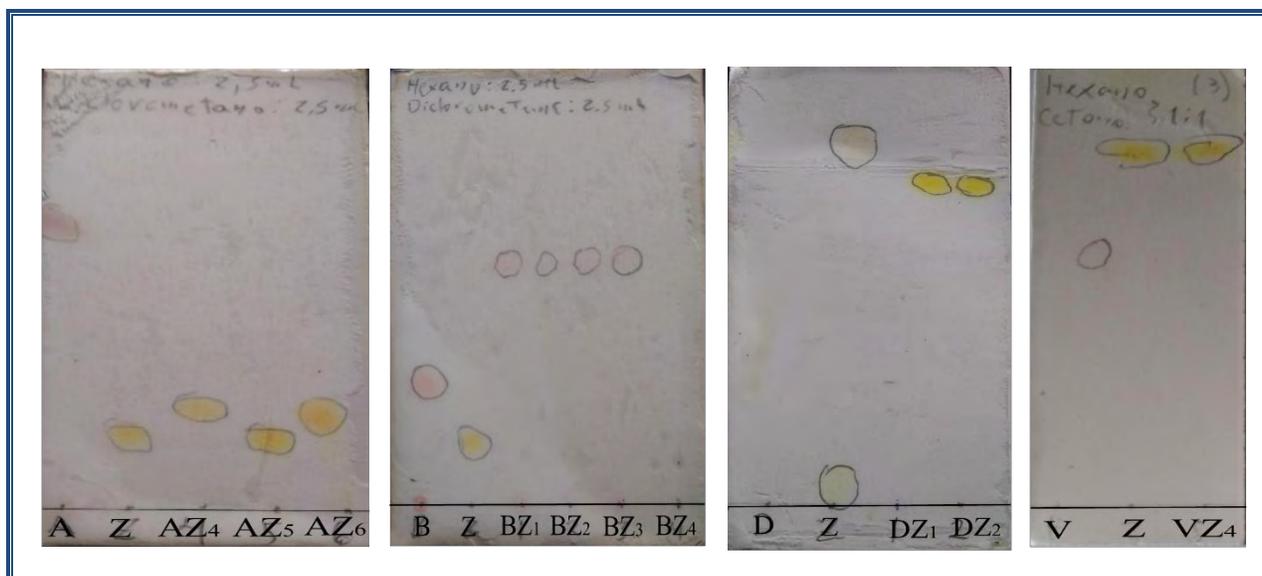


Figura 26. Cromatograma de los productos.

Para optimizar el procedimiento se realizó un estudio de la reacción a distintos pH, tal como se resume en la siguiente **tabla 8**.

El pH sugerido en la bibliografía es entre 4-5 (Bruice, 2008), donde la reacción ocurre con rendimiento superiores al 60%. Sin embargo, cuando se evaluó a pH inferiores 3-4, el rendimiento aumentó, probablemente se deba a que un medio más ácido favorece el equilibrio hacia la transferencia protónica para que la reacción ocurra. A pH aún más bajo cercanos a 2, las reacciones ocurren pero con menor rendimiento, esto coincide con lo esperado, ya que ocurre la protonación de la amina. Por otra parte, a pH superiores a 5 la reacción no ocurre, es decir, el equilibrio se ve desplazado desfavorablemente por la disminución de la acidez del medio.

Tabla 8. Estudio de la reacción a distintos pH.

Producto	pH	% Rendimiento	Td (°C)
AZ ₄	1-2	68,3	248-250
AZ ₅	5	No reaccionó	No reaccionó
AZ ₆	3-4	83,9	248-250
BZ ₁	1-2	65,3	120-122
BZ ₂	2-3	81,6	120-122
BZ ₃	5	42,3	120-122



Producto	pH	% Rendimiento	Td (°C)
BZ ₄	3-4	90,1	120-122
DZ ₁	2-3	72,4	180-182
DZ ₂	3-4	94,3	180-182
DZ ₃	5	No reaccionó	No reaccionó

En la **tabla 9** se presenta el estudio realizado de la solubilidad de los productos con diferentes solventes. Cabe resaltar que para los tres productos obtenidos, la solubilidad coincidió en todos los solventes ensayados. En donde se destaca claramente que son solubles en solventes de polaridad media. La solubilidad obtenida experimentalmente para estos productos coincide con la solubilidad esperada, ya que estos productos estructuralmente contienen una parte polar (2,4-dinitrofenilhidracina) y una apolar (quinona), lo que hace que las sustancias obtenidas sean medianamente polares.

Tabla 9. Solubilidad de los productos.

Solvente	(AZ ₆)	(BZ ₄)	(DZ ₂)
Agua	Insoluble	Insoluble	Insoluble
Metanol	Poco soluble	Poco soluble	Poco soluble
Etanol	Poco soluble	Poco soluble	Poco soluble
Acetona	Soluble	Soluble	Soluble
Acetato de Etilo	Soluble	Soluble	Soluble
Diclorometano	Soluble	Soluble	Soluble
Tetrahidrofurano	Soluble	Soluble	Soluble
Cloroformo	Soluble	Soluble	Soluble
Benceno	Insoluble	Insoluble	Insoluble
Hexano	Insoluble	Insoluble	Insoluble
Éter de petróleo	Insoluble	Insoluble	Insoluble

14.2 Análisis Espectroscópico

Con la finalidad de conocer la estructura de los productos sintetizados, los mismos se caracterizaron mediante espectroscopía ultravioleta (UV/visible), espectroscopía infrarroja (IR) y espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN-¹H).

14.2.1 Análisis por Espectroscopía Ultravioleta (UV/visible)

Para la realización de los espectros Ultravioleta-Visible se prepararon soluciones 1×10^{-6} M en diclorometano, utilizando balones de 10 ml previamente lavados con solución sulfocrómica y curados con diclorometano.

Dado que los reactivos de partida poseen cromóforos (enlaces pi-conjugados de sistemas aromáticos, carbonilos conjugados y heteroátomos con pares de electrones no compartidos de grupos aminos y carbonilos), presentan transiciones electrónicas en la zona del espectro electromagnético (UV/visible), por lo que se esperaban visualizar transiciones electrónicas de ($n \rightarrow \pi^*$) y ($\pi \rightarrow \pi^*$) en los espectros de los productos. Las **figuras (27, 28 y 29)** representan los espectros (UV/visible) para los productos obtenidos en conjunto con los respectivos reactivos de partida, donde se pueden observar los desplazamientos de bandas.

En la **figura 27** se aprecia el espectro del producto (**AZ6**) comparado con los espectros de los reactivos (**A**) y (**Z**). En la representación gráfica de igual escala y obtenidas bajo las mismas condiciones, se puede observar un desplazamiento batocrómico para cada una de las bandas en el producto obtenido, las cuales se resumen en la **tabla 10** con sus respectivos valores de longitud de ondas. Como el desplazamiento de la transición $n \rightarrow \pi^*$, señal 1 para (**Z**) que corresponde a los grupos nitros conjugados con el sistema aromático de la hidracina, de 232,3 nm a 233,2 nm en el producto, donde el desplazamiento en longitud de onda no es significativo. De igual manera ocurre para la señal 2 en (**Z**) correspondiente a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ de este mismo grupo funcional, la cual se desplazó de 262,5 nm a 268,8 nm en el producto. La señal 3 de (**AZ6**) corresponde a la sumatoria de las bandas bencenoides de ambos sistemas aromáticos de los

reactivos, las cuales son gruesas por estar sustituidos y se observa un desplazamiento tanto en la longitud de onda como en la absorción de la señal.

A diferencia de lo señalado anteriormente, las señales 4 y 5 en el producto son las más significativas en el espectro, ya que pertenecen a los desplazamiento de las señales 1 y 2 de (A), correspondiente a las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$ de los grupos carbonilos conjugados, a las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$ del nuevo grupo funcional $C=N$ y del carbonilo que no reaccionó en (AZ6). Este cambio involucra desplazamientos notables de 218,8 nm a 412,5 nm y 249,7 nm a 458,2 nm, las cuales requieren menor energía para dichas transiciones y por ende mayor longitud de onda de absorción.

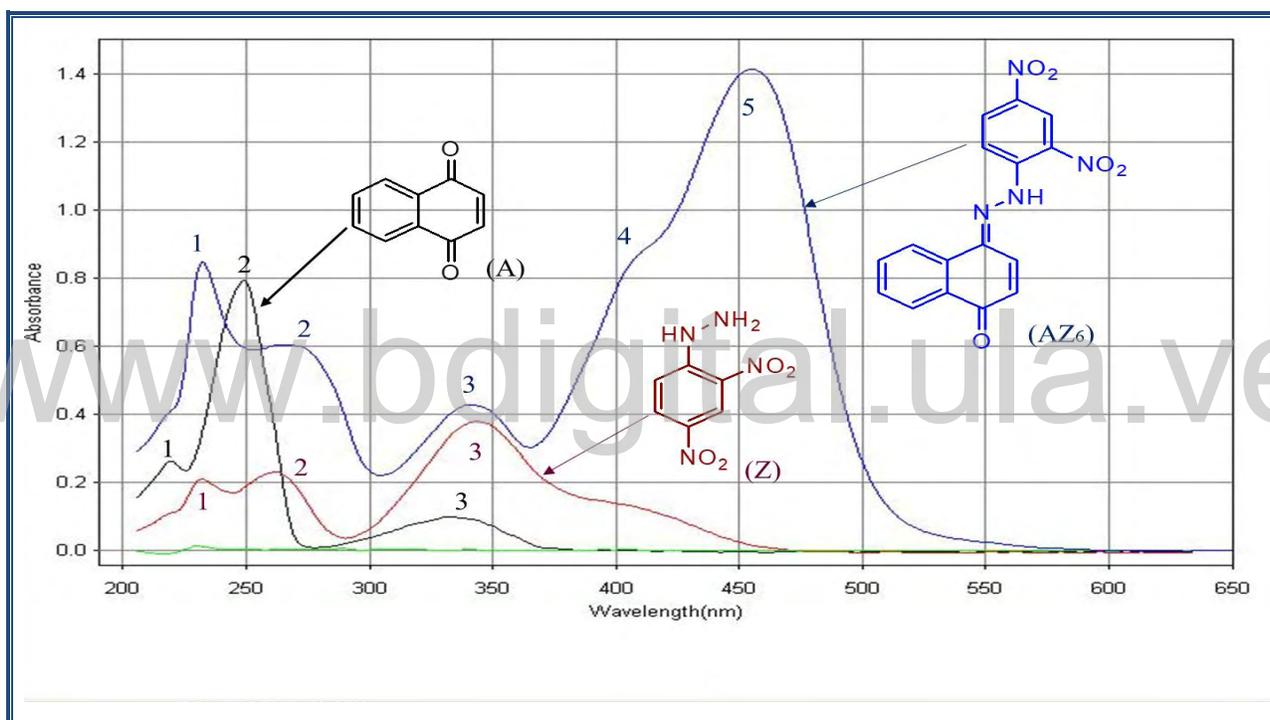


Figura 27. Comparación de espectros (UV/visible) del producto (AZ6) y de sus reactivos de partida (A) y (Z).

