

Síntesis y caracterización de hidrazonas obtenidas a partir de 1,2 y 1,4-naftoquinona con 2,4-dinitrofenilhidracina.

Jesús R. Barrios¹, Marietta Vizcaya^{1*}, Freddy A. Carrillo², Gerzon E. Delgado³.

¹) Grupo de Polímeros, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela.

²) Laboratorio de Productos Naturales, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela.

³) Laboratorio de Cristalografía, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela

(*) vizcayasoto@gmail.com

Recibido: 30/04/2021

Revisado: 08/07/2021

Aceptado: 12/08/2021

Resumen

En este trabajo, se presentan los resultados de la síntesis en solución alcohólica y la caracterización de los derivados hidrazonas de 1,2 y 1,4-naftoquinona con 2,4-dinitrofenilhidracina. Los productos [1] y [2] se caracterizaron por espectroscopía FT-IR, UV-visible, ¹H-RMN y por difracción de rayos-X en muestras policristalinas. Los análisis espectroscópicos indican la formación de las hidrazonas esperadas. El estudio de difracción de rayos-X indica que ambas hidrazonas cristalizan en celdas monoclinicas con grupo espacial $P2_1/c$ y parámetros de celda unidad: $a=16,3541(7)$ Å, $b=12,8648(6)$ Å, $c=6,9195(1)$ Å, $\beta=100,140(2)^\circ$, $V=1433,08(9)$ Å³ y $a=7,3274(2)$ Å, $b=16,3523(7)$ Å, $c=11,1187(5)$ Å, $\beta=99,266(4)^\circ$, $V=1314,86(9)$ Å³, para los derivados [1] y [2], respectivamente.

Palabras claves: hidrazona; síntesis química; 1,2-naftoquinona; 1,4-naftoquinona; 2,4-dinitrofenilhidracina.

Abstract

Synthesis and characterization of hydrazones from 1,2- and 1,4-naphthoquinones with 2,4-dinitrophenylhydrazine. In this work, the results of the synthesis and characterization of 1,2- and 1,4-naphthoquinone derivatives with 2,4-dinitrophenylhydrazine in alcoholic solution are presented. The products [1] and [2] were characterized by FT-IR, UV-visible and ¹H-NMR spectroscopy and X-ray diffraction. The spectroscopic analyzes indicate the formation of the expected hydrazones. X-ray powder diffraction study indicated that both compounds crystallize in monoclinic cells, space group $P2_1/c$ and unit cell parameters: $a=16.3541(7)$ Å, $b=12.8648(6)$ Å, $c=6.9195(1)$ Å, $\beta=100.140(2)^\circ$, $V=1433.08(9)$ Å³, and $a=7.3274(2)$ Å, $b=16.3523(7)$ Å, $c=11.1187(5)$ Å, $\beta=99.266(4)^\circ$, $V=1314.86(9)$ Å³, for [1] and [2] derivatives, respectively.

Keywords: hydrazone; chemical synthesis; 1,2-naphthoquinone; 1,4-naphthoquinone; 2,4-dinitrophenylhydrazine.

Introducción

Las hidrazonas son compuestos orgánicos que contienen una estructura particular $>C=N-N<$, en donde la presencia de dos átomos de nitrógeno diferentes, crean un ambiente de alta densidad electrónica¹. El método de obtención de estas sustancias involucra la condensación en medio ácido de aldehídos y cetonas con hidracinas mediante la eliminación de una molécula de agua para formar el enlace $C=N^2$.

Una de las hidracinas más comúnmente conocidas para la síntesis de hidrazonas es el reactivo de Brady o 2,4-dinitrofenilhidracina (DNPH)³ básicamente su versatilidad se debe a la fácil obtención y a su aspecto físico, ya que es un sólido de color naranja fácilmente manipulable que produce precipitados de tonalidad amarilla si el carbonilo no está conjugado, o de tonalidad roja si el carbonilo está conjuga-

do y la misma no reacciona con ácidos ni amidas⁴. Esta hidracina es de gran importancia, no solo en las síntesis orgánica, sino en la industria para diversos fines, como reducir la corrosión, intermedios farmacéuticos, catalizadores, emulsificantes, antioxidantes, combustible de cohetes, insecticidas, herbicidas, pesticidas, colorantes y explosivos⁵.

Por otra parte, las quinonas de núcleo naftoquinonas, tanto sintéticas como de origen natural, han mostrado ser prominentes sustratos anticancerígenos⁶ en hígado, mama, sangre, vejiga y líneas celulares de cáncer oral⁷. Asimismo, estos núcleos poseen propiedades insecticidas contra la mosca doméstica⁸, además de las ya reconocidas propiedades tintóreas.

El gran interés de obtener hidrazonas a partir de distintos núcleos con hidracinas nitradas, ha crecido en los últimos años, así lo demuestran estudios recientes donde hidrazonas

sintetizadas poseen aplicabilidad en la industria farmacológica como antimicrobianos⁹, antifúngicos¹⁰, antioxidantes¹¹, anti-convulsivantes¹² y anti-inflamatorios¹³. Cabe resaltar que las hidrazonas son tan variables que también actúan como insecticidas^{14,15}; inhibidoras de la corrosión¹⁶ y se usan como plastificantes y estabilizadores para polímeros¹⁷ entre otras aplicaciones. En el presente estudio se logró sintetizar y caracterizar hidrazonas obtenidas a partir de 1,2 y 1,4-naftoquinonas con 2,4-dinitrofenilhidracina.

