VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Estudio de derivados aromáticos desactivados: síntesis, caracterización y aplicaciones potenciales

Study of deactivated aromatic derivatives: synthesis, characterization and potential applications

Dulce Marlene Vargas Zamarripa, Estefania Arroyo Arellano, Johana Ivonne Cardoso Becerra, Oracio Serrano
Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato.
dm.vargaszamarripa@ugtomx, e.arroyo.arellano@ugto.mx, ji.cardosobecerra@ugto.mx, oraciosinh@ugto.mx.

Resumen

En la presente contribución, se muestran los resultados obtenidos del XXXI Verano de la Ciencia de la UG, en esencia se lograron sintetizar, caracterizar y estudiar nuevos derivados aromáticos conteniendo grupos desactivadores. De manera particular, se obtuvieron derivados nitro-aromáticos sustituidos en las posiciones *orto*-, *meta*- y *para*-, aunado a los compuestos que contienen el grupo aldehído en la posición *para*-. Los compuestos se caracterizaron mediante experimentos de RMN en 1 y 2D, en casos selectos se logró asignar la estructura de manera inequívoca. Además, se realizó un estudio sistemático sobre sus propiedades Redox mediante experimentos de voltamperometría cíclica. Finalmente, se discute su estudio sobre la aplicación potencial como inhibidor de crecimiento celular en bacterias gram-negativas y positivas.

Palabras clave: Acoplamiento C-C; Nitro-Aromáticos; Potenciales Redox; Análisis Estructural

Introducción

Los derivados nitrados, en particular especies de naturaleza aromática, tienen importancia en procesos tanto a nivel de laboratorios de académicos como a nivel industrial. Así, las rutas de síntesis orgánica encuentran diversidad, aunado a su aplicación en productos de aplicación farmacéutica. En ese sentido, la detección de los grupos nitrados se puede llevar a cabo fácilmente mediante análisis de infrarrojo (IR) y por la metodología de voltamperometría cíclica.

Por otro lado, las reacciones de acoplamiento C-C han sido clave en la síntesis de moléculas complejas, las cuales resultan de vital interés, debido a que la formación de estos enlaces era difícil de conseguir por métodos convencionales. Formalmente, dichas reacciones consisten en la reacción entre un nucleófilo con un electrófilo, catalizada por un complejo de metal de transición para proporcionar un producto de acoplamiento creando nuevos enlaces C-C. En general, el catalizador presenta un estado de oxidación cero, en la mayoría de los casos se emplea paladio. Un paso esencial implica el paso de adición oxidante, insertando el enlace carbono-halógeno del electrófilo orgánico. Posteriormente el grupo orgánico unido al reactivo organometálico es transferido al catalizador, reemplazando al halógeno presente en el átomo de paladio. Finalmente, los dos grupos orgánicos unidos al paladio se acoplan para formar el nuevo enlace carbono-carbono, paso denominado eliminación reductora, regenerándose simultáneamente el catalizador, que vuelve a iniciar un nuevo ciclo catalítico. En la figura 1, se muestra el acoplamiento de Suzuki-Miyaura (RSM), donde los derivados de ácidos borónicos resultan de vital importancia en dicho acoplamiento. Sin embargo, una de las desventajas que presenta dicha reacción es la naturaleza de la ruta de síntesis de los ácidos implicados en la misma.

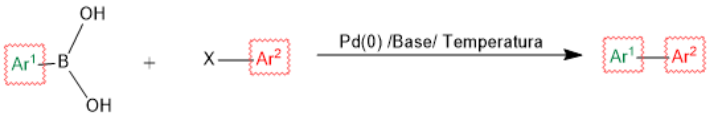


Figura 1. Condiciones de reacción de Suzuki-Miyaura.

Por otro lado, la reacción de Mizoroki-Heck (RMH), permite obtener nuevos derivados de tipo olefina, que en casos selectos puede contener hasta cuatro sustituyentes diferentes (Figura 2).

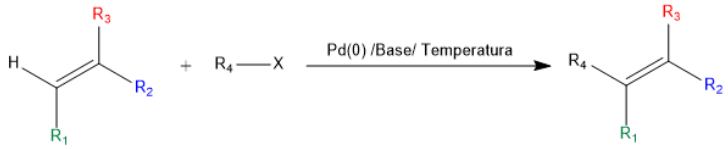


Figura 2. Condiciones de reacción Mizoroki-Heck.

Los compuestos nitrados son esenciales debido a que son componentes clave en la conformación de la vida, siendo especies de gran valor dadas sus propiedades químicas, las cuales les confieren alta reactividad, que puede ser controlada, con el concomitante empleado en distintas áreas, desde la fabricación de explosivos y combustibles, hasta en la industria farmacéutica.

Por otro lado, la voltamperometría cíclica (VC) es una técnica fundamental debido a que proporcionan información inequívoca de las propiedades de los sistemas oxido - reducción (Redox) permitiendo obtener datos cualitativos y cuantitativos de los procesos de transferencia de electrones facilitando así la detección de trazas de elementos de estudio. De manera particular, la VC aplicada a moléculas nitradas se fundamenta en la reducción electroquímica del grupo nitro (NO_2-) que puede permitir la formación de derivados nitrosos, aminas, hidroxil-aminas, entre otras. Además, el uso de estos métodos es una estrategia eficaz y sostenible.

De manera adicional, los compuestos nitro se caracterizan por ser betabloqueantes, bloqueadores de canales de calcio, anticoagulantes, fibrinolíticos, antibacterianos, parasitarios y captadores de radicales libres; a pesar de estar relacionados con la toxicidad de ciertos fármacos, tienen aplicación en enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, como la hipertensión, ataques agudos de angina de pecho, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo y fibrilación auricular. Su activación se basa en la reducción del grupo nitrato por interacción con enzimas liberando óxido nítrico, activando la guanil ciclasa y formando cGMP; provocando la vasodilatación de los vasos venosos y arteriales, mejorando el flujo sanguíneo.

Parte de nuestra investigación se ha enfocado a la obtención de nuevos derivados nitrados, a través de la reacción de Suzuki-Miyaura; aunado a su estudio estructural y reactividad mediante la técnica de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y VC, de manera complementaria. Así, como una continuación natural a nuestras líneas de investigación, el desarrollo del presente proyecto de Verano UG se dirigió a obtener nuevos derivados nitro-aromáticos, sustituidos en posiciones *orto-*, *meta-* y *para-*, a través de las reacciones de acoplamiento C-C (mediante las reacciones RSM y RMH, respectivamente). Una vez obtenidos los compuestos, se procedió con su caracterización con RMN y análisis electroquímico con VC. Finalmente, se realizó un estudio sobre su aplicación potencial como inhibidores de crecimiento celular de bacterias gram-positivas y negativas.