De igual forma, en la **figura 28** se muestran los espectros (UV/visible) de los reactantes (B) y (Z) comparados con el espectro obtenido para el producto de reacción (BZ4). De modo semejante al producto (AZ6), se pueden apreciar los desplazamientos a mayor longitud de onda de las señales 1, 2 y 3 en el producto (BZ4), lo cual es propio de los productos de condensación, ya que la presencia de un cromóforo de mayor tamaño, extiende la conjugación, lo que genera incremento en la longitud de onda máxima de las señales en el producto con respecto a los reactivos, indicando que la reacción de formación de la hidrazona tuvo lugar.

Sin embargo, a pesar de que la señal 4 en el producto confirma el desplazamiento de la banda 2 en la quinona, correspondiente a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los grupos carbonilos en 250 nm a 501,8 nm de las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del nuevo grupo funcional C=N y el carbonilo que queda sin reaccionar, se puede notar que el producto (**BZ4**) experimenta un desplazamiento hipocrómico en dicha señal, probablemente esta disminución de la intensidad de absorción es debida a que los pares de electrones libres del átomo de oxígeno del carbonilo estén comprometido en el enlace de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno de la amina secundaria y el grupo carbonilo adyacente al enlace C=N de la hidrazona, en donde se forma un anillo estable de seis miembros y por ende estas transiciones se producen en menor número. Tal como lo evidencia la imagen adjunta al texto, y ya reportada para hidrazonas similares (Campos *et al.*, 2003).

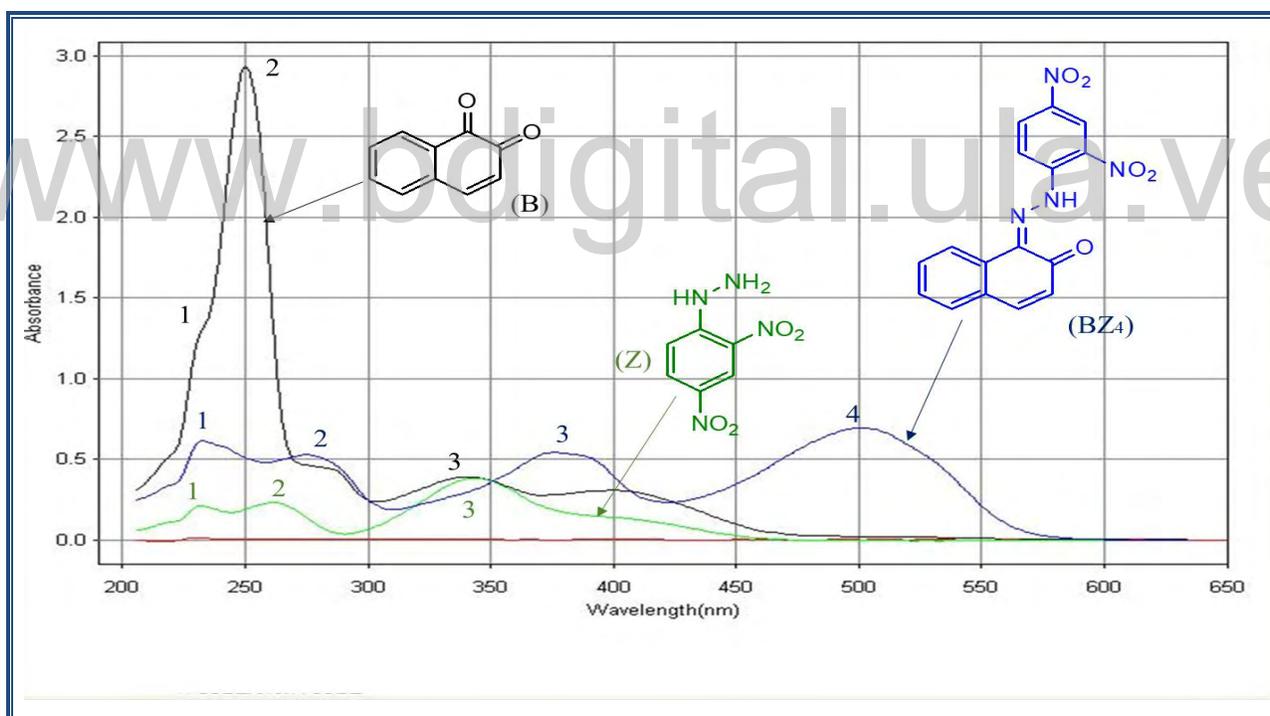
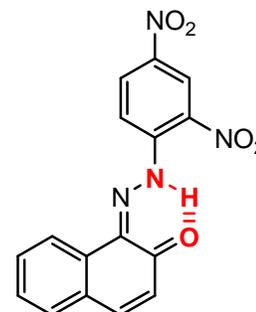


Figura 28. Comparación de espectros (UV/visible) del producto (**BZ4**) y de sus reactivos de partida (**B**) y (**Z**).

Asimismo, se puede afirmar la formación del producto (**DZ2**) (**Figura 29**), donde también se pueden apreciar desplazamientos batocrómicos de las señales 1,2 y 3 en el producto (**DZ2**). Esto reafirma lo anteriormente expuesto, la presencia de un cromóforo de mayor tamaño por

conjugación extendida, lo que pone en evidencia la formación del producto de condensación a partir de (D) y (Z), pero con un desplazamiento hipocrómico (señal 3 y 4 de **DZ₂**), disminuyendo la absorbancia.

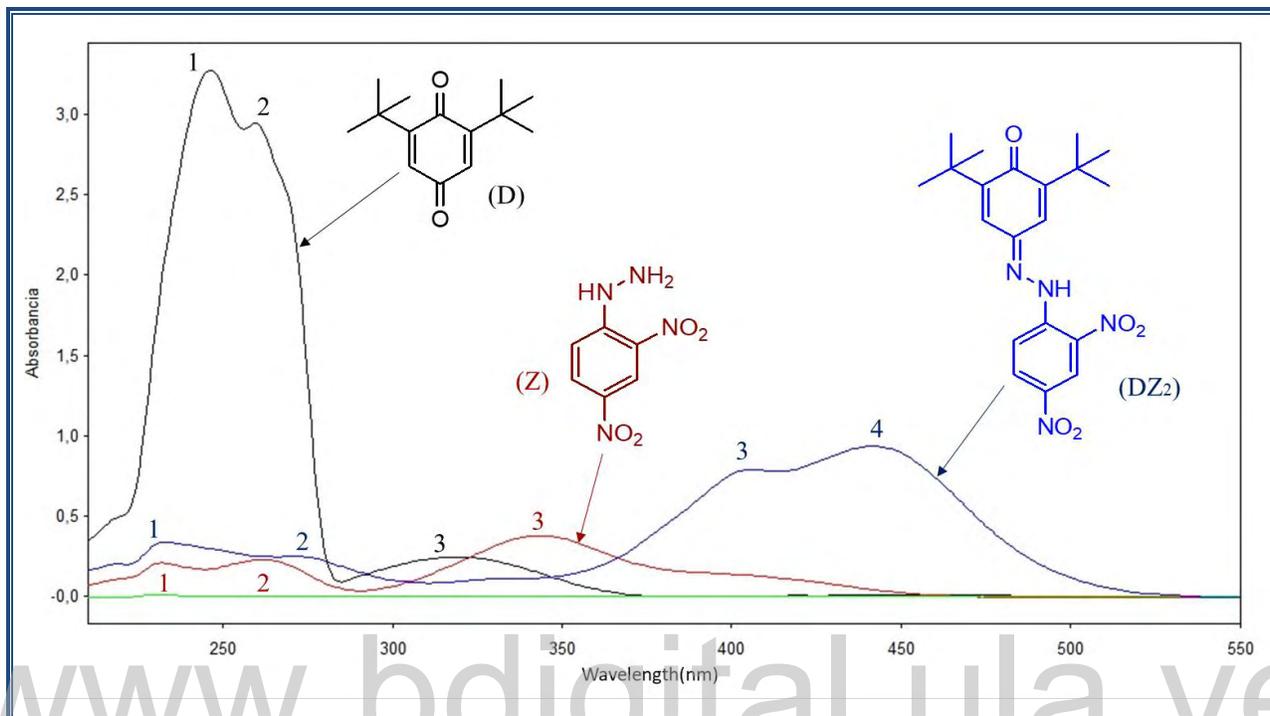


Figura 29. Comparación de espectros (UV/visible) del producto (**DZ₂**) y de sus reactivos de partida (**D**) y (**Z**).

Tabla 10. Valores de longitud de onda de los espectros (UV/visible).

Sustancias	Señal λ (nm)				
	1	2	3	4	5
(A)	218,8	249,7	336,4		
(B)	235,3	250,0	340,5		
(D)	243,5	260,3	317,5		
(Z)	232,3	262,5	342,3		
(AZ ₆)	233,2	268,8	340,9	412,5	458,2
(BZ ₄)	231,3	276,7	375,3	501,8	
(DZ ₂)	232,8	275,2	403,2	441,7	

14.2.2 Análisis por Espectroscopía Infrarroja (IR)

Para el análisis por espectroscopia infrarroja se prepararon las muestras sólidas en pastillas utilizando KBr como solvente al 1%. En las siguientes **figuras (30, 31 y 32)** se representan los espectros IR para los productos obtenidos, en conjunto con los respectivos reactivos de partida.

En la **figura 30** se pueden observar los espectros IR del producto (**AZ6**) y con sus respectivos reactivos de partida (**A**) y (**Z**). La primera banda de absorción de (**AZ6**) a 3278 cm^{-1} corresponde a la vibración de tensión del grupo amino (N-H) perteneciente a una amina secundaria, esto concuerda con lo esperado, ya que tanto en el reactivo como en el producto persiste este grupo funcional, y se nota claramente la ausencia de la banda intensa de la amina primaria de la hidracina, ya que el nuevo enlace C=N de la hidrazona se forma con este átomo de nitrógeno.

