



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
PUEBLA**



Facultad de Ciencias Químicas BUAP

**Facultad de Ciencias Químicas  
Departamento de Farmacia**

Tesis:

**Síntesis, caracterización y prueba de analgesia de la  
3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona en ratas Wistar**

Para obtener el título de:  
**Licenciatura**

en  
**Químico Farmacobiólogo**

Presenta:  
**Jassiel Jaime Herrera Yañez**

Matrícula:  
**201852891**

Directora interna:  
**MES. Teresa Pacheco Álvarez**

Directora externa:  
**Dra. Ailed Verónica Arenas González**

**Octubre, 2025**

*Para mi abuela, mi madre y mis tías.*

# ÍNDICE

Glosario.....	4
Abreviaturas.....	6
<b>RESUMEN.....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>9</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>10</b>
Grupo Carbonilo.....	10
Aldehídos.....	10
Cetonas.....	11
Hidrazonas.....	12
Generalidades.....	12
Mecanismo de Reducción Wolff-Kishner.....	13
Actividades biológicas.....	14
Dolor.....	22
Umbral de dolor.....	23
Analgesia.....	24
Principales fármacos analgésicos.....	25
Modelos de Analgesia.....	26
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>30</b>
Parte 1.- Síntesis y caracterización.....	30
Parte 2.- Prueba de analgesia.....	36
<b>DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
Síntesis y caracterización.....	39
Espectrometría de Masas.....	39
Espectroscopía FTIR.....	39
Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C.....	40
Espectro COSY.....	44
Espectro RMN <sup>13</sup> C, 125 MHz, CD <sub>3</sub> CN.....	45
Espectro HSQC.....	47
Prueba de Analgesia.....	48
<b>CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS A FUTURO.....</b>	<b>50</b>
<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>51</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>62</b>
A. Fenilhidrazina.....	62
B. 3-nitrobenzaldehído.....	62
C. Cálculos.....	63

## Glosario

**Algometría:** Es una técnica que se utiliza para medir la intensidad del dolor en una persona. Se trata de un método válido para evaluar el sistema sensorial que transmite el dolor en los seres humanos.

**Tensión alílica:** En química orgánica, la tensión alílica es una energía de tensión que resulta de una conformación molecular desfavorable para el grupo alilo, producto de la interacción entre un sustituyente en un extremo de una olefina con un sustituyente alílico del otro extremo.

**Antinociceptivo:** Se le denomina al alivio del dolor antes de la cirugía que puede mejorar el manejo del dolor agudo postoperatorio, mediante la planificación de una analgesia preoperatoria, y tiene como objetivo prevenir la sensibilización del sistema nervioso central

**Carragenina:** Es un aditivo procedente de distintas especies de algas rojas, específicamente de la familia Rhodophyceae, ampliamente utilizado como agente espesante y estabilizador en diversos alimentos y productos.

**c-Met:** Un inhibidor de c-Met es un tipo de medicamento que se utiliza para tratar ciertos tipos de cáncer, como el cáncer de mama, el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el cáncer de colon.

**COX:** Es la abreviatura de ciclooxigenasas, las cuales son enzimas encargadas de la síntesis de prostaglandinas a partir de ácido araquidónico de las membranas celulares.

**Derivatización:** Es una técnica química que modifica un compuesto para obtener otro con propiedades más adecuadas para un procedimiento analítico. El compuesto resultante se conoce como derivatizado o derivativo.

**Heterocíclico:** Es un término que se refiere a un compuesto químico cíclico que contiene átomos de más de un elemento en su anillo.

**MIC:** En microbiología es el acrónimo de Concentración Mínima Inhibitoria, que es una medida de la concentración más baja de un antimicrobiano que inhibe el crecimiento de una cepa de bacterias

**Nocicepción:** Es la capacidad de percibir el dolor, es decir, la sensación somática que permite detectar estímulos nocivos que pueden dañar los tejidos.

**NA:** No Aplica

**Núcleofilidad:** Es la fuerza con la que una especie actúa como nucleófilo. Es un concepto cinético que se mide comparando constantes de velocidad.

**Termoestimulación:** Es una técnica que utiliza la aplicación de calor terapéutico para mejorar la apariencia de la piel y combatir la retención de líquidos. El calor penetra en las capas más profundas de la piel, estimulando la circulación y promoviendo la eliminación de toxinas y líquidos acumulados.

**Zimosán:** Es un compuesto de carbohidratos y proteínas que se obtiene de las paredes celulares de la levadura y se utiliza para inducir inflamación estéril experimental

**Equimolares:** Hace referencia al término equimolar, queriendo decir que se tiene la misma concentración molar o el mismo número de moles de una sustancia. Por ejemplo, una mezcla equimolar de cloro y dióxido de azufre es aquella que tiene un número igual de moles de ambas sustancias. Que contiene un número igual de moléculas de dos o más compuestos.

## Abreviaturas

**Å:** Ångstrom.

**AcAc:** Acetil-CoA carboxilasa.

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico.

**ADP:** Adenosín difosfato.

**ARN:** Ácido ribonucleico.

**ATP:** Adenosín trifosfato.

**CCR:** Cáncer colorrectal.

**CoA:** Coenzima A.

**CO<sub>2</sub>:** Dióxido de carbono.

**COSY:** Espectroscopía de correlación.

**DMH:** Dimetilhidracina.

**DMSO:** Dimetilsulfóxido.

**FAD:** Flavin adenin dinucleótido.

**FADH<sub>2</sub>:** Dinucleótido de flavina y adenina.

**FTIR:** Espectroscopía Infrarroja por transformada de Fourier.

**HSQC:** Experimento de coherencia cuántica única heteronuclear.

**IR:** Infrarrojo.

**NAD<sup>+</sup>:** Nicotinamida Adenina Dinucleótido.

**NADH:** Nicotinamida Adenina Dinucleótido Reducido.

**NAH:** *N*-acilhidrazona

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear.

**RMN de <sup>1</sup>H:** Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H.

**RMN de <sup>13</sup>C:** Resonancia Magnética Nuclear de <sup>13</sup>C.

## RESUMEN

El principal objetivo de este trabajo consistió en realizar la síntesis, caracterización y evaluación analgésica de una hidrazona, la cual, se forma al hacer reaccionar una hidracina con cetonas o aldehídos mediante la sustitución del átomo de oxígeno del grupo carbonilo por el grupo funcional N-NH<sub>2</sub> y, como subproducto, se origina la eliminación de una molécula de agua. Para la obtención de la hidrazona de interés, los precursores fueron el 3-nitrobenzaldehído y la fenilhidrazina, empleando etanol como disolvente de reacción, en medio ácido y a reflujo por 24 horas hasta su completa formación. Se utilizó la técnica de cromatografía en capa fina para el monitoreo de la reacción y una vez obtenido el producto sólido, se procedió a caracterizarlo mediante diferentes técnicas espectroscópicas como IR y RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, tanto en una y dos dimensiones. Así mismo, se realizó la prueba de espectrometría de masas para corroborar el peso molecular del producto. Una vez caracterizada la hidrazona, se procedió a realizar la prueba de analgesia en ratas Wistar mediante el modelo de prueba de inmersión de la cola en agua caliente, obteniendo resultados favorables con respecto a este compuesto lo cual, da indicios de un probable efecto analgésico.

## INTRODUCCIÓN

Las hidrazonas son compuestos que contienen en sus estructuras nitrógeno, oxígeno u otros heteroátomos, lo que le confiere una gran versatilidad como compuestos con actividad biológica, así mismo, se da mediante una reacción de condensación en la cual, se elimina una molécula de agua. El estudio de las hidrazonas y sus propiedades farmacológicas han tenido una peculiar importancia, debido a que presentan una amplia diversidad de aplicaciones biológicas y clínicas. La síntesis de ellos se ha desarrollado mediante diferentes métodos, los cuales implican el uso de diferentes disolventes como son etanol, metanol, acetonitrilo, entre otros. Así mismo, normalmente se obtienen en medio ácido y en su gran mayoría poseen colores característicos.

Por otra parte, las hidrazonas son ligantes que pueden formar complejos con diferentes metales por su gran capacidad quelante y, cuyas actividades biológicas se ven potenciadas con la presencia de iones metálicos. Dentro de las diferentes actividades biológicas que poseen son antioxidantes, antidepresivas, antivirales, antibacterianas, antifúngicas, antiparasitarias, antiplaquetarias, anticancerígenas, analgésicas, entre otras.

En cuanto a su actividad analgésica, se conoce que estas pueden tener efecto antinociceptivo a través de la vía de señalización de los opioides y también poseer actividad inhibitoria de la COX. Siendo el dolor, una de las principales causas por las que una gran cantidad de personas acuden a consultas médicas. Incluso, se sabe que existen cuatro procesos básicos de la nocicepción: transducción, conducción, modulación y percepción, en cada una de ellas se puede tratar el dolor.

De este modo, el presente trabajo es integral ya que, se sintetizó, caracterizó y realizó la prueba de analgesia por retirada de cola en ratas Wistar, para observar si ocurría algún efecto analgésico de la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona.

## OBJETIVO GENERAL

Sintetizar una hidrazona a partir de 3-nitrobenzaldehído y fenilhidrazina para evaluar el efecto analgésico mediante la prueba de analgesia por retirada de cola en ratas Wistar.

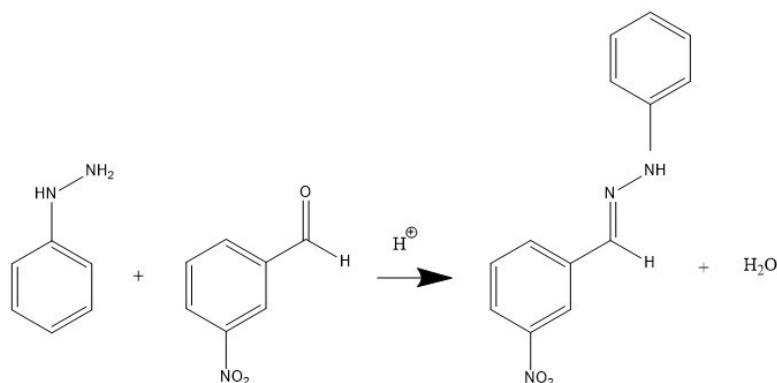


Figura 1. Reacción general para la obtención de la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar la hidrazona a partir de 3-nitrobenzaldehído y fenilhidrazina.
- Identificar el mejor disolvente y catalizador para llevar a cabo la reacción.
- Caracterizar al producto obtenido mediante técnicas espectroscópicas como IR, RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de una y dos dimensiones, así como espectrometría de masas.
- Evaluar el efecto analgésico de la hidrazona en ratas Wistar, mediante el modelo de retirada de cola.

## ANTECEDENTES

### Grupo Carbonilo

Los aldehídos son compuestos orgánicos caracterizados por poseer el grupo funcional  $\text{-C=O}$  conocido como *carbonilo*, el cual se encuentra presente en las cetonas y aldehídos. Los aldehídos tienen por lo menos un hidrógeno unido al  $\text{C=O}$ , las cetonas tienen dos carbonos unidos al  $\text{C=O}$  (McMurry, 2008).

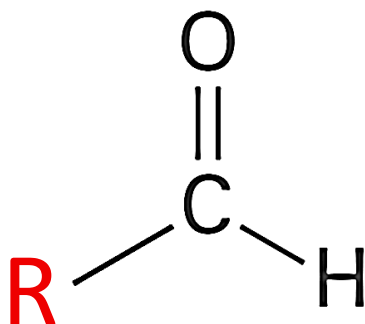


Figura 2. Estructura del grupo funcional aldehído (McMurry, 2008).

### Aldehídos

Los aldehídos son compuestos de fórmula general  $\text{R-CHO}$  y las cetonas son compuestos de fórmula general  $\text{R-CO-R'}$ , donde los grupos  $\text{R}$  y  $\text{R'}$  pueden ser alifáticos o aromáticos (Wade, 2012). Ambos tipos de compuestos se caracterizan por tener el grupo carbonilo por lo cual se les suele denominar compuestos carbonílicos.

Estos compuestos tienen una amplia aplicación como reactivos y disolventes, así mismo, se emplean en la fabricación de telas, perfumes, plásticos y medicinas. En la naturaleza, se encuentran ampliamente distribuidos como proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos tanto en el reino animal como vegetal (Prumo, 1994).

No es de sorprender que los aldehídos y las cetonas se asemejen en la mayoría de sus propiedades como consecuencia de poseer el grupo carbonilo. Sin embargo, en los aldehídos el grupo carbonilo está unido a un átomo de hidrógeno, mientras que en las cetonas se une a dos grupos orgánicos. Esta diferencia estructural afecta a sus propiedades de dos formas fundamentales:

- I. Los aldehídos se oxidan con facilidad mientras que las cetonas lo hacen con dificultad
- II. Los aldehídos suelen ser más reactivos que las cetonas en adiciones nucleofílicas, que es la reacción más característica de este tipo de compuestos (McMurry, 2008).

En el grupo carbonilo, el átomo de carbono se une a los otros tres átomos mediante enlaces de tipo  $\sigma$ , que, como utilizan orbitales  $sp^2$  están situados sobre un plano formando ángulos de  $120^\circ$  aproximadamente (Wade, 2012).

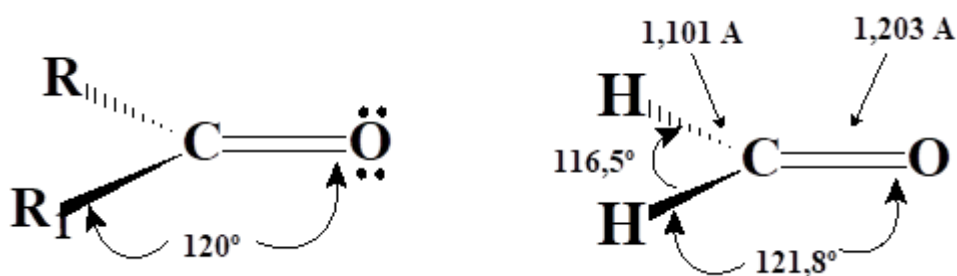


Figura 3. Ilustración de los dobles enlaces carbono-oxígeno.

Al ser los dos átomos del grupo carbonílico de diferente electronegatividad, determinan que el enlace carbono-oxígeno este polarizado, lo cual implica que el átomo de carbono del grupo carbonilo sea electrófilo. Así mismo, el oxígeno carbonílico tiene dos pares de electrones solitarios, que son ligeramente básicos. El comportamiento químico de este grupo funcional vendrá determinado en consecuencia por estas dos características.

## Cetonas

En cuanto a las cetonas, se trata de compuestos orgánicos que tienen un grupo funcional carbonilo unido a dos átomos de carbono, a diferencia de un aldehído, en el que el grupo carbonilo se une a al menos un átomo de hidrógeno (Peterson, 1985).

Una cetona común es la acetona ( $\text{CH}_3\text{-COCH}_3$ ). La acetona es soluble en agua y puede disolver muchos compuestos orgánicos. Tiene un punto de ebullición bajo de  $56^\circ\text{C}$ , lo que permite eliminarlo de las reacciones mediante evaporación. Comúnmente está involucrado en solventes industriales como removedores de pintura y quitaesmaltes.

Las cetonas tienen un grupo carbonilo donde el carbono tiene un doble enlace covalente a un átomo de oxígeno. Los otros dos enlaces son con otros átomos de carbono o con

radicales hidrocarbonados.  $R^1$  y  $R^2$  representan cadenas de carbonos idénticas o diferentes (McMurry, 2008).

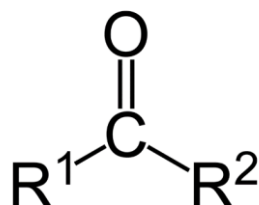


Figura 4. Estructura del grupo funcional cetona (McMurry, 2008).

Reconocidas como compuestos polares, las cetonas suelen ser solubles y volátiles, lo que las hace buenos solventes y aditivos para los perfumes. Además, son fáciles de preparar, relativamente estables y poseen una alta reactividad, lo que las ha convertido en un compuesto intermedio casi perfecto para preparar compuestos orgánicos más complejos.

La mayor diferencia entre los aldehídos y las cetonas es la presencia de un átomo de hidrógeno unido al grupo carbonilo en los aldehídos. Este átomo tiene un efecto importante a la hora de involucrar una molécula en una reacción de oxidación: un aldehído formará un ácido carboxílico o una sal de ácido carboxílico, dependiendo de si ocurre la oxidación bajo condiciones ácidas o básicas. En cambio, una cetona no posee este hidrógeno, por lo que no ocurren los pasos mínimos necesarios para que se dé la oxidación (Wade, 2012).

## Hidrazonas

### Generalidades

De acuerdo con McMurry (2008) la reacción de Wolff-Kishner involucra la formación de una hidrazona intermediaria,  $R_2C=NNH_2$ , seguida por una migración del doble enlace catalizada por base, la pérdida de  $N_2$  gaseoso, y la protonación para dar el alcano como producto. Del mismo modo, la migración del doble enlace ocurre cuando una base elimina uno de los protones débilmente ácidos para generar un anión hidrazona, el cual tiene una estructura de resonancia alílica que coloca al doble enlace entre los nitrógenos y la carga negativa en el carbono. Después ocurre la re-protonación en el carbono para generar el rearrreglo del doble enlace en el producto.

De acuerdo con McMurry (2008), la reactividad más significativa de las hidrazonas es la nucleofilicidad del átomo de carbono de la hidrazona. De modo que, se puede observar que en las reacciones de Mannich, reacciones de acoplamiento y halogenaciones, se han llevado a cabo sobre este carbono.

La combinación de hidrazonas con otros grupos funcionales conduce a compuestos con carácter físico y químico único (Xavier, Thakur & Marie, 2012). Debido a sus propiedades biológicas y farmacológicas, se consideran importantes para la síntesis de compuestos heterocíclicos (Banerjee et al., 2009).

### Mecanismo de Reducción Wolff-Kishner

En este mecanismo, las cetonas o aldehídos son convertidos a su hidrazona (Wade, 2011). Enfatizando en nuestra síntesis, la hidrazina como materia prima, reacciona con un carbonilo del 3-nitrobenzaldehído para formar una hidrazona usando un mecanismo de reducción. El enlace NH débilmente ácido se desprotona para formar el anión hidrazona.

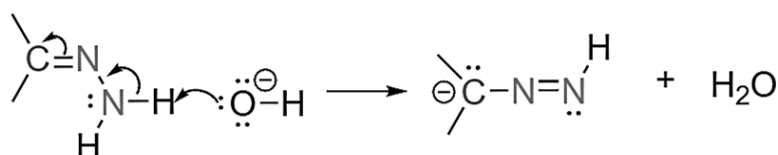


Figura 5. Desprotonación del enlace NH.

