

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA

TESIS PROFESIONAL

**OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE HIDRAZONAS
DERIVADAS DE CARBONILOS AROMÁTICOS Y
DIFENILHIDRACINA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIATURA EN
QUÍMICA**

PRESENTA

SAMANTHA SÁNCHEZ RENDÓN

DIRECCIÓN DE TESIS

Dra. Ruth Ma. Meléndrez Luévano

Dra. Blanca Martha Cabrera Vivas

ENERO 2016

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por haberme permitido terminar una etapa más en mi vida y por haber puesto a mi lado a cada persona que me ha apoyado.

Les doy las gracias a mis padres Maximina y Ricardo, a quienes amo profundamente, gracias por haberme brindado su comprensión y apoyo incondicional durante toda mi carrera, gracias por creer en mí.

Gracias Dra. Ruth por haberme dado la oportunidad de crecer profesionalmente a su lado, por darme la oportunidad de desarrollar mi tesis profesional, por el apoyo y los consejos.

Gracias a la Dra. Blanca por su dirección, por la asesoría y por el apoyo brindado en el trabajo de laboratorio.

Agradezco a mis tías Pilar y Leonor, por haberme ayudado, por esos abrazos de consuelo y por celebrar conmigo mis triunfos.

A mis hermanos Ricardo y Nicolás, por estar conmigo a cada paso que he dado, deseo ser un ejemplo para ustedes.

INDICE GENERAL

Abreviaturas	4
Resumen	5
I. Introducción	6
I 1. Grupo carbonilo	10
I 2. Reactividad nucleófila y electrófila	12
II. Antecedentes	17
II 1. Hidrazonas	19
II 2. Mecanismo	21
II 3. Síntesis de hidrazonas	23
II 3a. Preparación de hidrazonas a partir de sales de diazonio y metilenos activados	23
II 3b. Preparación de hidrazonas <i>N, N</i> -sustituidas a partir de aldehídos y cetonas	25
II 4. Aplicaciones de las hidrazonas	27
III. Objetivos	36
IV. Parte experimental	37
IV 1. Síntesis de las Hidrazonas	38
IV 2. Esquema de General de reacciones	39
V. Resultados	40
VI. Discusión de resultados	50
VII. Conclusiones	52
VIII. Perspectiva	53
Bibliografía	54

ABREVIATURAS

col.: Colaboradores

°C: Grados Celsius

δ: Desplazamiento químico

d: Doble

dd: Doble de doble

i: Imínico

IE: Impacto Electrónico

IR: Infrarrojo

J: Constante de acoplamiento

m: Múltiple

PA: Antígeno protector

PM: Peso molecular

ppm: Partes por millón

p-TsOH: Ácido p-toluensulfónico

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RMN ¹H: Resonancia Magnética Nuclear de ¹H

RMN ¹³C: Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C

s: Simple

t: triple

τ: Flexión fuera del plano

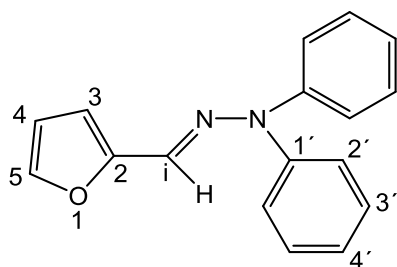
t. a.: Temperatura ambiente

UV: Ultravioleta

v: Vibración de enlace

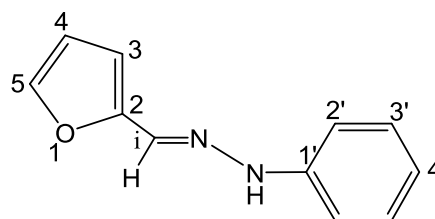
RESUMEN

En el presente trabajo se presenta la síntesis del furanocarbaldehído con la *N,N*-difenilhidrazina y la fenilhidrazina, de los que se obtuvieron dos hidrazonas de nombre: (*E*)-2-(furan-2-ilmetilen)-1,1-difenilhidrazina y (*E*)-1-(furan-2-ilmetilen)-2-fenilhidrazina.



(*E*)-2-(furan-2-ilmetilen)-1,1-difenilhidrazina

I



(*E*)-1-(furan-2-ilmetilen)-2-fenilhidrazina

II

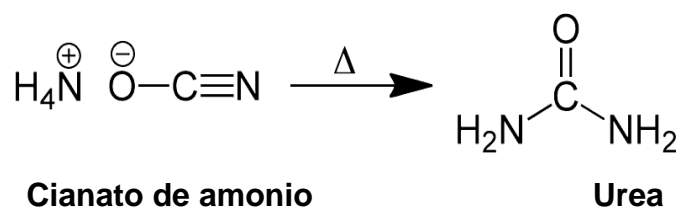
La caracterización de las hidrazonas sintetizadas se realizó por técnicas espectroscópicas usuales como Espectrometría de Masas, IR, RMN de ^1H y ^{13}C , y Difracción de Rayos X.

I. INTRODUCCION

La química orgánica es una rama de la química que estudia la estructura, propiedades físicas, la reactividad y transformación de los compuestos orgánicos. Estas sustancias tienen como su principal constituyente al elemento carbono, el cual posee la propiedad de combinarse consigo mismo y formar cadenas carbonadas estables sean estas lineales o ramificadas, obteniéndose como resultado una gran cantidad de nuevos compuestos. Antes de 1928, se consideraba que solo los seres vivos podían producir estas sustancias por la acción de una extraña “fuerza vital”.

En 1928 el químico alemán Friedrich Wöhler obtuvo en el laboratorio urea, sustancia que forma parte de la orina, a partir de una sustancia inorgánica como es el cianato de amonio; terminando de esta manera la teoría del vitalismo, y comprobándose que la materia orgánica puede ser sintetizada en el laboratorio.

Esquema 1



Esquema 1. Reacción de formación de la urea a partir de cianato de amonio.

La diferencia principal que existe entre los compuestos inorgánicos y los orgánicos radica en el tipo de enlace que poseen y en la polaridad de sus moléculas. El enlace de los compuestos inorgánicos es básicamente iónico y covalente, presentando altos puntos de fusión y ebullición; mientras que las

sustancias orgánicas tienen enlaces covalentes, con bajos puntos de fusión y ebullición.¹

La ciencia de la química como una de las herramientas que impulsaron una mayor comprensión de nuestro mundo, se desarrolló lentamente, hasta finales del siglo XVIII. Con los estudios de Lavoisier, se establecieron dos ramas de la química, una se ocupaba de la materia obtenida de fuentes naturales y vivas, llamada química orgánica. La otra, se dedicaba a las sustancias derivadas de materia inerte y minerales, llamada química inorgánica. Con el análisis de la combustión se estableció que los compuestos derivados de fuentes naturales contenían carbono, surgiendo la definición actual de la química orgánica como el estudio de los compuestos de carbono.²

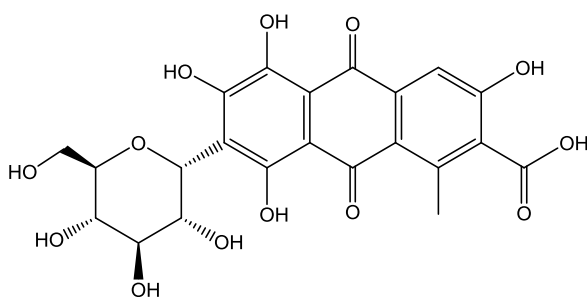
El término orgánico tiene el significado: << derivado de los organismos vivos>>. Originalmente la ciencia de la química orgánica se dedicaba al estudio de los compuestos que se extraían de los organismos vivos o productos naturales.³

El carbono también puede formar enlaces estables con átomos de elementos distintos de la tabla periódica; es capaz de formar diferentes tipos de enlaces: sencillos, dobles y triples. La diversidad de la química que tiene como base el carbono es sorprendente, si se piensa en las diferencias que presentan las formas de carbono elemental: diamante, grafito, y los recientemente descubiertos fullerenos. El diamante es duro e incoloro, el grafito es suave y negro, y los fullerenos son de color azul oscuro. Las diferencias en las propiedades de estas formas corresponden a diferencias de estructura.

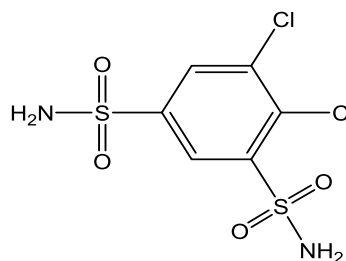
En los últimos años, diferentes grupos de trabajo han estado particularmente interesados en realizar el diseño y síntesis de nuevos compuestos con probable actividad anticancerígena, que sean más eficientes y que tengan menos secuelas en los pacientes, en comparación con los fármacos actualmente utilizados.

Los químicos han aprendido a sintetizar o simular muchas de las moléculas complejas. Los productos sintéticos tienen aplicación como drogas, medicinas, plásticos, pesticidas, pinturas y fibras. Muchos de los adelantos más importantes de la medicina en realidad son avances de la química orgánica.

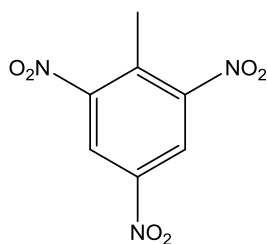
El progreso de la química orgánica permite profundizar en el esclarecimiento de los procesos vitales. Todos los compuestos responsables de la vida ácidos nucleicos, proteínas, enzimas, hormonas, azúcares, lípidos, vitaminas, etc., son sustancias orgánicas. En la industria, la química orgánica juega un papel muy importante en la economía mundial e incide en muchos aspectos de nuestra vida diaria con sus productos. Así mismo, los compuestos orgánicos presentan una enorme variedad de propiedades y aplicaciones que son la base de numerosos compuestos básicos en nuestras vidas entre los que se puede citar, plásticos, detergentes, pinturas, explosivos y productos farmacéuticos entre otros. En la figura 1 se muestran algunos ejemplos:



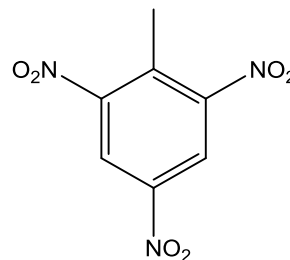
Ácido Carmínico, colorante



Diclorfenamida, Sulfanamida, antiparasitario



Dinamita, explosivo



Dinamita, explosivo

Figura 1. Compuestos orgánicos utilizados comúnmente.

La medicina ha usado con éxito productos químicos orgánicos recién descubiertos como las benzodiazepinas, derivados de la penicilina, entre otros, para el tratamiento de diversas enfermedades como la malaria, esquizofrenia, epilepsia y cáncer.

I.1 Grupo Carbonilo

El grupo carbonilo es un grupo funcional que consiste en un átomo de carbono con un doble enlace a un átomo de oxígeno. La palabra carbonilo puede referirse también al monóxido de carbono como ligando en un complejo inorgánico u organometálico, $-C=O$ quiere decir un grupo carbonilo.

En el grupo carbonilo, el átomo de carbono se halla unido al oxígeno, más electronegativo, el desequilibrio de densidad electrónica resultante, conduce a un dipolo permanente de 2-3 debyes (D), por lo tanto en el caso de compuestos carbonílicos simples el carbonilo es un grupo altamente polar. Figura 2.

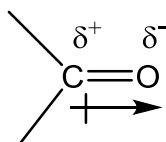


Figura 2. Representación de la polaridad de grupo carbonilo.

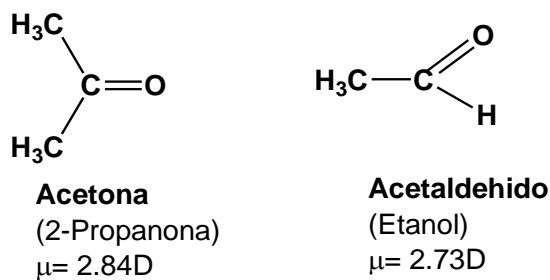


Figura 3. Ejemplos de alta polaridad de moléculas con grupo carbonilo de bajo peso molecular.

La reactividad del carbono carbonilo es mayor en aldehídos que en cetonas, no solo porque está menos impedido estéricamente, sino también porque en el aldehído el carbono del carbonilo aumenta su electroficidad porque la carga parcial se hace más positiva ya que hay sólo un grupo R_1 que estabilice esa carga, mientras que en la cetona existen dos radicales R_1 y R_2 . Figura 4.