Esta señal se caracteriza por presentarse como un pico débil entre $(3200\text{ y }3300)\text{ cm}^{-1}$, en comparación con una amina primaria que posee una señal fuerte definida entre $(3300\text{ y }3400)\text{ cm}^{-1}$, tal como se puede apreciar en la primera banda del espectro IR del reactivo (**Z**), notándose una pequeña diferencia de número de onda entre la banda de la amina primaria de la secundaria, esto debido a que el enlace (N-H) de la amina secundaria posee un menor momento dipolar.

Seguidamente se puede notar la señal 3 de vibración de tensión de (C=O) a 1645 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo que no reaccionó. Consecutivamente en 1613 cm^{-1} , aparece la señal 4 concerniente a la vibración de tensión del nuevo enlace (C=N) del grupo imino de la hidrazona. Además, se puede apreciar que la señal del (C=O) es menos intensa en comparación con la señal del (C=O) del reactivo (**A**), esto se debe a la existencia de un solo carbonilo, confirmando lo esperado, que la formación de hidrazonas a partir de quinonas solo ocurre por uno de sus carbonilos (Campos *et al.*, 2003).

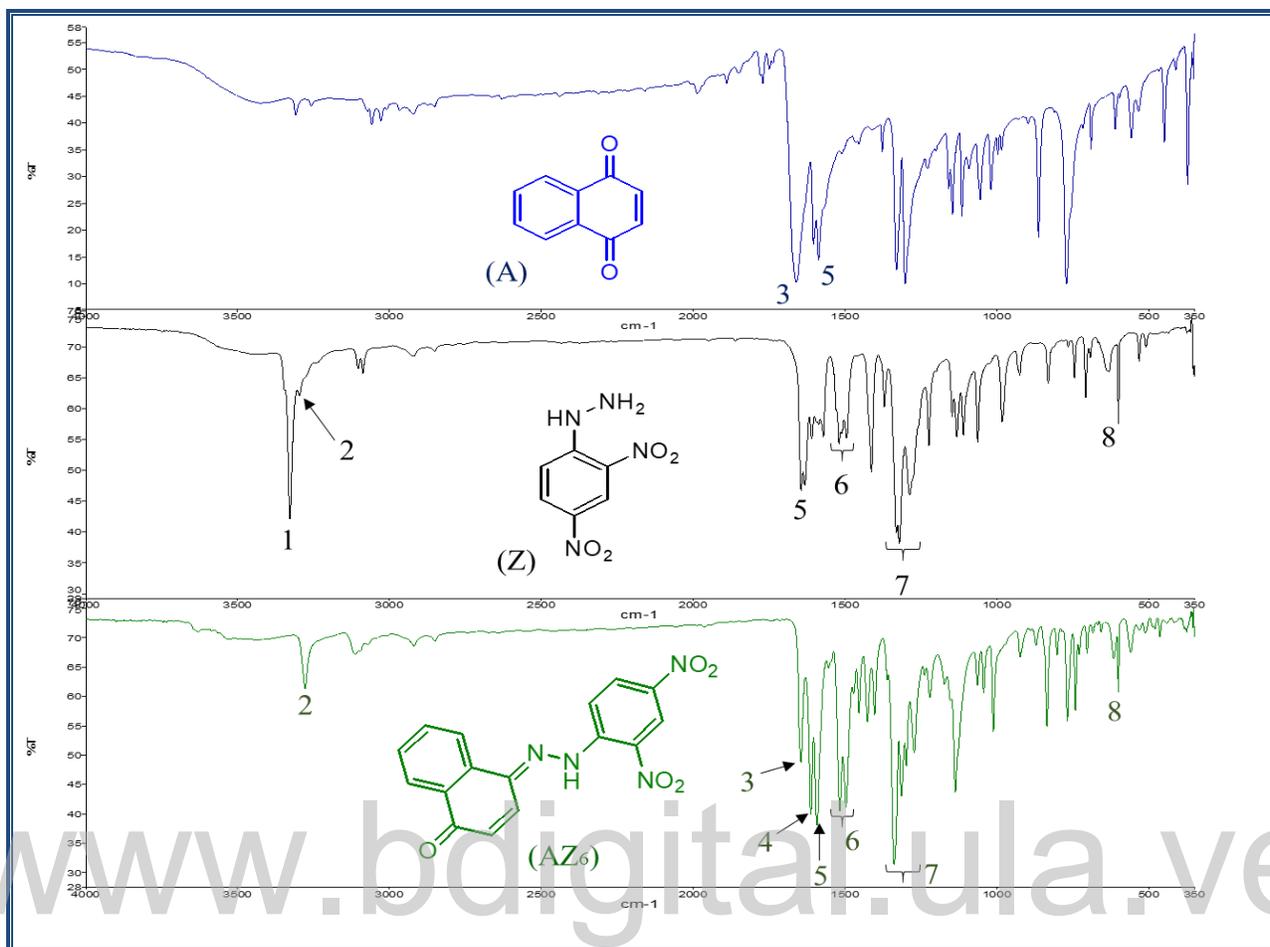


Figura 30. Espectro (IR) del producto (AZ_6) y de sus respectivos reactivos de partida.

Tabla 11. Señales características de los espectros IR de la **figura 30**.

Señal	Asignación	(A) ν máx. (cm^{-1})	(Z) ν máx. (cm^{-1})	(AZ_6) ν máx. (cm^{-1})
1	Tensión N-H (1°)		3328	
2	Tensión N-H (2°)		3280	3278
3	Tensión C=O	1662		1645
4	Tensión C=N			1613
5	Tensión C=C(arom)	1604	1645	1593
6	Tensión Asimétrica NO_2		1519-1495	1518-1497
7	Tensión Simétrica NO_2		1332-1287	1339-1298
8	Deformación NO_2		631, 600	616, 600

Otra banda que aparece muy cercana a las recientemente mencionadas, es la señal de vibración de tensión del enlace (C=C) a 1593 cm^{-1} (señal 5), que comúnmente tienden a sobreponerse con la señal (C=N), (aunque no es el caso para el producto (**AZ6**), donde se observan las tres señales bien diferenciadas) esto pudiera constituir una desventaja para este tipo de análisis, sin embargo esto se puede subsanar bajo la técnica de espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear, donde la diferencia se apreciaría notablemente en RMN- ^{13}C , ya que a pesar de tener la misma hibridación, el campo en (ppm) es mucho más amplio y el desplazamiento más notorio (C=N: 145-155 ppm, C=C: 105-145 ppm).

Mientras que las bandas 6 y 7 pertenecen a las vibraciones de tensión asimétrica y simétrica del grupo nitro (NO_2) entre $(1518-1497)\text{ cm}^{-1}$ y $(1339-1298)\text{ cm}^{-1}$ respectivamente, mostrando un breve desplazamiento con respecto a las señales (NO_2) del reactivo (**Z**), comprobando lo esperado, ya que estos grupos no son afectados y se mantienen en el producto de síntesis.

También ocurre lo mismo para los otros productos de síntesis. Por ejemplo, en los espectros de los productos (**BZ4**) y (**DZ2**) desaparece la banda de vibración de tensión (N-H) de la amina primaria, confirmando la formación del nuevo enlace imino (C=N). Igualmente se puede observar en el espectro IR del producto (**DZ2**) (**Figura 32**) la banda de vibración de tensión (N-H) de la amina secundaria a una longitud de onda de 3288 cm^{-1} , pero en el caso del espectro del producto (**BZ4**) (**Figura 31**), no se puede apreciar la banda de vibración de tensión (N-H) de la amina secundaria, ya que está superpuesta, posiblemente debido al enlace de hidrógeno intramolecular descrito previamente para este producto. Esto evidencia lo que señalan estudios previos realizados, que a pesar de la posibilidad de ataque nucleofílico de 2,4-dinitrofenilhidracina en cualquiera de los carbonos carbonilos C-1 o C-2 de (**B**), solo ocurre la adición nucleofílica al grupo carbonilo más electrofílico (C-1), formando el isómero Z (Souza *et al.*, 2016).

Además, se puede observar que la banda 3 del producto (**BZ4**) correspondiente al enlace (C=O) se destaca como un pico débil, diferenciándose de la señal de los grupos carbonilos del reactivo (**B**), y de manera similar ocurre para el producto (**DZ2**), donde se asume que la reacción ocurre por el carbonilo menos impedido. Por su parte la señal del nuevo enlace (C=N) de los productos (**BZ4**) y (**DZ2**) absorben a $(1610\text{ y }1615)\text{ cm}^{-1}$ respectivamente y la señal (C=C) a $(1597\text{ y }1594)\text{ cm}^{-1}$.

