



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MÉXICO
CAMPUS CHAPULTEPEC

ESCUELA DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
INCORPORADA A LA UNAM.

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE DERIVADOS
DE 1-(3-(R-FENIL)-2E-PROPENOIL)-PIPERAZINA
CON POSIBLE ACTIVIDAD ANSIOLITICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

MOISÉS PICAZO MALDONADO

DIRECTOR DE TESIS EXTERNO:
M. en C. LINO JOEL REYES TREJO

DIRECTOR DE TESIS INTERNO:
M. en C. JAVIER CARBALLO PEREA

MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: M. en C. JAVIER ALFREDO CARBALLO PEREA
VOCAL: M. en C. AGUSTÍN PALMA DE LA CRUZ
SECRETARIO: Q. F. B. MARIA ESPERANZA HERNÁNDEZ KOELIG
1er. SUPLENTE: Q. F. B. PATRICIA MELCHOR MACIAS
2do. SUPLENTE: Q. F. B. ISIDRO LOPEZ HINOJOSA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

**ESTE TRABAJO SE DESARROLLO EN EL LABORATORIO 208 DE QUÍMICA
ORGANICA DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO DE LA
FACULTAD DE QUÍMICA, U.N.A.M.**

ASESOR EXTERNO:


M. en C. LINO JOEL REYES TREJO

ASESOR INTERNO:


M. en C. JAVIER ALFREDO CARBALLO PEREA

SUSTENTANTE:


MOISÉS PICAZO MALDONADO

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Con todo mi corazón y agradecimiento por su grandeza al permitirme admirar las maravillas de la naturaleza, el Sol, el Cielo, la Tierra y el Mar, y porque gracias a El estoy cumpliendo uno de mis metas.

Este trabajo se lo dedico a las personas más importantes de mi vida a mis papás: Facundo Picazo Maldonado y Isabel Maldonado Negrete por su apoyo incondicional, en especial a:

A mi madre:

ISABEL MALDONADO NEGRETE

Se que ya no estás conmigo pero se que tu estas en mi corazón y en mi mente, quiero dedicarte este triunfo con todo mi corazón.

Gracias mamá por haberme dado la vida, su amor y confianza, por enseñarme todo lo bello de esta vida, por compartir mis lágrimas y alegrías, triunfos y fracasos a lo largo de toda la carrera, gracias por tus oraciones, gracias por haberme enseñado el respeto y el temor a Dios y por amar todo lo que realizó. **TE QUIERO Y TE EXTRAÑO.**

A mis hermanos:

Les agradezco a cada uno de ustedes por su apoyo y su cariño por haber confiado en mí, Violeta, Hipólito, Isabel , Armando, Enrique, Carlos, Gerson Uri, de forma muy especial a Polo por apoyar a nuestra mama en los momentos más difíciles, gracias por tu apoyo.

Por otra parte quiero agradecer a las personas que contribuyeron a la realización de este trabajo, en primer lugar, quiero agradecer a:

A mi amigo y Maestro:

M. en C. LINO JOEL REYES TREJO, mi director de tesis, gracias por confiar en mi y gracias por proporcionarme el tema, por su apoyo, entrega y dedicación, de la misma forma gracias por transmitirme sus conocimientos, por el empeño que puso en el proyecto y por todas las facilidades para la realización de mi tesis.

A M. en C. JAVIER ALFREDO CARBALLO PEREA:

Quiero darte las gracias por tu apoyo incondicional, por tu valiosa amistad y disponibilidad en todo momento durante la revisión y asesoría, nuevamente gracias amigo.

Es necesario brindarles mi sincero agradecimiento, a mis asesores en la realización de este trabajo.:

M. en C. Agustín Palma de la Cruz
Q. F. B. María Esperanza Hernández Koelig
Q. F. B. Patricia Melchor Macias
Q. F. B. Isidro López Hinojosa

Es muy importante el apoyo moral de las personas que me rodean y que considero mis amigos, por lo cual deseo agradecer a mis compañeros de generación, de manera especial a la banda, Víctor, Juan José, Erika, Daniel, Lucía, Mireya, Adriana, Leticia y Martha con los que comparto una etapa feliz de mi vida.

Quiero darle las gracias a la UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MÉXICO , por todas las satisfacciones que he obtenido a través de ella, en donde viví una parte muy importante de mi vida, gracias a cada uno de mis profesores, que dejaron algo de ellos en mi y me formaron como profesionista, gracias maestros por su apoyo y cariño.

Es necesario darle la gracias a la División de Postgrado del Departamento de Orgánica de la Facultad de Química de la U.N.A.M. , por darme la oportunidad de realizar este trabajo.

En especial quiero agradecer a cada uno de mis compañeros del Laboratorio 208, así como quiero agradecerle a la Dra. Rocío Poza por sus atenciones, por sus asesorías y por su apreciable amistad, muchas gracias.

Para finalizar, quiero expresar mi agradecimiento a cada uno de los implicados en los tramites de titulación , gracias por su apoyo.

Sí prestas oído a la sabiduría e inclinas tu corazón al entendimiento; entenderás y comprenderás los dichos de la inteligencia, para adquirir disciplina y enseñanza, justicia, derecho y equidad, para dar sagacidad a los ingenuos y a los jóvenes conocimiento y prudencia. El sabio oírà y aumentar su saber y el entendido adquirirá habilidades.

Proverbios.

**Los gusanos lloraron su tristeza al borde del camino:
Dichoso el que llega a mariposa y vuelva entre las risas
de los niños...**

**Las mariposas lloraron su tristeza volando sobre el trigo:
Dichosos los pájaros, que tienen en los árboles sus nidos,
Y pueden cantarle al sol con bellos trinos...**

**Los pájaros cantaron su tristeza cuando la lluvia vino:
Dichosas esas nubes que conocen el azul infinito, y
adornan en las noches con reflejos de luna sus vestidos...**

**Las nubes llovieron su tristeza entre el viento sin ritmo:
Dichosas las estrellas que relumbran como encendidos
lirios muy por encima de nosotros, señalando destinos...**

**Las estrellas confesaron su envidia a los espacios fríos:
Dichoso el corazón del hombre... Sólo él dice: "Dios mío".**

R.Z.L.

I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1.1.Síntesis de amidas	3
2.1.2.Halogenuros de acilo	3
2.1.3.Anhídrido de ácidos	5
2.1.4.Esteres	6
2.1.5.Por hidratación de sales de amonio	6
2.1.6.Por hidratación de Nitrilos	7
2.1.7.Por reacción de amoniaco ó aminas sobre cloruros de ácidos	7
2.2.Cinamamidas	8
2.3.Actividad biológica de las Amidas	11
2.4.Cloruro de acilo	13
2.5.Benzodiazepinas	20
2.6.Ansiedad	23
2.6.1.Definición	23
2.6.2.Características de ansiedad	24
2.6.3.Clasificación	27
2.6.4.Tratamiento	28
III. OBJETIVO	29
3.1.1.Objetivo General	29
3.1.2.Objetivo Especifico	29
IV. HIPÓTESIS	30
V. MATERIALES Y METODOS	30
5.1.1.Material	30
5.1.2.Material de vidrio	30
5.1.3.Reactivos	31
5.1.4.Equipo	31
VI. SÍNTESIS GENERAL	32

VII. METODOLOGÍA	33
7.1.1.Obtención del N-Formilpiperazina (1-Piperazinacarboxaldehido)	33
7.1.2.Obtención del Cloruro del Ácido	33
7.1.3.Obtención de la Amida	34
7.1.4.Solubilidad de los compuestos	36
VIII. RESULTADOS	37
8.1.1.Parte química	37
IX. DISCUSIÓN	46
X. CONCLUSIONES	47
XI. NOTAS DE PIE DE PAGINAS	48
XII. BIBLIOGRAFÍA	50
XIII. APÉNDICE	52

I. INTRODUCCION

Las amidas son compuestos con el grupo funcional $-\text{CO}-\text{NH}-$, dentro de este grupo se encuentra las cinamamidas. Las cuales se obtienen a partir del ácido cinámico.