El anión hidrazona tiene una estructura de resonancia que coloca un doble enlace entre los nitrógenos y una carga negativa en el carbono.

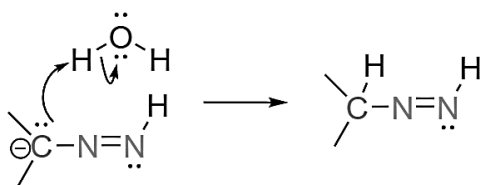


Figura 6. Protonación del anión de hidrazona.

Luego, el anión hidrazona se protona para formar un anión neutro-intermedio. Se desprotona un segundo enlace NH débilmente ácido, lo que provoca la formación de gas N<sub>2</sub> y un carbanión.

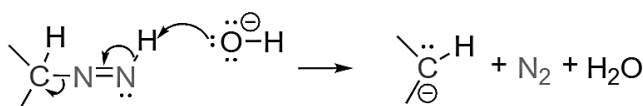


Figura 7. Segunda desprotonación del anión hidrazona.

En el paso final el carbanión se protona.

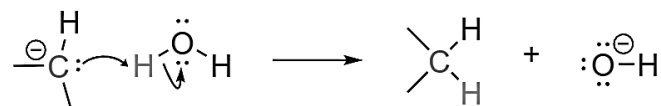


Figura 8. Protonación.

## Actividades biológicas

### Anticancerígena

Se ha sintetizado de manera eficaz una progresión ordenada de derivados de base de Schiff de hidrazona guiados por polihidroquinolina y se ha caracterizado mediante métodos espectroscópicos avanzados. Interesantemente, los estudios se extendieron más allá de la aclaración estructural para evaluar la capacidad inhibidora de la  $\alpha$ -glucosidasa y la actividad anticáncer de mama (Zainab et al., 2024).

Se han descrito varias modificaciones estructurales de diferentes fluoroquinolonas para optimizar su actividad anticancerígena; dichas modificaciones se centraron en las posiciones 7 y 3 del núcleo de la quinolona (ver figura 9). En la última década, se ha descrito que varios derivados de ciprofloxacino 7-sustituidos (I) presentan una potente actividad anticancerígena a través de su actividad inhibidora contra las enzimas topoisomerasas humanas (Shi et al., 2012). En cuanto a la modificación en posición 3, se ha descrito que varios derivados de fluoroquinolonas poseen una potente actividad anticancerígena, como el derivado de hidrazona de ciprofloxacino (QNT4), que induce la apoptosis celular en células de hepatocarcinoma humano al inhibir la actividad de la topoisomerasa II.

Además, diferentes derivados de amida de lomefloxacino (II) revelaron una actividad inhibitoria significativa contra las enzimas topoisomerasa II a 100  $\mu$ M y una notable actividad citotóxica con IC 50 que oscila entre 1,60 y 6,90  $\mu$ M contra varias líneas celulares (Zhou, Y. et al. 2013).

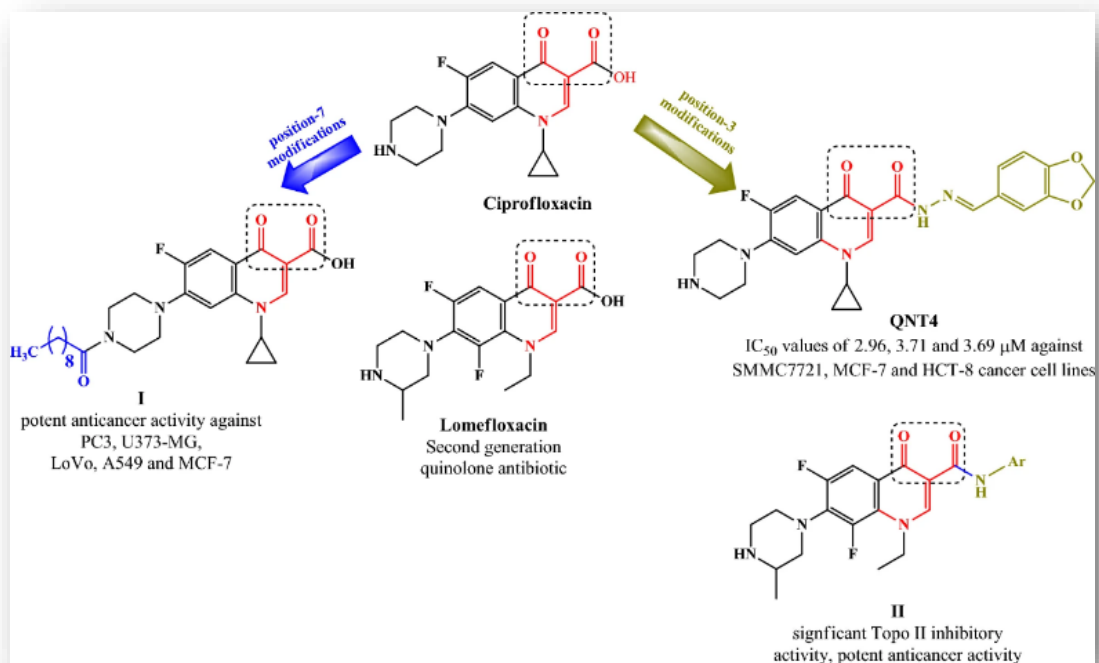


Figura 9. Modificaciones estructurales de diferentes fluoroquinolonas. Generado con ChemDraw 2021.

Los derivados de hidrazona de imidazopiridina ejercen un efecto antiproliferativo sobre las células de cáncer de pulmón y páncreas y potencialmente inhiben los receptores de tirosinas quinasas como el denominado *c-Met*. De manera que, se evaluó la actividad inhibidora de la *c-Met* quinasa de los compuestos objetivo en ensayos libres de células y se evaluaron sus efectos antiproliferativos contra diferentes líneas celulares cancerosas que expresan *c-Met* en modelos de cultivo celular bidimensionales y tridimensionales. Además, se realizaron estudios de inducción de apoptosis y de acoplamiento para los compuestos más prometedores.

### Antibacteriana

Una de las clases más interesantes de complejos con ligandos de hidrazona es la derivada de la hidrazida del ácido isonicotínico. La hidrazida de isonicotínico, también conocida como isoniazida, se ha utilizado ampliamente como agente antimicrobiano, especialmente en el tratamiento de la tuberculosis causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (Reka M. et al., 2015). Además, se ha demostrado que las hidrazonas obtenidas por condensación de isoniazida con varios compuestos carbonílicos exhiben un efecto antimicrobiano que en algunos casos fue superior al de la hidrazida original. Con el fin de desarrollar nuevos agentes antimicrobianos efectivos,

se sintetizaron y caracterizaron estructuralmente cinco complejos de Cu (II) con el ligando obtenido por condensación de clorhidrato de piridoxal e hidrazida de isonicotinoilo. Los datos fisicoquímicos confirman la estructura molecular del compuesto, mientras que la estereoquímica del complejo 1-5 se propuso con base en valores de momentos magnéticos, espectroscopia IR, UV-VIS y EPR. La naturaleza y el número de fragmentos pequeños coordinados adicionalmente.

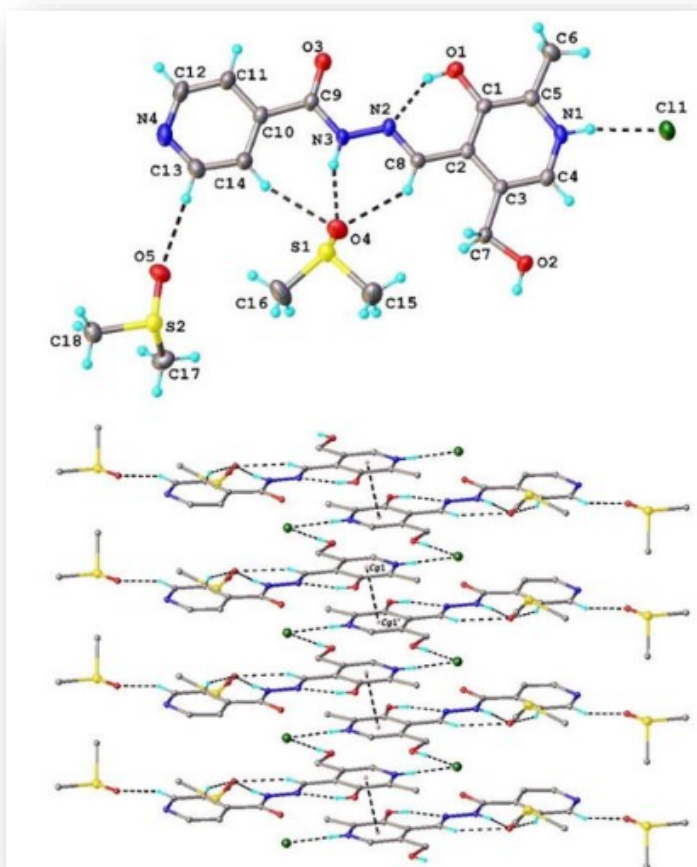


Figura 10. Estructura molecular de la piridoxal isonicotinoil hidrazona (HL).

Se evaluaron *in silico* doce hidrazonas basadas en esteroides utilizando el programa informático PASS como agentes antimicrobianos. La evaluación experimental ha revelado que todos los compuestos tienen una actividad antibacteriana baja a moderada contra todas las bacterias analizadas, excepto *B. cereus* con una Concentración Mínima Inhibitoria de 0.37–3.00 mg/mL y la Concentración Mínima Bactericida en 0.75–6.00 mg/mL (Merlani M. et al., 2023).

En otra investigación, se obtuvo una combinación de compuestos de hidrazona a partir de la reacción entre 4-metilbenzohidrazida y aldehídos aromáticos. Se logró un enfoque

de síntesis único que se utilizó posteriormente para la preparación de tetrazoles disustituidos a través de una cicloadición 1,3-dipolar de azida de sodio y compuestos de hidrazona preparados en alcohol etílico. Los resultados se han verificados mediante FTIR, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y Espectrometría de masas. La actividad de detección antimicrobiana demostró que los compuestos con sustituyentes como OH,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{NO}_2$ , Br, entre otros, presentaron la mejor actividad (Sajjad & Al Shuhaib, 2022).

### *Antifúngica*

Recientemente, en las últimas décadas, las incidencias de infecciones fúngicas mortales han llevado a investigadores dentro de una búsqueda de nuevos agentes antifúngicos eficaces que puedan inhibir el crecimiento de patógenos y que tengan una toxicidad nula o relativamente baja para las células de huésped afectado.

Las hidrazidas-hidrazonas también han atraído un gran interés debido a su creciente importancia en la química medicinal (Narang R. et al., 2012). La isoniazida, un derivado de la hidrazida, es el fármaco de primera línea actualmente empleado en el tratamiento de la tuberculosis (Juez V et al., 2012). Se ha informado que los derivados de hidrazona de la isoniazida y otras hidrazidas muestran una actividad antimicrobiana significativa (Sah, 1954). También se han sintetizado y evaluado muchos derivados de hidrazona sustituidos por su actividad antitumoral, y se informaron algunos resultados prometedores (Terzioğlu & Gürsoy, 2003).

En otro caso, fueron sintetizadas acilhidrazonas 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, con un 67% y el más bajo al compuesto con un rendimiento de 29% (Cruz Argüello, et al., 2022). Los resultados mostraron que las hidrazonas sustituidas presentaron una actividad inhibitoria mayor frente a *Candida albicans* y *Aspergillus niger* en comparación con el control positivo, la cicloheximida (un antibiótico y fungicida) al 1%, pero considerablemente son menos efectivas que ketoconazol (un segundo control).

En otro estudio se utilizaron tres aislados del género *Cryptococcus* y se evaluó la sensibilidad y los efectos sinérgicos con las hidrazonas esteroidales, ajoeno y posaconazol. Se incluyeron las cepas *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* como controles (Vivas et al., 2011). De acuerdo con sus resultados, se obtuvieron efectos sinérgicos importantes entre el posaconazol con ajoeno, ajoeno con hidrazona y posaconazol con hidrazona, lo cual sería muy útil para futuros estudios clínicos.

En otros estudios sobre plaguicidas potenciales, se llevó a cabo la síntesis de nuevas bases de Schiff derivadas del alcanfor y se han examinado en busca de actividades antifúngicas y antibacterianas (Gupta & Sengupta, 1982).

### Antiparasitaria

En un esfuerzo por desarrollar nuevos fármacos prometedores contra los parásitos, como por ejemplo *Leishmania*, se sintetizaron derivados de hidrazonas a partir de la reacción entre cetonas con semicarbazidas y tiosemicarbazidas (Ver figura 11). Los compuestos se evaluaron para determinar su actividad antileishmanial *in vitro* contra una de las formas de dicho parásito, la forma amastigote intracelular de *Leishmania panamensis* y su actividad citotóxica contra monocitos humanos. Los resultados muestran que los compuestos tienen actividad antileishmanial significativa (Vargas, et al., 2018).

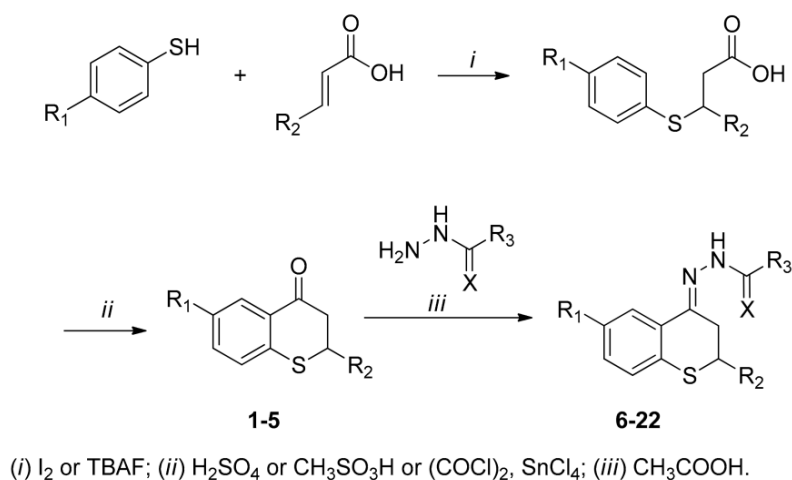


Figura 11. Síntesis de hidrazonas derivadas de tiocroman-4-onas.

Por otra parte, se evaluó la actividad antileishmanial de compuestos basados en derivados de *N*-acilhidrazona. Todos los compuestos fueron probados contra las formas promastigotes y amastigotes de *Leishmania amazonensis* -GFP, así como macrófagos murinos (Soares, C. et al., 2019). Además, se realizaron estudios sobre el mecanismo de acción de los mejores compuestos antileishmanial y propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas *in silico*. Los estudios sobre el mecanismo de acción de compuestos representativos de cada clase mostraron ligeras diferencias en el modo de acción y ambos son capaces de causar aumento de los niveles intracelulares de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS).

Se prepararon iminas y acilhidrazonas diversas a partir de 5-nitrofuraldehído y 5-nitrotiofeno-2-carboxaldehído. Se evaluaron sus actividades contra los parásitos *Toxoplasma gondii* y *Leishmania major*. Se observaron efectos antiparasitarios prometedores y selectividades para ciertas acilhidrazonas e iminas. Los complejos de cobalto (II) y cobre (II) conservaron las altas actividades anti- *Toxoplasma* de la carboxilhidrazona 3-hidroxi-2-naftoica (Al Nasr, et al., 2023).

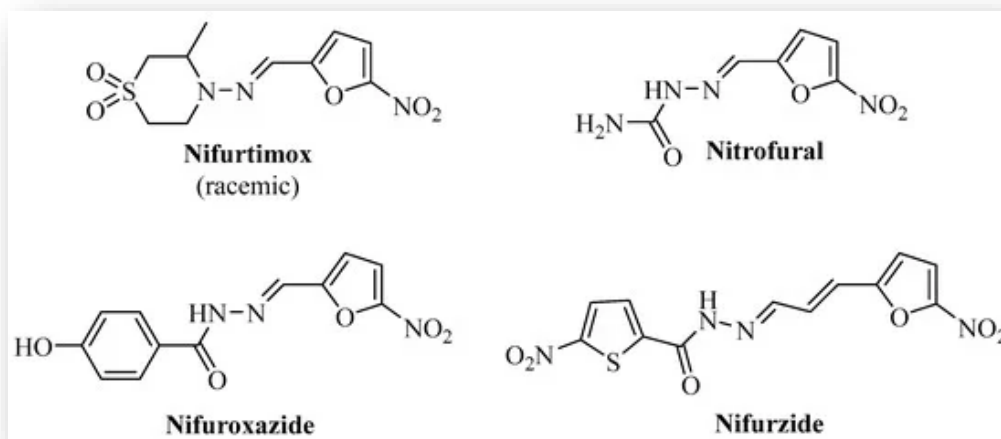


Figura 12. Fármacos antiparasitarios y antibióticos 5-nitrofuranos aplicados clínicamente.

### Antiviral

Las hidrazonas poseen actividad antiviral, de acuerdo con diversos artículos. Por ejemplo, algunas hidrazida-hidrazonas, mostraron una mayor actividad citotóxica *in vitro* contra la línea celular de HepG2 que los derivados de acridina ciclados. Esta es una línea celular de cáncer de hígado humano, derivada específicamente de un carcinoma hepatocelular bien diferenciado. Es ampliamente utilizada en investigación, en particular para estudiar el metabolismo de fármacos y la hepatotoxicidad y es un modelo útil para comprender el cáncer de hígado. La actividad antiviral de los nuevos compuestos de hidrazona contra el virus de la hepatitis A (VHA) utilizando el ensayo de reducción de la infectividad de la peste reveló que la acridina (un agente antitumoral) y la hidrazona fueron más activas que el fármaco de referencia amantadina (Osama, et al., 2009).

Muchas benzo isotiazol hidrazonas con un fragmento CO-NH-N=CH-2-hidroxifenil se ha descubierto que exhiben actividades biológicas como antirretrovirales, pero con ligera citotoxicidad a nivel micromolar concentraciones frente a células T (Singh, et al., 2016).

### Antiinflamatoria

En un artículo de la International Journal Medicinal Chemistry, se diseñó una serie de *N*-acilhidrazonas benzotiazinas 1 (a–h) mediante modificación estructural del fármaco piroxicam, el cual, es un AINEs y posteriormente se evaluaron dichos compuestos para observar sus actividades antiinflamatorias y antinociceptivas (Figura 10). La evaluación farmacológica reveló que, los compuestos 1 (a–h) han exhibido una mejor actividad que el fármaco estándar piroxicam. Los compuestos 1f y 1g se identificaron como nuevos agentes antiinflamatorios y antinociceptivos que fueron capaces de inhibir el reclutamiento celular en un 70% y 80%, respectivamente, a una dosis de 100  $\mu$  mol/kg, en peritonitis inducida por zimosán y carragenina (Caramelo et al., 2014).