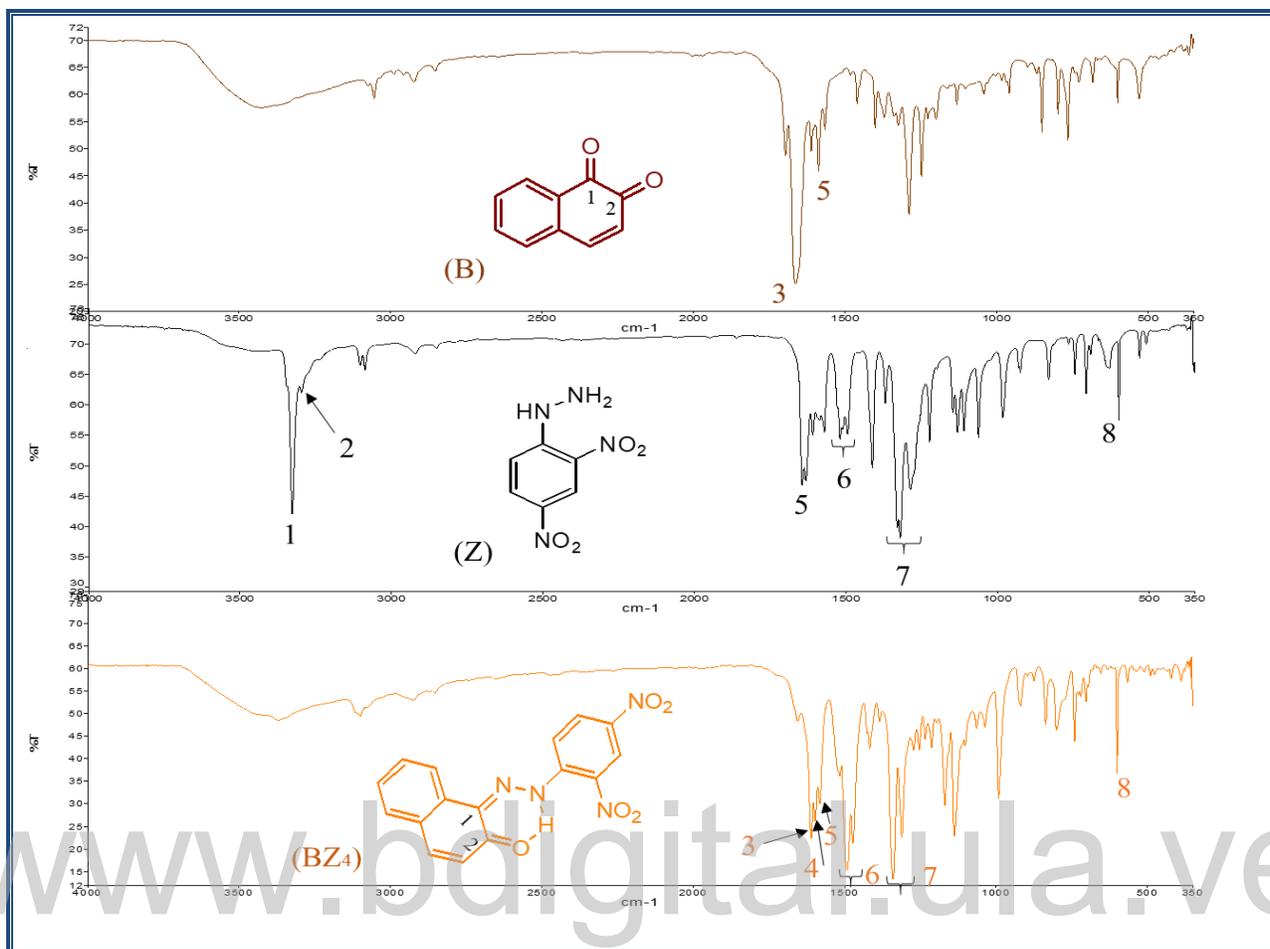


Figura 31. Espectro (IR) del producto (BZ₄) y de sus respectivos reactivos de partida.

Tabla 12. Señales características de los espectros IR de la figura 31.

Señal	Asignación	(B) ν máx. (cm ⁻¹)	(Z) ν máx. (cm ⁻¹)	(BZ ₄) ν máx. (cm ⁻¹)
1	Tensión N-H (1°)		3328	
2	Tensión N-H (2°)		3280	
3	Tensión C=O	1663		1655
4	Tensión C=N			1610
5	Tensión C=C(arom)	1612	1645	1597
6	Tensión Asimétrica NO ₂		1519-1495	1515-1472
7	Tensión Simétrica NO ₂		1332-1287	1340-1310
8	Deformación NO ₂		631, 600	654, 600

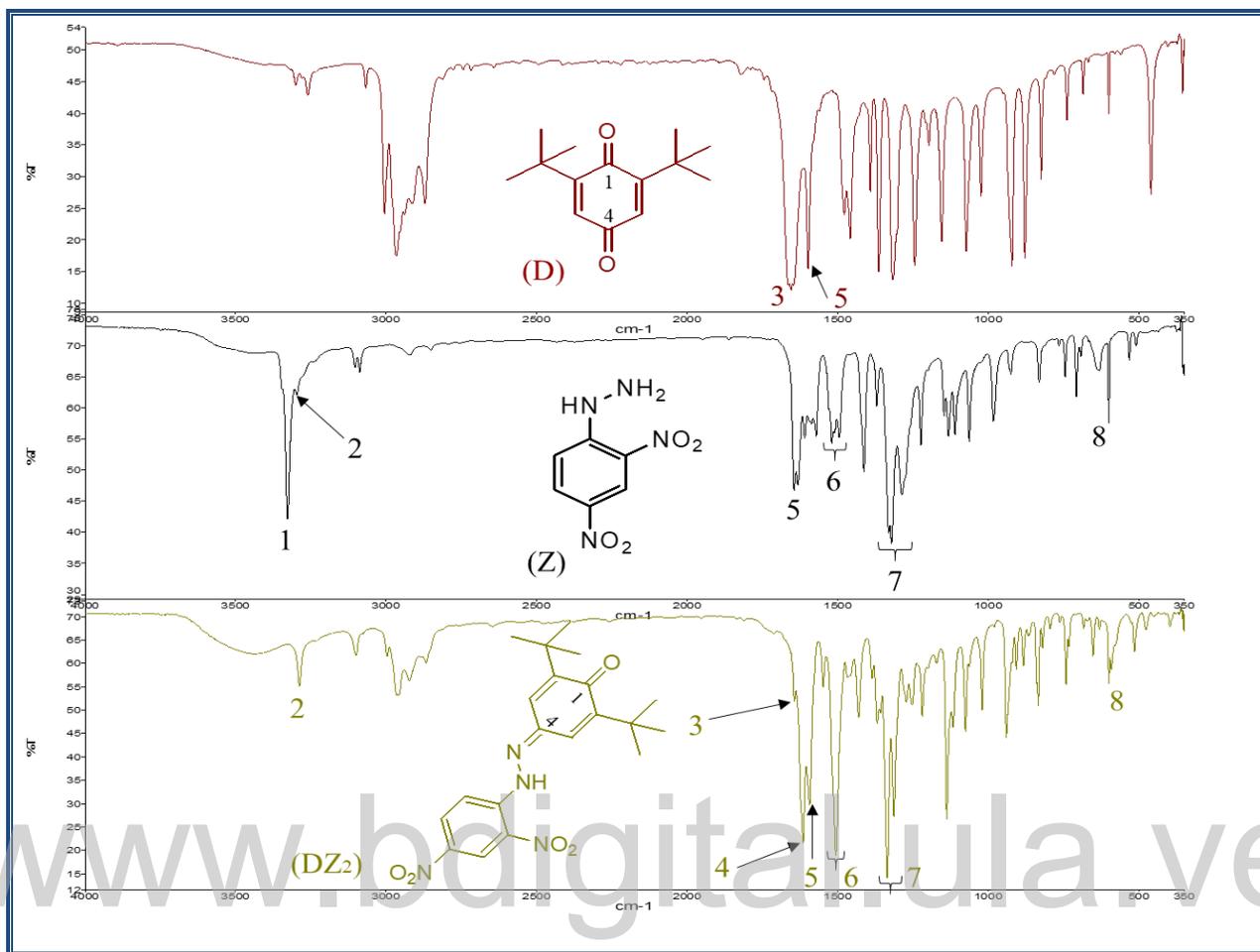


Figura 32. Espectro (IR) del producto (**DZ₂**) y de sus respectivos reactivos de partida.

Tabla 13. Señales características de los espectros IR de la **figura 32**.

Señal	Asignación	(D) ν máx. (cm^{-1})	(Z) ν máx. (cm^{-1})	(DZ ₂) ν máx. (cm^{-1})
1	Tensión N-H (1°)		3328	
2	Tensión N-H (2°)		3280	3288
3	Tensión C=O	1664		1644
4	Tensión C=N			1615
5	Tensión C=C(arom)	1599	1645	1594
6	Tensión Asimétrica NO ₂		1519-1495	1506-1467
7	Tensión Simétrica NO ₂		1332-1287	1370-1314
8	Deformación NO ₂		631, 600	631, 600

14.2.3 Análisis por Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN-¹H)

Para la obtención de los espectros RMN-¹H se prepararon soluciones de muestra solvente (1:10). En los productos (**AZ₆**) y (**BZ₄**) se utilizó cloroformo deuterado (CDCl₃) y para el producto (**DZ₂**) metanol deuterado (CD₃OD).

En las **figuras (33, 34 y 35)** se pueden observar los espectros RMN-¹H de los productos (**AZ₆**), (**BZ₄**) y (**DZ₂**). En donde se pueden apreciar los desplazamientos químicos de las señales de los protones esperados para la estructura de las hidrazonas sintetizadas.

Cabe resaltar la ausencia de la señal de los átomos de hidrógeno de la amina primaria de (**Z**) en los productos, confirmando que son eliminados como agua en la reacción.

También en todos los casos se esperaba una señal cercana a ≈ 11 ppm correspondiente al protón de la amina secundaria H*, que no se visualizó bajo la concentración de la muestra estudiada, ya que es un protón intercambiable con el solvente (Ajani *et al.*, 2010)

Además, la formación del nuevo enlace C=N rompe la simetría de las quinonas y como consecuencia aparece un número mayor de señales reflejadas en el espectro RMN-¹H de cada una de las hidrazonas sintetizadas. Las tres primeras señales a campo bajo corresponden a los protones aromáticos de la hidracina (zona roja señaladas en los espectros), seguidamente se encuentran las señales pertenecientes a los átomos de hidrógeno aromáticos y alifáticos de las quinonas (zona azul señaladas en los espectros), los cuales concuerda en desplazamiento y multiplicidad con las estructuras de los productos obtenidos.

