



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

TESIS DE LICENCIATURA

**“INFLUENCIA QUE TIENE EL GRUPO NITRO EN LAS
ESTRUCTURAS DE HIDRAZONAS SOBRE LAS
PROPIEDADES FÍSICAS Y ESPECTROSCÓPICAS”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LIC. EN QUÍMICA

PRESENTA:

OSCAR FERNÁNDEZ LÓPEZ

DIRECTORES DE TESIS:

Dra. BLANCA MARTHA CABRERA VIVAS

Dr. JUAN CARLOS RAMÍREZ GARCÍA

PUEBLA, PUEBLA 2016

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por permitirme concluir una etapa más en mi vida, por las amistades que me han apoyado en el transcurso de mi vida

Le doy las gracias a mi madre María Félix a quien amo tanto, por haber estado siempre conmigo apoyándome en el transcurso de mi vida y por brindarme las herramientas para poder llegar al día de hoy.

Agradezco también a mi hermana Brenda a quien amo, por estar siempre conmigo apoyándome.

Gracias a mi abuelo Cecilio por haberme educado y enseñarme a trabajar y por el soy la persona que hoy conocen.

Gracias a la Dra. Blanca Martha Cabrera Vivas y al Dr. Juan Carlos Ramírez García por haberme brindado la oportunidad de desarrollar mi tesis profesional, por su dirección, por la asesoría y por el apoyo brindado en el trabajo de laboratorio.

Gracias Dra. Ruth Ma. Meléndrez Luévano por creer en mí, por haberme brindado la oportunidad de desarrollar mi tesis profesional y por todo el apoyo, las facilidades que me otorgó. Por darme la oportunidad de crecer profesionalmente aprendiendo cosas nuevas.

Índice General

| | |
|---|----|
| Abreviaturas | 4 |
| Resumen | 5 |
| I. Introducción | 6 |
| I.1 . Hidrazonas | 8 |
| I.1.2. Reacción general | 8 |
| 1.2 Mecanismo | 9 |
| | |
| II. Antecedentes | 11 |
| II 1. Polaridad | 11 |
| II 2. Factores electrónicos y estéricos | 14 |
| II 3. Aplicaciones de las Hidrazonas | 17 |
| II 4 Química Verde | 24 |
| | |
| III. Objetivos | 28 |
| | |
| IV. Parte experimental | 29 |
| IV 1. Síntesis de las Hidrazonas | 30 |
| IV 2. Metodología general | 30 |
| | |
| V. Resultados | 32 |
| | |
| VI. Conclusiones | 43 |
| | |
| VII. Perspectiva | 44 |
| | |
| Bibliografía | 45 |

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

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

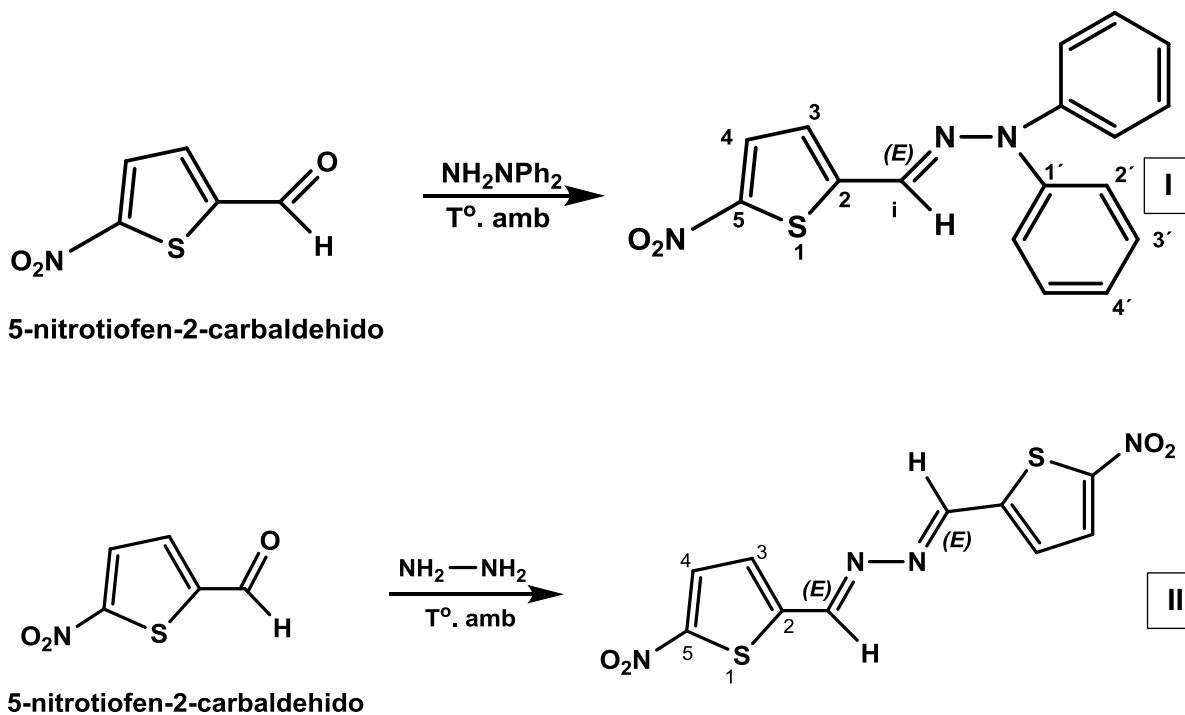
t. a.: Temperatura ambiente

UV: Ultravioleta

v: Vibración de enlace

RESUMEN

El presente trabajo se enfoca en la síntesis de hidrazonas con estructuras nuevas, se utilizó como materia prima el aldehído derivado del 5-nitrotiofen-2-carbaldehído con [a] *N,N*-difenílhidracina A35 y la [b] hidracina D35.



Esquema 1. Reacción general para la obtención de hidracinas derivadas del 5-nitrotiofen-2-carbaldehído.

La caracterización de las hidrazonas se realizó por técnicas espectroscópicas usuales como IR, RMN de ^1H y ^{13}C , espectrometría de Masas y análisis por difracción de rayos-X.

I.- INTRODUCCIÓN

La química es el estudio de las propiedades y transformaciones de la materia. La Química Orgánica, que es una área de la química, se ocupa de los compuestos que contienen el elemento carbono¹. La definición moderna de Química Orgánica es la química de los compuestos del carbono. Al contrario que los otros elementos, el carbono forma enlaces fuertes con otros átomos de carbono y con una gran variedad de otros elementos de la tabla periódica. Las cadenas y anillos de átomos de carbono son tan diversas que se puede formar una variedad interminable de moléculas.² Estos compuestos de carbono son la base para la vida en nuestro planeta.

Desde las sustancias químicas de que están constituidos los tejidos de nuestro cuerpo, así como los alimentos que los mantienen, contienen carbono y son, por tanto, de naturaleza orgánica. Se puede decir lo mismo de las vitaminas, hormonas y otros factores dietéticos que requiere el cuerpo humano, y de la mayoría de los medicamentos que se emplean hoy en día.

Los químicos han aprendido a sintetizar para simular muchas de esas 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. Se están desarrollando nuevas drogas sintéticas para combatir las enfermedades, y se moldean nuevos polímeros para reemplazar los órganos deficientes.

El material que se usa para la ropa, los colorantes que se usan para hacerlas estéticamente agradables, gran parte de los insecticidas y los productos del petróleo que se utilizan en los automóviles son todos de naturaleza orgánica.

Incluso los productos y procesos relacionados con las actividades de transportes, comunicaciones y diversiones emplean en buena porción sustancias orgánicas. Realmente, es imposible imaginar algún aspecto de la vida diaria que no esté influido, de una u otra manera, por la Química Orgánica.³

Las hidrazonas son compuestos de suma importancia por ser principios activos para la lucha contra el cáncer, presentar actividad antimicrobiana, antimicobacterial, agentes analgésico-antiinflamatorio, antituberculosa, antidepresiva, por resaltar algunas de sus aplicaciones clínicas y biológicas, esto crea un interés en los investigadores que han sintetizado diversos derivados de la hidrazina y han hecho una selección por sus diferentes actividades farmacológicas.⁴

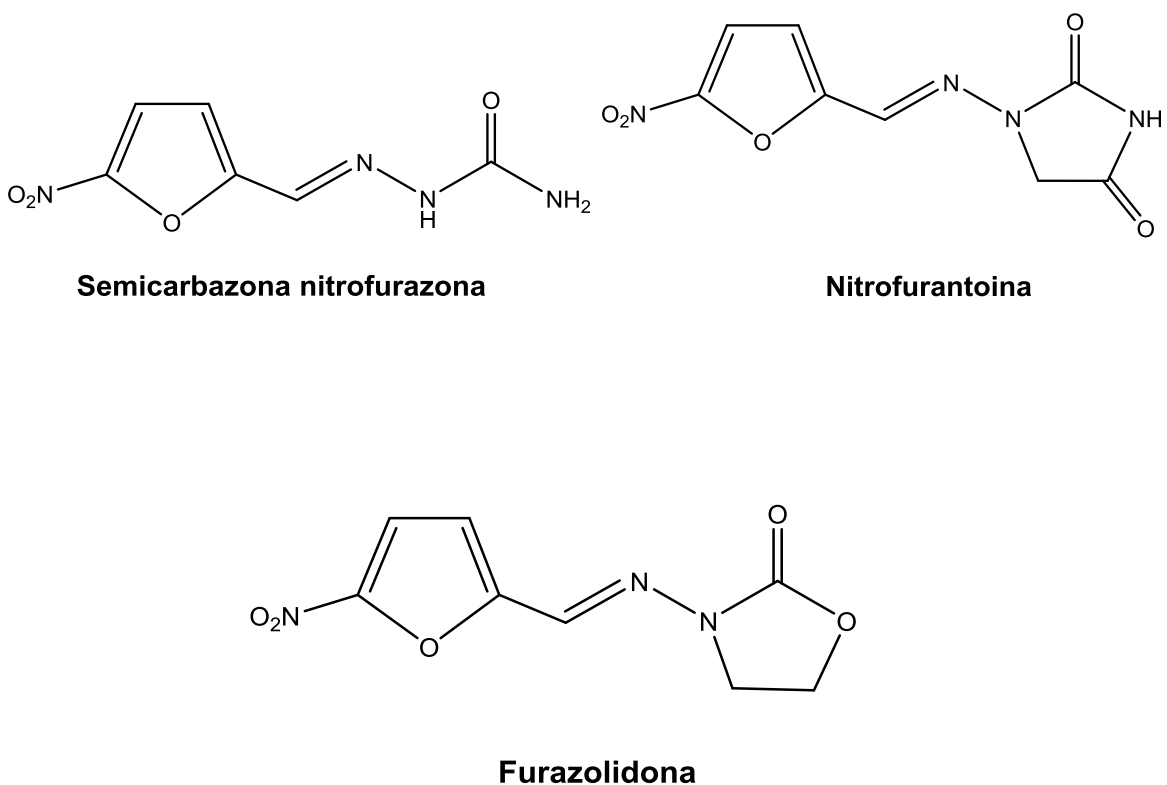


Figura 1. Agentes antibacterianos derivados de hidrazona.

