

## SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA DE HIDRAZONAS AROMÁTICAS

### Synthesis and evaluation of the antifungal activity of aromatic hydrazones

Boris Ezequiel de la Cruz Argüello<sup>1</sup>, Bessy Evelyn Gálvez Cardoza<sup>2</sup>, Guillermo Díaz Crespín<sup>3</sup>,  
Amy Elieth Morán Rodríguez<sup>4</sup>

<sup>1-3</sup> Universidad de El Salvador, Facultad de Ciencias Naturales y Matemática Escuela de Química, Laboratorio de Síntesis Orgánica. <sup>4</sup> Universidad de El Salvador, Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD). Email: <sup>1</sup>da09025@ues.edu.sv, <sup>2</sup>bessy.galvez@ues.edu.sv, <sup>3</sup>guillermo.diaz@ues.edu.sv, <sup>4</sup>amy.moran@ues.edu.sv

(Recibido 31 de mayo de 2022 y aceptado 30 de junio de 2022)

#### Resumen

Las acilhidrazonas se han estudiado desde 1850, son compuestos importantes para el diseño de fármacos por su amplia actividad biológica entre ellas. Los compuestos fueron sintetizados mediante una reacción de adición nucleofílica al grupo carbonilo; se obtuvieron seis derivados empleando la 2,4-dinitrofenilhidracina (2,4-DNPH) y las cetonas: fluorenona, benzofenona y benzofenonas sustituidas; en todos los casos se han alcanzado buenos rendimientos, el mejor porcentaje corresponde al compuesto (7), con un 67% y el más bajo al compuesto (10) con un rendimiento de 29%. En el desarrollo de la síntesis se aplicaron los principios número dos y cinco de química verde. Además, la metodología de obtención usada fue una modificación del procedimiento descrito en la literatura. Las benzofenonas sustituidas fueron obtenidas mediante la oxidación de los respectivos alcoholes para la obtención de las benzofenonas y fluoenona; en este método se emplea hipoclorito de sodio como agente de oxidación y bromuro de tetrabutil amonio como medio de transferencia de fase en medio acuoso. Las moléculas se caracterizaron por resonancia magnética nuclear de protón (RMN-<sup>1</sup>H) y espectroscopia de infrarroja de reflectancia total atenuada (IR-ATR) entre otras técnicas espectroscópicas. La evaluación de la actividad biológica se realizó mediante el método Kirby-Bauer, empleado para determinar la sensibilidad de un organismo frente a antibióticos o antifúngicos. Los resultados muestran que las hidrazonas sustituidas (9) y (10) presentaron una actividad inhibitoria mayor frente *Candida albicans* y *Aspergillus niger* en comparación con cicloheximida al 1%, pero considerablemente son menos efectivos que ketoconazol compuestos utilizados como control.

**Palabras clave:** *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, bencidroles sustituidos, benzofenonas sustituidas, hidrazonas.

#### Abstract

Acylhydrazones have been studied since 1850; they are important compounds for drug design due to their extensive biological activity. The compounds were synthesized by a nucleophilic addition reaction to the carbonyl group; six derivatives were obtained using 2,4-dinitrophenylhydrazine (2,4-DNPH) and ketones: fluorenone, benzophenone and substituted benzophenones; Good yields have been obtained in all cases, the best percentage corresponds to compound (7), with 67% and the lowest to compound (10) with a yield of 29%. Principles number two and five of green chemistry were applied during the development of the synthesis. In addition, the production methodology used was a modification of the procedure described in the knowledge base. The substituted benzophenones were obtained by oxidation of the respective alcohols, so that it was obtained benzophenones and fluoenone; In this method, sodium hypochlorite is

used as an oxidation agent and tetrabutyl ammonium bromide as a phase transfer medium in an aqueous medium. The molecules were characterized by proton nuclear magnetic resonance ( $^1\text{H-NMR}$ ) and attenuated total reflectance infrared spectroscopy (IR-ATR) among other spectroscopic techniques. Biological activity was evaluated by using the Kirby-Bauer method, in order to determine the sensitivity of an organism to antibiotics or antifungals. The results show that the substituted hydrazones (9 and 10) presented a higher inhibitory activity against *Candida albicans* and *Aspergillus niger* compared to 1% cycloheximide, but considerably less effective than ketoconazole compounds used as control.