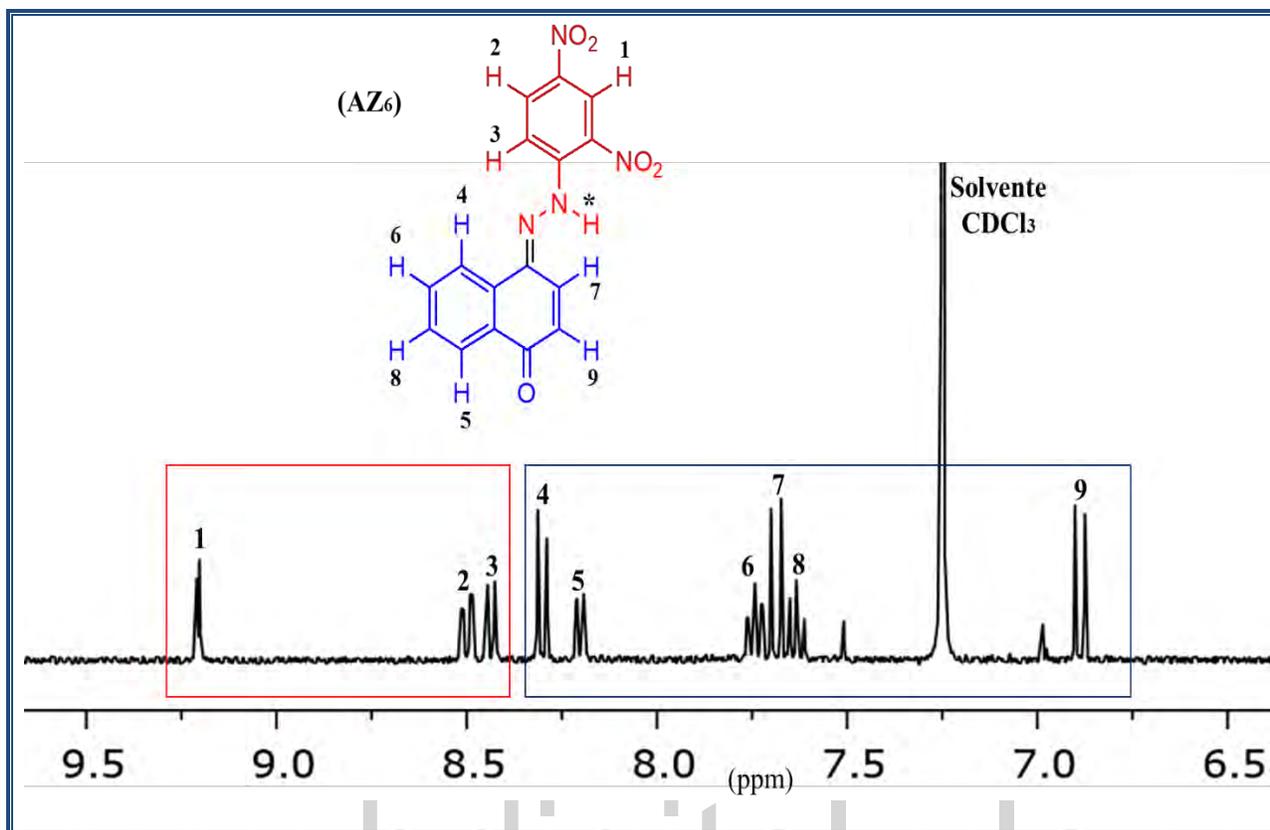


Figura 33. Espectro de (RMN- ^1H) del producto (AZ₆).

Tabla 14. Señales características del espectro (RMN- ^1H) de la figura 33.

Señal	δ (ppm)	Multiplicidad	Integración
1	9,22	d	1
2	8,50	dd	1
3	8,42	d	1
4	8,29	d	1
5	8,20	d	1
6	7,73	ddd	1
7	7,68	d	1
8	7,62	ddd	1
9	6,84	d	1

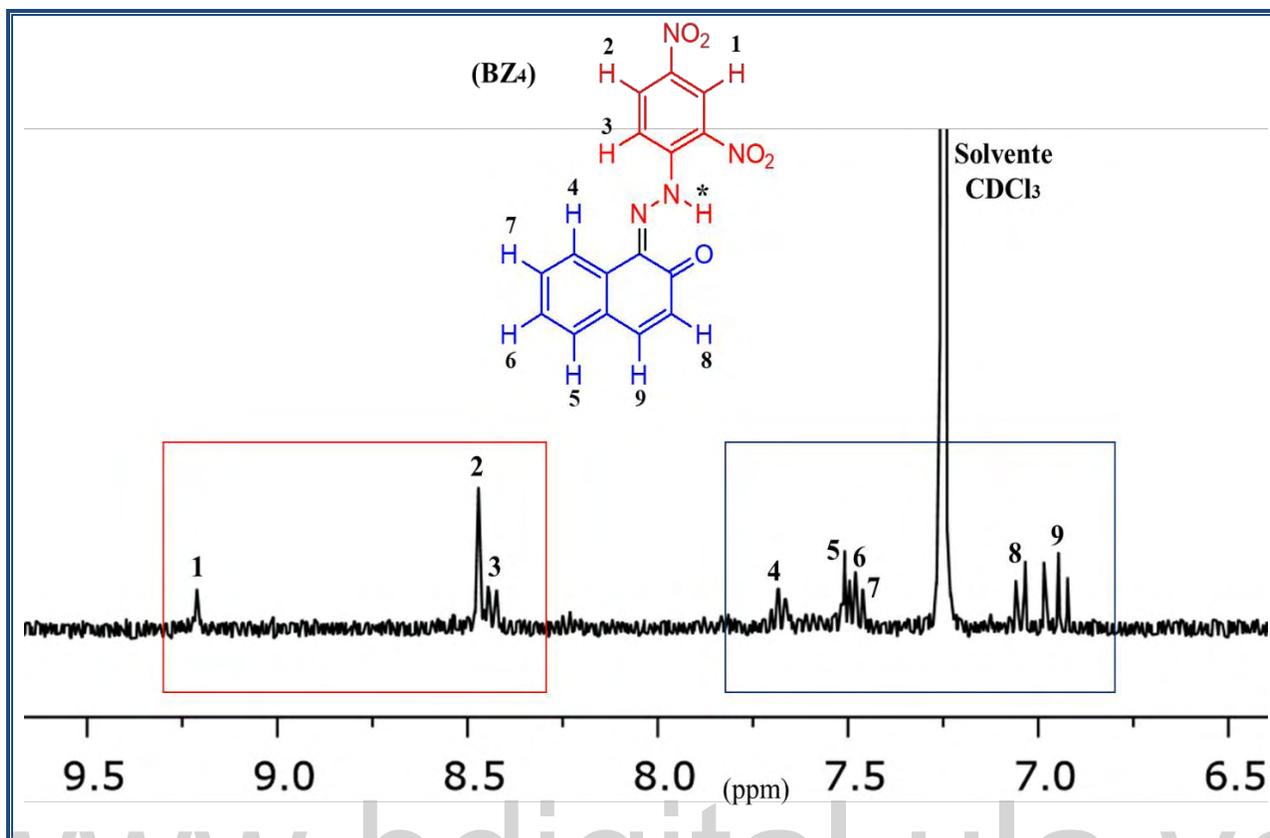


Figura 34. Espectro de (RMN-¹H) del producto (BZ₄).

Tabla 15. Señales características del espectro (RMN-¹H) de la figura 34.

Señal	δ (ppm)	Multiplicidad	Integración
1	9,22	d	1
2	8,49	d	1
3	8,42	d	1
4	7,60	d	1
5,6,7	7,10-7,50	m	3
8	6,98	d	1
9	6,91	d	1

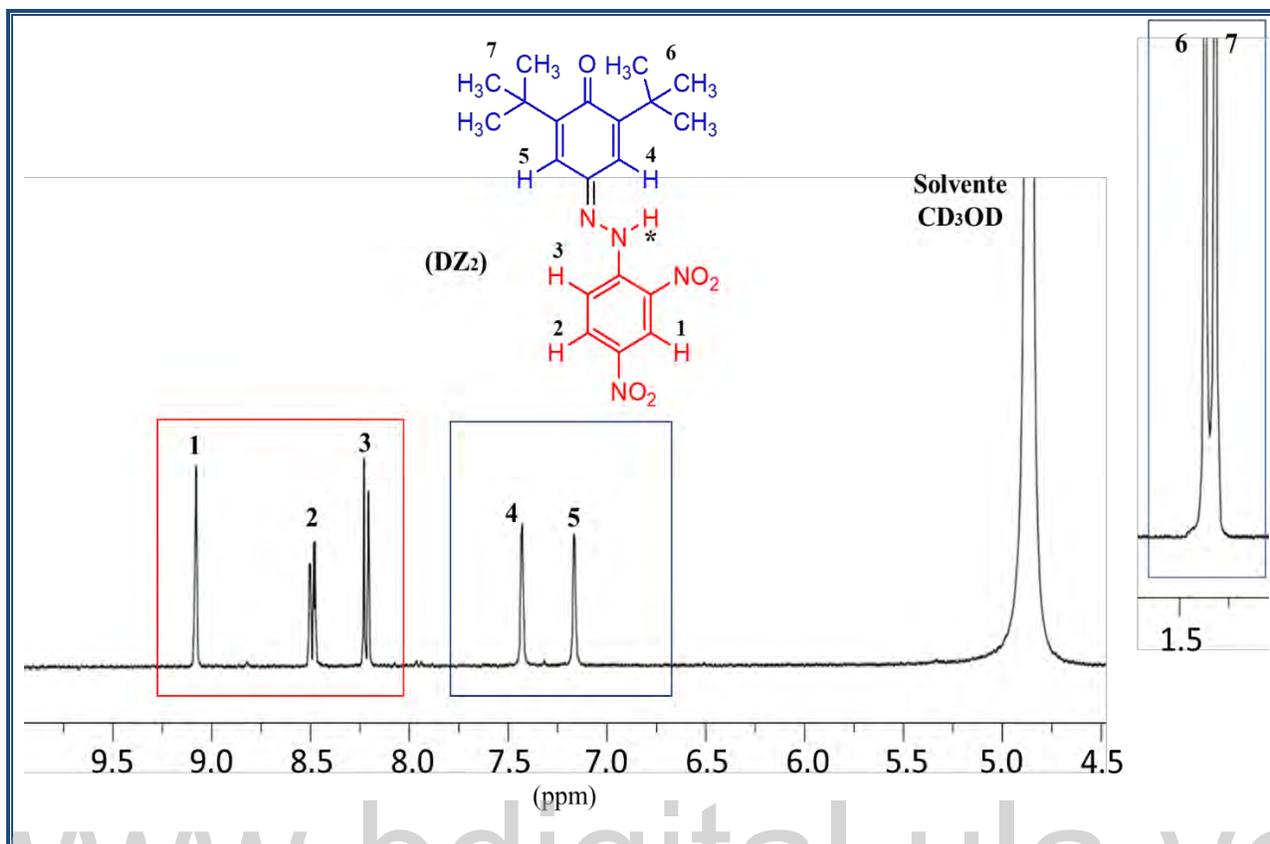


Figura 35. Espectro de (RMN-¹H) del producto (DZ₂).

Tabla 16. Señales características del espectro (RMN-¹H) de la figura 35.

