

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ**

**ESCUELA DE POSGRADO**



**PUCP**

**Título**

**PROPUESTA VERDE PARA LA SÍNTESIS DE HIDRAZONAS DE INTERÉS  
FARMACÉUTICO**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAGISTER EN QUÍMICA**

**AUTOR**

**LUIS ALBERTO LAURA MEJIA**

**ASESORA:**

**Dra. EMMA PATRICIA MORALES BUENO**

**Julio, 2018**

## RESUMEN

Los núcleos de hidrazonas exhiben una actividad farmacológica variada, cuya síntesis tradicional requiere el uso de solventes y reactivos que son dañinos para el medio ambiente y la salud, además de la necesidad de temperaturas altas (reflujo) y tiempos prolongados para llevar a cabo la reacción. Y aunque se han reportado alternativas de síntesis de hidrazonas, no existe algún método que emplee el líquido iónico bisulfato de 1-butil-3-metilimidazolio [BMIm (HSO<sub>4</sub>)]; como medio de reacción y catalizador.

En el presente trabajo se plantea proponer una ruta verde para la síntesis de hidrazonas de interés farmacéutico usando líquidos iónicos como medio de reacción, en este caso BMIm (HSO<sub>4</sub>), el empleo de este último mejora de manera significativa los resultados de la reacción, mejorando no solo en el verdor, sino también en el rendimiento de producto obtenido. Tanto el 3-(2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona como el p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona se caracterizan por FT-IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C y HSQC. El verdor de la reacción se evalúa por la métrica de la estrella verde cuyo análisis se basa en los principios de la química verde, generando el diagrama de la estrella verde y el cálculo de GSAI, que en el caso del 3-(2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1- el GSAI pasa de un 10 % a un 60 % con la ruta propuesta y, para el p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona pasa de un 20 % a un 50 %, lo que indica que hay una mejora significativa en cuanto a verdor se refiere.

Se concluye que la ruta propuesta es más eco-amigable frente a la ruta tradicional existente.

**Palabras clave:** Hidrazonas, líquidos iónicos, química verde, estrella verde, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C y HSQC

## SUMMARY

The nuclei of hydrazones exhibit a varied pharmacological activity, whose traditional synthesis requires the use of solvents and reagents that are harmful to the environment and health, as well as the need for high temperatures (reflux) and prolonged times to carry out the reaction. And although hydrazone synthesis alternatives have been reported, there is no method that uses ionic liquid 1-butyl-3-methylimidazolium bisulfate [BMIm (HSO<sub>4</sub>)]; as a reaction medium and catalyst.

In the present work, a green route for the synthesis of hydrazones of pharmaceutical interest is proposed using ionic liquids as a reaction medium, in this case BMIm (HSO<sub>4</sub>), the use of this, significantly improves the results of the reaction, improving not only in the greenery, but also in the yield of the product obtained. Both 3-(2-phenylhydrazinyl) cyclohex-2-en-1-one and p-nitrobenzaldehyde phenylhydrazone are characterized by FT-IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and HSQC. The greenness of the reaction is evaluated by the metric of the green star whose analysis is based on the principles of green chemistry, generating the diagram of the green star and the calculation of GSAI, which in the case of 3-(2-phenylhydrazinyl) cyclohex-2-en-1-one the GSAI goes from 10 % to 60 % with the proposed route and, for the p-nitrobenzaldehyde phenylhydrazone goes from 20 % to 50 %, which indicates that there is a significant improvement as far as greenery is concerned.

It is concluded that the proposed route is more eco-friendly compared to the existing traditional route.

**Key words:** Hydrazones, ionic liquids, green chemistry, green star, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and HSQC

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, le doy las gracias a mi madre por apoyarme en todo momento, por los valores que me ha inculcado, darme fortaleza en los momentos de debilidad y por haberme dado la oportunidad de tener una educación en el transcurso de mi vida. Sobre todo por ser un excelente ejemplo de vida a seguir.

Agradezco a CIENCIA ACTIVA – CONCYTEC por la subvención que me brindo en el marco del convenio 231-2015-FONDECYT, permitiéndome así concluir satisfactoriamente con mis estudios de la maestría de QUÍMICA en la Pontificia Universidad Católica del Perú - PUCP.

Agradezco a la Dra. Patricia Morales Bueno por todo el apoyo brindado, por su orientación, dedicación, motivación y comprensión durante el asesoramiento de mi investigación.

A los catedráticos y personal de la Escuela de Posgrado y programa de Química de la Pontificia Universidad Católica del Perú, por su apoyo durante mis estudios.

A Milka Cahahuanca y José Ugaz por su apoyo en el análisis espectroscópico (FT-IR y RMN).

A mis hermanos y amigos, por sus palabras de aliento para continuar con la realización de mi trabajo de investigación.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN.....	12
CAPITULO I.....	14
GENERALIDADES.....	14
1 PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.....	14
2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	17
3 OBJETIVOS.....	18
3.1 OBJETIVO GENERAL:.....	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
CAPITULO II.....	19
MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL.....	19
4 BASES TEÓRICO CIENTÍFICAS.....	19
4.1 HIDRAZONAS.....	19
Propiedades físico-químicas.....	19
Derivados de hidrazonas: su importancia biológica.....	20
Síntesis.....	20
Mecanismo de reacción.....	21
4.2 QUÍMICA VERDE.....	22
4.3 LÍQUIDOS IÓNICOS.....	24
4.3.1 Síntesis.....	26
4.3.2 Aplicaciones de los LIs.....	27
4.4 MÉTRICAS.....	28
4.4.1 Estrella verde:.....	29
CAPITULO III.....	31
MATERIALES Y MÉTODOS.....	31

1	MATERIALES:.....	31
1.1	Reactivos .....	31
1.2	Solventes .....	31
1.3	Materiales de laboratorio .....	31
1.4	Equipos .....	31
2	PROCEDIMIENTO .....	32
2.1	Procedimiento general .....	32
2.1.1	Reacción de fenilhidrazina con 1,3 ciclohexanodiona.....	32
2.1.1	Reacción de fenilhidrazina con p-nitrobenzaldehído.....	33
2.2	Caracterización espectroscópica.....	35
2.3	Evaluación del carácter verde .....	35
	CAPITULO IV .....	36
	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	36
1	Obtención del 3- (2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona .....	36
1.1	Optimización de la síntesis.....	36
1.1.1	Evaluación del reactivo de partida. ....	36
1.1.2	Evaluación de la temperatura .....	37
1.1.3	Evaluación de la cantidad de líquido iónico. ....	38
1.1.4	Evaluación de la acidez del medio de reacción. ....	40
1.2	Propiedades físicas del FHCO .....	40
1.3	Mecanismo de reacción para la obtención del FHCO.....	41
2	Caracterización del 3- (2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona.....	42
2.1	Determinación de los grupos funcionales por FT-IR.....	42
2.2	Determinación de la estructura por RMN <sup>1</sup> H.....	43
2.3	Determinación de la estructura por RMN <sup>13</sup> C .....	45

2.4 Comparación del carácter verde de la ruta tradicional y la ruta nueva para la síntesis de 3-(2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona. ....	48
3 Obtención del p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona .....	53
3.1 Optimización de la síntesis.....	53
3.1.1 Evaluación del reactivo de partida. ....	54
3.1.2 Evaluación de la temperatura .....	55
3.1.3 Evaluación de la cantidad de líquido iónico. ....	56
3.1.4 Evaluación de la acidez del medio de reacción. ....	57
3.2 Propiedades físicas del NBFH.....	58
3.3 Mecanismo de reacción para la obtención del NBFH .....	58
4 Caracterización del p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona.....	60
4.1 Determinación de los grupos funcionales por FT-IR.....	60
4.2 Determinación de la estructura por RMN <sup>1</sup> H.....	61
4.3 Determinación de la estructura por RMN <sup>13</sup> C .....	63
4.4 Comparación del carácter verde de la ruta tradicional y la nueva ruta propuesta para la síntesis de p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona. ..	66
CAPITULO V .....	72
CONCLUSIONES .....	72
BIBLIOGRAFÍA.....	74
ANEXOS.....	78

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Cuadro comparativo de los sectores de la industria química por cantidad de desechos/kg de producto .....	15
Tabla 2: Resultados de evaluación del reactivo de partida.....	36
Tabla 3: Resultados de evaluación de la temperatura.....	37
Tabla 4: Resultados de evaluación de la cantidad de líquido iónico.....	39
Tabla 5: Resultados de evaluación de la acidez del medio de reacción.....	40
Tabla 6: Picos obtenidos en el análisis FT-IR del FHCO.....	42
Tabla 7: Desplazamientos químicos obtenidos del RMN <sup>1</sup> H para el FHCO .....	43
Tabla 8: Desplazamiento químico obtenidos del RMN <sup>13</sup> C para el FHCO.....	46
Tabla 9: Diferencia entre la ruta tradicional y la ruta alternativa planteada para la síntesis de 3- (2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona.....	49
Tabla 10: Evaluación general de los principios de la química verde del método tradicional y el método planteado.....	50
Tabla 11: Resultados de evaluación del reactivo de partida.....	54
Tabla 12: Resultados de evaluación de la temperatura.....	55
Tabla 13: Resultados de evaluación de la cantidad de líquido iónico.....	56
Tabla 14: Resultados de evaluación de la acidez del medio de reacción.....	58
Tabla 15: Picos obtenidos en el análisis FT-IR del NBFH.....	60
Tabla 16: Desplazamientos químicos obtenidos en el RMN <sup>1</sup> H para el NBFH.....	61
Tabla 17: Señales obtenidas en el RMN <sup>13</sup> C para el NBFH.....	64
Tabla 18: Diferencia entre la ruta tradicional y la ruta alternativa planteada para la síntesis de p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona.....	67
Tabla 19: Evaluación general de los principios de la química verde del método tradicional y el método propuesta.....	68

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura de hidrazonas. ....	19
Figura 2: Clasificación de centros activos .....	20
Figura 3: Los doce principios de la química verde. ....	22
Figura 4: Procedimiento de síntesis para la preparación de líquidos iónicos, teniendo como ejemplo una sal de amonio. ....	26
Figura 5: Aplicaciones de los líquidos iónicos. ....	27
Figura 6: Diagrama de la estrella verde. ....	29
Figura 7: Espectro FTIR experimental del FHCO obtenido. ....	42
Figura 8: Espectro RMN <sup>1</sup> H del FHCO. ....	43
Figura 9: Asignación numérica de los protones para FHCO.....	44
Figura 10: Campo alto expandido del FHCO. ....	44
Figura 11: Campo bajo expandido del FHCO.....	45
Figura 12: Espectro RMN <sup>13</sup> C del FHCO.....	45
Figura 13: Asignación numérica de los carbonos para FHCO.....	46
Figura 14: Expansión del campo bajo del espectro de HSQC para FHCO.....	47
Figura 15: Expansión aromática del espectro de HSQC para FHCO. ....	48
Figura 16: Diagrama de estrella verde global para la síntesis tradicional del FHCO.....	51
Figura 17: Diagrama de estrella verde global para la síntesis planteada del FHCO.....	51
Figura 18: Espectro FTIR experimental del NBFH. ....	60
Figura 19: Espectro RMN <sup>1</sup> H del NBFH. ....	61
Figura 20: Asignación numérica de los protones para NBFH. ....	62
Figura 21: Región aromática expandida del NBFH. ....	62
Figura 22: Campo bajo expandido del NBFH. ....	63
Figura 23: Espectro RMN <sup>13</sup> C del NBFH. ....	63
Figura 24: Asignación numérica de los carbonos para NBFH. ....	64
Figura 25: Región aromática expandida del NBFH. ....	65
Figura 26: Expansión aromática del espectro de HSQC para NBFH.....	66

Figura 27: Diagrama de estrella verde global para la síntesis planteada del NBFH.....	69
Figura 28: Diagrama de estrella verde global para la síntesis tradicional del NBFH.....	69
Figura 29: Espectro IR detallado de FHCO.....	78
Figura 30: Espectro IR detallado de 400 cm <sup>-1</sup> a 2000 cm <sup>-1</sup> de FHCO.....	78
Figura 31: Espectro IR detallado de 2000 cm <sup>-1</sup> a 4000 cm <sup>-1</sup> de FHCO.....	79
Figura 32: Espectro completo HSQC de FHCO.....	80
Figura 33: Diagrama de estrella verde - Etapa aislamiento del FHCO.....	81
Figura 34: Diagrama de estrella verde - Etapa reacción del FHCO.....	81
Figura 35: Diagrama de estrella verde - Etapa purificación del FHCO.....	82
Figura 36: Espectro IR detallado de NBFH.....	83
Figura 37: Espectro IR detallado de 400 cm <sup>-1</sup> a 2000 cm <sup>-1</sup> de NBFH.....	83
Figura 38: Espectro completo HSQC de NBFH.....	84
Figura 39: Diagrama de estrella verde - Etapa reacción del NBFH.....	84
Figura 40: Diagrama de estrella verde - Etapa aislamiento del NBFH.....	84
Figura 41: Diagrama de estrella verde - Etapa purificación del NBFH.....	84

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

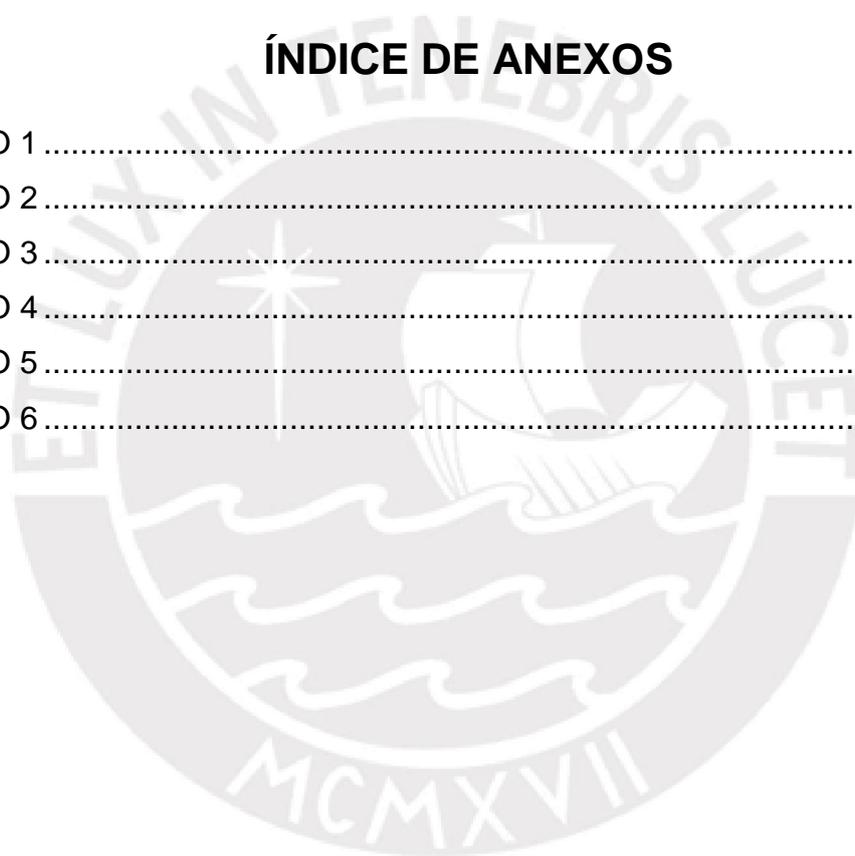
Esquema 1: Síntesis de hidrazonas.....	21
Esquema 2: Mecanismo de reacción.....	21
Esquema 3: Obtención del FHCO.....	33
Esquema 4: Obtención de NBFH.....	33
Esquema 5: Posible mecanismo de reacción de la formación del FHCO empleando el [BMImHSO <sub>4</sub> ] como catalizador.....	41
Esquema 6: Posible mecanismo de reacción de la formación del NBFH empleando el [BMImHSO <sub>4</sub> ] como catalizador.....	59

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Evaluación de los reactivos de partida.....	37
Gráfico 2: Evaluación de la temperatura.....	38
Gráfico 3: Evaluación de la cantidad de líquido iónico.....	39
Gráfico 4: Evaluación de los reactivos de partida.....	54
Gráfico 5: Evaluación de la temperatura.....	55
Gráfico 6: Evaluación de la cantidad de líquido iónico.....	57

## ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1.....	78
ANEXO 2.....	80
ANEXO 3.....	81
ANEXO 4.....	83
ANEXO 5.....	84
ANEXO 6.....	84



## INTRODUCCIÓN

Esta investigación tiene como principal propósito proponer una ruta alternativa de síntesis de hidrazonas de interés farmacéutico usando líquidos iónicos como medio de reacción. En concreto, la investigación que se presenta se realiza con la finalidad de desarrollar una propuesta de síntesis con mayor carácter verde en comparación con los métodos convencionales existentes. Como se sabe, el desarrollo de la ciencia química ha permitido la manufactura de una vasta diversidad de productos que muchas veces son indispensables para los seres humanos; productos como los fármacos, que vienen mejorando la salud y extendiendo la esperanza de vida, los fertilizantes que incrementan la productividad agraria y los semiconductores que son utilizados en diferentes aparatos electrónicos. Sin embargo, este desarrollo por años ha venido deteriorando el medio ambiente y perjudicando a los seres vivos que habitan en él, por el mal uso de la química en diferentes aspectos, como la eliminación de contaminantes y sustancias tóxicas al ambiente así como la producción de materiales no-biodegradables <sup>(1)</sup>.

Hoy en día existe una creciente preocupación en buscar formas de convertir las prácticas de la ciencia química en la industria en procesos más sostenibles, maximizando sus beneficios y reduciendo notablemente sus impactos adversos. En particular, la industria farmacéutica es una de las que mayor daño causa al medio ambiente. Así al contrastar los procesos de los diferentes sectores de manufactura de productos químicos, se observó que los procesos de producción de fármacos generan más residuos y subproductos frente a los diversos sectores de la industria química en términos de residuos tóxicos, contaminación del agua y emisiones de CO<sub>2</sub> <sup>(1,2)</sup>.

La química verde fue definida por Paul Anastas y John Warner en 1998, quienes propusieron los 12 principios que sirven de referente para el desarrollo de nuevas propuestas de procesos químicos. Algunos de estos

principios refieren a la reducción de la toxicidad, biodegradabilidad y la eficiencia energética para valorar el impacto ambiental que genera un proceso <sup>(3)</sup>. Esto abre camino para la fabricación más eficiente de medicamentos y muchos otros productos, promoviendo que las industrias incursionen en tecnologías verdes y en la externalización de los procesos, los cuales reducirían significativamente los costos totales de fabricación, el consumo de energía, la manipulación de residuos y los costos asociados, así como el impacto al medio ambiente <sup>(4)</sup>.

Es por ello que la química verde desempeña un papel importante en este campo, no solo para la industria farmacéutica, sino también para todas aquellas industrias y actividades en las que están involucrados procesos químicos que producen efectos negativos sobre el ambiente. De esta manera, la química verde proporciona directrices para los químicos en el desarrollo de nuevas metodologías limpias y respetuosas para el medio ambiente, que sean sostenibles a largo plazo.

# CAPITULO I

## GENERALIDADES

### 1 PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Actualmente la industria química libera más residuos peligrosos sobre el medio ambiente que otro sector. Sin embargo, su contaminación no se debe únicamente a los procesos industriales, sino también al agotamiento de los recursos naturales. El efecto sobre ecosistemas se debe a la contaminación derivada de los procesos químicos que resultan en emisiones de gases tóxicos y aguas residuales, además de que muchos de los métodos de tratamiento de agua y residuos frecuentemente utilizan sustancias químicas tóxicas, los cuales también son una importante fuente de contaminación <sup>(5)</sup>.

En términos generales, cualquier actividad donde tengan lugar las reacciones químicas en una producción forma parte de la industria química. En el 2004, la Federación de la Industria Química de Finlandia propuso una clasificación de los diferentes sectores que pueden ser comprendidos dentro de este rubro <sup>(6)</sup>.

- |                               |  |
|-------------------------------|--|
| 1. Productos petrolíferos     | 5. Pinturas y tintas.                  |
| 2. Productos químicos básicos | 6. Productos de caucho.                |
| 3. Productos de plástico      | 7. Detergentes y artículos de tocador. |
| 4. Productos farmacéuticos    | 8. Otros.                              |

En este marco, las industrias farmacéuticas, bioquímicas y de productos químicos orgánicos sintéticos comparten numerosos procesos de manufactura <sup>(7)</sup>. En la Tabla 1 se compara la cantidad de desechos por kg de producto generado en diferentes sectores de la industria química. Los valores reportados revelan que la manufactura de medicamentos genera más residuos y subproductos a diferencia de los demás, ya que los requisitos y las exigencias de la normativa relacionada a la pureza farmacéutica, conllevan a la generación de mayor cantidad de residuos por kilogramo de producto <sup>(2)</sup>.

**Tabla 1:** Cuadro comparativo de los sectores de la industria química por cantidad de desechos/kg de producto <sup>(2)</sup>.

Sector industrial	Producto (Ton)	kg desechos/kg producto
<b>Petróleo</b>	10 <sup>6</sup> - 10 <sup>8</sup>	~ 0.1
<b>Química</b>	10 <sup>4</sup> - 10 <sup>6</sup>	< 1-5
<b>Química (purificación)</b>	10 <sup>2</sup> - 10 <sup>4</sup>	5 - 50
<b>Farmacéutica</b>	10 - 10 <sup>6</sup>	25 - 100

Así mismo, se tiene que la industria farmacéutica representa del 10 % al 20 % de la industria química y comprende la fabricación de materias primas de uso farmacéutico. Dentro de estas materias se encuentran los ingredientes farmacéuticos activos (IFAs), los productos intermedios y los excipientes, de estos la mayor parte de su poder contaminante proviene de la producción del IFA, generando residuos orgánicos, inorgánicos y catalizadores, además de disolventes <sup>(7,8)</sup>.

Los IFAs pueden catalogarse en dos grupos: productos naturales y sintéticos. Sin embargo, los IFAs sintéticos son objeto de la mayor parte de la investigación científica, debido al alto nivel de desarrollo alcanzado en la síntesis de compuestos químicos <sup>(7)</sup>. Indudablemente, estos productos son muy beneficiosos para la salud, pero simultáneamente su producción implica la liberación directa de contaminantes tóxicos al ambiente o después de sufrir modificaciones químicas <sup>(9)</sup>.

El enfoque de la química verde tiene el objetivo de eliminar el peligro intrínseco en sí, en lugar de centrarse en reducir el riesgo mediante la minimización de la exposición. Esto plantea así el desafío de “reinventar” la química, tal como se describe en los "12 principios de la química verde". Esta filosofía, como algunos la llaman, se está difundiendo en toda la industria química e incluye el uso y desarrollo de nuevas sustancias y procesos <sup>(10)</sup>. Estas propuestas pueden ser evaluadas a través del uso de las métricas de química verde, que vienen demostrado una fuerte correlación positiva con la economía del proceso <sup>(11)</sup>.

El crecimiento de la investigación en química verde ha hecho necesaria la formulación de métricas para la evaluación del carácter verde, de esta manera será posible comparar los procedimientos tradicionales y las propuestas alternativas. El carácter verde es una característica compleja que implica varios aspectos diferentes, relacionados a la seguridad, efectos sobre la salud, sobre el medio ambiente, etc. Las métricas se pueden utilizar para guiar la evaluación y selección de propuestas con buen potencial para convertirse en alternativas verdes <sup>(12)</sup>.

Con el fin de evaluar el carácter verde de una reacción o proceso, deben emplearse métricas cuantitativas y cualitativas. Hay una variedad de métricas disponibles en la literatura que pueden utilizarse para medir, comparar y evaluar metodologías, y a menudo surge la dificultad de decidir qué métricas usar. En lugar de ver un paso, una sustancia aislada, o enfocarse únicamente en las métricas basadas en masa, es esencial que se adopte un punto de vista holístico, considerando una gama completa de cuestiones. Esto es para asegurar que se logre un equilibrio y se encuentre el mejor resultado posible para la metodología en su conjunto <sup>(13)</sup>.

La estrella verde responde a las muchas características que deben tenerse en cuenta cuando se discute el verdor de una reacción química, ya que implica, en su evaluación global y sistémica, todos los principios relevantes de la química verde. Aunque la información que proporciona puede no ser completa, su uso paralelo con las métricas de masa proporciona una estimación más completa del verdor <sup>(14)</sup>.