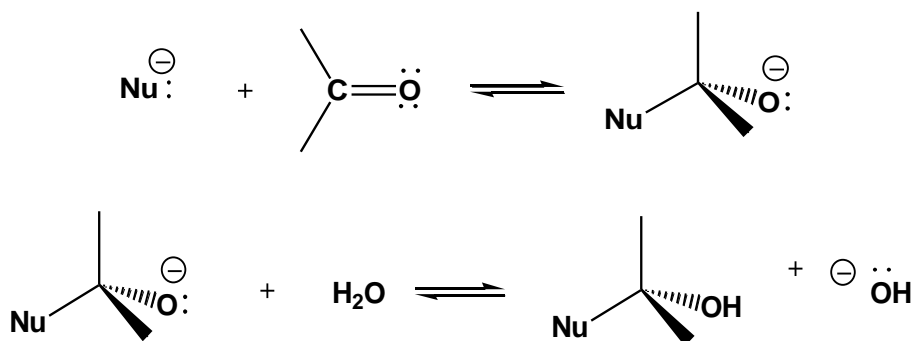


Figura 4. Estructura general de un aldehído y una cetona.

Por eso, en el caso de una cetona, el impedimento estérico es mayor además, el grupo R_2 , puede estabilizar la carga mucho más, de forma que el carbono del carbonilo no tenga una carga parcial positiva tan grande. Por tal motivo la reactividad de una cetona es menor a la de un aldehído, siempre que estos sean alifáticos y que no contengan otros grupos electroattractores.

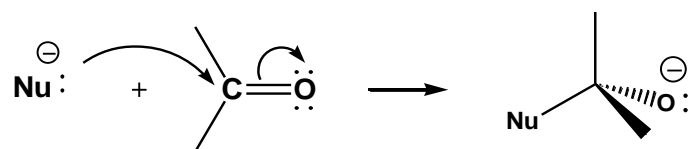
I.2 Reactividad Nucléofila Y Electrónica

Las representaciones polares del grupo carbonilo indican que el átomo de carbono deberá ser algo positivo, y el oxígeno algo negativo. Esto sugiere dos posibles modos de reacción para el grupo. El átomo de carbono deficiente de electrones (electrófilo) podrá reaccionar con nucleófilos (esquema 2 y 3), mientras que el átomo de oxígeno rico en electrones (nucleófilo) podrá reaccionar con electrófilos (esquema 4). Los dos procesos, tomados en su conjunto, representan una forma de adición sobre los elementos de un nucleófilo (Nu:^-) y de un electrófilo (E^+) sobre el doble enlace carbono-oxígeno.

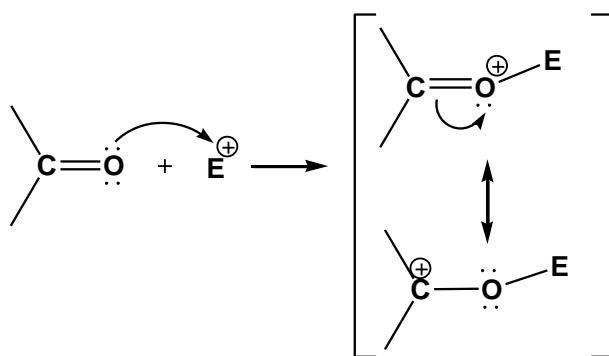


Esquema 2. Reacción general de un grupo carbonilo con un nucleófilo en medio básico.

En la mayoría de adiciones al grupo carbonilo de aldehídos y cetonas intervienen ambas etapas, aunque se clasifican dichas reacciones como adiciones nucleófilas, porque el cambio más significativo que tiene lugar es la formación de enlace con el átomo de carbono carbonílico (esquema 2). La capacidad del oxígeno para acomodar el par electrónico sobrante facilita el ataque al carbono. La reacción se completa normalmente con la abstracción de un protón del disolvente.

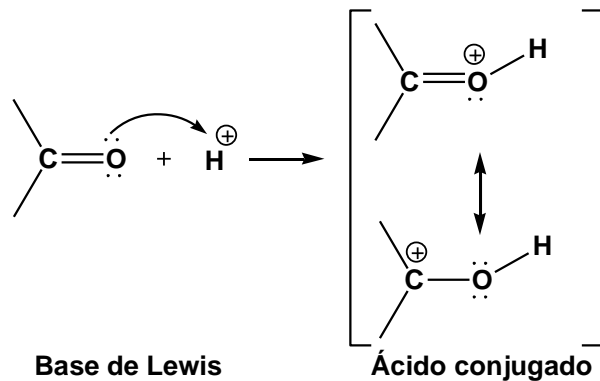


Esquema 3. Adición nucleófila al grupo carbonilo.



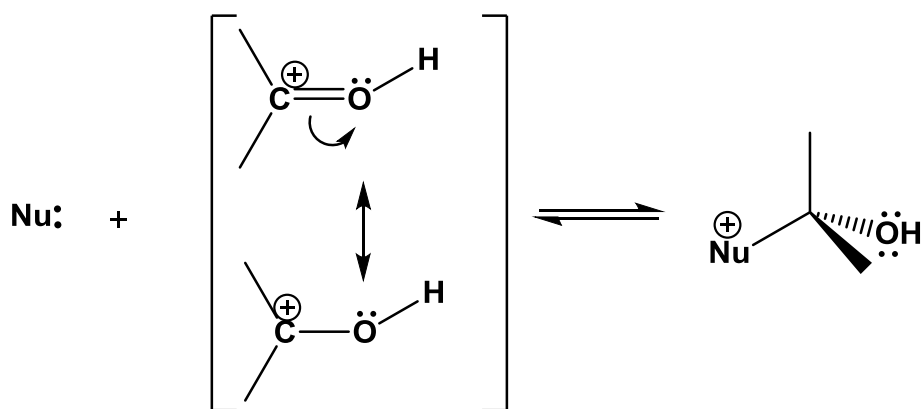
Esquema 4. Adición electrófila al grupo carbonilo.

Muchas reacciones de adición a los compuestos carbonílicos son catalizadas por ácidos, ya que dichos compuestos son bases de Lewis, por el par de electrones no compartidos del oxígeno. En solución ácida, se encuentra presente una pequeña, pero importante, concentración de grupo carbonilo protonado que corresponde al ácido conjugado. Esquema 5.



Esquema 5. Representación de la basicidad del oxígeno del carbonilo y de su ácido conjugado.

El ácido conjugado, será sin duda un electrófilo mucho más reactivo que el compuesto carbonilo neutro. Incluso los nucleófilos de poca reactividad intrínseca pueden reaccionar con aldehídos y cetonas protonados para formar aductos. Cuando las reacciones se llevan a cabo en medio ácido, el nucleófilo es por lo general estrictamente neutro. Esquema 6.



Esquema 6. Reacción general de un carbonilo con un nucleófilo en medio ácido.

Efecto Estérico

El efecto estérico no es tan significativo cuando se refiere a los aldehídos, ya que estos no están impedidos del lado del hidrógeno, es por esto que el mayor problema está en las cetonas. Su reactividad disminuye considerablemente al estar impedidas estéricamente, por ello es más evidente cuando se analiza un caso en particular y se plantea la entrada de un nucleófilo al carbono del carbonilo. Figura 5.

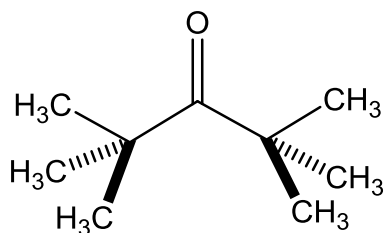


Figura 5. Cetona con baja reactividad debido al impedimento estérico.

Otra de las características que favorecen la reacción del grupo carbonilo, es su planaridad lo que facilita que se lleve a cabo la reacción de S_N . Figura 6.



Figura 6. Entrada de un nucleófilo al carbonilo en los casos de aldehídos y cetonas.

Efecto Inductivo

El efecto inductivo generado por influencia de grupos atractores en los carbonos α y β afecta también la reactividad de un carbonilo. En el caso de un aldehído, la influencia que puede sufrir viene solo de un lado (R), mientras que en la cetona puede venir de los dos (R1 y R2). No obstante, los aldehídos sufren más por efecto inductivo, ya que no pueden estabilizar ningún tipo de carga por el lado del hidrógeno.

El efecto generado por los grupos atractores de electrones hace del carbonilo un grupo más reactivo. Esto se debe a la carga parcial que soporta el carbono del mismo; esta será todavía más positiva. Figura 7.

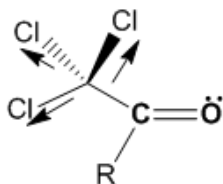


Figura 7. Efecto electroatractor que ejercen tres cloros en posición alfa al carbonilo.

II. ANTECEDENTES

Las hidrazonas son una clase importante de compuestos para el desarrollo de nuevos fármacos. Su importancia ha conducido a investigar sobre su síntesis, debido a que tienen una acción farmacológica importante y extensa, tanto como ligantes aislados como sus complejos.⁴

Las hidrazonas que poseen un protón en el grupo azometino -NHN=CH- constituyen una clase importante de compuestos para el desarrollo de nuevos fármacos. Esa es la razón por la que muchos investigadores han sintetizado este tipo de compuestos, que han guiado al desarrollo de nuevas hidrazonas que poseen diferentes actividades biológicas. Las hidrazonas han demostrado poseer actividad antimicrobiana, antimicobacterial, antituberculosa antidepresiva, anticonvulsivante, analgésica-antiinflamatoria, antimalárica, anti-cancerígena, antiviral y actividad vasodilatadora entre otras.⁵

Desde hace casi un siglo que se realizaron las primeras síntesis de compuestos derivados de las hidrazonas y se han estudiado constantemente sus síntesis y aplicaciones que son muy variadas, incluyendo usos industriales y biológicos pero principalmente medicinales.

Su uso en la industria es como plastificante, estabilizador de polímeros, antioxidantes e iniciadores de la polimerización ^[6-8]. También, pueden ser utilizadas como agentes transportadores de huecos en fotoconductores orgánicos en capa que son empleados en procesos electrográficos en impresoras y fotocopiadoras.

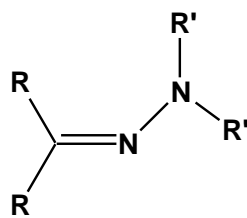
Las propiedades biológicas de los derivados de hidrazona están a menudo relacionadas con la coordinación a un ion metálico. Esto es debido en primer lugar, a la lipoficidad, que controla el porcentaje y velocidad de entrada en las células de los compuestos químicos y que se modifica con la coordinación. Jayendra Patole y col. llevaron a cabo un estudio sistemático de la preparación y caracterización de acetilpiridinbenzoil hidrazona y su respectivo complejo de Cu obteniendo su estructura mediante difracción de rayos-X del cristal. Más tarde, hicieron estudios in vitro frente a *Mycobacterium smegmatis* para observar su actividad antituberculosa de la hidrazona.

Así mismo, los complejos metálicos pueden ser más activos que el ligante libre y algunos de los efectos secundarios pueden decrecer después de la complejación. Incluso el complejo metálico puede mostrar actividades inexistentes en el ligante libre, por ejemplo, los complejos de hierro de aroilhidrazonas y tiosemicarbazonas han mostrado actividad en la prevención del crecimiento del parásito de la malaria.

Las arilhidrazonas se han usado en complejos de coordinación con Hierro como átomo central, mostrando actividad que inhibe el crecimiento de células tumorales con *Plasmodium falciparum* Estudios biológicos de los complejos de níquel, cobre, y zinc de hidrazonas funcionalizados con derivados de isatina, han mostrado in vitro ser activos al inhibir la proliferación en células leucémicas humanas.

II.1 Hidrazonas

Las hidrazonas (Figura 8.) son derivados nitrogenados de grupos carbonílicos, importantes para la caracterización de estos últimos. Las hidrazonas, contienen un doble enlace carbono nitrógeno, que resulta de la eliminación de una molécula de agua en la condensación de aldehídos o cetonas con hidracina o derivados de ella. Esquema 7 y 8.