Señal	δ (ppm)	Multiplicidad	Integración
1	9,18	d	1
2	8,44	dd	1
3	8,18	d	1
4	7,06	S	1
5	7,35	S	1
6	1,41	S	9
7	1,35	S	9

14.2.4 Análisis por difracción de rayos-X en muestras policristalinas

Adicionalmente se realizó un análisis por difracción de rayos-X en muestras policristalinas de dos de los productos obtenidos, lo cual no es objetivo de este trabajo de investigación. Pero tiene un aporte significativo en la elucidación estructural de las hidrazonas sintetizadas.

Estos datos se obtuvieron en un difractor Siemens D5005, utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Una pequeña cantidad de cada compuesto se molió mecánicamente en un mortero de ágata y se montó en un portamuestra plano cubierta con una fina capa de vaselina. Las muestras se escanearon de 5 a 55° en 2θ , con un tamaño de paso de $0,02^\circ$ y un tiempo de conteo de 10s. La calibración del equipo se realizó con un estándar externo de cuarzo.

En las **figuras (36 y 37)** se muestra una comparación entre los patrones de difracción de los reactantes y los productos (**AZ6**) y (**BZ4**) respectivamente. En estas Figuras se pueden observar la formación de los nuevos compuestos, lo cual confirma los resultados espectroscópicos.

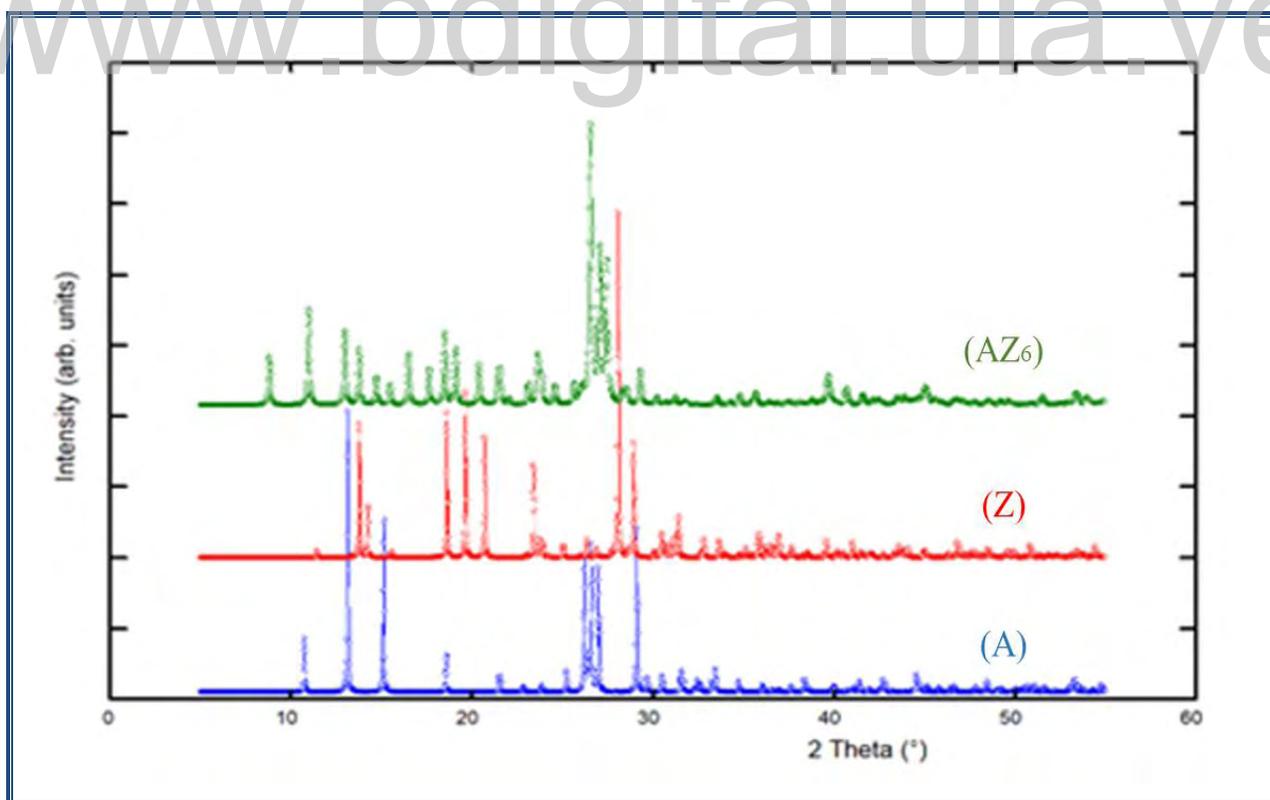


Figura 36. Comparación entre los patrones de difracción de los reactantes (**A**), (**Z**) y el producto (**AZ6**).

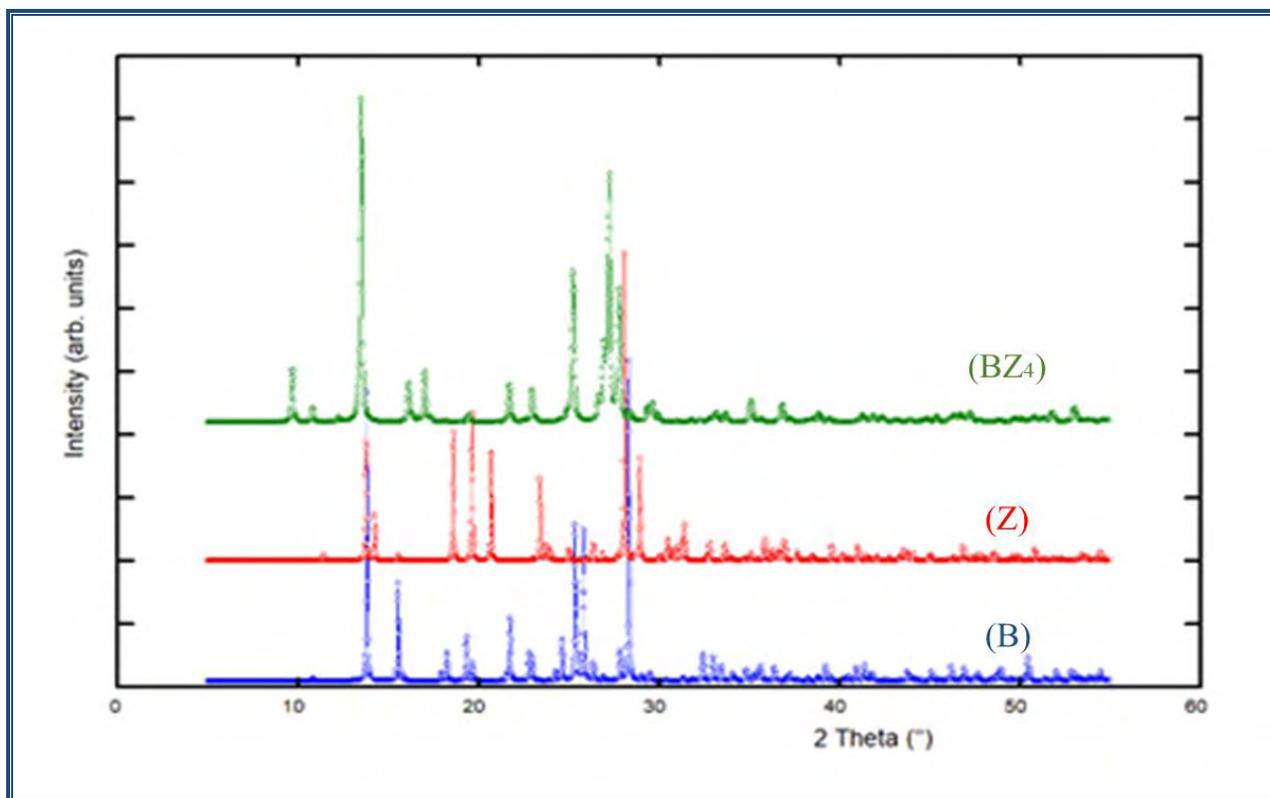


Figura 37. Comparación entre los patrones de difracción de los reactantes **(B)**, **(Z)** y el producto **(BZ₄)**.

Para realizar esta comparación se utilizaron los patrones experimentales obtenidos para cada hidrazona sintetizada junto con los patrones calculados de ambos reactantes. Los patrones se calcularon utilizando la información estructural encontrada en la base de datos de Cambridge (CSD, versión 5.42, Febrero 2021) para la 1,2-naftoquinona (código ZZZJIE01), la 1,4-naftoquinona (código NAPHQU01) y la 2,4-dinitrofenilhidracina (código QQQFNG02) (Groom *et al.*, 2016).

El indexado de los patrones de difracción se realizó utilizando el programa Dicvol04 (Boultif & Louër, 2004). Ambos materiales cristalizan en celdas monoclinicas con los parámetros de celda unidad mostrados en la **tabla 17**. En esta tabla se indican también las figuras de mérito del indexado (De Wolff, 1968), (Smith & Snyder, 1979). El estudio de las ausencias sistemáticas indica como grupo espacial el $P2_1/c$ (No 15).

Tabla 17. Parámetros de celda unidad obtenidos para los productos (**AZ₆**) y (**BZ₄**) y figuras de mérito del indexado.

Parámetros	(AZ ₆)	(BZ ₄)
a (Å)	16.3541(7)	7.3274(2)
b (Å)	12.8648(6)	16.3523(7)
c (Å)	6.9195(1)	11.1187(5)
β (°)	100.140(2)	99.266(4)
V (Å ³)	1433.08(9)	1314.86(9)
Figuras de mérito		
M_{20}	38.2	37.7
F_{20}	69.1(0.0062, 47)	53.8(0.0100, 84)

www.bdigital.ula.ve

15. Conclusiones

- Se lograron sintetizar las hidrazonas (**AZ**), (**BZ**) y (**DZ**) con 2,4-dinitrofenilhidracina bajo el método descrito, con rendimientos de (83,9%), (90,1%) y (94,3%) respectivamente.
- En la obtención de hidrazonas bajo la reacción ensayada, se obtuvieron mayores rendimientos cuando el pH estaba comprendido entre 3 y 4.
- El color, la solubilidad, el punto de fusión y el factor de retención demostraron que las reacciones se llevaron a cabo.
- El incremento de la longitud de onda máxima de los productos obtenidos, por extensión de la conjugación con respecto a los reactivos en UV-Visible, confirma que la reacción de condensación de formación de las hidrazonas tuvo lugar.
- El análisis por espectroscopia infrarroja de los productos obtenidos, evidencian la señal de la formación del nuevo enlace (C=N) de las hidrazonas sintetizadas, en 1613 cm^{-1} para (**AZ**₆), 1610 cm^{-1} para (**BZ**₄) y 1615 cm^{-1} para (**DZ**₂).
- Los espectros RMN¹H muestran los desplazamientos químicos y multiplicidad de las señales correspondientes a las esperadas para las estructuras sintetizadas.
- La caracterización utilizando difracción de rayos-X en muestras policristalinas, confirman la formación de los nuevos derivados de hidrazonas. Los compuestos (**AZ**₆) y (**BZ**₄) cristalizan en celdas monoclinicas con grupo espacial P21/c.