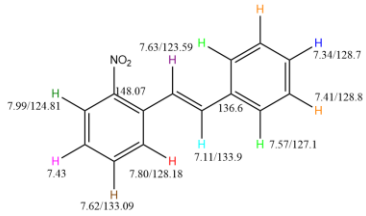
Sección experimental

Metodología general para las reacciones de acoplamiento C-C. Se realizó la síntesis de diversos compuestos derivados de nitrobenceno, mediante las reacciones de acoplamiento RSM y RMH, respectivamente. Todas las reacciones se llevaron mediante la técnica Schlenk, bajo atmósfera de nitrógeno, empleando una mezcla de solventes de reacción de DMF/H2O en relación 3:1, el complejo de $PdCl2(PPh_3)$ como catalizador, además, se utilizó K2CO3 como base y calentamiento a 120 °C durante 24 h, con agitación constante. Al finalizar el tiempo de la reacción, las reacciones se dejaban enfriar a temperatura ambiente y posteriormente

se les trataba dependiendo las características del producto obtenido, las técnicas empleadas variaron entre, extracción, lavados, recristalización o bien filtración por columna. Una fracción de los productos sintetizados fueron caracterizados por RMN con experimentos de: 1H, 13C, APT, COSY, HSQC y HMBC, utilizando CDCl3 como disolvente. Una vez caracterizados nuestros compuestos se realizó el estudio electroquímico de los productos preparando un medio de CH_3CN, H_2SO_4 y H2O, utilizando grafito como electrodo de trabajo, este se llevó a cabo en condiciones atmosféricas evaluando así el comportamiento de oxido-reducción de los productos.

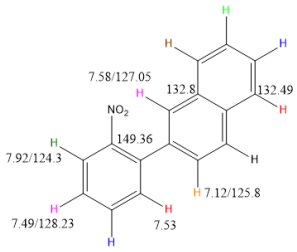
Procedimiento para la síntesis de compuestos derivados de nitrobenceno. En experimentos independientes, se añadió el precursor de bromo-nitrobenceno (1mmol) en posición orto-, meta- y para-, respectivamente, y el precursor del ácido borónico del naftilo y el estireno, con una relación molar de 1.5 equivalentes, en una ampolla J. Young de vidrio con válvula de cierre a alto vacío. Realizando el procedimiento general mencionado anteriormente. A continuación, se describe la estructura de cada compuesto obtenido y sus datos de RMN.

Compuesto 1-nitro-4-estirilbenzeno (VUG26-05).



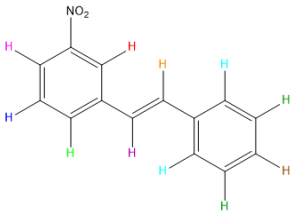
Datos selectos de caracterización: Aceite de color café. RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): 7.99 (d,1H); 7.80 (d, 1H); 7.63 (d, 1H); 7.62 (m, 1H); 7.57 (m, 1H); 7.43 (m,1H); 7.41(t, 2H) ; 7.34(t, 1H) ; 7.11 (d, 1H). $^{13}C\{^{1}H\}$: 148.07(Cq); 124.81; 133.09; 128.18; 133.9; 136.6(Cq); 127.1; 128.8; 128.7; 123.59.

Compuesto 2-(2-nitrofenil) naftaleno, (VUG26-09).



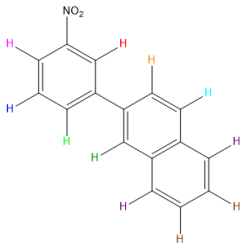
Datos selectos de caracterización: La síntesis implementó la metodología general, obteniendo un precipitado color amarilla paja. ^{1}H ($CDCl3$) : 7.58 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.92 (d, 1H). $^{13}C\{^{1}H\}$: 149.36 (Cq); 127.05; 132.8 (Cq); 132.49; 125.8; 128.23; 124.3.

Compuesto 3-nitroestilbeno, (VUG26-03).



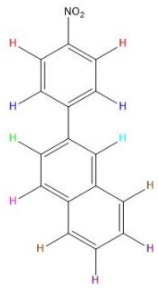
Datos selectos de caracterización: La síntesis siguió el mismo procedimiento, obteniendo un precipitado ámbar, que al purificarlo en placa preparativa permite obtener una mezcla de productos, discutidos en la sección de resultados y discusiones. Datos de RMN de la mezcla de productos. ^{1}H ($CDCl_3$): 8.11 (s, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.42 (m, 3H); 7.29 (m, 3H); 7.21 (m,3H); 7.14 (d, 2 H); 4.25 (q, 1H, CH); 2.99 (m, 4H CH_2-CH_2); 1.69 (d, CH_3).

Compuesto 2-(3-nitrofenil) naftaleno, (VUG26-10).



Datos selectos de caracterización: La síntesis aplicó el mismo procedimiento. De acuerdo con esto, reaccionaron **3-bromonitrobenceno** (200 mg, 1mmol) y **naftilo** (255 mg, 1.5 mmol), derivando en un precipitado ámbar. ^{1}H ($CDCl_3$): 8.11 (s, 1H); 7.80 (d, 1H); 7.47 (m, 5H); 7.30 (m, 4H); 7.11 (m, 5H).

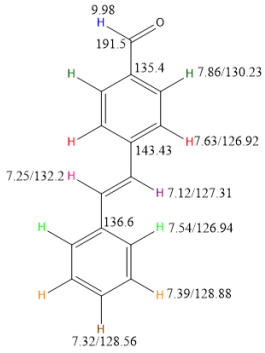
Compuesto 1-(4-nitrofenil) naftaleno, (VUG26-11)



Datos selectos de caracterización. La síntesis siguió el procedimiento general. Reaccionaron **4-nitrobenceno** (200 mg, 1mmol) con **naftilo** (255 mg, 1.5 mmol), resultando en un precipitado blanco. ^{1}H ($CDCl_3$): 8.20 (s, 1H); 7.98 (t, 2H); 7.91 (d, 2H); 7.76 (t, 2H); 7.67 (d, 1H); 7.54 (m, 3H); 7.43 (t, 1H); 7.34 (t, 1H); 7.17 (d, 1H); 7.13 (dd, 1H).