Desde hace tiempo se reconoce que algunos agentes quelantes pueden poseer propiedades citotóxicas³ y la quelación de iones metálicos endógenos pueden ser la base del modo de acción de los agentes antineoplásicos.⁵

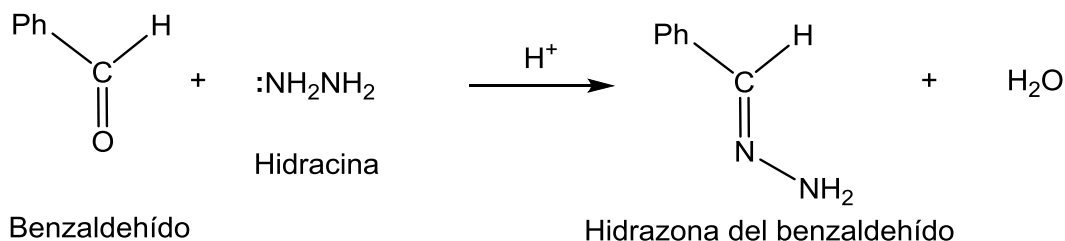
Actualmente, incomparables grupos de trabajo se han interesado en la síntesis de nuevos compuestos con las actividades antes mencionadas, que sean más eficientes y que tengan menos contraindicaciones en los pacientes.

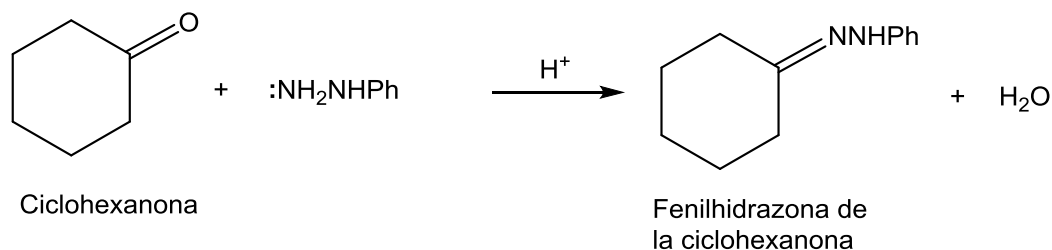
Las hidrazonas son una clase importante de compuestos para el desarrollo de nuevos fármacos. Su importancia ha llevado a investigar sobre su síntesis, debido a que tienen una acción farmacológica importante como ligantes aislados pero, intensificada cuando se presentan como complejos.⁶

I.I.- HIDRAZONAS

Las hidrazonas son derivados nitrogenados de grupos carbonílicos importantes para la caracterización de estos últimos. Las hidrazonas, contienen un doble enlace carbono nitrógeno C=N, que resulta de la eliminación de una molécula de agua en la condensación de aldehídos o cetonas con hidracina o derivados de ella.² En el esquema 2 se muestra la reacción de obtención de hidrazonas.

I.1.- Reacción General





Esquema 2. Ejemplos, de hidrazonas de aldehídos y cetonas.

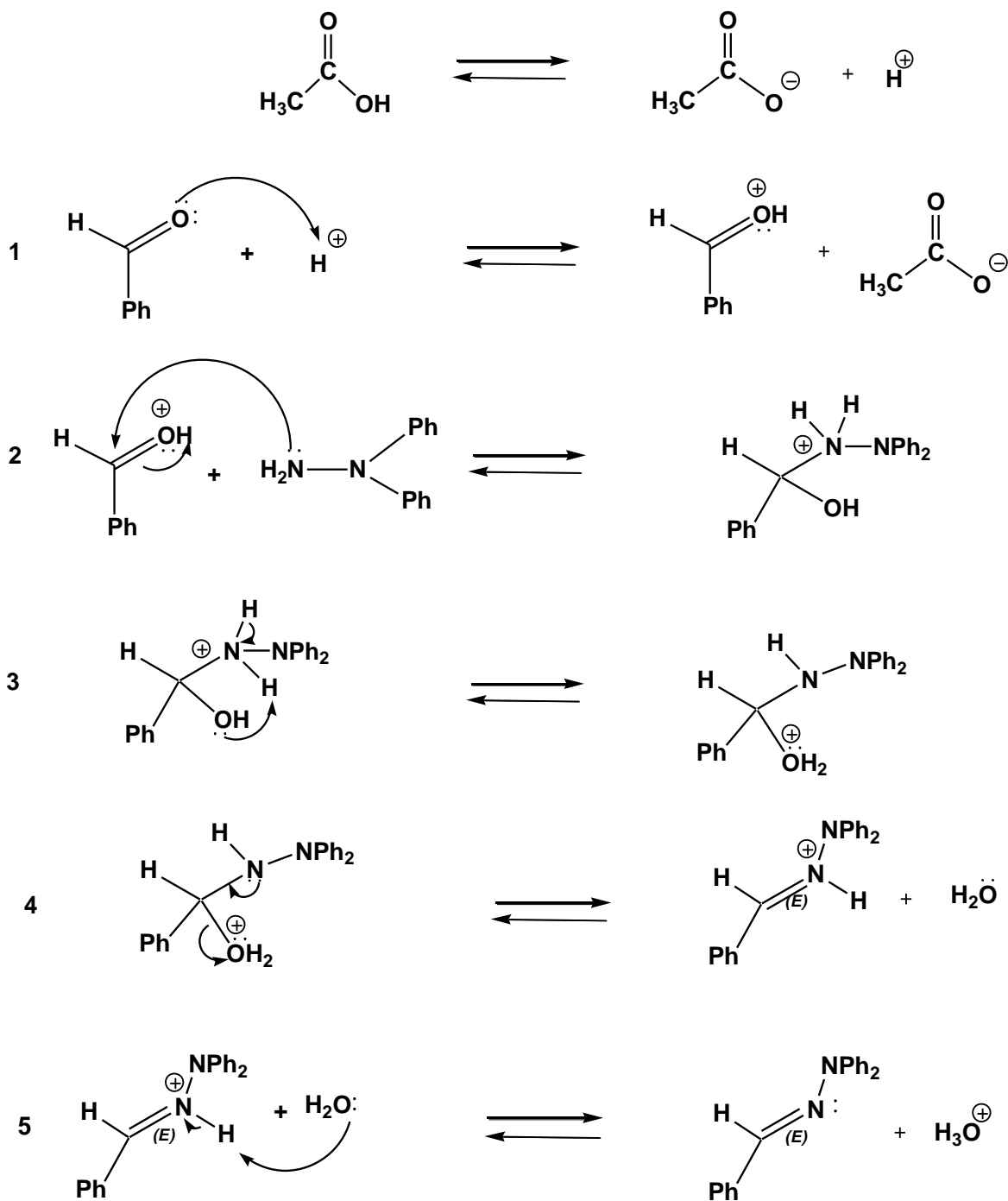
Las hidrazonas suelen ser sólidas coloreadas, de modo que la reacción con hidracina sirve para convertir un compuesto carbonílico líquido en la mayoría incoloros en un derivado sólido, cuya caracterización es más fácil, por ejemplo por su punto de fusión.²

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.

I.2.- Mecanismo

La hidracina, reacciona con una cetona o aldehído para formar una hidrazona por un mecanismo idéntico al de la formación de iminas como se ilustra en el esquema 3.

Mecanismo de la reacción de obtención de hidrazonas



Esquema 3. Mecanismo para la formación de fenilhidrazonas en medio ácido.

II.- ANTECEDENTES

Las hidrazonas son compuestos que se obtienen por reacción de aldehídos o cetonas con ciertos compuestos relacionados con el amoníaco o derivados como la hidracina ($\text{H}_2\text{N-NH}_2$). Las constantes de equilibrio para estas reacciones generalmente son más favorables que para las reacciones con aminas sencillas. Los derivados de la hidrazina reaccionan para formar hidrazonas, generalmente en un medio de acidez precisa.⁷ La estructura general para representar a las hidrazonas es la siguiente:



Figura 2. Estructura general de hidrazonas derivadas de a) dialquilhidrazina y b) hidracina.

II.1.- Polaridad

El átomo de carbono y el átomo de oxígeno que forman el grupo carbonilo se encuentran unidos mediante dos enlaces: uno s y otro p. El átomo de carbono del grupo carbonilo presenta hibridación sp^2 y está enlazado al átomo de oxígeno y a otros dos átomos mediante tres enlaces s coplanares, separados entre sí 120° . El segundo enlace entre el carbono y el oxígeno, el enlace p, se forma por solapamiento del orbital p no hibridizado del carbono con un orbital p del átomo de oxígeno. El doble enlace entre el carbono y el oxígeno es semejante en su estructura orbitalica al doble enlace de los alquenos, aunque el doble enlace del grupo carbonilo es un poco más corto y fuerte.⁸

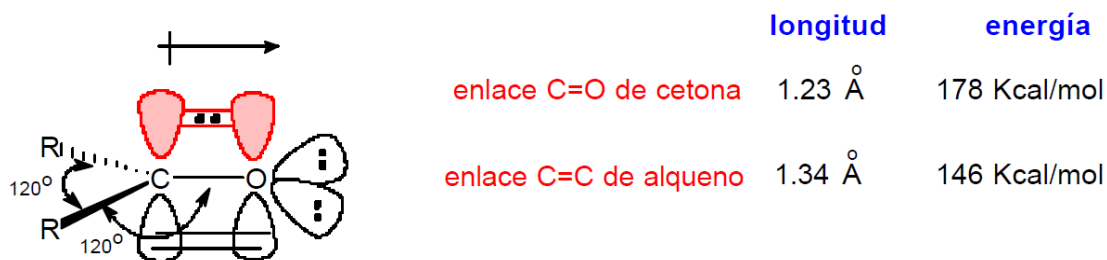


Figura 3. Estructura orbitalica del carbonilo.

La principal característica del grupo carbonilo se puede predecir examinando su estructura electrónica. Se puede ver que 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), en el caso de compuestos carbonílicos simples por lo tanto, el carbonilo es un grupo altamente polar.²

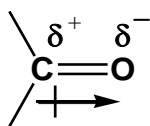


Figura 4. Representación de la polaridad de grupo carbonilo.

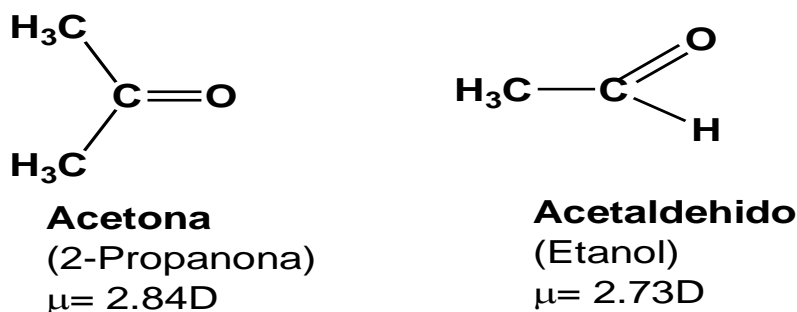


Figura 5. Ejemplos de alta polaridad de moléculas con grupo carbonilo de bajo peso molecular.

En términos de resonancia, se puede representar el grupo carbonilo bajo dos estructuras contribuyentes A y B.

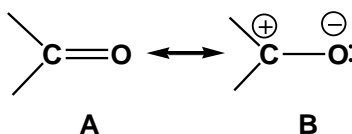


Figura 6. Representación del efecto de resonancia del grupo carbonilo.

La estructura resonante A constituye la representación mejor del carbonilo, ya que en ella todos los átomos poseen su octeto de electrones completo, sin embargo, la inclusión de la estructura B pone de relieve el carácter polar del doble enlace.

Los mecanismos de estas reacciones son similares a los mecanismos de la formación de iminas.