Experimental

Materiales y reactivos

Los reactivos utilizados en este trabajo fueron: 1,2-naftoquinona (Eastman 97%), 1,4-naftoquinona (Eastman 97,0%), etanol (Fisher Chemical 96%), ácido sulfúrico (Fieser 96%), 2,4-dinitrofenilhidracina (Merck 80%), KBr (Redi-Dri™ Sigma Aldrich, grado-FTIR $\geq 99\%$) y CDCl_3 (Magnisol™ Merck 99%). El aislamiento del producto y purificación del mismo fue monitoreado por cromatografía de capa fina en placas de Sílica gel (Merck 60 F254).

Síntesis de las hidrazonas

Los derivados hidrazona se sintetizaron utilizando una modificación del procedimiento reportado en la literatura¹⁸ y esquematizado en la figura 1. Se disolvieron 2,4-dinitrofenilhidracina (1 mmol) y las naftoquinonas (1 mmol), en 10 ml de etanol por separado para luego mezclarse y acidificarse con ácido sulfúrico concentrado hasta alcanzar un pH entre 3 y 4.

Las reacciones se llevaron a cabo bajo agitación y reflujo en un rango de temperatura entre 70-75 °C, durante 2 horas. Los productos [1] y [2] se filtraron por gravedad, fueron lavados con etanol frío y secados a temperatura ambiente. Los sólidos obtenidos se purificaron por sublimación, utilizando la técnica de dedo frío y se almacenaron en envases ámbar para su pos-

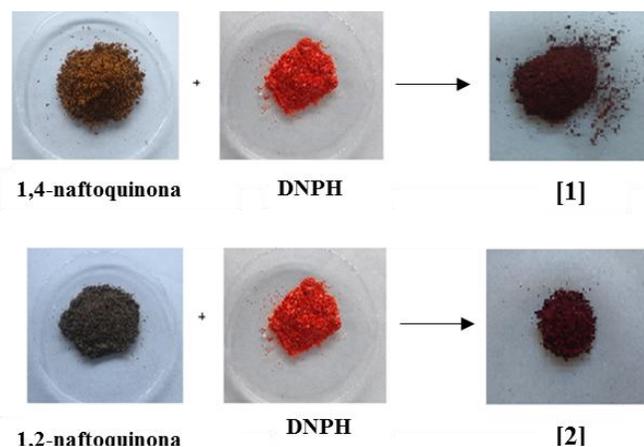


Fig. 2: Prueba de color reactivo de Brady para las naftoquinonas.

terior análisis. Ambos procedimientos se realizaron por triplicado. La figura 2 muestra la representación de color del reactivo de Brady para la detección de carbonilos de los reactivos.

Caracterización

Los puntos de fusión se midieron en un aparato Electrothermal modelo 9100. Los espectros de FT-IR fueron obtenidos en un equipo Perkin-Elmer Modelo Lambda-3, se prepararon pastillas sólidas usando KBr como solvente al 1%. Los espectros de absorción electrónicos se obtuvieron utilizando un espectrofotómetro UV-visible Thermo Scientific Evolution 300, se prepararon soluciones de los productos en diclorometano a una concentración de 1×10^{-6} M. Los espectros de

Los estudios de $^1\text{H-RMN}$ se realizaron en un espectrómetro Varian Inc., de 400/100 MHz usando CDCl_3 como solvente y estándar interno. Los datos de difracción de rayos-X en muestra policristalina se obtuvieron en un difractómetro Siemens D5005 utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). Una pequeña cantidad de cada compuesto se molió mecánicamente en un mortero de ágata y se montó en un porta-muestra plano cubierto con una fina capa de vaselina. Las muestras se escanearon de 5 a 55° en 2θ, con un tamaño de paso de 0,02° y un tiempo de conteo de 10 s. La calibración del equipo se realizó con un estándar externo de cuarzo.

Resultados y discusión

En las síntesis de las hidrazonas [1] y [2] se obtuvieron rendimientos 81,5 y 83,9%, respectivamente (tabla 1), bajo el método descrito, cuando el pH de la reacción está comprendido en un rango entre 3 y 4, lo suficientemente ácido para facilitar la transferencia protónica, evitando la protonación de la hidracina. Las temperaturas de descomposición de los productos obtenidos, diferentes a las temperaturas de fusión de los reactivos de partida indican la presencia de sustancias distintas, así mismo la solubilidad y los índices de retención en la cromatografía de capa fina evidencian que las reacciones químicas se llevaron a cabo. Los colores de las sustancias “vinotinto” obtenidos para los productos de reacción son los esperados para hidrazonas obtenidas a partir de 2,4-dinitrofenilhidracina cuando reaccionan con sustratos que poseen carbonilos conju-