En la industria farmacéutica, los procesos de síntesis, utilizan compuestos químicos orgánicos e inorgánicos para la producción de IFAs dotados de determinadas propiedades farmacológicas<sup>(15)</sup>. En particular, los medicamentos que tienen como estructura base fenilhidrazonas cuentan con una gran actividad biológica, considerándose una clase importante de compuestos para el desarrollo de nuevos medicamentos <sup>(16)</sup>.

Los derivados de hidrazonas son compuestos heterocíclicos muy importantes por su gran diversidad de propiedades farmacológicas: antineoplásicos, antihipertensivos, antidepresivos, psicofármacos, analgésicos, antieméticos, antiasmáticos, antivirales, anti arrítmicos, beta-bloqueadores, etc. <sup>(16)</sup>.

Aunque se han desarrollado muchos métodos para la síntesis de hidrazonas, la síntesis de Fischer es todavía una de las metodologías más ampliamente empleadas para la preparación de derivados de hidrazonas y compuestos biológicamente activos <sup>(17)</sup>. Sin embargo, su uso implica la manipulación de solventes y reactivos que perjudican a la salud y el medio ambiente (como el metanol y el ácido acético glacial), además del requerimiento de altas temperaturas y tiempos prolongados para llevar a cabo la reacción <sup>(18,19)</sup>.

Por todo lo anteriormente expuesto, se ve la importancia de proponer una ruta verde para la síntesis de hidrazonas de interés farmacéutico, usando líquidos iónicos como medio de reacción, contribuyendo así al desarrollo de la química verde dentro de la industria farmacéutica. Así mismo, la propuesta será respaldada mediante su evaluación utilizando métricas para determinar el verdor del nuevo método propuesto frente al método convencional. Además este trabajo es una línea desprendida del trabajo realizado por C. Aliaga en la síntesis verde de un indol pero que también reportó la síntesis de ácido 4-(2-fenilhidracinalideno)-pentanoico que es una hidrazona, donde se observó la posibilidad de evaluar la síntesis de hidrazonas <sup>(20)</sup>.

## 2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

- ¿El uso de líquidos iónicos como medio de reacción es una alternativa eficiente en cuanto a rendimiento y aumento de carácter verde en la síntesis de hidrazonas?

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL:

- Proponer una ruta verde para la síntesis de hidrazonas de interés farmacéutico usando líquidos iónicos como medio de reacción.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar rutas alternativas para la síntesis de hidrazonas empleando líquidos iónicos como medio de reacción.
- Seleccionar la mejor ruta alternativa a partir de la optimización de las condiciones de reacción en cuanto a los aspectos estequiométricos, temperatura y tiempo de reacción
- Sintetizar la hidrazona mediante la ruta alternativa seleccionada y caracterizar el producto por  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$ , IR.
- Aplicar la ruta alternativa seleccionada para la síntesis de derivados de hidrazonas de interés farmacéutico y caracterizar los productos por  $^1\text{H-RMN}$ ,  $^{13}\text{C-RMN}$ , IR.
- Evaluar el carácter verde de la propuesta comparada con el método convencional utilizando métricas empleadas en la investigación en química verde.

## CAPITULO II

### MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

#### 4 BASES TEÓRICO CIENTÍFICAS

##### 4.1 HIDRAZONAS

Las hidrazonas son compuestos orgánicos que están relacionados con las cetonas y los aldehídos mediante la sustitución del oxígeno por el grupo funcional  $NNH_2$ . Se forman generalmente por la acción de hidrazina en cetonas o aldehídos. La hidrazona (figura 1) es un grupo versátil que exhibe una amplia variedad de actividades biológicas. Las acilhidrazonas son una clase muy antigua de moléculas: el primer ejemplo de N-acilhidrazinas se mencionó en 1850 y los científicos de todo el mundo descubrieron y exploraron varias acilhidrazinas N-no sustituidas, mono y disustituidas <sup>(21)</sup>.

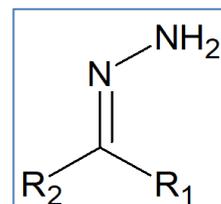
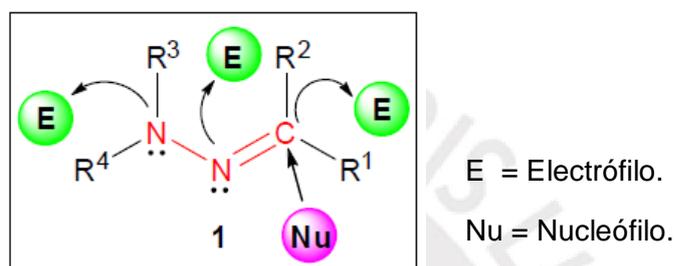


Figura 1: Estructura de hidrazonas.

Las hidrazonas y sus derivados constituyen una clase versátil de compuestos en química orgánica. Estos compuestos tienen propiedades biológicas interesantes, como actividad antiinflamatoria, analgésica, anticonvulsivante, antituberculosa, antitumoral, anti-VIH y antimicrobiana. Las hidrazonas son compuestos importantes para el diseño de fármacos, como posibles ligandos para complejos metálicos, órgano-catálisis y también para la síntesis de compuestos heterocíclicos. La facilidad de preparación, la mayor estabilidad hidrolítica con respecto a las iminas y la tendencia a la cristalinidad son todas características deseables de las hidrazonas. Debido a estos rasgos positivos, las hidrazonas han estado en estudio durante mucho tiempo, pero gran parte de su química básica permanece sin explorar. <sup>(18)</sup>.

**Propiedades físico-químicas:** Estos compuestos contienen un enlace C-N, que está conjugado con un par solitario de electrones del átomo de

nitrógeno funcional. Los átomos de nitrógeno de las hidrazonas son nucleofílicos y el átomo de carbono tiene naturaleza tanto electrofílica como nucleofílica (figura 2). El  $\alpha$ -hidrógeno de hidrazonas es más potente que el de las cetonas ácidas. La combinación de hidrazonas con otro grupo funcional conduce a compuestos con un carácter físico y químico único. Debido a sus propiedades biológicas y farmacológicas, se consideran importantes para la síntesis de compuestos heterocíclicos (18,22).

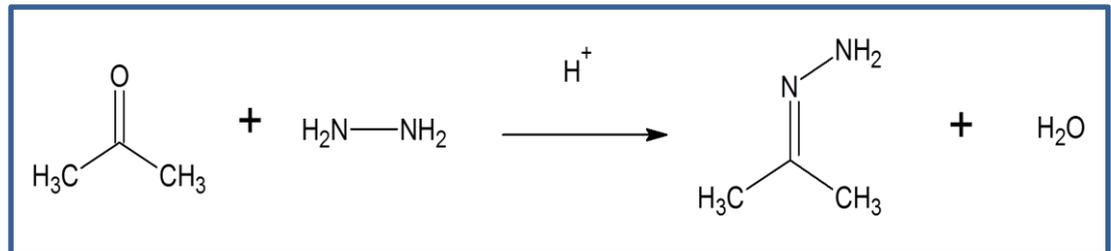


**Figura 2:** Clasificación de centros activos

**Derivados de hidrazonas: su importancia biológica:** Las hidrazonas están presentes en muchos de los compuestos heterocíclicos bioactivos que son de uso muy importante debido a sus diversas aplicaciones biológicas y clínicas. Los métodos de acoplamiento basados en hidrazona se usan en biotecnología médica para acoplar fármacos a anticuerpos dirigidos, por ejemplo, anticuerpos contra un cierto tipo de célula cancerosa. El enlace a base de hidrazona es estable a pH neutro (en la sangre), pero se destruye rápidamente en el ambiente ácido de los lisosomas de la célula. El medicamento se libera en la célula, donde ejerce su función (22).

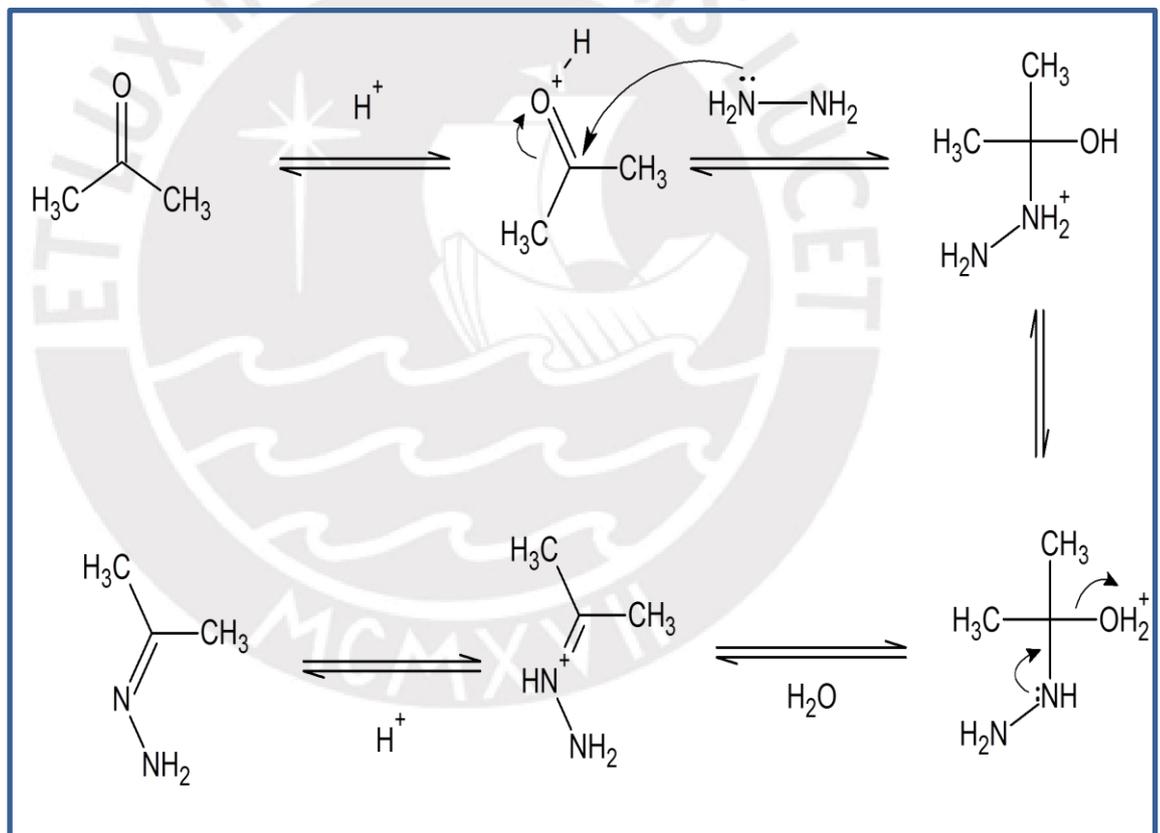
**Síntesis:** El método más general y antiguo para la síntesis de hidrazonas es la reacción de hidracinas con compuestos de carbonilo (esquema 1). Debido a la alta nucleofilicidad de ambos átomos de nitrógeno de hidrazina, el uso de este método es difícil para la preparación de hidrazonas que llevan carbonilo y otros sustituyentes electrofílicos. De

hecho, las hidrazonas que llevan grupos tioamida y amidina no están disponibles en absoluto por este método <sup>(18)</sup>.



**Esquema 1:** Síntesis de Hidrazonas.

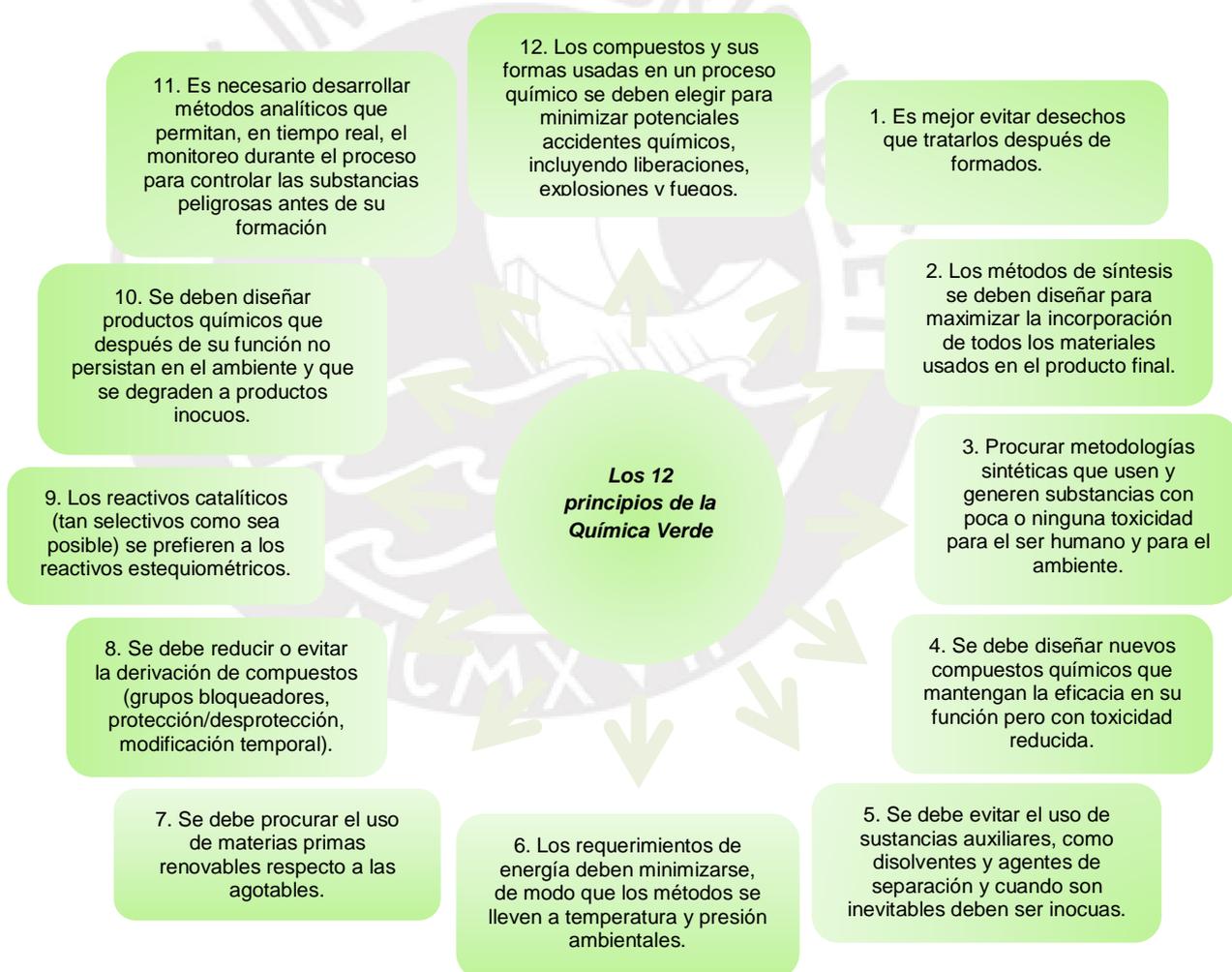
**Mecanismo de reacción:** la hidrazina se condensa con aldehídos y cetonas en un medio ácido para formar hidrazonas (esquema 2).



**Esquema 2:** Mecanismo de reacción.

## 4.2 QUÍMICA VERDE:

La química verde puede ser definida como la práctica de la ciencia química de forma sostenible, segura, no contaminante y con consumo de cantidades mínimas de materiales y energía produciendo poco o nada de desechos, por ende benigna con la salud humana y preservadora de los recursos, para tal fin busca implementar buenas prácticas en la síntesis de compuestos químicos. Esta propuesta constituye de doce principios (presentados por Anastas y Warner) que nos permite entender el significado de la definición de Química Verde, tales principios se muestran en la figura 3 <sup>(1)</sup>:



**Figura 3:** Los doce principios de la química verde <sup>(22)</sup>.

Ribeiro y Machado <sup>(14)</sup>, sostienen que aunque los 12 principios son de naturaleza cualitativa, se debe tener en cuenta que las valoraciones cuantitativas son significativas, esencialmente en la industria química. Por ello, las métricas de masa más usadas, como el factor ambiental, intensidad de la masa, economía atómica, eficiencia de masa relativa, además de métricas ambientales, como el diagrama de estrella verde, pueden emplearse para la valoración cuantitativa de los compuestos químicos obtenidos y los procesos de la industria química, estableciendo cuán verde es un proceso respecto al convencional.

En la búsqueda del cumplimiento de los doce principios, se destacan algunos avances en la investigación de la química verde <sup>(3)</sup>:

- Aumento en el uso de reacciones de adición y reordenamientos, y disminución del uso de las reacciones de eliminación y sustitución.
- Fuerzas motrices alternativas para la reacción, como la irradiación de microondas, la sonoquímica y las reacciones fotoquímicas.
- Reducción o (idealmente) eliminación de solventes. Uso de solventes alternativos eco-amigables.
- Evitamiento de materiales tóxicos (o reducción de su uso) y diseño de productos biodegradables.
- Reemplazo de materias primas basadas en el petróleo por materias primas basadas en recursos renovables.

Una de las áreas donde la química verde está teniendo un mayor desarrollo es la industria farmacéutica, pues la ha acogido con más satisfacción, esto debido a los muchos beneficios que tiene la química verde además de proteger al medio ambiente. Estas industrias producen típicamente de 25 a 100 kg de desechos por kg de producto, esto porque los requisitos médicos y normativos de pureza conducen a más residuos en comparación con compuestos de pureza menos estricta. Se encuentra así un motivo importante para incrementar la eficiencia y disminuir los

costos. Sin embargo, se resalta la importancia del desafío y la oportunidad de mejora presentada a la industria farmacéutica. <sup>(2)</sup>.

El acogimiento de la química verde en la comunidad científica enfrenta obstáculos significativos que incluyen barreras económicas, regulatorias, técnicas, organizacionales y culturales. Adicionalmente, la industria farmacéutica tiene barreras específicas como <sup>(11)</sup>:

- Vida de patente limitada.
- Calidad del producto.
- Los requisitos reglamentarios.
- Falta de métricas unificadas.
- Alto costo de desarrollo.
- Alto desgaste del proyecto.

A pesar de estas barreras, las farmacéuticas lo han estado adoptando debido a los beneficios económicos a largo plazo, el uso de solventes alternativos tiende a ser la opción preferente, tal es el caso de los líquidos iónicos. El uso de líquidos iónicos en la síntesis química llama cada vez más la atención debido a sus propiedades físicas y químicas.

### 4.3 LÍQUIDOS IÓNICOS

Teniendo en cuenta los doce principios de la química verde, los líquidos iónicos cuentan con una gran variedad de aplicaciones por sus propiedades físicas y químicas, permitiendo compensar a las demandas de la industria química como compuestos más eco-amigables y que permitan el desarrollo de procedimientos más económicos <sup>(23)</sup>.

Los líquidos iónicos (LIs) se definen como sales con temperaturas de fusión menores a la temperatura de ebullición del agua, por ello gran parte de los LIs que figuran en bibliografía son líquidos a temperatura ambiente. Gracias a que presentan una estabilidad térmica elevada se emplean a

temperaturas de hasta 300 °C, su degradación podría ser provocado por temperaturas mayores a esta <sup>(23,24)</sup>.

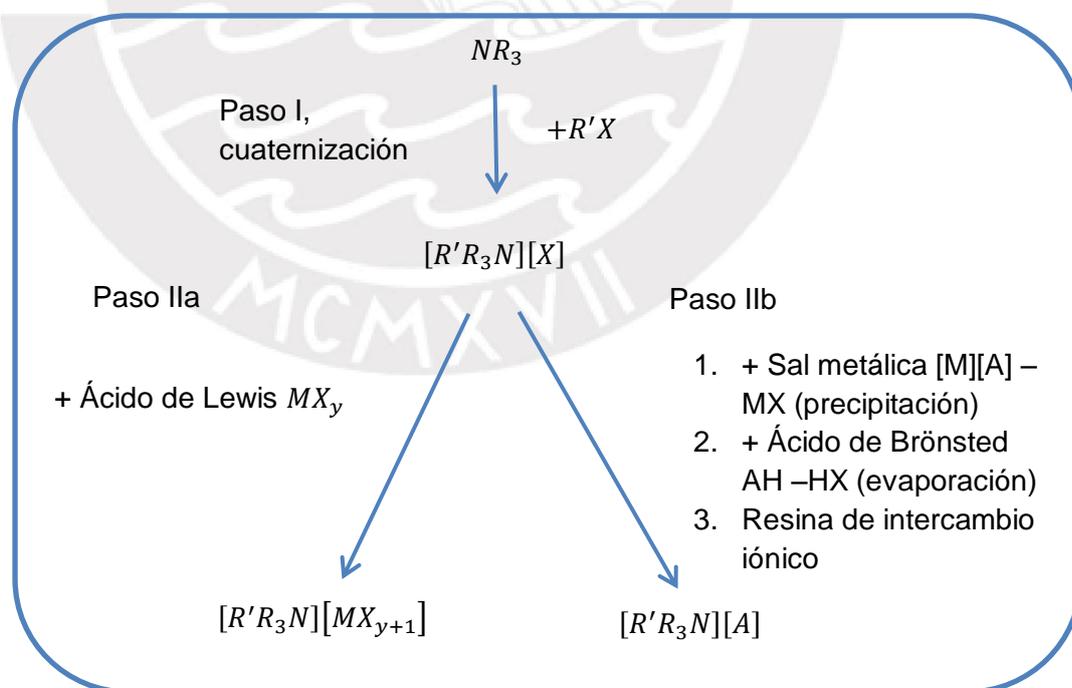
Sus principales propiedades son <sup>(24,25)</sup>:

- A diferencia de los disolventes convencionales, no son volátiles y poseen muy baja presión de vapor.
- Son estables en un amplio intervalo de temperatura.
- Pueden ser llamados disolventes universales, ya que pueden disolver una amplia gama de compuestos orgánicos.
- Pueden disolver gases como H<sub>2</sub>, CO, O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>. Se pueden utilizar incluso con CO<sub>2</sub> supercrítico.
- En los líquidos iónicos, los factores que determinan la solubilidad son los cationes y aniones de los cuales éstos se componen.
- No participan en la coordinación con los complejos metálicos, macrociclos como enzimas, etc.
- Principalmente, el carácter iónico de los LIs acelera la velocidad de reacción incluso bajo irradiaciones MW.
- Son estables y pueden almacenarse sin descomposición por un largo tiempo.
- Los LIs han encontrado un amplio uso en el control de la estereoselectividad.
- La viscosidad de imidazoles forma LIs derivados que pueden ser manipulados por las variaciones en la ramificación.

### 4.3.1 Síntesis

La mayor parte de los líquidos iónicos apróticos se sintetizan en dos etapas, en la primera se logra la formación del catión, ya sea mediante la reacción de cuaternización de una amina o fosfina, principalmente con un haluro de alquilo o, mediante la reacción de protonación con un ácido. La segunda etapa es una reacción de intercambio iónico, que puede realizarse directamente por tratamiento de las sales del haluro con ácidos de Lewis o mediante reacciones de metátesis aniónica <sup>(26)</sup>.

Los LIs próticos tienen una síntesis que consiste en la transferencia del protón del ácido de Brønsted a la base del mismo tipo, originando la existencia de por lo menos un protón, que es capaz de formar puentes de hidrógeno <sup>(26)</sup>. Su síntesis precisa de dos fases: la elaboración del catión que compondrá el líquido iónico (reacciones de cuaternización), y la reacción de intercambio iónico que formará el producto esperado (reacciones de intercambio) <sup>(24)</sup>. La figura 4 muestra un ejemplo de la síntesis para la obtención de LIs.



**Figura 4:** Procedimiento de síntesis para la preparación de líquidos iónicos, teniendo como ejemplo una sal de amonio.

Los LIs pueden ser próticos o apróticos y se distinguen principalmente por su modo de elaboración y su organización química <sup>(24)</sup>.

Actualmente existe una fuerte tendencia para sintetizar estructuras de mayor complejidad, en las que se introduce o modifica diferentes grupos funcionales que van a cumplir una tarea específica <sup>(27)</sup>.