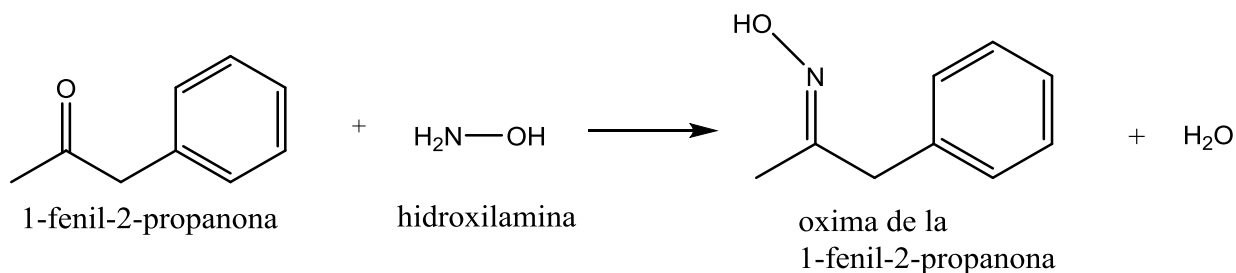


Figura 7. Reacción de formación de oximas.

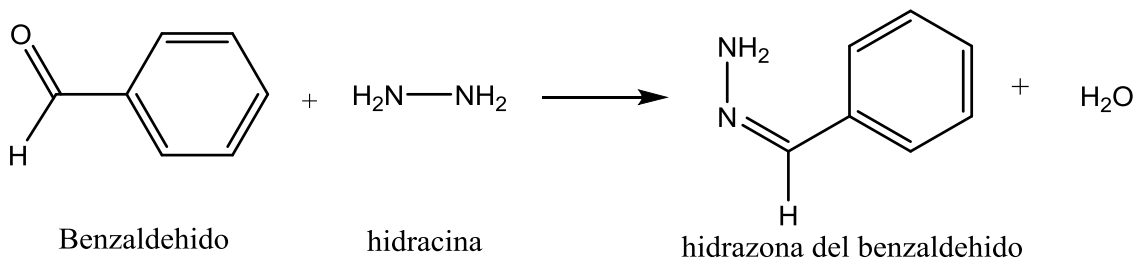


Figura 8. Reacción de formación de hidrazonas.

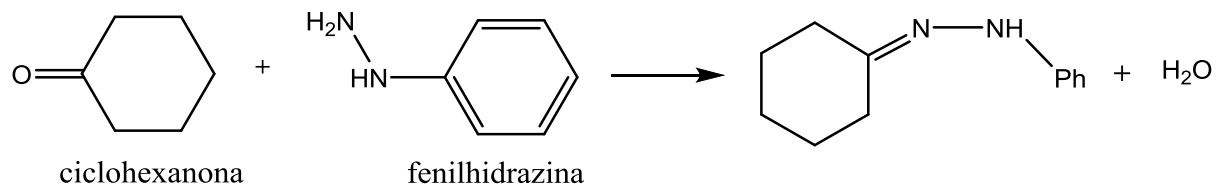


Figura 9. Reacción de formación de fenilhidrazonas.

II.2.- Factores electrónicos y estéricos

Los aldehídos son en general más reactivos que las cetonas frente a los nucleófilos. Este hecho experimental puede atribuirse a una combinación de factores electrónicos y estéricos. Se debe recordar que los grupos alquilo son débilmente electrodonadores, en comparación con el átomo de hidrógeno. El carbono del carbonilo de una cetona posee dos grupos dadores de electrones, mientras que el de un aldehído posee sólo uno. Por ello, tiene menor tendencia a atraer un nucleófilo. El grupo carbonilo de aldehído es más electrófilo.



Figura 10. Representación gráfica del efecto inductivo.

Los factores estéricos también juegan un papel en las reactividades relativas de los aldehídos y las cetonas. El carbono y los tres átomos unidos directamente a él se encuentran sobre un plano común, con ángulos de enlace cercanos a 120° (trigonal). La descripción de orbitales de un grupo carbonilo queda representada mediante una hibridación sp^2 del átomo de carbono, con el orbital p recubriéndose con un orbital p del átomo de oxígeno. Un nucleófilo (Nu) podrá aproximarse al carbonilo por cualquiera de los dos lados (**a** o **b**) del plano molecular, con la misma probabilidad.

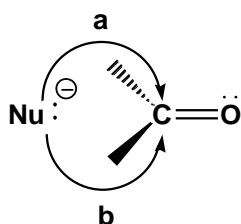


Figura 11. Representación gráfica de las dos posibilidades de ataque de un nucleófilo a un grupo carbonilo.

El ataque del reactivo nucleofílico al orbital p^* antienlazante del grupo carbonilo no se produce de forma perpendicular al plano en el que se encuentra situado el doble enlace $C=O$, sino que tiene lugar con un ángulo de 107° . Se puede explicar este ángulo de ataque como un compromiso entre el máximo solapamiento orbital del nucleófilo con el orbital π^* y la mínima repulsión del orbital del nucleófilo con la densidad electrónica del enlace p obliga al nucleófilo (Nu) a un ataque obtuso.⁶

La formación de un nuevo enlace cambia la configuración del átomo de carbono, que pasa de trigonal a tetraédrica. En consecuencia, los átomos unidos al mismo carbono pasan a estar más juntos entre sí.

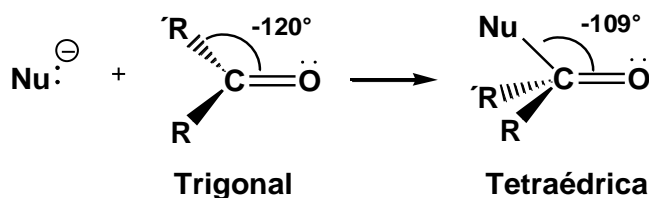


Figura 12. Comparación de los ángulos de enlace del grupo carbonilo y del producto de la reacción.

Una cetona posee dos grupos alquilo o arilo unidos al carbono carbonílico, mientras que un aldehído tiene un hidrógeno y un grupo orgánico, por lo tanto este último tiene menor impedimento estérico. Como consecuencia, la adición sobre una cetona produce una mayor compresión en el estado de transición que conduce al producto, y una menor velocidad de reacción.⁹

Las hidrazonas suelen ser compuestos sólidos con puntos de fusión característicos. Si un compuesto desconocido forma uno de estos derivados, se puede comparar el punto de fusión con el que aparece en las tablas publicadas de las propiedades físicas de las sustancias conocidas.² Si las propiedades físicas coinciden con las de un compuesto conocido y el punto de fusión con el de su hidrazona se puede tener un cierto grado de certeza sobre la identidad del compuesto.

Cabe mencionar que con las cetonas la reacción debe de tener además de agitación, un factor importante, que sería el calentamiento, esto debido a que las cetonas son poco reactivas y es por eso que requiere de ciertas condiciones un poco más agresivas que para los aldehídos, para que se desarrolle adecuadamente la reacción.

Las fenilhidrazonas contienen el grupo $R_2C=NNHC_6H_5$. Estas reacciones necesitan de un pH= 4 para su formación. El mecanismo general de formación de la hidrazona se muestra a continuación:

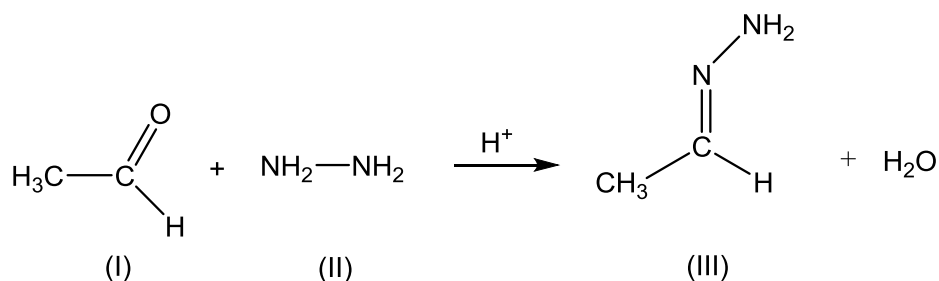


Figura 13. Reacción general de obtención de hidrazinas alifáticas.

Entre la variedad de sus aplicaciones, está el ser principios activos para contrarrestar el cáncer y tumores, esto se debe a que inhiben la proliferación celular estimulada por factores de crecimiento, también se emplean en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva y como sustancia antiparasitaria al inhibir la proteasa de cisteína de parásitos causantes de Leishmaniosis.

II.3.- Aplicaciones de las hidrazonas

Anticancerígeno

Los complejos de metales no fisiológicos como platino (Pt), paladio (Pd) y rodio (Rh) y los complejos de iones metálicos esenciales como hierro (Fe), cobre (Cu) y zinc (Zn) pueden presentar citotoxicidad potente, un ejemplo es el uso del cisplatino (cis-[(NH₃)₂PtCl₂]) en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer humano.

Las hidrazonas de piridoxal y salicilaldehído, son una serie de agentes quelantes tridentados, potentes inhibidores de la síntesis de ADN y el crecimiento celular en cultivos de líneas celulares humanas y de roedores.¹⁰

El complejo de Cu de salicilaldehído benzoilhidrazona (Cu-SBH), es un complejo de los más potentes y presenta una significativa actividad inhibitoria mayor que el ligante SBH. Tanto el SBH como su complejo de Cu, son relativamente no tóxicos para los ratones y muestran un cierto grado de selectividad en sus efectos en diferentes tipos de células. Es posible que las hidrazonas de este tipo y/o sus complejos metálicos puedan ser útiles como agentes terapéuticos.¹¹

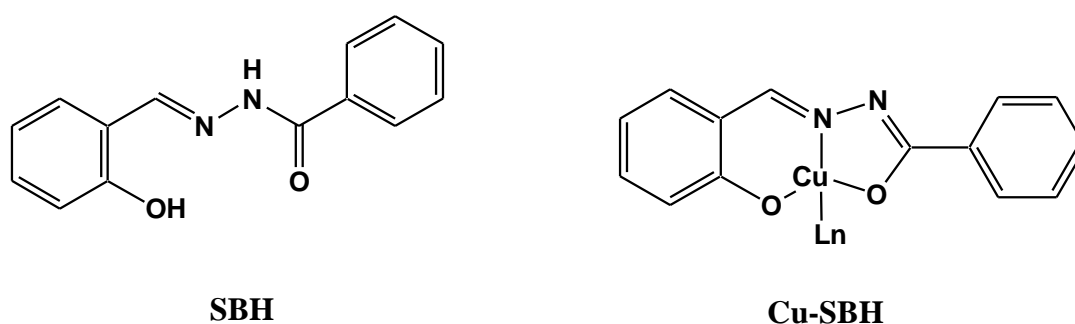
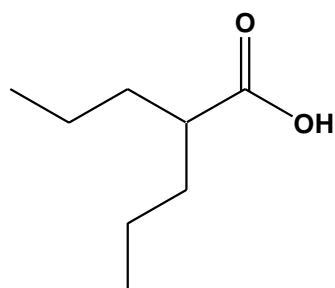


Figura 14. Hidrazona derivada de salicilaldehído y su respectivo complejo con Cu.

Anticonvulsivante

La epilepsia es el trastorno neurológico más frecuente, y se caracteriza por el exceso de descarga temporal neuronal en el cerebro. Las hidrazonas derivadas de bencensulfonilhidrazida son muy conocidas por su actividad anticonvulsiva la cual se puede comparar a la del ácido valproico.



Ácido Valproico

Figura 15. Ácido valproico, fármaco utilizado como anticonvulsivante.

Debido a las referencias antes mencionadas, Fethi Sahin¹² y colaboradores sintetizaron quince nuevas acetohidrazonas. Comprobaron su actividad anticonvulsiva en una prueba donde se empleó pentilentetrazol (PTZ).

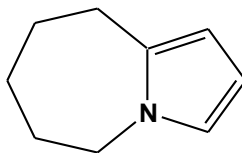


Figura 16. Pentilentetrazol (PTZ) fármaco utilizado en modelos animales para inducir crisis convulsivas.