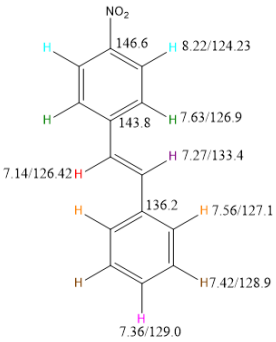
Procedimiento general para la síntesis de compuestos de tipo Br-aldehído. Se añadieron precursores de bromoaldehído en posición para sustituidos (1mmol) reaccionando con **estireno** en una relación de 1.5 equivalentes en un tubo de almacenamiento Schlenk de vidrio con válvula de cierre a alto vacío. Realizando el procedimiento general mencionado anteriormente. A continuación, se menciona con especificidad cada reacción con sus respectivas lecturas de ^{1}H y ^{13}C:

Compuesto 4-estilbenocarboxaldehído, (VUG26-01).



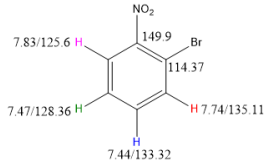
Datos selectos de caracterización. La síntesis siguió el procedimiento general descrito. De acuerdo con esto, se hizo reaccionar **4-bromoaldehído** (200 mg, 1 mmol) reaccionó con **estireno** (168 mg, 1.5 mmol), obteniendo precipitado color amarillo grisáceo. H^{1}: 9.98 (s,1H); 7.8 (d, 2H, $^{3}J_{HH}$= 8.2 Hz); 7.63 (d, 2H, $^{3}J_{HH}$= 8.2 Hz); 7.54 (d 2H, $^{3}J_{HH}$= 7.2); 7.39 (t, 2 H, $^{3}J_{HH}$= 7.7 Hz); 7.32 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$= 7.4 Hz); 7.25 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$= 16.2 Hz); 7.12 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$= 16.2 Hz). $^{13}C\{^{1}H\}$: 191.59; 132.18; 130.22; 128.85; 128.53; 143.43; 136.60; 135.35; 127.32; 126.94; 126.92.

Compuesto 4-nitroestilbeno, (VUG26-06).

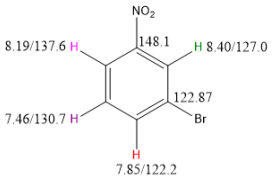


Datos selectos de caracterización. La síntesis siguió el procedimiento general. Se hizo reaccionar **meta-Br-nitrobenceno** (200 mg, 1 mmol) con **estireno** (154 mg, 1.5 mmol), obteniendo un precipitado amarillo brillante. H^1 : 8.22(d, 2H); 7.63 (d, 2H); 7.14 (d, 1H); 7.27 (d, 1H); 7.56 (d, 2H); 7.42 (t, 2H); 7.36 (t, 1H). $^{13}C\{^1H\}$: Cq´s: 146.6; 1438; 136.2; CH´s: 124.23; 126.9; 126.42; 133.4 $^{13}C\{^1H\}$: 146.6 (Cq); 124.23; 126.9; 143.8 (Cq); 126.42; 133.9; 136.2(Cq); 127.1; 128.9; 129.0.

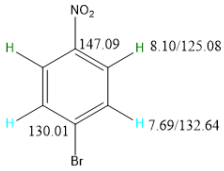
Datos experimentales de RMN de los materiales de partida.



Datos selectos de caracterización del orto-derivado. Precipitado café. RMN de 1H: 7.74 (d, 1H); 7.44 (t, 1H); 7.47 (t,1H); 7.83 (d, 1H). 13C{1H}: 149.90 (Cq): 135.11; 133.32; 128.36; 125.6; 114.37 (Cq).



Datos selectos de caracterización del meta-derivado. Precipitado café. RMN de 1H: 8.40 (s,1H); 7.85 (d,1H); 7.46 (t, 1H); 8.19 (d, 1H). 13C{1H}:148.1(Cq); 137.6; 130.7; 127.0; 122.87 (Cq); 122.2.



Datos selectos de caracterización del para-derivado. Precipitado blanco brillante. RMN de 1H : 8.10 (d, 2H) ; 7.69 (d, 2H). 13C{1H}: 147.09 (1C, Cq); 132.64(1C, CH,); 130.01(1C, Cq); 125.08(1C, CH,).

Procedimiento general para determinar el efecto antimicrobiano de los compuestos químicos sintetizados. Se evaluaron dos cepas bacterianas de referencia ATCC, E. coli ATCC25922 y Bacillus cereus ATCC14574 mediante el método de difusión en disco de acuerdo con lo descrito por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (por sus siglas en inglés, CLSI;1). Brevemente, las cepas bacterianas de referencia fueron crecidas en medio Luria-Bertani a 37°C/250 rpm durante toda la noche. Posteriormente, los cultivos bacterianos fueron crecidos hasta la fase logarítmica de crecimiento (aprox, a una D.O.600 de 0.5-0.6) y fue ajustada la suspensión celular a un estándar de turbidez de 0,5 McFarland para lograr una turbidez

equivalente de 1 a 2 x 108 UFC/mL. A continuación, 200 uL del cultivo ajustado a 0,5 McFarland fue inoculado en una placa de agar Mueller Hinton (MH) con la ayuda de un hisopo estéril. Después, se colocaron discos de papel Whatman No. 1 (aprox. de 7 mm de diámetro) conteniendo 1000 ug/mL de los compuestos sintetizados a evaluar. Las placas fueron incubadas por 16 a 18 horas a 37 °C. Los experimentos fueron realizados por triplicado, tomando como referencia un control positivo (nifuroxacida; X ug/mL). Después de la incubación, fue medido el diámetro de la zona de inhibición que rodea a cada disco descritos por el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (por sus siglas en inglés, EUCAST; 2).

Resultados y discusión

Síntesis y caracterización de los derivados de nitrobenceno

Nuestro primer paso fue dirigido a obtener el derivado **VUG26-01**, el cual contiene el grupo aldehído, como modelo de reacción, que nos permitiese proceder con los derivados nitrados. El análisis del crudo de reacción mediante el espectro de RMN de ^{1}H permite sugerir la formación del producto deseado (Figura 3). Esto es, en la región de los protones aromáticos podemos observar ocho señales de protones no equivalentes. La asignación inequívoca se realiza a través del análisis de la espectroscopía completa, a través de espectros 1 y 2D (COSY, HSQC, HMBC y NOESY).