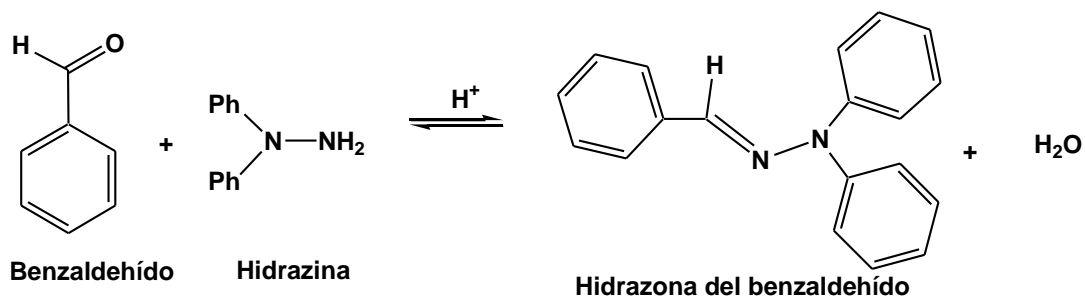


R=R'= Alquilo o Arilo

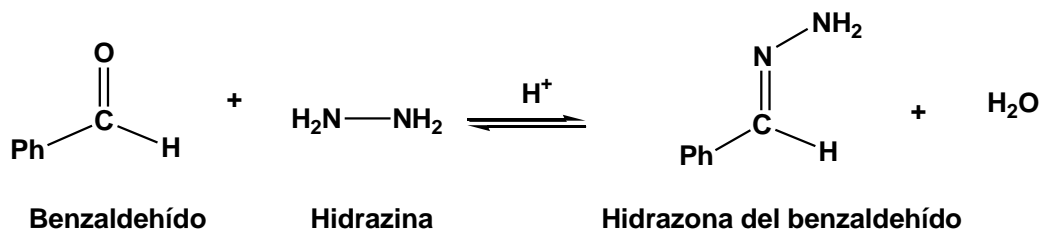
Figura 8. Estructura de hidrazonas alifáticas y aromáticas.

Las hidrazonas suelen ser sólidas de modo que la reacción con hidracina sirve para convertir un compuesto carbonílico líquido en un derivado sólido, cuya caracterización (punto de fusión) y su separación y purificación es más fácil.

Reacción General

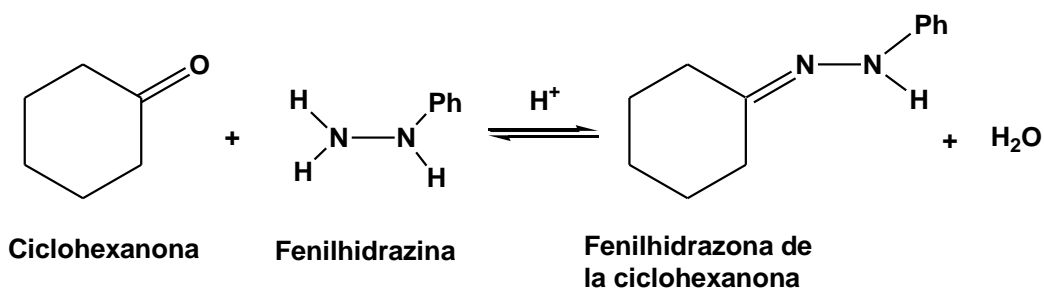


Esquema 7. Método de obtención de hidrazonas derivadas de benzaldehído.



Esquema 8. Reacción general para la obtención de hidrazonas derivadas de aldehído.

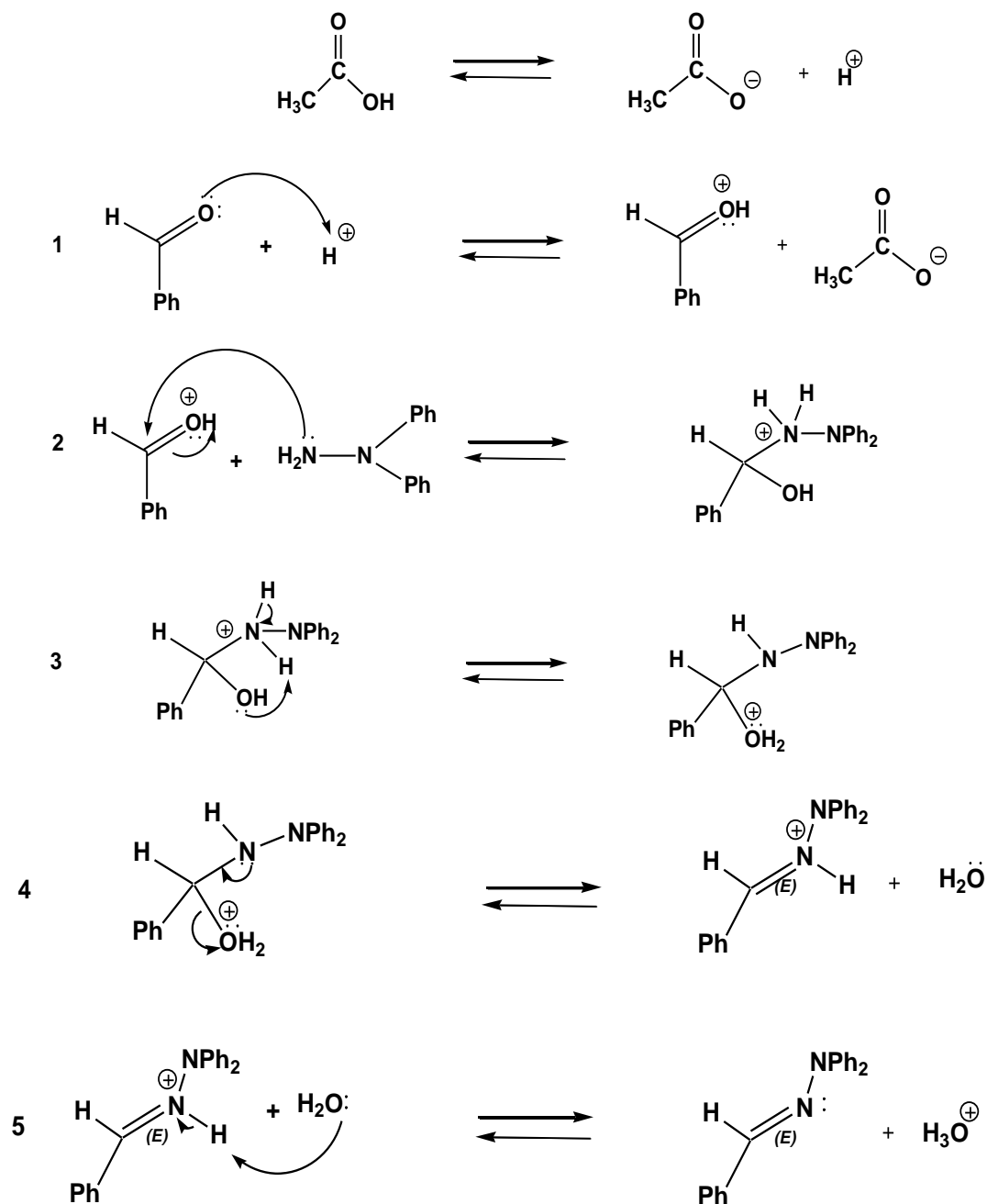
Las fenilhidracinas se emplean para preparar hidrazonas de cetonas y aldehídos. El producto de la reacción de una cetona con 2,4-dinitrofenilhidracina es una 2,4-dinitrofenilhidrazona (2,4-DNP), un sólido de color brillante (casi siempre naranja-rojizo), cuya formación se suele utilizar como prueba cualitativa de la presencia de un aldehído o cetona. Esquema 9.



Esquema 9. Reacción general para la obtención de hidrazonas derivadas de cetona.

En el Esquema 10 se dibuja el mecanismo de formación de hidrazonas en medio ácido, resaltando la reacción de equilibrio.

II.2 Mecanismo de la Reacción de Obtención de Hidrazonas

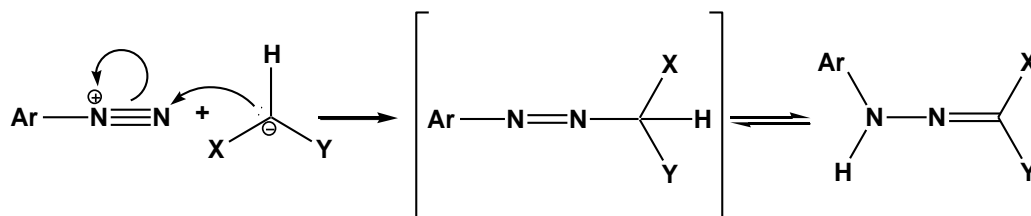


Esquema 10. Mecanismo para la formación de fenilhidrazonas en medio ácido.

II.3 Síntesis de Hidrazonas

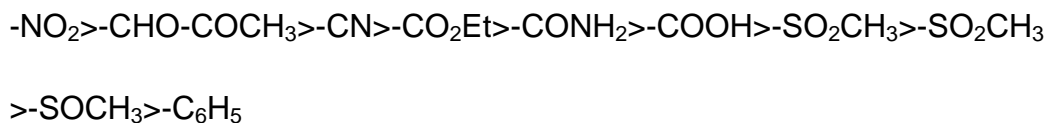
II.3a. Preparación de hidrazonas a partir de sales de diazonio y metilenos activados

Los compuestos alifáticos que contienen un grupo metileno activado se acoplan con sales de diazonio para formar arilhidrazonas.⁹ La reacción es generada por un ataque nucleofílico de un carbanión derivado del grupo metileno sobre la sal de diazonio, para formar un azocompuesto inestable, el cual espontáneamente se tautomeriza conduciendo a la hidrazona (Esquema 11).



Esquema 11. Preparación de hidrazonas a partir de sales de diazonio y metilenos activados.

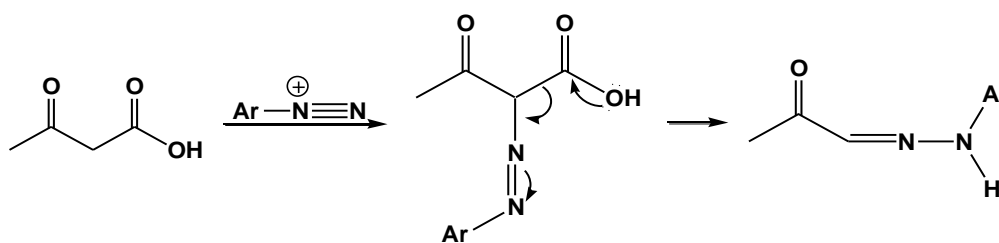
La reacción se lleva a cabo usualmente en una dilución amortiguadora de acetato de sodio/ácido acético. Hüning y Boes definen el efecto del grupo sustituyente (X e Y) sobre la reactividad en la reacción de acoplamiento en orden decreciente: Esquema 12.



Esquema 12. Orden de reactividad decreciente en la reacción de acoplamiento.

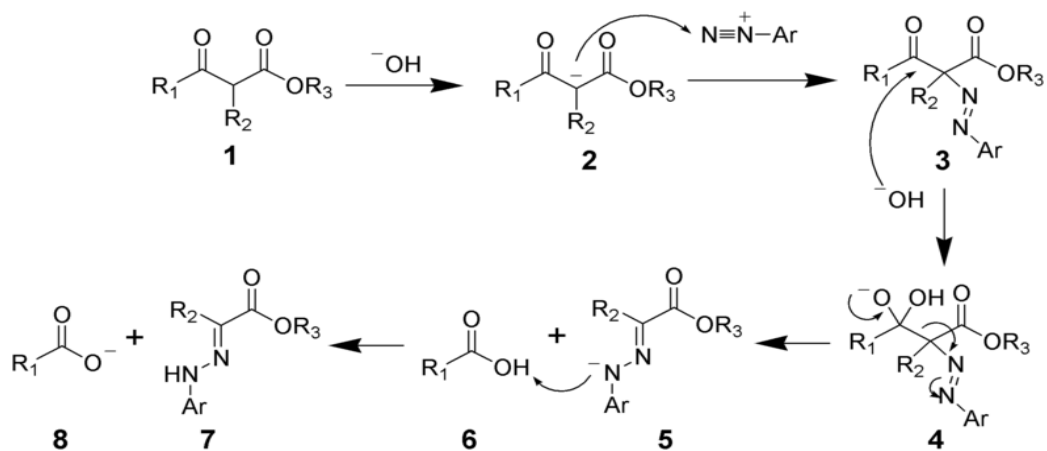
Otro ejemplo de grupos activadores son las sales terciarias y cuaternarias de sulfonio (R_3S^+) y piridonio, respectivamente y algunos residuos de heterociclos tales como 2-piridilo y 2-quinolilo.

Cuando uno de los grupos activadores es un carboxilo, la reacción de acoplamiento es acompañada por una descarboxilación (Esquema 13).



Esquema 13. Mecanismo de Descarboxilación.