En este trabajo se observó que dos de las hidrazonas sintetizadas resultaron ser prometedoras debido a que ambas causaron una disminución en la intensidad de la convulsión y retrasaron significativamente dichas convulsiones en los ratones empleados para el estudio, a continuación se muestra la estructura de ellas.

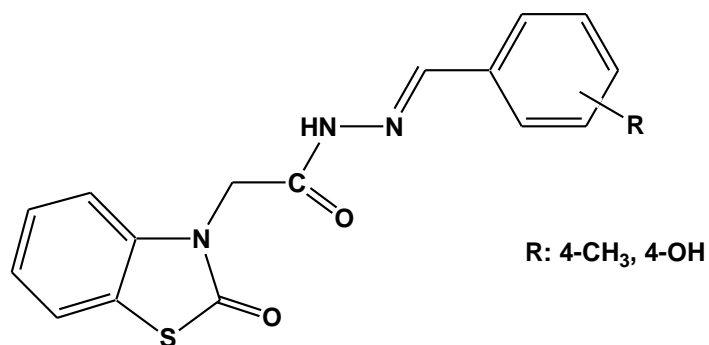


Figura 17. Ejemplo de dos acetohidrazonas que presentaron mayor actividad anticonvulsiva en una prueba con PTZ.

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.

Las actividades antimicrobianas in vitro del compuesto 6 (Figura: 18) a concentraciones en el rango entre 1-600 $\mu\text{g/mL}$. fueron revisadas sistemáticamente, usando el método de microdilución con 4 especies de bacterias Gram-negativas y 4 Gram-positivas tomadas como referencia y una especie fúngica. Pieczonka et al sintetizaron varios compuestos de este tipo y solamente así mostró una fuerte actividad antibacterial con las bacterias Gram-negativas y 4 Gram-positivas.¹³

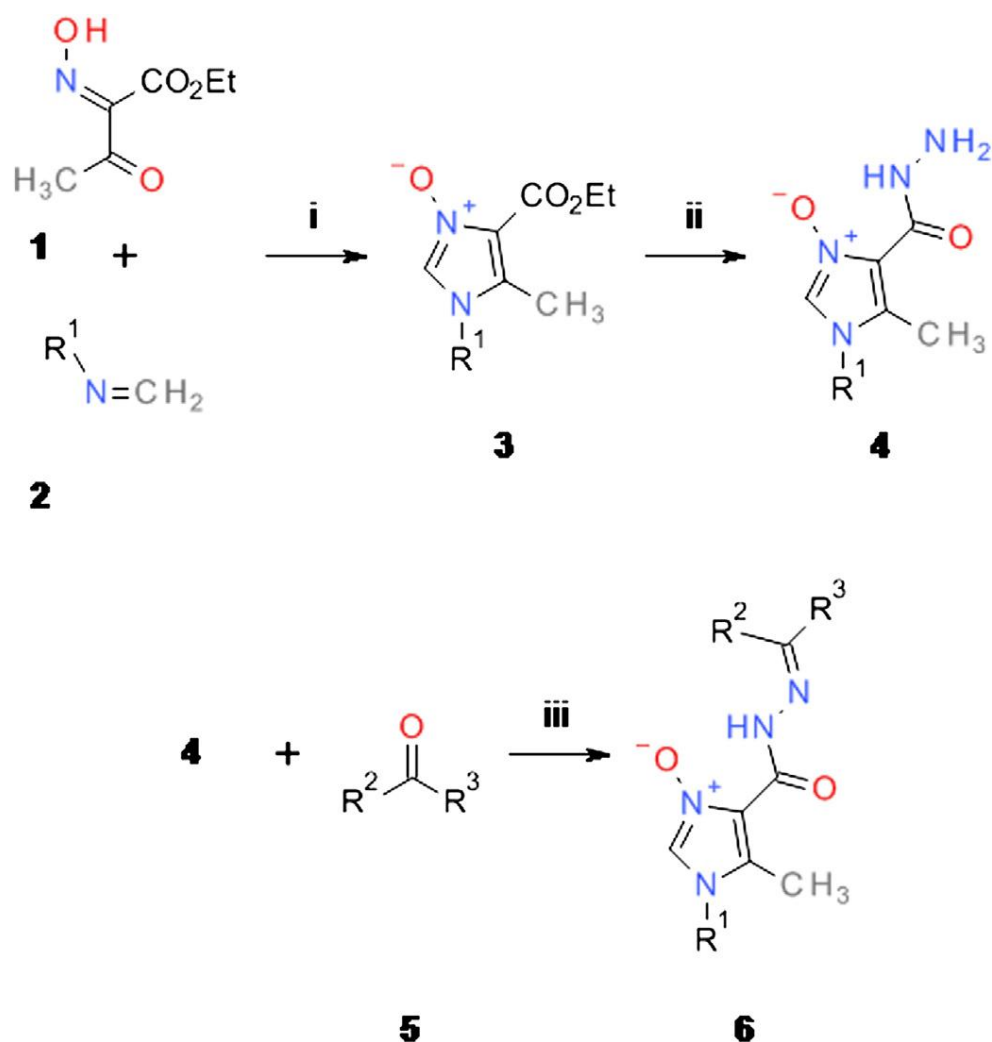


Figura 18. Síntesis del compuesto 6.

Nifurtimox es un 5-nitrofurano, comercialmente distribuido como Lampit[®] por Bayer y se emplea en el tratamiento de las tripanosomiasis incluyendo enfermedad de Chagas. Chagas es un problema serio de salud que afecta aproximadamente a 20 millones de gente en Centro y Sudamérica. El protozoo Trypanosoma cruzi es el agente causante de esta enfermedad. La terapia está basada en nifurtimox y beznidazol, drogas capaces de eliminar la parasitemia y reducir los títulos serológicos en la fase más aguda de la infección para todas las cepas T. cruzi, especialmente la fase crónica de la infección.

Sin embargo, estas drogas pueden causar efectos colaterales adversos debido a su alta toxicidad.¹⁴

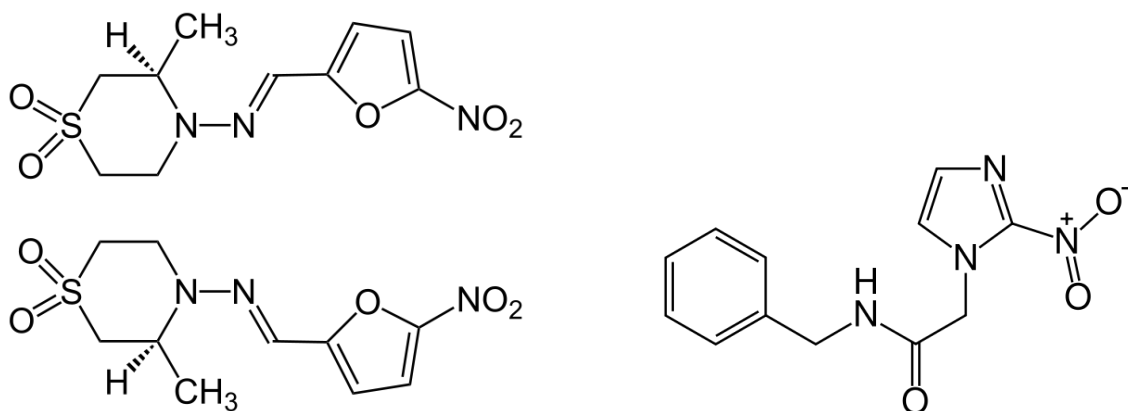


Figura 19.

(RS)-N-(3-metil-1,1-dioxo-1,4-tiazinan-4-il)-

1-(5-nitro-2-furil)metanimina

N-bencil-2-(2-nitroimidazol-1-il)acetamida

Nifurtimox: Actúa por la formación de radicales libres y/o metabolitos electrofílicos. El grupo nitro se reduce a un grupo amino por la acción de una aminoreductasa.¹⁵

Benznidazol: Derivado nitroimidazólico tripanocida que se absorbe rápidamente por el tracto digestivo. El benznidazol se metaboliza parcialmente en el organismo y todos los metabolitos se eliminan rápidamente por la orina y las heces.

Anti-inflamatorio

CBS-1108, (2-acetiltiofeno-2-tiazolilhidrazona), inhibe la actividad 5-lipooxigenasa en leucocitos polimorfonuclear (PMNS), 12-lipooxigenasa y ciclooxigenasa en plaquetas. Inhibición de dos caminos de la cascada de ácido araquidónico podría conducir a una actividad antiinflamatoria benéfica. De hecho, los inhibidores de ambos, ciclooxigenasa y lipooxigenasa tal como NGDA y CBS-1108 inhiben la migración de leucocitos en un modelo animal de respuesta antiinflamatoria aguda.¹⁶

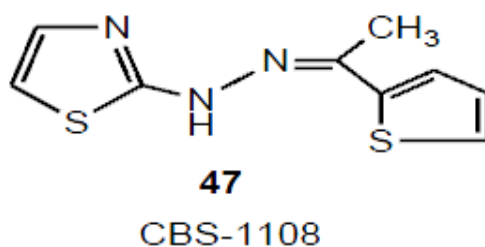


Figura 20. Estructura de 2-acetiltiofeno-2-tiazolilhidrazona.

Mucho interés ha sido concentrado en derivados de aminoadamantano, el cual ha mostrado poseer amplio espectro en actividades biológicas.¹⁷ Más aún los efectos antivirales y antimicrobianos han sido mostrados estar asociados con muchas pirimidinas y derivados de s-triazina.¹⁸ Estas observaciones pronto dieron pie a la síntesis de derivados nuevos de 2-aminoadamantano en el cual el núcleo de pirimidina o s-triazina es incorporado.¹⁹

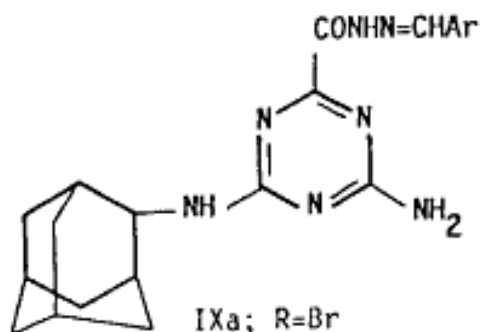


Figura 21. Arilmetileno 2-(2-adamantilamino)-4-amino-s-triazine-6-carbohidrazidas.

II.4.- Química verde

Las reacciones de obtención de las hidrazonas se consideran amigables con el medio ambiente debido a que.

1.- La materia prima y reactivos se agregaron en condiciones de equivalentes uno a uno.

2.- Se utilizó como disolvente el etanol el cual es considerado como disolvente verde.

3.- Las reacciones se llevaron a cabo a T° ambiente por lo cual no hay un gasto de energía para calentar o enfriar la reacción.

4.- La purificación se realizó de manera fácil porque el producto cristaliza fácilmente.

Debido a lo anterior se considera que la reacción de obtención de hidrazonas es amigable con el medio ambiente.

La Química Verde,²⁰ que es la química para prevenir la contaminación a través del diseño de productos y procesos químicos ambientalmente benignos, se ha utilizado sustancialmente desde su aparición a principios de los años 90 en Estados Unidos, tras la promulgación de la Ley de Prevención de la Contaminación.