Las cinamamidas se han estudiado desde diversos puntos de vista mostrando diferentes características y actividad.

Las cinamamidas han mostrado tener actividad biológica como insecticidas, anticonvulsiva, es por ello que ahora este trabajo se logró sintetizar ocho compuestos (N-3-Fenil-2E-Cinamoilpiperazina), a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos, pasando por el intermediario cloruro de acilo.

Para su caracterización incluyó el uso de espectroscopia de RMN- ^1H , IR y UV, así como su punto de fusión.

Las cinamoilpiperazinas obtenidas serán probadas en un trabajo anterior con posible actividad ansiolítica.

Hoy en día es necesario el diseño de nuevas moléculas o compuestos que pudieran tener una mayor actividad biológica y una menor toxicidad.

Si bien los fármacos empleados para combatir la ansiedad fueron denominados tranquilizantes menores y pueden antagonizar y aliviar la ansiedad de muchos de los síntomas que mencionamos: temblores, estremecimientos, tensión muscular, desasosiego y fatiga, estas pueden ser normales, apropiadas y beneficiosas ante situaciones amenazadoras o trágicas.

En realidad los ansiolíticos difieren notablemente en su mecanismo de acción, en una forma cotidiana experimentamos una serie de emociones como la ira, la alegría, la tristeza y la ansiedad. Esta última está presente en nuestras vivencias diarias y desempeña un papel importante en la adaptación y defensa ante situaciones críticas pero también se ha distinguido cuatro tipos de desordenes de la ansiedad.

- 1.-El estado de pánico.
- 2.-Fobia simple
- 3.-Ansiedad Generalizada
- 4.-Conducta obsesiva y convulsiva.

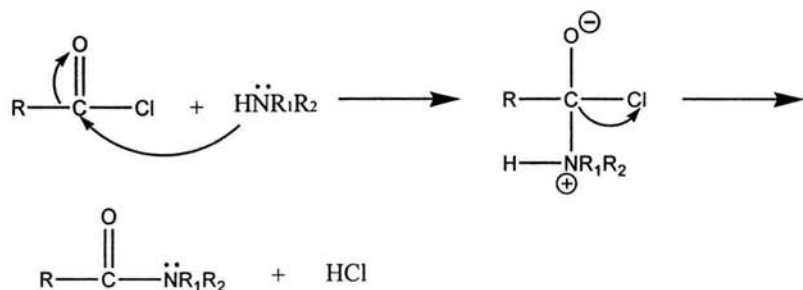
Existe un nivel de ansiedad el cual se considera normal e incluso útil, se le llama umbral emocional y permite mejorar el rendimiento y la actividad. Sin embargo, cuando la ansiedad rebasa ciertos límites, aparece un deterioro de la actividad cotidiana. En este caso, a mayor ansiedad, habrá un menor rendimiento.

II. ANTECEDENTES

2.1. SINTESIS DE AMIDAS

En la actualidad se ha descrito diversas rutas de síntesis que implican reacciones de sustitución nucleofílica como amoniaco, aminas monosustituidas y sin sustituir sobre un carbono acilo en donde se adiciona el átomo de nitrógeno nucleofílico así como se ha reportado diversas transposiciones moleculares que dan lugar a la formación de amidas y otros grupos funcionales. De estas reacciones siguen un mecanismo de adición y eliminación como por ejemplo:

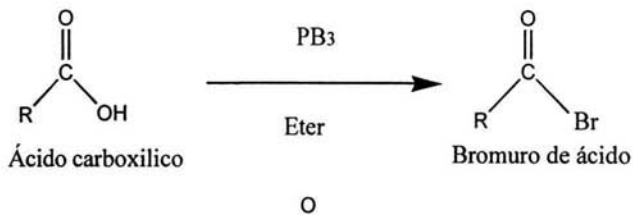
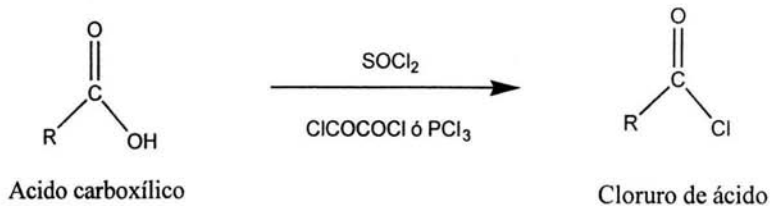
Una amida es un compuesto que posee en su estructura un nitrógeno trivalente unido a un grupo carbonilo, las amidas que tiene un sustituyente en el nitrógeno, son capaces de formar puentes de hidrógeno con interacciones fuertes entre sí, por lo tanto tienen un alto punto de fusión.¹



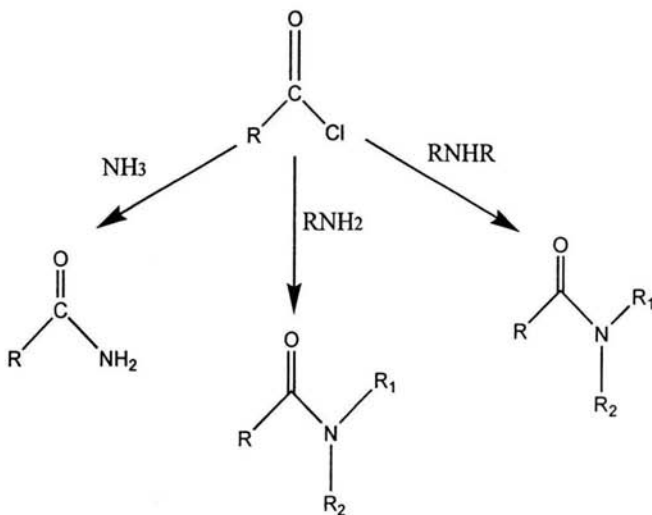
2.1.1. Halogenuros de ácidos

Los halogenuros de ácidos se encuentran entre los derivados de los ácidos carboxílicos más reactivos, las amidas suelen obtenerse por la reacción del amoniaco, aminas monosustituidas o aminas disustituidas con cloruro de ácido.^{2,3}

Ruta de síntesis para obtener la amida es la siguiente:

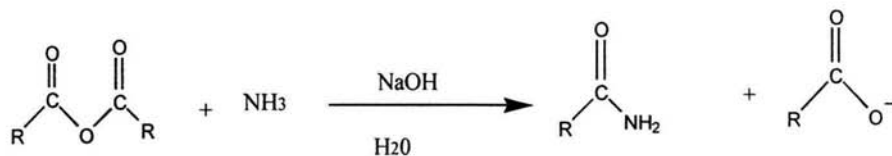


Formación de amidas a partir del cloruro de ácido



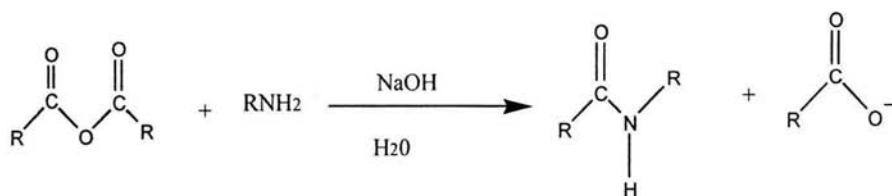
2.1.2. Anhidro de ácido.