#### 4.3.2 Aplicaciones de los LIs

En años recientes, los LIs han sido utilizados, de alguna manera, con resultados positivos en aplicaciones de las diferentes áreas de la química, destacando los siguientes <sup>(27)</sup>, ver figura 5 <sup>(28)</sup>.



Figura 5: Aplicaciones de los líquidos iónicos <sup>(28)</sup>.

#### 4.4 MÉTRICAS:

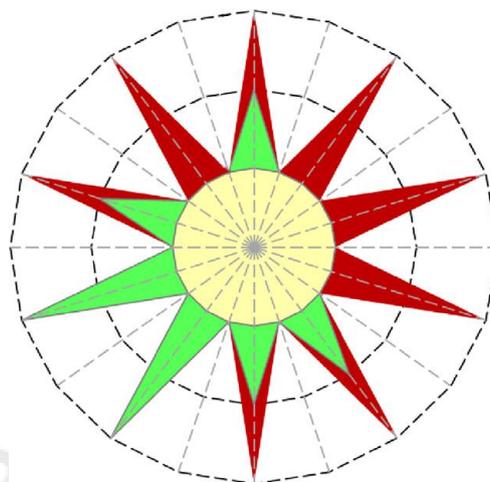
En los últimos cinco a diez años, se han propuesto una serie de métricas para evaluar, de alguna manera, el efecto sobre el ambiente y la salud, de los procesos químicos, ya que ha crecido considerablemente el interés por la química verde y la necesidad de cambiar el arte y la ciencia de la síntesis química <sup>(29)</sup>.

Lo verde en un proceso químico es complejo y elusivo, constituido por varios componentes de naturaleza química (incorporar los átomos de los reactivos en el producto y no desperdiciarlos en residuos, utilizar reactivos y reacciones seguras, etc.), medioambiental (no producir residuos y, contaminantes, especialmente si son tóxicos, usar materias primas renovables, etc.), energética, etc. Hasta ahora, ha sido evaluada por diversas métricas, cada una dirigida a un componente particular, que globalmente pueden ser divididas en dos categorías: métricas de masa, para evaluar lo verde intrínseco de las reacciones en términos del cumplimiento de los dos primeros principios de la química verde; y métricas ambientales, para evaluar las diversas facetas de benignidad ambiental a diversas escalas, asociadas a los demás principios <sup>(30)</sup>.

A pesar de la variedad de métricas disponibles en la literatura, se hizo evidente la necesidad de disponer de métricas sistémicas y de amplio alcance para las reacciones químicas. Los 12 principios son prescripciones de naturaleza cualitativa que deben ser aplicados sistemáticamente en conjunto, porque cambios en las condiciones de las reacciones químicas pueden implicar la mejora del carácter verde en algunos de ellos y, al mismo tiempo, su disminución en otros. Así, surgió la idea de construir métricas holísticas que cubrían todos los principios aplicables en cada situación bajo estudio, el caso más representativo es el de la estrella verde <sup>(31)</sup>.

#### 4.4.1 Estrella verde:

La estrella verde se utiliza para describir el verdor de la síntesis orgánica en los laboratorios. Con este enfoque, se puede obtener información sobre cómo mejorar el verdor de las reacciones existentes. Esta herramienta se usa para medir el verdor de la reacción inicial y la mejorada <sup>(32)</sup>.



**Figura 6:** Diagrama de la estrella verde.

La idea básica de la estrella verde es construir una, con un número de esquinas igual al número de principios utilizados para la evaluación de la reacción de síntesis. Pueden incluirse todos los principios o solo algunos si los restantes no son aplicables. Cada esquina tiene una longitud proporcional al grado de cumplimiento del principio correspondiente, luego se puede obtener una visión semi-cuantitativa del verdor global de la reacción observando la estrella y apreciando su área (figura 6): cuanto más grande es el área, más verde es la reacción <sup>(12)</sup>.

**Construcción de la estrella verde:** La construcción de la métrica consiste en evaluar lo verde de las sustancias intervinientes: reactivos, productos y co-productos obtenidos, catalizadores, solventes, agentes de purificación, secantes y residuos formados. Para cada una de estas sustancias se recoge información sobre los riesgos para la salud y el medio ambiente, inflamabilidad y reactividad, a través de los símbolos utilizados en el etiquetado de los envases de los compuestos y además, información sobre si constituyen o se obtienen de materias primas renovables, así como sobre su degradabilidad <sup>(30)</sup>.

Esta métrica utiliza los 12 principios de la química para evaluar lo verde del proceso y se aplica las puntuaciones de 1 a 3 (donde uno es

benigno para la salud o el ambiente) a cada uno de los principios. La estrella está representada en un documento de radares de Excel, con el color verde de la longitud de cada esquina de la estrella que se utiliza para mostrar el grado de éxito <sup>(33)</sup>.

La evaluación se realiza considerando por separado los tres pasos, la reacción, el aislamiento y la purificación del producto, así como el proceso global. En principio, la evaluación de la estrella verde se basa en los 12 principios, pero existe la posibilidad de que algunos de estos no se utilicen. En general, para el paso de reacción, solo se evalúan 10: los principios P4 (diseño de productos químicos más seguros) y P11 (análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación) no se aplican porque no se preparan nuevos productos (P4) y el monitoreo del proceso en tiempo real para la prevención de la contaminación no se usa (P11). Por otro lado, los pasos de aislamiento y purificación del producto generalmente no implican reacción, solo operaciones físicas, y por lo tanto, los principios P2 (economía de átomos), P3 (síntesis química menos peligrosa), P8 (reducir derivados) y P9 (preferencia por catalizadores) tampoco son aplicables, solo se evalúan seis principios. En resumen, se usan dos tipos de estrellas verdes, dependiendo de los principios involucrados en la evaluación: estrellas de 10 esquinas para la reacción y estrellas de seis esquinas para las operaciones de evaluación <sup>(33)</sup>.

## CAPITULO III

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### 1 MATERIALES:

##### 1.1 Reactivos

- p-nitrobenzaldehído (Merck, 99 %).
- Fenilhidrazina (Merck, 99 %).
- 1,3 ciclohexanodiona (Merck, 99 %).
- Ácido clorhídrico (J.T Baker, 37,5 %).
- 1-butil-3-metilimidazolio bisulfato (BMImHSO<sub>4</sub>, Sigma Aldrich).
- Agua destilada.

##### 1.2 Solventes

- Metanol (Merck).
- Acetona (Merck).

##### 1.3 Materiales de laboratorio

- Placa de silicagel 60F 254(Merck).
- Probetas de 20 mL.
- Pipetas lineales de 5 mL.
- Termómetro.
- Cronómetro.
- Propipeta.
- Magnetos.
- Papel filtro.
- Lunas de reloj.
- Espátulas, varillas.

##### 1.4 Equipos

- Cocinilla eléctrica con agitador magnético.
- Estufa (Ecocell).

- Balanza analítica (Adventurer OHAUS).
- Aparato de Fisher-Johns para punto de fusión.
- Lámpara UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) (UVGL-58).
- Espectrómetro Perkin Elmer modelo Spectrum 100 FT-IR (Laboratorio de Instrumentación de la sección Química PUCP).
- Espectrómetro RMN. BRUKER Ascend 500 (Laboratorio de RMN de la sección Química PUCP).

## 2 PROCEDIMIENTO

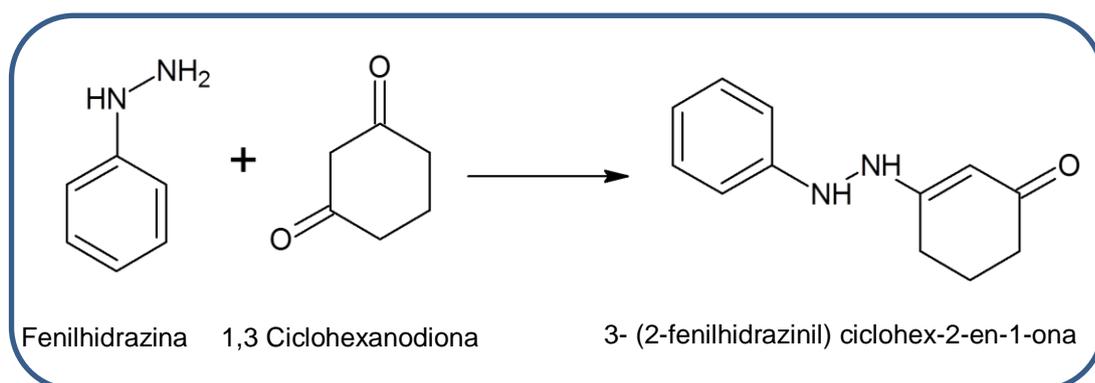
### 2.1 Procedimiento general

El planteamiento de la síntesis de hidrazonas siguió la línea iniciada por C. Aliaga en un trabajo anterior, en el que se estudió la síntesis verde de un indol reportando además la síntesis de una hidrazona en presencia de un líquido iónico ácido de Brønsted <sup>(20)</sup>.

De acuerdo a lo anterior, se siguió el proceso planteado por Fischer, utilizando como solvente y catalizador el BMImHSO<sub>4</sub> <sup>(20)</sup>. En este trabajo los reactivos de partida fueron fenilhidrazina, clorhidrato de fenilhidrazina, 1,3 ciclohexanodiona y p-nitrobenzaldehído. Para el primer caso se obtuvo el 3-(2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona y para el segundo el p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona.

#### 2.1.1 Reacción de fenilhidrazina con 1,3 ciclohexanodiona

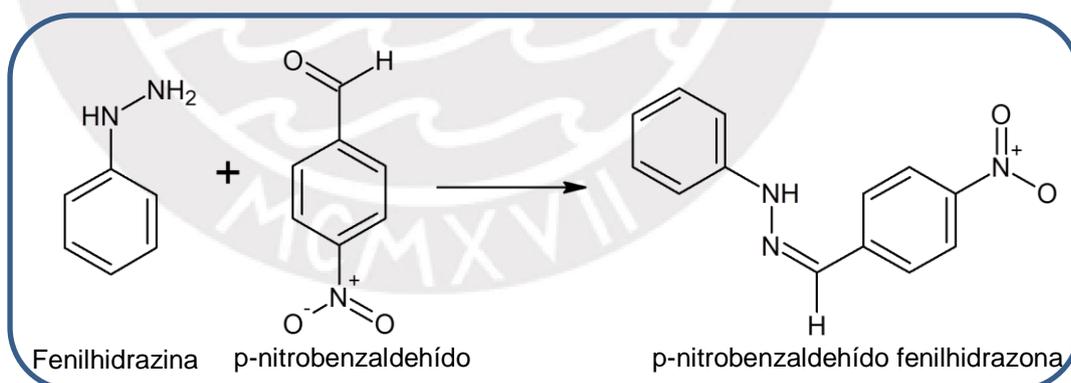
Se mezcló 5 mmol (0,56 g) de 1,3 ciclohexanodiona con 1 mL de BMImHSO<sub>4</sub>, después se agregó 5 mmol (0,54 g) de fenilhidrazina, se mantuvo en agitación a 60 °C por una hora. La reacción fue monitoreada por CCF. Al terminar la reacción, se dejó enfriar la mezcla y se añadió 10 mL de agua. Se continuó enfriando hasta que precipitó el producto. Una vez obtenido el producto se filtró, lavó y secó a 50 °C en estufa. La ecuación química de la reacción se observa en el esquema 3.



**Esquema 3:** Obtención del FCHO.

### 2.1.1 Reacción de fenilhidrazina con p-nitrobenzaldehído

Se mezcló 5 mmol (0,76 g) de p-nitrobenzaldehído con 1 mL de BMImHSO<sub>4</sub>, después se agregó 5 mmol (0,54 g) de fenilhidrazina, se mantuvo en agitación a 60 °C por una hora. La reacción fue monitoreada por CCF. Al terminar la reacción, se dejó enfriar la mezcla y se añadió 10 mL de agua. Se continuó enfriando hasta que precipitó el producto. Una vez obtenido el producto se filtró, lavó y secó a 50 °C en estufa. La ecuación química de la reacción se observa en el esquema 4.



**Esquema 4:** Obtención de NBFH.

Para optimizar los resultados en la síntesis verde del FCHO y NBFH se evaluaron distintas variables intervinientes como son el reactivo de partida, temperatura, cantidad de líquido iónico usado y acidez del medio.

### **2.1.1.1 Evaluación del reactivo de partida**

Primero, es trascendental confirmar el reactivo de partida que nos dé una mejor elección de trabajo, ya sea: con la fenilhidrazina, fenilhidrazina + HCl 0,5 N o clorhidrato de fenilhidrazina, haciendo reaccionar 5 mmol de estos con 5 mmol de 1,3 ciclohexanodiona y p-nitrobenzaldehído, se añadió 1 mL de BMimHSO<sub>4</sub> y se llevó a baño maría. Las reacciones fueron monitoreadas por CCF. Al terminar las reacciones se les agregaron 10 mL de agua que insolubiliza el producto orgánico, se filtró y lavó el producto con agua y finalmente se secó.

### **2.1.1.2 Evaluación de la temperatura**

Para este punto se tomó 5 mmol de fenilhidrazina (reactivo que mostró mejor rendimiento en la sección 2.1.1.1). Se mezcla con 5 mmol de 1,3 ciclohexanodiona y p-nitrobenzaldehído y se añadió 1 mL de BMimHSO<sub>4</sub>. Esto se repitió variando la temperatura a 40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C y 80 °C.

### **2.1.1.3 Evaluación de la cantidad de líquido iónico empleado.**

En este punto se tomó 5 mmol de fenilhidrazina (reactivo que mostró mejor rendimiento en la sección 2.1.1.1). Se mezcla con 5 mmol de 1,3 ciclohexanodiona y 4-nitrobenzaldehído, para llevarlos a 60 °C (temperatura que mostró mejor rendimiento en la sección 2.1.1.2). Se prepararon 4 muestras y se varió la cantidad del BMimHSO<sub>4</sub> añadido en el rango de 0,5 mL a 2 mL.

### **2.1.1.4 Evaluación de la acidez del medio**

Se tomó 5 mmol de fenilhidrazina, 1 mL de BMimHSO<sub>4</sub> y se llevó a 60 °C (que son parámetros que dieron mejores rendimientos en las secciones 2.1.1.1, 2.1.1.2 y 2.1.1.3 respectivamente). Se añadió 1 mL de ácido clorhídrico con concentraciones que variaron de 0,5 N a 2 N.

## 2.2 Caracterización espectroscópica

Las hidrazonas obtenidas se caracterizaron al analizar los espectros que nos dieron el espectrofotómetro infrarrojo con transformada de Fourier y el equipo de resonancia magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  y HSQC). Para obtener los espectros de RMN se preparó una muestra que contenía aproximadamente 50 mg de hidrazona en 750  $\mu\text{L}$  de dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO- $d_6$ ).

Para preparar las muestras del FT-IR, se mezcló las hidrazonas obtenidas con bromuro de potasio, con una proporción aproximada de 1/300. La preparación de esta muestra se hizo con ayuda de una prensa hidráulica. Se realizaron las lecturas en un rango de  $4000\text{ cm}^{-1}$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ .

## 2.3 Evaluación del carácter verde

En la evaluación se utilizó la métrica de estrella verde. Con esta métrica se comparan los diagramas de la estrella verde y los índices de área de las estrellas verdes (GSAI por sus siglas en inglés) obtenidos del método tradicional frente a la propuesta planteada.

## CAPITULO IV

### RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 1 Obtención del 3- (2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona (FHCO)

Se planteó hacer reaccionar fenilhidrazina con 1,3 ciclohexanodiona utilizando BMImHSO<sub>4</sub> como catalizador y medio de reacción. Luego de la reacción se observó por CCF la formación de un solo producto, para posteriormente caracterizarlo por punto de fusión, RMN <sup>1</sup>H y RMN <sup>13</sup>C, concluyendo que se trataba del 3- (2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona (FHCO).

##### 1.1 Optimización de la síntesis

Con el fin de mejorar la síntesis del FHCO, se evaluó la influencia de cuatro parámetros: reactivo de partida, temperatura, líquido iónico y acidez del medio de reacción.

##### 1.1.1 Evaluación del reactivo de partida.

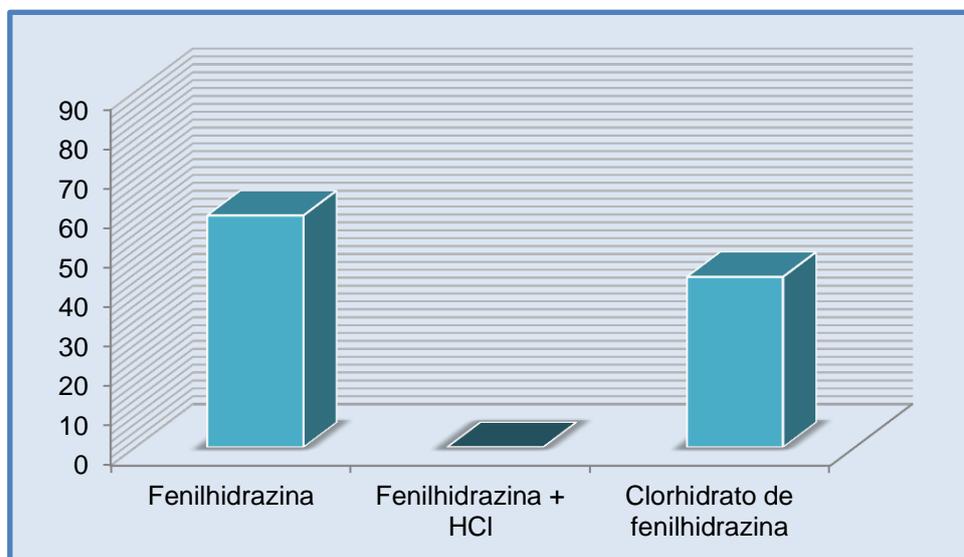
Se evaluó el reactivo de partida a emplear, que son: fenilhidrazina, fenilhidrazina en medio ácido (HCl 0,5 N) y clorhidrato de fenilhidrazina. En la tabla 2 se muestran los resultados:

**Tabla 2:** Resultados de evaluación del reactivo de partida.

Reactivo	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
Fenilhidrazina	1,0	58,66
Fenilhidrazina + HCl	1,5	0
Clorhidrato de fenilhidrazina	2,0	43,12

El gráfico 1 muestra que al trabajar con fenilhidrazina se obtuvo mejores resultados con un porcentaje de rendimiento de 58,66 % que trabajando con los otros dos, ya que el uso de HCl en el medio de reacción o la sal de la fenilhidrazina conduce a la obtención de más subproductos, dificultando el aislamiento y la purificación de la hidrazona; se observó

también que se obtienen más subproductos utilizando HCl que la sal de fenilhidrazina, esto se pudo observar al monitorear la reacción por CCF.



**Gráfico 1:** Evaluación de los reactivos de partida.

### 1.1.2 Evaluación de la temperatura

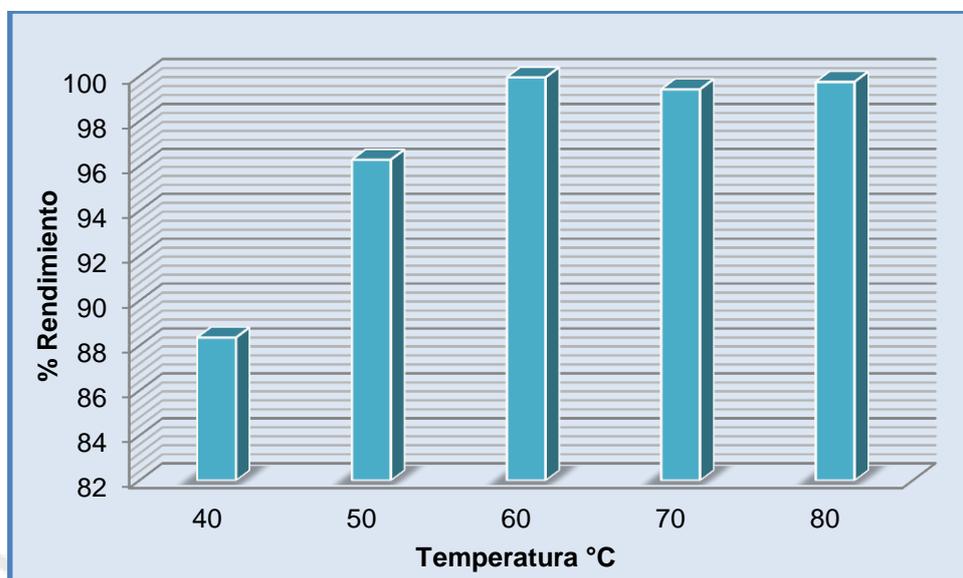
Una vez obtenido los resultados de la evaluación del reactivo de partida, se evaluó la temperatura de reacción utilizando la fenilhidrazina como reactivo de partida. Para esta prueba se varió la temperatura de 40 °C a 80 °C. En la tabla 3 se observan los resultados.

**Tabla 3:** Resultados de evaluación de la temperatura.

Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
40	2	88,37
50	1,5	96,29
60	1	99,06
70	1	98,83
80	1	98,76

En el gráfico 2 se muestra como variaron los rendimientos a medida que se fue variando la temperatura de 40 °C a 80°C, sin embargo a partir de 60 °C esta variación permaneció casi constante, que es alrededor de

99 %, por lo que no fue necesario probar a más temperatura ya que la variación no fue significativa en cuanto a la cantidad del producto formado.



**Gráfico 2:** Evaluación de la temperatura.

El aumento de temperatura favoreció el rendimiento del producto, debido a que el equilibrio endotérmico se favoreció en dirección a la formación del producto, alcanzando su máximo a 60 °C, pero conforme aumentó la temperatura no se manifestó mejora alguna en el rendimiento de la reacción.

Teniendo en consideración los resultados obtenidos, se observa y determina que a 60 °C se obtiene mejores resultados, favoreciendo así el principio 6 de la química verde, que indica que los requerimientos de energía deben minimizarse.

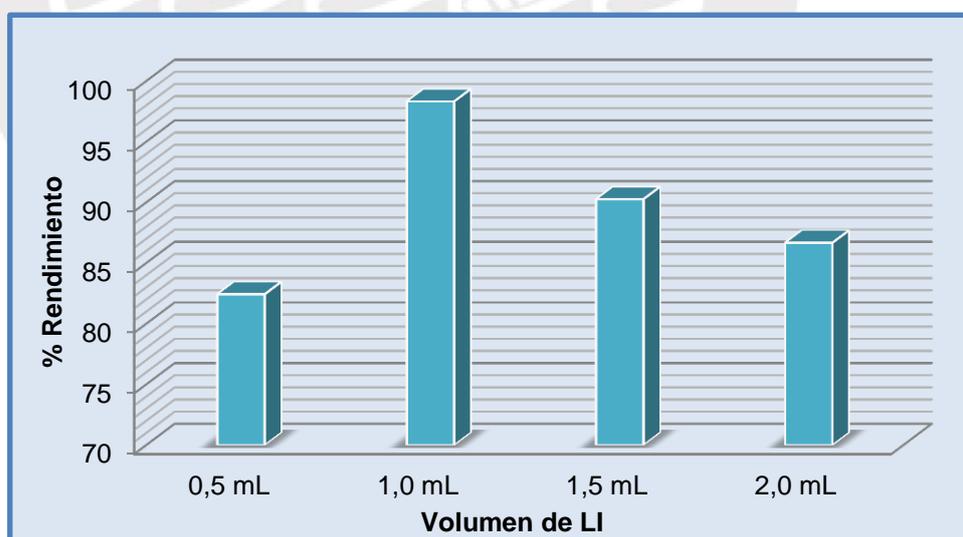
### 1.1.3 Evaluación de la cantidad de líquido iónico.

Una vez obtenidos los resultados de la evaluación de los reactivos de partida y temperatura, se procedió a evaluar el efecto de la cantidad de líquido iónico utilizado en el proceso. La tabla 4 muestra los resultados obtenidos.

**Tabla 4:** Resultados de evaluación de la cantidad de líquido iónico.

Volumen del LI	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
0,5 mL	2	82,43
1,0 mL	1,5	98,32
1,5 mL	1	90,26
2,0 mL	1	86,67

El gráfico 3 muestra como la cantidad de líquido iónico afectó la formación del producto, observándose que hubo un incremento significativo al aumentar el líquido iónico de 0,5 mL a 1,0 mL. Sin embargo, al aumentar más de 1,0 mL al medio de reacción la mejora que estaba mostrando disminuyó significativamente, esto por la formación de subproductos. Lo mismo se observó al evaluar el reactivo de partida. Esto puede deberse a la influencia de la cantidad de protones en la reacción que afectan la formación del producto, ya que el líquido iónico empleado es un ácido de Brønsted.