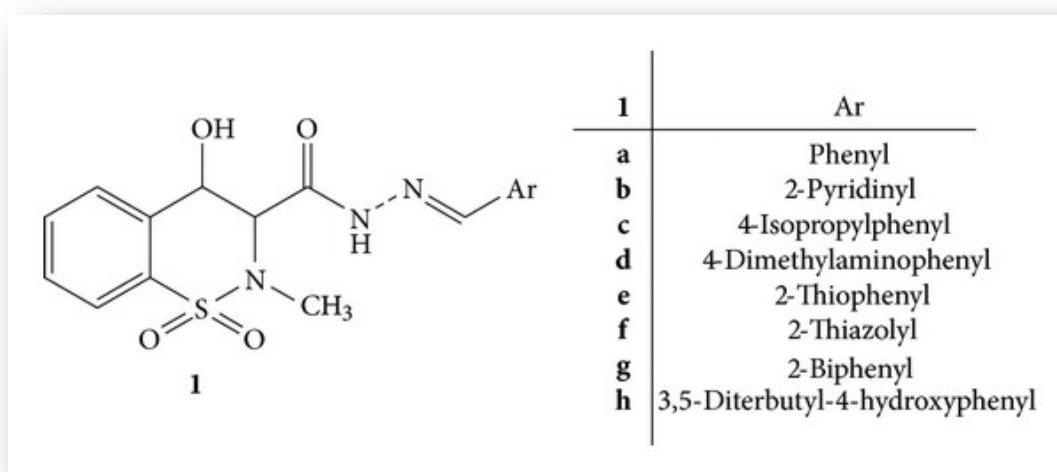


Figura 13. Estructura de *N*-acilhidrazonas benzotiazinas (Caramelo et al., 2014).

Recientemente, la fracción *N*-acilhidrazona se ha considerado como un marco molecular único y como una estructura privilegiada empleada para el diseño de varios nuevos compuestos líderes con diversas actividades farmacológicas, incluidos efectos analgésicos y antiinflamatorios (da Silva, 2010).

### Analgésica

En los últimos años, se han realizado diversos estudios sobre hidrazonas que tienen actividades biológicas como analgésica, los cuales han presentado algunos casos efectos analgésicos de derivados de hidrazona o compuestos similares.

Se sintetizaron nuevos derivados 6-sustituidos-3(2H)-piridazinona-2-acetil-2-(*p*-benzalsustituido) hidrazona como agentes analgésicos y antiinflamatorios. Las estructuras de los compuestos se elucidaron mediante análisis espectral y elemental. Los compuestos derivados de la 3-clorofenil, 4-clorofenil y 2-piridil mostraron una

actividad analgésica más potente que el Ácido Acetil Salicílico. Además, estos derivados demostraron actividad antiinflamatoria, al igual que el otro fármaco de referencia llamado indometacina. Se examinaron los efectos secundarios de los compuestos en la mucosa gástrica. Ninguno de los compuestos mostró efecto en la formación de úlceras gástricas en comparación con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) de referencia (Mehtap G., Semra U., & Esra K., 2009).

Se describieron nuevos derivados bioactivos de *N*-acilhidrazona, diseñados estructuralmente como optimización de los precursores de arilhidrazonas planificados mediante la hibridación molecular de dos inhibidores de la 5-lipoxigenasa, por ejemplo, CBS-1108 (2-acetiltiofeno-2-tiazolilhidrazona), que inhibe la actividad 5-lipooxigenasa en leucocitos polimorfonuclear (PMNS), 12-lipooxigenasa y ciclooxigenasa en plaquetas (Chantal, 1984) y BW-755c, que es un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (Mitchell et al., 1993). Se investigó el perfil analgésico, antiedematogénico y antiagregante plaquetario de varios compuestos isostéricos mediante ensayos farmacológicos clásicos *in vivo* y *ex vivo*, lo que permitió identificar nuevos analgésicos periféricos potentes, un nuevo agente antiinflamatorio y antitrombótico (Barreiro, E. J. et al., 2002).

Con respecto a otros estudios para detectar una serie de hidrazonas de *N*-pirrolilhidrazida fueron sintetizadas para determinar su actividad analgésica mediante la prueba de presión de la pata (PP) y la prueba de placa caliente (HPT). Usando como métodos los compuestos recién sintetizados mediante la ciclación clásica de Paal-Knor, *N*-pirrolil hidrazida-hidrazonas. Se administraron por vía intraperitoneal a una dosis de 20 mg/kg. Se aplicaron pruebas de presión en la pata y de placa caliente para evaluar las propiedades analgésicas. Además, se realizó analgesia inducida por estrés con naloxona como antagonista no selectivo de los receptores opioides. Como resultados de este trabajo, el compuesto que contiene un fragmento de carbonilo de izatina, fue el más prometedor. Presentó el umbral de presión de la pata más alto al superar la actividad analgésica del referente metamizol. El efecto relativo de la prueba de la placa caliente fue consistente con los resultados de la presión de la pata. Los receptores opioides participaron en las actividades analgésicas de las *N*-pirrolilhidrazida-hidrazonas (Nocheva et al., 2023).

Por otra parte, con respecto a otro artículo se menciona que se sintetizaron (*Z*)-2-(2-arilhidrazono)-2-(3,3-dimetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-il) acetamidas mediante acoplamiento azoico de (*Z*)-2-(3,3-dimetilo)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden) acetamida y sales de diazonio orto-sustituidas. Las hidrazonas obtenidas existían en solución como tautómeros azohidrazo. Todos los compuestos mostraron efectos

analgésicos en la prueba de placa caliente que superaron a los del metamizol sódico (Yusov, et al., 2019).

De manera que, de acuerdo con varios artículos que se revisaron sobre el efecto analgésico de los compuestos tipo hidrazona, se cree que la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona puede presentar dicha actividad biológica, debido a que, otras moléculas similares de las hidrazonas reportan esta actividad.

## Dolor

De acuerdo con la literatura, el dolor puede tener diferentes definiciones. Con respecto a la R.A.E. «es una sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior» (RAE, 2014). La *Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP)*, por sus siglas en inglés) define al dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial, o que se describe como ocasionada por esta lesión (García, 2017). Esta definición subraya que, no solamente se involucra el proceso fisiológico de estimulación de nociceptores, sino que abarca también un componente afectivo importante.

También se puede decir que, el dolor es un proceso complejo de defensa, indicativo de que algo no funciona, cuya percepción sensitiva es subjetiva, desagradable y con una gran componente emocional. El Manual de farmacología y terapéutica de Goodman & Gilman menciona que, el dolor es un componente de prácticamente cualquier proceso patológico clínico y el tratamiento del dolor es un objetivo clínico primario (Brunton & Knollmann, 2013).

Dado esto, se puede entender que, el dolor es una respuesta por parte del sistema nervioso central a estímulos externos. Para que esto ocurra, se realiza una cascada de señalización para que el cerebro pueda asimilar estos estímulos y codificarlos como lo que conocemos como dolor.

La percepción del dolor consta de un sistema neuronal sensitivo (nociceptores) y unas vías nerviosas aferentes que responden a estímulos nociceptivos tisulares; la nocicepción puede estar influida por otros factores, por ejemplo: psicológicos (Puebla, 2005).

Para un correcto abordaje se deben conocer los tipos de dolor y sus características. De manera que, existen varias formas de clasificación, siendo las más utilizadas: según su mecanismo fisiopatológico, duración, curso e intensidad.

Tabla 1. Clasificación del dolor de acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor.

<b>Fisiopatología</b>	<p>Nociceptivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Somático (superficial o profundo)</li> <li>- Visceral</li> </ul> <p>Neuropático: SNC o SNP</p> <p>Complejo o mixto</p>
<b>Duración</b>	Agudo o crónico
<b>Curso</b>	<p>Continuo o basal</p> <p>Intermitente</p> <p>Irruptor</p> <p>Incidental</p> <p>Final de dosis</p>
<b>Intensidad</b>	Leve, moderado o intenso

Por otra parte, el dolor es una función fisiológica vital que protege a los organismos contra posibles daños. El dolor nociceptivo agudo es una función normal del sistema nervioso que proporciona información sensorial importante sobre el entorno y reacciona a estímulos nocivos como el calor nocivo, el frío extremo, los irritantes químicos y el daño mecánico a los tejidos (Basbaum et al., 2009).

Estos estímulos nocivos activan los nociceptores periféricos, lo que desencadena potenciales de acción que se propagan a lo largo de los axones sensoriales hasta la asta dorsal de la médula espinal, donde se procesan las entradas nociceptivas y se transmiten al cerebro. A su vez, la activación de áreas cerebrales específicas produce una amplia gama de respuestas sensoriales, emocionales, autónomas y motoras que dan forma a nuestra experiencia y percepción del dolor (Burma et al., 2017).

### Umbral de dolor

El umbral de dolor es un concepto médico que se refiere al nivel mínimo de estímulo necesario para que un individuo perciba una sensación como dolorosa. Este parámetro es crucial para comprender cómo se experimenta el dolor y para abordar de manera efectiva el manejo del dolor en diversos contextos clínicos. El umbral de dolor varía entre las personas debido a factores genéticos, ambientales y psicológicos, lo que puede influir en la susceptibilidad al dolor y en la efectividad de las intervenciones para aliviarlo (García, 2017).

Sabiendo esto, se puede inferir que el umbral de dolor puede medirse utilizando diversas técnicas y herramientas, como la algometría de presión que consiste en medir la sensibilidad al dolor mediante la aplicación de presión en un área específica del cuerpo, otra muy común es la estimulación eléctrica y la termo estimulación. Estas pruebas permiten determinar la intensidad del estímulo necesario para que un individuo lo perciba como doloroso. La información que se obtiene puede ser útil en la evaluación de condiciones dolorosas y en la personalización de las estrategias de tratamiento para cada paciente en casos de tratamientos clínicos.

*Tabla 2. Escalas más utilizadas para la valoración de dolor.*

<b>Tipo de escala</b>	<b>Características</b>	<b>Numeración e interpretación</b>
Escala analógica visual (EVA)	Permite medir la intensidad del dolor con la máxima reproductibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimétrica. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros.	Sin dolor Máximo dolor
Escala numérica (EN)	Escala numerada del 1-10, donde 0 es la ausencia y 10 la mayor intensidad; el paciente selecciona el número que mejor evalúa la intensidad del síntoma. Es el más sencillo y el más usado.	0 = sin dolor 10 = máximo dolor
Escala categórica (EC)	Se utiliza si el paciente no es capaz de cuantificar los síntomas con las otras escalas; expresa la intensidad de síntomas en categorías, lo que resulta más sencillo. Se establece una asociación entre categorías y un equivalente numérico.	0 (nada) 4 (poco) 6 (bastante) 10 (mucho)
Escala visual analógica de intensidad	Consiste en una línea horizontal de 10 cm; en el extremo izquierdo está la ausencia de dolor y en el derecho el mayor dolor imaginable.	0 = nada 10 = insoportable
Escala visual analógica de mejora	Consiste en la misma línea; en el extremo izquierdo se refleja la no mejora y en el derecho la mejora total.	0 = no mejora 10 = mejora

(Obtenida de: Vicente-Herrero, M.T., Delgado-Bueno, S., Bandrés-Moyá, F., Ramírez-Iñiguez-de-la-Torre, M.V., & Capdevilla-García, L., 2018).

## Analgesia

Ahora bien, es importante definir a la analgesia para entender cómo funciona en el cuerpo humano, de modo que, la analgesia se puede definir como la pérdida o modulación de la percepción del dolor. Puede ser local y afectar sólo una pequeña área del cuerpo; regional y afectar una porción más amplia del cuerpo o sistémica. La

analgésia se logra a través del uso de la hipnosis o sugestión, medicamentos sistémicos, fármacos regionales o fármacos por inhalación (De Cherney et al., 2014).

Esta puede ser también la desaparición o disminución de la sensibilidad a los estímulos dolorosos con conservación de los táctiles. Puede ser local o general. Puede ser neurológica pero también hipnótica o histérica.

Por otro lado, la analgesia y la sedación son términos que describen un estado que permite a los pacientes tolerar procedimientos no placenteros mientras mantienen una adecuada función cardiovascular y respiratoria, así como la habilidad para responder adecuadamente a órdenes verbales y/o estimulación táctil. Cabe mencionar que, la sedación y la analgesia son dos cosas totalmente diferentes y el conocimiento de la fisiopatología del dolor y la ansiedad son imprescindibles para la aplicación clínica. (Rivera, 2002).

### Principales fármacos analgésicos

Los tipos más comunes de analgésicos de venta libre son el paracetamol, el ácido acetilsalicílico o conocido como aspirina y los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE). Los medicamentos para el dolor también se denominan analgésicos. Cada tipo tiene sus propios beneficios y riesgos. Algunos tipos de dolor responden mejor a un tipo de medicamento que a otro (Villegas, 2019).

Los analgésicos narcóticos son también conocidos como analgésicos opioides. Solamente se utilizan para el dolor que es intenso y no se alivia con otros tipos de analgésicos. Cuando se usan cuidadosamente y bajo la vigilancia directa de un proveedor de atención médica, estos fármacos pueden ser efectivos y seguros para disminuir el dolor (Hobermann, 2018).

Su acción analgésica deriva de la interacción con receptores farmacológicos específicos llamados receptores opioides, ampliamente distribuidos en el Sistema Nervioso Central (SNC) y periférico, De forma aferente, interactúan con las neuronas de la primera sinapsis en la asta posterior medular, con los haces espinotalámicos, mesencéfalo y diencefalo, disminuyendo la transmisión del estímulo doloroso. En el SNC actúan sobre la corteza cerebral y el sistema límbico el cual, es un conjunto de estructuras cerebrales que generalmente se ubican lateralmente al tálamo, debajo de la corteza cerebral y por encima del tronco encefálico, interfiriendo así la percepción del estímulo nociceptivo (estímulo que puede causar daño a los tejidos del cuerpo activando los nociceptores) y evitando la afectividad asociada a los procesos y estados de dolor.

De forma eferente, inhiben la liberación de neurotransmisores presinápticos y la actividad neuronal postsináptica (Dinakar, 2022).

Los narcóticos comunes son:

- Codeína
- Fentanilo
- Hidrocodona
- Hidromorfona
- Meperidina
- Morfina
- Oxycodona
- Tramadol

Estos se han utilizado para tratar:

- *Dolor agudo*, como por lesiones, cirugía u otros procedimientos, y otros problemas médicos a corto plazo.
- *Dolor crónico*, presente durante 3 meses o más. Este tipo de dolor puede deberse a lesiones o enfermedades que afectan al sistema nervioso, así como a muchas otras afecciones crónicas (Nagpal et al., 2021).

## Modelos de Analgesia

Los roedores se emplean en una gran mayoría de estudios preclínicos del dolor (Mogil, 2009). Cada organismo confiere una ventaja distinta para estudiar el dolor; la complejidad conductual de los roedores permite el análisis de los componentes afectivos del dolor (Panksepp & Lahvis, 2011). Otro aspecto importante para diseñar modelos animales es reconocer que el dolor es una experiencia multidimensional. De hecho, el dolor se procesa no solo en los niveles periférico y espinal, sino también en estructuras cerebrales superiores, incluidas las áreas corticales subyacentes al componente afectivo del dolor (Tjølsen, 1997).

A lo largo de los años se ha desarrollado un amplio panel de dispositivos de evaluación utilizados para caracterizar el comportamiento similar al dolor en modelos animales, y aquí se presenta una descripción resumida de estas herramientas. Se pretendió hacer una visión general de los tipos de dolor neuropático e inflamatorio ampliamente estudiados. También destacar la necesidad de procedimientos específicos dedicados al estudio de las comorbilidades emocionales del dolor. Del mismo modo, se resumió las principales limitaciones del uso de modelos animales para imitar el dolor clínico en humanos, pero también se proporcionan ejemplos de aplicaciones traslacionales exitosas del uso de modelos animales (Abboud, C. et al., 2021).

### *Modelos de dolor inflamatorio*

Los modelos más apropiados, ya sea una lesión, la aplicación de agentes químicos u otras manipulaciones, deben basarse en la comprensión de la presentación clínica de la enfermedad y la patología, la producción de nocicepción recapitulando los mecanismos de condiciones clínicas específicas (Abboud, C. et al., 2021). En estudios anteriores en modelos de roedores de nocicepción aguda y dolor crónico indicaron que la acción farmacológica (eficacia, potencia, duración de la acción) de un amplio espectro de analgésicos para reducir las respuestas sensoriales reflejas han demostrado relevancia para la analgesia humana (TYaksh, 2002).

### *Modelos de heridas*

Los modelos de heridas incluyen heridas cutáneas incisionales o escisionales y causan dolor somático. La ketamina/xilazina se utiliza para modelos de heridas incisionales y escisionales (Amhadi-Noorbakhsh, S. et al., 2011). En ratas, se ha demostrado que la ketamina/xilazina y el tiopental podrían alterar la expresión de varios genes relacionados con la cicatrización de heridas (Altun, M. A. et al., 2019). El isoflurano se utiliza para ambos tipos de modelos de heridas (Wang, X. et al., 2013). Se sugiere el pentobarbital para las heridas por escisión, aunque no proporciona analgesia y debe ir acompañado de un analgésico local, como bupivacaína o lidocaína (Huss, M. K. et al., 2019).

La analgesia posoperatoria para la investigación de la cicatrización de heridas podría proporcionarse mediante el uso a corto plazo de opioides sistémicos o tópicos, el uso a corto plazo de AINE (por ejemplo, carprofeno o meloxicam), el uso inmediato de anestésicos locales en el momento de la creación de la herida o la infiltración local de tramadol en el sitio de la lesión (Huss, M. K. et al., 2019).

### *Modelos de dolor agudo y crónico*

En la búsqueda de nuevos tratamientos para el alivio del dolor y de los mecanismos íntimos subyacentes justifica la utilización de los modelos animales de dolor. Entre ellos se encuentran: la prueba de la placa caliente, el de retirada de la cola y el de inmersión de la cola en agua caliente, que usan un estímulo térmico, el test de presión de la pata o de la cola en la rata, que usan un estímulo mecánico, el test de estimulación eléctrica de la cola, que usa un estímulo eléctrico, el test del ácido acético y el test de la formalina que mide la valoración de la primera fase, que usan un estímulo químico (Micó & Ortega-Álvaro, 2006).