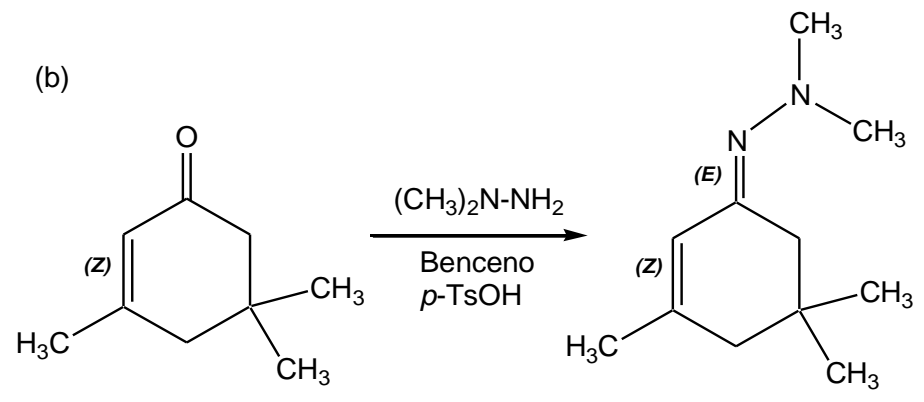
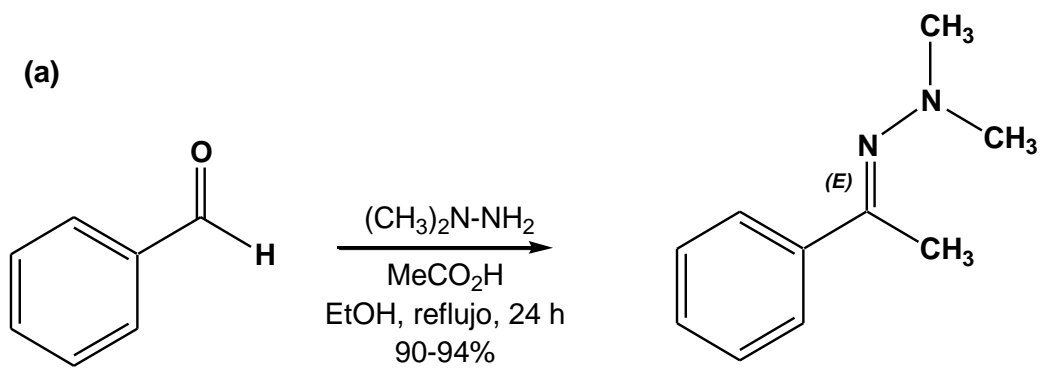
La reacción cuando el metileno tiene dos grupos activadores débiles, se forma un azocompuesto inestable, el cual al hidrolizar uno de los dos grupos atradores de electrones se transforma a la arilhidrazona. Esta transformación es conocida como reacción de Japp-Klingemann, y los grupos que comúnmente experimentan dicha reacción son grupos carboxilo, acilo y alcoxicarbonilo. (Esquema 14).



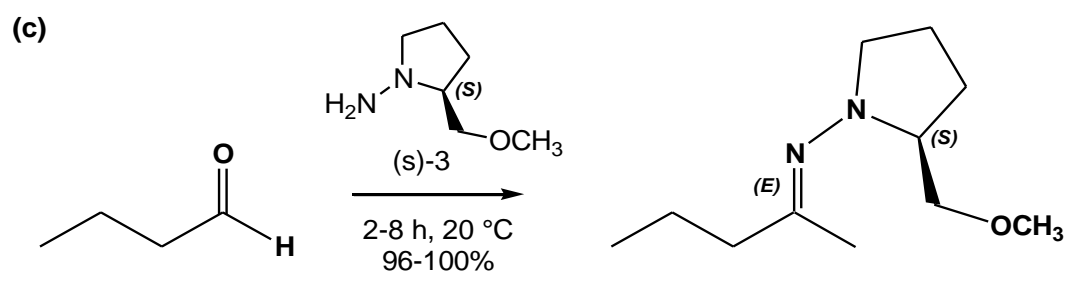
Esquema 14. Mecanismo de reacción de Japp-Klingemann.

II.3b. Preparación de hidrazonas *N,N*-sustituidas a partir de aldehídos y cetonas

La formación de hidrazonas *N,N*-sustituidas a partir de aldehídos y cetonas es generalmente una reacción sencilla. Con muchos aldehídos, se requiere únicamente agitación a temperatura ambiente y la presencia de un agente desecante para que la reacción de condensación se complete. Sin embargo, con las cetonas la reacción requiere de un calentamiento o bien una catálisis ácida. La formación de dimetilhidrazonas (a y b), hidrazonas quirales (c) y de difenilhidrazonas (d) son un ejemplo típico de este procedimiento.¹⁰ (Esquema 16).



Esquema 15.



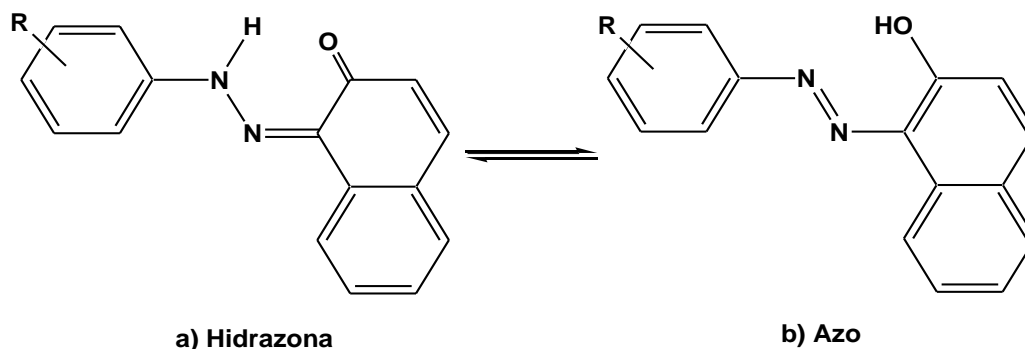
Esquema 16. Formación de dimetilhidrazonas

II 4. Aplicaciones de las Hidrazonas

Entre las distintas aplicaciones que poseen las hidrazonas se encuentran su uso como sensores moleculares, cuyo desarrollo se encuentra en auge por el amplio rango de aplicaciones industriales, medioambientales y biológicas que implican la detección de cantidades traza de especies químicas y biológicas en alimentos, medicamentos, etc.¹¹ Así, en lo que se refiere al análisis químico la formación de derivados aromáticos de hidrazonas se utiliza para medir la concentración de aldehídos y cetonas de bajo peso molecular en corrientes de gases. Igualmente se utilizan hidrazonas como agentes selectivos para la determinación de ciertos metales de transición.¹²

Otra aplicación de las hidrazonas es en la industria de los polímeros, ya que diversas hidrazonas se emplean como agentes plastificantes, antioxidantes e iniciadores de la polimerización.¹³

Varias hidrazonas se utilizan como pigmentos, como el 1-fenilazo-2-naftol. En este compuesto existe un tautomerismo azo/hidrazona (Esquema 17), presentándose predominantemente en la forma tautomérica de la hidrazona. El anión resultante de la desprotonación, también tiene propiedades como tintes y según el sustituyente R se denominan Orange II (R= -SO₃H) y Para Red (R=-NO₂). Sin embargo, al determinar su estructura por espectroscopia de resonancia Raman han mostrado encontrarse en la forma azo.¹⁴



Esquema 17. Tautomerismo del pigmento 1-fenilazo-2-naftol

En el campo de las propiedades biológicas, algunos derivados de hidrazona, como la piridoxal isonicotinoilhidrazona, se utilizan como agentes quelantes de hierro y pueden ser así mismo utilizados como agentes terapéuticos en el tratamiento del cáncer. Esta última aplicación es debida a que durante el crecimiento y metabolismo acelerado de las células tumorales se produce una gran demanda de hierro, por lo que la privación de este metal afecta más a las células cancerosas que a las normales.¹⁵

La salicialdehído benzoilhidrazona (H2sb) (Figura 9) ha sido investigada como fármaco para tratar desórdenes genéticos como la talasemia¹⁶, que consiste en una elevada concentración de hierro en el organismo, que termina produciendo daños en los tejidos. Este mismo compuesto presenta una leve actividad bactericida pero una gran capacidad de inhibir la síntesis de ADN y, por consiguiente, del crecimiento celular. Además, en ciertos casos, el complejo de cobre (II) formado con este compuesto potencia las propiedades citotóxicas exhibidas.¹⁷

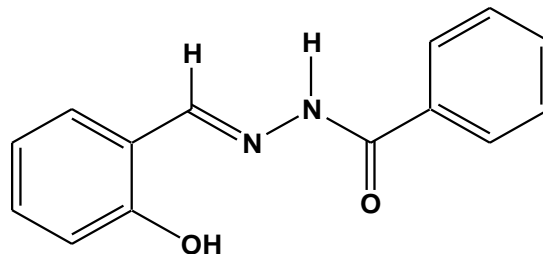


Figura 9. Salicilaldehído benzoilhidrazona H2sb.

Otros agentes quelantes de hierro derivados de hidrazona se han utilizado en la lucha contra la malaria ya que son capaces de inhibir el crecimiento de variedades de *Plasmodium falciparum* resistentes a la cloroquina, un fármaco clásico en la lucha contra esta enfermedad.¹⁸

Numerosos derivados de hidrazona, con sustituyentes como heterociclos o moléculas biológicas han demostrado propiedades antifúngicas y antimicrobianas ante microorganismos tales como *Staphylococcus aureus* y *Mycobacterium tuberculosis*. Las propiedades biológicas de muchos de estos compuestos aumentan cuando se forma un complejo metálico.¹⁹

En cuanto al tratamiento de la infección producida por *Bacillus anthracis*, es conocido que la toxina del ántrax consta de tres proteínas: el antígeno protector (PA), el factor edema (EF) y el factor letal (LF). De ellas, la proteína LF es una metaloproteasa dependiente de zinc que provoca la muerte de los macrófagos. Mrksich y col.²⁰ comprobaron que la 2-hidroxi-5-nitro-benzaldehído 3,4-dihidroxi-benzohidrazona (Figura 10) actúa como un inhibidor no competitivo de LF. Recientes estudios²¹ sobre la acción inhibitoria de una serie de hidrazonas contra la LF han revelado que la unión de la hidrazona al zinc catalítico de la metaloenzima bloquea la actividad proteasa y, por consiguiente, la proteína LF.

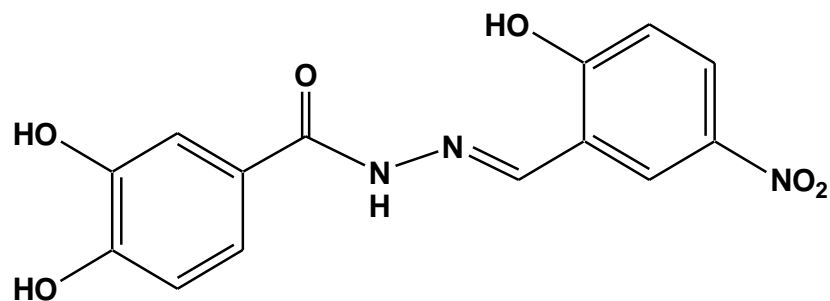


Figura 10. 2-hidroxi-5-nitro-benzaldehído 3,4-dihidroxi-benzohidrazona.

Anti convulsiante

La epilepsia es una enfermedad que afecta al 1-2% de la población mundial y supone una actividad eléctrica anormal en el cerebro que provoca ataques epilépticos con convulsiones. Diversos derivados de hidrazona, como el piridin-3-carboxaldehído piridin-2-hidrazona (Figura 11), han demostrado propiedades anti convulsivantes y se están evaluando para el tratamiento de esta enfermedad. Así, una serie de anticonvulsivos han sido sintetizados conteniendo la función hidrazona en su estructura.²²

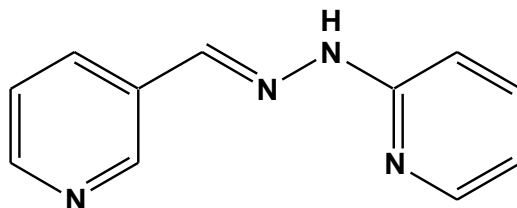


Figura 11. Piridín-3-carboxaldehído piridin-2-hidrazona.

Ulusoy y col.²³ sintetizaron catorce nuevos compuestos derivados de *N*-ariliden hidracida y 4-tiazolidinonas. Los cuales fueron caracterizados y evaluados para la actividad anti convulsivante, todos los compuestos fueron probados y manifestaron tener actividad anti convulsivante significativa, de 10%-60% de protección contra el pentilentetrazol (PTZ) (Figura 12), que es un fármaco con el que se inducen cuadros convulsivos.

A continuación se presentan dos de los compuestos sintetizados, uno derivado de *N*-ariliden hidracida (Figura 13) y el otro derivado de 4-tiazolidinonas (Figura 8), ambos presentan actividad anticonvulsivante.

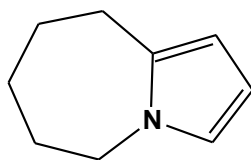


Figura 12. Pentilentetrazol PTZ fármaco utilizado en ensayos para inducir cuadros convulsivos.