Las tecnologías de la Química Verde pueden clasificarse en alguno de los siguientes enfoques:

- Hacer “verde” las condiciones de reacción en la síntesis tradicional, por ejemplo, sustituir un disolvente orgánico por agua, o no usar disolventes, o emplear métodos que requieran menores tiempos de reacción, con el consiguiente ahorro de tiempo y energía.
- Hacer “verde” una síntesis que emplea una sustancia tradicional cambiándola, por ejemplo por biomasa en lugar de materias procedentes de reservas petroquímicas.
- Usar procesos catalíticos en lugar de reactivos estequiométricos, que además puedan reciclarse.
- Sintetizar nuevas sustancias con las mismas propiedades que la sustancia a la que sustituye, pero menos tóxicas. Por ejemplo, el uso de plaguicidas que sean tóxicos sólo sobre los organismos sobre los que se aplica y que al biodegradarse produzca sustancias beneficiosas sobre el medio ambiente.

Los avances en la Química Verde se dirigen a contaminantes notorios y se asocian con problemas globales como cambios climáticos, producción energética, disponibilidad y seguridad del suplemento de agua, producción de alimentos, y la presencia de sustancias tóxicas en el ambiente.

El diseño de productos y procesos benignos ambientalmente, pueden ser basados en los 12 principios de la Química Verde.²¹

1. Es preferible prevenir un riesgo que tratar de limpiarlo una vez que se ha formado.
2. Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorpore al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso.
3. Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
4. Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan su eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.
5. Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias auxiliares (disolventes, reactivos de separación, etc.) y en el caso de que se utilicen que sea lo más inocuo posible.
6. Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto ambiental y económico para posteriormente reducirlos. Se intentará llevar a

cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiental (en lo posible).

7. La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente variable.
8. Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección).
9. Se emplearán catalizadores (lo más selectivos posible) en vez de reactivos estequiométricos.
10. Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.
11. Las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente para permitir una monitorización y control en tiempo real de proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el potencial de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

Los programas y centros de investigación localizados en diferentes países están uniendo esfuerzos para cumplir con los 12 principios de la Química Verde.

OBJETIVOS

Objetivo General

Realizar la síntesis de hidrazonas derivadas del 5-nitrotiofen-2-carbaldehído con [a] *N,N*-difenilhidracina A35 y la [b] hidracina D35, empleando etanol como disolvente verde, durante este proceso establecer las condiciones de reacción que permitan la obtención de rendimientos óptimos así como productos con alto grado de pureza. Posteriormente, estudiar la actividad biológica de los productos para poder relacionar la estructura de los compuestos con la actividad de cada uno de ellos.

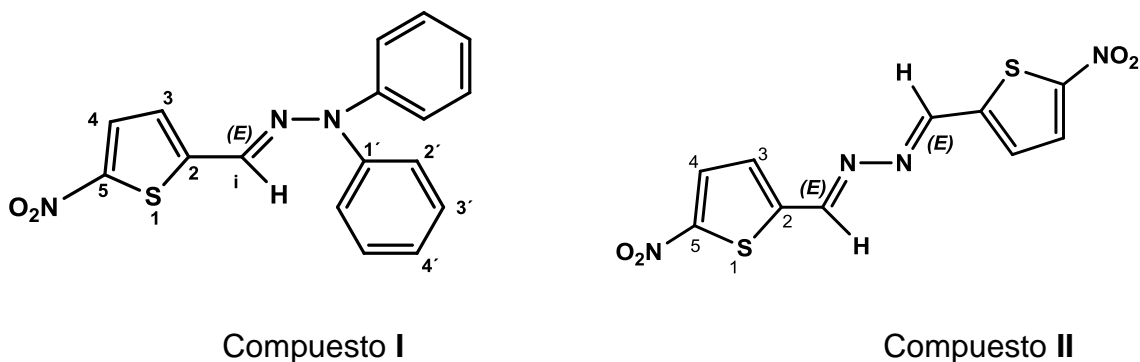


Figura. 22. Estructura de las hidrazonas sintetizadas A35 y D35.

Objetivos particulares

- 1.- Sintetizar hidrazonas a partir de 5-nitrotiofen-2-carbaldehído con diferentes hidracinas.
- 2.- Caracterizar los compuestos obtenidos utilizando UV, IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , y espectroscopia de masas.
- 3.- Relacionar los datos espectroscópicos del UV, IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , en ambas moléculas (I y II).

IV. PARTE EXPERIMENTAL

Se emplearon los siguientes compuestos grado reactivo marca Sigma-Aldrich: Hidrazina, *N,N*-Difenilhidrazina y 5-nitrotiofen-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.

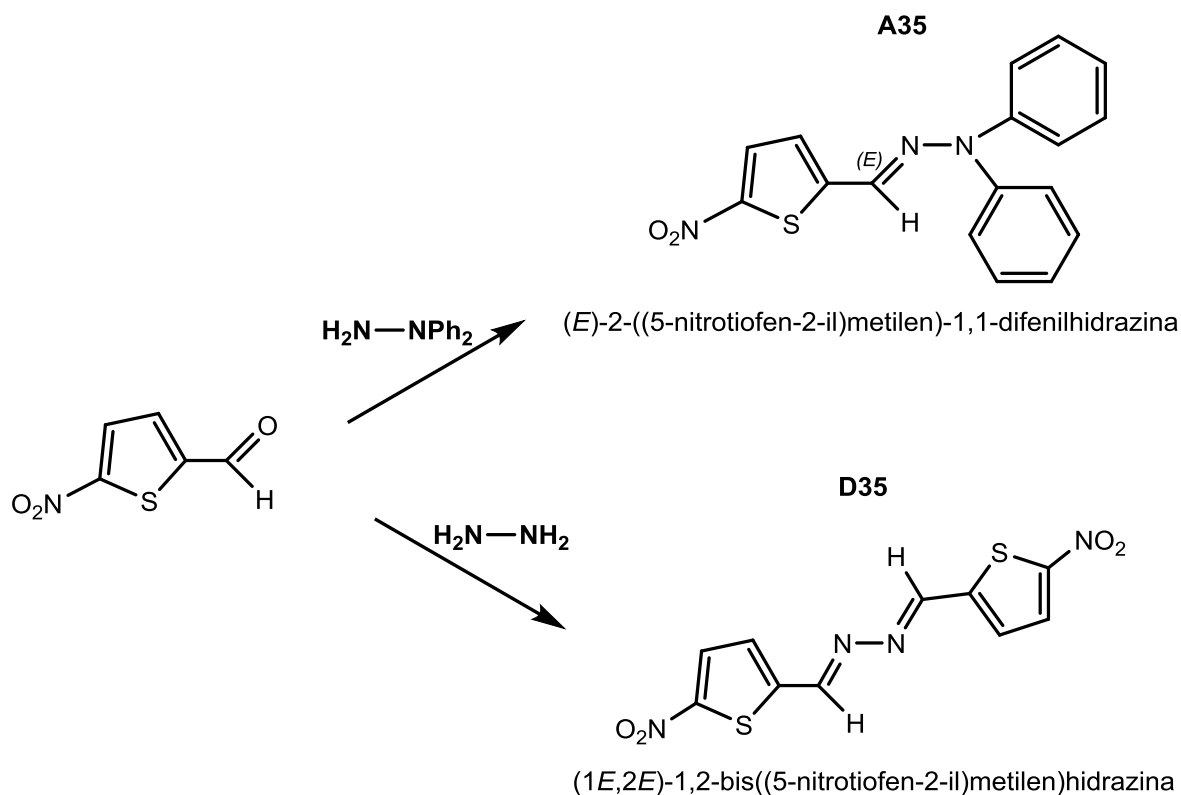
Los espectros de infrarrojo fueron realizados en un equipo Nicolet modelo Magna FT-IR 750 en soporte de KBr. Las frecuencias se expresan en cm^{-1} .

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 difractor Oxford Gemini Atlas.

IV.1.- Síntesis de las Hidrazonas

Diagrama de reacciones A35 y la D35



IV.2.- Metodología General

En un matraz redondo de 100 ml con 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

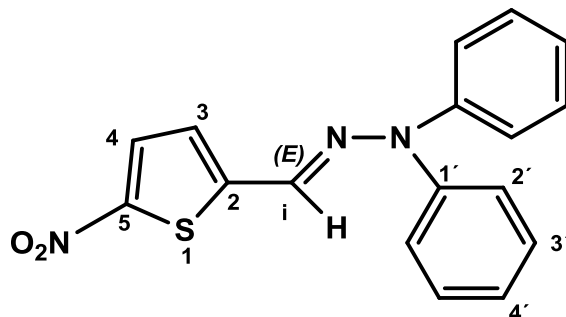
Xtra SIL G/UV₂₅₄ de 0.20 mm de espesor y como disolvente una mezcla de hexano acetato de etilo en una relación 9:1. La reacción se dio por terminada hasta la desaparición de uno de los reactivos. Obteniéndose de las dos reacciones de estudio, sólidos, que se filtraron, lavándolos con una pequeña cantidad de metanol frío.

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

La purificación de (*E*)-2-((5-nitrotiofen-2-il)metileno)-1,1-difenilhidrazina **I**, 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.

V. RESULTADOS

Compuesto I. (*E*)-2-((5-nitrotiofen-2-il)metileno)-1,1-difenilhidrazina



A partir de la reacción entre 5-nitrotiofen-2-carbaldehído y *N,N*-difenilhidrazina se obtuvo un sólido como producto con las siguientes características:

Compuesto I.

| | |
|--|--|
| Aspecto físico | Cristales rojos |
| Rendimiento | 77% |
| Punto de fusión | 133-135°C |
| Fórmula molecular | C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂ S |
| MS-EI: m/z | 323.37 M ⁺ |
| UV | 466.02 nm |
| FT. IR(film) (cm ⁻¹): | 3438 ν(O-H), 3050 (-C _{sp2} -H aromático), 1563 ν(C=N), 1488 (ν anular C-C o ν(NO ₂ conjugado), 1319 (amina 3 ^a aromática), 1221, 1028, ν(C=S), 750 ν(NO ₂), 691 (benceno monosustituido, flexión anular) |
| RMN ¹ H (400 MHz, (CD ₃) ₂ CO) δ (ppm) | 8.12(d,1H,C4), 7.92(dd,1H,C3), 7.57(t,4H,C3'), 7.37 (m, 4H,C2'), 7.28(d,2H,C4'), 7.00(d,1H, C=N) |
| RMN ¹³ C (100 MHz, CD ₃) ₂ CO) δ (ppm) | 178.54 (C5), 171.09 (C2), 163.55 (C3), 158.76 (C3'), 157.94 (C4), 156.78 (C1'), 154.34 (C4'), 153.92 (C2'), 150.94 (C=N) |

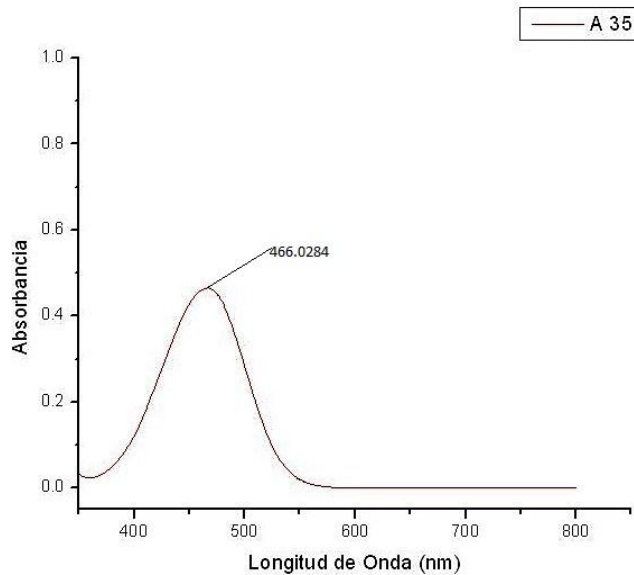


Figura 23. Espectro de UV del compuesto I: (*E*)-2-((5-nitrotiofen-2-il)metileno)-1,1-difenilhidrazina