**Gráfico 3:** Evaluación de la cantidad de líquido iónico.

El aumento del rendimiento al pasar de 0,5 mL a 1 mL de BMImHSO<sub>4</sub>, puede deberse a que el uso de 0,5 mL no permite una solubilidad

completa de los reactivos, disminuyendo significativamente la formación del producto deseado. Sin embargo, el aumento de líquido iónico complica la etapa de aislamiento del producto, porque el BMImHSO<sub>4</sub> en medidas mayores a 1,5 mL produce parcialmente una dispersión homogénea entre el medio acuoso y la materia orgánica, perdiendo producto en este paso, además de la formación de otros subproductos.

#### 1.1.4 Evaluación de la acidez del medio de reacción.

Como se observó en la evaluación del reactivo de partida, el añadir HCl 0,5 N al medio no favorece la formación del producto, por lo que se evalúa este punto para verificar ese resultado variando la concentración de HCl al medio de reacción. Los resultados obtenidos se observan en la tabla 5.

**Tabla 5:** Resultados de evaluación de la acidez del medio de reacción.

HCl	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
0,5 N	2	---
1,0 N	1,5	---
1,5 N	1	---
2,0 N	1	---

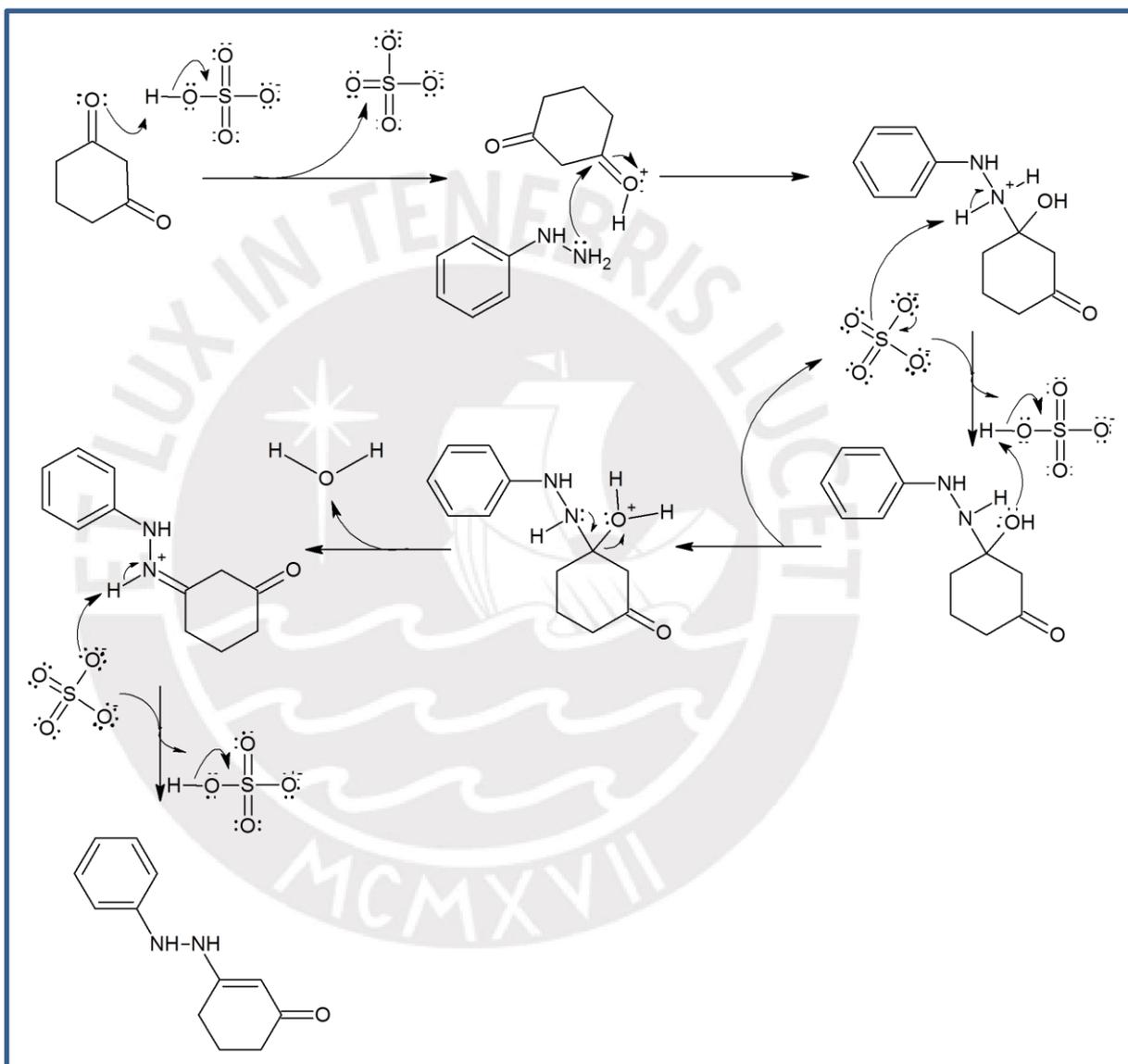
Como se observa en la tabla anterior la presencia de HCl no favoreció la formación del producto. Esto es por la formación de varios subproductos que dificultaron el aislamiento del producto deseado, por lo que no se pudo medir el porcentaje de rendimiento.

#### 1.2 Propiedades físicas del FHCO

El FHCO obtenido es un sólido de aspecto cremoso en formas de agujas, soluble en metanol y etanol, además soluble en acetona caliente, pero no en fría. Este último se utilizó en la etapa de purificación del producto. El punto de fusión fue 142 °C, concordando con los datos ya reportados. (ref. 143 °C)<sup>(34)</sup>.

### 1.3 Mecanismo de reacción para la obtención del FHCO

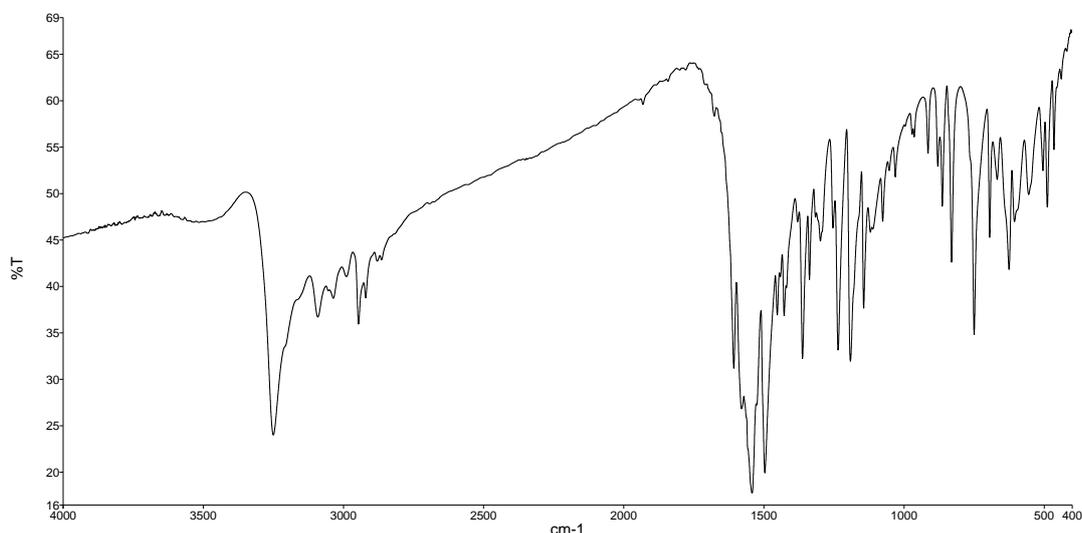
El esquema 5 muestra el posible mecanismo de reacción, donde el  $\text{BMImHSO}_4$  desempeña la función de catalizador ácido, ya que el protón que promueve el proceso de condensación se desprende del anión bisulfato, llegando a formar la hidrazona <sup>(20)</sup>.



**Esquema 5:** Posible mecanismo de reacción de la formación del FHCO empleando el  $[\text{BMImHSO}_4]$  como catalizador

## 2 Caracterización del 3- (2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona (FHCO)

### 2.1 Determinación de los grupos funcionales por FT-IR



**Figura 7:** Espectro FTIR experimental del FHCO obtenido.

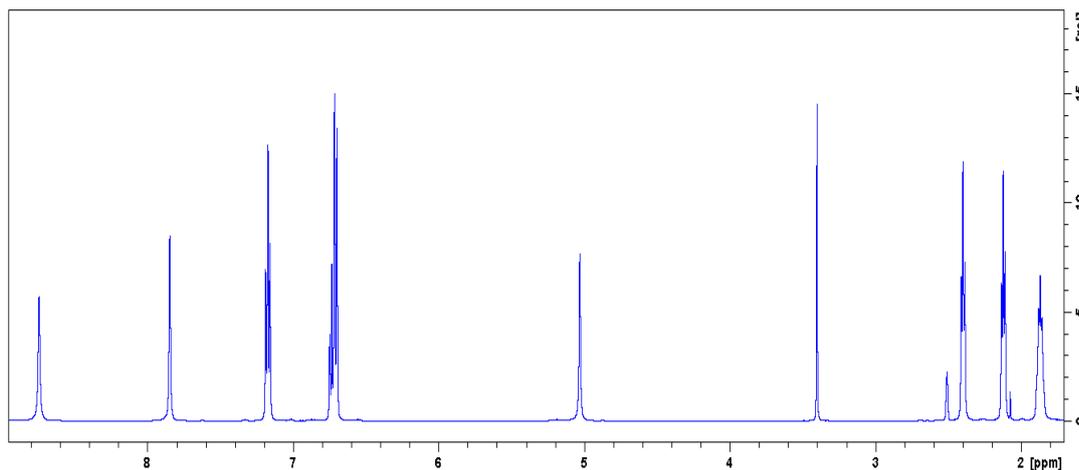
En la figura 7 se observa el espectro IR, donde se aprecian las señales características de los grupos funcionales que tiene el FHCO, como se muestra el pico a  $3252\text{ cm}^{-1}$  que es señal del estiramiento N-H, característica del grupo amino secundario en las hidrazonas. Asimismo, se evidencia la señal propia del enlace  $\text{-C=O}$ , así como la banda ancha de la tensión. Las señales obtenidas experimentalmente se observan detalladamente en la tabla 6 (ver anexo 1 para mayor detalle).

**Tabla 6:** Picos obtenidos en el análisis FT-IR del FHCO.

Asignación		Frecuencia ( $\text{cm}^{-1}$ )
Estiramiento	(N-H)	3252
Estiramiento	(C=O)	1606
Flexión	(C=C)	1777 - 1933
Estiramiento	-CH <sub>3</sub>	<3000
Estiramiento	-CH <sub>2</sub> -	<3000
Estiramiento	(C=C)	1542
Estiramiento	(C-O)	1190
C cuaternario		1143
C-N t (aril)		1362

## 2.2 Determinación de la estructura por RMN $^1\text{H}$

La figura 8 muestra el espectro RMN  $^1\text{H}$  del FHCO en dimetil sulfóxido hexadeuterado (DMSO- $d_6$ ), cuyo pico a  $\delta = 2,5$  ppm evidencia su presencia. La elucidación de la estructura del FHCO se contrastó con el espectro de bibliografía, evidenciando que los desplazamientos químicos se corresponden con los obtenidos.

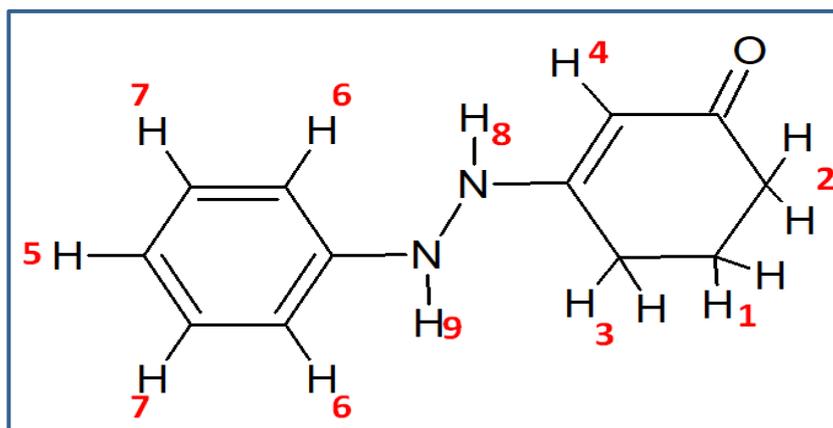


**Figura 8:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  del FHCO.

En la tabla 7 se observan los desplazamientos químicos obtenidos del espectro RMN  $^1\text{H}$ , también la figura 9 presenta la numeración de los protones en la estructura del FHCO en función a su desplazamiento químico.

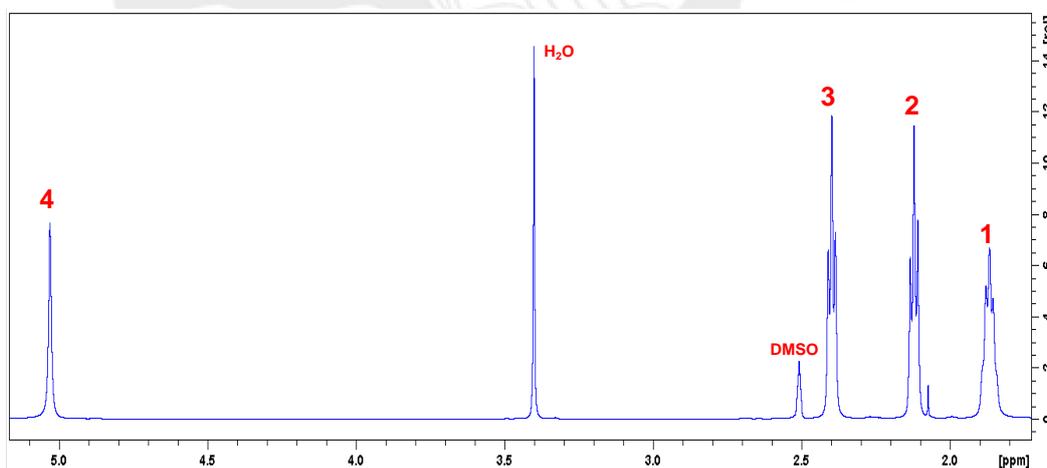
**Tabla 7:** Desplazamientos químicos obtenidos del RMN  $^1\text{H}$  para el FHCO

	Multiplicidad	Desplazamiento (ppm)	Integración
1	Triplete	1,87	2H
2	Triplete	2,12	2H
3	Triplete	2,40	2H
4	Singlete	5,03	1H
5	Multiplete	6,70	1H
6	Multiplete	6,74	2H
7	Triplete	7,17	2H
8	Singlete	7,84	1H
9	Singlete	8,74	1H



**Figura 9:** Asignación numérica de los protones para FHCO.

En la expansión del campo alto (figura 10), muestra el desplazamiento químico de cuatro tipos de protones, el primero a 1,87 ppm (2H) que es un triplete para los protones H-1, seguido de los protones H-2 y H-3 que se desplazan a 2,12 ppm (2H) y 2,14 ppm (2H) respectivamente. La siguiente señal se desplaza ligeramente a mayor campo debido a la influencia del grupo carbonilo y el doble enlace próximos a 5,03 ppm (1H) que es un singlete.



**Figura 10:** Campo alto expandido del FHCO.

La expansión del campo bajo (figura 11) muestra el desplazamiento químico de los otros cuatro tipos de protones presentes en la molécula, los dos primeros desplazamientos corresponden al anillo aromático, el primer desplazamiento a 6,70 ppm (4H) es un multiplete para los protones

H-5 y H-6, mientras que los protones H-7 se desplazan a 7,17 ppm (2H) como un triplete. Por otro lado a 7,84 ppm y 8,74 ppm se aprecian dos singletes, que evidencia la presencia del N-H, protones H-8 y H-9.

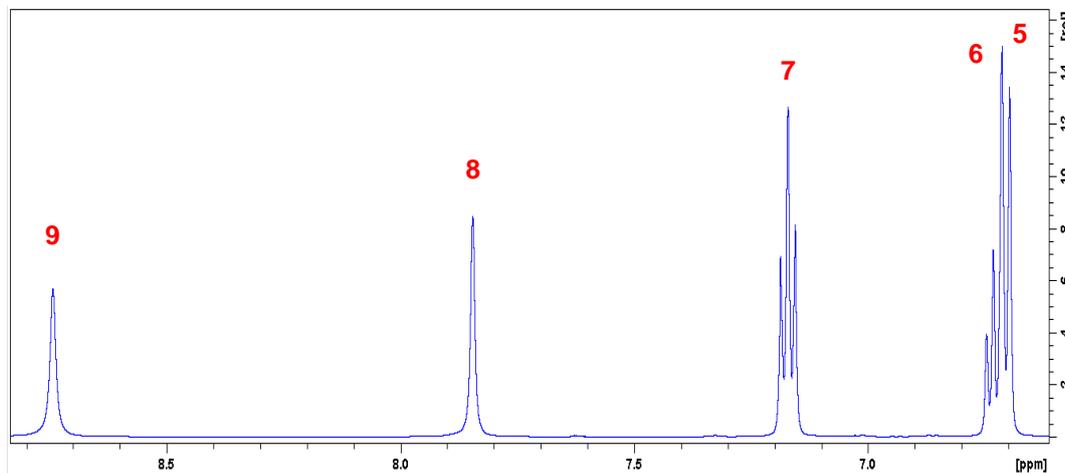


Figura 11: Campo bajo expandido del FHCO.

### 2.3 Determinación de la estructura por RMN $^{13}\text{C}$

La figura 12 muestra el espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del FHCO en DMSO-d<sub>6</sub>, cuyo desplazamiento se aprecia a  $\delta = 39,5$  ppm con un multiplete característico que evidencia su presencia. La elucidación de la estructura del FHCO se contrastó con el espectro de bibliografía, evidenciando que los desplazamientos químicos se corresponden con los obtenidos.

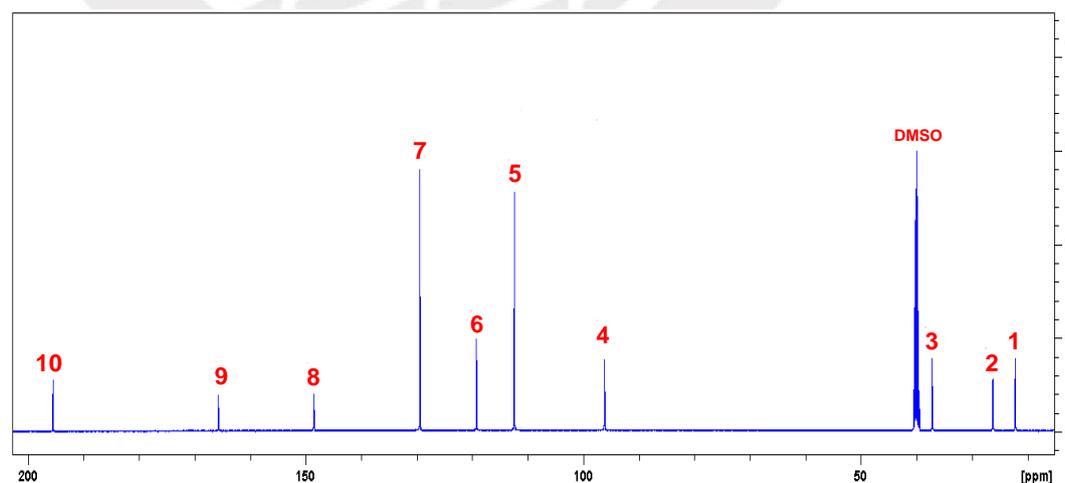
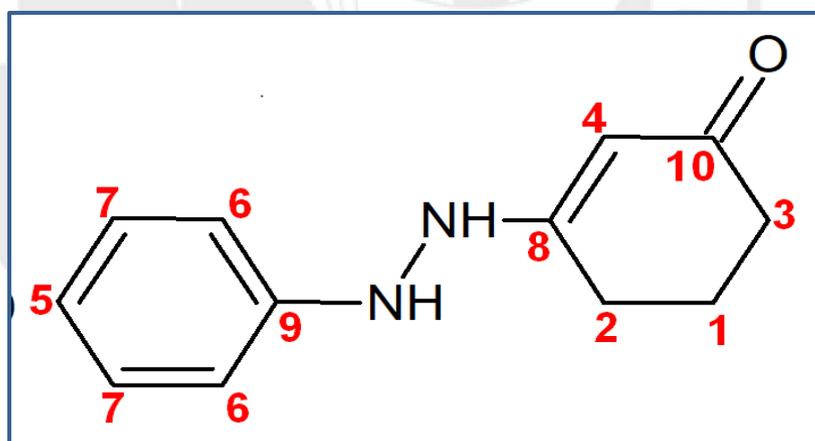


Figura 12: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del FHCO.

Los desplazamientos químicos obtenidos del RMN  $^{13}\text{C}$  se observan en la tabla 8 también la figura 9 presenta la numeración de los carbonos en la estructura del FHCO en función a su desplazamiento químico

**Tabla 8:** Desplazamiento químico obtenidos del RMN  $^{13}\text{C}$  para el FHCO.

N° de carbono	Desplazamiento (ppm)
1	22,22
2	26,24
3	37,17
4	96,15
5	112,38
6	119,22
7	129,42
8	148,55
9	165,74
10	195,50



**Figura 13:** Asignación numérica de los carbonos para FHCO.

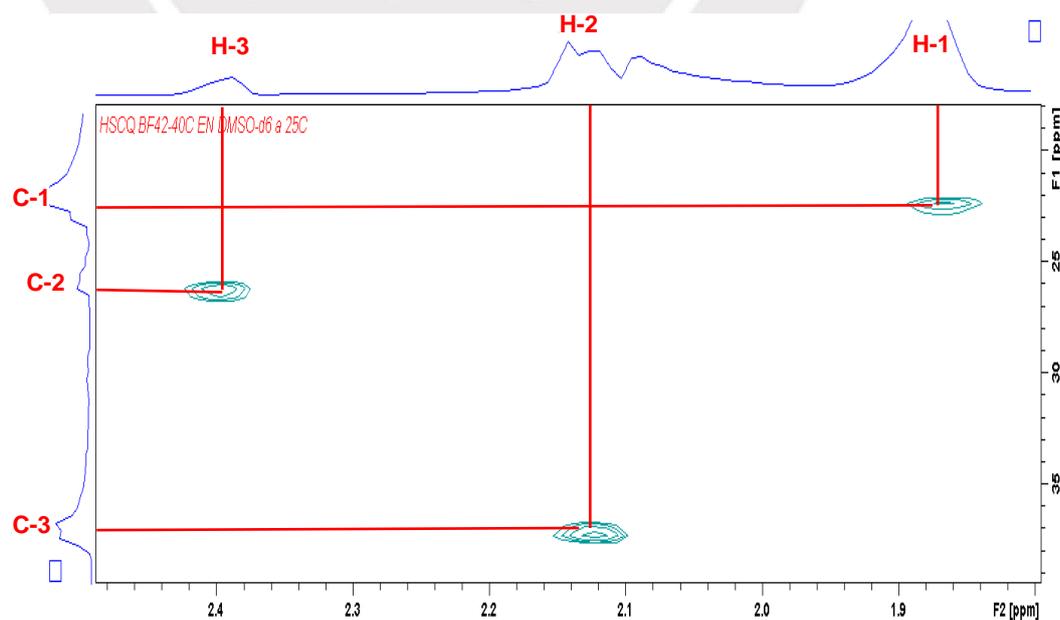
En la expansión del campo alto, se evidencia el desplazamiento químico para tres tipos de carbono, el primer desplazamiento del carbono C-1 a 22,22 ppm, mientras que los carbonos C-2 y C-3 desplazan a 26,24 ppm y 37,17 ppm. Estos dos últimos desplazamientos salen a menor campo por la influencia del grupo carboxilo que desapantalla a estos carbonos,

además, el C-4 se desplaza hasta 96,16 ppm debido a la influencia del grupo carbonilo, el doble enlace y los nitrógenos adyacentes.