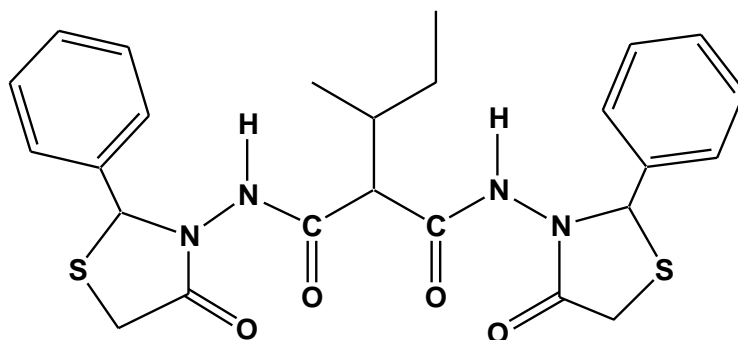


Figura 13. Derivado de *N*-ariliden hidracida.

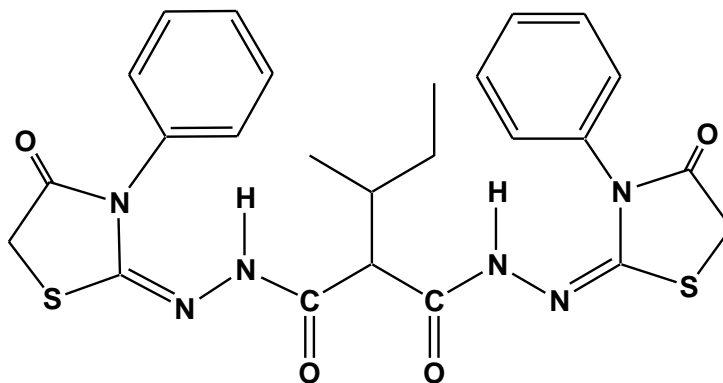


Figura 14. Derivado de 4-tiazolidinonas

Analgésico

Todeschini y col.²⁴ han preparado una serie de 2-piridilarilhidrazonas que presentan propiedades analgésicas, antiinflamatorias e inhibidoras de la agregación plaquetaria. Los resultados que obtuvieron indican que la actividad antiinflamatoria y analgésica es debida probablemente a una interferencia de estos compuestos en el metabolismo del ácido araquidónico, que es un ácido graso esencia.

Antimicrobiano

Debido a la aparición de microorganismos resistentes a antibióticos tales como *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, entre otros; se ve la necesidad de desarrollar nuevas clases de antibióticos.

La escualamina aislada del tiburón cazón *Squalus acanthias* (Figura 15) muestra una potente actividad contra bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y

levaduras, además muestra actividad preclínica antitumoral contra cáncer de pulmón por sus efectos antiangiogénicos.²⁵

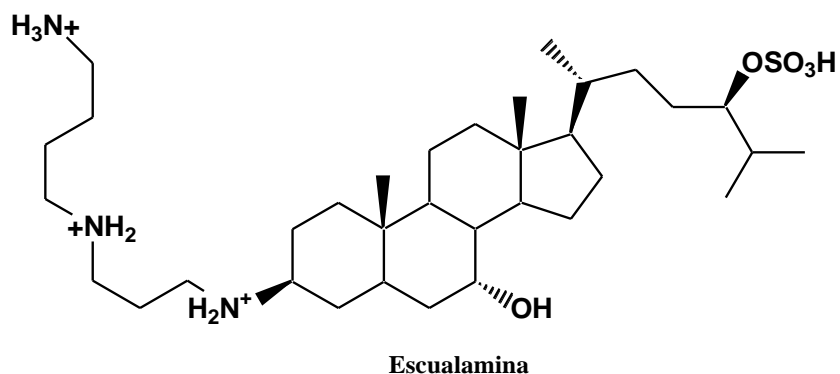


Figura 15. La escualamina es una sustancia con propiedades antibióticas producida en el hígado de los tiburones.

Letourneux y col. hicieron modificaciones a la estructura de la escualamina y encontraron que los productos obtenidos del cetosterol (Figura 16), al reaccionar con la fenilhidracina tienen actividad contra *Staphylococcus aureus* y al reaccionar con la tiosilhidracina se obtienen productos que tienen actividad contra *Candida albicans*²². Dichos compuestos se observan a continuación:

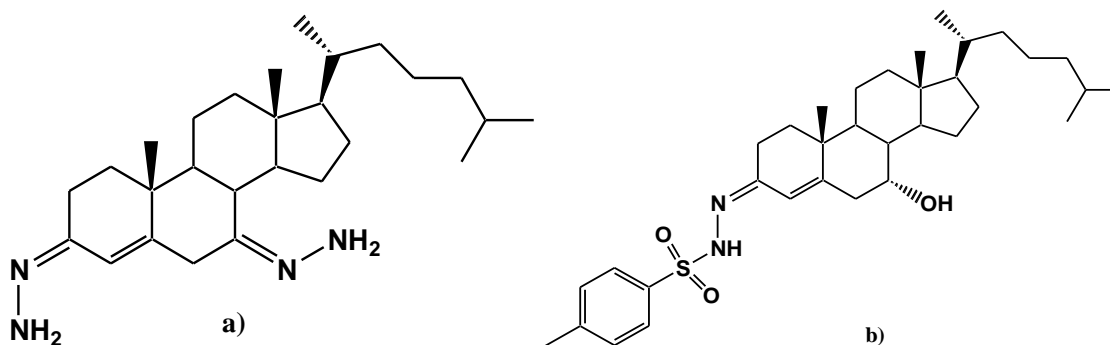


Figura 16. Compuestos derivados del cetosterol con a) fenilhidracina y b) tiosilhidracina respectivamente.

En otro estudio, Padhye y col.²³ llevaron a cabo la preparación y caracterización de acetilpiridin benzoil hidrazona y su respectivo complejo de Cu obteniendo su estructura mediante difracción de rayos-X del cristal. Después hicieron estudios in vitro frente a *Mycobacterium smegmatis* para observar su actividad antituberculosa de la hidrazona. Figura 17.

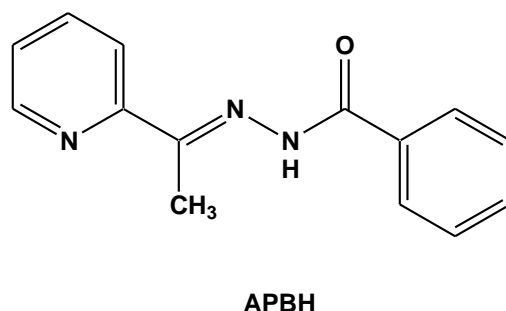


Figura 17. Hidrazona derivada de acetilpiridin benzoil (APBH).

Los resultados del estudio antimicobacteriano para el ligante y su complejo, indicaron que la conjugación de Cu mejora sinérgicamente la actividad antituberculosa del ligante padre tres veces, siendo comparable con la actividad de la ciprofloxacina.

Esta mejora puede deberse en parte al aumento de la permeabilidad celular, como resultado del aumento en la lipofilidad del metal conjugado, del mismo modo se puede observar esto por ejemplo en el caso de los conjugados de metal de los compuestos antituberculosos como la isoniazida, tioacetazona y etambutol. Se ha sugerido que la reducción intracelular de Cu (II) a Cu (I) en las especies puede conducir a la activación del oxígeno que puede ser mortal para las bacterias. De esta forma se sabe que la conjugación de Cu puede ser ventajosa en el diseño de fármacos antituberculosos.²⁴

Antiparasitario

El Fe es esencial para la actividad biológica de una serie de proteínas plasmidios, incluyendo la enzima ribonucleótido reductasa, encargada de la síntesis de ADN.²⁵

La retención de Fe inhibe el crecimiento del parásito *Plasmodium falciparum*, agente causante de la malaria, los quelantes de Fe representan una clase sin desarrollar del potencial de los medicamentos antimalaricos.²⁶

Estudios in vitro, han demostrado que los agentes quelantes inhiben el crecimiento del parásito y la proliferación de privación de los nutrientes esenciales, como es el caso del Fe.²⁷

La desferrioxamina (DFO), es un quelante de Fe que se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de la enfermedad de sobrecarga de Fe.²⁸

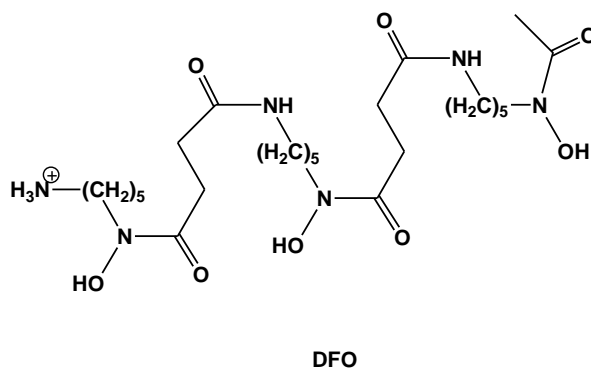
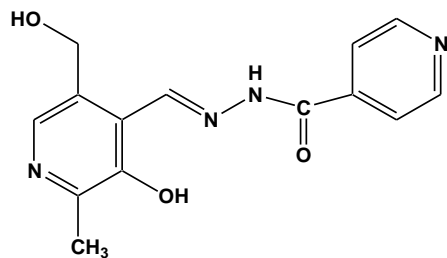
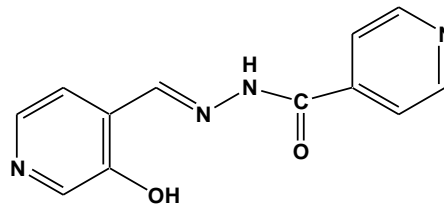


Figura 18. DFO es un agente quelante utilizado para promover la remoción del exceso de hierro en el organismo.

La actividad antimalárica de la DFO, ha llevado a varios autores y otros investigadores a estudiar su actividad contra la malaria de algunas aroilhidrazonas quelantes de Fe como son: piridoxal isonicotinoil hidrazona (PIH), salicilaldehído isonicotinoil hidrazona (SIH), entre otros.²⁹ Los estudios mostraron resultados prometedores debido a que estos quelantes son eficaces por vía oral y su síntesis es económica, superando las desventajas de la DFO.³⁰



PIH

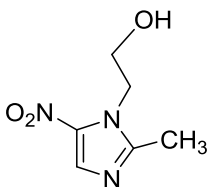


SIH

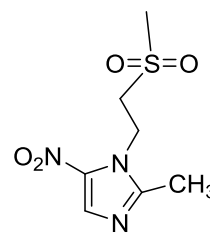
Figura 19. Las aroilhidrazonas PIH y SIH presentan actividad como agentes quelantes de hierro

Amebicida

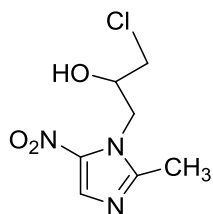
La droga 5-Nitroimidazol ha sido establecido por sí misma como el tratamiento más efectivo para la amibiasis, además de que ha sido incluido dentro de lista de las “medicinas esenciales” de la organización mundial de la salud.³¹



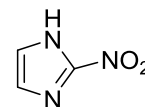
2-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)etan-1-ol
Metronidazol



1-(2-(etilsulfonyl)etil)-2-metil-5-nitro-1H-imidazol
tinidazol



1-cloro-3-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)propan-2-ol
ornidazol

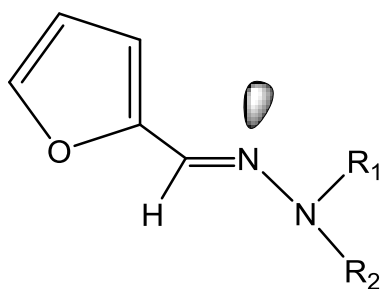


2-nitro-1H-imidazol

OBJETIVOS

Objetivo General

Realizar la síntesis de hidrazonas derivadas del furanocarbaldehído con la *N,N*-difenílhidrazina y la fenilhidrazina, empleando etanol como disolvente verde, durante este proceso establecer las condiciones de reacción que permitan la obtención de rendimientos óptimos así como productos puros. Posteriormente, estudiar la actividad biológica de los productos para poder relacionar la estructura de los compuestos con la actividad de cada uno de ellos.



1. R_1 y $R_2 = \text{Ph}$ y 2. $R_1 = \text{H}$ y $R_2 = \text{Ph}$

Fig. 20 Esquema general de hidrazonas derivadas del furanocarbaldehído.