**Key words:** *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, substituted benzhydrols, substituted benzophenones, hydrazine.

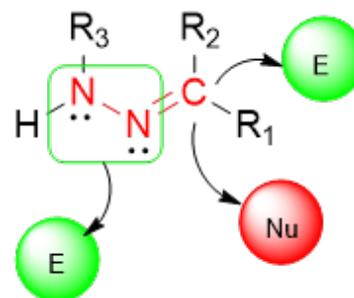
## 1. INTRODUCCIÓN

El grupo carbonilo es sin duda un grupo funcional importante en la química orgánica. La mayoría de las moléculas biológicas contienen grupos carbonilo, al igual que la mayor parte de los agentes farmacéuticos y muchas de las sustancias químicas sintéticas con las que tratamos todos los días [1,2]. La hidrazona es un grupo versátil que exhibe una amplia variedad de actividades biológicas. Las acilhidrazonas se han estudiado desde 1850, evaluando acilhidrazinas N-no sustituidas, mono y disustituidas [3]. Las cuales son compuestos importantes para el diseño de fármacos, como posibles ligando de complejos metálicos y también para la síntesis de compuestos heterocíclicos; esto debido a sus características de facilidad de preparación, mayor estabilidad a la hidrólisis, comparados a las iminas y su tendencia formar cristales, todas características deseables en síntesis orgánica [4].

Las acilhidrazonas contienen un enlace C-N conjugado con un par no apareado 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 1); el  $\alpha$ -hidrógeno de las acilhidrazonas es más reactivo que el de las cetonas. Por lo anterior y, debido a sus propiedades biológicas y farmacológicas, este grupo funcional se considera importante para la síntesis de compuestos heterocíclicos [5,6].

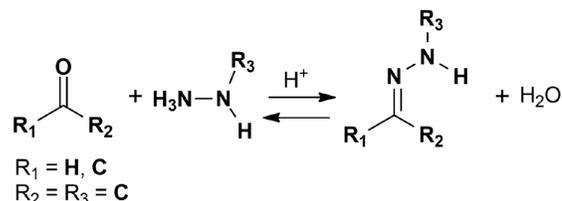
El método más clásico para la síntesis de hidrazonas es la reacción de hidracinas con compuestos de carbonilo (Esquema 1), donde se verifica la condensación entre

grupo carbonilo y las hidracinas, por eliminación de agua para generar el enlace imino [5,7]. En estas reacciones se forma el análogo nitrogenado de un hemiacetal, llamado un hemiaminal.



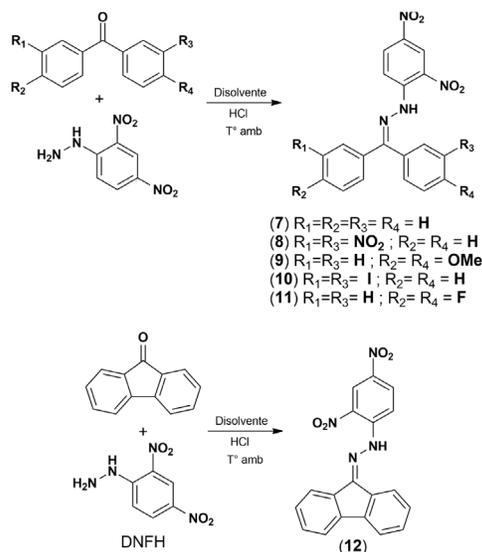
**Figura 1.** Estructura general y los centros reactivos de la acilhidrazona.