El desapantallamiento generado por el anillo aromático hace que estos carbonos se desplacen a campos más bajos, es en estos campos que se logró observar los desplazamientos de cuatro tipos de carbonos a 112,38 ppm; 119,22 ppm; 129,42 ppm y 165,74 ppm para los C-5, C-6, C-7 y C-9 respectivamente. Por otro lado el C-4 al ser un alqueno hace que se diferencie de los demás por el menor desapantallamiento que ejercen los átomos adyacentes y el doble enlace frente a anillo aromático.

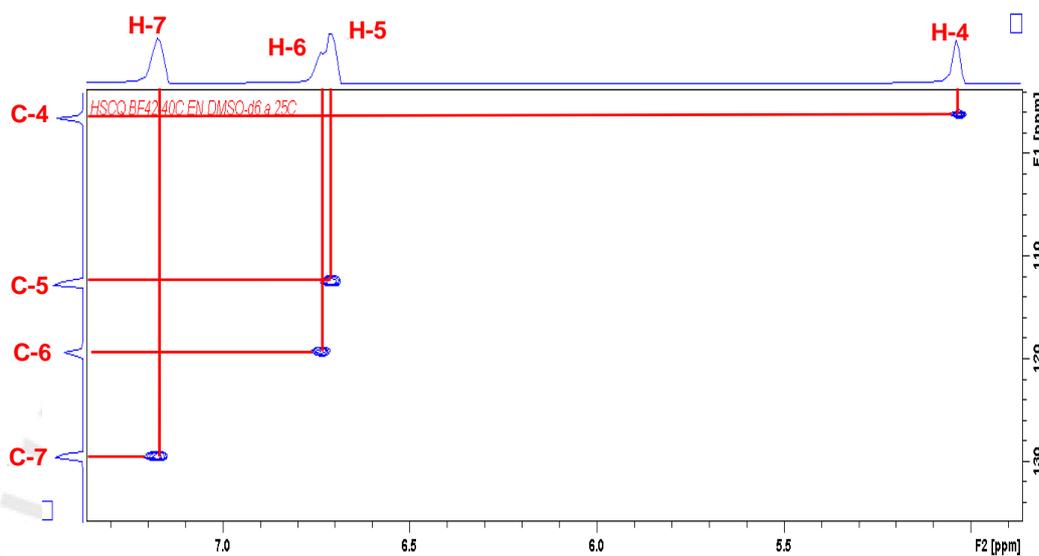
Los desplazamientos químicos de los carbonos que terminan la elucidación estructural del FHCO son a 148,45 ppm y 195,5 ppm, que debido al desapantallamiento que ejercen sus átomos adyacentes salen a campos aún más bajos que los demás, evidenciando así la presencia de los grupos  $-C-N-$  y  $-C=O$  respectivamente.

Por otro lado, el espectro HSQC de la muestra (ver espectro completo en el anexo 2) corrobora la asignación dada al protón y carbono. En la figura 14 muestra la expansión de campo bajo y muestra la correlación de los protones y carbonos que salen en este campo.



**Figura 14:** Expansión del campo bajo del espectro de HSQC para FHCO.

La figura 14 muestra la correlación de 6 protones con tres carbonos, dos protones por cada carbón existen en este campo (C-1→H-1; C-2→H-3, C-3→H-2). Por otro lado, la figura 15 muestra la expansión de la región aromática a campos altos.



**Figura 15:** Expansión de la región aromática del espectro de HSQC para FHCO.

En la figura 15 se aprecia la correlación de los hidrógenos y carbonos aromáticos. Es importante mencionar que en los espectros de HSQC no se muestran señales de carbonos cuaternarios, debido a que no cuentan con hidrógenos enlazados directamente, esta molécula cuenta con tres de estos carbonos (C-8, C-9, C-10), por lo que no se observan sus señales correspondientes.

#### 2.4 Comparación del carácter verde de la ruta tradicional y la ruta propuesta para la síntesis de 3-(2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona.

La ruta tradicional implica reaccionar 1,3 ciclohexanodiona con fenilhidrazina en medio metanólico más ácido acético glacial a reflujo por 7 horas <sup>(18)</sup>. Por ello, al observar los resultados anteriores se puede especular que el método planteado tiene ventajas notables frente al método tradicional.

No obstante, lo resaltante de esta nueva propuesta es el menor uso de materia prima (reactivos, solvente, catalizador), disminución en el tiempo de reacción (disminuye de 7 horas a 1 hora), ahorro energético (de reflujo a 60 °C), mayor producción de producto (mayor rendimiento), así como también la formación de un solo producto. Conduciendo de esta forma a un mayor ahorro de energía y más eco-amigable.

Las diferencias entre el método planteado y el método tradicional de síntesis 3-(2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona se pueden observar en la tabla 9.

**Tabla 9:** Diferencia entre la ruta tradicional y la ruta alternativa planteada para la síntesis de 3- (2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona.

	Ruta tradicional	Ruta alternativa
<b>Reactivos</b>	fenilhidrazina, 1,3-ciclohexanodiona	fenilhidrazina, 1,3-ciclohexanodiona
<b>Tiempo de reacción</b>	7 h	1 h
<b>Solventes y otras sustancias</b>	metanol, ácido acético glacial	BMIImHSO <sub>4</sub> y agua
<b>catalizadores</b>	H <sup>+</sup>	BMIImHSO <sub>4</sub>
<b>Temperatura</b>	Reflujo	60 °C
<b>Formación de productos secundarios</b>	Sí	No
<b>Rendimiento</b>	89 %	99,06 %

Teniendo en cuenta las diferencias significativas entre ambas rutas, se procede a comparar el carácter verde de estas empleando el diagrama de la estrella verde. Es importante recalcar que, para el paso de reacción, solo se evalúan 10 principios: el principio 4 (diseño de productos químicos más seguros) y el principio 11 (análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación) no se aplican porque no se preparan nuevos

productos (P4) y el monitoreo del proceso en tiempo real el análisis para la prevención de la contaminación no se utiliza (P11)

Los diagramas de la estrella verde por etapa se muestran en el anexo 3, por lo que la siguiente tabla muestra la evaluación general de los principios de la química verde.

**Tabla 10:** Evaluación general de los principios de la química verde del método tradicional y el método planteado.

Principio	Ruta tradicional		Ruta alternativa	
	Puntaje	Detalle	Puntaje	Detalle
P1	1	metanol, ácido acético glacial	3	Residuos inocuos
P2	1	Exceso de metanol	3	Exceso de reactantes, formación de productos secundarios
P3	1.	Uso de fenilhidrazina	1	Uso de fenilhidrazina
P5	1	metanol, ácido acético glacial	2	BMI <sub>m</sub> HSO <sub>4</sub>
P6	1	Reflujo	2	60 °C
P7	1	No renovable	2	Se puede reciclar el LI
P8	3	Sin derivatizaciones	3	Sin derivatizaciones
P9	1	ácido acético glacial	2	BMI <sub>m</sub> HSO <sub>4</sub>
P10	1	No degradable	1	No degradable
P12	1	metanol, ácido acético, reflujo	3	Sin riesgo

Con la información obtenida de la tabla 10 se procede a construir el diagrama de la estrella verde global, así como el cálculo del índice del área de la estrella verde (GSAI). Estos diagramas (ver figuras 16 y 17)

muestran la diferencia del verdor que existe entre la ruta tradicional y la ruta propuesta para la síntesis de 3- (2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona.

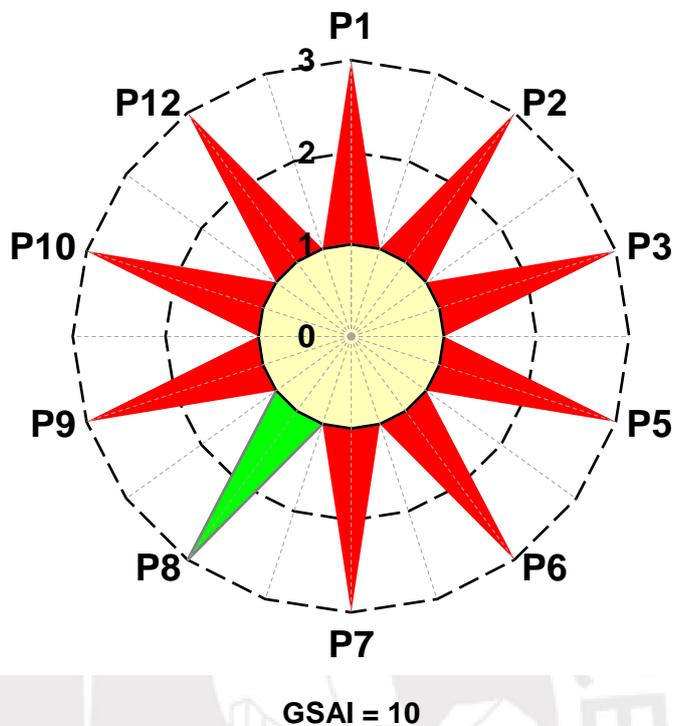


Figura 16: Diagrama de estrella verde global para la síntesis tradicional del FHCO

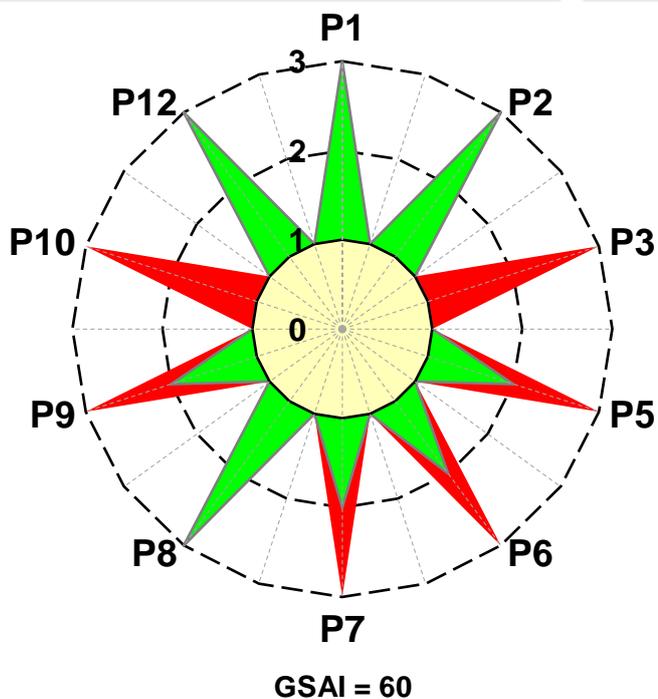


Figura 17: Diagrama de estrella verde global para la síntesis planteada del FHCO

De los diagramas de estrella verde (figuras 16 y 17) y de la tabla 10, se puede decir:

Que en cuanto al principio 1, el método tradicional no contempla la prevención ya que se desechan residuos que no son inocuos, poniendo en alto riesgo a la salud y al ambiente. La ruta propuesta sí tiene en cuenta este factor, ya que el líquido iónico utilizado puede ser reciclado.

Por otro lado, en el segundo principio (la economía atómica), se observa que la ruta tradicional utiliza exceso de metanol y ácido acético glacial, sumando a eso la formación de subproductos, mientras que en la ruta planteada solo se requiere cantidades estequiométricas de los reactantes.

En el tercer principio, no se observa mejoras significativas de la ruta propuesta frente al método tradicional. Debido a que el reactivo de partida empleado en ambas metodologías perjudica tanto el medio ambiente como la salud.

El quinto principio (solventes seguros y sustancias auxiliares) mejora en cuanto a daño causado por la sustancia auxiliar empleada, ya que el líquido iónico puede ser reciclado y con eso su impacto en la salud y en el ambiente es menor en la ruta propuesta frente a la tradicional que usa metanol y ácido acético glacial.

En cuanto al sexto principio (incremento de la eficiencia energética), se observa una mejora en la ruta propuesta, debido a que la reacción se lleva a 60 °C por una hora, frente a la reacción por reflujo por siete horas que indica la ruta tradicional, dejando en evidencia el ahorro de tiempo y energía.

Para el principio siete (uso de materiales renovables), en este punto es importante resaltar el uso del  $\text{BMImHSO}_4$ , que es un líquido iónico que es utilizado tanto como catalizador y solvente. Este mismo puede ser reciclado y reutilizado, lo cual no se observa en la ruta tradicional donde ninguna sustancia es reutilizada.

En el octavo principio (reducción de derivatizaciones) es importante señalar que tanto la ruta tradicional como la ruta propuesta realizan la formación del producto en un solo paso, por lo que en este punto no hay mejora significativa en cuanto al verdor de la reacción.

El noveno principio (catálisis) muestra mejoras debido a que el líquido iónico utilizado como catalizador en la ruta propuesta puede ser reciclado, y por ende, reutilizado frente a los protones que utiliza el método tradicional proveniente del ácido acético glacial que daña tanto la salud como el medio ambiente.

En el décimo principio (diseños para la biodegradación), nos muestra que el método planteado no tiene mejora significativa frente al método tradicional, ya que no evidencian que sus productos sean biodegradables.

Y por último el decimosegundo principio (seguridad química y prevención de accidentes) nos muestra que la ruta planteada es más segura que la tradicional, ya que en la primera no se corre el riesgo de posibles quemaduras por el uso de cocinillas a altas temperaturas para el reflujo de la reacción, tampoco se requiere de reactivos corrosivos y dañino para la salud como lo es el ácido acético glacial.

### **3 Obtención del p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona (NBFH)**

Se planteó hacer reaccionar fenilhidrazina con p-nitrobenzaldehído utilizando  $\text{BMImHSO}_4$  como catalizador y medio de reacción. Luego de la reacción se observó por CCF la formación de un solo producto, para posteriormente caracterizarlo por punto de fusión, RMN  $^1\text{H}$  y RMN  $^{13}\text{C}$ , concluyendo que se trataba del p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona (NBFH).

#### **3.1 Optimización de la síntesis**

Con el fin de mejorar la síntesis del NBFH, se evaluó la influencia de cuatro parámetros: reactivo de partida, temperatura, líquido iónico y acidez del medio de reacción.

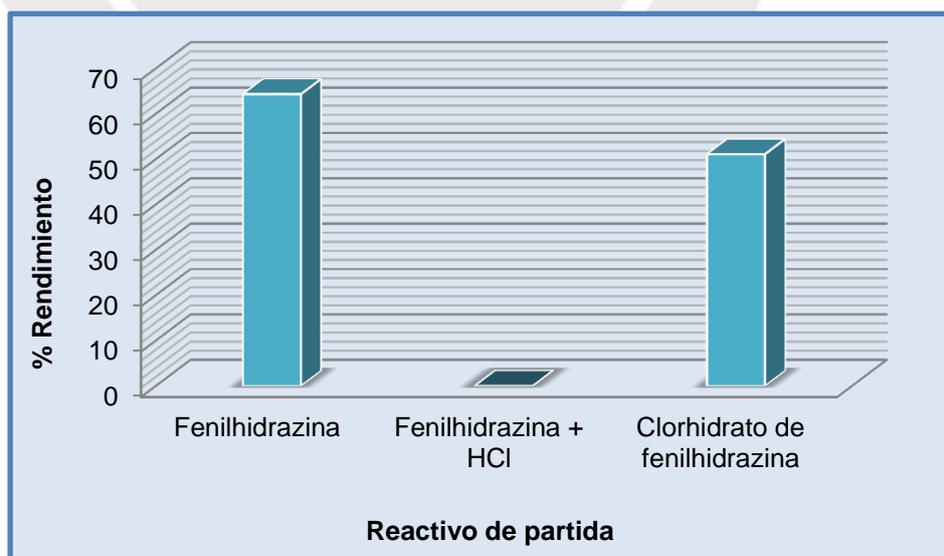
### 3.1.1 Evaluación del reactivo de partida.

Se evaluó el reactivo de partida a emplear, que son: fenilhidrazina, fenilhidrazina en medio ácido (HCl 0,5 N) y clorhidrato de fenilhidrazina. En la tabla 11 se muestran los resultados:

**Tabla 11:** Resultados de evaluación del reactivo de partida.

Reactivo	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
Fenilhidrazina	1	64,31
Fenilhidrazina + HCl	1,5	0
Clorhidrato de fenilhidrazina	2	51,07

El gráfico 4 muestra que al trabajar con fenilhidrazina se obtuvo mejores resultados con un porcentaje de rendimiento de 64,31 % que trabajando con los otros dos, ya que el uso de HCl en el medio de reacción o la sal de la fenilhidrazina conduce a la obtención de más subproductos, dificultando el aislamiento y la purificación de la hidrazona; se observó también que se obtienen más subproductos utilizando HCl que con la sal de fenilhidrazina. Esto se pudo observar al monitorear la reacción por CCF.



**Gráfico 4:** Evaluación de los reactivos de partida.

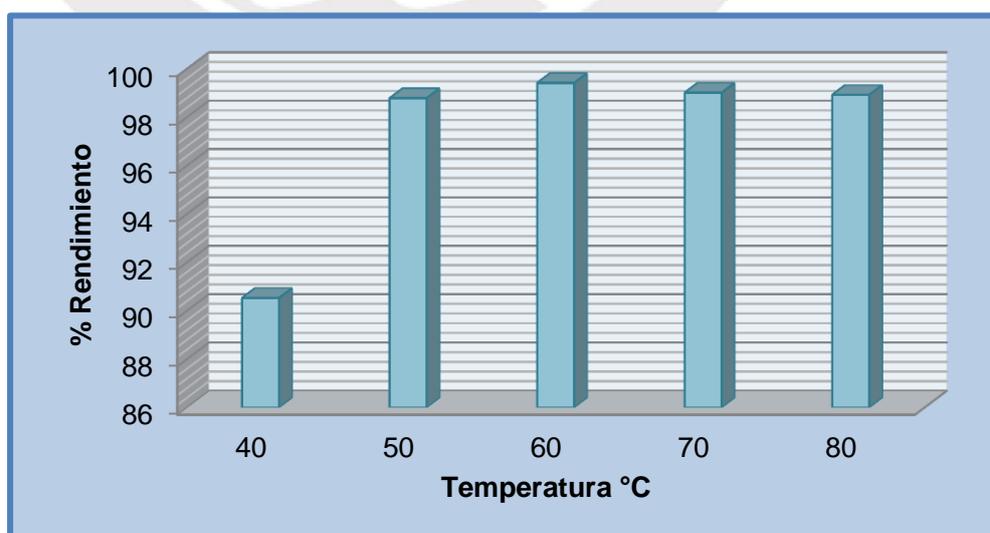
### 3.1.2 Evaluación de la temperatura

Una vez obtenidos los resultados de la evaluación del reactivo de partida, se evaluó la temperatura de reacción utilizando la fenilhidrazina como reactivo de partida. Para esta prueba se varió la temperatura de 40 °C a 80 °C. En la tabla 12 se observan los resultados.

**Tabla 12:** Resultados de evaluación de la temperatura.

Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
40	1,5	90,53
50	1,5	98,79
60	1	99,13
70	1	99,02
80	1	98,83

En el gráfico 5 se muestra como variaron los rendimientos a medida que se fue variando la temperatura de 40 °C a 80 °C, sin embargo a partir de 60 °C esta variación permaneció casi constante, que es alrededor de 99 %, por lo que no fue necesario probar a más temperatura ya que la variación no fue significativa en cuanto a la cantidad del producto formado.



**Gráfico 5:** Evaluación de la temperatura.

El aumento de temperatura favoreció el rendimiento del producto, debido a que el equilibrio endotérmico se favoreció en dirección a la formación del producto, alcanzando su máximo a 60 °C, pero conforme aumentó la temperatura no se manifestó mejora alguna en el rendimiento de la reacción.

Teniendo en consideración los resultados obtenidos, se observa y determina que a 60 °C se obtiene mejores resultados, favoreciendo así el principio 6 de la química verde, que indica que los requerimientos de energía deben minimizarse.

### 3.1.3 Evaluación de la cantidad de líquido iónico.

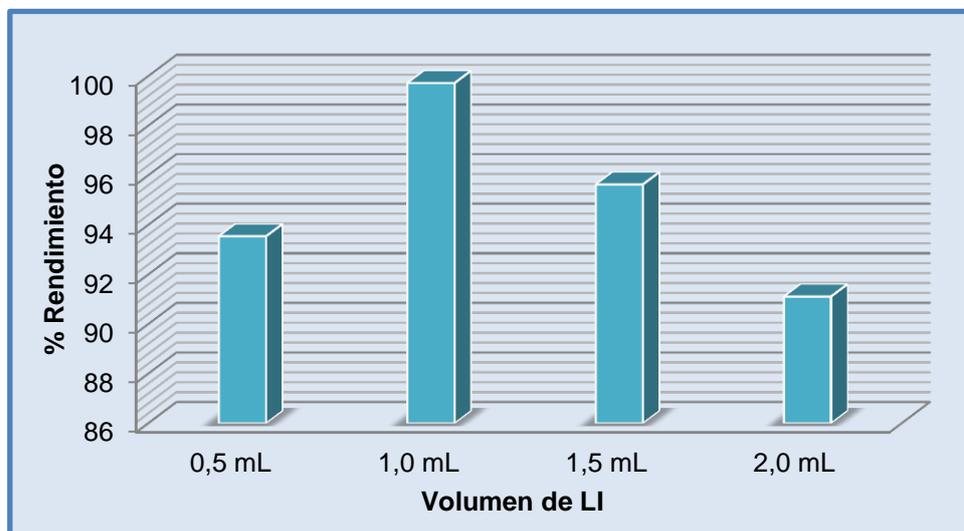
Una vez obtenidos los resultados de la evaluación de los reactivos de partida y temperatura, se procedió a evaluar cómo interfiere la cantidad de líquido iónico utilizado en el proceso. La tabla 13 muestra los resultados obtenidos.

**Tabla 13:** Resultados de evaluación de la cantidad de líquido iónico.

Volumen del LI	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
0,5 mL	1,5	93,54
1,0 mL	1	99,07
1,5 mL	1	95,63
2,0 mL	1	91,11

El gráfico 6 muestra como la cantidad de líquido iónico afectó la formación del producto, observándose que hubo un incremento significativo al aumentar el líquido iónico de 0,5 mL a 1,0 mL. Sin embargo, al aumentar más de 1,0 mL al medio de reacción la mejora que estaba mostrando disminuyó significativamente, esto por la formación de subproductos. Lo mismo se observó al evaluar el reactivo

de partida. Esto puede deberse a la influencia de la cantidad de protones en la reacción que afecta la formación del producto, ya que el líquido iónico empleado es un ácido de Brønsted.



**Gráfico 6:** Evaluación de la cantidad de líquido iónico.

El aumento del rendimiento al pasar de 0,5 mL a 1 mL de BMImHSO<sub>4</sub>, puede deberse a que el uso de 0,5 mL no permite una solubilidad completa de los reactivos, disminuyendo significativamente la formación del producto deseado. Sin embargo, el aumento de líquido iónico complica la etapa de aislamiento del producto, porque el BMImHSO<sub>4</sub> en medidas mayores a 1,5 mL produce parcialmente una dispersión homogénea entre el medio acuoso y la materia orgánica, perdiendo producto en este paso, además de la formación de otros subproductos.

### 3.1.4 Evaluación de la acidez del medio de reacción.

Como se observó en la evaluación del reactivo de partida, el añadir HCl 0,5 N al medio no favorece la formación del producto, por lo que se evaluó este punto para verificar ese resultado variando la concentración de HCl al medio de reacción. La tabla 14 muestra los resultados obtenidos.