Objetivos particulares

- 1.- Sintetizar *N, N*-difenílhidrazonas a partir de furanocarbaldehído con diferentes hidracinas.
- 2.- Caracterizar los compuestos obtenidos utilizando UV, IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , y espectroscopia de masas.
- 3.- Realizar las pruebas biológicas de los compuestos contra amibas HM1: IMSS de *Entamoeba histolytica* por el método de microdilución. A34

IV. PARTE EXPERIMENTAL

Se emplearon los siguientes compuestos grado reactivo marca Sigma-Aldrich: *N, N*-Difenilhidrazina, fenilhidrazina, y furan-2-carbaldehído.

El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina empleando cromatoplasmas analíticas de aluminio DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV254 de 0.20 mm de espesor, utilizando para su revelado una lámpara de luz UV modelo UVGL-25 Multiband UV-254/366 NM.

Los puntos de fusión se determinaron utilizando un fusiómetro marca Tekno-Lab en grados centígrados y no fue corregido.

Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un equipo Nicolet modelo Magna FT-IR 750 en soporte de KBr. Las frecuencias se expresan en cm^{-1} .

Los experimentos de RMN de ^1H y de ^{13}C se realizaron en un equipo Mercury de 400 y 100 MHz respectivamente. Todos los experimentos se realizaron usando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm (δ), las constantes de acoplamiento en Hz (J) y la multiplicidad de las señales de ^1H es indicada con las siguientes abreviaturas: s=simple, d=doble, dd=doble de dobles, t=triple, td=triple dobleteada y m=múltiple.

Los análisis de Rayos X para el producto se realizaron en un difractómetro Oxford Gemini Atlas.

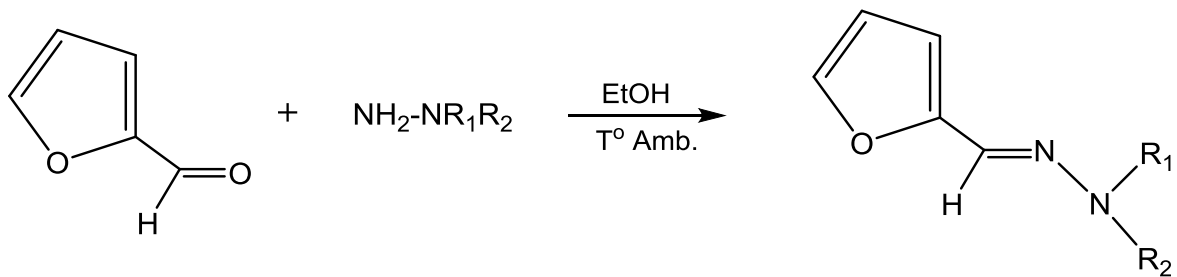
IV.1. Síntesis de las Hidrazonas

En un matraz redondo de 100 ml provisto de un embudo de adición se coloca el carbonilo disuelto en etanol, se añaden gotas de una solución buffer de ácido acético y acetato de sodio para ajustar el pH a 4.5. Bajo agitación continua y temperatura ambiente se adiciona gota a gota la hidrazina disuelta en una pequeña cantidad de etanol. La mezcla de reacción permanece a temperatura ambiente y agitación, la trayectoria de la reacción se monitorea por cromatografía en capa fina, empleando placas analíticas de aluminio DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV254 de 0.20 mm de espesor y como disolvente una mezcla de hexano acetato de etilo en una relación 9:1. La reacción se dio por terminada hasta la desaparición de uno de los reactivos. Obteniéndose de las dos reacciones de estudio, sólidos, que se filtraron, lavándolos con una pequeña cantidad de etanol frío.

Los productos de reacción se obtuvieron con considerables impurezas por lo cual se procedió a implementar técnicas de purificación.

La purificación de las hidrazonas, se realizó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria óxido de silicio y como eluyente una mezcla de hexano acetato de etilo en diferentes proporciones. De la solución sobresaturada se obtuvieron cristales de tamaño y pureza necesarios para ser caracterizados por difracción de rayos X.

IV.2. Esquema de reacciones

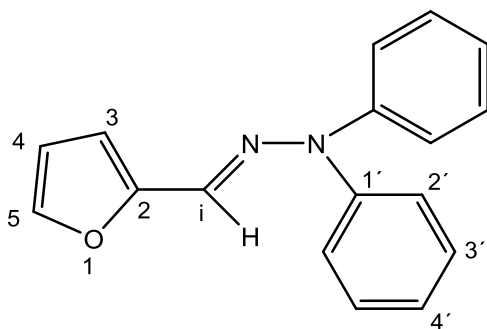


1. R_1 y $\text{R}_2 = \text{Ph}$ y 2. $\text{R}_1 = \text{H}$ y $\text{R}_2 = \text{Ph}$

V. RESULTADOS

Compuesto 1. (*E*)-2-(furan-2-ilmetilen)-1,1-difenilhidrazina

A partir de la reacción entre *N,N*-difenilhidrazina y furan-2-carbaldehído se obtuvo el siguiente producto con las siguientes características:



(*E*)-2-(furan-2-ilmetilen)-1,1-difenilhidrazina

Compuesto 1.

Aspecto físico	Polvo negro
Rendimiento	86%
Punto de fusión	176-177°C
Fórmula molecular	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O
MS-EI: m/z	262.31 M ⁺ .
FT. IR(film) (cm ⁻¹):	3128 (-C _{sp2} -H), 1589 (-C=N) 1451, 1443, 1214 (-C-O y C-N arom), 881 (-NO ₂), 698 (benceno monosustituido)
RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	7.56 (s, H-C=N), 7.43 (m, H-3'), 7.16 (m, H-2', 4'), 6.96 (s, H-4), 6.56 (t, H-3), 6.33 (m, H-5)
RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	129.90 C-3', 125.57 C=N, 124.69 C-4, 122.31 C-2', 122.29 C-4', 111.62 C-2, 109.64 C-3, 109.54 C-5, 108.97 C1'.

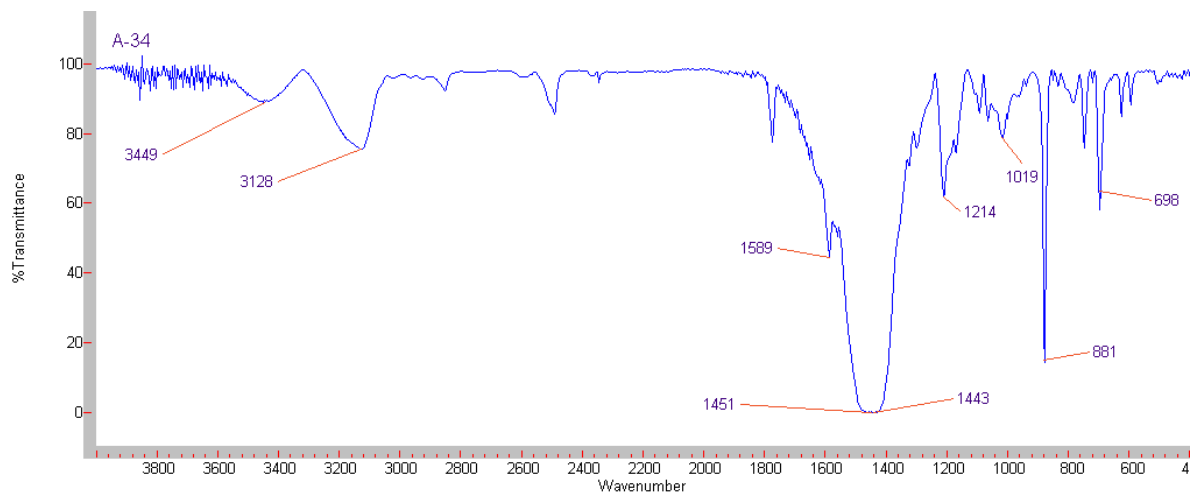


Figura 20. Espectro de IR del compuesto **1**: (*E*)-2-(furan-2-ilmetilen)-1,1-difenilhidrazina

Espectroscopia de RMN de hidrógeno del compuesto 1

En el espectro de RMN ^1H (figura 21) del compuesto **1** muestra una señal simple en 7.56 ppm que integra para un hidrógeno y corresponde al H-imínico. En 7.43 ppm aparece una señal simple que integra para cuatro hidrógenos que corresponden a los H-3'. En 7.16 ppm aparece una señal múltiple que integra para seis hidrógenos que se asignaron a los H-2',4', en 6.96 ppm se encuentra una señal simple que integra para un hidrógeno y que corresponde al H-4, otra señal aparece en 6.56 ppm como un triplete que integra para un hidrógeno y que corresponde al H-3. Finalmente se presenta una señal múltiple centrada en 6.33 ppm que integra para 1 hidrógeno y que corresponde al H-5. Figura 21.

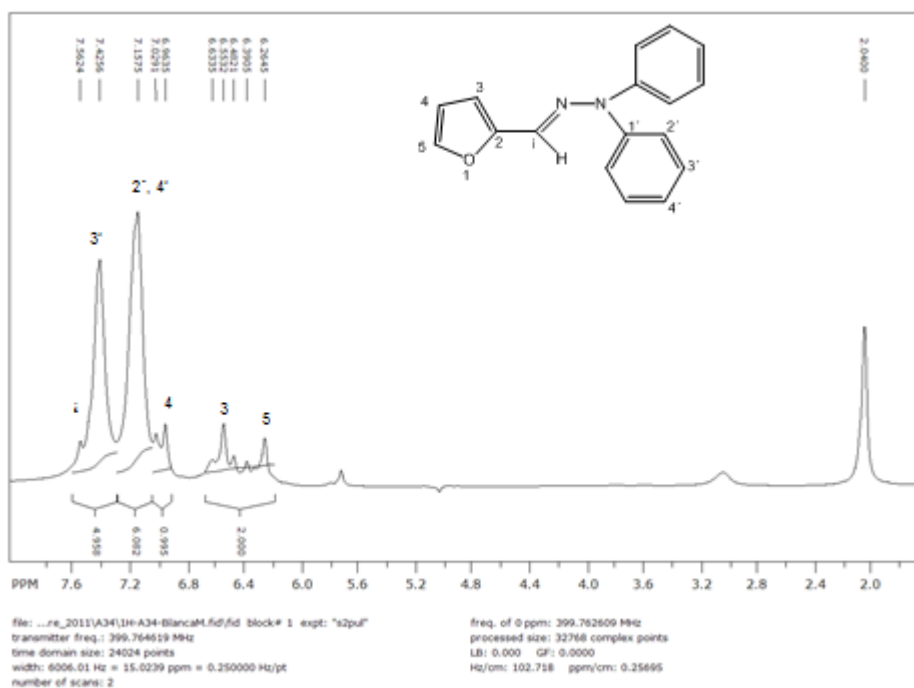


Figura 21. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto **1**

Espectroscopia de RMN de carbono del compuesto 1

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 22) del compuesto **1**, observamos una señal en 129.90 C-3'. La señal del carbono imínico (C=N) aparece en 125.57 ppm, en 124.69 se muestra una señal asignada al C-4, en 122.31 ppm aparece una señal que corresponde al C-2', y en 122.29 ppm aparece la señal para el C-4', en 111.62 ppm para el C-2, en 109.64 ppm para el C-3, en 109.54 ppm para C-5 y en 108.97 ppm la señal para C1'.

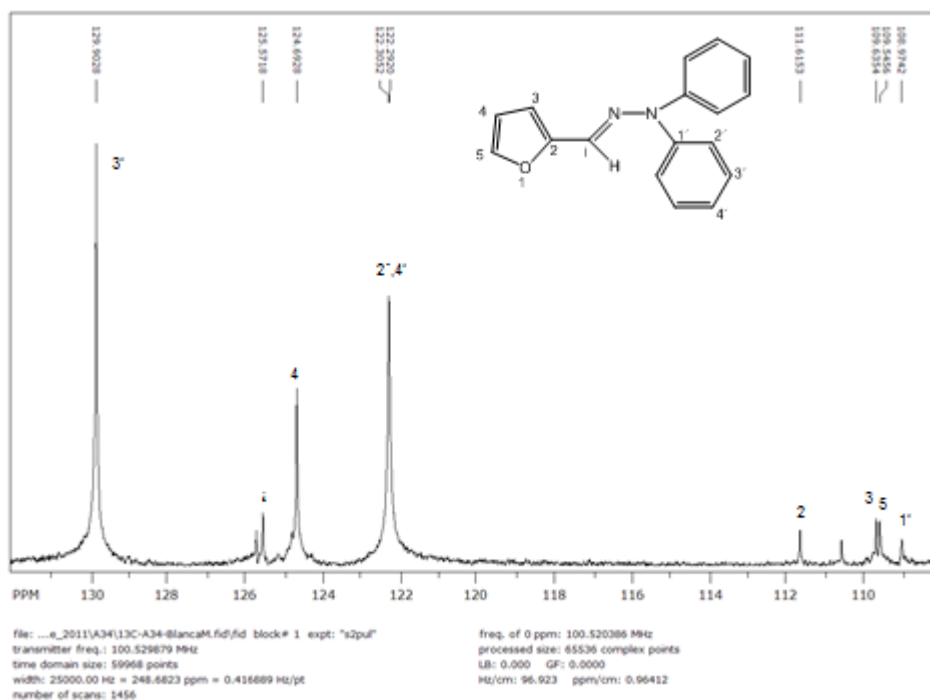


Figura 22. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto **1**.