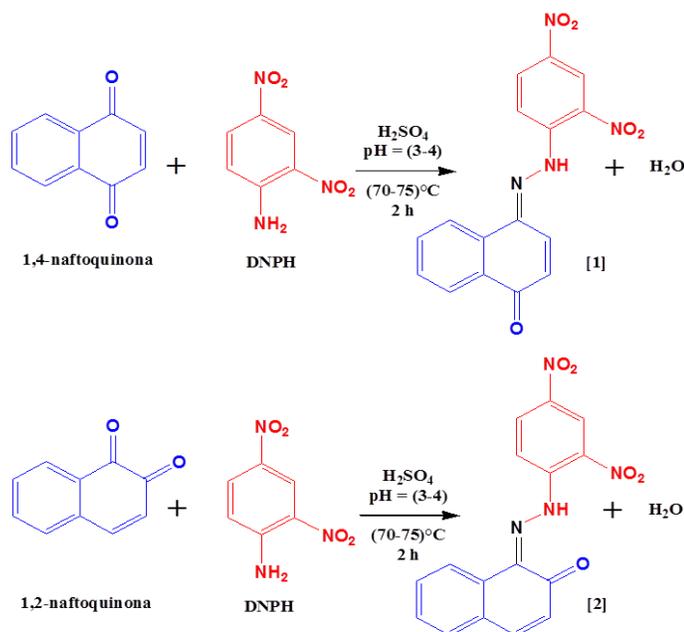


Fig. 1: Reacciones de los derivados obtenidos.

Tabla 1. Rendimiento, color, solubilidad y temperatura de descomposición de los productos obtenidos.

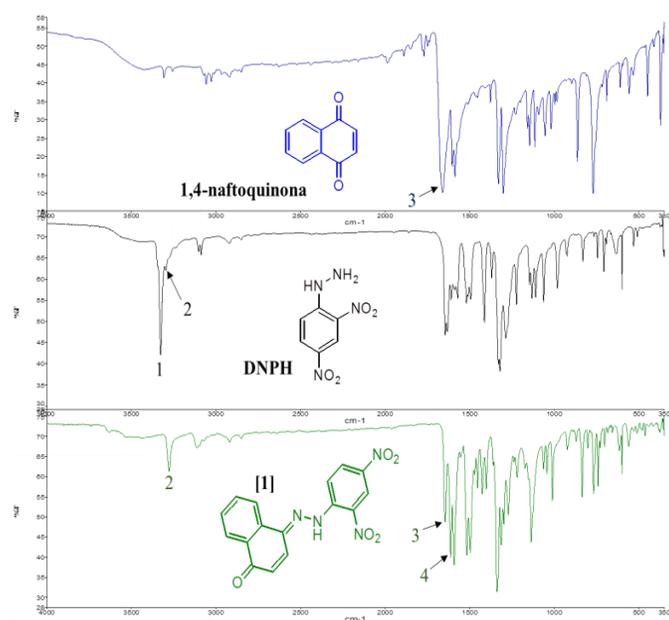
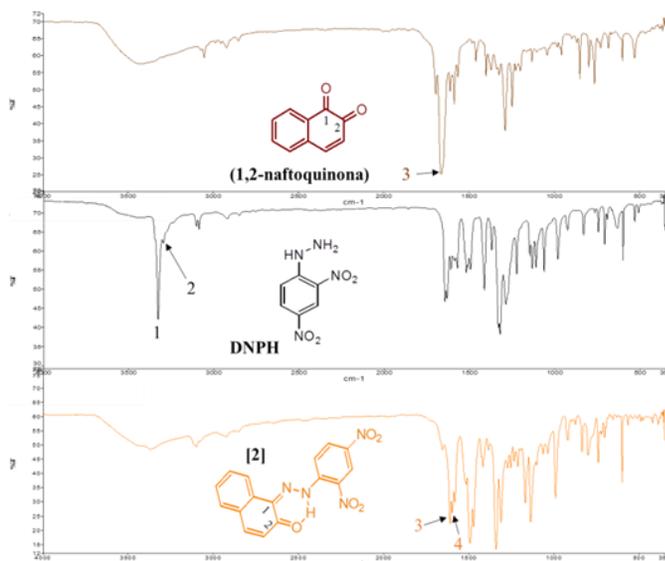
	Productos obtenidos	
	[1]	[2]
Rendimiento	81,5%	83,9%
Color	Vinotinto	Vinotinto
Solubilidad	Acetona, acetato de etilo diclorometano, cloroformo	Acetona, acetato de etilo diclorometano, cloroformo
Temperatura de descomposición	(120-122) °C	(248-250) °C

gados, indicando la formación del enlace C=N para ambos productos de condensación, tal como lo establece la prueba química para identificación de carbonilos con el reactivo de Brady².

Las figuras 3 y 4 muestran los espectros FT-IR de los reactivos 1,4-naftoquinona; 1,2-naftoquinona y DNPH comparados con los espectros obtenidos para los productos de reacción [1] y [2], respectivamente.

En los espectros FT-IR de los productos [1] y [2] se puede observar claramente los cambios en las señales de los grupos funcionales esperadas en los productos de reacción, como la desaparición de la banda de tensión N-H (1) a 3328 cm⁻¹ correspondiente a la amina primaria de la hidracina, ya que el enlace C=N (4) de la hidrazona se forma con ese átomo de nitrógeno. Por otra parte, la señal (2) correspondiente a la vibración de tensión de la amina secundaria se mantiene alrededor de 3280 cm⁻¹ para ambos productos de reacción.

Los espectros de los productos muestran la señal de vibración C=O (3) menos intensa en comparación con la señal de los reactivos, esto se debe a la presencia de un solo carbonilo en los productos, confirmando lo esperado en la formación de hidrazonas a partir de quinonas, la cual solo ocurre por uno de sus carbonilos¹⁹.