La química de los anhídridos de ácidos es similar a la de los cloruros de ácidos aun cuando los anhídridos reaccionan más lentamente que los cloruros, es decir una parte de la molécula de anhídrido actúan como grupo saliente en el paso de sustitución nucleofílica en el acilo y forma un anión carboxilato como subproducto por lo tanto, el uso de anhídrido es ineficiente y es preferible el uso de halogenuros de ácido para la síntesis de amidas.



Anhidrido de ácido

Amida Primaria

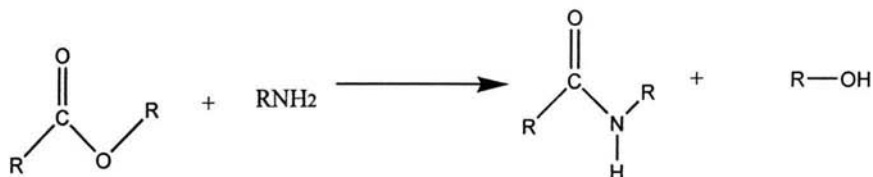
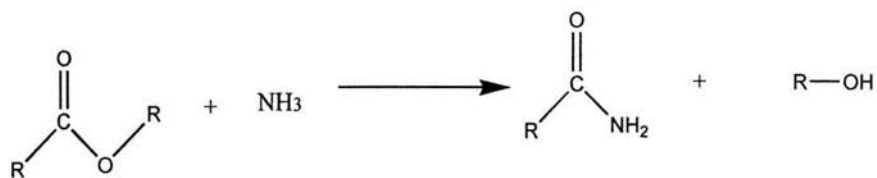


Anhidrido de ácido

Amida secundaria

2.1.3. Esteres.

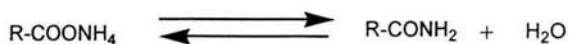
Los ésteres reaccionan con amoníaco y aminas monosustituidas y disustituidas por sustitución nucleófila en el acilo para producir amidas.



2.1.4. Por deshidratación de las sales de amonio.

Las sales de amonio R-COONH_4 los ácidos carboxílicos, calentadas a 200-230 °C pierden una molécula de agua dando amidas.

La reacción es reversible:

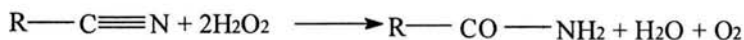


2.1.5. Por hidratación de nitrilos.

Se calienta con agua o con soluciones alcalinas o ácidas, es difícil detener la reacción cuantitativa en el estado de amida pues la hidratación continúa hasta la sal amónica.

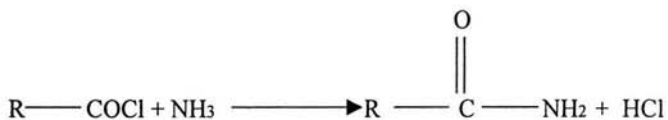


Pero cuando se calienta hasta 40°C un nitrilo con agua oxigenada ligeramente alcalina, la hidratación de la amida da mejores rendimientos.



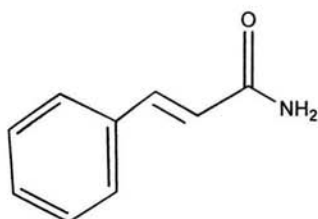
2.1.6. Por acción de amoníaco o aminas sobre cloruros de ácido.

Los cloruros de ácidos reaccionan con amoníaco y con aminas para formar amidas, pueden emplearse aminas monosustituidas o disustituidas, pero no trisustituidas, pues que se forma HCl durante la reacción por lo tanto de emplearse dos equivalentes de amina, un equivalente reacciona con el cloruro de ácido y otro reacciona con el HCl formando una sal.



2.2. CINAMAMIDAS

Son amidas que poseen en su estructura un doble enlace conjugado con un anillo aromático en el tercer carbono de un propano y un nitrógeno trivalente unido a un grupo carbonilo en el primero, siendo por tanto un grupo funcional amida.⁴

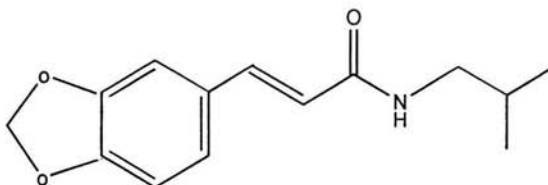


Cinamamida (1)

Algunos derivados de la cinamamida (3-fenil-2(E)-propenamida) muestran diferentes propiedades farmacológicas, las cuales van desde actividades depresoras del sistema nervioso central, sedante⁵, relajante muscular⁶, anticonvulsiva⁷ hasta actividad antidepresiva.⁸

Existen derivados como las N-isobutil propenamidas de tipo aromático y alifático que pueden encontrarse en plantas medicinales⁹ como por ejemplo:.

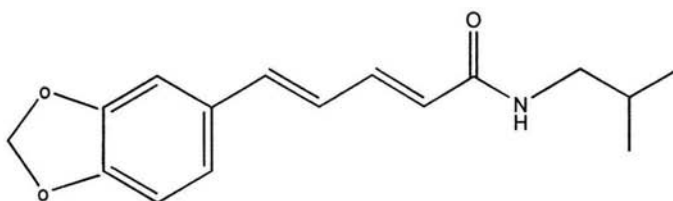
El *fagara macrophylla* (Rutaceae) es un árbol medicinal del este de África del cual se ha aislado diferentes cinamamidas.



(2)

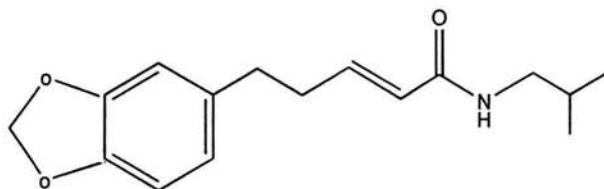
N-isobutil-3-(3,4-metilendioxfenil)-2(E)-propenamida

Otros derivados que presentan propiedades similares son la piperlongúmina (3), 4,5-dihidropiperlongúmina (4) y la pellitorina (5).



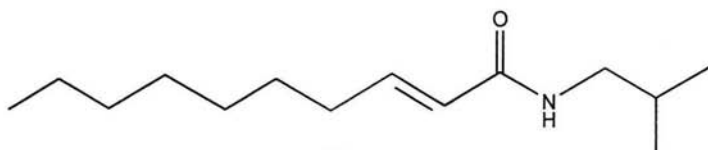
(3)

N-isobutil-5-(3,4-metilendioxifenil)-2(E),4(E)-pentadienamida



(4)

N-isobutil-5-(3,4-metilendioxifenil)-2(E)-pentamida

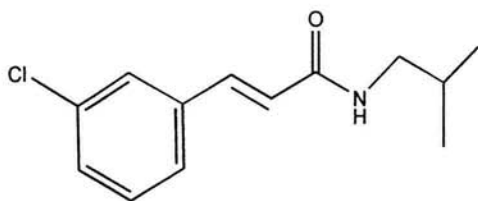


(5)

N-isobutil-2(E)-decámida

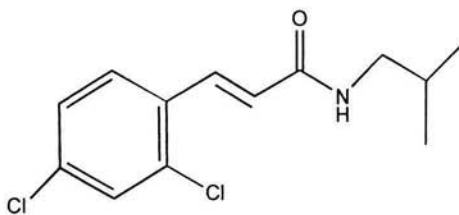
Las N-piperazinilcinamamidas presentan actividad sobre el sistema cardiovascular, además algunos derivados de las cinamamidas son fungicidas y herbicidas.