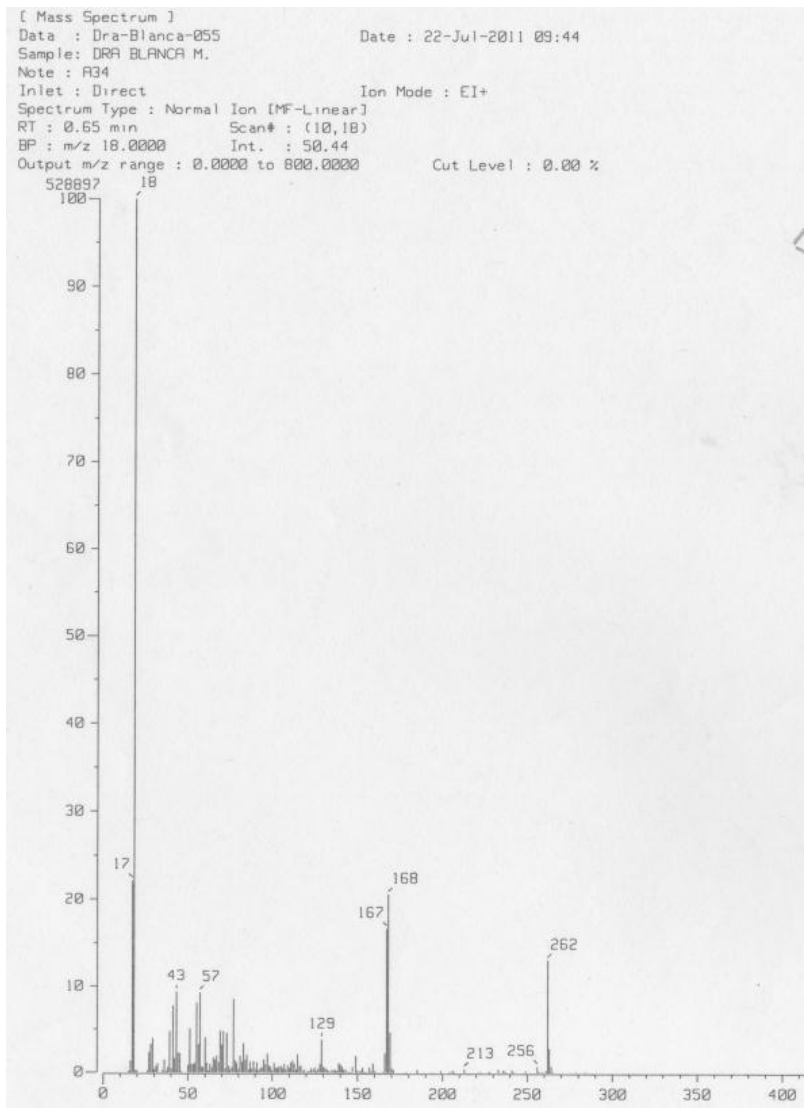
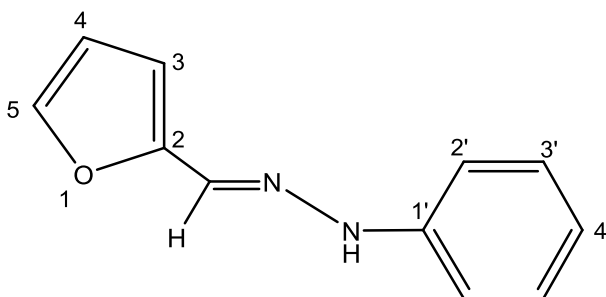


Figura 23. Espectro de E. M. para el compuesto 1.

Compuesto 2. (*E*)-1-(furan-2-ilmetilen)-2-fenilhidrazina

La reacción entre la *N*-fenilhidrazina y furan-2-carbaldehído dio como resultado el siguiente producto con las características siguientes:



(*E*)-1-(furan-2-ilmetilen)-2-fenilhidrazina
Compuesto 2

Aspecto físico	Polvo color negro
Rendimiento	71%
Punto de fusión	>300°C
MS-EI: m/z	186.21 M+
Fórmula Molecular	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O
FT. IR(film) (cm ⁻¹):	3130 (N-H), 1599 (-C=N) 1464, (-C-O y C-N arom), 881 (-NO ₂), 751, 695 (benceno monosustituido)
RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ (ppm) (Hz)	9.6697 (s, N-H), 9.6680 (s, -H-C=N) 7.92 (m, H-4, H-3'), 7.42 (d, H-5, J =0.76), 7.41 (d, H-3, J =0.76), 6.73 (d, H-4', J =1.70), 6.72 (d, J =1.70, H-3),
RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) δ (ppm)	177.64 C-2, 177.619 C-5; 153.39 C-1', 148.53, 148.52, 148.51 C=N; C-3, C4', 121.90 C-3, 112.61 C-2', 112.59 C-4.

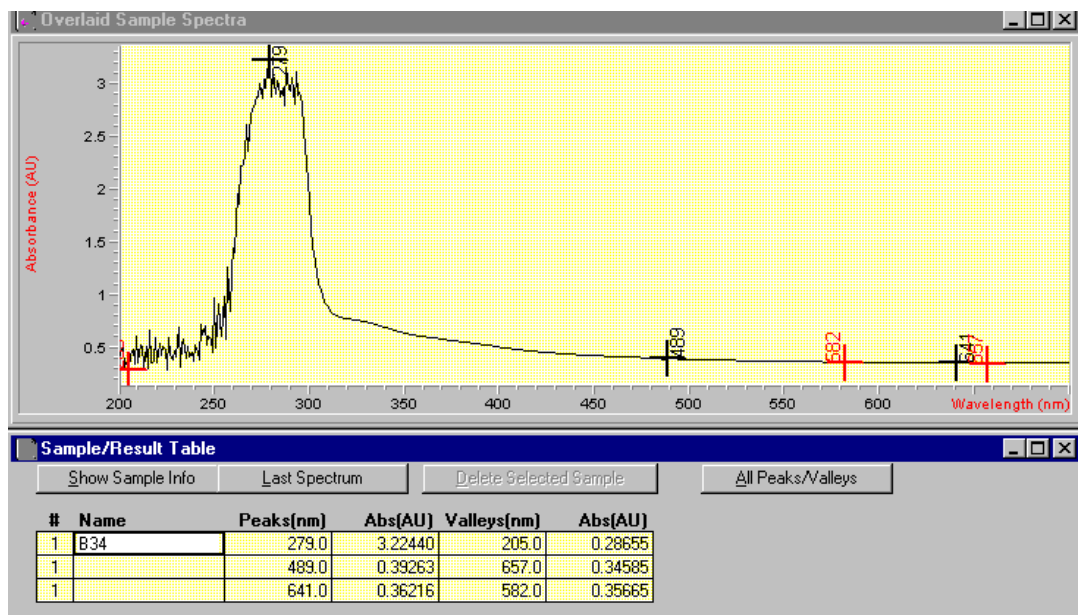


Figura 24. UV compuesto 2. (E)-1-(furan-2-ilmetilen)-2-fenilhidrazina.

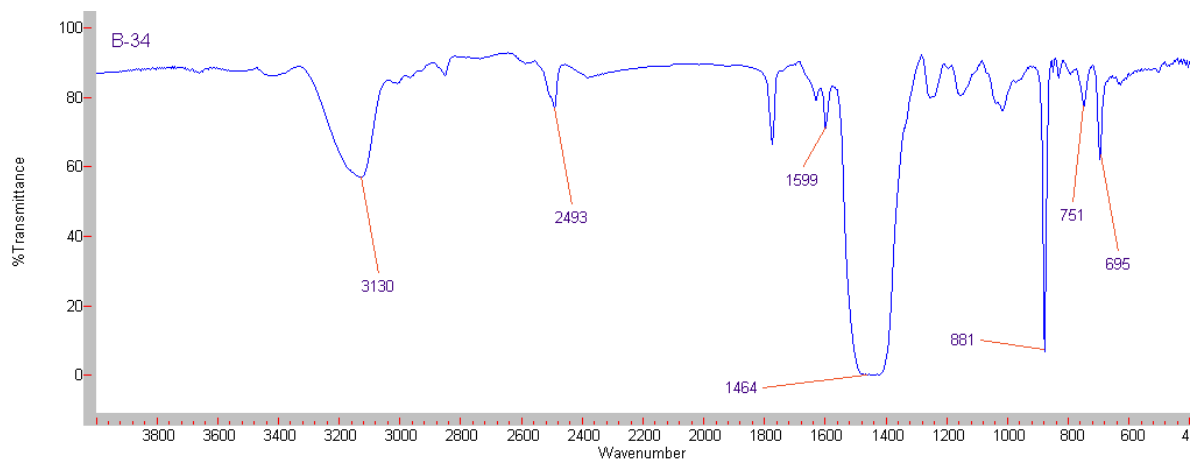


Figura 25. IR compuesto 2. (E)-1-(furan-2-ilmetilen)-2-fenilhidrazina.

Espectroscopia de RMN de hidrógeno del compuesto 2

En el espectro de RMN ^1H (Figura 26) del compuesto **2** se observan dos señales una en 9.66 ppm que integra para un hidrógeno y que corresponde al N-H con una, enseguida aparece un señal múltiple centrada en 7.92 ppm que integra para dos hidrógenos asignados a H-4 y H-3. Después se presenta una señal doble centrada en 7.42 ppm con $J = 0.76$ Hz que integra para un hidrógeno y se asigna al H-5; en 7.41 ppm aparece un señal doble que integra para un hidrógeno y que se asignó al hidrogeno H-2', con $J = 0.76$ Hz. Por último aparecen un par de señales 2 dobletes, una a 6.73 ppm con $J = 1.70$ Hz que integra para 1 hidrógeno y que se asignó al H-4'; y la otra señal doble aparece 6.72 ppm con $J = 1.70$ Hz que integra para 1 hidrógeno y que se asignó al H-3'.

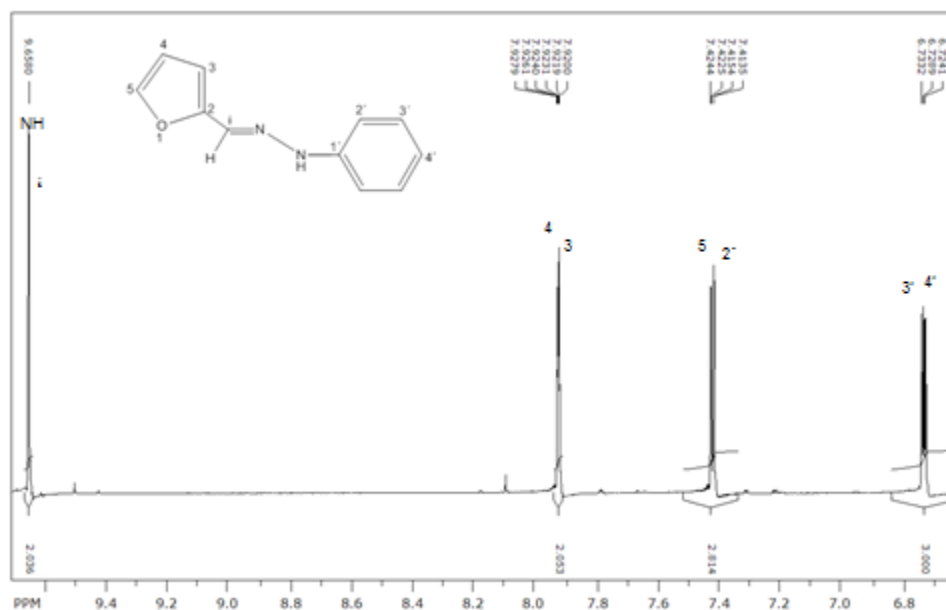


Figura 26. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3) para el compuesto 2.

Espectroscopia de RMN de carbono del compuesto 2

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 27) del compuesto **2**, observamos una señal en 177.64 ppm asignado al C-2, una señal en 177.619 ppm correspondiente al C-5; en 153.39 ppm se muestra una señal asignada al C-1'. Observamos en 148.53, 148.52 y 148.51 ppm tres señales muy juntas, asignadas al C=N; al C-3', y al C4', en 121.90 ppm una señal asignada a C-3, en 112.61 ppm al C-2', en 112.59 ppm al C-4.