**Fig. 3.** Espectros FT-IR de los reactivos 1,4-naftoquinona, DNPH y el producto de reacción [1]**Fig. 4.** Espectros FT-IR de los reactivos 1,2-naftoquinona, DNPH y el producto de reacción [2].

Por último, la señal (4) -en ambos espectros- corresponde a la vibración de tensión del enlace imino (C=N) de la hidrazona formada. Esta banda es significativa en el análisis estructural porque evidencia que ocurrió la transformación esperada del grupo C=O de la quinona al grupo C=N de la hidrazona, con un desplazamiento de 1645 cm⁻¹ a 1613 cm⁻¹ para el producto [1] y de 1654 cm⁻¹ a 1610 cm⁻¹ para el producto [2]; estas señales aparecen a frecuencias más bajas ya que este enlace es menos polar que el enlace carbonilo.

El resto de señales en los espectros FT-IR de los productos corresponden a las vibraciones aromáticas, olefinicas y de los sustituyentes nitro, las cuales se mantienen en número de onda en los dos productos obtenidos con respecto a los reactivos.

Tabla 2. Valores de número de onda en FT- IR para los reactivos y productos de reacción.

Sustancias	Señal (cm ⁻¹)			
	1 ν N-H(1°)	2 ν N-H(2°)	3 ν C=O	4 ν C=N
1,4-naftoquinona	-	-	1662	-
1,2-naftoquinona	-	-	1663	-
DNPH	3328	3280	-	-
[1]	-	3278	1645	1613
[2]	-	3280	1654	1610

Con respecto a la geometría del doble enlace C=N, la literatura sugiere la formación del producto más estable, el isómero Z por presentar menor impedimento estérico. Para el producto [2] se reporta en estudios previos un enlace de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno de la amina secundaria y el grupo carbonilo adyacente del enlace C=N de la hidrazona, formando un anillo de seis miembros. Esto evidencia lo previamente señalado, que a pesar de la posibilidad de ataque nucleofílico de la 2,4-dinitrofenilhidracina en cualquiera de los carbonos carbonilos C1 o C2 de [2], solo ocurre la adición

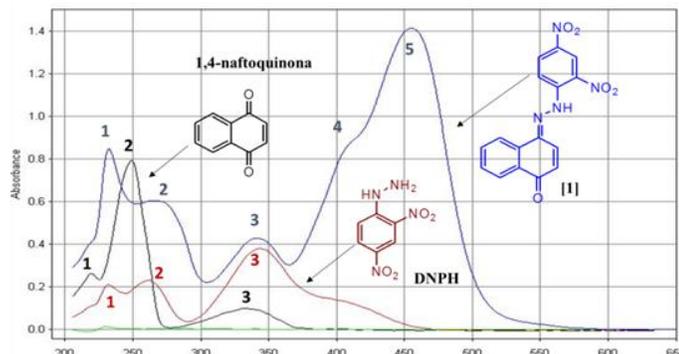


Fig. 5: Espectros UV-visible de los reactantes 1,4-naftoquinona, DNPB y el producto de reacción [1].

nucleofílica al grupo carbonilo más electrofílico (C1), formando el isómero Z^{20} . La tabla 2 resume las principales señales observadas en los espectros FT-IR.

En la figura 5 se muestran los espectros UV-visible de los reactantes 1,4-naftoquinona y DNPB comparados con el espectro obtenido para el producto de reacción [1]. En la representación gráfica de igual escala se puede observar un desplazamiento batocrómico para cada una de las bandas en el producto obtenido, como el desplazamiento de la transición $n \rightarrow \pi^*$, señal 1 para DNPB en 232,3 nm, a 233,2 nm en el producto, mientras que la señal 2 en DNPB corresponde a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ de los grupos nitro, la cual se desplazó de 262,5 nm a 268,8 nm en el producto.

La señal 3 en [1] corresponde a las bandas bencenoides de ambos sistemas aromáticos de los reactivos, las cuales son gruesas por estar sustituidos y del cual se observa un desplazamiento tanto en la longitud de onda como en la absorción de la señal. Conjuntamente, las señales 4 y 5 en el producto [1] son las más significativas en el espectro, ya que corresponden a la transformación de las señales 1 y 2 de la 1,4-naftoquinona, debido a las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$ de los grupos carbonilos en 218,8 nm y 249,7 nm respectivamente; a las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$ del nuevo grupo funcional C=N y del carbonilo que no reaccionó en el producto, las cuales requieren menor energía para dichas transiciones y por ende mayor longitud de onda de absorción en 412,5 nm y 458,2 nm, respectivamente.

En igual forma, en la figura 6 se muestran los espectros UV-visible de los reactantes 1,2-naftoquinona y DNPB comparados con el espectro obtenido para el producto de reacción [2]. De modo semejante al producto [1], se pueden apreciar los desplazamientos a mayor longitud de onda de las señales 1,2 y 3 en el producto [2] lo cual es propio de los productos de condensación, ya que la presencia de un cromóforo de mayor tamaño, extiende la conjugación, lo que genera incremento en la longitud de onda máxima de las señales en el producto con respecto a los reactivos, indicando que la reacción de formación de la hidrazona tuvo lugar.