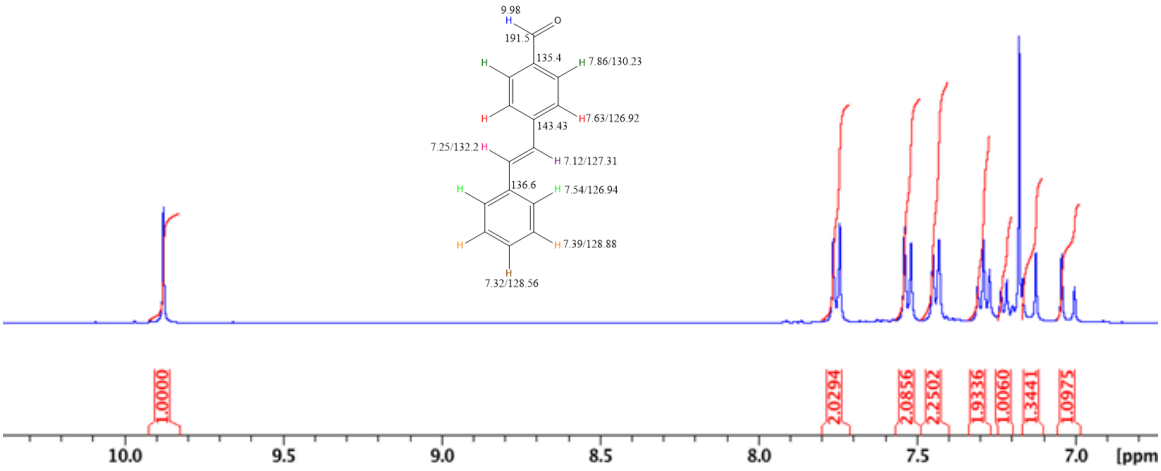


*Figura 3. Espectro de RMN de ^{1}H de compuesto **VUG26-01.***

Nuestro siguiente paso fue dirigido a obtener el análogo nitrado **VUG26-06**, a través de la reacción de Heck. Para nuestro deleite el espectro de RMN ^{1}H muestra la formación del producto esperado y en menor cantidad de un producto inesperado (Figura 4). En la región de los ^{1}H aromáticos podemos observar siete señales no equivalentes esperadas las cuales se pueden asignar a los fragmentos del nitrobenceno, el benceno y la olefina, que resuenan como dos dobletes (8.22 y 7.63 ppm); doblete, triplete y doblete (7.56, 7.42 y 7.36 ppm) y dos dobletes (7.27 y 7.14 ppm). Debe mencionarse que el fragmento de la olefina presenta valores de constantes de acoplamiento de 15 Hz, las cuales se encuentran en los valores reportados.

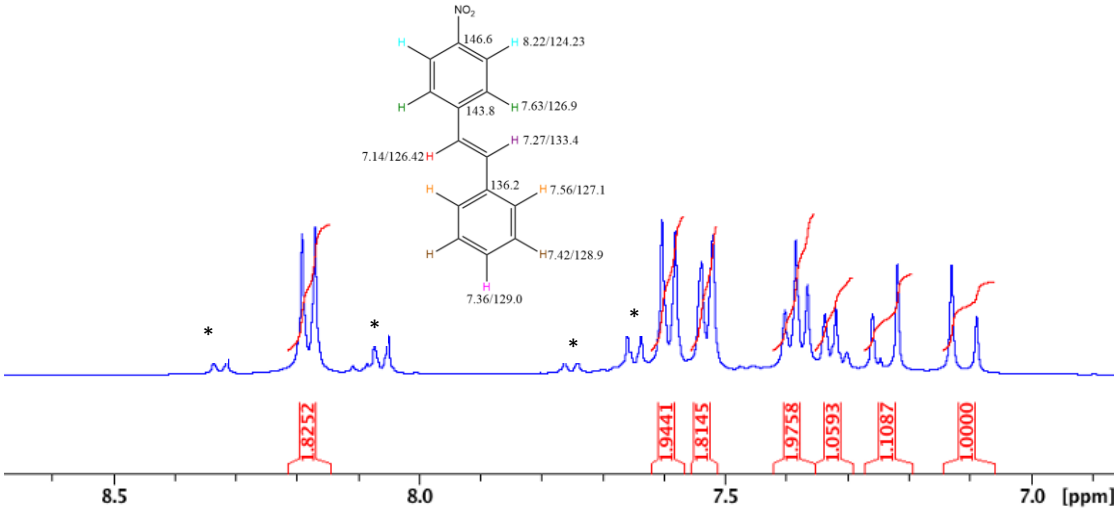


*Figura 4. Espectro de RMN de ^1H de compuesto **VUG26-06**. *Impurezas de producto inesperado.*

Por otro lado, el análisis comparativo de los espectros de ^1H de **VUG26-01** y **06**, permite observar un mayor efecto de desprotección en los protones en posición *orto*- con respecto al grupo nitro (Figura 5).

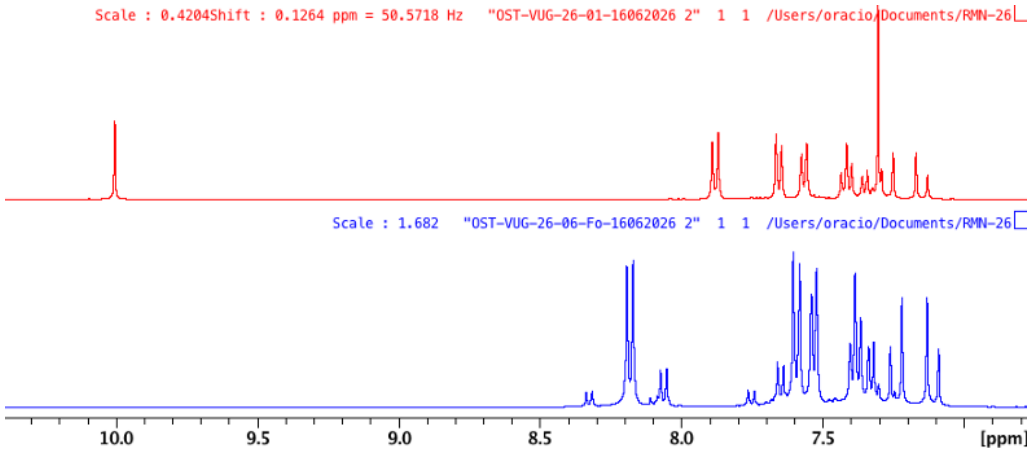


*Figura 5. Comparativo de espectros de RMN de ^1H de los compuestos **VUG26-01 Y 06**.*

En nuestro siguiente paso nos dirigimos a obtener el derivado de naftilo VUG26-011, a través de la reacción de SM. El análisis del crudo de reacción mediante RMN de ^1H, sugiere la formación de una mezcla de productos (Figura 6). Conviene mencionar que estamos realizando esfuerzos para su purificación.

ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

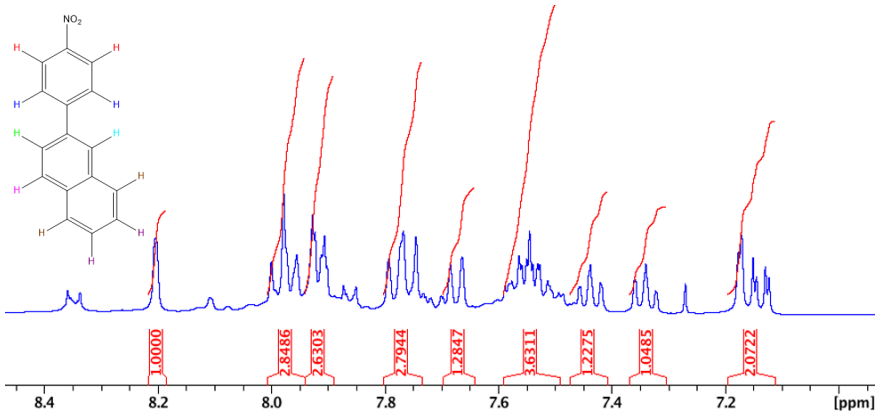


*Figura 6. Espectro de RMN del crudo de reacción **VUG26-011**.*

Dada la importancia de los sustituyentes en los derivados nitros aromáticos nos dimos a la tarea de obtener los compuestos en posición *orto-* y *meta-* bajo las condiciones de reacción descritas para los compuestos en posición *para-*. En la figura 7 se muestran las estructuras de los productos deseados a obtener mediante las reacciones MH y SM, aunado a sus materiales de partida. El análisis de los espectros de ^{1}H de los crudos de reacción para **VUG26-09** y **10** pone de manifiesto el consumo de los materiales de partida, en el caso de **VUG26-09** se observa la formación del subproducto deseado, asignando las señales mediante experimentos de 1 y 2D. En tanto el espectro del crudo de **VUG26-010** permite observar los productos mayoritarios, los cuales se encuentran en proceso de purificación.

El análisis de los crudos de reacción para los derivados de la reacción de Heck **VUG26-03** y **05** sugieren la formación de los productos deseados. En el caso de **VUG26-05** se observa un producto mayoritario, cuyas asignaciones de señales de ^{1}H y ^{13}C se muestran en la figura 7.

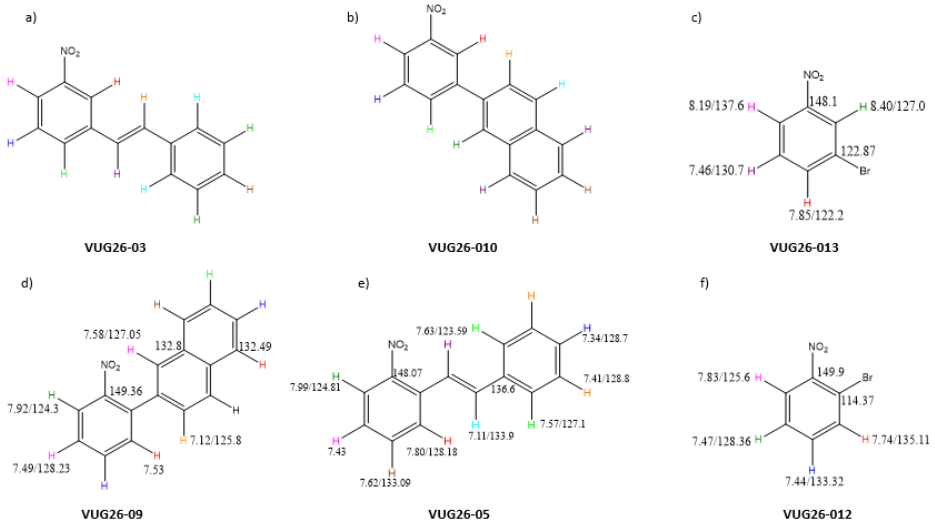


Figura 7. Estructuras de los productos deseados de las reacciones MH y SM; y sus materiales de partida.

En la figura 8 se muestra el comparativo de los espectros de 1H del crudo de reacción y la fracción dos (obtenida en la columna) que permite evidenciar la formación de dos productos inusuales que derivan de diferentes mecanismos de reacción, observados en experimentos análogos previamente realizados en nuestro grupo de investigación.