16. Recomendaciones y Sugerencias

- Caracterizar los productos obtenidos por Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13 (RMN-¹³C), con la finalidad de observar el desplazamiento químico del carbono imino (C=N).
- Realizar los espectros RMN-¹H a los productos con muestras más concentradas, con el fin de observar la señal del protón de la amina secundaria.
- Estudiar la actividad antimicrobiana y antifúngica de las hidrazonas sintetizadas, contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, y contra diferentes cepas de hongos, con el fin de evaluar su efectividad.
- Utilizar los productos obtenidos como reactivos, con el fin de sintetizar nuevos compuestos. Ya que las hidrazonas son una clase de compuestos orgánicos muy versátiles debido a su reactividad.

www.bdigital.ula.ve

17. Referencias bibliográficas

1. Acosta, P., Haider, S., Amesty, Á., Aichele, D., Joachim, J., Braun, A. (2018). A new family of densely functionalized fused-benzoquinones as potent human protein kinase CK2 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 144: 410-423.
2. Ajani, O., Obafemi, C., Nwinyi, O., Akinpelu, D. (2010). Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of 2-quinoxalinone-3-hydrazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18: 214-221.
3. Alam, M., Bajpai, V., Ra, J.-S., Lim, J.-Y., An, H., Shukla, S., Quan K., Khan I., Huh Y., Han Y.-K., Na M., Lee, S.-H. (2019). Anthraquinone-type inhibitor of α -glucosidase enhances glucose uptake by activating an insulin-like signaling pathway in C2C12 myotubes. *Food and Chemical Toxicology*, 129: 337-343.
4. Angelova, V., Rangelov, M., Todorova, N., Dangalov, M., Andreeva-Gateva, P., Kondeva-Burdina, M., Karabeliov, V., Shivachev B., Tchekalarova, J. (2019). Discovery of novel indole-based aroylhydrazones as anticonvulsants: Pharmacophore-based design. *Bioorganic Chemistry*, 90: 1-10.
5. Balachandran, C., Duraipandiyar, V., Arun, Y., Sangeetha, B., Emi, N., Al-Dhabi, N., Ignacimuthu, S., Inaguma, Y., Okamoto, A., Perumal, P. (2016). Isolation and characterization of 2-hydroxy-9,10-anthraquinone from *Streptomyces olivochromogenes* (ERINLG-261) with antimicrobial and antiproliferative properties. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 26 (3): 1-11.
6. Baldisserotto, A., Demurtas, M., Lampronti, I., Moi, D., Balboni, G., Vertuani, S., Manfredini, S., Onnis, V. (2018). Benzofuran hydrazones as potential scaffold in the development of multifunctional drugs: Synthesis and evaluation of antioxidant, photoprotective and antiproliferative activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 156: 118-125.
7. Belal, A., Zayed, M., El-Desawy, M., Ragha, S. (2014). Structure investigation of three hydrazones Schiff's bases by spectroscopic, thermal and molecular orbital calculations and their biological activities. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 138: 49-57.
8. Belkheiri, N., Bouguerne, B., Bedos-Belval, F., Duran, H., Bernis, C., Salvayre, R., Nègre-Salvayre, A., Baltas, M. (2010). Synthesis and antioxidant activity evaluation of a syringic hydrazones family. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45: 3019-3026.
9. Bhasin, D., Chettiar, S., Etter, J., Mok, M., Li, P.-K. (2013). Anticancer activity and SAR studies of Substituted 1,4-Naphthoquinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21: 4662-4669.
10. Boultif, A., & Louër, D. (2004). Powder pattern indexing with the dichotomy method. *Journal of Applied Crystallography*, 37 (5): 724-731.

11. Bruice, P. (2008). *Química Orgánica*. (5ta ed.). Pearson Educación. California-EE.UU. pág. 806-812.
12. Bunck, D., & Dichtel, W. (2013). Bulk Synthesis of Exfoliated Two-Dimensional Polymers Using Hydrazone-Linked Covalent Organic Frameworks. Department of Chemistry and Chemical Biology, Cornell University, Baker Laboratory, Ithaca, New York- EE.UU. pág. 1-20.
13. Cabrera, B., Meléndez, L., Soto, I. (2017). Síntesis verde de una hidrazona aromática con estructura nueva. *Revista Iberoamericana de las Ciencias Biológicas y Agropecuarias*, 6 (12): 1-16.
14. Campos, V., Silva, W., Jordao, A., Ferreira, V., Souza, M., Cunha, A. (2003). Síntese de novas hidrazonas derivadas da 4-Amino-1,2-naftoquinona. Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Programa de Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Batista, 24020-141 Niterói, RJ, Brasil. pág. 1.
15. Cardoso, V., Rittmeyer, T., Correa, R., Coelho, G., Volcan, R., Simões, G., De França, B., De Azevedo, P., Bello, J. (2019). Photoactive cotton fabric: Synthesis, characterization and antibacterial evaluation of anthraquinone-based dyes linked to cellulose. *Dyes and Pigments*, 161: 16-23.
16. Carey, F. (2000). *Organic Chemistry*. (4th ed.). McGraw-Hill. Virginia-EE.UU. pág. 672-674.
17. Carrión, Á. (2016). Diseño de Ligandos y Síntesis de Compuestos de Coordinación. Universidad de Almería, Facultad de Ciencias Experimentales. Almería-España. pág. 25-46.
18. Cheronis, N. (1942). *Semi micro and macro Organic Chemistry, A Laboratory Manual*. (1ra ed). Chicago City Colleges. New York-EE.UU. pág. 293-294.
19. Cui, J., Liu, L., Zhao, D., Gan, C., Huang, X., Xiao, Q., Qi, B., Yang, L., Huang, Y. (2015). Synthesis, characterization and antitumor activities of some steroidal derivatives with side chain of 17-hydrazone aromatic heterocycle. *Steroids*, 95: 32-38.
20. De Aguiar, R., Silva, C., De Farias, F., Serpa, R., De Jesús, A., Pacheco, E., Mafezoli, J., Ferreira, M., Da Silva, R., Pinheiro, T., Bezerra, J., Nogueira, R., Gadelha, M., Costa, J. (2016). Synthesis and in vitro antifungal activity of isoniazid-derived hydrazones against *Coccidioides posadasii*. *Microbial Pathogenesis*, 98: 1-5.
21. De Araújo, M., David, C., Neto, J., De Oliveira, L., Jatobá, K., Dos Santo, J., Da Silva, J., Brandao, V., Silva, T., Camara, C., Alexandre-Moreira, M. (2017). Evaluation on the leishmanicidal activity of 2-*N,N'*-dialkylamino-1,4-naphthoquinone derivatives. *Experimental Parasitology*, 176: 46-51.
22. Debnath, U., Mukherjee, S., Joardar, N., Sinha, S., Jana, K., Kumar, A. (2019). Aryl quinolinyl hydrazone derivatives as anti-inflammatory agents that inhibit TLR4

- activation in the macrophages. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 134: 102-115.
23. Dehestani, L., Ahangar, N., Hashemi, S., Irannejad, H., Masihi, P., Shakiba, A., Emami, S. (2018). Design, synthesis, *in vivo* and *in silico* evaluation of phenacyl triazole hydrazones as new anticonvulsant agents. *Bioorganic Chemistry*, 78: 119-129.
24. De la Cruz, B., Gálvez, B., Díaz, G. (2019). Síntesis y caracterización de hidrazonas aromáticas y evaluación de su actividad biológica. Congreso internacional de ciencias exactas y naturales, 1. Universidad Nacional de Costa Rica. Heredia-Costa Rica. pág. 1.
25. Demurtas, M., Baldisserotto, A., Lampronti, I., Moi, D., Balboni, G., Pacifico, S., Vertuani, S., Manfredini, S., Onnis, V. (2019). Indole derivatives as multifunctional drugs: Synthesis and evaluation of antioxidant, photoprotective and antiproliferative activity of indole hydrazones. *Bioorganic Chemistry*, 85: 568-576.
26. De Wolff, P. (1968). A simplified criterion for the reliability of a powder pattern indexing. *Journal of Applied Crystallography*, 1: 108-113.
27. Emami, S., Esmaili, Z., Dehghan, G., Bahmani, M., Hashemi, S., Mirzaei, H., Shokrzadeh, M., Moradi, S. (2018). Acetophenone benzoylhydrazones as antioxidant agents: Synthesis, *in vitro* evaluation and structure-activity relationship studies. *Food Chemistry*, 268: 292-299.
28. Farooq, U., Khan, S., Naz, S., Khan, A., Khan, A., Ahmed, A., Rauf, A., Bukhari, S., Khan, S., Kamil, A., Riaz, N., Khan, A. (2017). Three new anthraquinone derivatives isolated from *Symplocos racemosa* and their antibiofilm activity. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 15 (12): 944-949.
29. Furniss, B., Hannaford, A., Smith, P., Tatchell, A. (1989). *Vogel's, textbook of practical organic chemistry*. (5th ed.). Longman Scientific & Technical. New York-EE.UU. pág. 258-1028.
30. Galagovsky, L. (2002). *Química Orgánica, Fundamentos Teórico-Prácticos para el laboratorio*. (1ra ed.). Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires-Argentina. pág. 125-142.
31. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2017-2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. pág. 2-235.
32. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. pág. 1-125.
33. Govindasami, T., Pandey, A., Palanivelu, N., Pandey, A. (2011). Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Biologically Important Vanillin Related Hydrazone Derivatives. *International Journal of Organic Chemistry*, 1: 71-77.