Un factor importante en la formación del enlace imina es el control sobre el pH, de hecho, la formación de una imina es más rápida a un pH aproximado de 4-6; a pH más bajo, el exceso de amina se protona y la tasa de la primera etapa es lenta; por encima de este pH la concentración de protones es demasiado baja para permitir la protonación del grupo saliente OH en la etapa de deshidratación [8,9].



**Esquema 1.** Reacción general de obtención de acilhidrazonas.





**Esquema 3.** Reacciones de obtención de hidrazonas.

**Tabla 1.** Resumen de las características físicas y el porcentaje de rendimiento de las hidrazona obtenidas.

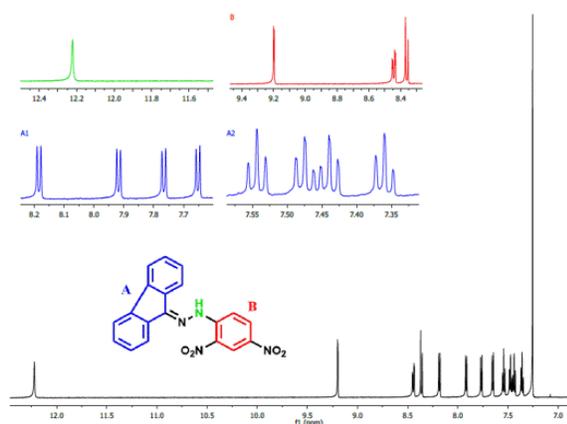
	COMPUESTO					
	7	8	9	10	11	12
Estado físico	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido	Sólido
Color	Anaranjado claro	Amarillo	Anaranjado claro	Anaranjado	Rojo	Anaranjado claro
Pf	240 °C	264 °C	166 °C	277 °C	292 °C	282 °C
Rendimiento <sup>a</sup>	67%	49%	35%	29%	38%	58%

<sup>a</sup>Todos los experimentos se realizaron por duplicado

El análisis realizado al espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la 2,4-dinitrofenilhidrazona de la fluorenona (Figura 3), muestra en color verde el pico que indica la formación del producto, el cual corresponde a la señal del protón del grupo -NH de la hidrazona, con un desplazamiento químico de  $\delta$  12.22 ppm (s, <sup>1</sup>H) [15,17]. En la expansión B se observan los desplazamientos químicos para los tres protones del anillo aromático proveniente de la 2,4-dinitrofenilhidrazina mostrados en color rojo que van desde 8.36 ppm hasta 9.20 ppm. Así también, los 3 protones del anillo aromático proveniente de la

Las hidrazonas fueron caracterizadas por espectroscopía IR (ATR) UV-Vis y RMN <sup>1</sup>H; excepto el compuesto (11) del cual solo reportó IR (ATR) y UV-Vis. En infrarrojo se observa la banda de tensión del enlace C=N [13,14], alrededor de 1591-1660 cm<sup>-1</sup>, y la ausencia de la señal debida a C=O a 1670 cm<sup>-1</sup> [15,16]. En UV-Vis se aprecian señales que son consecuencia de la presencia de grupos cromóforos en la estructura de la hidrazona, tales como: C=C de los anillos aromáticos, C=N del grupo imino y R-NO<sub>2</sub>, los cuales presentan transiciones de tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  y  $n \rightarrow \pi^*$ . Por otro lado, en RMN-<sup>1</sup>H observamos los desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de protones olefinicos y aromáticos, característicos de los productos esperados.

2,4-dinitrofenilhidrazina (expansión B), representados por 3 señales las cuales se encuentran a 8.36, 8.44 y 9.20 ppm, desplazados a campo bajo por el efecto que ejerce los grupos nitro (-NO<sub>2</sub>) de anillo aromático, siendo el protón ubicado en posición meta con respecto al grupo imino, el más afectado y desplazado a campo bajo [16,18].



**Figura 3.** Espectro de RMN-1H, (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de la 2,4-dinitrofenilhidrazona de la fluorenona (12).