Sin embargo, a pesar de que la señal 4 en el producto confirma el desplazamiento de la banda 2 en la 1,2-naftoquinona,

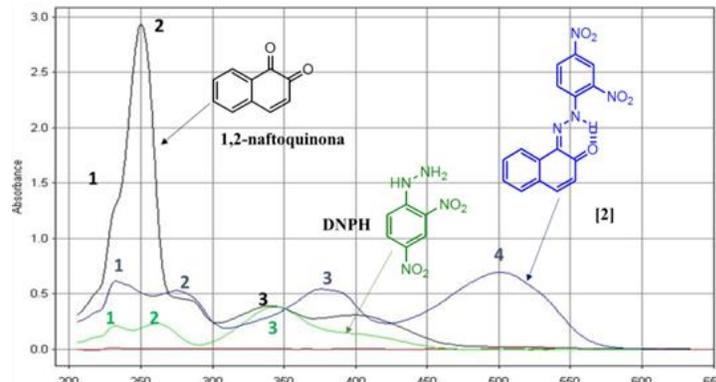


Fig. 6: Espectros UV-visible de los reactantes 1,2-naftoquinona, DNPB y el producto de reacción [2]

Tabla 3. Valores de longitud de onda para los reactantes y productos de reacción.

Sustancias	Señal λ (nm)				
	1	2	3	4	5
1,4-naftoquinona	218,8	249,7	336,4	-	-
1,2-naftoquinona	235,3	250,0	340,5	-	-
DNPB	232,3	262,5	342,3	-	-
[1]	233,2	268,8	340,9	412,5	458,2
[2]	231,3	276,7	375,3	501,8	

correspondiente a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ de los grupos carbonilos en 250 nm a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ del nuevo grupo funcional C=N y el carbonilo que queda sin reaccionar a 501,8 nm, se puede notar que el producto [2] experimenta un desplazamiento hipocromico en dicha señal, probablemente esta disminución de la intensidad de absorción es debida a que los pares de electrones libres del átomo de oxígeno del carbonilo estén comprometido en el enlace de hidrógeno intramolecular entre el nitrógeno de la amina secundaria y el grupo carbonilo adyacente al enlace C=N de la hidrazona, en donde se forma un anillo estable de seis miembros y por ende estas transiciones se produzcan en menor número. En la tabla 3 se resumen los valores de longitud de onda para las señales más intensas en los espectros de absorción UV-visible para reactivos y productos.

La figura 7 muestra los espectros $^1\text{H-RMN}$ para el producto [1] [400/100 MHz, CDCl_3] 9,22(1H, *d*, H1); 8,50(1H, *dd*, H2); 8,42(1H, *d*, H3); 8,90(1H, *d*, H4); 8,20(1H, *dd*, H5); 7,73(1H, *ddd*, H6); 7,68(1H, *d*, H7); 7,62(1H, *ddd*, H8); 6,84(1H, *d*, H9) y el producto [2] [400/100 MHz, CDCl_3] 9,22(1H, *d*, H1); 8,49 (1H, *d*, H2); 8,42 (1H, *d*, H3); 7,60(1H, *d*, H4); 7,50-7,48(3H, *m*, H5,6,7) 7,10 (1H, *d*, H8); 6,91 (1H, *d*, H9).

Fundamentalmente, las señales corresponden a los desplazamientos químicos esperados para los protones aromáticos y olefínicos de ambos productos. La formación del nuevo enlace C=N rompe la simetría de las quinonas (zona azul señalada en el espectro) y como consecuencia aparecen un número mayor de señales reflejadas en el espectro $^1\text{H-RMN}$ de cada una de las hidrazonas sintetizadas. Asimismo, se puede señ-

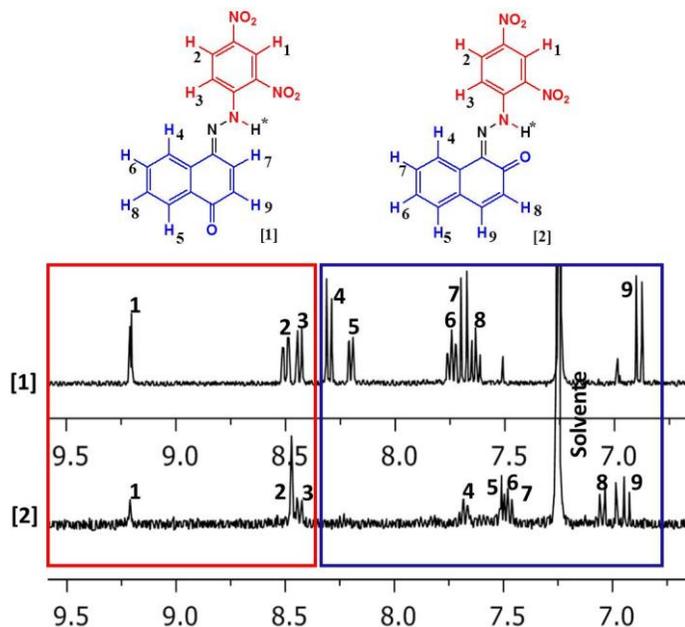


Fig. 7: Espectros de RMN- H^1 para los productos [1] y [2].

lar la ausencia de la señal de los hidrógenos de la amina primaria del DNPH en los productos confirmando que ambos se eliminan como agua en la reacción llevada a cabo. En ambos casos se esperaba una señal cercana a ≈ 1 ppm correspondiente al protón de la amina secundaria H^* que es un protón intercambiable con el solvente⁹ que no se visualizó, bajo la concentración de la muestra estudiada.