34. Groom, C., Bruno, I., Lightfoot, M., Ward S. (2016). The Cambridge Structural Database, *Acta Crystallographica*, B72: 171-179.
35. Hook, I., Mills, C., Sheridan, H. (2014). Bioactive Naphthoquinones from Higher Plants. *School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Trinity Biosciences Institute (TBSI), Trinity College Dublin, Dublin, Ireland*, Cap. 5, 119-160.
36. Kamiya, T., Tanimoto, Y., Fujii, N., Negishi, T., Suzuki, T., Hatano, T., Arimoto-Kobayashia, S. (2018). 2,6-Dimethoxy-1,4-benzoquinone, isolation and identification of anticarcinogenic, anti-mutagenic and anti-inflammatory component from the juice of *Vitis coignetiae*. *Food and Chemical Toxicology*, 122: 172-180.
37. Kauthale, S., Tekale, S., Damale, M., Sangshetti, J., Pawar, R. (2017). Synthesis, antioxidant, antifungal, molecular docking and ADMET studies of some thiazolyl hydrazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27: 3891-3896.
38. Kocyigit, B., & Rollas, S. (2002). Synthesis, characterization and evaluation of antituberculosis activity of some hydrazones. *Il Farmaco*, 57: 595-599.
39. Kuete, V., Mbaveng, A., Sandjo, L., Zeino, M., Efferth, T. (2017). Cytotoxicity and mode of action of a naturally occurring Naphthoquinone, 2-acetyl-7-methoxynaphtho[2,3-*b*]furan-4,9-quinone towards multi-factorial drug-resistant cancer cells. *Phytomedicine*, 33: 62-68.
40. Kumar, D., Luqman, S., Kumar, A. (2015). *Lawsonia inermis* L.– A commercially important primaeval dying and medicinal plant with diverse pharmacological activity: A review. *Industrial Crops and Products*, 65: 269-286.
41. Li, L.-Y., Peng, J.-D., Zhou, W., Qiao, H., Deng, X., Li, Z.-H., Li, J.-D., Fu, Y.-D., Li, S., Sun, K., Liu, H.-M., Zhao, W. (2018). Potent hydrazone derivatives targeting esophageal cancer cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 148: 359-371.
42. Li, Y., Bao, L., Song, B., Han, J., Li, H., Zhao, F., Liu, H. (2013). A new benzoquinone and a new benzofuran from the edible mushroom *Neolentinus lepideus* and their inhibitory activity in NO production inhibition assay. *Food Chemistry*, 141: 1614-1618.
43. Maltarollo, V., De Resende, M., Kronenberger, T., Lino, C., Pinheiro, M., Da Rocha, M., Barreto, M., Labanca, R., Barbosa, R. (2018). *In vitro* and *in silico* studies of antioxidant activity of 2-thiazolylhydrazone derivatives. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 86: 106-112.
44. Manickam, M., Boggu, P., Cho, J., Nam, Y., Lee, S., Jung, S.-H. (2018). Investigation of chemical reactivity of 2-alkoxy-1,4-naphthoquinones and their anticancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28: 2023-2028.
45. Marcano, D., & Hasegawa, M. (2002). *Fitoquímica Orgánica*. (2da ed.). Universidad Central de Venezuela, Consejo de desarrollo Científico y Humnístico. Caracas-Venezuela. pág. 202-213.

46. Narayanan, S., Gupta, P., Nazim, U., Ali, M., Karadkhelkar, N., Ahmad, M., Chen, Z.-S. (2019). Anti-cancer effect of Indanone-based thiazolyl hydrazone derivative on colon cancer cell lines. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 110: 21-28.
47. Neumann, D., Cammarata, A., Backes, G., Palmer, G., Jursic, B. (2014). Synthesis and antifungal activity of substituted 2,4,6-pyrimidinetrione carbaldehyde hydrazones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22: 813-826.
48. Parlar, S., Sayar, G., Hande, A., Sozer, S., Alptuzun, V., Erciyas, E., Holzgrabe, U. (2018). Synthesis, bioactivity and molecular modeling studies on potential anti-Alzheimer piperidinehydrazide-hydrazones. *Bioorganic Chemistry*, 87: 888-900.
49. Pavela, R. (2013). Efficacy of naphthoquinones as insecticides against the house fly, *Musca domestica* L. *Industrial Crops and Products*, 43: 745-750.
50. Philip, J., Antony, S., Eeettinilkunnathil, S., Kurup, M., Velayudhan, M. (2017). Design, synthesis, antimicrobial and antioxidant activity of 3-formyl chromone hydrazone and their metal (II) complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 469: 87-97.
51. Pieczonka, A., Strzelczyk, A., Sadowska, B., Mloston, G., Staczek, P. (2013). Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of hydrazones derived from 3-oxido-1H-imidazole-4-carbohydrazides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64: 389-395.
52. Qu, H., Yu, X., Zhi, X., Lv, M., Xu, H. (2013). Natural-product-based insecticidal agents 14. Semisynthesis and insecticidal activity of new piperine-based hydrazone derivatives against *Mythimna separata* Walker *in vivo*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23: 5552-5557.
53. Ribeiro, V., Andrade, P., Valentao, P., Pereira, D. (2019). Benzoquinones from *Cyperus* spp. trigger IRE1 α -independent and PERK-dependent ER stress in human stomach cancer cells and are novel proteasome inhibitors. *Phytomedicine*, 63: 1-10.
54. Sachin, K., Tambe, S., Grampurohit, N., Gaikwad, D. (2012). Review article on: chemical importance of *Brady's reagent*. *International Journal of research pharmacy and chemistry*, 2 (4): 1086-1092.
55. Seo, E., Ngoc, T., Lee, S.-M., Kim, Y., Jung, Y.-S. (2012). Chrysophanol-8-*o*-glucoside, an Anthraquinone Derivative in Rhubarb, Has Antiplatelet and Anticoagulant Activities. *Journal of Pharmacological Sciences*, 118: 245-254.
56. Shang, X.-F., Zhao, Z.-M., Li, J.-C., Yang, G.-Z., Liu, Y.-Q., Dai, L.-X., Zhang, Z.-J., Yang, Z.-G., Miao, X.-L., Yang, C.-J., Zhang, J.-Y. (2019). Insecticidal and antifungal activities of *Rheum palmatum* L. anthraquinones and structurally related compounds. *Industrial Crops & Products*, 137: 508-520.
57. Siless, G., Knott, M., Derita, M., Zacchino, S., Puricelli, L., Palermo, J. (2012). Synthesis of steroidal quinones and hydroquinones from bile acids by Barton radical

- decarboxylation and benzoquinone addition. Studies on their cytotoxic and antifungal activities. *Steroids*, 77: 45-51.
58. Smith, G., & Snyder, R. (1979). F_N : A criterion for rating powder dif-fraction patterns and evaluating the reliability of powder-pattern indexing. *Journal of Applied Crystallography*, 12: 60-65.
59. Sondhi, S., Dinodia, M., Kumar, A. (2006). Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some amidine and hydrazone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14: 4657-4663.
60. Souza, L., Almeida, M., Lemos, T., Ribeiro, P., Brito, E., Silva, V., Silva, A., Braz-Filho, R., Costa, J., Rodrigues, F., Barreto, F., de Moraes, M. (2016). Synthesis, antibacterial and cytotoxic activities of new biflorin-based hydrazones and oximes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26 (2): 435-439.
61. Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Kaplancikli, Z., Benkli, K., Chevallet, P., Akalin, G. (2008). Synthesis and antituberculosis activity of new thiazolyhydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43: 981-985.
62. Ulloora, S., Shabaraya, R., Ranganathan, R., Adhikari, A. (2013). Synthesis, anticonvulsant and anti-inflammatory studies of new 1,4-dihydropyridin-4-yl-phenoxyacetohydrazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 70: 341-349.
63. Viegas, F., Castro, A., Siqueira, Í., Rosa, W., Espuri, P., Coelho, L., Marquez M., Soares, M. (2017). *In vitro* schistosomicidal activity of the crude extract, fractions and Primin, the major active benzoquinone constituent from the leaves of *Miconia willdenowii* (Melastomaceae). *South African Journal of Botany*, 111: 365-370.
64. Vizcaya, M. (2013). Estudio de la composición química y diversas actividades de los extractos, aceites esenciales y compuestos puros aislados de la corteza y frutos de *Vismia baccifera* var. *dealbata* (Guttiferae). Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela. pág. 120-181.
65. Wahab, R., Ahmad, N., Alam, M., Ahmed, J. (2019). Nanorods of ZnO: An effective hydrazine sensor and their chemical properties. *Vacuum*, 165: 290-296.
66. Wang, J., Qin, X., Chen, Z., Ju, Z., He, W., Tan, Y., Zhou, X., Tu, Z., Lu, F., Liu, Y. (2016). Two new anthraquinones with antiviral activities from the barks of *Morinda citrifolia* (Noni). *Phytochemistry Letters*, 15: 13-15.
67. Wang, Y., Yu, X., Zhi, X., Xiao, X., Yang, C., Xu, H. (2014). Synthesis and insecticidal activity of novel hydrazone compounds derived from a naturally occurring lignan podophyllotoxin against *Mythimna separata* (Walker). *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24: 2621-2624.
68. Zhang, J.-P., Li, X.-Y., Dong, Y.-W., Qin, Y.-G., Li, X.-L., Song, B.-A., Yang, X.-L. (2017). Synthesis and biological evaluation of 4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-

carboxaldehyde benzoyl hydrazone derivatives. *Chinese Chemical Letters*, 28: 1238-1242.

69. Zhang, Q., Chen, L., Hu, L.-J., Liu, W.-Y., Feng, F., W. (2016). Two new ortho benzoquinones from *Uncaria rhynchophylla*. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 14 (3): 0232-0235.
70. Zheng, Z.-Y., Guo, X.-N., Zhu, K.-X., Peng, W., Zhou, H.-M. (2017). Artificial neural network - genetic algorithm to optimize wheat germ fermentation condition: application to the production of two anti-tumor benzoquinones. *Food Chemistry*, 227: 264-270.
71. Zhou, D.-Y., Qin, L., Zhu, B.-W., Wang, X.-D., Tan, H., Yang, J.-F., Li, D.-M., Dong, X.-P., Wu, H.-T., Sun, L.-M., Li, X.-L., Murata, Y. (2011). Extraction and antioxidant property of polyhydroxylated naphthoquinone pigments from spines of purple sea urchin *Strongylocentrotus nudus*. *Food Chemistry*, 129: 1591-1597.
72. Zubrick, J. (2016). *The Organic Chem Lab Survival Manual*. (10ma ed.). John Wiley & Sons. United States of America. pág. 180-194.

www.bdigital.ula.ve