Así mismo, se observan los protones aromáticos proveniente de la parte de la fluorenona (color azul), ambos anillos aromáticos están conectados por un anillo de 5 carbonos lo cual afecta en el desplazamiento de las señales, en la expansión A1 observamos 4 dobletes que

van desde 7.65 ppm hasta 8.18 ppm los cuales poseen la misma constante de acoplamiento (7.5 Hz) indicando la relación entre ellos, estas señales corresponden a 4 protones en posición orto con respecto al anillo de 5 carbonos, de igual manera, en la expansión A2 se observan 2 tripletes y un doblete de triplete correspondiente a los protones en posiciones meta con respecto al anillo de 5 carbonos.

En la expansión A1 observamos 4 dobletes que van desde 7.65 ppm hasta 8.18 ppm los cuales poseen la misma constante de acoplamiento (7.5 Hz) indicando la relación entre ellos, estas señales corresponden a 4 protones en posición orto con respecto al anillo de 5 carbonos, de igual manera en la expansión A2 se observan 2 tripletes y un doblete de triplete correspondiente a los protones en posiciones meta con respecto al anillo de 5 carbonos. En la Tabla 2 se recogen los datos espectroscópicos de las hidrazonas sintetizadas.

**Tabla 2.** Caracterización espectroscópica de las hidrazonas obtenidas.

	COMPUESTO					
	7	8	9	10	11	12
<b>UV-vis</b> $\lambda_{\max}$ (nm)	387.2.	373.2	396, 263.4.	382.4	385.6.	393.4
<b>IR (ATR)</b> $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	3300 (>N-H); 1620 (C=N); 1510 (N-H); 1260 (C-N)	3100 (>N-H); 1660 (C=N); 1540, 1350 (NO); 1270 (CN).	3270 (>N-H); 1607 (C=N); 1586 (N-H); 1332 (CN); 1248 (C-O)	3281.89 (>NH); 1650.18 (C=N); 1509.05 (NH); 1335.55 (CN).	3280 (>N- H); 1620 (C=N); 1500 (NH); 1220 (CN).	3331 (>NH); 1615 (C=N); 1499 (NH); 1332 (CN)
<b>RMN-1H</b> (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ (ppm)	$\delta$ 11.23 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.37 (ddd, J = 9.6, 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.74 – 7.59 (m, 5H), 7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.38 – 7.35 (m, 2H)	$\delta$ 11.25 (s, 1H), 9.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (ddd, J = 8.1, 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 4H), 7.81 – 7.75 (m, 4H)	$\delta$ 11.31 (s, 1H), 9.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 9.6 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.79 (s, J = 4.3 Hz, 6H)	$\delta$ 11.20 (s, 1H), 9.09 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 8.24 – 8.17 (m, 2H), 8.12 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 – 7.93 (m, 2H), 7.81 – 7.62 (m, 2H), 7.54 – 7.32 (m, 2H)	$\delta$ 12.22 (s, 1H), 9.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 21.1, 7.5 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1H)	

## 2.2 Actividad biológica

La actividad biológica de los compuestos sintetizados se determinó con respecto a las cepas de hongos *Candida albicans* y *Aspergillus niger* bajo condiciones in vitro utilizando el método Kirby-Bauer [19,20]. Todos los compuestos sintetizados presentaron actividad inhibitoria contra ambas cepas de estudio, desde la concentración más baja de 25 µg/ml, (Tablas 3 y 4). Los fármacos de

referencia empleados fueron ketoconazol y cicloheximida 1 %. Los resultados indican que ninguno supero la inhibición del patrón ketoconazol, pero en la mayoría de los casos todos los compuestos sintetizados presentaron mayor o igual actividad que cicloheximida, indicando una actividad moderada (o susceptibilidad intermedia) de acuerdo a los puntos de referencia establecidos por el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio [20, 21].