Se han utilizado estos modelos, objetivamos el umbral nociceptivo del animal, de manera que los parámetros determinados son consecuencia del mecanismo clásico del dolor como reflejo dentro de un marco fisiológico. Por ello, es posible que ofrezcan poca

información sobre la efectividad de un fármaco en una situación patológica en la que se producen cambios en la forma de procesar la información nociceptiva (Micó & Ortega-Álvaro, 2006).

Con todo lo abordado en la revisión anterior, en este trabajo se pretende sintetizar la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona a partir de 3-nitrobenzaldehído y fenilhidrazina, caracterizar el compuesto por diferentes técnicas analíticas y finalmente evaluar el efecto analgésico mediante la prueba de analgesia por retirada de cola en ratas de la cepa Wistar.

## METODOLOGÍA

Con la finalidad de que se comprendiera mejor este trabajo, se optó por dividir en dos partes la metodología de manera que, en la primera parte se abordó lo que fue la síntesis y caracterización de la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona. Para la síntesis se realizó una investigación en artículos y libros sobre la obtención de hidrazonas, esto con el fin de poder tener información suficiente para desarrollar una metodología que permitiera obtener un mayor porcentaje de rendimiento. La caracterización se realizó con técnicas como: cromatografía en placa fina, punto de fusión, espectrometría de masas, así como Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Esto con el fin de comprobar que la estructura de la hidrazona corresponda a la molécula esperada.

La parte dos consistió en la prueba de analgesia en ratas Wistar, estas fueron elegidas por su tamaño y facilidad para el manejo, de manera que se empleó DMSO como vehículo, debido a que, es ampliamente utilizado en estudios de este tipo y, además, la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona fue soluble en este disolvente. Una vez que se hicieron las pruebas de analgesia en la muestra, se analizaron los resultados para su posterior discusión.

### Parte 1.- Síntesis y caracterización

#### Reacción de síntesis

Se trabajaron diferentes métodos para sintetizar el compuesto de interés, debido a que, se emplearon diferentes catalizadores y solventes orgánicos para encontrar el método idóneo para obtener un mejor rendimiento del producto. Se procedió a realizar la síntesis con la fenilhidrazina y el 3-nitrobenzaldehído utilizando como solvente etanol. Para ello, primero se realizaron los cálculos necesarios determinados para cada materia prima (Véase en el apartado de Anexos).



*Figura 14. Pesaje de los reactivos.*

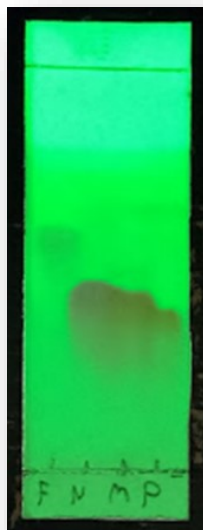
Una vez realizados los cálculos correspondientes, en un matraz de bola se pesó la fenilhidrazina (0.1446g), se adicionaron 15 mL de etanol y se colocó el matraz con agitación magnética.

Posteriormente, en un vaso de precipitados se pesó el 3-nitrobenzaldehído (0.15111 g) y se disolvió 15 mL de etanol y este se fue adicionando gota a gota al matraz que contenía a la fenilhidrazina. Una vez que se añadieron los reactivos, se colocó la reacción a reflujo durante una hora para evitar la evaporación del disolvente de reacción, tal como se observa a continuación:



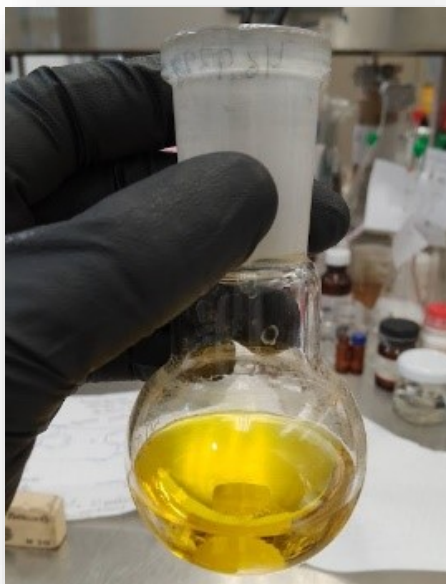
*Figura 15. Reacción a reflujo.*

La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (TLC) para evidenciar la formación del producto (3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona) empleando un sistema 8:2 de hexano: acetato de etilo y empleando una lampara de luz UV. Posteriormente, la placa se reveló con permanganato de potasio. Se repitió este procedimiento cada hora para observar mejor la formación del producto.



*Figura 16. Placa de cromatografía en capa fina.*

Durante las primeras tres horas, no se observó en las placas de cromatografía formación de producto, solamente se observaban las materias primas. Posteriormente, se retiró el matraz del reflujo y se dejó en reposo el matraz para esperar la formación de algún precipitado durante veinticuatro horas.



*Figura 17. Primera síntesis de hidrazona en medio líquido.*

Transcurridas las veinticuatro horas, no se observó la formación de producto. Por ello, se optó por realizar cambios en la síntesis, variando el disolvente y agregando diferentes catalizadores. De acuerdo con la literatura, se sugerían catalizadores como: ácido clorhídrico, ácido acético y acetato de sodio. En cuanto a los disolventes alternos: metanol, THF y acetonitrilo.

De manera que, se continuó con la metodología anterior, pero empleando un disolvente y catalizador diferente. La siguiente tabla, muestra los cambios en las reacciones para la obtención del probable producto:

Reactivos	Catalizador	Disolvente	Resultado	Observaciones	Rendimiento
<b>Fenilhidrazina + 3-nitrobenzaldehído</b>	Sin catalizador	Etanol	No hubo formación de producto.	No Aplica (NA)	0
<b>Fenilhidrazina + 3-nitrobenzaldehído</b>	HCl	Etanol	No hubo formación de producto.	NA	0
<b>Fenilhidrazina + 3-nitrobenzaldehído</b>	Ácido acético	Etanol	Formación del producto.	Se observó la formación de cristales durante la precipitación, presencia de sólidos en rotavapor.	78%
<b>Fenilhidrazina + 3-nitrobenzaldehído</b>	Sin catalizador	Metanol	No hubo formación de producto.	NA	0
<b>Fenilhidrazina + 3-nitrobenzaldehído</b>	Ácido acético	THF	Formación del producto.	Se observó la formación de cristales durante la precipitación, presencia de abundantes sólidos cafés oscuros rojizos.	95%
<b>Fenilhidrazina + 3-nitrobenzaldehído</b>	Ácido acético	Metanol	No hubo formación de producto.	NA	0
<b>Fenilhidrazina + 3-nitrobenzaldehído</b>	Ácido acético	Acetonitrilo	No hubo formación de producto.	NA	0

Tabla 3. Catalizadores y disolventes empleados en las reacciones.

Después de haber realizado la síntesis con los métodos ya mencionados, se optó por utilizar ácido acético como catalizador y THF como disolvente, pues fue el que arrojó mejor rendimiento del producto final. Esto con la finalidad de obtener un mejor rendimiento.

A continuación, se observa la estructura del producto obtenido y sus características principales:

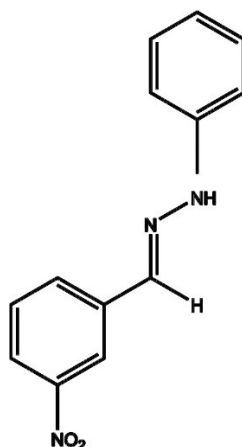


Tabla 4. Resultados de la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona

Aspecto físico	Sólido de color amarillo
Rendimiento (%)	95
M.S.-E.I. (m/z)	241 M <sup>+</sup>
Punto de fusión (°C)	58
IR (KBr) (cm <sup>-1</sup> ):	3296 (N-H); 3103-3005, 904-692 (aromático-CH); 1602 (C=N), 1541, 1477 (aromático, C=C); 1257 (C-N), 1535, 1359 (NO <sub>2</sub> )
RMN	<p><b><sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN)</b> δ ppm: 9.14 (s, 2H), 6.88, (t, <i>J</i>=7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i>=8.0, 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i>= 8.0 Hz, 2H), 8.45 (s, 1 Hz), 8.80 (dd, <i>J</i>= 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (t, <i>J</i>=8.0, 8.0 Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i>=7.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H)</p> <p><b><sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CD<sub>3</sub>CN)</b> δ ppm: 113.4 (CAr), 123.0 (CAr), 132.3 (CAr), 130.7 (CAr), 123.0 (CAr), 120.8 (CAr), 138.8 (Cq-C=N), 149.7 (C-NO<sub>2</sub>), 145.0 (C-NH), 135.1 (C=N).</p>

## Parte 2.- Prueba de analgesia

### Administración de principios activos

Se emplearon 12 ratas macho de la cepa Wistar que fueron proporcionadas por el Bioterio "Claude Bernard" de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla las cuales, estuvieron previamente en un ciclo luz/oscuridad 12/12 h, agua y alimento ad libitum. Además, todos los procedimientos experimentales, así como los protocolos para el cuidado y uso de animales para experimentación fueron cumplidos de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999). Estas ratas primero fueron pesadas en balanzas granatarias con canastilla para animales y con base a su peso se realizaron los cálculos correspondientes para la administración del compuesto de interés (Anexos).

Una vez hechos los cálculos correspondientes, se pesó por triplicado 30 mg/Kg de la hidrazona y 20 mg/Kg de Clorhidrato de Tramadol, mismos que fueron disueltos en 0.3 mL de DMSO. En cuanto al Diclofenaco se midieron con jeringa de insulina 0.2 mL y 0.3 mL de DMSO.



Figura 18. Balanza granataria con canastilla.



*Figura 19. Pesaje en balanza analítica de la hidrazona para la administración en ratas Wistar.*

### **Prueba de dolor**

Se hicieron 4 grupos de 3 ratas cada uno a las cuales se les marco la cola con un número para poder identificarlas. A un grupo se le administró vía intraperitoneal el compuesto sintetizado, al segundo grupo se le administró el Clorhidrato de Tramadol, al tercer grupo el Diclofenaco y al cuarto grupo el DMSO.



*Figura 20. Administración de la hidrazona en la rata por vía intraperitoneal*

Transcurridos 60 minutos de administración, se realizaron 6 mediciones sensoriales de respuesta al dolor a todas las ratas, para ello, en un vaso de precipitado de 1 L se colocó agua y se calentó a 58 °C, de manera que, la temperatura se mantuvo lo más exacta posible con ayuda de una parrilla y un termómetro. Posteriormente, se colocaron una a

una las ratas en una cámara inmovilizadora en forma de cilindro, de manera que, se limitaba su movimiento, pero se dejaba su cola expuesta. Después, se sumergió la cola en el agua a 58°C y se inició el cronómetro para medir el tiempo en que la rata presentaba una señal de dolor como sacudir la cola. Se dejaron pasar 5 minutos de diferencia entre medición y medición para no afectar la sensibilidad de la rata.

### Medición de tiempo

Al terminar de realizar las mediciones, se obtuvieron los siguientes resultados:

*Tabla 5. Resultados de la respuesta al dolor de las ratas en segundos.*

<b>DMSO</b>						
<b>Rata</b>	Tiempo 1 (s)	Tiempo 2 (s)	Tiempo 3 (s)	Tiempo 4 (s)	Tiempo 5 (s)	Tiempo 6 (s)
<b>1</b>	1.91	1.51	0.90	0.95	0.78	0.75
<b>2</b>	0.70	1.26	0.66	1.01	0.75	0.60
<b>3</b>	0.65	0.51	0.60	0.56	0.70	0.83
<b>Diclofenaco</b>						
<b>Rata</b>	Tiempo 1 (s)	Tiempo 2 (s)	Tiempo 3 (s)	Tiempo 4 (s)	Tiempo 5 (s)	Tiempo 6 (s)
<b>4</b>	0.51	0.96	0.78	0.76	0.73	0.70
<b>5</b>	0.76	2.30	3.40	1.83	1.13	1.75
<b>6</b>	0.83	2.48	3.15	1.95	1.35	3.81
<b>Tramadol</b>						
<b>Rata</b>	Tiempo 1 (s)	Tiempo 2 (s)	Tiempo 3 (s)	Tiempo 4 (s)	Tiempo 5 (s)	Tiempo 6 (s)
<b>7</b>	0.78	2.46	1.56	3.35	2.61	2.80
<b>8</b>	1.68	2.81	1.31	2.13	2.12	4.16
<b>9</b>	1.33	1.08	2.08	3.11	2.83	2.81
<b>Hidrazona</b>						
<b>Rata</b>	Tiempo 1 (s)	Tiempo 2 (s)	Tiempo 3 (s)	Tiempo 4 (s)	Tiempo 5 (s)	Tiempo 6 (s)
<b>10</b>	0.65	1.16	1.06	0.86	1.13	1.25
<b>11</b>	0.58	1.55	1.10	1.26	2.26	1.66
<b>12</b>	0.61	1.18	1.71	1.03	0.96	1.03

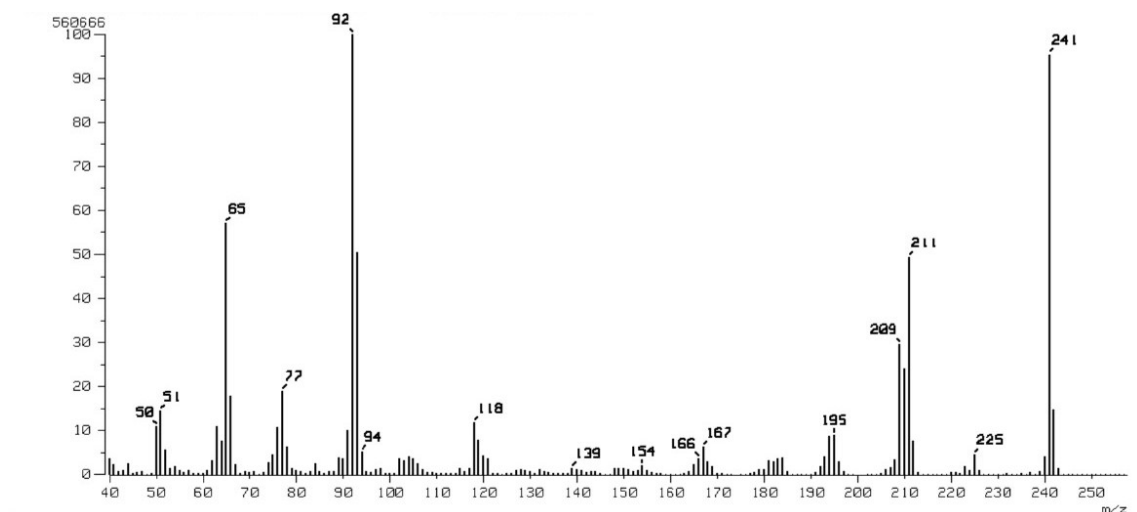
Estos datos se emplearon para realizar el análisis estadístico utilizando el método de ANOVA de una vía, para comprobar las diferencias significativas entre la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona con respecto al diclofenaco, el tramadol y el DMSO. Los cuales se muestran en el apartado de discusión de resultados.

# DISCUSIÓN DE RESULTADOS

## Síntesis y caracterización

### Espectrometría de Masas

El sólido obtenido se analizó mediante la técnica de espectrometría de masas y, de acuerdo con el espectro que se observa a continuación, el peso molecular fue de 241 g/mol, el cual corresponde al peso molecular teórico esperado de la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona.

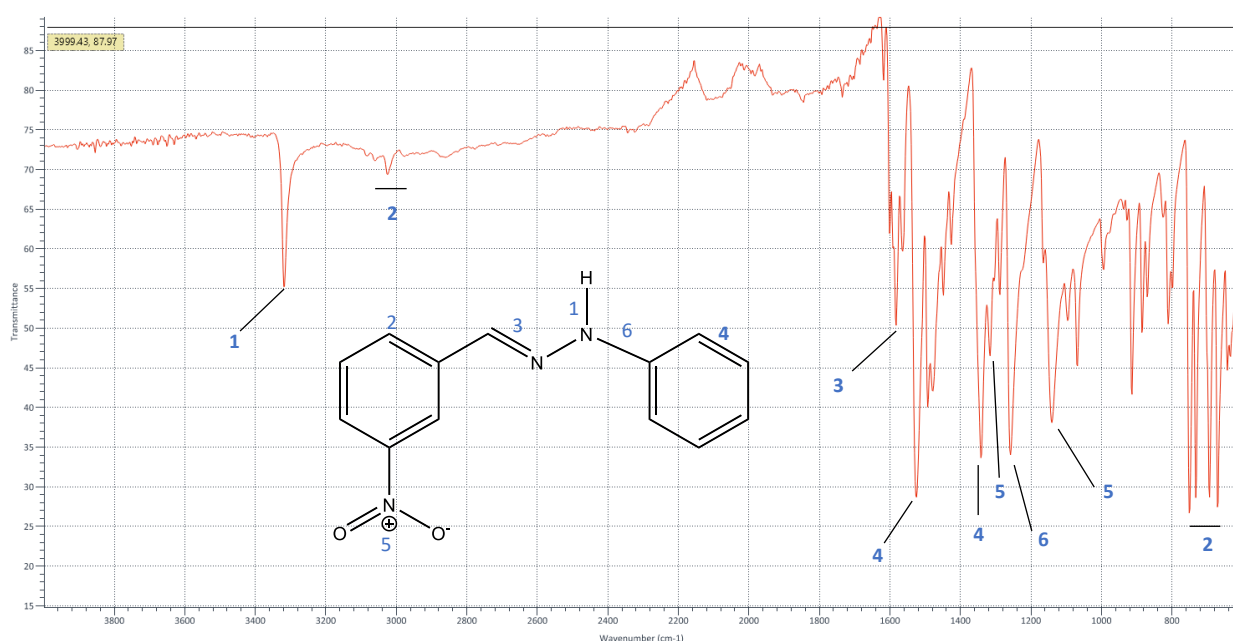


*Espectro 1. Análisis por espectrometría de masas de la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona.*

En el espectro de la muestra se observan diferentes señales que representan iones con una relación m/z específica y la altura indica la abundancia. Por ejemplo, es como si la molécula se fuera fragmentando y esto permite obtener información sobre la molécula, de modo que, en el caso de la señal de 92, esta puede corresponder a la masa de un benceno unido a un nitrógeno. Otra señal que se observa es en 209, la cual puede corresponder a la molécula esperada, pero sin contar los dos átomos de oxígenos y en cuanto al dato de 225, este corresponde a la molécula esperada, pero sin un átomo de oxígeno.

### Espectroscopía FTIR

Como se puede observar en el espectro de infrarrojo, existe una banda característica de la tensión del enlace N-H alrededor de  $3317\text{ cm}^{-1}$  y una pequeña banda ancha con varios picos que se encuentra entre  $2909\text{-}3293\text{ cm}^{-1}$ , al igual que el fragmento  $855\text{-}620\text{ cm}^{-1}$ , los cuales corresponden a los enlaces C-H de los anillos aromáticos.