Las actividad anticonvulsiva¹⁰ se atribuye a las halo y nitro amidas sustituidas, siendo las más activas, la N-isobutil-3-clorocinamamida (8) y la N-isobutil-2,4-diclorocinamamida (9).



(8)

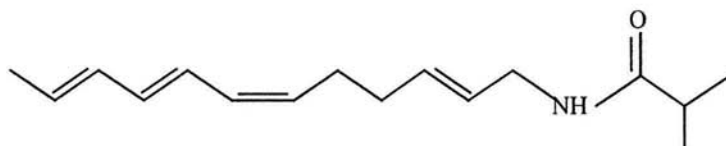
N-isobutil-3-(3-clorofenil)-2(E)-propenamida



(9)

N-isobutil-3-(2,4-diclorofenil)-2(E)-propenamida

La actividad herbicida de cinamamidas es conocida solamente para algunos derivados, por ejemplo la α -sanshool (10) extraída de la planta *Zanthoxylum*.

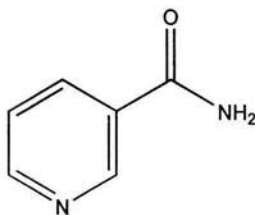


(10) N-isobutil-2(E),6(Z),8(E),10(E)-dodecatetraamida

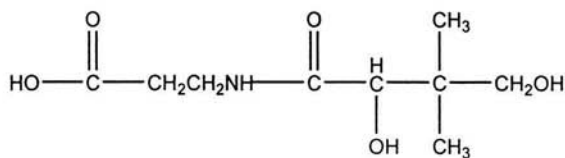
Finalmente es conocida desde hace mucho tiempo la actividad de las N-isobutilcinamamidas como insecticidas pero fue hasta 1987 cuando Elliot inicio el estudio de la relación estructura-actividad insecticidas de algunas cinamamidas.¹¹

2.3. Actividad biológica de las amidas .

Existen una gran variedad de amidas, tanto de ácidos carboxílicos como de ácidos fosfónicos y sulfónicos, imidas, lactamas y uréidos sencillos con la actividad farmacológica importante. De las cuales podemos mencionar como ejemplos, la nicotinamida y al ácido pantoténico.¹²

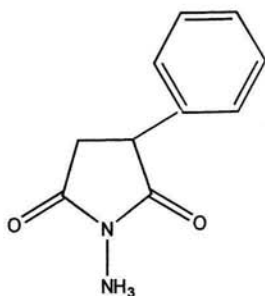


NICOTINAMIDA

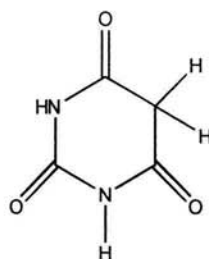


ÁCIDO PANTOTÉNICO

Entre las amidas son importantes la fensuximida (3-fenil-N-metilsuccinimida), que es un compuesto útil en el tratamiento del pequeño mal, una enfermedad del sistema nervioso relacionada con la epilepsia y los derivados del ácido barbitúrico que generalmente se utiliza como soporíferos y/o tranquilizantes.

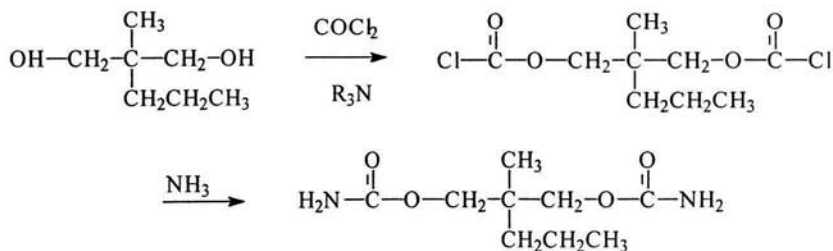


FENSUXIMIDA

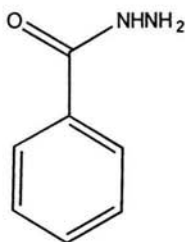


ACIDO BARBITURICO

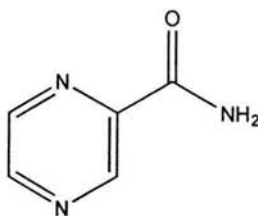
Para en tratamiento de la ansiedad y la tensión nerviosa , se ha utilizado el meprobamato, un uretano cuya síntesis industrial es utilizada con un exceso de gas fosfogeno (COCl_2) como lo indica la siguiente reacción:



Para otros tratamientos de infecciones como en el caso de la tuberculosis se ha reportado el uso de isoniácida y piracinamida, estos compuestos tienen enlaces amida en su estructura, así como las amidas del ácido sulfanílico (sulfas ó sulfanilamidas) y las β -lactamas como las penicilinas y las cefalosporinas estas se han utilizado para las infecciones bacterianas.¹³



ISONIACIDA



PIRACINAMIDA

También son importantes la fensuximida (3-fenil-N-metilsuccinimida), que es un compuesto útil en el tratamiento del pequeño mal, una enfermedad del sistema nervioso relacionada con la epilepsia, y los derivados del ácido barbitúrico, que generalmente se utilizan como soporíferos y/o tranquilizantes

2.4. Cloruros de Acilo

El cloruro de acilo utilizado como materia prima para la síntesis de la amida puede obtenerse por distintas rutas a partir del ácido carboxílico del cuál deriva.

Aunque las síntesis más comunes utilizan un cloruro del ácido inorgánico como SOCl_2 , PCl_3 , POCl_3 , ó Q_3PCl_2 , también se ha reportado el uso de un cloruro de ácido orgánico, el cloruro de oxalilo que, mediante una reacción de transhalogenación en equilibrio, transforma al ácido carboxílico en un cloruro de acilo, mientras que el mismo se transforma en ácido 2-clorooxálico. Como en las condiciones de reacción éste ácido es inestable y se descompone en $\text{CO}(\text{g})$, $\text{CO}_2(\text{g})$ y $\text{HCl}(\text{g})$, el equilibrio se desplaza hacia la terminación de la reacción.



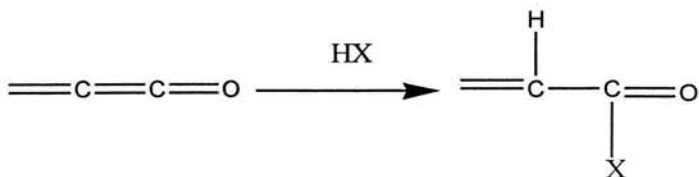
La obtención de cloruros mediante la reacción de un ácido carboxílico con cloruros de tionilo (SOCl_2 -p. Eb. 77°C) ó con cloruro de oxalilo (ClCOCOCl -p. Eb. 62°C) son, con mucho, las más usadas y convenientes porque generalmente dan rendimientos superiores al 90% y, como los productos son gases que escapan del seno de la reacción, no contaminan el producto. Además al ser líquidos de bajo punto de ebullición, cualquier exceso de reactivo se puede eliminar fácilmente por destilación. La reacción con SOCl_2 puede catalizarse con la presencia de DMF, ya sea como disolvente ó en cantidades catalíticas en un disolvente inerte.

También se ha descrito otras rutas de síntesis de halogenuros de acilo. Por ejemplo, los compuestos 1,1,1-trihaloarilmetanos se pueden convertir en los halogenuros de acilo mediante una reacción con SO_3 (g) ¹⁴.