**Tabla 3.** Actividad antifúngica de acilhidrazonas a diferentes concentraciones contra *Candida albicans*.

[µg/ml]	C. albicans					
	7	8	9	10	11	12
	Diámetro inhibición <sup>a</sup> [mm]					
25	14.01±1.85	16.54±0.74	13.61±0.17	14.41±0.14	13.69±3.10	17.48±0.57
40	13.17±1.17	15.69±-	13.51±0.32	15.36±0.32	16.11±-	15.98±0.76
55	13.84±1.44	15.72±0.91	13.13±0.27	14.92±0.30	15.22±2.50	16.81±2.50
100	15.09±0.71	15.51±1.20	12.84±0.67	14.72±0.54	16.04±1.32	15.95±3.71
150	16.35±1.05	15.45±4.01	16.60±-	11.90±-	11.01±-	15.11±1.72
200	17.54±3.20	13.85±2.35	17.60±-	12.51±1.23	13.89±-	13.55±1.87
250	16.48±1.19	17.28±0.25	18.54±-	15.34±0.50	14.39±0.40	14.57±1.27
300	16.97±1.86	15.45±2.05	17.12±-	14.59±0.28	14.17±0.99	12.93±2.06
Ketoconazol	62.13	62.13	62.13	62.13		62.13
Cicloheximida	12.05	-	12.05	12.05		12.05

<sup>a</sup>( $\bar{X} \pm s$ ) dos repeticiones.

Entre los compuestos sintetizados, resalta el (9), el cual mostró mayor inhibición (18.54 mm) con una concentración de 250 µg/ml contra *C. albicans*; de igual modo, presentó actividad de inhibición con *A. niger* (14.72 mm) a la concentración de 55 µg/ml, estos comparados con el patrón cicloheximida. La actividad antifúngica presentada por este compuesto se asocia a la presencia de los sustituyentes en la estructura de la molécula (grupo metoxi), debido a que son grupos fuertemente donadores de electrones [13]. Por otro lado, el compuesto (10) resulto ser de mayor actividad contra *A. niger* a una concentración de 100 µg/ml, con un halo de inhibición de 15.52 mm, comparado con la cicloheximida, tal como se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 4.** Actividad antifúngica de acilhidrazonas a diferentes concentraciones contra *Aspergillium niger*.

[µg/ml]	A. niger					
	7	8	9	10	11	12
	Diámetro inhibición <sup>a</sup> [mm]					
25	14.29±1.24	12.15±1.06	10.65±0.61	13.94±1.33	12.27±0.88	12.17±0.72
40	13.58±0.54	11.54±0.23	11.06±0.48	12.76±1.10	12.18±1.28	12.74±3.33
55	13.27±0.13	11.61±0.76	14.72±4.65	14.25±0.40	12.53±0.40	12.59±2.41
100	13.95±0.69	11.63±1.10	12.84±0.69	15.52±0.23	13.72±0.74	12.88±0.49
150	11.53±0.53	9.15±0.08	10.76±0.81	11.49±0.05	10.85±0.56	11.02±0.88
200	11.73±0.29	12.46±4.08	10.82±0.02	11.23±0.06	10.96±0.18	11.15±0.69
250	10.49±0.04	11.00±0.03	10.87±0.35	11.29±0.02	11.41±0.47	10.92±0.37
300	10.71±0.62	11.51±0.18	11.40±0.33	11.36±0.08	11.46±0.30	10.09±0.34
Ketoconazol	25.99	25.99	25.99	25.99	25.99	25.99
Cicloheximida	12.79	12.79	12.79	12.79	12.79	12.79

<sup>a</sup>( $\bar{X} \pm s$ ) dos repeticiones.

### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1 Información general

Todos los productos químicos, reactivos y disolventes se obtuvieron de Sigma-Aldrich y se utilizaron sin purificación adicional. La hidrazina utilizada en la síntesis de los compuestos fue la 2,4-dinitrofenilhidrazina. Como disolventes de la reacción se emplearon etanol, etilenglicol y dimetilformamida (DMF), la elección dependió de la solubilidad de los reactivos. Las cetonas utilizadas se obtuvieron mediante condiciones suaves de oxidación de los correspondientes bencidroles sustituidos, éstas fueron purificadas por cromatografía de columna y recristalización; se verificó su identidad por RMN-<sup>1</sup>H. Se usó ácido clorhídrico concentrado, como catalizador de reacción. Los puntos de fusión fueron medidos en un aparato Fisher – Johns Melting-point de placa metálica.