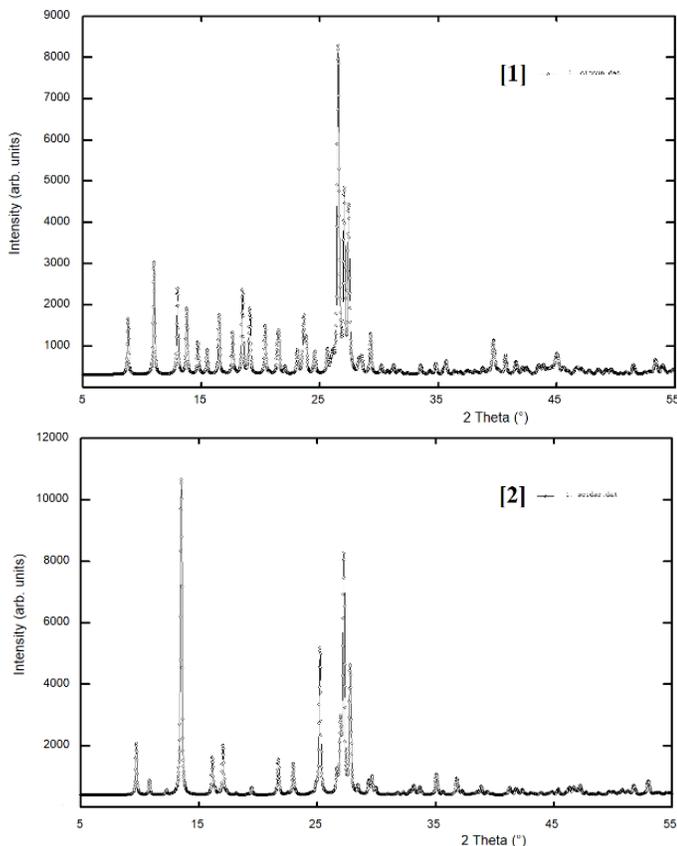


Fig. 8: Patrones de difracción de rayos-X en muestra policristalina de las hidrazonas [1] y [2] sintetizadas.

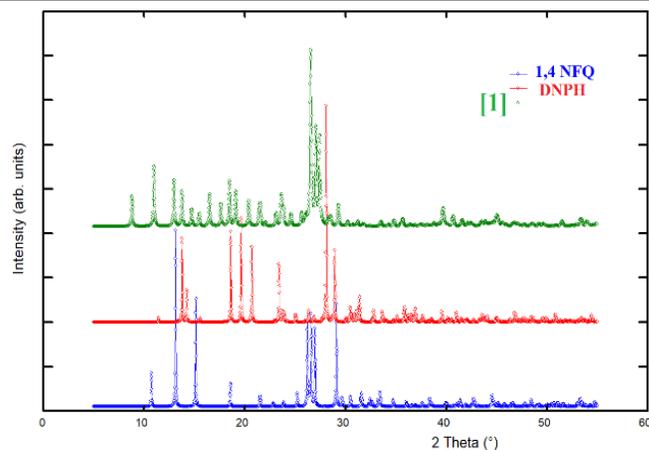


Fig. 9: Comparación entre los patrones de difracción de los reactantes 1,4-naftoquinona, DNPH y el producto [1].

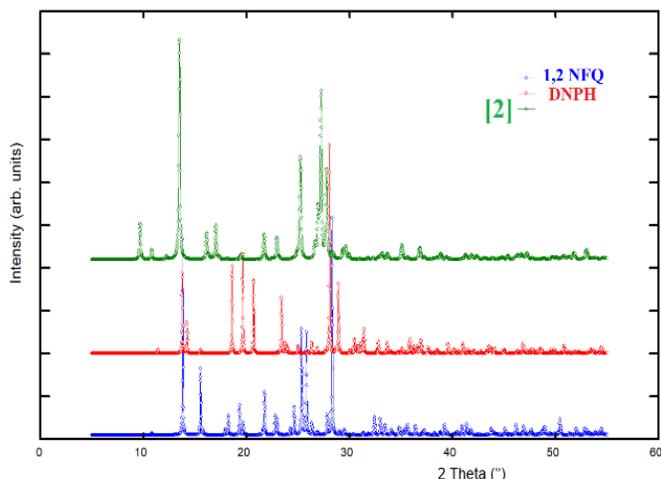


Fig. 10: Comparación entre los patrones de difracción de los reactantes 1,2-naftoquinona, DNPH y el producto [2].

En la figura 8 se muestran los difractogramas de polvo experimentales para las hidrazonas [1] y [2] obtenidas en la síntesis. En las figuras 9 y 10 se muestra una comparación entre los patrones de difracción de los reactantes y los productos en cada reacción. En estas figuras se puede observar la formación de los nuevos compuestos, lo cual confirma los resultados espectroscópicos.