**Tabla 14:** Resultados de evaluación de la acidez del medio de reacción.

HCl	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
0,5 N	2	---
1,0 N	2	---
1,5 N	1	---
2,0 N	1	---

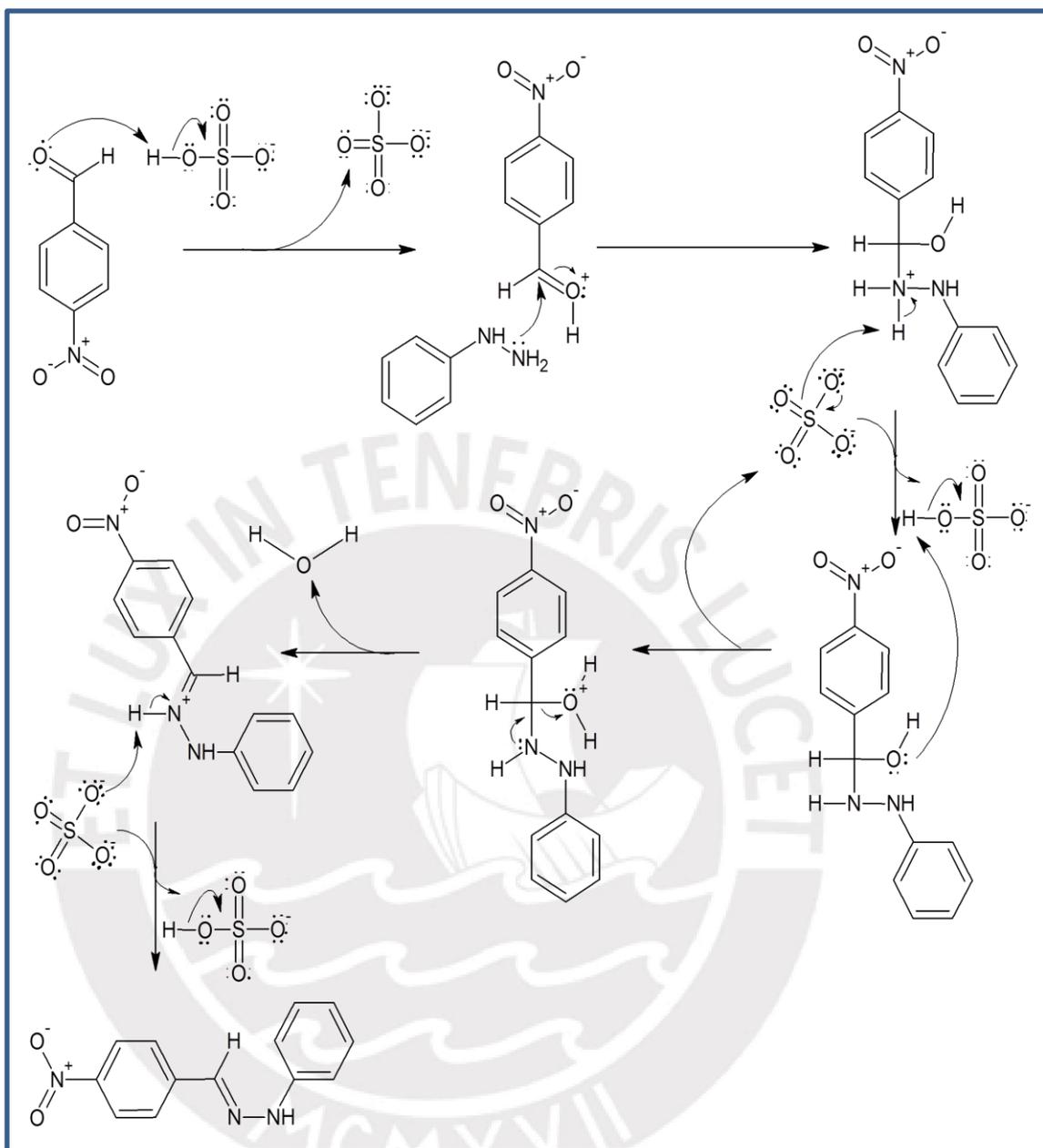
Como se observa en la tabla anterior la presencia de HCl no favoreció la formación del producto. Esto es por la formación de varios subproductos que dificultaron el aislamiento del producto deseado, por lo que no se pudo medir el porcentaje de rendimiento.

### 3.2 Propiedades físicas del NBFH

El NBFH obtenido es un sólido de aspecto rojizo con cristales en formas de agujas, soluble en acetona, además de ser soluble en metanol caliente, pero no en fría. Este último se utilizó en la etapa de purificación de producto. El punto de fusión fue 175 °C, que se corresponde con lo ya reportado (ref. 174 °C – 176 °C) <sup>(35)</sup>.

### 3.3 Mecanismo de reacción para la obtención del NBFH

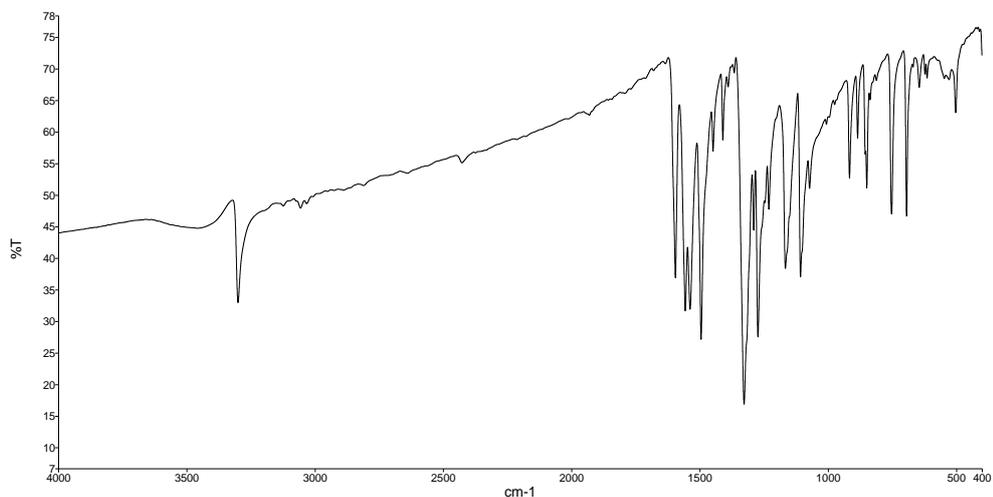
El esquema 6 muestra el posible mecanismo de reacción, donde el  $\text{BMImHSO}_4$  desempeña la función de catalizador ácido, ya que el protón que promueve el proceso de condensación se desprende del anión bisulfato, llegando a formar la hidrazona <sup>(20)</sup>.



**Esquema 6:** Posible mecanismo de reacción de la formación del NBFH empleando el  $[\text{BMImHSO}_4]$  como catalizador.

## 4 Caracterización del p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona (NBFH)

### 4.1 Determinación de los grupos funcionales por FT-IR



**Figura 18:** Espectro FTIR experimental del NBFH.

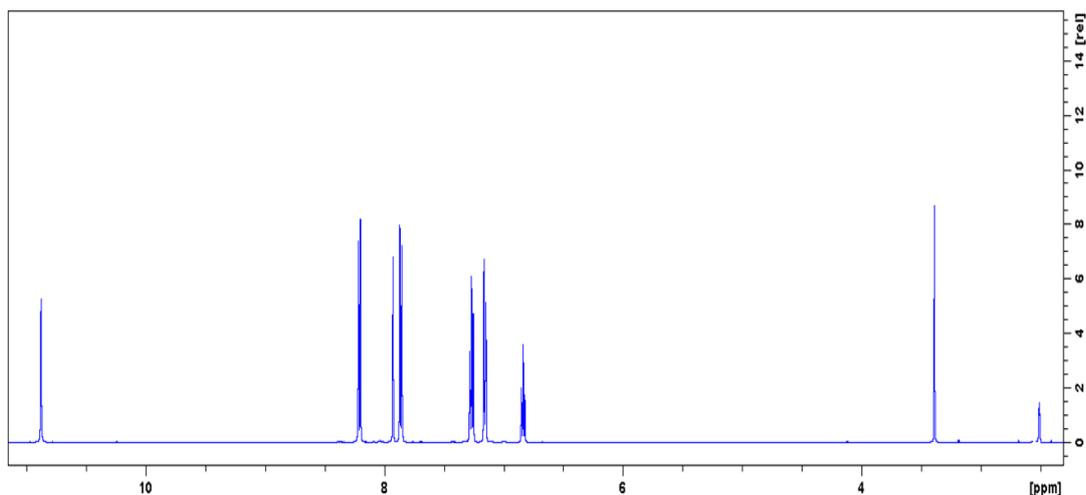
En la figura 18 se observa el espectro IR, donde se aprecian las señales características de los grupos funcionales que tiene el NBFH, como se muestra el pico a  $3301\text{ cm}^{-1}$  que es señal del estiramiento N-H, característica del grupo amino secundario en las hidrazonas. Asimismo, se evidencia la señal del enlace  $\text{-C-NO}_2$ . Las señales obtenidas experimentalmente se observan detalladamente en la tabla 15 (ver anexo 4 para mayor detalle).

**Tabla 15:** Picos obtenidos en el análisis FT-IR del NBFH.

Asignación	Frecuencia ( $\text{cm}^{-1}$ )
Estiramiento (N-H)	3301
Estiramiento (C=N)	1595
Flexión (C=C)	1634 - 1931
Estiramiento $\text{-CH-}$	$<3000$
Estiramiento $\text{-CH- (ar)}$	$>3000$
Estiramiento (C=C)	1557
Tensión (C-NO <sub>2</sub> )	1495
C cuaternario	1166
C-N t (aril)	1273

## 4.2 Determinación de la estructura por RMN $^1\text{H}$

La figura 19 muestra el espectro RMN  $^1\text{H}$  del NBFH en dimetil sulfóxido hexadeuterado (DMSO- $d_6$ ), cuyo pico a  $\delta = 2,5$  ppm evidencia su presencia. La elucidación de la estructura del NBFH se contrastó con el espectro de bibliografía, evidenciando que los desplazamientos químicos se corresponden con los obtenidos.

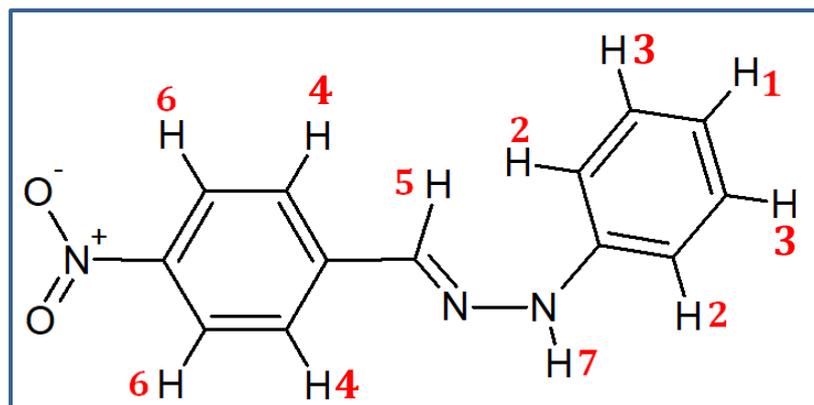


**Figura 19:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  del NBFH.

En la tabla 16 se observan los desplazamientos químicos obtenidos del espectro RMN  $^1\text{H}$ , también la figura 20 presenta la numeración de los protones en la estructura del NBFH en función a su desplazamiento químico.

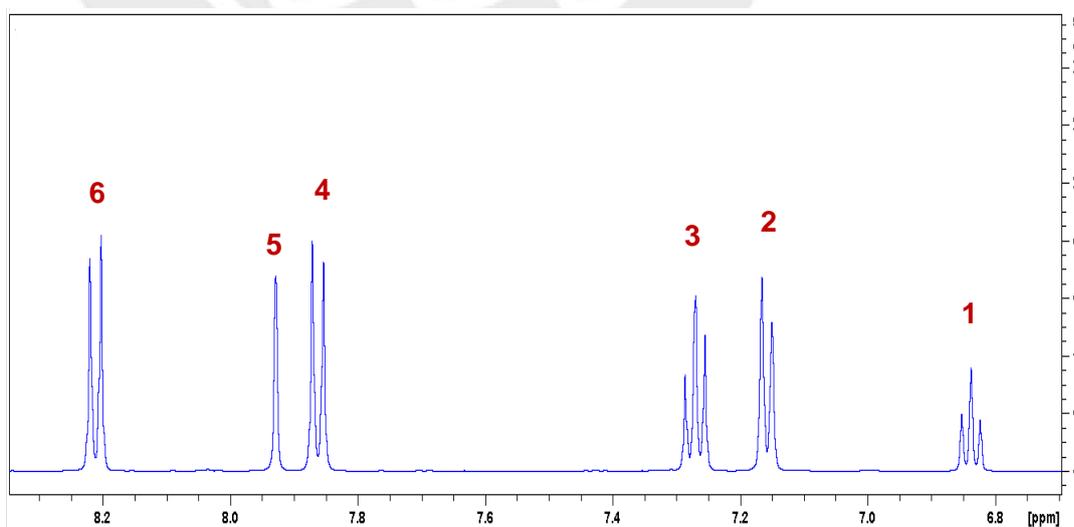
**Tabla 16:** Desplazamientos químicos obtenidos en el RMN  $^1\text{H}$  para el NBFH.

	Multiplicidad	Desplazamiento (ppm)	Integración
1	Triplete	6,83	1H
2	Doblete	7,16	2H
3	Triplete	7,27	2H
4	Doblete	7,86	2H
5	Singlete	7,92	1H
6	Doblete	8,21	2H
7	Singlete	10,88	1H



**Figura 20:** Asignación numérica de los protones para NBFH.

En la expansión aromática que se evidencia a campo más bajo (figura 21), muestra el desplazamiento químico de 6 tipos de protones de los cuales cinco pertenecen a los anillos aromáticos, el primer desplazamiento es un triplete correspondiente al protón H-1 a 6,83 ppm (1H), este protón se observa a campos bajos y se diferencia del resto de los protones debido a su baja influencia que ejercen sobre el los nitrógenos de la estructura. A 7,16 ppm (2H) y 7,27 ppm (2H) se observa un doblete y un triplete correspondiente a los protones H-2 y H-3 respectivamente. Por otro lado, los protones H-4 se observan en un doblete a 7,86 ppm (2H), mientras que los protones H-6 se desplazan a campos más bajos por el desapantallamiento que ejerce el grupo nitro.



**Figura 21:** Región aromática expandida del NBFH.

Los desplazamientos químicos a 7,92 ppm que corresponde al H-5 (1H) y a 10,88 ppm correspondiente al N-H terminan por elucidar la estructura, ambas señales son singletes. (Figura 22)

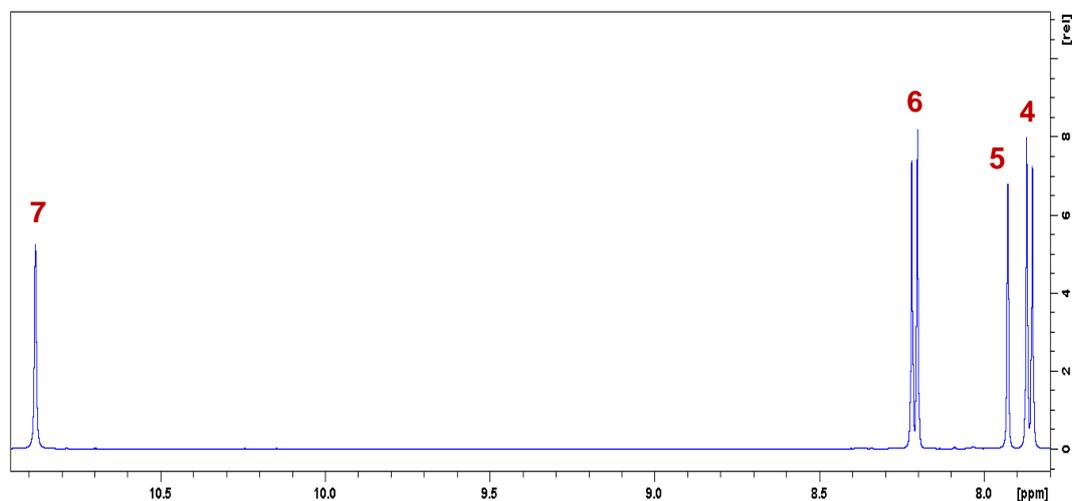


Figura 22: Campo bajo expandido del NBFH.

#### 4.3 Determinación de la estructura por RMN $^{13}\text{C}$

La figura 23 muestra el espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del NBFH en DMSO-d<sub>6</sub>, cuyo desplazamiento se aprecia a  $\delta = 39,9$  ppm con un multiplete característico que evidencia su presencia. La elucidación de la estructura del NBFH se contrastó con el espectro de bibliografía, evidenciando que los desplazamientos químicos se corresponden con los obtenidos.

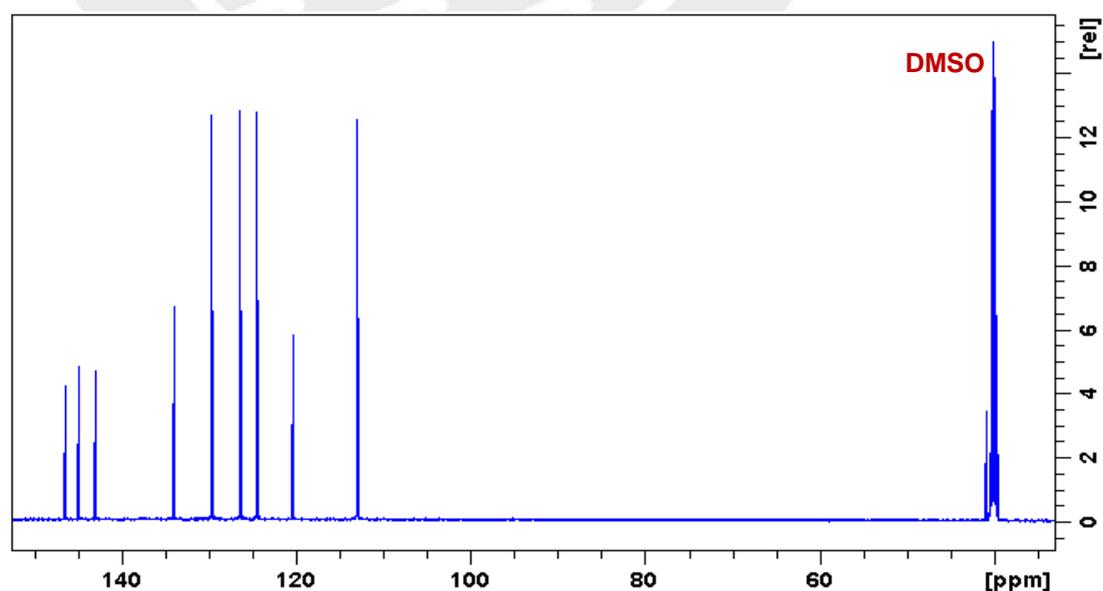
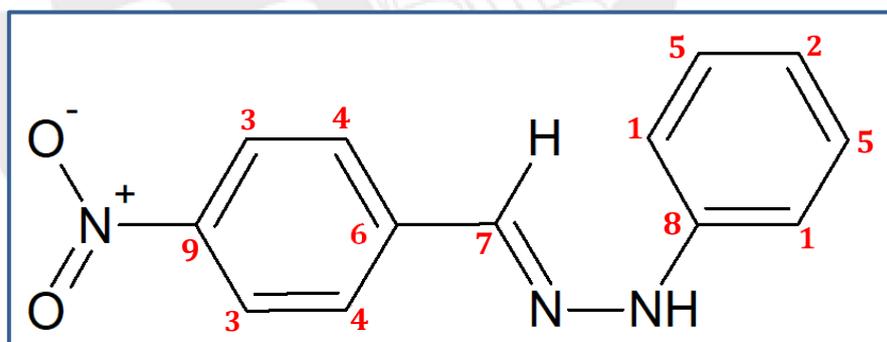


Figura 23: Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del NBFH.

Los desplazamientos químicos obtenidos del RMN  $^{13}\text{C}$  se observan en la tabla 17 también la figura 24 presenta la numeración de los carbonos en la estructura del NBFH en función a su desplazamiento químico

**Tabla 17:** Señales obtenidas en el RMN  $^{13}\text{C}$  para el NBFH.

Nº de carbono	Desplazamiento (ppm)
1	113.03
2	120,39
3	124,50
4	126,44
5	129,69
6	134,05
7	143.07
8	144,91
9	146,46

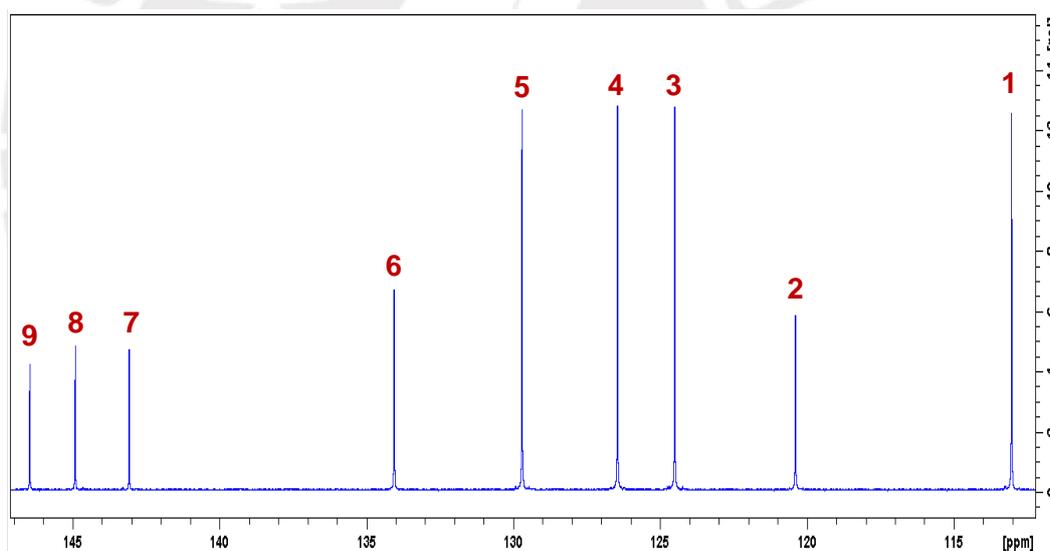


**Figura 24:** Asignación numérica de los carbonos para NBFH.

Los carbonos aromáticos debido al efecto de desapantallamiento de los sustituyentes y los anillos se desplazan a campos bajos (figura 25). A estos campos se muestran los desplazamientos químicos de los nueve carbonos de la estructura del NBFH de los cuales ocho pertenecen a los carbonos de los anillos aromáticos, el desplazamiento del carbono C-1 es a 113,03 ppm, los carbonos C-2 y C-3 e desplazan a 120,39 ppm y

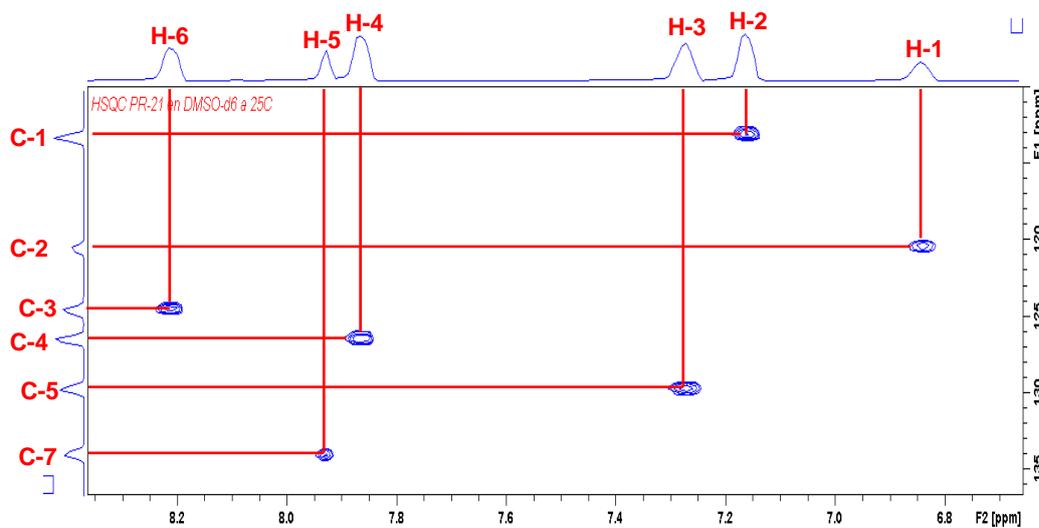
124,50 ppm, estas señales salen desplazadas a menor campo el C-2 debido al anillo aromático en el que se encuentra y el C-3 por influencia del grupo nitro, mientras que los carbonos C-4 y C-5 se desplazan a 126,44 ppm y 129,69 ppm respectivamente; el carbono C-6 se desplaza a campo más bajo debido a la influencia del doble enlace y del nitrógeno que se encuentra próximo al carbono.