Los espectros de IR se realizaron en un Thermo Scientific Nicolet iS5 y unidad de Reflectancia Total Atenuada (iD7 ATR). Los espectros de absorción UV-Vis se realizaron en un espectrofotómetro UV- Pharmaspec-1700 de la marca SHIMADZU. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron realizados en el Centro de Investigación en Productos Naturales (CIPRONA) de la Universidad de Costa Rica en un instrumento Bruker

Ascend (600 MHz para los núcleos de <sup>1</sup>H). Los productos se disolvieron en cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) que contiene tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

El procesamiento y el análisis de los espectros de RMN, se efectuaron utilizando los programas Mestre Nova (MestreLab Research). Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz. En los experimentos de RMN-<sup>1</sup>H, la multiplicidad de las señales se indica por las abreviaturas: (s) singulete, (d) doblete y (m) multiplete.

#### 3.2 Procedimiento general de obtención de bezofenonas sustituidas y fluorenonas a partir de bencidroles

La reacción de oxidación se realizó en un balón de fondo redondo equipado con un agitador magnético, se mezcló el alcohol correspondiente (bencidroles) e hipoclorito de sodio (de uso comercial) utilizando acetato de etilo como disolvente y agitación, posteriormente, se adicionó el bromuro de tetrabutamonio como reactivo de transferencia de fase, el tiempo de reacción fue de 30 minutos. El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo mediante cromatografía de capa fina (TLC) empleando hexano-acetato de etilo 8:2 como fase móvil y fase estacionaria de gel de sílice HF254.

### 3.3 Procedimiento general de Síntesis de hidrazonas

La reacción se llevó a cabo en un balón de fondo redondo, donde se utilizó como disolvente, etanol, etilenglicol o DMF, según la solubilidad de los reactivos, 5 mL; ácido clorhídrico como catalizador, se adicionó la cetona de interés (las cantidades usadas fueron medidas en mmol, se usó entre 0.50 a 1.00 mmol), a continuación, la 2,4-dinitrofenilhidrazina se agregó a la mezcla de reacción. También, se adaptó un condensador para reflujo, al cual se le aplicó calor hasta ebullición y agitación constante al sistema de reacción. Las reacciones fueron monitoreadas mediante cromatografía de capa fina (TLC) empleando diclorometano como fase móvil. Para algunos productos de reacción se adicionó agua fría para dar por finalizada la reacción y precipitar el producto. Se filtró la mezcla al vacío y se realizaron lavados con etanol frío, agua y una mezcla de etanol y HCl diluido, a fin de garantizar la eliminación de posibles residuos de reactivos en el producto obtenido.

### 3.4 Actividad biológica

La actividad antifúngica de los compuestos sintetizados fue evaluada frente *C. albicans* y *A. niger* utilizando el método de pozos. Se prepararon en 8 concentraciones diferentes 25, 40, 55, 100, 150, 200, 250 y 300 µg/mL de cada hidrazona, empleando como disolvente DMF. El medio de cultivo fue agar Mueller-Hinton, las cajas Petri se pre-incubaron por 1 hora a temperatura ambiente para minimizar el efecto de la variación del tiempo entre la aplicación de las diferentes disoluciones, posteriormente, las cajas Petri fueron incubadas por 24 horas a 35 °C. El valor de inhibición se calculó igual al promedio de los diámetros de inhibición (mm) menos el diámetro del disco (en mm):  $C=A-B$ ; donde C es el valor de inhibición, A es el tamaño del halo más tamaño de disco y B es el tamaño del disco ( $\pm 6$  mm). Cada prueba se realizó por duplicado. Se estableció un control positivo constituido por las especies de hongos expuestas a los antifúngicos ketoconazol y cicloheximida que poseen una probada actividad biocida.