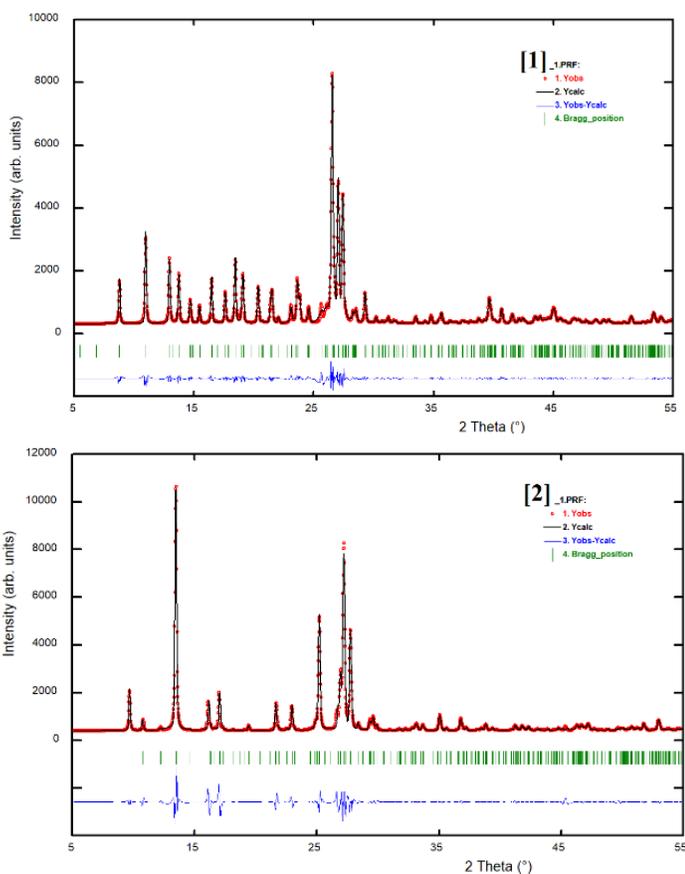
Para realizar esta comparación se utilizaron los patrones experimentales obtenidos para cada hidrazona sintetizada junto con los patrones calculados de ambos reactantes. Los patrones se calcularon utilizando la información estructural encontrada en la base de datos de Cambridge (CSD, versión 5.42, febrero 2021)²¹ para la 1,2-naftoquinona (código ZZZJIE01), la 1,4-naftoquinona (código NAPHQU01) y la 2,4-dinitrofenilhidrazina (código QQQFNG02).

El indexado de los patrones de difracción se realizó utilizando el programa Dicvol04²². Ambos materiales cristalizan en celdas monoclinicas con los parámetros de celda unidad mostrados en la tabla 4. En esta tabla se indican también las figuras de mérito del indexado^{23,24}. El estudio de las ausencias sistemáticas indica como grupo espacial el $P2_1/c$ (No 14).

Tabla 4. Parámetros de celda unidad obtenidos para cada compuesto y figuras de mérito del indexado.

Parámetros	[1]	[2]
<i>a</i> (Å)	16,3541(7)	7,3274(2)
<i>b</i> (Å)	12,8648(6)	16,3523(7)
<i>c</i> (Å)	6,9195(1)	11,1187(5)
β (°)	100,140(2)	99,266(4)
<i>V</i> (Å ³)	1433,08(9)	1314,86(9)
Figuras de mérito		
<i>M</i> ₂₀	38,2	37,7
<i>F</i> ₂₀	69,1(0,0062, 47)	53,8(0,0100, 84)

Con el propósito de verificar los parámetros de celda obtenidos, los patrones de difracción se refinaron sin modelo estructural por el método de Le Bail²⁵ utilizando el programa Fullprof²⁶. La figura 11 muestra el resultado de los refinamientos, observándose un buen ajuste entre los patrones observado y calculado para cada compuesto sintetizado.

**Fig. 11:** Refinamientos de Le Bail para los productos [1] y [2].

Conclusiones

La síntesis de las hidrazonas [1] y [2] utilizando el reactivo de Brady a partir de 1,4 y 1,2-naftoquinona mostró rendimientos superiores al 80%, bajo el método descrito. Los datos espectroscópicos de FT-IR en cada uno de los productos evidencian la formación del nuevo enlace C=N, formado en 1613 cm⁻¹ para [1] y 1610 cm⁻¹ para [2]. El incremento de la longitud de onda máxima de los productos obtenidos por extensión de la conjugación con respecto a los reactivos en UV-visible, con-

firman que la reacción de condensación de formación de las hidrazonas tuvo lugar. Los espectros 1H-RMN, muestran el número de señales, multiplicidad y los desplazamientos químicos correspondientes a los esperados para las estructuras sintetizadas. La caracterización utilizando difracción de rayos-X en muestras policristalinas confirma la formación de los nuevos derivados hidrazona. Ambos compuestos cristalizan en celdas monoclinicas con grupo espacial *P*₂₁/*c*.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la MSc. Marlín Villarroel por las medidas de los espectros FT-IR, al Dr. Carlos Ayala por los espectros UV-visible medidos y al Dr. Alberto Oliveros y el Dr. Ceferino Carrera por los espectros de 1H-RMN realizados.