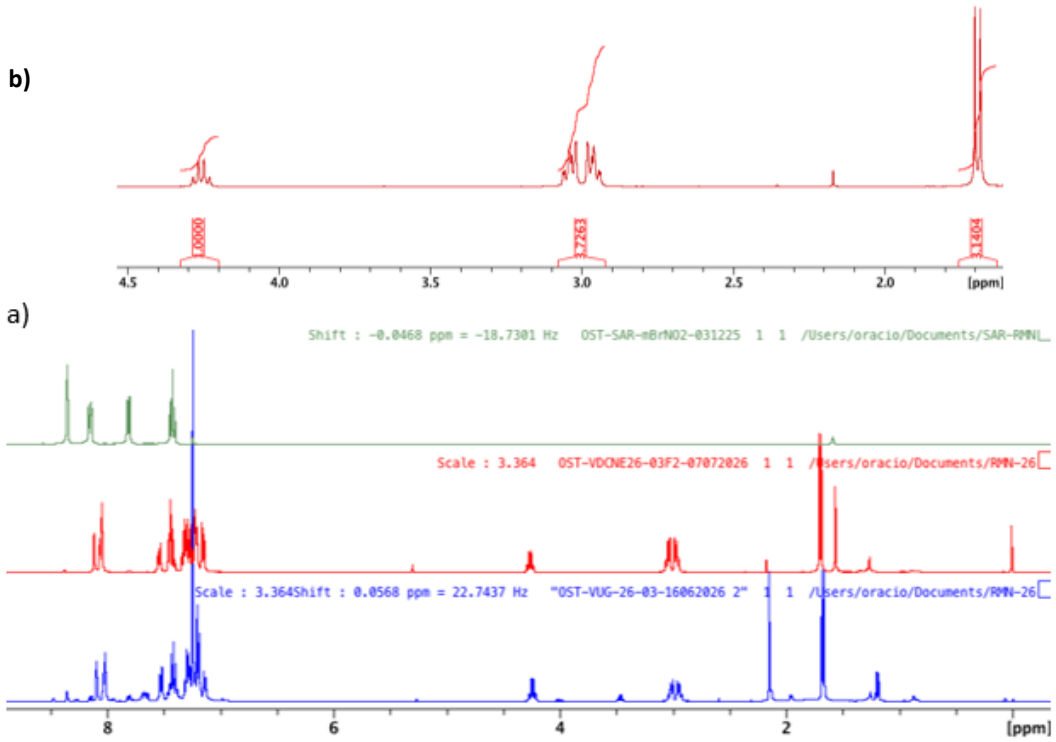


Figura 8. a) Espectros de RMN ^1H del crudo de reacción para el compuesto VUG26-03, la fracción VUG26-03F2 y el meta-Br-nitrobenceno (Líneas color azul, rojo y verde). b). Región de los protones alifáticos para la fracción VUG26-03F2, que demuestra la obtención de los productos inusuales VUG26-03-$CHCH_3$ y CH_2CH_2, respectivamente.

Así las señales que se observan como cuatruplete y doblete a 4.17 y 1.61 ppm corresponden al producto **VUG26-03 $CHCH_3$** (Figura 9a). Además, se puede observar un multiplete a 2.96 ppm que es asignado a los grupos metilenos (CH_2) no equivalentes del nuevo producto **VUG26-03 CH_2CH_2** (Figura 9b).

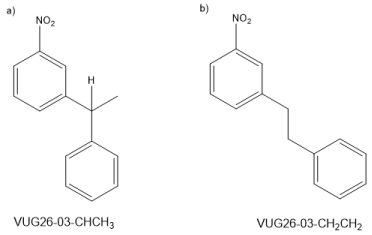


Figura 9. Estructura de los productos inesperados VUG26-03 $CHCH_3$ y CH_2CH_2. .

En este punto podemos observar que la reacción de MH se favorece en la posición para- en tanto la posición meta- conduce a la obtención del producto deseado y los subproductos inesperados con relación 1:1:1; siendo la posición orto- la que encuentra mayor grado de dificultad para ser funcionalizada.

Estudio electroquímico de compuestos nitroaromáticos.

Estudio de la respuesta electroquímica de los materiales de partida. El objetivo de tener una referencia o control en nuestros estudios de la respuesta electroquímica, procesos redox, nos dimos a la tarea de realizar el análisis electroquímico de los materiales de partida, esto es los derivados de *orto-*, *meta-* y *para-*

nitrobenceno (Figura 10). De manera interesante, nos podemos percatar que al modificar el patrón del fragmento del nitrobenceno sustituido *orto-*, *meta-* y *para-*, conduce a un decremento en el valor del pico de reducción, con los siguientes datos obteniendo valores de -0.767, -0.667 y -0.449 V, respectivamente. Dicha observación, pone de manifiesto que la interacción del grupo NO_2 con el Br está directamente relacionada con su potencial de reducción. Así, podemos observar un valor de pico de reducción más alto en el isómero en posición *orto-* con un valor de -0.767 V (Figura 10, línea rosa). De manera interesante, podemos observar que el nitrobenceno sustituido en posición *para-* reduce con mayor facilidad, de reducción, con un valor de -0.449 V (Figura 10, línea azul), esto es un Δ de –0.318. Sin embargo, la muestra que presenta mayor intensidad en su pico de reducción corresponde al isómero *meta-,* con un valor de -0.667 V (Figura 10, línea amarilla). Así, lo anterior evidencia claramente el efecto de la posición de sustitución con respecto a su potencial e intensidad de reducción.

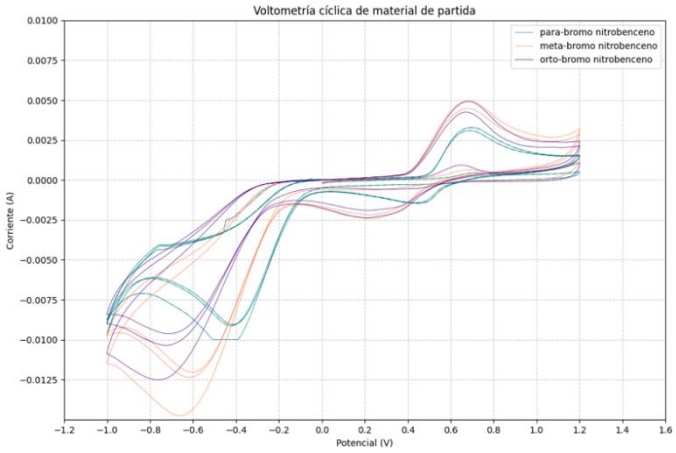


Figura 10. Comparativo de los experimentos de voltamperometría cíclica de orto-, meta- y para- bromo nitrobenceno.

3.2.2 Comparación de productos de acoplamiento de Heck. En la comparación de la respuesta electroquímica de los derivados de nitrobenceno, vía acoplamiento de Heck, se puede observar una mejor respuesta en el producto denominado **VUG26-06** (*para-nitroestilbenceno*, figura 11, línea rosa) con un pico de reducción en -0.461 V con una señal ancha y clara, mientras que en **VUG26-05** (*orto-nitroestilbenceno,* figura 11, línea verde) se observa un pico con mayor intensidad de corriente en -0.51 V. Sin embargo, carece de una definición como los derivados anteriores. Así, este resultado nos indica nuevamente el efecto de la posición respecto a su respuesta de reducción. Lo anterior sugiere la necesidad de realizar estudios con mayor profundidad, que permitan comprender dicha naturaleza. Debemos mencionar que el análisis del derivado en *meta-* queda pendiente, hasta encontrar la manera de purificarlo o analizarlo como mezcla de sus productos inesperados.

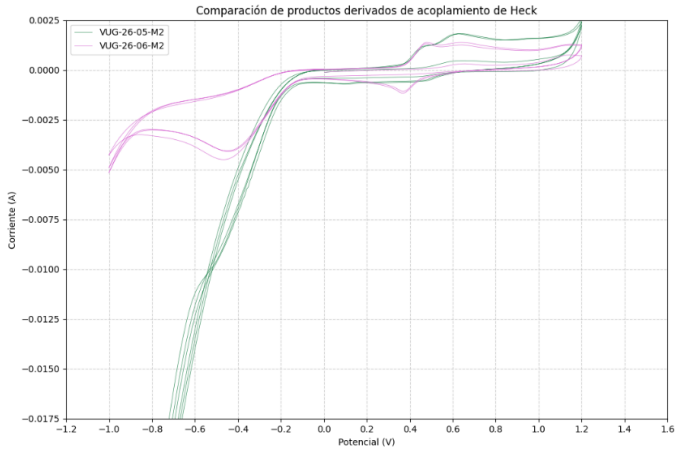


Figura 11. Comparativo de los resultados de voltamperometría cíclica de los compuestos de la reacción de Heck.