Por otro lado, los carbonos C-7 y C-8 se encuentran desplazados a campo bajo a 143,07 ppm y 144,91 ppm, el C-7 debido a su doble enlace con el nitrógeno ( $-C=N$ ) y la influencia de su carga, mientras que el C-8 está más desplazado, no solo por estar influenciado por el enlace  $-C=N$  sino también por ser un carbono aromático. Por último el carbono C-9 está más desplazado (señal a 146,46 ppm) por su interacción directa con el grupo nitro, además de ser un carbono aromático.



**Figura 25:** Región aromática expandida del NBFH.

Por otro lado, el espectro HSQC de la muestra (ver espectro completo en el anexo 5) corrobora la asignación dada a los protones y carbonos. En la figura 26 se muestra la expansión de la región aromática ya que en este espectro solo se podrán visualizar carbonos aromáticos, a excepción del carbono C-7.



**Figura 26:** Expansión de la región aromática del espectro de HSQC para NBFH

En la figura 26 se observa la correlación de seis tipos de protones con seis tipos de carbonos, estas son la correlación del C-1→H-2, C-2→H-1, C-3→H-6, C-4→H-4, C-5→H-3 y el C-8→H-5. También cabe mencionar que en los espectros de HSQC no se muestran señales de carbonos cuaternarios debido a que no cuentan con hidrógenos enlazados directamente, esta molécula cuenta con tres de estos carbonos (C-6, C-7, C-9), por lo que no se observan sus señales correspondientes.

#### 4.4 Comparación del carácter verde de la ruta tradicional y la nueva ruta propuesta para la síntesis de p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona.

La ruta tradicional implica reaccionar p-nitrobenzaldehído con fenilhidrazina en exceso de metanol caliente, filtrar y recristalizar después de reflujo en metanol por 3 horas <sup>(19)</sup>. Por ello, al observar los resultados anteriores podemos especular que el método planteado tiene ventajas notables frente al método tradicional.

No obstante, lo resaltante de esta nueva propuesta es el menor uso de materia prima (reactivos, solvente, catalizador), disminución en el tiempo de reacción (disminuye de 3 horas a 1 hora), ahorro energético (de reflujo a 60 °C), mayor producción de producto (mayor rendimiento), así como

también la formación de un solo producto. Conduciendo de esta forma a un mayor ahorro de energía y más eco-amigable.

Las diferencias entre el método planteado y el método tradicional de síntesis de p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona se pueden observar en la tabla 18.

**Tabla 18:** Diferencia entre la ruta tradicional y la ruta alternativa planteada para la síntesis de p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona.

	Ruta tradicional	Ruta alternativa
<b>Reactivos</b>	Fenilhidrazina, 4-nitrobenzaldehído	Fenilhidrazina, 4-nitrobenzaldehído
<b>Tiempo de reacción</b>	3 h	1 h
<b>Solventes y otras sustancias</b>	Metanol	BMIImHSO <sub>4</sub> y agua
<b>catalizadores</b>	---	BMIImHSO <sub>4</sub>
<b>Temperatura</b>	Reflujo	60 °C
<b>Formación de productos secundarios</b>	Sí	No
<b>Rendimiento</b>	55 %	99,12 %

Teniendo en cuenta las diferencias significativas entre ambas rutas, se procede a comparar el carácter verde de estas empleando el diagrama de la estrella verde. Es importante recalcar que, para el paso de reacción, solo se evalúan 10 principios: el principio 4 (diseño de productos químicos más seguros) y el principio 11 (análisis en tiempo real para la prevención de la contaminación) no se aplican porque no se preparan nuevos productos (P4) y el monitoreo del proceso en tiempo real el análisis para la prevención de la contaminación no se utiliza (P11).

Los diagramas de la estrella verde por etapa se muestran en el anexo 6, por lo que la siguiente tabla muestra la evaluación general de los principios de la química verde.

**Tabla 19:** Evaluación general de los principios de la química verde del método tradicional y el método propuesta.

Principio	Ruta tradicional		Ruta alternativa	
	Puntaje	Detalle	Puntaje	Detalle
P1	1	Metanol como parte del medio y a reflujo, también utilizado para la purificación.	2	Uso de metanol pero solo para la parte de purificación
P2	1	Exceso de metanol	3	No hay exceso de reactantes, ni formación de productos secundarios
P3	1.	Uso de fenilhidrazina	1	Uso de fenilhidrazina
P5	1	Metanol	2	BMImHSO <sub>4</sub>
P6	1	Reflujo	2	60 °C
P7	1	No renovable	2	Se puede reciclar el LI
P8	3	Sin derivatizaciones	3	Sin derivatizaciones
P9	3	-----	2	BMImHSO <sub>4</sub>
P10	1	No degradable	1	No degradable
P12	1	Metanol, reflujo	2	Sin riesgo

Con la información obtenida de la tabla 19 se procede a construir el diagrama de la estrella verde global, así como el cálculo del índice del área de la estrella verde (GSAI). Estos diagramas (ver figuras 27 y 28) muestran la diferencia del verdor que existe entre la ruta tradicional y la ruta propuesta para la síntesis de p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona.

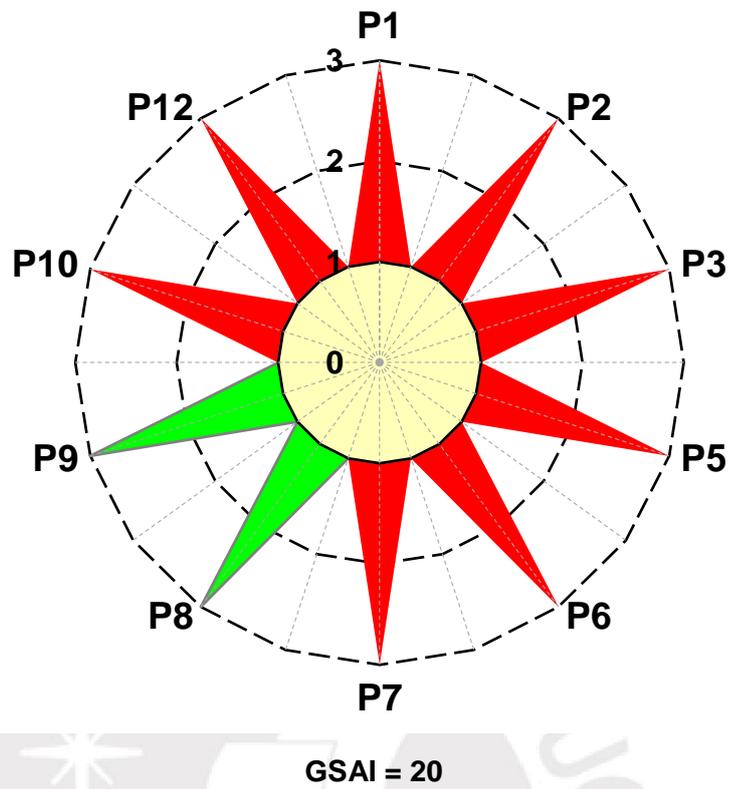


Figura 27: Diagrama de estrella verde global para la síntesis tradicional del NBFH

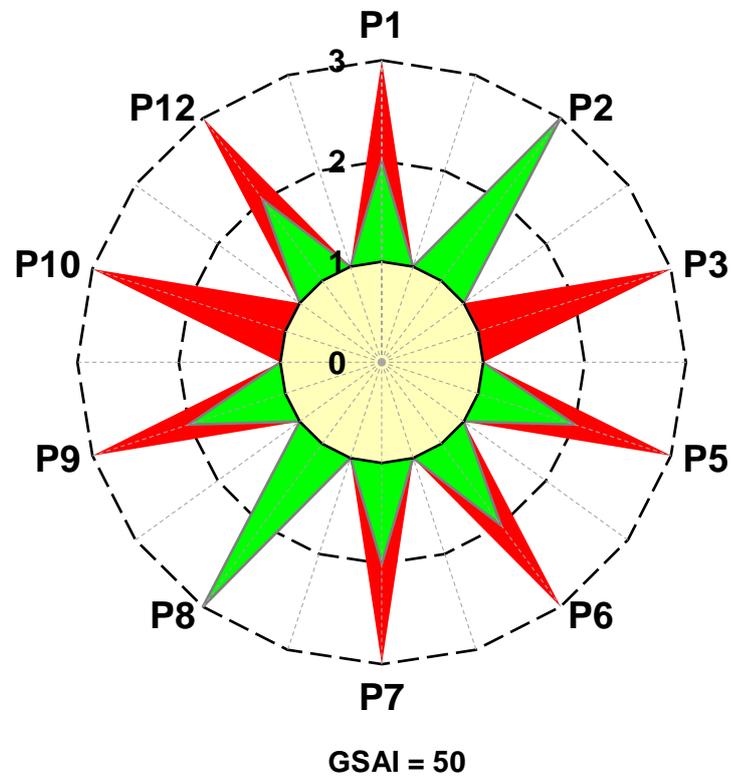


Figura 28:: Diagrama de estrella verde global para la síntesis planteada del NBFH

De los diagramas de estrella verde mostrados (figuras 27 y 28) y de la tabla 19, decimos:

Que en cuanto al principio 1 el método tradicional no contempla la prevención ya que se desechan residuos que no son inocuos como el metanol que se usa como medio de reacción y en la purificación, poniendo en alto riesgo a la salud y al ambiente. En la nueva ruta planteada se disminuye su uso ya que solo es empleado en la purificación del producto.

Por otro lado, en el segundo principio (la economía atómica), se observa que la ruta tradicional utiliza exceso de metanol, sumando a eso la formación de subproductos, mientras que en la ruta planteada solo se requiere cantidades estequiométricas de los reactantes.

En el tercer principio, no se observa mejoras significativas de la ruta propuesta frente al método tradicional. Debido a que el reactivo de partida empleado en ambas metodologías perjudica tanto el medio ambiente como la salud.

El quinto principio (solventes seguros y sustancias auxiliares) mejora en cuanto a daño causado por la sustancia auxiliar empleada, ya que el líquido iónico puede ser reciclado, y con eso su impacto en la salud y en el ambiente es menor en la ruta propuesta frente a la tradicional, que usa metanol y ácido acético glacial.

En cuanto al sexto principio (incremento de la eficiencia energética), en este punto se observa una mejora en la ruta propuesta, debido a que la reacción se lleva a 60 °C por una hora, frente a la reacción por reflujo por tres horas que indica la ruta tradicional, dejando en evidencia el ahorro de tiempo y energía.

Para el principio siete (uso de materiales renovables), en este punto es importante resaltar el uso del  $\text{BMImHSO}_4$ , que es un líquido iónico utilizado tanto como catalizador y solvente. Este mismo puede ser

reciclado y reutilizado, lo cual no se observa en el método tradicional donde ninguna sustancia es reutilizada.

En el octavo principio (reducción de derivatizaciones) es importante señalar que tanto la ruta tradicional como la ruta propuesta realizan la formación del producto en un solo paso, por lo que en este punto no hay mejora significativa en cuanto al verdor de la reacción.

El noveno principio (catálisis), muestra una diferencia significativa de la ruta tradicional frente a la ruta planteada, ya que la primera ruta no requiere del uso de catalizadores, mientras que en la alternativa planteada se hace uso del líquido iónico que puede ser reciclado y por ende reutilizado, disminuyendo así su impacto al medio ambiente.

El décimo principio (diseños para la biodegradación) nos muestra que el método planteado no tiene mejora significativa frente al método tradicional, ya que no evidencia que sus productos sean biodegradables.

Y por último el decimosegundo principio (seguridad química y prevención de accidentes) nos muestra que la ruta planteada es más segura que la tradicional, ya que en la primera no se corre el riesgo de posibles quemaduras por el uso de cocinillas a altas temperaturas para el reflujado de la reacción, del mismo modo que se disminuye el uso de materiales inflamables y tóxicos como lo es el metanol.

## CAPITULO V

### CONCLUSIONES

1. Se evaluaron rutas alternativas para la síntesis de hidrazonas empleando 1-butil-3-metilimidazolio bisulfato (líquido iónico como medio de reacción y catalizador).
2. Se seleccionó la mejor ruta, que se obtiene a partir de la optimización de las condiciones de la reacción, (evaluación del reactivo de partida, evaluación de la temperatura de reacción, evaluación de la cantidad de líquido iónico utilizado y evolución de la acidez del medio de reacción). En el que tanto para la síntesis de la 3- (2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona como para el p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona, se evidenció que el uso de fenilhidrazina como reactivo de partida a una temperatura de 60 °C por una hora, con una cantidad de 1 mL de líquido iónico y agua se obtuvieron mejores resultados, con un rendimiento aproximado de 99 % para ambos productos.
3. Se sintetizó 3-(2-fenilhidrazinil)ciclohex-2-en-1-ona y p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona con las condiciones establecidas a partir de la optimización del método a emplear, haciendo reaccionar fenilhidrazina con 1,3 Ciclohexanodiona o p-nitrobenzaldehído, respectivamente y 1 mL de líquido iónico ácido de Brønsted (BMImHSO<sub>4</sub>). Los productos obtenidos fueron caracterizados por FT-IR, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C Y HSQC, comprobando así la estructura de los productos.
4. Se evaluó el carácter verde de la ruta propuesta tanto para la síntesis de 3-(2-fenilhidrazinil)ciclohex-2-en-1-ona como para el p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona, frente a las rutas tradicionales de ambos productos, utilizando como métrica la estrella verde, cuya evaluación se realiza en base a los principios de la química verde mediante el cálculo de la GSAI. Esta evaluación muestra que el GSAI de la ruta propuesta para la síntesis de 3- (2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona es de 60 % frente al 10 % de la ruta tradicional. En cuanto al p-nitrobenzaldehído

fenilhidrazona fue de 50 % frente al 20 % de su ruta tradicional. Estas mejoras fueron obtenidas gracias al empleo de  $\text{BMImHSO}_4$  como medio de reacción y catalizador que puede ser reciclado y reutilizado, también la disminución de la temperatura y el tiempo de reacción. Así mismo, se tuvo una mejora significativa en los rendimientos de los productos obtenidos que fueron alrededor de 99 % para ambos productos frente al 89 % y 55 % de 3-(2-fenilhidrazinil) ciclohex-2-en-1-ona y p-nitrobenzaldehído fenilhidrazona, respectivamente, que se obtiene normalmente de por la ruta tradicional.

Finalmente, se concluye que la propuesta verde para la síntesis de hidrazonas de interés farmacéutico, usando  $\text{BMImHSO}_4$  como medio de reacción y catalizador, disminuye los efectos negativos que las rutas tradicionales ocasionan al medio ambiente y a la salud (mejora en el carácter verde), además de la obtención de mejores rendimientos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Manahan SE. Green chemistry and the ten commandments of sustainability. 2nd ed. United States of America: ChemChar Research; 2006. 395 p.
2. Cue BW, Zhang J. Green process chemistry in the pharmaceutical industry. *Green Chem Lett Rev.* diciembre de 2009;2(4):193-211.
3. Anastas PT, Beach ES. Green chemistry: the emergence of a transformative framework. *Green Chem Lett Rev.* marzo de 2007;1(1):9-24.
4. Industria farmacéutica, la que más sana y más perjudica está cambiando su paradigma [Internet]. [citado 22 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.dinero.com/economia/articulo/quimica-verde-2015/214063>
5. Amselem S. The Biopharmaceutical Industry in Israel. *Bus Brief Pharmatech.* 2002;1–10.
6. García V, Pongrácz E, Keiski R. Waste minimization in the chemical industry: from theory to practice. *Univ Oulu Finl Oulu Univ.* 2004;93–106.
7. García Alemán D. Elaboración del Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) para el mantenimiento en el Centro de Bioactivos Químicos (CBQ). Universidad Central « Marta Abreu » de Las Villas; 2013.
8. Ramos Alvariño C. Los residuos en la industria farmacéutica. *Rev CENIC Cienc Biológicas.* 2006;37(1).
9. Patneedi CB, Prasadu KD. Impact of pharmaceutical wastes on human life and Environment. *Rasayan J Chem.* 2015;8:67–70.
10. Warner JC, Cannon AS, Dye KM. Green chemistry. *Environ Impact Assess Rev.* octubre de 2004;24(7-8):775-99.

11. Roschangar F, Sheldon RA, Senanayake CH. Overcoming barriers to green chemistry in the pharmaceutical industry - the Green Aspiration Level concept. *Green Chem.* 2015;17(2):752-68.
12. Ribeiro MGTC, Costa DA, Machado AASC. «Green Star»: a holistic Green Chemistry metric for evaluation of teaching laboratory experiments. *Green Chem Lett Rev.* junio de 2010;3(2):149-59.
13. McElroy CR, Constantinou A, Jones LC, Summerton L, Clark JH. Towards a holistic approach to metrics for the 21st century pharmaceutical industry. *Green Chem.* 2015;17(5):3111-21.
14. Ribeiro MGTC, Machado AASC. Metal-Acetylacetonate Synthesis Experiments: Which Is Greener? *J Chem Educ.* julio de 2011;88(7):947-53.
15. Kaushik N, Kaushik N, Attri P, Kumar N, Kim C, Verma A, et al. Biomedical Importance of Indoles. *Molecules.* 6 de junio de 2013;18(6):6620-62.
16. Asif M. Pharmacologically potentials of hydrazone containing compounds: a promising scaffold. *Int J Adv Chem [Internet].* 28 de febrero de 2014 [citado 28 de mayo de 2018];2(2). Disponible en: <http://www.sciencepubco.com/index.php/IJAC/article/view/2301>
17. Xu D-Q, Yang W-L, Luo S-P, Wang B-T, Wu J, Xu Z-Y. Fischer Indole Synthesis in Brønsted Acidic Ionic Liquids: A Green, Mild, and Regiospecific Reaction System. *Eur J Org Chem.* febrero de 2007;2007(6):1007-12.
18. Belskaya NP, Dehaen W, Bakulev VA. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions. *Arkivoc.* 2010;1:275–332.
19. Tunc, T, Tezcan H, Sarı M, Büyükgüngör O, Yağbasan R. N-(4-Nitrobenzylidene)-N'-phenyl- hydrazine. *Acta Crystallogr C.* 15 de septiembre de 2003;59(9):o528-9.

20. Aliaga Paucar CM. Propuesta de síntesis verde para derivado del ácido 3-indolacético de interés farmacológico empleando líquido iónico ácido de Brönsted. [Lima]: Pontificia Universidad Católica del Perú; 2017.
21. Singh N, Ranjana R, Kumari M, Kumar B. A Review on Biological Activities of Hydrazone Derivatives. *Int J Pharm Clin Res.* 2016;8:162–166.
22. Alam M, Verma G, Shaquiquzzaman M, Marella A, Akhtar M, Ali M. A review exploring biological activities of hydrazones. *J Pharm Bioallied Sci.* 2014;6(2):69.
23. Castillo Borja F. Líquidos iónicos: métodos de síntesis y aplicaciones. *Concienc Tecnológica.* 2015;(49).
24. Hernández FJ, Fernández JH, Víllora G. Los Líquidos iónicos en La industria química (I) - Propiedades y aplicaciones. 2008;194-7.
25. Sandhu JS. Recent advances in ionic liquids: green unconventional solvents of this century: part I. *Green Chem Lett Rev.* diciembre de 2011;4(4):289-310.
26. Franco-Vega A, E. Palou, Ramirez-Corona N, A. Lopez-Malo. Líquido iónicos: una alternativa verde para procesos de extracción en la industria de alimentos. Universidad de las Américas Puebla; 2014.
27. Verdía Barbará, Pedro. Diseño y síntesis de líquidos iónicos para aplicaciones específicas. Universidad de Vigo; 2012.
28. Ionic Liquids - Uses and Applications [Internet]. Sigma-Aldrich. [citado 22 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/chemfiles/ionic-liquids0.html>
29. Concepción Jiménez González, David J.C. Constable. *Green Chemistry and Engineering - A practical desing approach.* Primera. Canada: John Wiley & Sons; 2011. 672 p.

30. Ribeiro M, Costa DA, Machado A. Uma métrica gráfica para avaliação holística da verdura de reacções laboratoriais—«Estrela Verde». *Química Nova*. 2010;33(3):759–764.
31. Costa DA. Métricas de Avaliação da Química Verde-Aplicação no Ensino Secundário [PhD Thesis]. Tese de Doutoramento, Faculdade de Ciências do Porto, 2012, acessível em: <http://educa.fc.up.pt/ficheiros/investigacao/61/VER%20TESE%20de%20Dominique%20A.%20Costa%20.pdf>; 2011.
32. Tobiszewski M, Marć M, Gałuszka A, Namieśnik J. Green Chemistry Metrics with Special Reference to Green Analytical Chemistry. *Molecules*. 12 de junio de 2015;20(6):10928-46.
33. Duarte RCC, Ribeiro MGTC, Machado AASC. Using Green Star Metrics To Optimize the Greenness of Literature Protocols for Syntheses. *J Chem Educ*. 9 de junio de 2015;92(6):1024-34.
34. Lichitsky BV, Yarovenko VN, Zavarzin IV, Krayushkin MM. Reactions of cyclic enhydrazinoketones with arylidene derivatives of malononitrile. Synthesis of fused N-substituted 1, 4-dihydropyridines. *Russ Chem Bull*. 2000;49(7):1251–1254.
35. Hania MM. Synthesis and antibacterial activity of some transition metal complexes of oxime, semicarbazone and phenylhydrazone. *J Chem*. 2009;6(S1):S508–S514.

# ANEXOS

## ANEXO 1

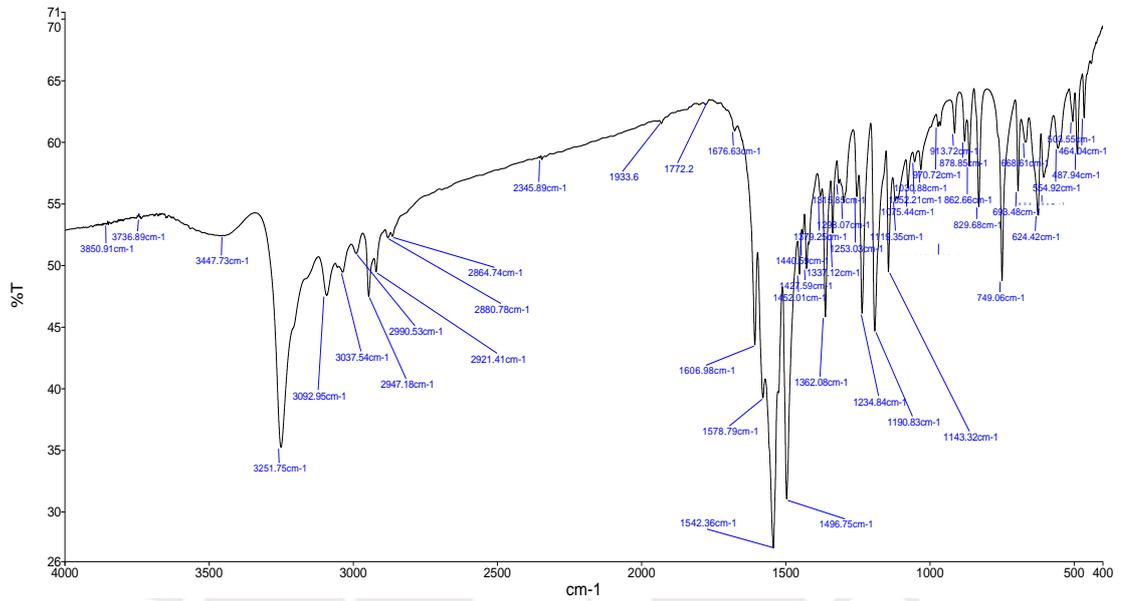


Figura 29: Espectro IR detallado de FHCO.