Referencias

1. BM Cabrera, L Meléndez, I Soto. Síntesis Verde de una hidrazona con estructura nueva. **CIBA**, **6**, 17-32 (2017).
2. BMP Bruice. Química Orgánica (5ta ed.), Pearson Educación, México (2008).
3. D Klein. Química Orgánica (8va ed.), Panamericana, España 2014.
4. K Sachin, S Tambe, N Grampurohit, D. Review article on: Chemical importance of Brady's reagent. **Int. J. Res. Phar. Chem.**, **2**, 1078-1085 (2012).
5. R Wahab, N Ahmad, M Alam, J Ahmed. Nanorods of ZnO: An effective hydrazine sensor and their chemical properties. **Vacuum**, **165**, 290-296 (2019).
6. M Manickam, PR Boggu, J Cho, YJ Nam, SJ Lee, SH Jung. Investigation of chemical reactivity of 2-alkoxy-1,4-naphthoquinones and their anticancer activity. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, **28**, 2023-2028 (2018).
7. D Bhasin, SN Chettiar, JP Etter, M Mok, PK Li. Anticancer activity and SAR studies of Substituted 1, 4-Naphthoquinones. **Bioorg. Med. Chem.**, **21**, 4462-4669 (2013).
8. R Pavela. Efficacy of naphthoquinones as insecticides against the house fly, *Musca domestica* L. **Ind. Crops Prod.**, **43**, 745-750 (2013).
9. OO Ajani, CA Obafemi, OC Nwinyi, DA Akinpelu. Microwave assisted synthesis and antimicrobial activity of 2-quinoxalione-3-hydrazone derivatives. **Bioorg. Med. Chem.**, **18**, 214-221 (2010).
10. S Parlar, G Sayar, AH Tarikogullaria, SS Karadagli, V Alptuzuna, E Erciyasa, U Holzgrabec. Synthesis, bioactivity and molecular modeling studies on potential anti-Alzheimer piperidine-hydrazide-hydrazones. **Bioorg. Chem.**, **87**, 888-900 (2010).
11. A Baldisserotto, M Demurtas, I Lampronti, D Moi, G Balboni, S Vertuani, S Manfredini, V Onnis. Benzofuran hydrazones as potential scaffold in the development of multifunctional drugs: Synthesis and evaluation of antioxidant, photoprotective and antiproliferative activity. **Eur. J. Med. Chem.**, **156**, 118-125 (2018).

12. VT Angelova, M Rangelov, N Todorova, M Dangelov, P Andreeva-Gateva, M Kondeva-Burdina, B Karabeliov, B Shivahev, J Tchekalarova. Discovery of novel indole-based aroylhydrazones as anticonvulsants: Pharmacophore-based design. **Bioorganic Chemistry**, **90**, 1-10 (2019).
13. S Ulloora, R Shabaraya, R Ranganathan, AV Adhikari. Synthesis, anticonvulsant and anti-inflammatory studies of new 1,4-dihydropyridin-4-yl-phenoxyacetohydrazones. **Eur. J. Med. Chem.**, **70**, 341-349 (2013).
14. H Qu, X Yu, X Zhi, M Lv, H Xu. Natural-product-based insecticidal agents 14. Semisynthesis and insecticidal activity of new piperine-based hydrazone derivatives against *Mythimna separata* Walker *in vivo*. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, **23**, 5552-5557 (2013).
15. Y Wang, X Yu, X Zhi, X Xiao, C Yang, H Xu. Synthesis and insecticidal activity of novel hydrazone compounds derived from a naturally occurring lignan podophyllotoxin against *Mythimna separata* (Walker). **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, **24**, 2621-2624 (2014).
16. N Chafai, S Chafaa, K Benbouguerra, A Hellal, M Mehri. Synthesis, spectral analysis, anti-corrosive activity and theoretical study of an aromatic hydrazone derivative. **J. Mol. Struct.**, **1181**, 83-92 (2019).
17. D Bunck, W Dichtel. Bulk Synthesis of Exfoliated Two-Dimensional Polymers Using Hydrazone-Linked Covalent Organic Frameworks. Department of Chemistry and Chemical Biology, Cornell University, Baker Laboratory, Ithaca, New York, A-D. (2013).
18. S Emami, Z Esmaili, G Dehghan, M Bahmani, S Hashemi, H Mirzaei, M Shokrzadeh, S Moradi. Acetophenone benzoylhydrazones as antioxidant agents: Synthesis, *in vitro* evaluation and structure-activity relationship studies. **Food Chem.**, **268**, 292-299 (2018).
19. V Campos, W Silva, A Jordao, V Ferreira, M Souza, A Cunha, A. Síntese de novas hidrazonas derivadas da 4-Amino-1,2-naftoquinona. 33a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Químico. (SBQ) Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Programa de Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Batista, 24020-141 Niterói, RJ, Brasil. (2003).
20. L Souza, M Almeida, T Lemos, P Ribeiro, E Brito, V Silva, A Silva, R Braz-Filho, J Costa, F Rodrigues, F Barreto, M de Moraes. Synthesis, antibacterial and cytotoxic activities of new biflorin-based hydrazones and oximes. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, **26(2)**: 435-439 (2016)
21. CR Groom, IJ Bruno, MP Lightfoot, SC Ward. The Cambridge Structural Database, **Acta Cryst.**, **B72**, 171-179 (2016).
22. A Boulton, D Louër. Powder pattern indexing with the dichotomy method. **J. Appl. Cryst.**, **37**, 724 (2004).
23. PM de Wolff. A simplified criterion for the reliability of a powder pattern indexing. **J. Appl. Cryst.**, **1**, 108-113 (1968).
24. GS Smith, RL Snyder. F_N : A criterion for rating powder diffraction patterns and evaluating the reliability of powder-pattern indexing. **J. Appl. Cryst.**, **12**, 60-65 (1979).
25. A Le Bail. Whole powder pattern decomposition methods and applications: a retrospection. **Powder Diffr.**, **20**, 316-326 (2005).
26. J Rodríguez-Carvajal, Fullprof, versión 7.4, LLB, CEA-CNRS, France (2021).