3.2.3 Comparación de productos de acoplamiento de Suzuki. En el mismo sentido de la comparación anterior, los derivados de nitrobenceno resultantes del acoplamiento de Suzuki se analizaron mediante VC. Podemos observar que obtenemos una mejor respuesta en el producto en posición *para-*, presentando el pico de reducción de -0.52 V, con respecto a los demás compuestos. A su vez, se muestra la disminución de los valores de intensidad de corriente de los picos de reducción en los compuestos *orto-* y *meta-,* con valores de -0.56 a -0.69 V, respectivamente, con un Δ de 13 V. Mostrando nuevamente el efecto de la posición del sustituyente de la molécula deriva en un cambio significativo en sus propiedades redox. Digno de mencionar la respuesta de los derivados sustituidos en posición *orto-* (producto Heck o Suzuki*)* es muy similar, sugiriendo un mecanismo redox muy diferente al observado en los compuestos *meta-* y *para-.*

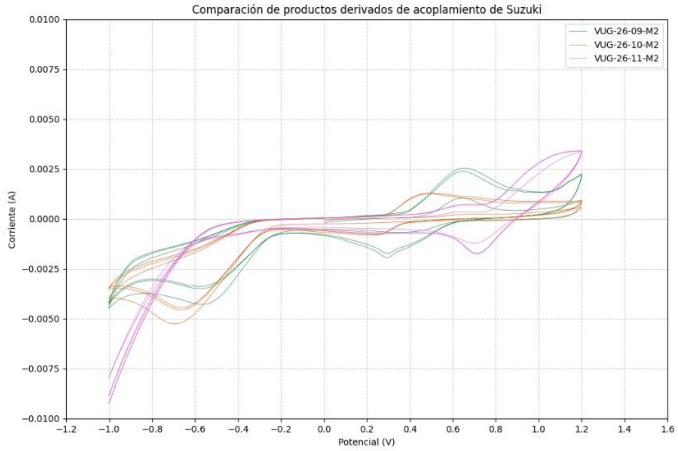


Figura 12. Comparativo de los resultados de voltamperometría cíclica de los compuestos de la reacción de Suzuki.

Posteriormente se realizó el análisis electroquímico del compuesto **VUG26-07**. En la figura 13 se muestra el voltamperograma donde se puede observar un pico de reducción de -0.625 V, el cual contrasta con los valores observados para los productos **VUG-09,10 y 11,** de manera puntual con el pico de reducción observado a 0.69 V. Esta ligera diferencia se le pude atribuir a la combinación del carácter donador del grupo NH_2 y electro atractor del grupo NO_2.

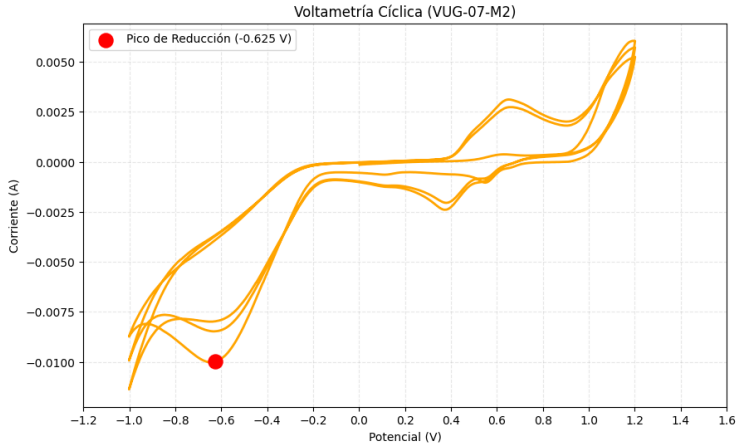


*Figura 13. Voltamperometría cíclica **VUG26-07.***

Nuestro ultimo objetivo relacionado al análisis redox consistió en estudiar el medicamento Akabar (nifuroxasida). Se debe manifestar que la única similitud estructural con respecto a nuestros compuestos es la presencia del grupo NO_2 de manera que nuestra motivación se basa en la curiosidad inevitable. En la figura 14 se muestra el voltamperograma obtenido, donde se observa el pico de reducción -0.288 V, poniendo de manifiesto que es el menor potencial observado en nuestro estudio y comparable con los valores observados en compuestos derivados de nitrofurano-piridinquinolinas, reportados previamente por nuestro grupo de investigación (Zuñiga Ramirez). De tal manera, que al aventurarnos en dichos valores de potenciales redox podemos sugerir, basados solamente en el grupo NO2 y sin considerar otra variante estructural de las moléculas por analizar, que cualquier derivado nitrado con un potencial de reducción bajo (-0.3 a 0.0 V) puede conducir a un candidato con aplicación potencial en inhibición de crecimiento bacteriano.

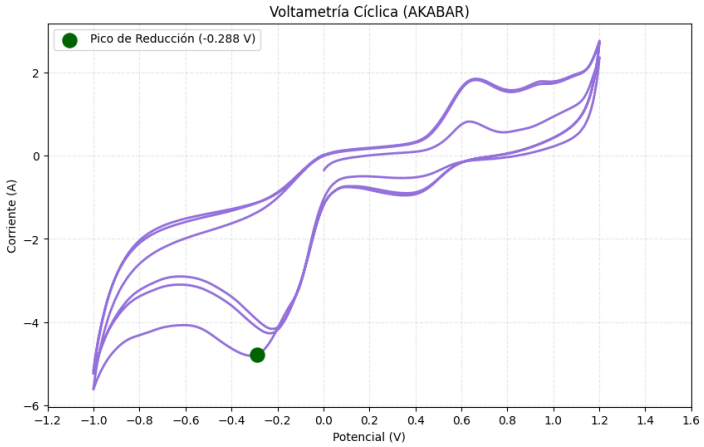


*Figura 14. Voltamperometría cíclica medicamento **Akabar.***

3. 3 Estudio de potencial de inhibición de crecimiento bacteriano. Una vez obtenidos nuestros compuestos nitro-aromáticos el siguiente objetivo fue realizar los estudios para su posible aplicación como inhibidores de crecimiento celular en bacterias Gram-positiva (ATCC 141579) y negativa (ColiMG 1655), respectivamente. Así, se prepararon soluciones de 10 mM, en DMSO, del cual se tomaron 10 µL y se depositaron en el papel filtro. Además, como controles se utilizaron el tetracloruro de platino, el DMSO y el medicamento Akabar (nifuroxasida), con las mismas concentraciones. De manera desafortunada, después de incubar 24 horas el análisis de las placas permite observar que el único compuesto que inhibe el crecimiento es el medicamento, con un halo de inhibición de ca. 17 mm (Figura 13). Los resultados son poco

alentadores, pues, incluso el control con la solución de platino (DMSO/agua) carece de efecto de inhibición, siendo uno d derivados más utilizados como inhibidores de crecimiento celular.