En la región visible se aprecia el color de una solución y que corresponde a las longitudes de onda de luz que transmite, no de la que absorbe. El color que absorbe es el complementario del color que transmite.²²

| longitud de onda aproximada | color de luz que se absorbe | color de luz que se refleja o ve |
|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| 390 - 435 | Violeta | Amarillo verdoso |
| 435 - 490 | Azul | Amarillo |
| 490 - 580 | Verde | Rojo |
| 580 - 595 | Amarillo | Azul |
| 595 - 650 | Naranja | Azul verdoso |
| 650 - 780 | Rojo | Verde azulado |

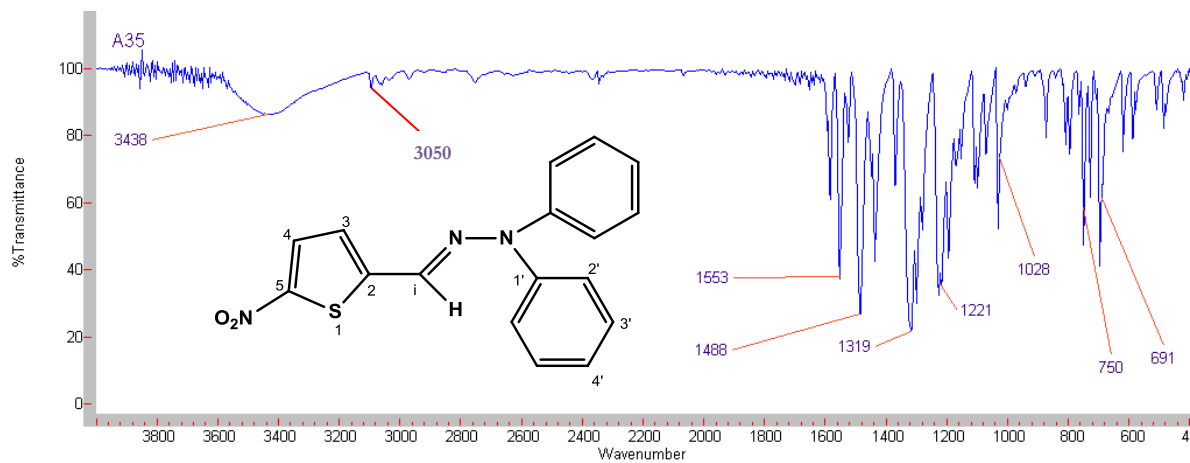


Figura 24. Espectro de IR del compuesto I: (*E*)-2-((5-nitrotiofen-2-il)metileno)-1,1-difenilhidrazina.

Espectroscopia de RMN de hidrógeno del compuesto I

En el espectro de RMN ^1H (Figura 25) del compuesto I muestra una señal doble centrada en 8.12 ppm que integra para un hidrógeno y corresponde al H-4 con una $J=4.28$ Hz. Centrada en 7.92 ppm aparece una señal doble de doble que integra para un hidrógeno que corresponden a los H-3 con una $J=4.28$ Hz. En 7.57 ppm aparece una señal triple que integra para cuatro hidrógenos que se asignaron a los H-3', en 7.37 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para dos hidrógenos y que corresponde al H-4', otra señal aparece en 7.28 ppm como un doblete que integra para cuatro hidrógenos y que corresponde al H-2'. Finalmente se presenta una señal doble centrada en 7.00 ppm que integra para 1 hidrógeno y que corresponde al H imínico.

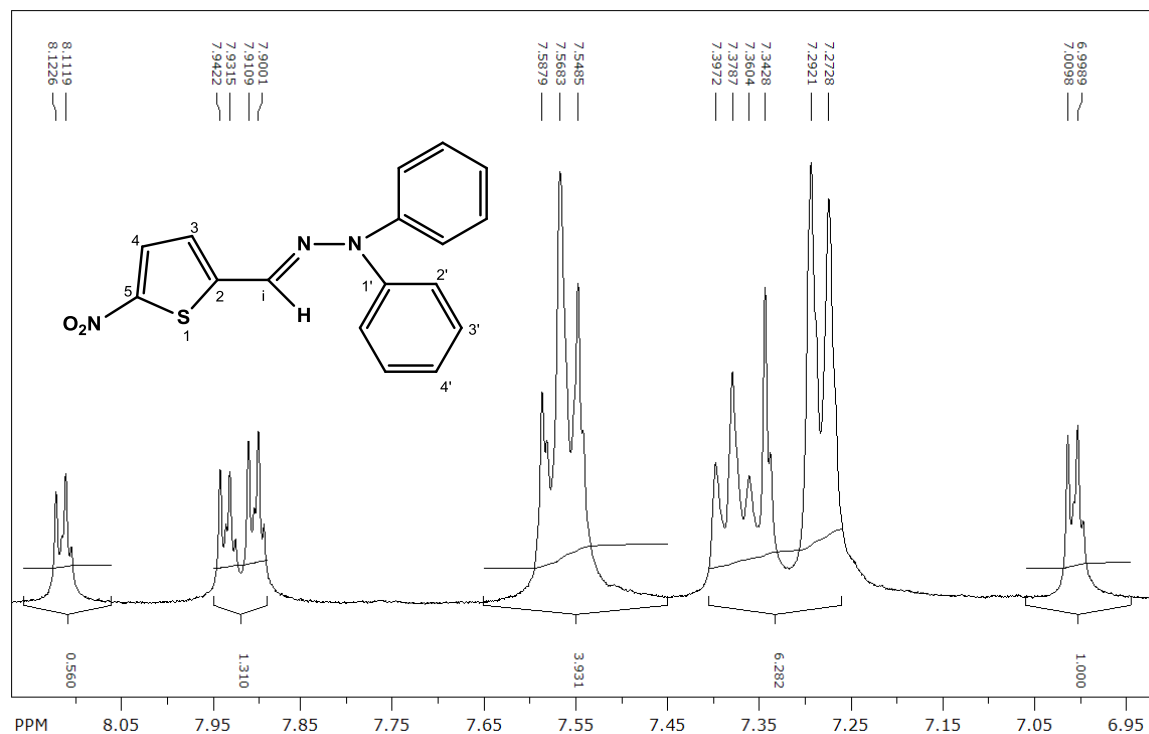


Figura 25. Espectro de RMN ^1H ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) para el compuesto (E)-2-((5-nitrotiofen-2-il)metileno)-1,1-difenilhidrazina. I

Espectroscopia de RMN de carbono del compuesto I

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 26) del compuesto **1**, se observa una señal en 178.54 ppm asignada al C-5. A 171.09 ppm se encuentra una señal que corresponde al (C2), en 163.55 ppm la señal del (C3), en 158.76 ppm se muestra una señal asignada al (C3'). En 157.94 ppm aparece una señal que corresponde al (C4), en 156.78 ppm aparece la señal para el (C1'), en 154.34 ppm para el (C4'), en 153.92 ppm para el (C2'). Finalmente, la señal del carbono imínico (C=N) aparece en 150.94 ppm.

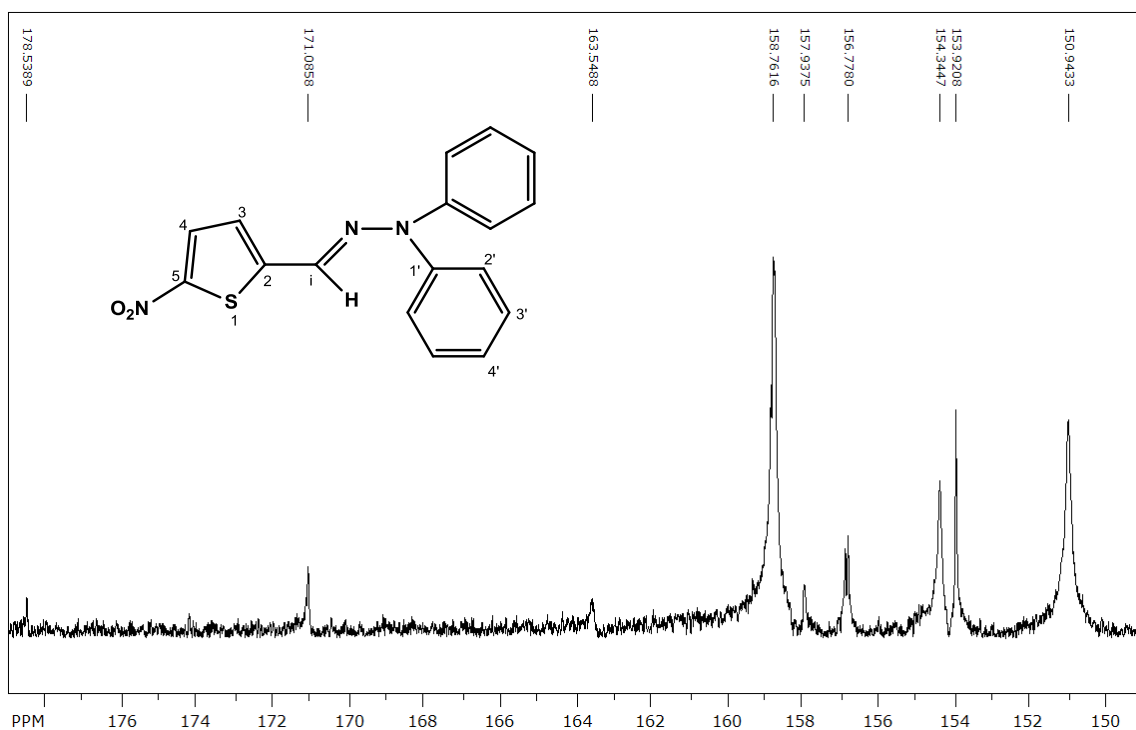


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$) para el compuesto (*E*)-2-((5-nitrofen-2-il)metileno)-1,1-difenilhidrazina. **I**

[Mass Spectrum]
Data : Dra:Blanca-071 Date : 22-Jul-2011 15:53
Sample: M. en C.Vladimir-Carranza-Tellez
Note : 035b-73-323
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [M⁺-Linear]
RT : 1.49 min Scan# : (29,34)
BP : m/z 18.0000 Int. : 19.84
Output m/z range : 0.0000 to 350.1484 Cut Level : 0.00 %

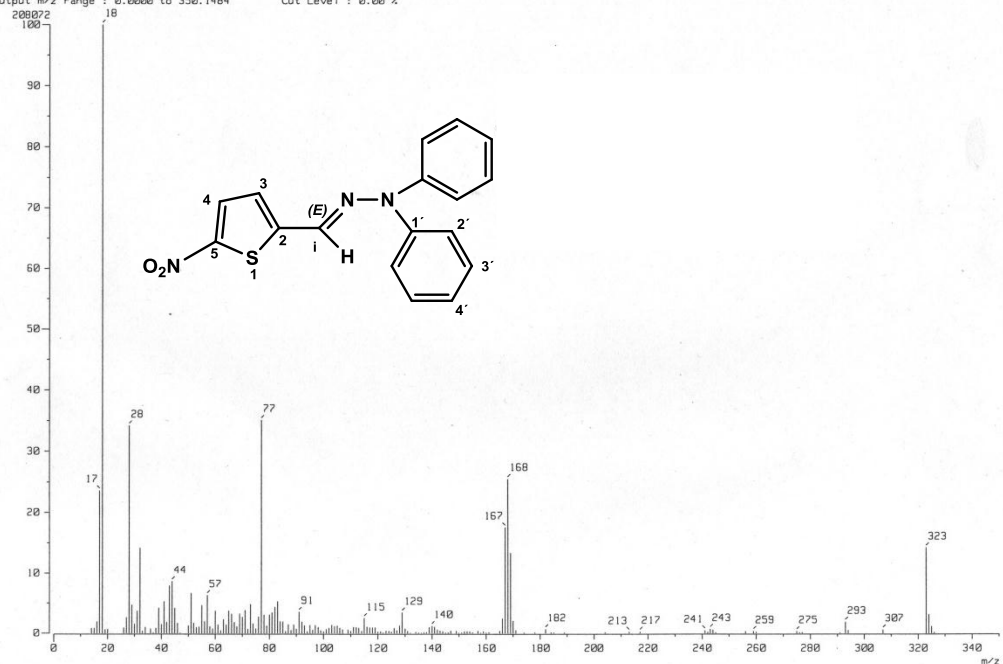
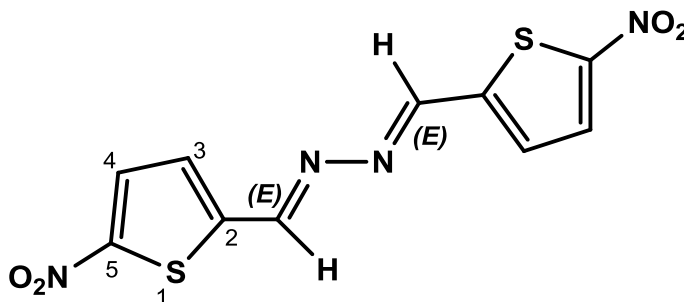


Figura 27. Espectro de E. M. para el compuesto (E)-2-((5-nitrotiofen-2-il)metileno)-1,1-difenilhidrazina I.