*Espectro 2. Infrarrojo de 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona*

*Tabla 6. Señales de Infrarrojo características del 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona*

Número	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )	Enlace
1	3317	N-H
2	2909-3293 855-620	C-H aromáticos
3	1597	C=N
4	1505 1367	C=C aromáticos
5	1317 1080	NO <sub>2</sub>
6	1313	C-N

### Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C

Como parte de la caracterización de compuestos orgánicos se utiliza la técnica de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) que consiste en mantener un campo magnético constante y emitir pulsos de radiofrecuencia para excitar los núcleos atómicos (para cambiar su estado de spin) que luego emiten radiación al volver a su estado inicial. Los resultados fueron los siguientes:

Tabla 7. Principales señales de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  de la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona

Position	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$ , type	COSY
1''	7.87, s, 1H	135.1	
1	-	138.8	
2	8.04, d, (7.7 Hz), 1H	132.3	H-3
3	7.60, t, (8.0, 8.0 Hz), 1H	130.7, CH	H-2, H-4
4	8.10, dd, (8.2, 2.3 Hz), 1H	123.0, CH	H-3, H-6
5	-	149.7	
6	8.45, s, 1H	120.8	H-4
1	-	145.7	
2, 6'	7.17, d, (8.0 Hz), 2H	113.4, CH	H-3, H-5
3, 5'	7.30, t, (8.0, 8.0 Hz), 2H	130.2, CH	H-2, H-6, H-4
4'	6.88, t, (7.3, 7.3 Hz), 1H	120.9, CH	H-3, H-5
3''	9.14, s, 1H	-	

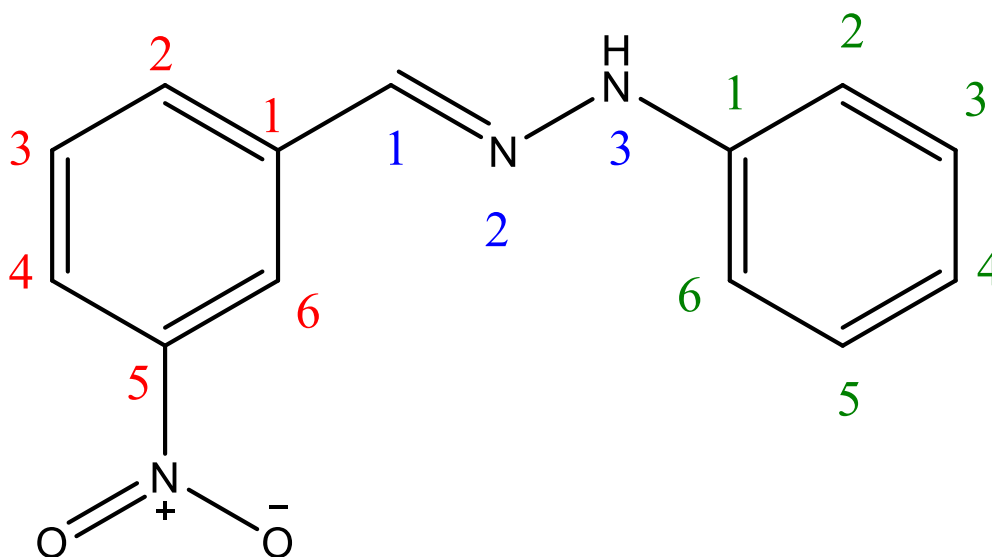
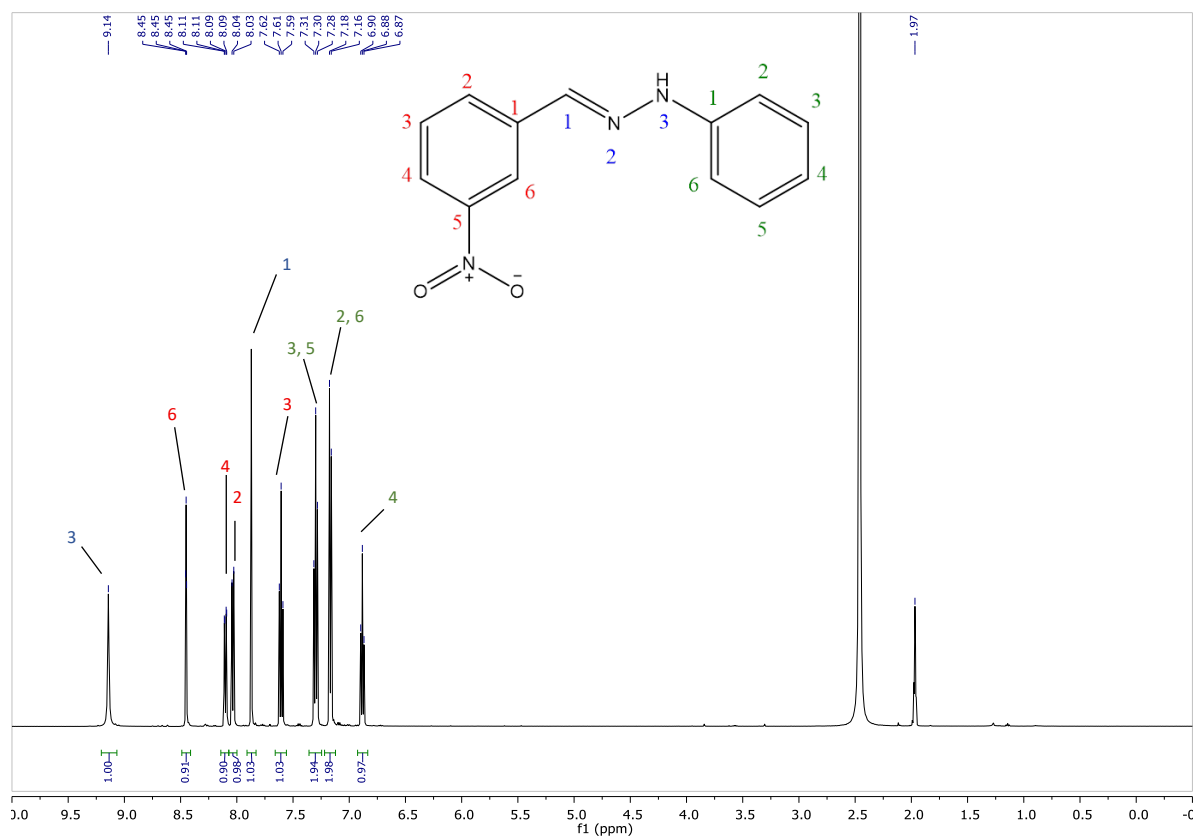


Figura 20. Asignación de carbono de la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona en su estructura.

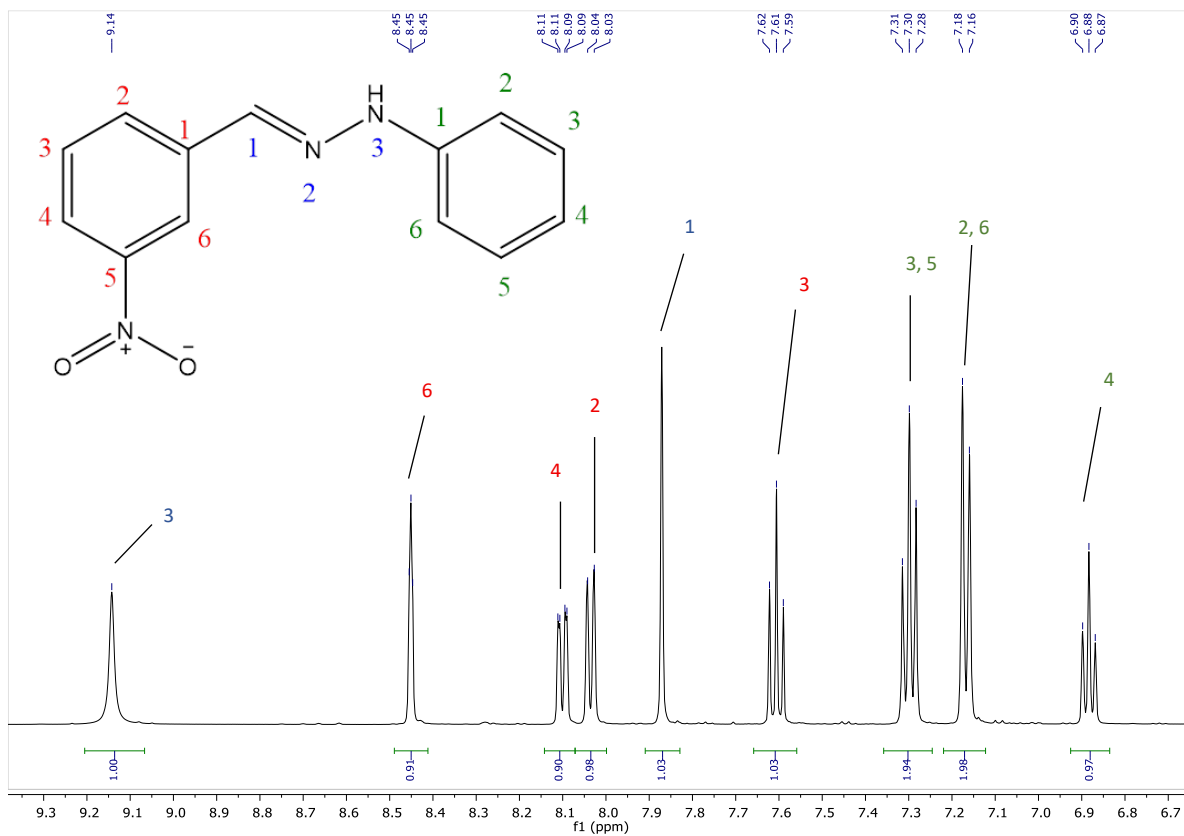
#### *Espectro RMN $^1\text{H}$ , 500 MH, $\text{CD}_3\text{CN}$*

En este primer espectro obtenido de RMN del  $^1\text{H}$ , se visualiza que para el anillo aromático ligado al grupo amino, una señal en 9.14 ppm, "s", con una señal simple que integra para 2H correspondiente al H 3'' del grupo amino. En 6.88 ppm, "t" se observa una señal triple con una  $J= 7.3, 7.3$  Hz que integran para el 1H del anillo aromático correspondiente del H 4'. En 7.30 ppm, "t" hay una señal triple con una  $J= 8.0, 8.0$  Hz que integra para una 2H que corresponde a los 2H

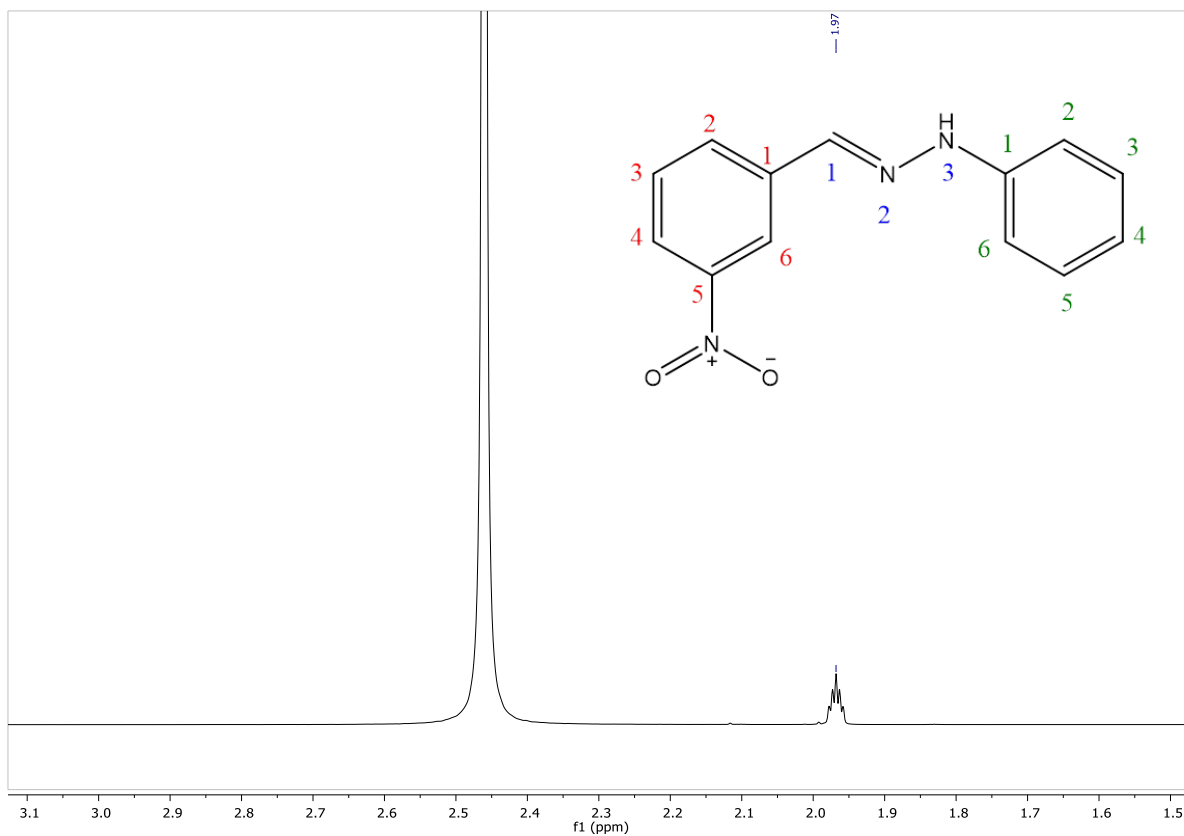
del anillo aromático 3, 5'. Para el anillo aromático unido al grupo nitro, en 7.17 ppm, "d", se ve una señal doble con una  $J=8.0$  Hz que integran para 2H pertenecen a los hidrógenos aromático 2,6'. Para 8.45 ppm, "s", se encuentra una señal simple que integra para 1H que corresponde al hidrógeno aromático 6. Del mismo modo en 8.10 ppm, "dd", se encuentra una señal doble de dobles con una constante de acoplamiento de  $J= 8.2, 2.3$  Hz, que integra para 1H el cual corresponde al anillo aromático H 4. Por otra parte, en 7.60, "t", se observa una señal triple con una constante de acoplamiento de  $J= 8.0, 8.0$  Hz que integran 1H que pertenecen al hidrógeno aromático 3. Igualmente, en 8.04, "d", se observa una señal de doble con una constante de acoplamiento de  $J= 7.7$  Hz que integran 1H que pertenecen al hidrógeno aromático 3. Por último, en 7.87 ppm, "s", se encuentra una señal ancha que integra para 1H que corresponde al H 1".



Espectro 3. RMN  $^1\text{H}$ , 500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$

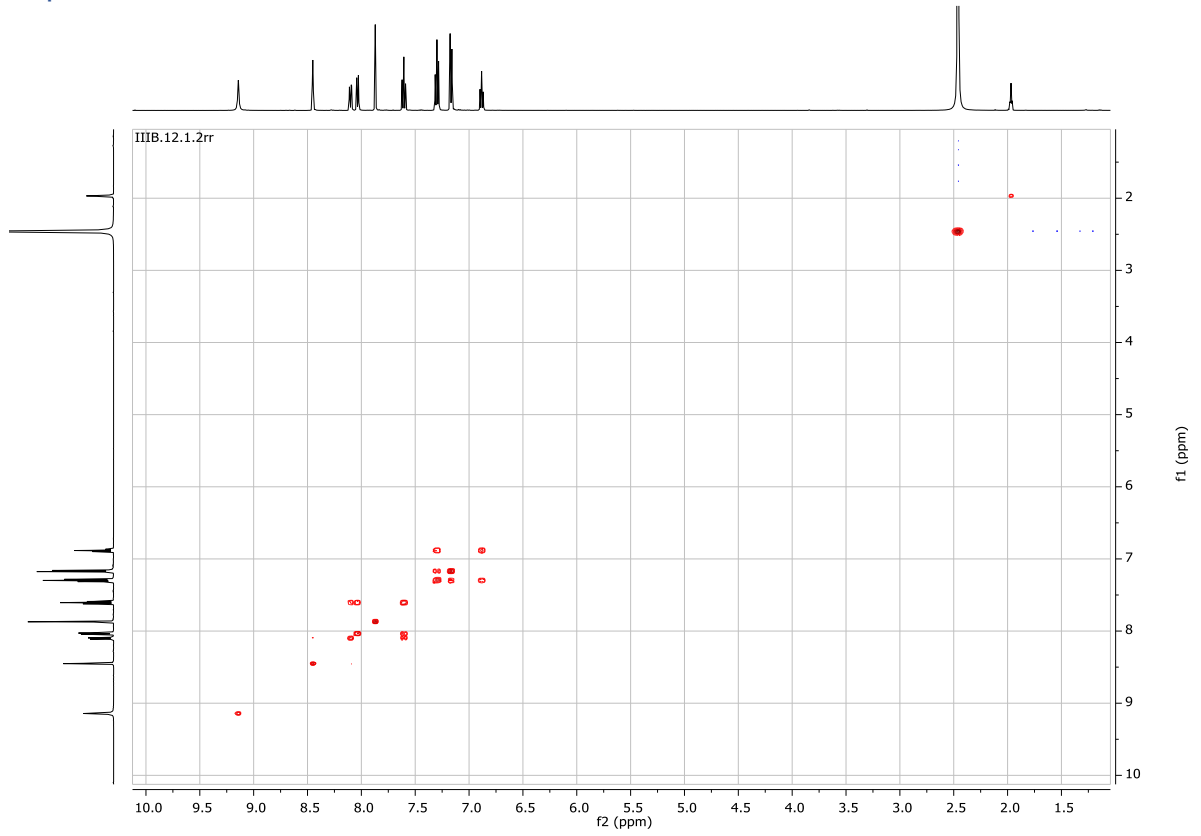


*Espectro 4. RMN <sup>1</sup>H, 500 MHz, CD<sub>3</sub>CN (ampliación a la izquierda)*