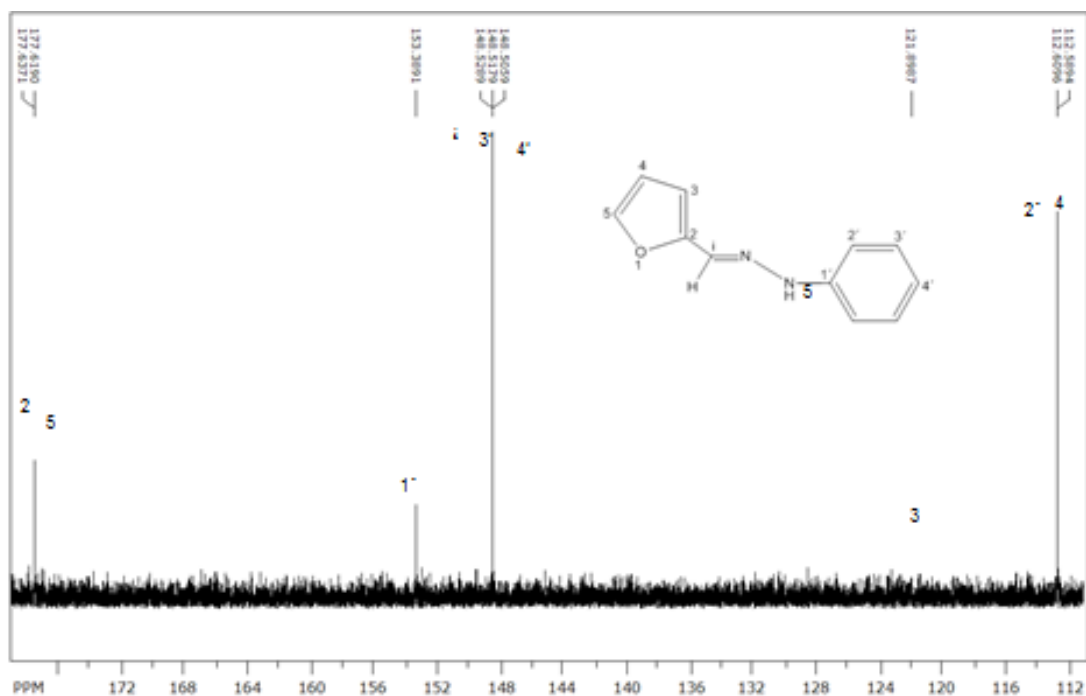


Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) para el compuesto **2**.

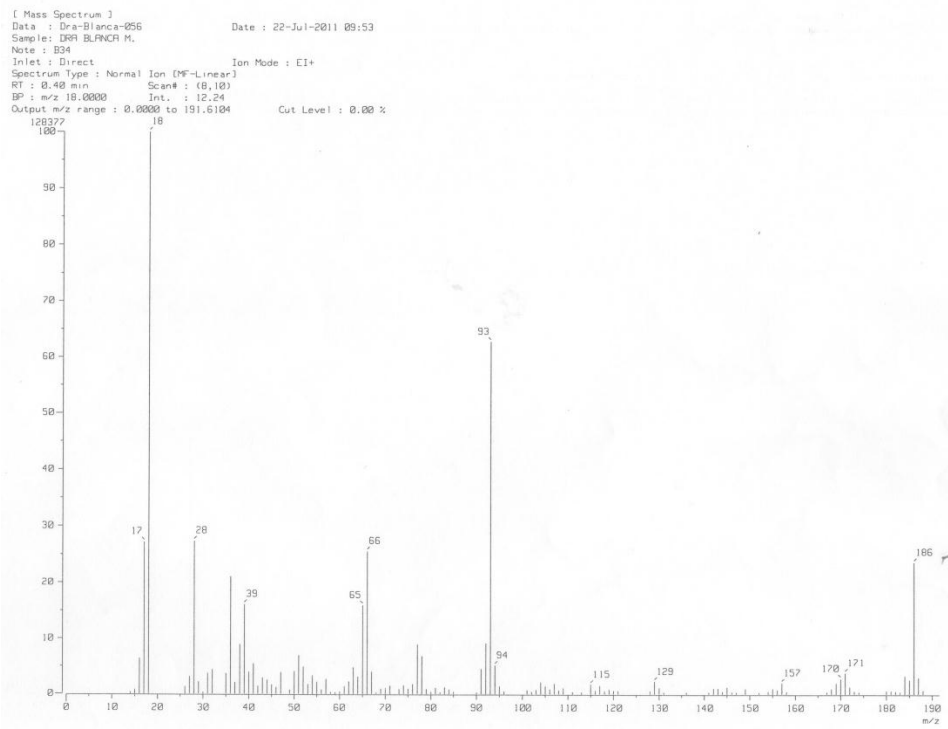


Figura 28. Espectro de E. M. para el compuesto 2.

Los datos espectroscópicos de IR, RMN ^1H , ^{13}C , muestran que las estructuras corresponden a los compuestos 1 y 2.

VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se obtuvieron dos hidrazonas derivadas del furanocarbaldehído y la difenilhidrazina y la fenilhidrazina, de los que se obtuvieron dos hidrazonas de nombre: (*E*)-2-(furan-2-ilmetilen)-1,1-difenilhidrazina y (*E*)-1-(furan-2-ilmetilen)-2-fenilhidrazina.

Sin embargo, los productos se obtuvieron con diferentes rendimientos, la primera hidrazona con 86% y la segunda con 71%, esto debido a que la derivada de la fehilhidrazina contiene un enlace N-H que la hace muy lábil, sensible al calor y al aire.

Estos productos tipo hidrazona se han evaluado con líneas celulares para conocer su actividad amebicida y los resultados han sido buenos en la mayoría de las estructuras, sin embargo, para el compuesto **1** no se hicieron evaluaciones amebicidas y el compuesto **2** tiene una $IC_{50} = 120\mu M$, valor demasiado superior al control que es el metronidazol ($IC_{50} = 6.3\mu M$), que es el fármaco de primera elección. Lo que sugiere que para que un compuesto se asemeje en inhibición frente a *E. histolytica*, debe poseer ciertos grupos funcionales que posee el metronidazol, como es el grupo imínico (C=N) y el grupo $-NO_2$ dentro de la molécula. Efectivamente, dentro del grupo de investigación, donde se realizó esta tesis, se sintetizaron hidrazonas con estas características estructurales que arrojaron buenos resultados de porcentaje de inhibición, similares al metronidazol y otros mejores que éste.

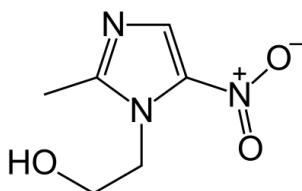


Figura 29. Estructura del metronidazol, antibiótico y antiparasitario del grupo de los nitroimidazoles.

También se han evaluado con líneas celulares para conocer su actividad citotóxica y anticancerosa y algunas hidrazonas que se han probado, han arrojado buenos resultados. Sin embargo, estos últimos estudios todavía no se finalizan, y no se puede adelantar nada porque están todavía en proceso.

VII. CONCLUSIONES

1. Al realizar la síntesis de las hidrazonas, se determinaron las condiciones óptimas de reacción con las cuales se obtuvieron mejores rendimientos. Además se implementaron técnicas de purificación, logrando así la síntesis de productos con alta pureza. Este último paso que corresponde a la purificación, fue muy importante para que se pudiera evaluar su actividad biológica.
2. Se logró la caracterización por métodos espectroscópicos: UV IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , espectroscopia de masas.
3. Los datos obtenidos de las pruebas biológicas de las hidrazonas contra amibas HM1: IMSS de *Entamoeba histolytica* por el método de microdilución no fueron satisfactorios para estas hidrazonas particulares, lo que se puede deber a la presencia del furano y ausencia de grupos nitro.

VIII. PERSPECTIVAS

El estudio de la estructura de los compuestos con la actividad biológica permitirá el diseño de hidrazonas con estructuras nuevas y que cumplan con los requisitos de contener el grupo imínico y la presencia del enlace N-N, además de sustituyentes como el $-\text{NO}_2$, $-\text{Cl}$ y $\text{C}=\text{O}$, y la presencia de azufre como heteroátomo, que se ha observado de estudios anteriores, que presentan importante actividad amebicida.

Los estudios realizados tienen una trascendencia muy grande que abre la puerta a nuevas posibilidades de delineación de estructuras, garantizando una mejor actividad biológica, con menores efectos adversos para el humano, gracias a la presencia de las características estructurales antes mencionadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. F. Carey; "Química Orgánica"; Cap. I, 6ª. edición, Editorial, Mc Graw Hill.
2. Carey F. A.; Química Orgánica, 6ta edición. McGraw-Hill, 2006, 2.
3. Wade, J. R. L.G.; Química Orgánica, 2da edición, Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A., 1993, 479-480.
4. Parashar, B.; Punjabi, P. B.; Gupta, G. D.; Sharma, V. K.; International Journal of Chem. Tech. Research, 2009, 1, 1022.
5. Angell S. E.; Rogers C. W.; Zhang Y.; Wolf M.O.; Jones Jr. W.E., Coord. Chem. Rev., 2006, 250.
6. N. S, Kobotayeva. Proceedings - Korus 2001, the Korea-Russia International Symposium on Science & Technology, 5th, Tomsk, Russian Federation, June 26-July 3, 2001 (2001),2,146-149.
7. J. D. Ranford, J. J. Vitta, Y. M. Wang. Inorg. Chem. 37,1998, 1226-1231.
8. G. K. Barlow. Organometallics, 2000,19,1470.
9. Parmeter S. M., Org Reactions, 1965, 10.
10. Ibañez G. A.; Escandar G. M.; Olivieri A. C., J. Mol. Struct. 2002, 605, 17.
11. Buss J. L.; Greene B. T.; Turner J.; Torti F.M; Torti S.V. Curr. Tpo. Med. Chem, 2004, 4, 1623.
12. Johnson D. K.; Murphy T. B.; Rose N. J.; Goodwin W. H.; Pickart L., Inorg. Chim., 1982, 67, 159.
13. Padhye, S.; Patole, J.; Sandbhor, U.; Deobagkar, D. N.; Anson, C. E.; Powell, A Euro J. Med. Chem., 2010, 1898, 905.
14. Min D. H.; Tang W. J., Mrksich; Nat. Biotechnol., 2004, 22, 717.
15. Ulusoy N.; Ergenc N.; Ekinci A.C.; Özer H., Monatshete für Chemie, 1996, 127, 1197.
16. Todeschini A. R.; de Miranda A. L. P.; da Silva K. C. M.; Parrini S. C.; Barreiro E. J., Eur. J. Med.Chem., 1998, 33, 189.
17. Rodgers G. E., Química Inorgánica, Mc Graw Hill, Madrid 1995.
18. Ribas-Gispert J., Química de Coordinación, Ediciones Omega, Barcelona 2000.

19. Bülow, Hailer E., Chem Ber., 1953, 28.
20. López C.; Granell J., J. Organomet. Chem., 1998, 555, 211.
21. March J., Advanced Organic Chemistry, 4ta edición. John Wiley & Sons, New York, 1992, 904.
22. Loncle, C.; Brunel, J.M.; Vidal, N.; Dherbomez, M.; Letourneux, Y.; *ELSEVIER. Eur. J. Med. Chem.*; **2004**, 39.
23. Angell S. E.; Rogers C. W.; Zhang Y.; Wolf M. O.; Jones Jr W. E., *Coord. Chem. Rev.*, 2006, 250.
24. March J., Advanced Organic Chemistry, 4ta edición. John Wiley & Sons, New York, 1992, 904.
25. Angell S. E.; Rogers C.W.; Zhang Y.; Wolf M.O.; Jones Jr W. E., *Coord. Chem. Rev.*, 2006, 250.
26. Gregory P.; *Comprehensive Coordination Chemistry II*, Vol. 6, Pergamon Press, Nueva York 2004.
27. Melnyk P.; Leroux V.; Sergheraert C.; Grellier P., *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, 16, 31.
28. Patole J.; Sandbhor U.; Padhye S.; Deobagkar D. N.; Anson C. E.; Powel A., *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 13, 51.
29. Min D. H.; Tang W. J., *Mrksich; Nat. Biotechnol.*, 2004, 22, 717.
30. Hanna M. L.; Tarasow T. M., *Perkins J. Bioorg. Chem*, 2007, 35, 50.
31. World Health Organization (2007 March) WHO Model List of Essential Medicines, 15th edition. Available: <http://www.who.int/medicines/publications/EssMedList15.pdf>. Accessed 26 June 2007.