## 4. CONCLUSIONES

El procedimiento general de síntesis empleado para la obtención de la familia de hidrazonas mostró resultados positivos, sin embargo, se presentaron pequeñas variantes en su metodología, como consecuencia de la variada solubilidad de las diferentes benzofenonas sustituidas frente a los disolventes empleados en el proceso experimental. El compuesto 9 mostró mayor inhibición (18.54 mm y 17.60 mm a 250 y 200 µg/mL respectivamente) contra *C. albicans*, sin embargo, fue considerablemente menos efectivo que uno de los antifúngicos de referencia, ketoconazol, pero más efectivo en todas las concentraciones que el segundo antifúngico de referencia, cicloheximida.

La actividad antifúngica presentada por este compuesto se asocia a la presencia de los sustituyentes (grupo metoxi) en la estructura de la molécula, debido a que son grupos fuertemente donadores de electrones. El compuesto 10 mostró mayor inhibición selectiva (15.52 mm a 100 µg/mL) contra *A. niger*, sin embargo, fue considerablemente menos efectivo que ketoconazol, pero más efectivo en las concentraciones de 25, 55 y 100 µg/mL que el segundo antifúngico de referencia, cicloheximida. La actividad antifúngica presentada por este compuesto se asocia a la presencia de los sustituyentes (yodo) en la estructura de la molécula, debido a que son grupos atractores de electrones.

## 5. AGRADECIMIENTOS

Al Centro de Investigación en Productos Naturales (CIPRONA) de la Universidad de Costa Rica; y al Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD).

## REFERENCIAS

- [1] M. Anton, N. Siret, T. Haljasorg, J. Jaak, "One-Pot Synthesis of Protected Benzylhydrazines from Acetals", *Org Prep Proced Int*, Vol. 50, no. 4, pp. 416–423, 2018, doi: doi.org/10.1080/00304948.2018.1468983