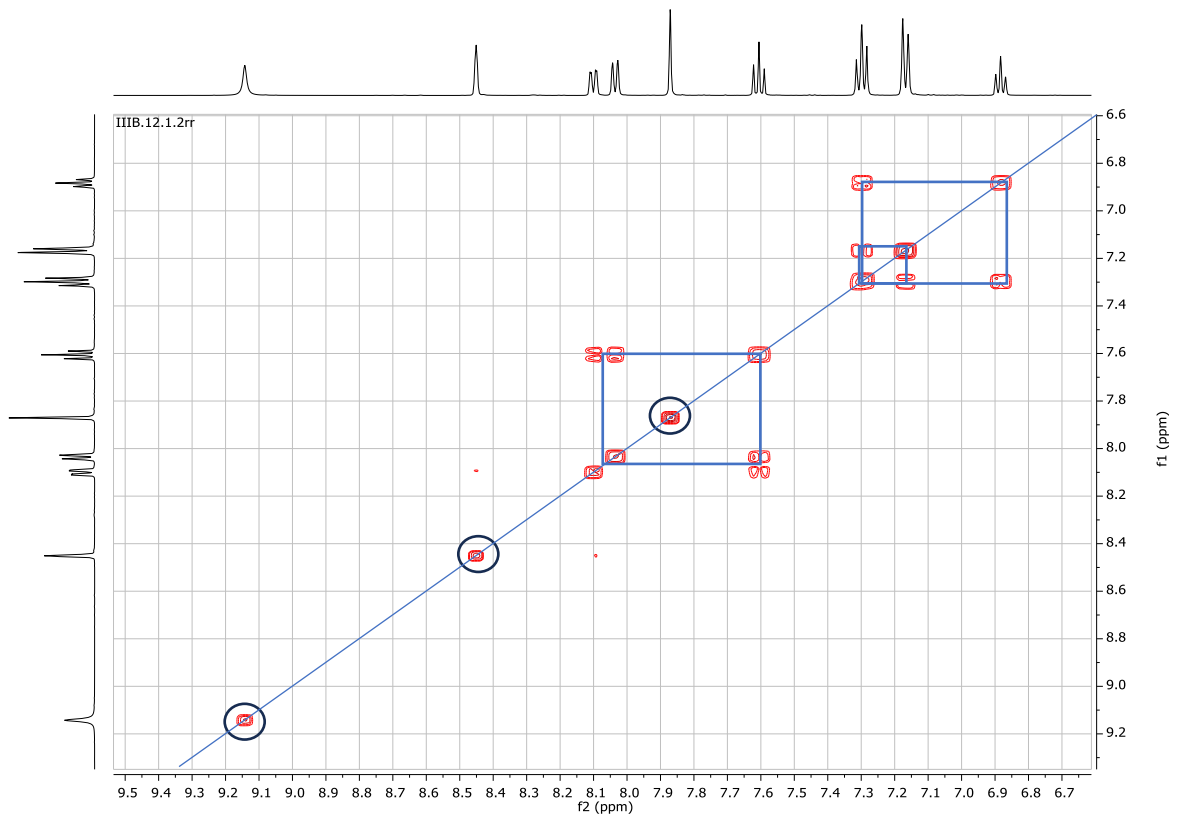


*Espectro 5. RMN <sup>1</sup>H, 500 MHz, CD<sub>3</sub>CN (ampliación a la derecha)*

# Espectro COSY



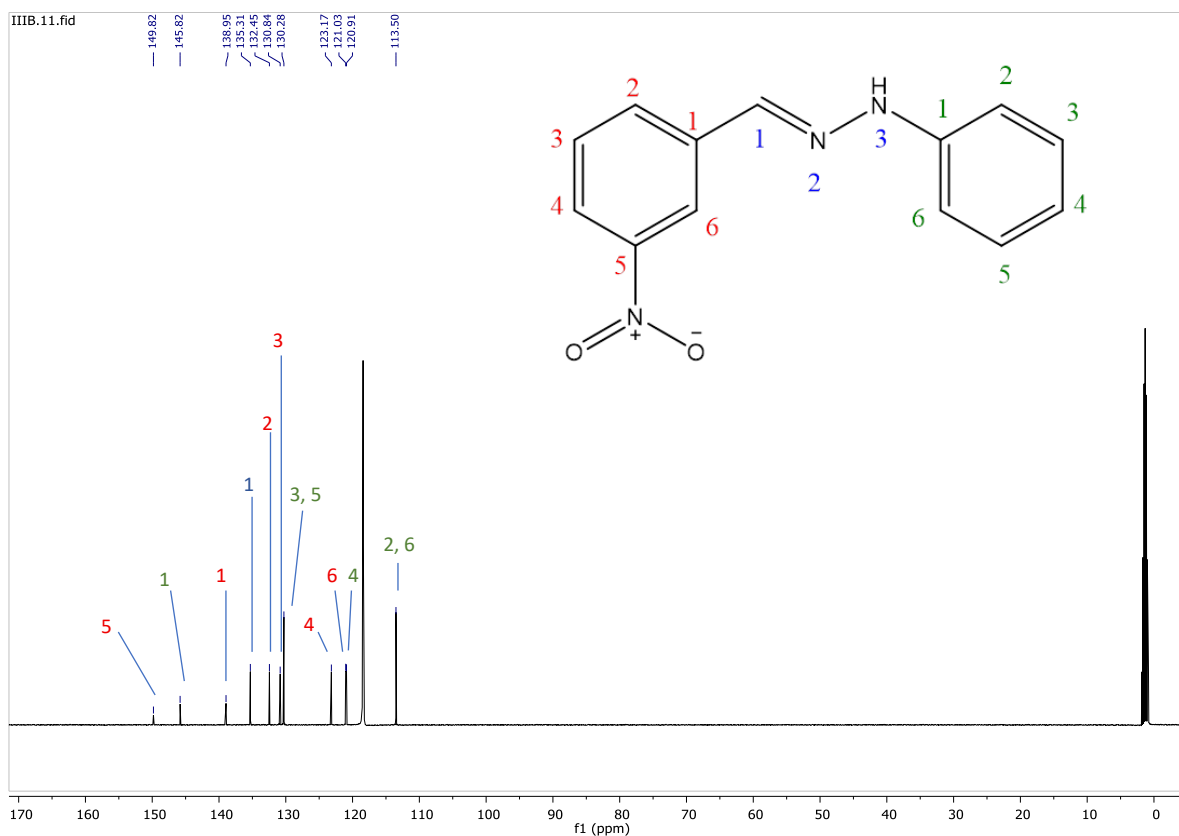
Espectro 6. COSY



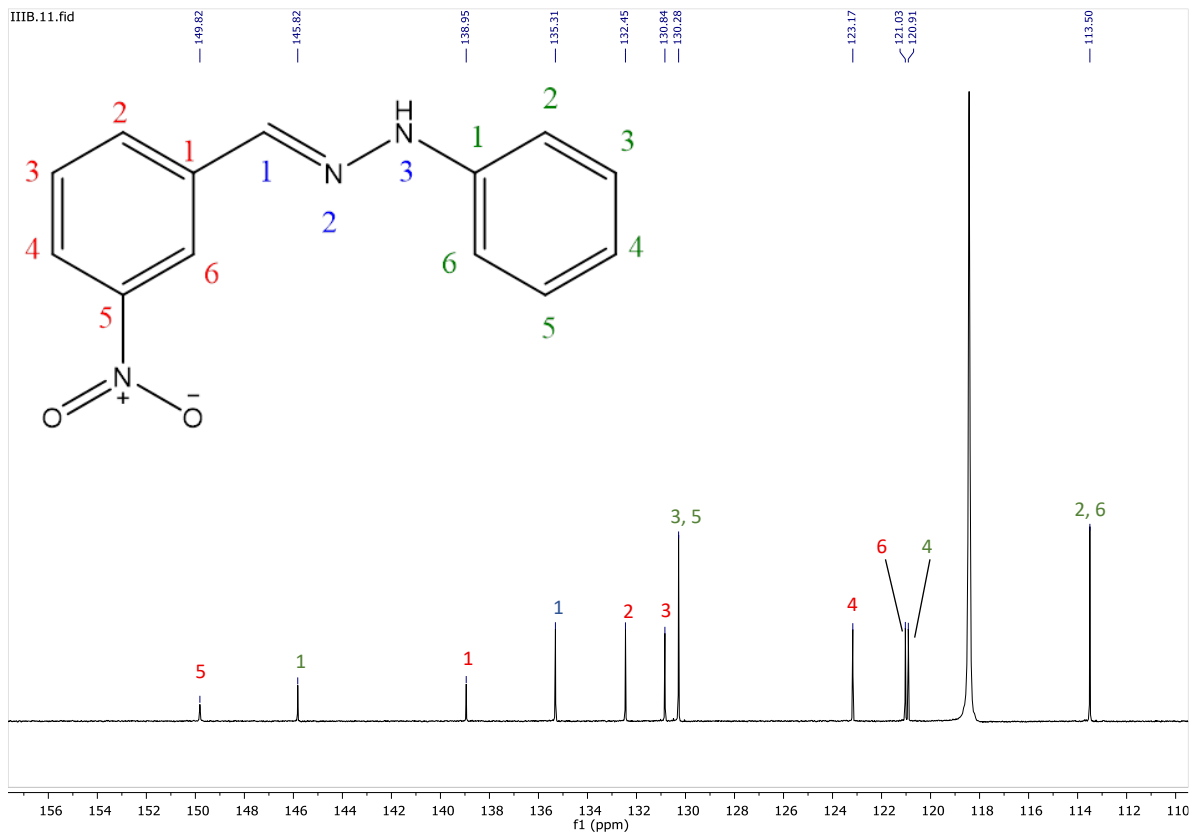
Espectro 7. COSY (ampliación)

### Espectro RMN $^{13}\text{C}$ , 125 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}$

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se observa una señal a 113.4 ppm de los carbonos aromáticos que corresponde a los carbonos 2,6'. En 123.0 ppm se visualiza una señal para el carbono aromático que pertenece al carbono 4. En 132.3 ppm se observar el carbono aromático 2. De igual modo, en 130.7 ppm se observar el carbono aromático 3. Posteriormente, en 123.0 ppm se encuentra una señal de los carbonos aromáticos 4. Por último, en 120.8 ppm se encuentra una señal de los carbonos aromáticos 6. Luego en 138.8 ppm la señal pertenece a al carbono cuaternario 1 ( $\text{C}_q\text{-C}=\text{N}$ ). En 149.7 ppm se observa una señal del carbono aromático 5 ( $\text{C-NO}_2$ ). Se muestra una señal en 145.0 ppm la cual pertenece al carbono 1 ( $\text{C-NH}$ ). Finalmente, en 135.1 ppm se aprecia la señal del carbono 1'' ( $\text{C}=\text{N}$ ).

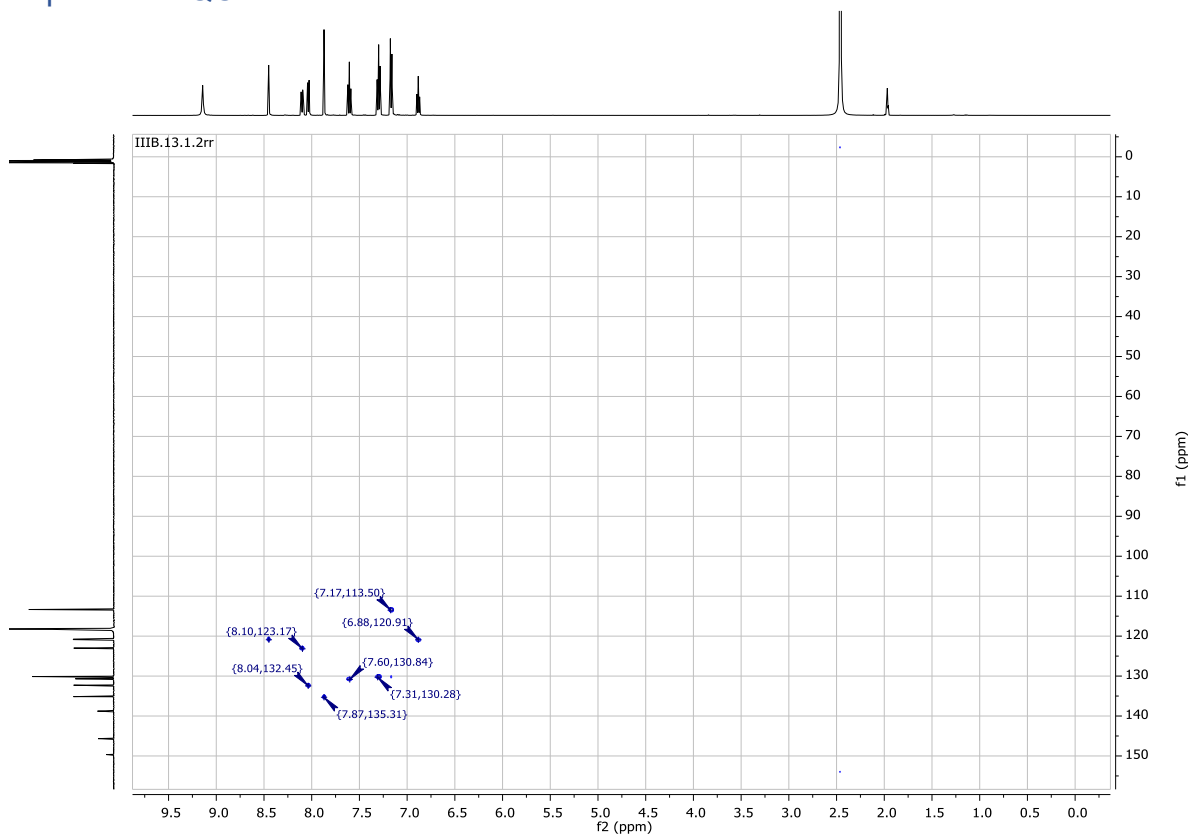


Espectro 8. RMN  $^{13}\text{C}$ , 125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$

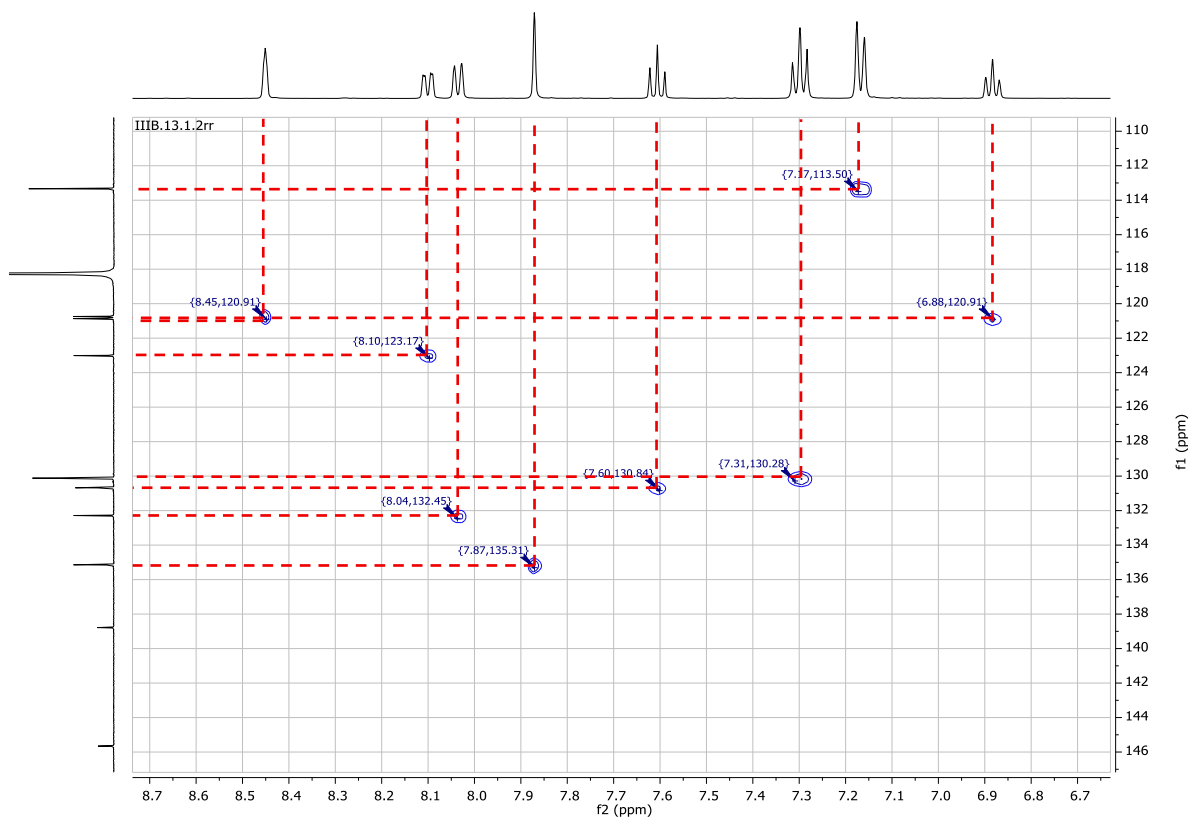


Espectro 9. RMN  $^{13}\text{C}$ , 125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$  (ampliación)

# Espectro HSQC



## Espectro 10. HSQC



## Espectro 11. HSQC (ampliación)

## Prueba de Analgesia

Con los resultados obtenidos en la prueba de analgesia, se realizó una gráfica no paramétrica “U de Mann-Whitney”, donde se demostró lo siguiente:

DMSO vs Diclofenaco: sin diferencia

DMSO vs Tramadol: diferencia significativa  $p < 0.01$

DMSO vs Hidrazona: sin diferencia

Diclofenaco vs tramadol: sin diferencia

Tramadol vs hidrazona: diferencia significativa  $p < 0.05$

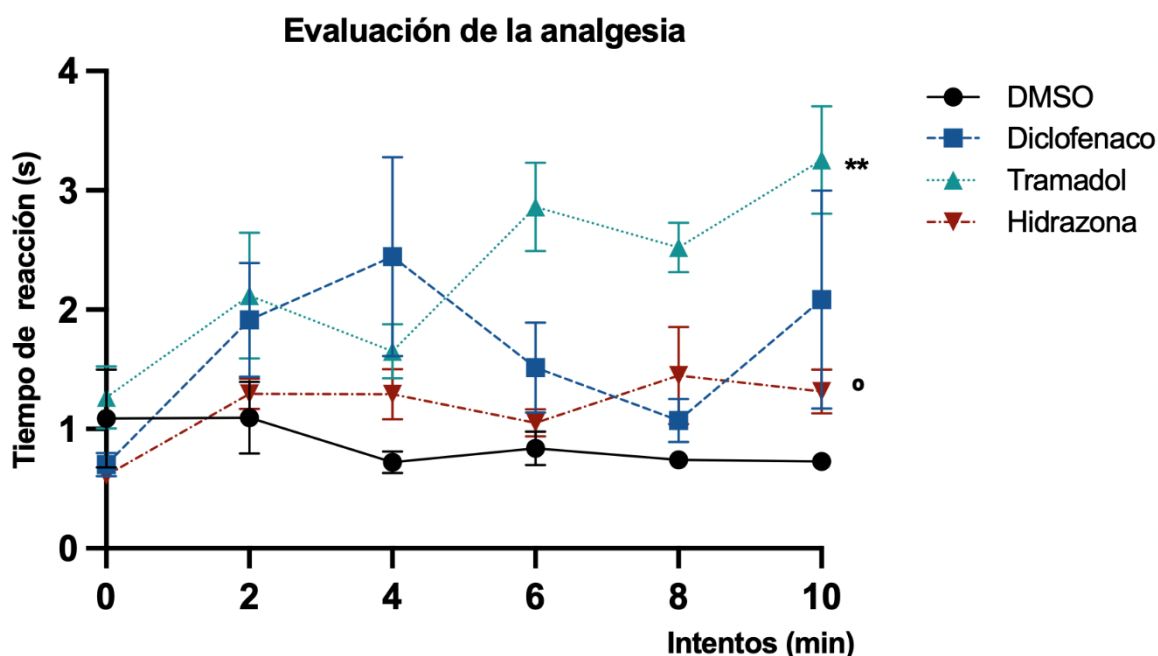


Figura 21. Gráfica de comparación de medias de tiempo entre la Pre y Post administración de la hidrazona, diclofenaco, tramadol y DMSO.