Compuesto II. (1*E*,2*E*)-1,2-bis((5-nitrotiofen-2-il)metilen)hidracina

La reacción entre 5-nitrotiofen-2-carbaldehído y la Hidrazina dando como resultado el producto II con las características siguientes:



Compuesto II.

| | |
|---|---|
| Aspecto físico | Sólido amarillo verdoso |
| Rendimiento | 71% |
| Punto de fusión | 123-124°C |
| MS-EI: m/z | 310.30 M ⁺ |
| Fórmula Molecular | C ₁₀ H ₆ N ₄ O ₄ S ₂ |
| UV | 395.1 nm |
| FT. IR(film) (cm ⁻¹): | 3110 ν(-C _{sp2} -H), 1615 ν(C=N), 1528 ν(-NO ₂ asim), 1493 ν(anular C-C o ν(NO ₂ conjugado), 1338 (-NO ₂), 1207 y 1040 ν (C=S), 947 γ(CH tiofeno), 818 ν (-NO ₂) |
| RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃) ₂ CO δ (ppm) (Hz) | 8.51 (s, 2H, C=N), 7.72 (t,2H,C3), 7.29 (d, 2H, C4) |
| RMN ¹³ C (100 MHz, CD ₃) ₂ CO δ (ppm) | 146.84 (C5), 142.45 (C=N), 133.65(C4), 122.99 (C2), 119.88 (C3) |

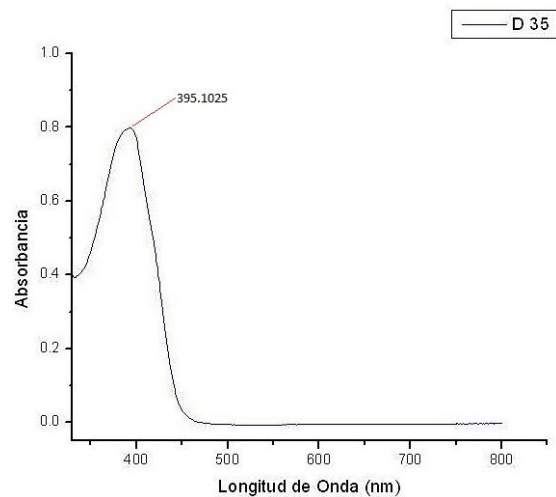


Figura 28. UV compuesto II. *2E,2'E*-2,2'-(hidrazino-1,2-diilideno)bis(1,2-difeniletanona)

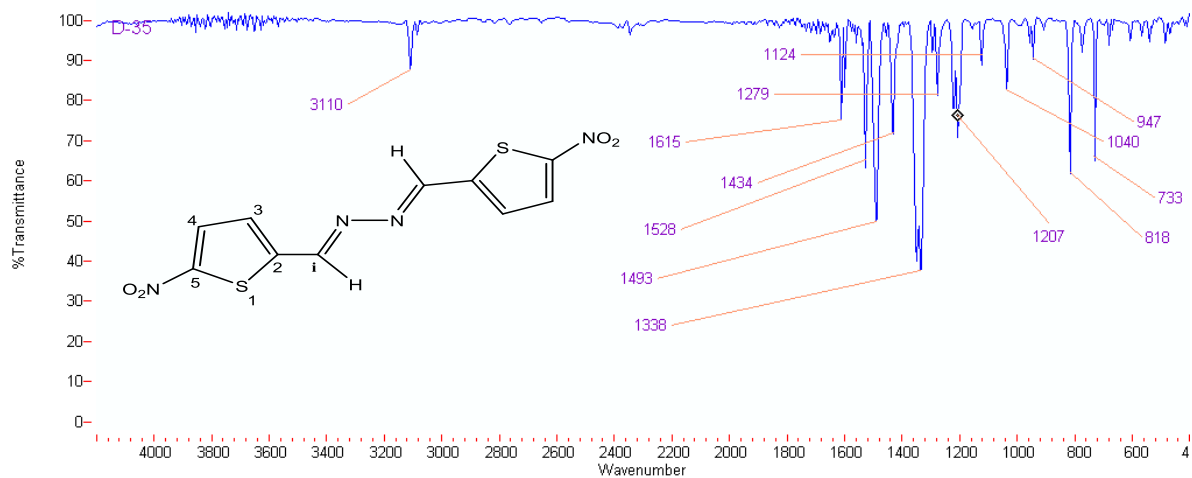


Figura 29. IR compuesto II. (*2E,2'E*-2,2'-(hidrazino-1,2-diilideno)bis(1,2-difeniletanona).

Espectroscopia de RMN de hidrógeno del compuesto II

En el espectro de RMN ^1H (Figura 30) del compuesto II, se observa una señal simple en 8.51 ppm (s, 2H,) que integra para dos hidrógenos y que corresponde al hidrógeno imínico H-C=N, enseguida aparece un señal triple centrada en 7.72 ppm con ($J = 4.52$), que integra para dos hidrógenos asignados a H-3. Después se presenta una señal doble centrada en 7.29 ppm, con ($J = 4.52$) que integra para dos hidrógenos y que se asigna al H-4.

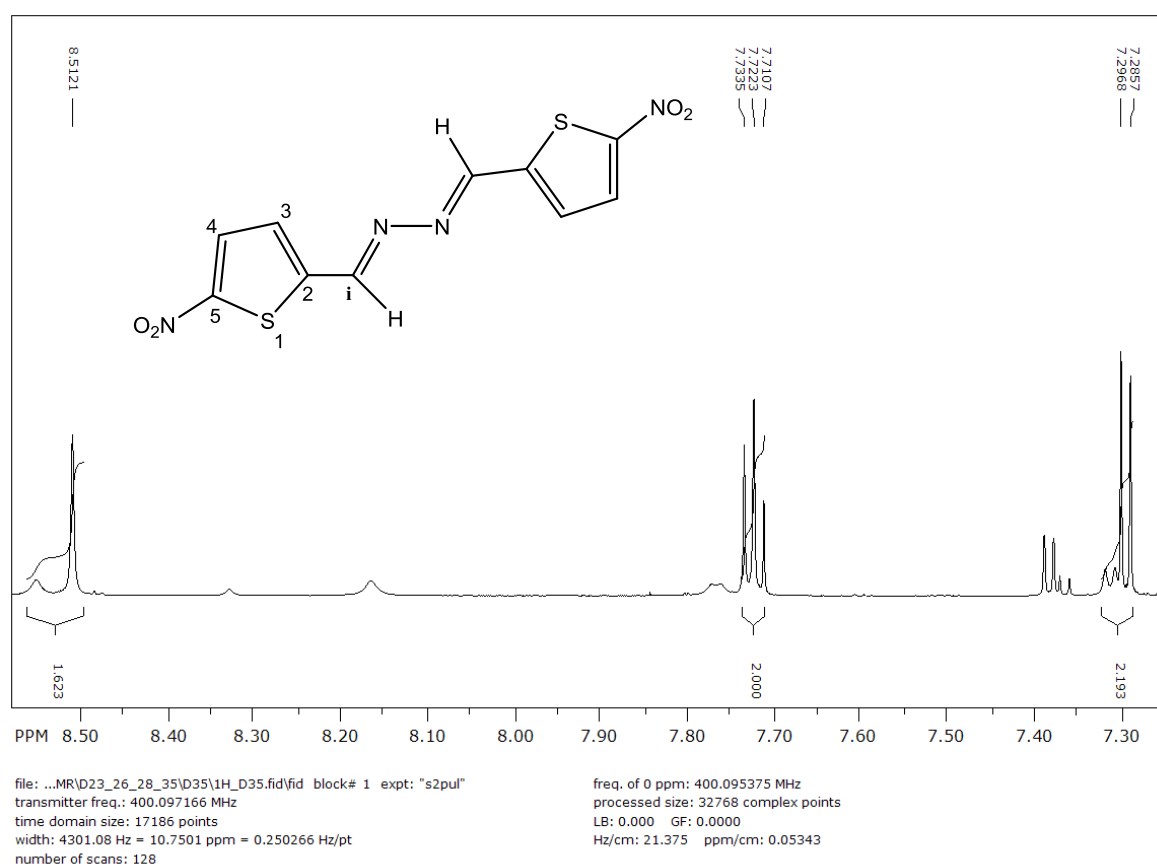


Figura 30. Espectro de RMN ^1H (CD_3) $_2\text{CO}$) para el compuesto II.

Espectroscopia de RMN de carbono del compuesto II.

En el espectro de RMN ^{13}C (Figura 31) del compuesto II, observamos una señal en 146.84, ppm asignado al C-5, una señal en 142.45 ppm correspondiente al (C=N), en 133.65 ppm se muestra una señal asignada al C-4. Observamos en 122.99 ppm una señal asignada al C-2; y en 119.88 ppm una última señal asignada al C-3.