El mecanismo de esta reacción involucra la participación de radicales libres, por lo que se ha utilizado para preparar bromuros de acilo mediante la reacción del aldehído adecuado con N-bromosuccinimida y cantidades catalíticas de un iniciador de radicales libres como el peróxido de benzoilo ó el AIBN.¹⁵

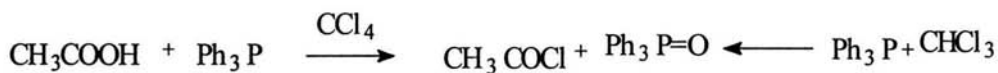
Otras síntesis de halogenuros de acilo que ha sido reportada implica la reacción de una cetena con HX en fase vapor bajo condiciones completamente anhidras.



Es importante hacer notar que esta es una reacción que, si bien puede tener importancia industrial, no es útil para una síntesis de laboratorio, ya que, como la cetona se obtiene por deshidratación catalítica del ácido carboxílico a muy altas temperaturas, se prefiere la reacción de éste con cloruro de tionilo, halogenuros de fósforo, ó con cloruro de oxalilo. Además, la cetona es tan reactiva que puede generar amidas mediante una reacción directa con amoníaco gaseoso, aminas primarias ó aminas secundarias.

Las síntesis de halogenuros de acilo realizadas mediante todas las reacciones anteriores, implican el uso ó el desprendimiento de ácidos minerales como HCl, H₃PO₃, Y H₃PO₄, ó de anhídridos de ácido que a su vez pueden generar medios fuertemente ácidos.

Sin embargo en 1965 John B. Lee y colaboradores reportaron la síntesis de algunos cloruros de acilo bajo condiciones muy suaves de reacción ¹⁶, evitando el desprendimiento de sustancias ácidas. La reacción de obtención de cloruros de acetilo a partir de ácido como es la siguiente reacción:



Aparentemente, la reacción inicia con un ataque de la trifenilfosfina sobre el CCl₄ para generar un cloruro de triclorometiltrifenilfosfonio. Este intermediario, al reaccionar con el ácido carboxílico desprendería CHCl₃ y generaría [RCOOPh₃]⁺, que después de sufrir un ataque del ión cloruro, formaría el cloruro de acetilo y óxido de trifenilfosfina.

Aunque habitualmente se utilizan los cloruros de acilo como materia prima para sintetizar amidas carboxílicas, también se han descrito reacciones análogas utilizando tanto anhídridos, al ser también derivados del ácido muy reactivos, son buenos agentes acilantes que normalmente generan amidas con buenos rendimientos.

Sin embargo, los ésteres simples son muy pocos reactivos y generalmente necesitan de catálisis fuertemente básica ó de catálisis con KCN y altas presiones, a menos de que el grupo saliente sea especialmente bueno, como en el caso de los ésteres de p-nitrofenilo.¹⁷

Las reacciones de transaminación también han sido de utilidad para llevar a cabo la síntesis de amidas carboxílicas. Este grupo amino que se introduce en una molécula de ácido carboxílico puede provenir de una molécula de amida carboxílica diferente (reacción de intercambio), o de amidas de ácidos sulfónicos o fosfónicos, como en el siguiente ejemplo.



Las amidas de ácidos fosfónicos son especialmente útiles en estas síntesis debido a que la formación de un enlace P-O es muy exotérmica y dirige la reacción.

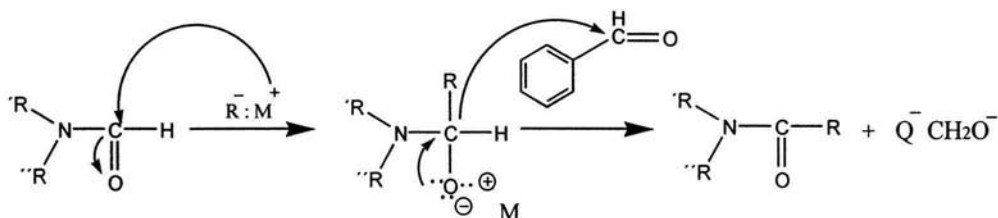
Otra reacción de transaminación que se ha descrito en la literatura especializada utilizada tris-alquilaminoboranos, $\text{B}(\text{NHR}')_3$, tris-dialquilaminoboranos, $\text{B}(\text{NR}'_2)_3$, estos compuestos reaccionan con ácidos carboxílicos para generar las amidas derivadas.



Los tris-alquilboranos también han mostrado ser de utilidad para sintetizar amidas, mediante un tratamiento con monóxido de carbono (CO) y una imina, en presencia de cantidades catalíticas de octacarbonilo de cobalto.

Se han descrito también muchas otras reacciones de inserción catalítica de monóxido de carbono a aminas o a halogenuros en presencia de aminas, generando así amidas sencillas, ureas, carbamatos, amidas insaturadas y amidas aromáticas.

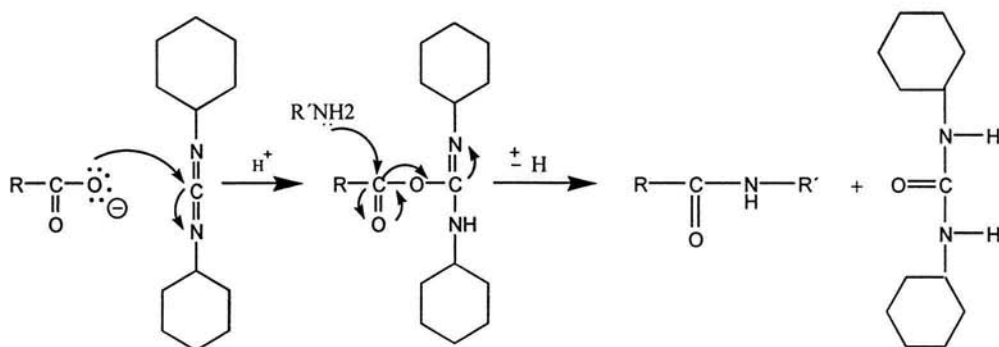
Los reactivos de Grignard y los organolitios (RM) reaccionan con las diferentes formamidas (H-CO-NR'R'') mediante una adición nucleofílica al grupo carbonilo, para formar la especie R-CH(OM)-NR'R''. Esta especie no se aísla, sino que inmediatamente se trata con un agente oxidante suave como el mecanismo de la reacción de oxidación implica una transferencia de hidruro semejante a la que se presenta en la reacción de Canizzaro.



Para la formación de polipéptidos sencillos a escala de laboratorio, se han desarrollado diversas síntesis de amidas mediante reacciones de acoplamiento.

Un ejemplo de este tipo de síntesis es el empleo de DCC (N,N-diciclohexilcarbodiimida), que al agregarse a una mezcla de ácido carboxílico y amina (carboxilato de amonio), favorece la formación del enlace amida o enlace peptídico, formándose N,N'-diciclohexilurea (DCU) como subproducto.

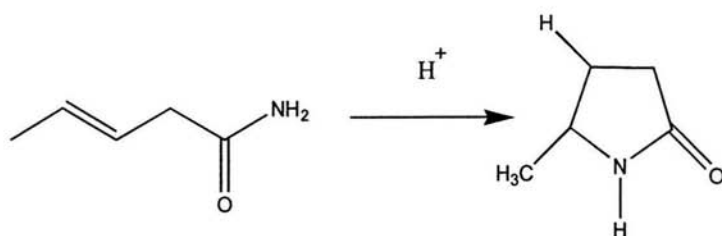
El mecanismo es el siguiente.^{18,19}



La reacción anterior es especialmente útil porque, además de producir amidas con rendimientos muy altos, se puede llevar a cabo a temperaturas ambiente.