De acuerdo con el gráfico y los resultados, se puede inferir que no hay diferencia significativa entre el efecto analgésico entre la hidrazona y el DMSO, observándose el mismo efecto con el diclofenaco. Esto puede dar pauta a que, si bien, la hidrazona si puede poseer un efecto analgésico inferior al diclofenaco, pero mayor al DMSO.

A continuación, se propone un modelo que hace alusión al probable mecanismo de acción de la hidrazona, en el caso de que este compuesto tuviera un efecto analgésico, no sin antes enfatizar en que la posición del grupo nitro en las posiciones “orto”, “meta” o “para” puede interferir en dicho efecto.

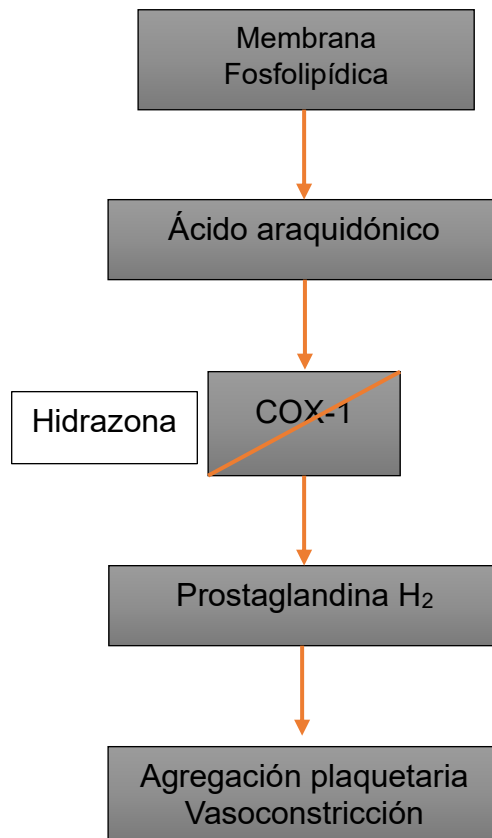


Figura 22. Propuesta del mecanismo de acción de la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS A FUTURO

- Se logró sintetizar una hidrazona a partir de: fenilhidrazina y 3-nitrobenzaldehído de forma satisfactoria obteniendo un rendimiento del 95% identificando al ácido acético como mejor catalizador y el THF como el mejor disolvente de reacción.
- Se caracterizó el compuesto sintetizado mediante análisis de espectroscopía IR, RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en una y dos dimensiones, así como mediante la prueba de espectrometría de masas, de manera que, se pudo corroborar la obtención de la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona.
- Mediante la prueba de analgesia por retirada de cola y con el correspondiente análisis estadístico se observaron indicios de efecto analgésico de la hidrazona con una dosis de 30 mg/Kg, así mismo, con esta dosis del compuesto no ocurrió ningún deceso en los animales administrados.
- De este modo, con los resultados obtenidos hasta el momento, se puede proponer un probable mecanismo de acción de la hidrazona con respecto a la enzima COX-2. Enfatizando en que, este trabajo puede realizarse nuevamente, pero con una muestra mayor, para obtener resultados más robustos y confiables. De igual forma, se puede evaluar el compuesto que se obtuvo en otros modelos de analgesia.
- Finalmente, la 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona puede emplearse en otras pruebas biológicas para evaluar su actividad antimicrobiana, antifúngica, antiparasitaria, entre otras.

## AGRADECIMIENTOS

Primero que nada, quiero agradecer a Dios, por darme cada segundo de vida para poder realizar esta tesis, la paciencia y la inteligencia para terminarla. Por bendecirme al poner en mi camino a las siguientes personas e instituciones que más adelante se mencionaran en este apartado.

A mi madre, Rocío Yañez Recendiz. Por darme su infinito amor y su apoyo incondicional en todas las decisiones que tomo. Por no dejarme nunca, aun estando a kilómetros de distancia. A pesar de que sufrimos mucho en diferentes situaciones, nos hemos tenido uno al otro como apoyo y compañía. Por enseñarme a amar tanto, a personas, a proyectos, a todo lo que yo considero digno de mi amor. Te amo madre, no puedo agradecerte todo en un simple párrafo. Vida me hace falta poder hacerlo.

A mi abuela, María Araceli Reséndiz Malagón. Abuela, por ti estoy haciendo esta tesis, Por ti es que existe. Te fuiste antes de que pudiera comenzar a escribirla, pero fue tu trascendencia lo que me hizo hacerlo. Quiero agradecerte por el apoyo que me diste desde siempre, en especial cuando vine a Puebla para estudiar. Siempre te preocupaste por todos. Y cada vez que volvía a casa, tu felicidad al verme regresar me daba mil años de vida, y verte entristecer cuando me iba, me hacía no querer irme. Gracias por siempre creer en mí, y amarme tanto y tener fe en mí. Te amo mucho Chelina. Ojalá estuvieras aquí, tiempo me hizo falta. Perdón por demorar tanto.

A mi hermano, Samuel Oswaldo Herrera Yañez. Sam, quiero agradecerte principalmente, porque me has permitido volver a ser tu hermano. Porque ahora volvemos a ser lo que de niños fuimos. Compañeros de vida. Te quiero agradecer también por enseñarme a compartir, a ser paciente. Y también por haberme cuidado como un hermano mayor, cuando ese debió ser mi trabajo, y aun así, me cuidaste sin reproche. Gracias por eso, y por aprender a amarme, así de tonto e irreverente que puedo llegar a ser. Y también gracias por operar mi laptop en infinidad de ocasiones. De no haber sido por ti, esta tesis jamás se hubiera concretado. Dios salve a los ingenieros en Sistemas Computacionales del Tec de Zacatepec.

A mi tía Gabriela, por tu candidez, tu sonrisa que desborda amor y gentileza, y por tu sonrisa que contagia alegría en mi corazón. Quiero agradecerte por estar aquí, y del mismo modo por darme tanto amor y aún más, paciencia. Estoy infinitamente agradecido contigo por darme a mis primas, mis compañeras del mal. Gracias por enseñarme que en este mundo todavía existen personas llenas de bondad y cariño, y

sobre todo, por tu conocimiento en tantas áreas que me han sacado de la ignorancia en varias ocasiones. Te amo mucho.

A mi tía Nashiely Yañez Resendiz. De mismo modo que mi madre y mi abuela, por su apoyo brindado cuando vine a Puebla. Ya no eres la única Químico Farmacobiólogo en la familia, perdón por eso. Ahora somos dos raritos en la familia. Gracias por acompañarme en este camino, por poner tu grano de arena para que no pasara hambrunas como foráneo y por amarme tanto. A tu manera particular. Y gracias también por los libros que me salvaron en muchas ocasiones de reprobar materias, amén.

A mis primos, Edgar, Nancy, Alfredo, Marisol, Karla, Alondra, Hisam y Naim. Podría escribir un párrafo para cada uno de ustedes, pero para eso tengo muchas novelas de ciencia ficción que publicar para hacerlo. Es una promesa. Quiero agradecerles por compartir mi infancia y brindarme su amor y compañía. Que mejor regalo me pudieron dar mis tías, que más hermanos, tanto mayores como menores. A todos ustedes los amo con todo mi corazón, y a todos ustedes los estoy fregando a cada rato. Así es esto.

A mis tíos, Miguel Ángel Corrales Alonso, Bernardino Quintana Aguirre y Arturo Callejas Valencia. Por ser la figura paterna, a su modo de cada uno, que necesitaba tener en su momento. Porque nunca dejaron de creer en mí y por aclarar mis dudas sobre el ser un hombre y ser un macho. Pero, sobre todo, por darme junto con mis tías, a mis primos. También por enseñarme a saber la clase de hombre y padre que quiero ser, eso claro si es que llego a serlo. Los amo mucho, tíos.

A mis tías, Génesis (Yenz), Marina (Miny) y América (Piky). Dios... La verdad estoy sacando lagrimas justo ahora al escribir esto. Yenz, te quiero agradecer por haber sido mi confidente en todas mis patoaventuras durante mi primer año como estudiante universitario. Por alentarme a conocer a mi progenitor y no juzgarme nunca por mis acciones y mis decisiones, bueno, solo por esa vez. Me alegra haber podido solucionarlo. Gracias por haberme inducido en el vicio de la lectura, ayudándome a expandir mi imaginación y no ponerme limites en eso. Hay tantas cosas por la que te quiero agradecer, que creo llenaría más esta tesis de tan solo agradecerte, que con lo que hice de marco teórico. Simplemente, gracias por ser mi madrina. Y gracias por dejarme estar contigo hasta el final. Te amo con toda mi alma. Un abrazo y un beso hasta las Tierras Imperecederas. Miny. Tía, sé que no fuimos muy cercanos, pero no me cabe duda de que me amabas mucho, y yo a ti. Jamás voy a olvidar que siempre me consideras un niño demasiado inteligente, algo desesperante, pero que aprendiste amar. Quiero agradecerte por brindarme tu amor, y por enseñarme que, aun padeciendo

algún trastorno, soy digno de ser amado. No puedo decir que estoy feliz porque has tomado tu barco ya, pero si me siento feliz porque has alcanzado tu felicidad y tu paz. Te amo tía Miny, también te mando un beso y un abrazo hasta las Tierras Imperecederas. Tía Piky, ay tía. En este momento que escribo esto, han pasado ya dos años desde que el mismo ciclo que pasamos con Yenz, se repitió contigo. Aun no me puedo acostumbrar a tu partida. A la de ninguna de ustedes cuatro. Quiero agradecerte por todas las carcajadas que nos dábamos, por enseñarme a conducir a Hulk y casi morir en el intento. Gracias por desmañarte conmigo cuando me acompañabas a la secundaria y a la prepa. Por siempre escucharme, y especialmente, por darme a mis primos, y por ende a mis sobrinos, los Wichines (Javi, Wicho, Melody, Angel, Alison y Mattias). Esos maravillosos niños, que te echan de menos, como todos nosotros. A ti también te mando un beso y un abrazo hasta las Tierras Inmortales, aunque no las quieras porque a fuerzas tengo que ir yo a dártelos.

Ahora, vamos con las formalidades.

A la Mtra. Teresa Pacheco Álvarez, por haberme acogido como su tesista, después de haberla molestado por mucho tiempo con dejarme trabajar con ella en la síntesis. Por haberme hecho enamorarme de la industria farmacéutica e inspirarme para considerar hacer un posgrado más adelante. Por ser una docente que hace querer ser mejor estudiante y aspirar a ser más como ella. Muchas gracias por todas sus asesorías en redactar esta tesis, a colocar encabezados e interpretar mis resultados, porque siendo sinceros, si estoy algo perdido en esa área. Y principalmente, le quiero agradecer el apoyo y accesibilidad para terminarla en tiempo necesario ya que me convertí en adulto independiente que trabaja y se mantiene a sí mismo. Y como usted entenderá, puedo salir un poco caro de vez en cuando. Infinitas gracias por toda la paciencia del mundo que me tuvo para poder terminar este trabajo, siento mucho haber sido un caso perdido al final, pero gracias a su enorme apoyo logramos concluir este trabajo.

A la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Muchos dirán que no hay mucho que agradecer ya que no contamos con los suficientes reactivos, material y equipos para trabajar en las prácticas de laboratorio. Pero por eso, aprendimos a crecer en situaciones precarias y logramos pensar y solucionar los problemas. Por añadidura, se agradece el brindarnos a docentes como lo fueron los doctores: Victorino Alatríste, Aracely Ugarte, Adriana González, Sandra Cuellar, Hugo Hernández Fragosó, José Luis Garate, Genaro Carmona, Paola Hernández, Maricruz Meneses, María Gutiérrez Hernández y Laura Martínez. Docentes que dejan huella en sus estudiantes, que se esmeran por dar lo mejor de ellos para que nosotros tengamos

la mejor de las preparaciones y formación como profesionistas. A todos ustedes, quiero agradecerles principalmente una cosa. Que no me reprobaron en sus materias. Dios los bendiga.

Al Instituto de Ciencias de la Universidad Autónoma de Puebla, en especial al departamento de Química Orgánica. Por permitirme usar sus instalaciones para poder realizar la síntesis del compuesto a estudiar en este trabajo de tesis. Del mismo modo, quiero agradecer a la Doctora Ailed Arenas, por instruirme en la misma, mientras batallamos por obtener el mejor método con el mayor rendimiento del producto. También al Doctor Jorge Rigoberto Juárez Posadas por su disposición en resolver mis dudas en orgánica. A la doctora Jacqueline Jiménez, por sus asesorías en las asignaciones e interpretación de los espectros de IR y RMN. Y a la Doctora Ros, por ayudarme durante las veces que me quedaba solo en el laboratorio y me veía muy ajetreado en mi labor.

Al departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. En especial a la Doctora Guadalupe Muñoz Arenas, por permitir realizar las pruebas de analgesia en los laboratorios y por la aprobación bioética del protocolo para la misma. Por su asesoramiento para todo lo relacionado con esta parte del trabajo, en especial con el análisis estadístico. Muchas gracias por todo.

A Clemence, por enseñarme a monitorear mi reacción por cromatografía en placa. Y del mismo modo, por brindarme su amistad y dejarme practicar mi francés con ella mientras ella lo hacía conmigo con su español. Saludos hasta Francia.

Ahora vamos con la segunda familia, la que forme en cinco años.

A mis amigos. Iré por clanes.

A Brenda Gonzalino y Bernardo Bello. Los tres trabajamos en nuestras tesis juntos, además de vivir los últimos semestres unidos. Disfrutando de cada momento. Les quiero agradecer por permitirme compartir con ustedes demasiadas cosas, y por aguantarme todo este tiempo, en especial a Bernardo. Porque además de compañero de generación y de tesis, es mi roomie. Lo siento mucho por ti.

A Deyani Sebastián, OIBe Cirigo, Dora Cruz, Mariana Rosas, Myrna Castillo, Luz Alvarado, Emanuel Medel, Frida Vázquez, Karla Alderete, Alma Torres, Karen Méndez, Saul Enríquez, Verónica Cote y Cristina Silva. Porque durante cinco años, me brindaron la mejor de las amistades, comprensión, comida, amor y apoyo. Tantas risas, tantas lloriqueadas, tantas fiestas, tantos recuerdos que siempre voy a llevar conmigo. Los

quiero mucho a todos, espero que todos nosotros brillemos y podamos presumirnos en el futuro diciendo: Así como ven al o la lic., fue mi compañera (o) de generación y mi amiga (o).

A Francisco R. Olvera, por brindarme su amistad hermosa e incondicional, por brindarme de su apoyo en varias ocasiones, en especial cuando tuve que aplicar la prueba de analgesia en ratas. Muchas gracias Paquito.

A mis hermanos en Morelos, Angel Said Roman Camacho y Rodolfo Benjamín Martínez Suastegui. No tengo que escribir una letanía, saben que estoy muy agradecido con la vida por haber cruzado camino con ustedes. Gracias por todo el amor que me han brindado, su lealtad y su amistad incondicional, llena de muchos excesos, pero al final de cuentas amistad. Creo que, sin ustedes, también no habría podido haber terminado esta tesis, siempre han creído en mí y con eso me ha bastado para seguir. Los quiero mucho, mis perritas.

A mis amigas Karla Silvar (Parabatai) y Carmen Soto (Bech). Porqué siempre me han brindado su incondicional amistad desde que me conocen. Gracias por qué, a pesar de estar lejos, nunca me dejaron solo y me apoyaron de varias formas, que vida me faltara para retribuirles.

A ti. Aún no has llegado, pero sé que lo harás. Quiero agradecerte porque te vas a sentir muy orgulloso de mí. Porqué aun cuando no estás aquí, ahora, me estás dando todo lo que necesito para seguir. Por ser tan pequeño y al mismo tiempo tan grande, por el amor y gentileza que desbordas. Por tener un enorme corazón. Te amo mucho.

Y, por último, a ti estimado lector. Por haber leído este trabajo. Quizá pueda carecer de muchas cosas, pero es un trabajo que se hizo con mucho esfuerzo, estrés y cariño. Espero que lo hayas disfrutado y entendido. Gracias.

## REFERENCIAS

- Abboud, C., Duveau, A., Bouali-Benazzouz, R., Massé, K., Mattar, J., Brochoire, L., Fossat, P., Boué-Grabot, E., Hleihel, W., & Landry, M. (2021). *Animal models of pain: Diversity and benefits*. Journal of Neuroscience Methods, 348 (108997), 108997. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108997>
- Ahmadi-Noorbakhsh S, Sarrafzadeh-Rezaei F, Maham M, Dalir-Naghadeh B (2011). *Simple evaluation of the wound healing effect of topical ointments made from Senecio vernalis (Asterales: Asteraceae) plant extract in rats*. Bull Vet Inst Pulawy;55:117–20.
- Al Nasr IS, Koko WS, Khan TA, Schobert R, Biersack B. (2023). *Perros viejos con trucos nuevos: potencial antiparasitario de iminas y acilhidrazonas de 5-nitrofurano y 5-nitrotiofeno estructuralmente diversas*. Scientia Pharmaceutica. 91(3):44. <https://doi.org/10.3390/scipharm91030044>
- Altun MA, Ozaydin A, Arkan H, Demiryas S, Akbas F, Bahtiyar N (2019). *Anesthesia may alter mRNA expression of certain wound healing-associated genes in dermal wound environment of the rats*. Mol Biol 46:2819–27.
- Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP). Subcommittee on Taxonomy. *Pain terms: A list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy*. Pain 1979;6(3):249-52.
- Banerjee S, Mondal S, Chakraborty W, Sen S, Gachhui R, Butcher RJ, et al. (2009). *Síntesis, estructuras cristalinas de rayos X, unión de ADN, escisión oxidativa y estudios antimicrobianos de dos complejos de hidrazona de Cu (II)*. Poliedro; 28: 2785–93.
- Barreiro, E. J., Fraga, C. A. M., Miranda, A. L. P., Rodrigues, C. R. (2002). *A química medicinal de n-acilidrazonas: Novos compostos-protótipos de fármacos analgésicos, antiinflamatórios e anti-trombóticos*. Faculdade de Farmácia2, Universidade Federal do Rio de Janeiro. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000100022>
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. (2009). *Cellular and molecular mechanisms of pain*. Cell. 139:267–284.
- Brunton, L. L., Knollmann, B. C., (2013). *Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 14ª edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana.
- Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, Trang T. (2017). *Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation*. J Neurosci Res 95:1242–1256.