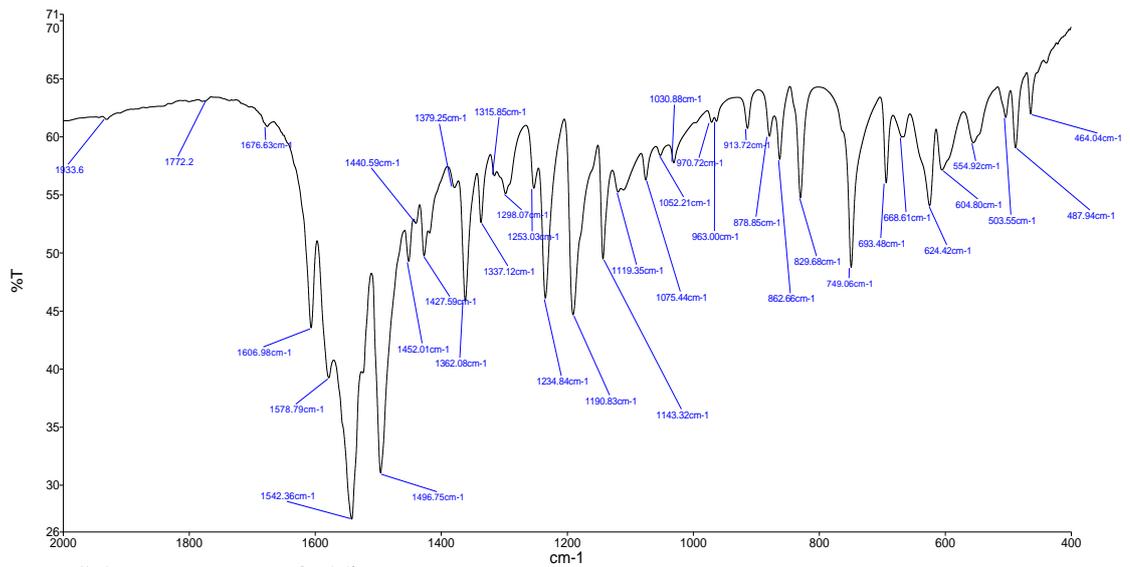
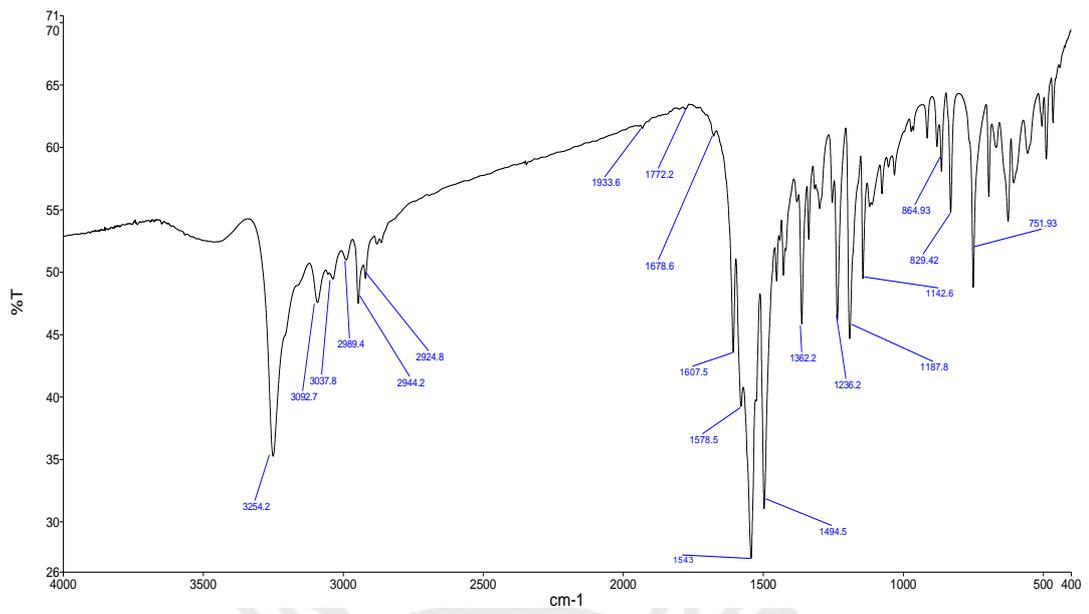


Figura 30: Espectro IR detallado de 400  $\text{cm}^{-1}$  a 2000  $\text{cm}^{-1}$  de FHCO.



**Figura 31:** Espectro IR detallado de 2000 cm<sup>-1</sup> a 4000 cm<sup>-1</sup> de FHCO.

## ANEXO 2

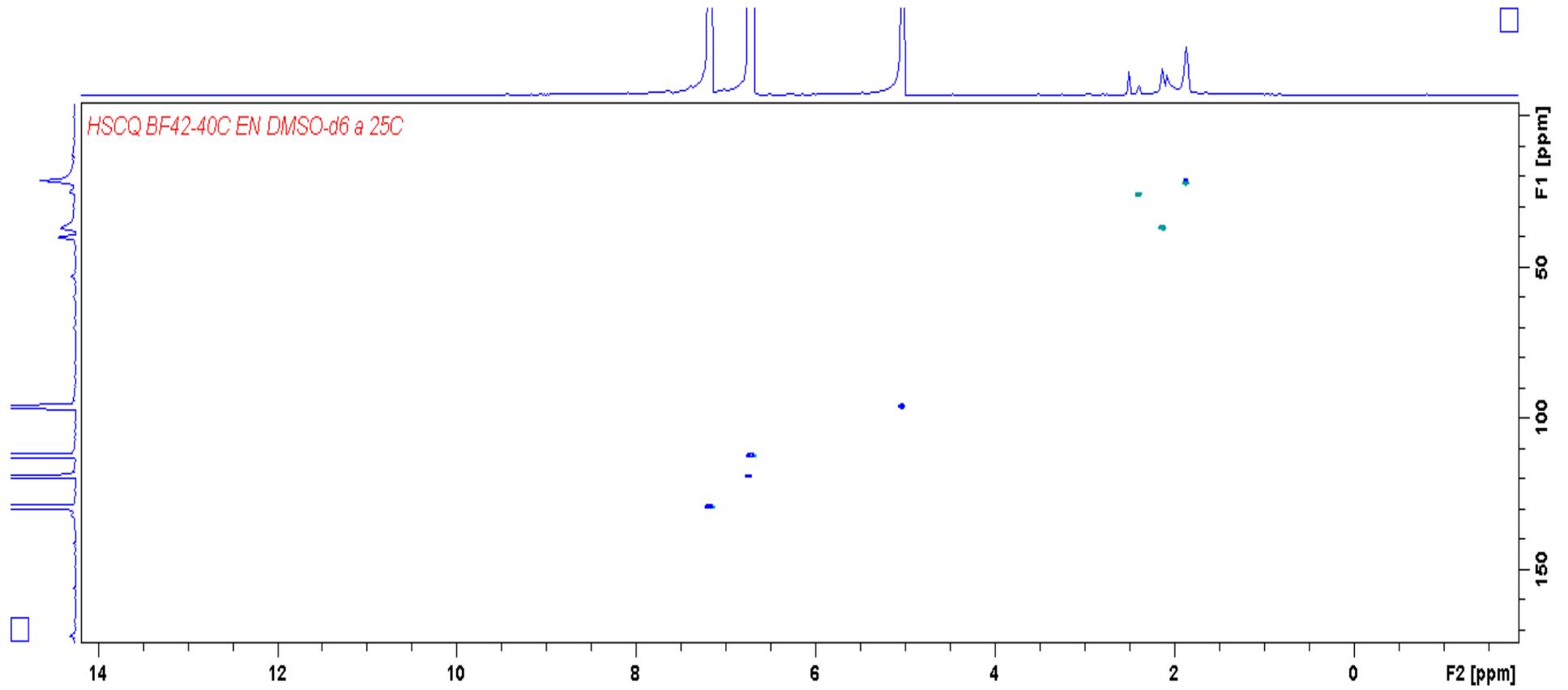


Figura 32: Espectro completo HSQC de FHCO.

### ANEXO 3

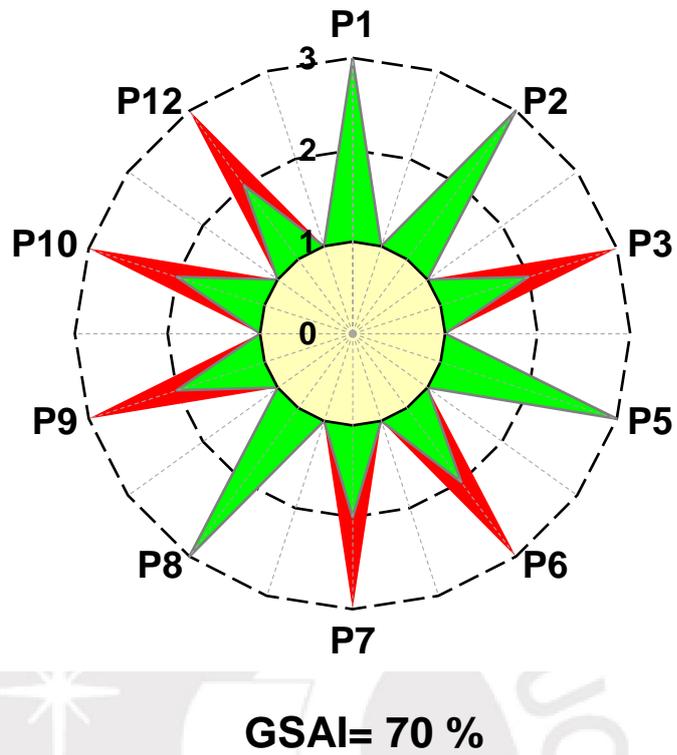


Figura 33:Diagrama de estrella verde - Etapa reacción del FICO

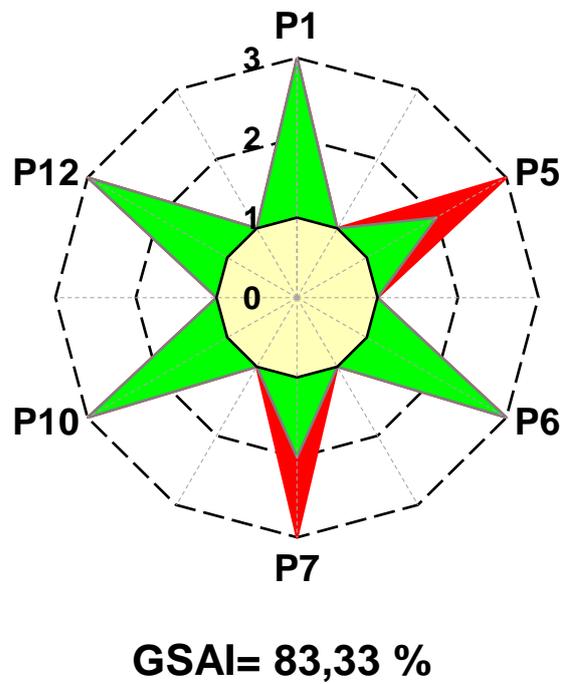
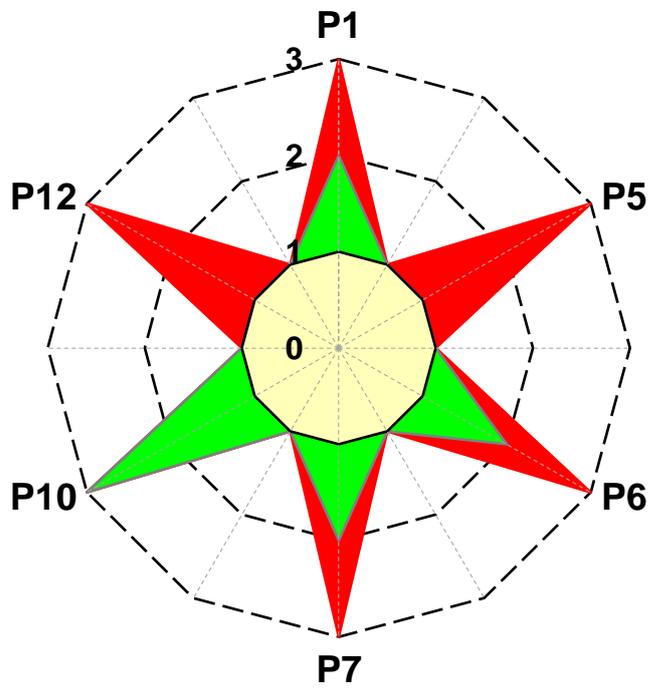


Figura 34:Diagrama de estrella verde - Etapa aislamiento del FICO



**GSAI= 41,67 %**

**Figura 35:** Diagrama de estrella verde - Etapa purificación del FHCO

## ANEXO 4

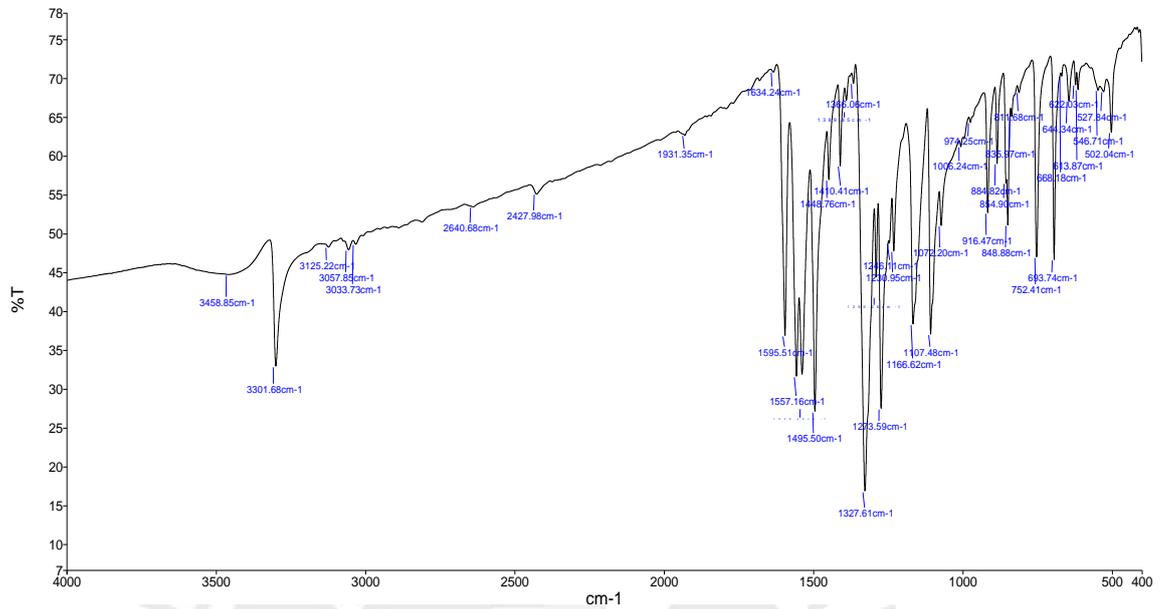


Figura 36: Espectro IR detallado de NBFH.

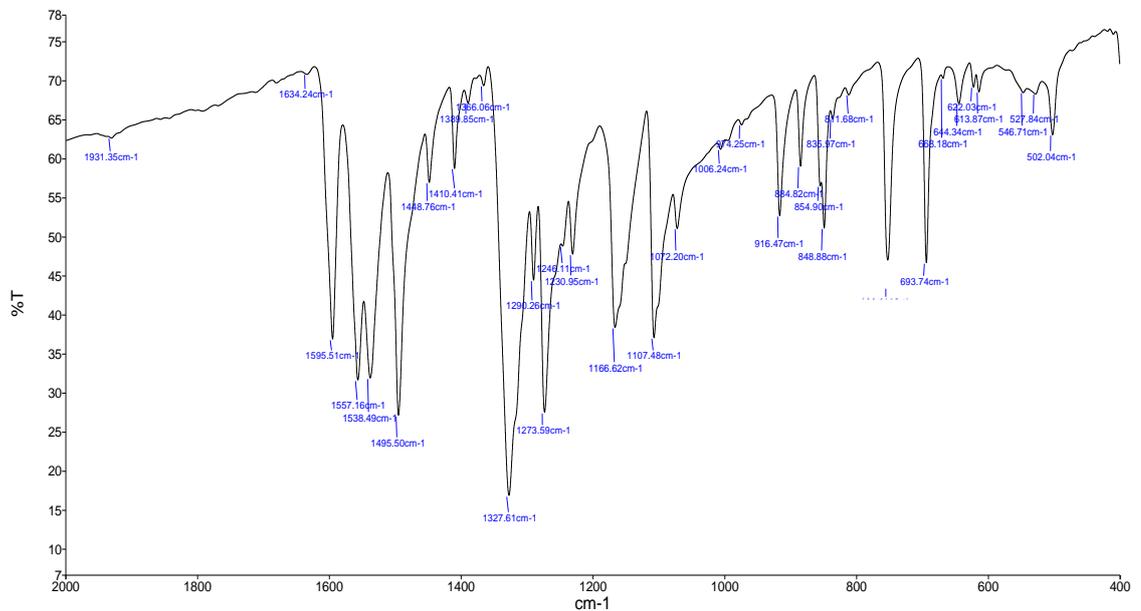


Figura 37: Espectro IR detallado de 400 cm⁻¹ a 2000 cm⁻¹ de NBFH.

## ANEXO 5

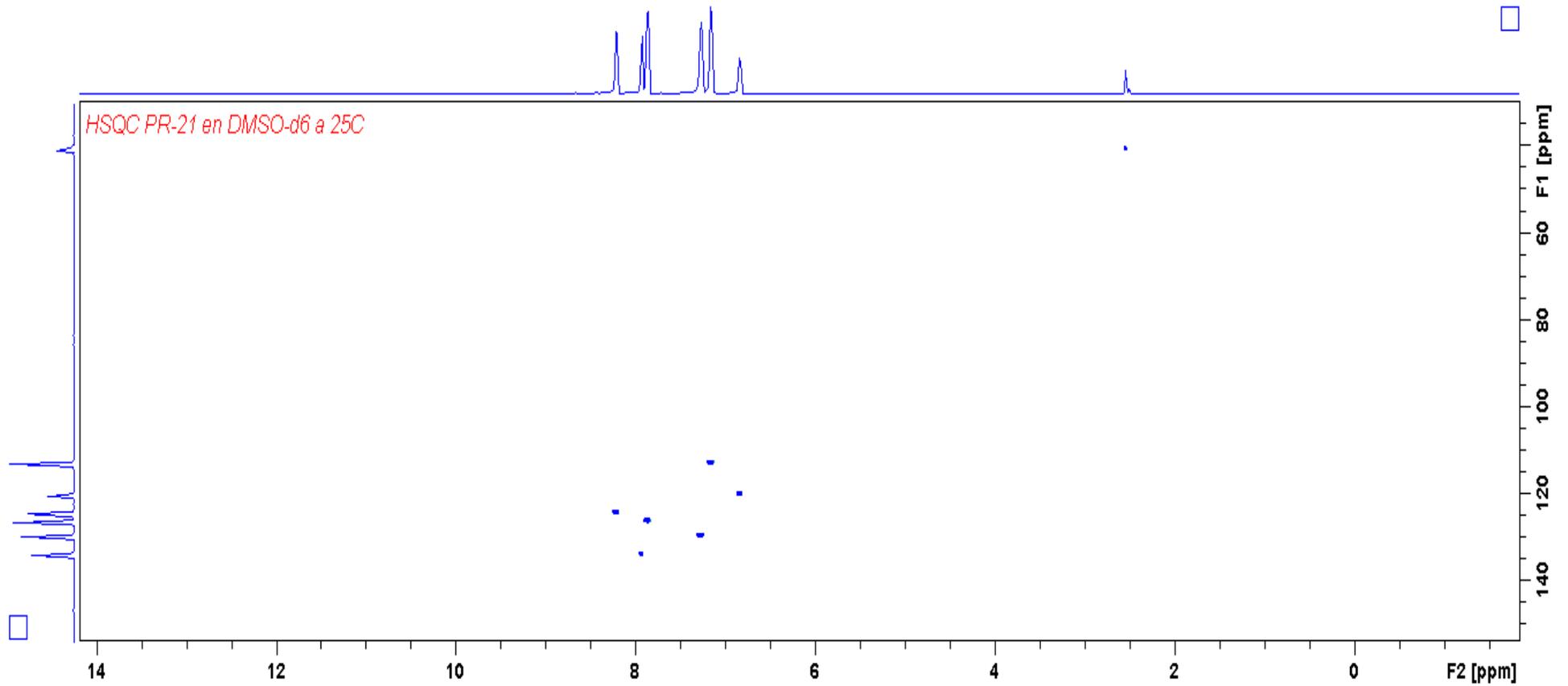
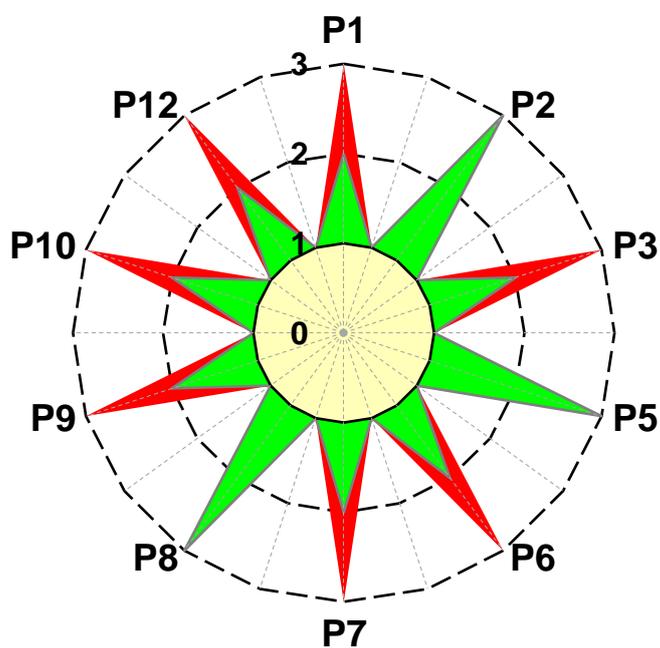


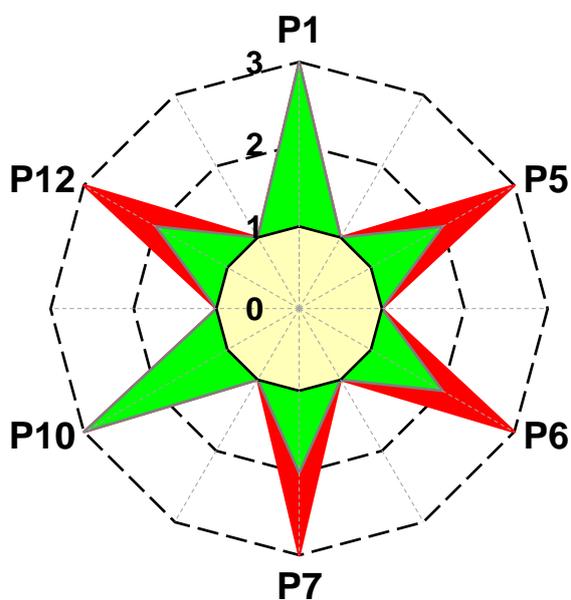
Figura 38: Espectro completo HSQC de NBFH.

## ANEXO 6



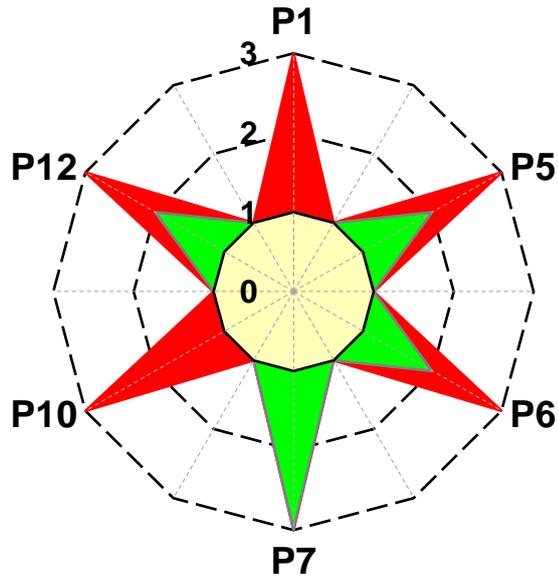
**GSAI= 65 %**

Figura 39: Diagrama de estrella verde - Etapa reacción del NBFH.



**GSAI= 66,67 %**

Figura 40: Diagrama de estrella verde - Etapa aislamiento del NBFH



**GSAI= 41,67 %**

**Figura 41:** Diagrama de estrella verde - Etapa purificación del NBFH