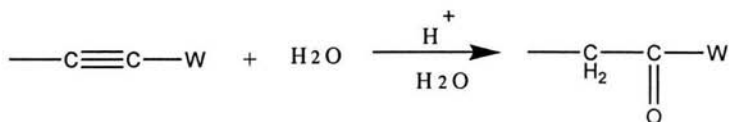
Además del uso de DCC como agente acoplante, se ha descrito el uso de muchos otros reactivos, como N,N'-carbonildiimidazol, ArB(OH)_2 , $\text{Sn}\{\text{N(TMS)}_2\}_2$, TiCl_4 , 1-acilimidazoles, POCl_3 , $(\text{MeO})_2\text{POCl}$ u algunos otros.

Bajo ciertas circunstancias los alquenos pueden sufrir reacciones de adición de amidas, generando amidas N-sustituidas. Cuando la amida es β - α o γ - δ insaturada, el tratamiento con ácidos fuertes genera lactamas. Como ejemplo de esta síntesis, se ha reportado la ciclización de la 3-pentenamida para generar la γ -lactama correspondiente.²⁰



Además de la reacción anterior, los compuestos insaturados como alquenos o alquinos, también sufren otra reacción para formar amidas, esta implica su acoplamiento con monóxido de carbono y una amida primaria o secundaria bajo catálisis de Pd o Rh. Cuando el compuesto insaturado utilizado es un alquino, el producto que se obtiene es una lactama.

También se ha reportado una hidratación de triples ligaduras sustituidas, análoga a la hidratación de alquinos para generar compuestos carbonílicos, esta reacción no necesita de un catálisis con aniones Hg_2^+ y es útil para obtener de amidas, ésteres y tioésteres.

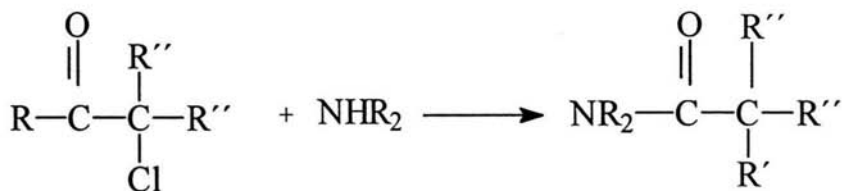


Se conocen, además de todas las reacciones enumeradas anteriormente, una serie de transposiciones moleculares que dan lugar a la formación de amidas. Entre estos rearrreglos destacan la transposición de Schmidt, la de Favorskii y la de Beckman.

La reacción de Schmidt implica la reacción de una cetona con NH_3 en medios fuertemente ácidos para generar amidas o lactamas en el caso de haber utilizado una cetona cíclica como materia prima.

Debido a que los grupos arilo migran más fácilmente que los grupos alquilo, la reacción procede más rápidamente con diarilcetonas que con alquilarilcetonas y éstas a su vez reaccionan más rápidamente que las alifáticas o ali cíclicas.

A diferencia de la reacción anterior de Favorskii utiliza reactivos básicos actuando sobre α -halocetonas. Originalmente, la reacción se llevaba a cabo con aniones alcòxido generando ésteres, sin embargo, pronto se descubrió que el uso de iòn hidróxido liberada sales de ácido carboxílico, mientras que las aminas formaban amidas.



La transposición de Beckman de oximas es una reacción muy útil para generar amidas. Industrialmente es de gran importancia ya que gracias a ella, cada año se sintetizan aproximadamente 700 000 000 de Kg. de caprolactama que se utiliza en la síntesis de Nylon 6, a partir de ciclohexanona.²¹

Generalmente el grupo que migra es el que se encuentra en posición trans-alcóxido en la oxima inicial, aunque se han reportado excepciones.

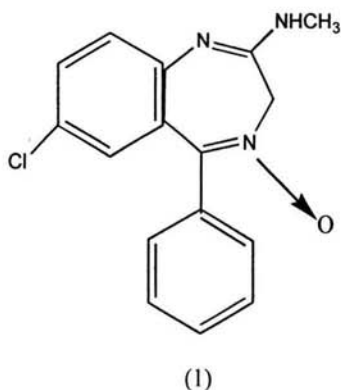
A partir de cloruros de acilo, también es posible obtener amidas con un átomo de carbono más, mediante la síntesis de Arndt-Eistert. Esta reacción también es una transposición y el mecanismo involucra la formación de un intermediario carbeno y de una cetona.

2.5. Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son el componente activo de una serie de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, estos compuestos heterocíclicos tienen un núcleo bencénico fusionado a una diazepina es decir que tiene anillos de siete miembros que tiene dos nitrógenos.

Actualmente son los fármacos con más prescripciones médicas para el tratamiento de la ansiedad, los estados epilépticos ó convulsivos y los desordenes emocionales.

En la historia de las benzodiazepinas comienza en 1960 como agentes farmacológicos, cuando una de ellas es introducida al mercado como tranquilizante con el nombre de Librium (1).²²

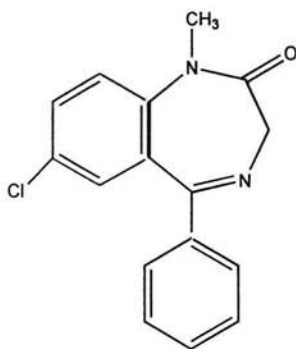


Desde entonces las benzodiazepinas ha sido muy activa y se ha sintetizado cientos de ellas mediante algunos modificaciones estructurales y aproximadamente de cien han representado actividad farmacológica.

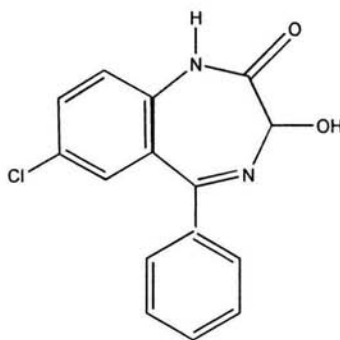
Los compuestos benzodiazepínicos poseen un espectro de actividad farmacológica similar y solamente difieren en la intensidad cuantitativa con la cuál producen diferentes efectos como son; El ansiolítico, el hipnótico, el anticonvulsivo y el relajante muscular.

La estructura de 1,4-benzodiazepinas es solamente la porción de anillo fusionado donde las posiciones claves están enumeradas, y además las benzodiazepinas importantes que deprimen al S.N.C. contienen un sustituyente 5-aril ó 5-ácidohexenil y además del requerimiento aparente del grupo 5-aril la relación estructura actividad.

Dentro de los compuestos benzodiazepínicos que actualmente son utilizadas con mayor frecuencia como son; el diazepam, el clordiazepóxido, el clonazepam, el lorazepam y el alprozonam.^{23,24}



Diazepam



Oxazepam

Las acciones ansiolíticas de las BZD, con frecuencia se acompañan de efectos colaterales que resultan de sus propiedades sedantes e hinópticas.

Una acción relevante es el alargamiento de tiempo de reacción lo que pone en riesgo a conductores y operarios de maquina ligera y pesada. Otros efectos colaterales relevantes son la disminución de la atención ²⁵, la amnesia anterograde, fatiga pasajera, mareo, sequedad de boca, taquicardia, ataxia y particularmente importante, depresión ²⁶

Los efectos de las benzodiazepinas resultan casi siempre tienen acciones sobre el S.N.C., en el hombre y otros mamíferos los más prominentes de estos efectos son sedación, hipnosis, menor ansiedad relajación muscular y actividad anticonvulsiva.²⁷

Las concentraciones elevadas de las benzodiazepinas pueden deteriorar la conducción nerviosa, deprimir el músculo liso y oxidativa leucocitaria de los leucocitos.