- [2] H.R. Sachin, J.C. Ashlesha, K.F. Neeraj, F. Shivkanya, "Synthesis and in vitro antimycobacterial potential of novel hydrazones of eugenol", Arab. J. Chem., Vol. 13, no. 2, pp. 4495–4504, 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2019.09.004>
- [3] B. Kumar, M. Kumari, R. Ranjana, N. Singh, "A Review on Biological Activities of Hydrazone Derivatives", Int. J. Pharm. Clin. Res, Vol. 8, no. 3, pp. 162–166, 2016. Disponible en: <http://impactfactor.org/PDF/IJPCR/8/IJPCR,Vol8,Issue3,Article2.pdf>
- [4] M. Vogel, A. Büldt, U. Karst, "Hydrazine reagents as derivatizing agents in environmental analysis – a critical review", Fresenius J Anal Chem, Vol. 366, pp. 781–791, 2000, doi: <https://doi.org/10.1007/s002160051572>
- [5] N. P. Belskaya, W. Dehaen, V.A. Bakulev, "Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions", Arkivoc Vol. 10, no. i, pp. 275–332, 2010. doi: <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0011.108>
- [6] G. Verma, A. Marella, M. Shaquiquzzaman, M. Akhtar M, M.R. Ali, "A review exploring biological activities of hydrazones", J Pharm Bioallied Sci., Vol. 6, no. 2, pp. 69–80, 2014. doi: [10.4103/0975-7406.129170](https://doi.org/10.4103/0975-7406.129170)
- [7] E. V. Zahínos. F.J.G. Barros FJG, "Capacidad coordinante de ligandos derivados de 2-tiazolina e hidrazona frente a iones metálicos de transición", Universidad de Extremadura, España, 2007. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/oaites?codigo=1262>
- [8] E.T. Kool, D.H. Park, P. Crisalli, "Fast Hydrazone Reactants: Electronic and Acid/Base Effects Strongly Influence Rate at Biological pH", J. Am. Chem. Soc., Vol. 135, no. 47, pp. 17663–17666, 2013. doi: <https://doi.org/10.1021/ja407407h>
- [9] D. Larsen, A.M. Kietrys, S.A. Clark, H.S. Park, A. Ekebergh, E.T. Kool, "Exceptionally rapid oxime and hydrazone formation promoted by catalytic amine buffers with low toxicity" Chem. Sci. Vol. 9, pp. 5252–5259, 2018. doi: <https://doi.org/10.1039/C8SC01082J>
- [10] D.L. Muñoz, D.P. Cardona, A. Cardona, L.M. Carrillo, W. Quiñones, F. Echeverri, "Efecto de hidrazonas sobre amastigotes intracelulares de *Leishmania panamensis* y una proteasa de cisteína parasitaria" Vitae[online], Vol. 13, no. 2, pp. 5–12, 2006. [02-2022. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-40042006000200001&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-40042006000200001&lng=es&nrm=iso)
- [11] S. Kauthale, S. Tekale, M. Damale, J. Sangshetti, R. Pawar, "Synthesis, antioxidant, antifungal, molecular docking and ADMET studies of some thiazolyl hydrazones", Bioorg Med Chem Lett., Vol. 27, no. 16, pp. 3891–3896, 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.06.043>
- [12] E.B. Lindgren, M.A. de Brito, T.R.A. Vasconcelos, M.O. de Moraes, R.C. Montenegro, J.D. Yoneda, "Synthesis and anticancer activity of (E)-2-benzothiazole hydrazones", Eur. J. Med. Chem., Vol. 86, pp. 12–16, 2014. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.039>
- [13] Y.M.S.A. Al-Kahraman, M. Yasinzai, G.S. Singh, "Evaluation of some classical hydrazones of ketones and 1, 2-diketones as antileishmanial, antibacterial and antifungal agents", Arch. Pharm. Res., Vol.35, pp. 1009–1013, 2012. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0608-7>
- [14] B. Kandpal, J. Meshram, I. Mohanram, A. Shaikh, "Evaluation of newly synthesized quinazolinone derivatives of hydrazones as potent anti-inflammatory and antibacterial agents", Med Chem Res., Vol. 24, no. 4, pp. 1419–1426, 2015. doi: <https://doi.org/10.1007/s00044-014-1226-3>
- [15] O. Poralimardan, A.C. Chamayou, C. Janiak, H. Hosseini-Monfared, "Hydrazone Schiff base-manganese (II) complexes: Synthesis, crystal structure and catalytic reactivity", Inorganica Chim. Acta., Vol. 360, no. 5, pp. 1599–1608, 2007. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ica.2006.08.056>
- [16] F.V. Bagrov, "Synthesis and structure of N'-(2-phenylaminobenzoyl) hydrazones of aromatic aldehydes, ketones, and  $\alpha$ -dicarbonyl compounds" Russ. J. Electrochem., Vol. 36, no. 6, pp. 854–857, 2000. <https://doi.org/10.1007/BF02757444>

- [17] A. G. Tyrkov, M.A. Abdel'rakhim, L.T. Sukhenko, O.V. Degtyarev, "Synthesis and Antifungal Activity of Substituted Nitrotetrazole-5-Carbaldehyde Hydrazones", *Pharm. Chem. J.*, Vol. 47, no. 11, pp. 589–592, 2014. doi: <https://doi.org/10.1007/s11094-014-1013-y>
- [18] Field LD, Li HL, Magill AM. 2020. Organic structures from spectra. John Wiley & Sons Inc, USA
- [19] J.J. Rojas, A.M. García, A.J. López, "Evaluación de dos metodologías para determinar la actividad antimicrobiana de plantas medicinales", *B Latinoam Caribe Pl.*, Vol. 4, no. 2, pp. 28–32, 2005. [02-2022] Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85640204>
- [20] M. Bernal, M. Guzmán, "El antibiograma de discos. Normalización de la técnica de Kirby-Bauer", *Biomédica*, Vol. 4, no. 3–4, pp. 112–121, 1984. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v4i3-4.1891>
- [21] CLSI, "M44 Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeast; Approved Guideline", Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2009.