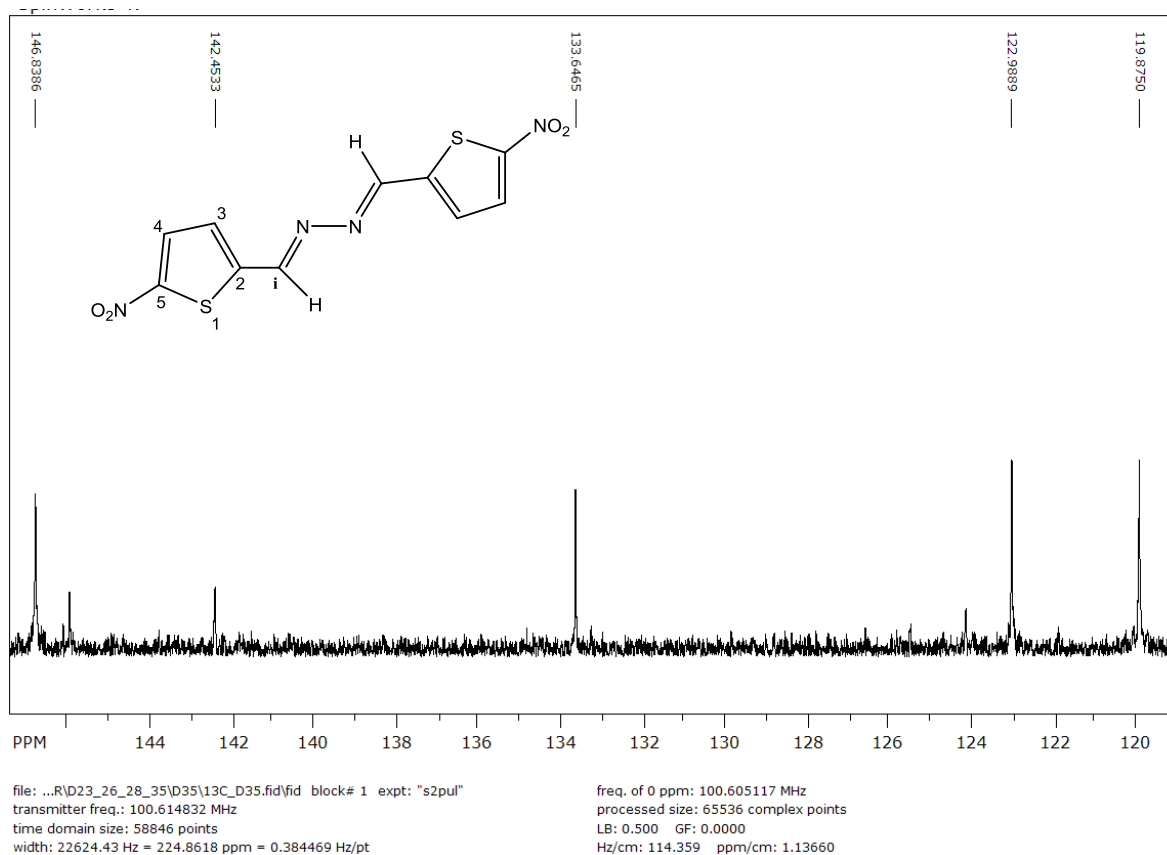


Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C ($\text{CD}_3)_2\text{CO}$) para el compuesto II.

[Mass Spectrum]
Data : Dra-Blanca--072 Date : 25-Jul-2011 12:19
Sample : M. en C.Vladimir-Carranza-Tellez
Note : D35-83-171
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Normal Ion [M⁺-Linear]
RT : 1.54 min Scan# : (31,34)
BP : m/z 310.0000 Int. : 31.63
Output m/z range : 0.0000 to 320.4748 Cut Level : 0.00 %

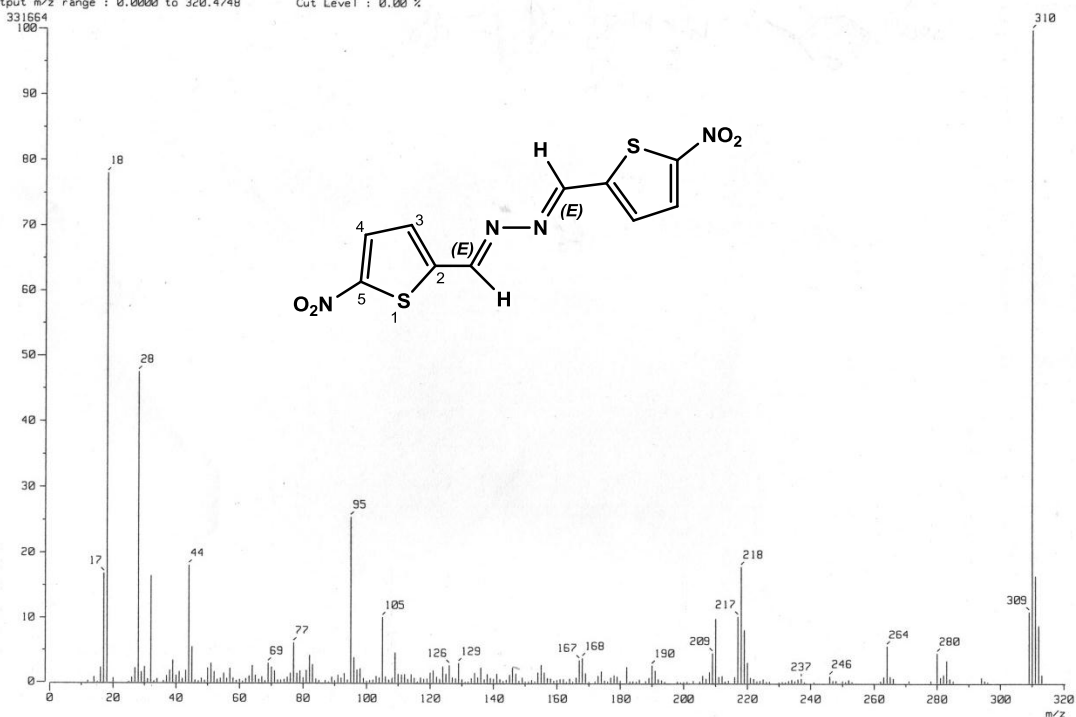


Figura 32 Espectro de E. M. para el compuesto II.

Los datos espectroscópicos de IR, RMN ¹H, ¹³C, muestran que las estructuras corresponden a los compuestos I y II.

CONCLUSIONES

1. Se sintetizaron dos hidrazonas, de las cuales se determinaron las condiciones óptimas de reacción para mejorar rendimientos. De los compuestos sintetizados se realizó la purificación y el análisis de los espectros obtenidos de solamente dos hidrazonas, las que se identificaron con sus claves A35 y D35.
2. Se caracterizaron por métodos espectroscópicos: UV, IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , espectroscopia de masas.
3. Los productos se obtuvieron con pureza, paso muy importante para que posteriormente se pueda evaluar su actividad biológica.
4. Se puede concluir que las 2 estructuras I y II tienen similitudes estructurales, porque ambas contienen el anillo del tiofeno y el grupo $-\text{NO}_2$, sin embargo, sus diferencias también son sustanciales, por ejemplo la molécula I tiene 2 fenilos que la II carece. Por esta razón la molécula I que contiene los fenilos, absorbe más hacia el visible que la II, lo que se refleja también en los colores de los sólidos.
5. Por la misma razón, en el IR, ambas moléculas presentan espectros diferentes, en las señales que corresponden a la amina 3^a. y a la flexión anular de benceno monosustituido que contiene la molécula I y que carece de estas señales, la molécula II.
6. En donde presentan mayores diferencias es en RMN ^1H , todas las señales son diferentes en desplazamiento, multiplicidad e integración. Sin embargo, la mayor diferencia se encuentra en el desplazamiento de la señal que corresponde al hidrógeno imínico. En la molécula I, aparece a 7.00 ppm, mientras que en la molécula II, a 8.51 ppm.

VIII. PERSPECTIVAS

Se tiene contemplado en el futuro realizar un estudio más amplio de la correlación que existe entre estructura de los compuestos y su actividad biológica, esto porque se sabe de la literatura que los requisitos estructurales, como por ejemplo el grupo imínico, un anillo de tiofeno (presencia del azufre como heteroátomo), además del sustituyente $-\text{NO}_2$ son importantes para que muestren esta actividad.

Los estudios que se realizarán tienen una trascendencia muy grande porque abre la puerta a un abanico completo de nuevas posibilidades de diseño de estructuras, que posteriormente se podrían sintetizar para garantizar, por un lado los requisitos estructurales necesarios para una actividad biológica mejor y por el otro lado, estructuras con menos efectos desfavorables para los seres humanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonner W.A.; Castro A.J; Química Orgánica Básica, 3ra edición. Alhambra, España 1974, 1.
2. L. G. Wade, Jr. Química Orgánica, Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A, 1993.
3. Neckers D.C; Doyle M.P.; *Química Orgánica*, 1ra edición. Compañía Editorial Continental, 1980, 32.
4. Ribas-Gispert J., Química de Coordinación, Ediciones Omega, Barcelona, 2000.
5. Krakoff, I.H.; Breown, N.C.; Reichard, P.; *Cancer Res*; **1968**, 28, 1559.
6. Parashar, B.; Punjabi, P.B.; Gupta, G.D.; Sharma, V.K.; *International Journal of Chem. Tech. Research*, 2009, 1, 1022.
7. R. T. Morrison y R. N. Boyd, Química Orgánica. Fondo Educativo Interamericano nueva edición, 1985.
8. www.sinorg.uji.es.
9. Pine S.H.; Hendrickson J.B.; Cram D.J.; Química Orgánica, 4ta edición. Mc Graw Hill, México 1984, 255- 258.
10. Padhye, S.; Patole, J.; Sandbhor, U.; Deobagkar, D.N.; Anson, C.E.; Powell, A.; *Bioinorganic and Medicinal Chemistry Letters*; 2003, 13, 51-55.
11. Cabantchik, Z.I.; Moody-Haupt, S.; Gordeuk, V.R.; *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 1999, 26, 289-298.
12. Bilge Çakir, Engin Yildirim, Taner Ercanli, Kevser Erol, M.Fethi Sahin' 54, 11–12, 1999, 842–845 1999.
13. Adam M. Pieczonka, Aleksandra Strzelczyk, Beata Sadowska, Grzegorz Mlosto, Paweł Stańczek, *European Journal of Medicinal Chemistry* 64 (2013) 389e395.
14. Aguirre, G.; Boiani, L.; Cerecetto, H.; Fernández, M.; González, M.; Denicola, A.; Otero, L.; Gambino, D.; Rigol, C.; Olea-Azar, C.; Faundez, M. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 4885–4893; Aguirre, G.; Cabrera, E.; Cerecetto, H.; Di Maio,

- R.; Gonzalez, M.; Seoane, G.; Duffaut, A.; Denicola, A.; Gil, M. J.; Marti'nez-Merino, V. *Eur. J. Med. Chem.* 2004, 39, 421–431.
15. Maya JD Repetto, Y., Agosin, M., Ojeda, J.M., Tellez, R., Gaule, C. and Morello, A., 1997. Effects of Nifurtimox and Benznidazole upon glutathione and trypanothione in epimastigote, trypomastigote and amastigote forms of *Trypanosoma cruzi*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 86: 101–106.
 16. Chantal Bertez, Martine Miquel, Claude Coquelet, Daniel Sincholle and Claude Bonne. (1984) Dual inhibitors of Cyclooxygenase and lipoxygenase by 2-Acetylthiophene 2-thiazolylylhydrazone (CBS-1108) effect on leukocyte migration in vivo. *Biochem. Pharmacol.* 33: 1757-1762.
 17. E1-Telbany, F.A. and E1-Kersh, T.: Synthesis and antimicrobial activity of some novel 6-substituted benzothiazol-2-yl aminoacyl-l-aminoadamantane and l-adamantyl-aminoacyl-2-amino- 6-substituted benzothiazoles. *Egypt. J. Pharm Sci.*, 28, 23 (1987).
 18. Kreutzberger, A., Tantawy, A. and Stratmenn, J.: Antibacterial drugs, X, 2-methylthioanilino)pyrimidines. *Arch. Pharm. (Wienheim)*, 318,1043 (1985).
 19. Hassan M. Eisa, Atif S. Tantawy and Mohamed M. El-Kerdawy, Synthesis of Certain 2-Aminoadamantane Derivatives As Potential Antimicrobial Agents, *Arch. Pharm. Res.* 13(1), 74-77 (1990).
 20. Anastas, P.T.; Warner, J.C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, 2000.
 21. Paul T. Anastas y John C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, New York: Oxford University Press, 1998, p 30.
 22. http://www.uco.es/dptos/bioquimica-biol-mol/pdfs/08_Espectrofotometr%C3%8DA.pdf