Actualmente se acepta que su acción farmacológica se debe al bloqueo de receptores específicos localizados en distintas regiones del S.N.C. en especial la corteza cerebral, hipotálamo, cerebelo y en el cuerpo estriado y médula espinal.

La distribución de las benzodiazepinas sigue en grandes lineamientos de los receptores para el GABA (ácido gamma amino butírico), que es el principal neurotransmisor inhibitorio del S.N.C.

Actualmente, se han desarrollado nuevos fármacos para el control de la ansiedad. Por ejemplo, el DN-2327 (2-(7-cloro-1,8-naftiridin-2-yl)-3-[(1,4)-dioxo-8-(azaspiro-[4,5]dec-8-yl)carbonilmetil]isoindolin-1-one) es un agonista parcial del receptor a benzodiazepinas, en experimentos con animales ejerce acciones ansiolíticas puras y no provoca efectos negativos en procesos de aprendizaje y memoria ²⁸; sin embargo, en el humano provoca sedación a dosis ansiolíticas.²⁹

Otras acciones colaterales de las BZD se asocian con el aumento de peso, cefalea, irregularidad menstrual y disminución de la actividad sexual .

Pero, quizá los efectos indeseables más serios de estos fármacos surgen de su potencial adictivo: el uso repetido de estas sustancias produce tolerancia y dependencia física y psicológica, por lo que existen serios problemas para suspender el tratamiento prolongado. Por otro lado, la interrupción brusca de los tratamientos con estos fármacos se acompaña de síndrome de abstinencia en el que pueden aparecer convulsiones tónico-clónico generalizadas, hipotermia y coma.

2.6. Ansiedad

La ansiedad en una u otra forma es un trastorno familiar que comúnmente es una fuerza productiva, requiere de atención médica solo cuando se hace tan contra productiva que resulta psicológicamente paralizante.

la ansiedad es un mecanismo de adaptación en la cuál el sujeto percibe una amenaza que la conduce a una inquietud interna y desasosiego que puede llegar hasta el pánico.³⁰

2.6.1. Definición

Es un sentimiento con aspectos tanto psicológicos como fisiológicos. Es una respuesta fisiológica, emocional, cognoscitiva y conductual que se presenta como resultado de percepción real o imaginaria de una amenaza de pérdida o la autoestima. (Marco Antonio Dupont 1999)³¹.

También es un estado emocional desagradable que está acompañado por la excitación fisiológica y los elementos cognitivos de aprensión, culpabilidad y una sensación de desastre inminente y es un sentimiento de miedo y aprensión confuso vago muy desagradable. La persona ansiosa se preocupa mucho, sobre todo de los peligros desconocidos.³²

2.6.2. Características de la ansiedad.

La ansiedad se expresa como a presión cognitiva como una agitación interna, desasosiego, pero también se presenta como síntomas somáticos e hipocondriasis.

Entre los síntomas de la ansiedad se incluyen inquietud, incertidumbre, falta de productividad, y disminución de la confianza en la propia persona; estos pacientes disminuyen gradualmente sus actividades y contactos sociales, pasatiempos y otras ocupaciones.

Durante la vida diaria el cuerpo reacciona ante la ansiedad³³ pero también la ansiedad puede ser presentada a través de síntomas físicos como son los siguientes:

a) Palpitaciones. Cuando el paciente tiene estrés, sentirá que el corazón se le acelera y que late con fuerza.

b) Temblores. Puede notarse que tiembla sobre todo si ha recibido un fuerte disgusto o bien le tiembla las manos o las rodillas la siente flojas y en todo el cuerpo.

c) Tensión. Cuando los músculos están tensos lo cuál produce dolor o cuando siente molestia general sintiendo irritable y sin poder relajarse si no como un malestar general.

d) Insomnio. Con frecuencia se ve afectado el sueño, dificultad para dormir o a veces suele despertarse varias veces por la noche.

e) Transpiración. Cuando las personas notan que la ansiedad les hacen sudar en exceso y otro signos físicos de ansiedad puede ser náuseas, entumecimiento en los pies, hormigueo en pies y en manos y deseo de orinar más de lo normal

Así como hay cuatro tipos de desordenes de la ansiedad; uno es el estado de pánico, dos fobia simple, tres ansiedad generalizada y cuatro conductas obsesivas compulsivas.

La administración de fármacos ansiolíticos es la forma más común de reducir la ansiedad de modo que el paciente pueda manejarla.

Las ansiedades que constituyen componentes prominentes de enfermedad orgánicas dolorosas o paroxísticas, como angina de pecho o torotoxicosis.

Los trastornos por ansiedad son frecuentes y su presencia tiende a incrementarse debido a factores estresantes ambientales y a los problemas socioeconómicos actuales

Estos trastornos afectan entre el 5% y 10% de la población general y en algunos casos los tratamientos farmacológicos disponibles son ineficaces. La ansiedad puede afectar a cualquier persona, es más frecuente en las mujeres que en los hombres (3:1), se caracteriza por una variada sintomatología.

Llegan a producir incapacidad y con frecuencia se complican por el abuso de sustancia adictivas.

Todas las personas experimentan ansiedad, algunas con mayor frecuencia que otras, o con una provocación excepcionalmente leve.

La ansiedad suele presentarse después de cualquier amenaza, a los valores propios de la persona o de sus seres queridos, a su autoimagen, o a su seguridad, pero es anormal cuando es provocada por circunstancias irreales o menores o cuando la respuesta es excesiva o prolongada que interfiere en el funcionamiento normal de la persona.

Las personas que reaccionan con ansiedad excesiva a determinadas circunstancias, con frecuencia alteran sus patrones de vida para evitarlas.

Los que padecen ansiedad aguda o ataques de pánico relacionados con circunstancias específicas (ascensores, multitudes, soledad) reorganizan sus vidas para tratar de eliminar sus síntomas.

Piensen que si evitan las situaciones que les provocan ansiedad todo estará bien, el hecho de que las benzodiazepinas muestran una variedad de otros efectos farmacológicos además de los ansiolíticos, el potencial de abuso y dependencia ³⁴ al que pueden llegar, justifica la necesidad de desarrollar medicamentos ansiolíticos que no tengan estos problemas.

Con esta finalidad se han estado desarrollando moléculas químicamente diferentes a las benzodiazepinas, como las betacarbolinas o que tengan efectos ansiolíticos más selectivos, lo que se fundamenta en el conocimiento de los subtipos de receptores.

Todo esto lleva al paciente y a su familia a un estado de angustia, donde nacen sentimientos de dependencia y manipulación de la situación por parte de los niños y tendencia a la sobreprotección por parte de los padres.

Dentro del entorno familiar se crea una imagen de minusvalía, muchas veces desproporcionada, situando al paciente al margen de las relaciones familiares y de ciertas situaciones específicas.

Se pueden producir alteraciones en el comportamiento, distractibilidad, alteraciones de la memoria, depresión, hiperactividad, tanto por la enfermedad como por la ansiedad que produce, además de los efectos que tienen los medicamentos antiepilépticos.

Aún falta mucho por conocer en los diferentes campos del conocimiento relacionados con el control de excitabilidad del sistema nervioso y los factores que la alteran, principalmente resultando en hiperexcitabilidad

El sueño está perturbado con insomnio intermitente. El interés sexual se desvanece. Al pasar el tiempo la mayoría de los individuos crónicamente ansiosos se vuelven cada vez más deprimidos³⁵.