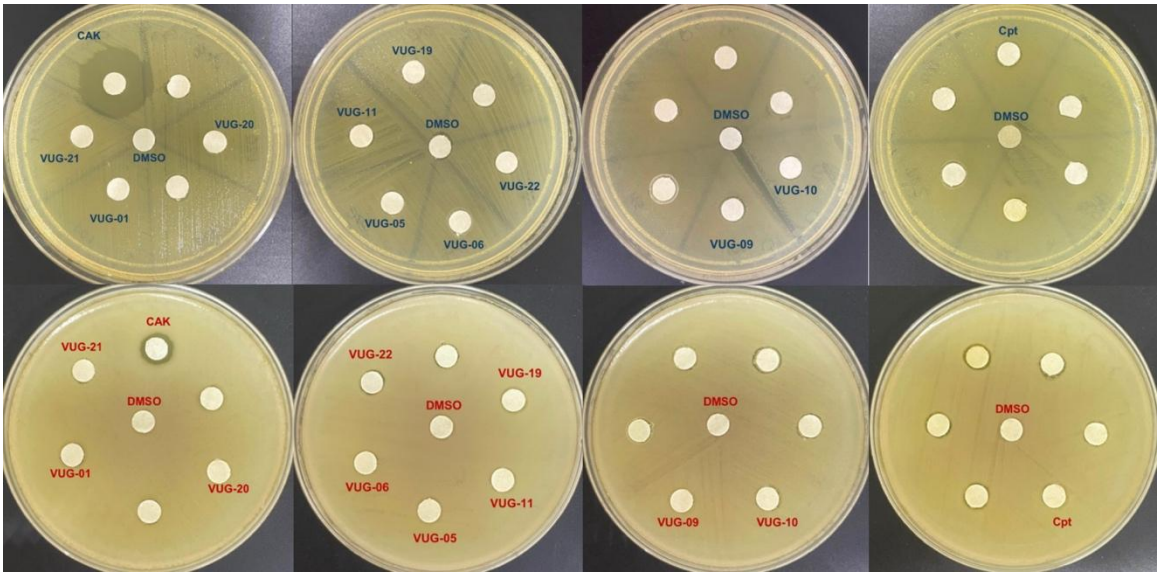


Figura 15. Cajas Petri con sembrado bacteriano ATCC 141579 y ColiMG 1655.

Conclusión

En el presente proyecto de investigación del Verano de la Ciencia de la UG se lograron obtener algunos derivados de nitrobencenos con extensión de la conjugación pi, a través de las reacciones de acoplamiento C-C de Suzuki-Miyaura y Mizoroki-Heck. Dichas especies fueron caracterizadas por experimentos de RMN de 1 y 2D, para la mayoría de los compuestos, empleando como solvente el $CDCl_3$ a temperatura ambiente. Además, en casos selectos, se realizaron análisis comparativos con respecto a sus materiales de partida. A la par se realizaron los estudios de sus propiedades REDOX mediante la técnica de voltamperometría cíclica. Finalmente se recogen los resultados derivados de las pruebas de inhibición de crecimiento bacteriano.

Agradecimientos:

Los autores agradecemos la colaboración de la estudiante Celeste Guadalupe Escobar Páramo, los doctores Fernando Santos Escobar y J. Félix Gutiérrez Corona. Además, al Laboratorio Nacional de la UG-CONACYT (ahora SECIHTI) y al laboratorio de la Dr. Silvia Gutiérrez Granados. Finalmente, se agradece a la UG y a la DAIP por la oportunidad y el apoyo recibido para apoyar el siguiente verano.

Bibliografía/Referencias

C, B. M., O, K. S., & R, D. G. (2015). El consumo de nitrato y su potencial efecto benéfico sobre la salud cardiovascular. *Revista Chilena De Nutrición*, 42(2), 199–205.

Dias Méndez, M. C. (2020). Estudio de la Reacción de Suzuki y su Aplicación a la Síntesis de Fármacos.

EUCAST. (2018). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version. Retrieved from http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

Flores, E. (1995). Voltametría cíclica: la espectroscopía electroquímica. Parte I. *Revista de Química*, 9(2), 165-172.

Olender, D., Żwawiak, J., & Zaprutko, L. (2018). Multidirectional Efficacy of Biologically Active Nitro Compounds Included in Medicines. *Pharmaceuticals,* 11(2), 54.

Ramírez-Zuñiga, R., Tafolla-Rangel, V. H., Hernández, S., Ibarra-Chávez, R. A., Ascencio-Delgado, J. G., Gutiérrez-Granados, S., Peralta-Hernández, J. M., Cristobal, C., Sevillano-Arredondo, R. M., & Serrano, O. (2026). Quinolin-, pyridin- and thiophene-nitrobenzene compounds: A comprehensive structural and electrochemical analysis. *Journal Of Molecular Structure*, 146781.

Rice, A. M., Long, Y., & King, S. B. (2021). Nitroaromatic Antibiotics as Nitrogen Oxide Sources. *Biomolecules,* 11(2), 267.

Sevillano-Arredondo, R. M., Pacheco-Alvarez, M. O., Pichardo, J. L., Ramírez-García, G., & Serrano, O. (2024). Eco-friendly electrosynthesis of Cu-PANI-pencil composite: Enhanced their current value, acid sensing, click chemistry and turn on-off sunlight photo-catalytical H_2O_2 activation. *ChemSusChem,* 17, e202400942. https://doi.org/10.1002/cssc.202400942

Zimmer, B. L. (2021). M07. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests forBacteria That Grow Aerobically.