- Caramelo, Anu, Bala, Suman, Sharma, Nueva, Kamboj, Sunil, Saini, Vipin, *Potencial terapéutico de las hidrazonas como agentes antiinflamatorios*, International Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 761030, 11 páginas, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/761030>
- Chantal Bertez, Martine Miquel, Claude Coquelet, Daniel Sincholle and Claude Bonne. (1984) *Dual inhibitors of Cyclooxygenase and lipoxygenase by 2-Acetylthiophene 2-thiazolyldiazone (CBS-1108) effect on leukocyte migration in vivo*. Biochem. Pharmacol. 33: 1757-1762.
- Cruz Argüello, B. E., Gálvez Cardoza, B. E., Díaz Crespín, G., Morán Rodríguez, A. E. (2022) *"Síntesis y evaluación de la actividad antifúngica de hidrazonas aromáticas"* Revista Ingeniería, Investigación y Desarrollo, vol. 22 (2), pp. 6-15.
- CymitQuimica. (2019, February 15). CAS 99-61-6: 3-Nitrobenzaldehído. CymitQuimica. [https://cymitquimica.com/es/cas/99-61-6/?srsltid=AfmBOopJZlutX-\\_xmAtE6Q\\_T5vaamjkHtyeI8ZnGfD4kZwx4aH579Zgh](https://cymitquimica.com/es/cas/99-61-6/?srsltid=AfmBOopJZlutX-_xmAtE6Q_T5vaamjkHtyeI8ZnGfD4kZwx4aH579Zgh)
- da Silva, Y., Villarinho Augusto, C., de Castro Barbosa, M., de Albuquerque Melo, G., de Queiroz, A., de Lima Matos T., Bispo Júnior, W., Barreiro, E., Lima, L., Alexandre-Moreira, (2010). *Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazine N-acylhydrazone derivatives designed as novel analgesic and anti-inflammatory drug candidates*, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Volume 18, Issue 14, Pages 5007-5015, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.002>.
- DeCherney AH, Nathan L, Laufer N, Roman AS (2014). *Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos*, 11e. McGraw-Hill Education Cap. 24.
- Dinakar P (2022). *Pain management*. In: Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, Newman NJ, eds. Bradley and Daroff's Neurology in Clinical Practice. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; chap 52.
- García-Andreu, Jorge. (2017). *Manejo básico del dolor agudo y crónico*. Anestesia en México, 29(Supl. 1), 77-85. Obtenido de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-87712017000400077&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712017000400077&lng=es&tlng=es)
- Gupta, A. A., & Sengupta, A. K. (1982). *Synthesis of some new Schiff bases derived from camphor and their biological activities*. Current Science, 51(18), 887–889. <http://www.jstor.org/stable/24085974>
- Hobermann JG, Clark MR (2018). *Substance use disorders and detoxification*. In: Benzon HT, Raja SN, Liu SS, Fishman SM, Cohen SP, eds. Essentials of Pain Medicine. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; chap 47.

- Huss MK, Felt SA, Pacharinsak C (2019). *Influence of pain and analgesia on orthopedic and wound-healing models in rats and mice*. *Comp Med*. 69:535–45.
- Juez V., Narasimhan B., Ahuja M. *Isoniazida: la molécula mágica*. *Medicina. Química. Res.* 2012; 21: 3940–3957. doi: 10.1007/s00044-011-9948-y.
- Jules B. Panksepp, Garet P. Lahvis. (2011). *Rodent empathy and affective neuroscience*, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Volume 35, Issue 9, Pages 1864-1875, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.05.013>.
- McMurry, J. (2008). *Química Orgánica*. Cengage Learning Editores, S.A
- Mehtap Gökçe, Semra Utku, Esra Küpeli. (2009). *Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activities 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(p-substituted/nonsubstituted benzalhydrazone derivatives*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 44, Issue 9. Pages 3760-3764
- Merlani M, Nadaraia N, Amiranashvili L, Petrou A, Geronikaki A, Ciric A, Glamoclija J, Carevic T, Sokovic M. (2023). *Actividad antimicrobiana de algunas hidrazonas esteroideas*. *Moléculas*. 28(3):1167. <https://doi.org/10.3390/molecules28031167>
- Micó, J. A., & Ortega-Álvaro, A. (2006). *Modelos animales de dolor*. *Reumatología clínica*, 2, S2–S4. [https://doi.org/10.1016/s1699-258x\(06\)73074-1](https://doi.org/10.1016/s1699-258x(06)73074-1)
- Mitchell J. A., Akarasereenont, P., Thiemermann, C., Flower, R. J., Vane, J. R. (1993). *Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dec 15;90(24):11693-7.
- Mogil, J. (2009). *Modelos animales del dolor: avances y desafíos*. *Nat Rev Neurosci* **10**, 283–294. <https://doi.org/10.1038/nrn2606>
- Nagpal AS, Boies B, Clements N, Vydra D (2021). *Opioids in pain*. In: Pangarkar S, Pham QG, Eapen BC, eds. *Pain Care Essentials and innovations*. St Louis, MO: Elsevier; chap 16.
- Narang R., Narasimhan B., Sharma S (2012). *Una revisión sobre las actividades biológicas y la síntesis química de derivados de hidrazida actual*. *Medicina. Química*. 19: 569–612. doi: 10.2174/092986712798918789.
- Nocheva, H., Vladimirova, S., Tzankova, D., Peikova, L., Georgieva, M. (2023). *Analgesic properties of newly synthesized N-pyrrolyl hydrazide hydrazones*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 22 (1), pp. 121-127. Cited 2 times doi:10.4314/tjpr.v22i1.17
- Osama I. El-Sabbagh, Hanaa M. Rady (2009). *Synthesis of new acridines and hydrazones derived from cyclic  $\beta$ -diketone for cytotoxic and antiviral evaluation*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 44, Issue 9.

- Peterson, W.R. (1985). *Formulación y Nomenclatura Química Orgánica*. 6ta edición. Barcelona-España: Eunibar-editorial universitaria de Barcelona. pp. 102-106.
- Puebla Díaz, F. (2005). *Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico*. *Oncología (Barcelona)*, 28(3), 33-37. Recuperado en 24 de octubre de 2024, de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S037848352005000300006&lng=es&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037848352005000300006&lng=es&tlng=es).
- Prumo Yúfera, J. (1994). *Química Orgánica Básica y Aplicada. Tomo I*. Editorial Reverté, S.A.
- RAE (Real Academia Española). (2014). *Diccionario de la lengua española* (23a ed.).
- Reka-Ştefana Mezey, István Máthé, Sergiu Shova, Maria-Nicoleta Grecu, Tudor Roşu (2015). *Synthesis, characterization and antimicrobial activity of copper (II) complexes with hydrazone derived from 3-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-2-methylpyridine-4-carbaldehyde*, *Polyhedron*, Volume 102, Pages 684-692. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2015.10.035>.
- Rivera Brenes, Ramón. (2002). *Sedación y analgesia: una revisión*. *Acta Pediátrica Costarricense*, 16(1), 06-21. Retrieved October 28, 2024, from [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00902002000100001&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00902002000100001&lng=en&tlng=es).
- Sah PPT, Peoples SA (1954). *Ivsonicotinil hidrazonas como agentes antituberculosos y derivados para la identificación de aldehídos y cetonas*. *Mermelada. Farmacéutica. Asociación*. 43: 513–524.
- Sajjad, A., & Al Shuhaib, Z. (2022). *Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Some New Tetrazole Derivatives from Hydrazones*. *Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, 41(7), 2247-2262. doi: 10.30492/IJCCE.2021.526860.4629
- Shi, Z., Li, Y., Kang, Y., Hu, G., Huang-fu, C., Deng, J., Liu, B. (2012). *Piperonal ciprofloxacin hydrazone induces growth arrest and apoptosis of human hepatocarcinoma SMMC-7721 cells*. *Acta Pharmacol. Sin.* 33, 271.
- Singh, S., Sharma, B., & Siddiqi, N. J. (2016). *Hydrazones as prospective anti-Hiv agent*. *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci*, 3, 454-458.
- Soares Coimbra, S., Marcus Vinícius, N., Sequetto, M., Campbell Pinheiro, A., da Trindade Granato, J., (2019) *Synthesis, biological activity, and mechanism of action of new 2-pyrimidinyl hydrazone and N-acylhydrazone derivatives, a potent and new classes of antileishmanial agents*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 184

- Terzioğlu N., Gürsoy A. Síntesis y evaluación anticancerígena de algunos nuevos derivados de hidrazona de 2,6-dimetilimidazo[2,1-b] [1,3,4]tiadiazol-5-carbohidrazida. EUR. J. Med. Química. 2003; 38: 781–786. doi: 10.1016/S0223-5234(03)00138-7.
- The Merck Index Online.(s. f.). Phenylhydrazine. <https://merckindex.rsc.org/monographs/m8674>
- Tjølsen, A., & Hole, K. (1997). *Animal Models of Analgesia*. En *The Pharmacology of Pain* (págs. 1-20). Board.
- TYaksh, T. L. (2002). *Future advances in pain pharmacology: what does the present say about the future?* Proc. West. Pharmacol. Soc., 45, pp. 211-218
- Vargas E, Echeverri F, Upegui YA, Robledo SM, Quiñones W. Los derivados de hidrazona mejoran la actividad antileishmanial de las tiocroman-4-onas. *Moléculas*. 2018; 23(1):70. <https://doi.org/10.3390/moleculas23010070>
- Vicente Herrero, M. T., Delgado Bueno, S., Bandrés Moyá, F., Ramírez Iñiguez de la Torre, M. V., & Capdevila García, L. (2018). *Valoración del dolor. Revisión Comparativa de Escalas y Cuestionarios*. Revista de la Sociedad Española del Dolor. <https://doi.org/10.20986/resed.2018.3632/2017>
- Villegas-Sotelo, Elizabeth. (2019). *Analgésicos no opioides*. Revista mexicana de anestesiología, 42(3),224.[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S048479032019000300224&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S048479032019000300224&lng=es&tlng=es)
- Vivas, J., Alvarado, P., Visbal, G., Álvarez-Aular, A., Ruiz, Egle., Ledezma, E. (2011). *Sinergismo in vitro entre hidrazonas, ajoeno y posaconazol sobre aislados de Cryptococcus spp.* *Investigación Clínica*, 52(4), 312-322. Recuperado en 22 de octubre de 2024, de [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S053551332011000400003&lng=es&tlng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S053551332011000400003&lng=es&tlng=es).
- Wade, L. G. (1993). *Química Orgánica*. Prentice-Hall Hispanoamericana, S.A.
- Wang X, Ge J, Tredget EE, Wu Y. *The mouse excisional wound splinting model, including applications for stem cell transplantation*. Nat Protoc. 8:302–9.
- Xavier AJ, Thakur M, Marie JM. (2012). *Síntesis y caracterización espectral de complejos de Ni (II) macrocíclicos octaaza de 14 miembros basados en hidrazona*. J Chem Pharm Res. 4 :986–90.
- Yusov, A.S., Chashchina, S.V., Mikhailovskii, A.G., Rudakova, I.P. (2019). *Synthesis and Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of (3,3-Dipropyl-6,7-Dimethoxy-3,4-Dihydroisoquinolin-1(2H)-Ylidene)-Acetamide Hydrochlorides*. Pharmaceutical Chemistry Journal, 53 (1), pp. 35-39. Cited 9 times. [www.wkap.nl/journalhome.htm/0091-150X](http://www.wkap.nl/journalhome.htm/0091-150X) doi: 10.1007/s11094-019-01951-y

- Zainab, Faizullah Khan, Aftab Alam, Najeeb Ur Rehman, Saeed Ullah, Ahmed A. Elhenawy, Mumtaz Ali, Waseem Ul Islam, Ajmal Khan, Ahmed Al-Harrasi, Manzoor Ahmad, Yu Haitao, (2024) *Synthesis, anticancer,  $\alpha$ -glucosidase inhibition, molecular docking and dynamics studies of hydrazone-Schiff bases bearing polyhydroquinoline scaffold: In vitro and in silico approaches*. Journal of Molecular Structure, Volume 1321, Part 1.
- Zhou, Y., Xu, X., Sun, Y., Wang, H., Sun, H., You, Q. (2013). *Synthesis, cytotoxicity and topoisomerase II inhibitory activity of lomefloxacin derivatives*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 23, 2974–2978.

## ANEXOS

### A. Fenilhidrazina

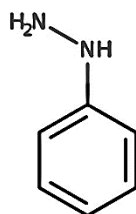


Fig. 2: Estructura de la fenilhidrazina

Propiedades	Valor
Peso molecular	108.14 g/mol
Punto de fusión	18-20 °C
Punto de ebullición	238-241 °C

Tabla 8: Propiedades físicas de la fenilhidrazina extraídas de la ficha de seguridad

La fenilhidrazina forma prismas monoclinicos que se derriten en un aceite a temperatura ambiente que puede volverse de amarillo a rojo oscuro al exponerse al aire (The Merck Index Online, s. f.). Es soluble en etanol, éter dietílico, cloroformo y benceno. Es escasamente soluble en agua. La fenilhidrazina es el compuesto químico con la fórmula  $C_6H_5NH-NH_2$ .

### B. 3-nitrobenzaldehído

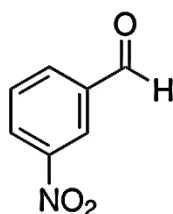


Fig. 3: Estructura de la fenilhidrazina

Propiedades	Valor
Peso molecular	151.12 g/mol
Punto de fusión	56 – 59 °C
Punto de ebullición	285 – 290 °C

Tabla 9: Propiedades físicas del 3-nitrobenzaldehído extraídas de la ficha de seguridad

El 3-nitrobenzaldehído se utiliza en la síntesis de otros compuestos orgánicos, que van desde productos farmacéuticos hasta aditivos plásticos e intermedios para el procesamiento de perfumes y compuestos aromatizantes, así como en la preparación de determinados colorantes de anilina (CymitQuimica, 2019). Es poco soluble en agua, pero presenta solubilidad alta en disolventes orgánicos como el éter y el cloroformo. El 3-nitrobenzaldehído es el compuesto químico con la fórmula  $C_7H_5NO_3$ .

### C. Cálculos

#### **Síntesis de 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona a partir de la fenilhidrazina y el 3-nitrobenzaldehído.**

Durante esta etapa de la investigación, se realizaron los cálculos de los gramos a utilizar de cada reactivo partiendo de 1 mmol de cada uno. Haciendo uso de 10 mL de etanol como disolvente para estos reactivos, se llevó a cabo los siguientes cálculos:

3-nitrobenzaldehído (peso molecular) = 151.120 g/mol

Fenilhidrazina (peso molecular) = 144.6 g/mol

#### **Cálculo de gramos de 3-nitrobenzaldehído (reactivo limitante):**

$$g = PM \times Mol$$

$$g = (144.6 \text{ g/mol}) (0.001 \text{ mol})$$

$$g = 0.15112 \text{ g}$$

#### **Cálculo de gramos de fenilhidrazina**

$$151.120 \text{ g/mol} \text{ ————} > 0.15112 \text{ g}$$

$$144.6 \text{ g/mol} \text{ ————} > X$$

$$X = (144.6 \text{ g/mol}) (0.15112 \text{ g})$$

$$151.120 \text{ g/mol}$$

$$X = 0.1446 \text{ g}$$

#### **Calculo para la administración del 3-nitrobenzilideno-2-fenilhidrazona en ratas con respecto al peso de acuerdo a las dosis de 30 mg/1kg.**

Rata 4

$$30 \text{ mg} \text{ ————} > 1000 \text{ g}$$

$$X \text{ ————} > 102.8 \text{ g}$$

$$X = 3.084 \text{ g de 3N2Fhidrazona}$$

Rata 5

$$30 \text{ mg} \text{ ————} > 1000 \text{ g}$$

$$X \text{ ————} > 100.6 \text{ g}$$

$$X = 3.018 \text{ g 3N2Fhidrazona}$$

Rata 6

$$30 \text{ mg} \text{ ————} > 1000 \text{ g}$$

$$X \text{ ————} > 99.6 \text{ g}$$

$$X = 2.988 \text{ g 3N2Fhidrazona}$$

**Cálculos para la administración de diclofenaco con respecto al peso en ratas de acuerdo a las dosis de 20 mg/1kg.**

# de rata	Concentración dosis (mg/Kg)	Peso de la rata (g)	Dosis para administrar (mg)
7	20	82.9	1.658
8	20	81.6	1.632
9	20	91.9	1.838

Tabla 10: Datos obtenidos para el cálculo de la dosis de administración de tramadol con respecto del peso de las ratas.

Rata 7  
 20 mg ———> 1000 g  
 X ———> 82.9 g  
 X= 1.658 g de tramadol

Rata 8  
 20 mg ———> 1000 g

Rata 9  
 20 mg ———> 1000 g  
 X ———> 91.9 g  
 X= 1.838 g de tramadol

**Cálculos para la administración de tramadol en ratas con respecto al peso de acuerdo a las dosis de 75 mg/mL.**

# de rata	Concentración dosis (mg/Kg)	Peso de la rata (g)	Dosis para administrar (mg)	Dosis para administrar (mL)
10	75	78.1	4.686	0.19
11	75	87	5.22	0.21
12	75	91.9	5.358	0.21

Tabla 11: Datos obtenidos para el cálculo de la dosis de administración de tramadol con respecto del peso de las ratas.

Rata 10  
 75 mg ———> 1000 g  
 X ———> 78.1 g  
 X= 4.686 mg de tramadol  
 1 mg ———> 1 mL  
 4.686 mg ———> x  
 X= 0.19 mL de tramadol

Rata 11  
 20 mg ———> 1000 g  
 X ———> 87 g  
 X= 5.22 mg de tramadol

Rata 12  
 20 mg ———> 1000 g  
 X ———> 91.9 g  
 X= 5.358 g de tramadol

Rata 10  
 1 mg ———> 1 mL  
 5.22 mg ———> x  
 X= 0.21 mL de tramadol

Rata 12  
 1 mg ———> 1 mL  
 5.358 mg ———> x  
 X= 0.21 mL de tramadol