Los síntomas somáticos comprenden aumento en la tensión muscular que afecta la totalidad del cuerpo dando origen a menudo a cefaleas por contracción muscular, dolor de miembros y parte baja de la espalda, dolor temporomandibular y sensación de tirantez del pecho.

2.6.3. Clasificación

a) Crisis de Angustia: Se caracteriza por la aparición súbita de síntomas de aprensión, miedo pavoroso o terror, acompañados habitualmente de sensación de muerte inminente. Durante estas crisis también aparecen síntomas como falta de aliento, palpitaciones, opresión o malestar torácico, sensación de atragantamiento ó asfixia y miedo a volverse loco o perder el control.

b) Agorafobia sin historia de trastornos de angustia: Se caracteriza por la presencia de agorafobia y síntomas similares a la angustia en un individuo sin antecedentes de crisis de angustia inesperadas.

En los trastornos por ansiedad participan algunas de las estructuras cerebrales que conforman el sistema límbico, y es ahí en donde se ha observado que los fármacos ansiolíticos ejercen algunas de sus acciones

El sistema límbico es el responsable de las emociones y de las estrategias asociadas a la sobrevivencia. Entre estas emociones se encuentran: el miedo, la furia, las sensaciones ligadas al sexo o al placer y también al dolor y a la angustia

En consistencia, la administración de fármacos ansiolíticos que tienen acciones agonistas GABAérgicos, disminuyen algunos de los síntomas de la ansiedad y de la depresión ³⁶ Sin embargo otros neurotransmisores como la serotonina (5-HT).

La noradrenalina (NA) y la dopamina (DA) también están involucrados en la fisiopatología de los trastornos por ansiedad.

Se ha observado que en la rata, los agentes agonistas GABAérgicos promueven un incremento de la función del GABA y una disminución de los indicadores de ansiedad en pruebas conductuales ³⁷; pero también los efectos ansiolíticos de los antidepresivos se deben a la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} en el hipocampo dorsal ³⁸.

De estas observaciones en animales de laboratorio y algunas en el humano, se ha sugerido que los fármacos que promueven un equilibrio en la neurotransmisión mediada por la 5-HT (por ejemplo: los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoamino-oxidasa) y sobre el complejo de receptores GABA (por ejemplo: las benzodiazepinas) controlan algunas manifestaciones de los trastornos de ansiedad .

Además, las hormonas esteroidales también ejercen acciones ansiolíticas en animales experimentales ³⁹ y en el humano ⁴⁰ por acciones agonistas sobre los receptores GABAA.

En lo que se refiere a la ansiedad, se ha demostrado que las benzodiazepinas y otras drogas ansiolíticas ejercen sus acciones por la estimulación de los receptores GABAA. Estos receptores se encuentran localizados sobre la membrana neuronal y contienen un sitio de alta afinidad para la s benzodiazepinas ⁴¹.

Son tres los grupos de fármacos eficaces en el tratamiento de la ansiedad: las benzodiazepinas, los antidepresivos con acciones ansiolíticas y los bloqueadores β -adrenérgicos.

2.6.4.Tratamiento

Hemos visto qué la mejor manera de curar la ansiedad es tratando la causa como nos dice el⁴² y a ello nos cita cuatro tipos de fármacos:

1.-Barbitúricos.-Su efecto se relajaría durante el día y produce somnolencia por la noche, esté tipo de fármacos son administrados en pequeñas dosis, por qué cuando se administra con dosis altas pueden dormirse o por lo menos tambalearse y por lo tanto tienen problemas de pronunciación y visión doble.

2.-Tranquilizante Mayores.-Estos fármacos se utilizan para enfermedades mentales mayores, también ayudan a reducir la tensión y favorecen la relajación y proporciona un buen descanso.

Los tranquilizantes mayores pueden tener efectos soporíferas está indica que los tranquilizantes mayores nunca producen adicción aunque se administren por periodos largos.

3.-Tranquilizantes Menores.-Tratan en especial a pacientes con trastornos emocionales menores, su efecto es aliviar la ansiedad y el insomnio por lo tanto produce efectos secundarios como por ejemplo; puede afectar la memoria, así como embotarle el sentido de autocontrol, pero también cuando se administra dosis altas durante un largo tiempo provoca dificultades de locomoción, pronunciación y visión doble esto ocurre con mayor frecuencia a personas de avanzada edad.

4.-Betabloqueates.-Se usa para el tratamiento de la hipertensión y provoca adicción también suprimen muchos de los efectos estimulantes de la adrenalina lo cual produce desmayos, respiración sibilante.

III. OBJETIVO.

3.1.1.Objetivo General.

Sintetizar una serie de ocho compuestos con el propósito de evaluar su posible actividad farmacológica.

3.1.2.Objetivo Especifico.

Sintetizar y caracterizar los siguientes compuestos con la finalidad de evaluar su posible actividad ansiolítica :

- 1.-3-(3-CLOROFENIL)-2E-PROPENOIL-PIPERAZINA
- 2.-3-(4-CLOROFENIL)-2E-PROPENOIL-PIPERAZINA
- 3.-3-(3-NITROFENIL)-2E-PROPENOIL-PIPERAZINA
- 4.-3-(4-NITROFENIL)-2E-PROPENOIL-PIPERAZINA
- 5.-3-(3-BROMOFENIL)-2E-PROPENOIL-PIPERAZINA
- 6.-3-(4-BROMOFENIL)-2E-PROPENOIL-PIPERAZINA
- 7.-3-(4-METOXIFENIL)-2E-PROPENOIL-PIPERAZINA
- 8.-3-FENIL-2E-PROPENOIL-PIPERAZINA

IV. HIPÓTESIS

A partir de la reacción de la Piperazina Anhidra más Formeato de Metilo se formo N-Formilpiperazina a su vez se deajo reaccionar con el R-Cloro del Ácido para formar R-Fenil-2E-Propenoil-Piperazina en donde (R es ò =) m-Cl, p-Cl, m-Br, p-Br, m-NO₂, p-NO₂, p-Metoxi y mono-Fenil, utilizando como medio benceno anhidro.

De acuerdo a esto es posible que los compuestos tenga posibles Actividad Neurofarmacologica sobre el Sistema Nervioso Central.

V. MATERIAL Y METODOS

5.1.1.Material

5.1.2.Material de vidrio

Vasos de precipitados de 100, 250, 100 y 50 mL

Matraz bola de una boca esmerilado de 250 y 100 mL

Matraz bola de dos bocas esmerilado de 250 y 125 mL

Matraz Erlenmeyer de 250, 125, 50 y 25 mL

Equipo para filtración con vacío

Probetas de 250, 100, 50 y 10 mL

Embudos de vidrio

Embudos de separación de 500 , 250 mL, 100 ml

Espátula

Soportes Universales

Anillos metálicos

Trampa para vacío

Cilindros de vidrio

Columnas de vidrio para cromatografia

Agitador Magnético

5.1.3. Reactivos

Cloruro de Tionilo

Benceno

Disolventes: hexano, acetato de etilo, cloroformo, acetona, etanol, metanol,

Diclorometano, Agua etc.

Sulfato de sodio anhidro

Ácido clorhídrico

Agua destilada

Piperazina anhidra

1-formilpiperazina (1-piperazinecarboxaldehyde)

Ácidos cinámicos

3 y 4-cloro cinámico,

3 y 4--nitrocinámico,

3 y 4-bromocinámico,

3 y 4-metoxicinámico,

5.1.4. Equipos

Rota vapor

Bomba para vacío

Parrilla de calentamiento con agitación

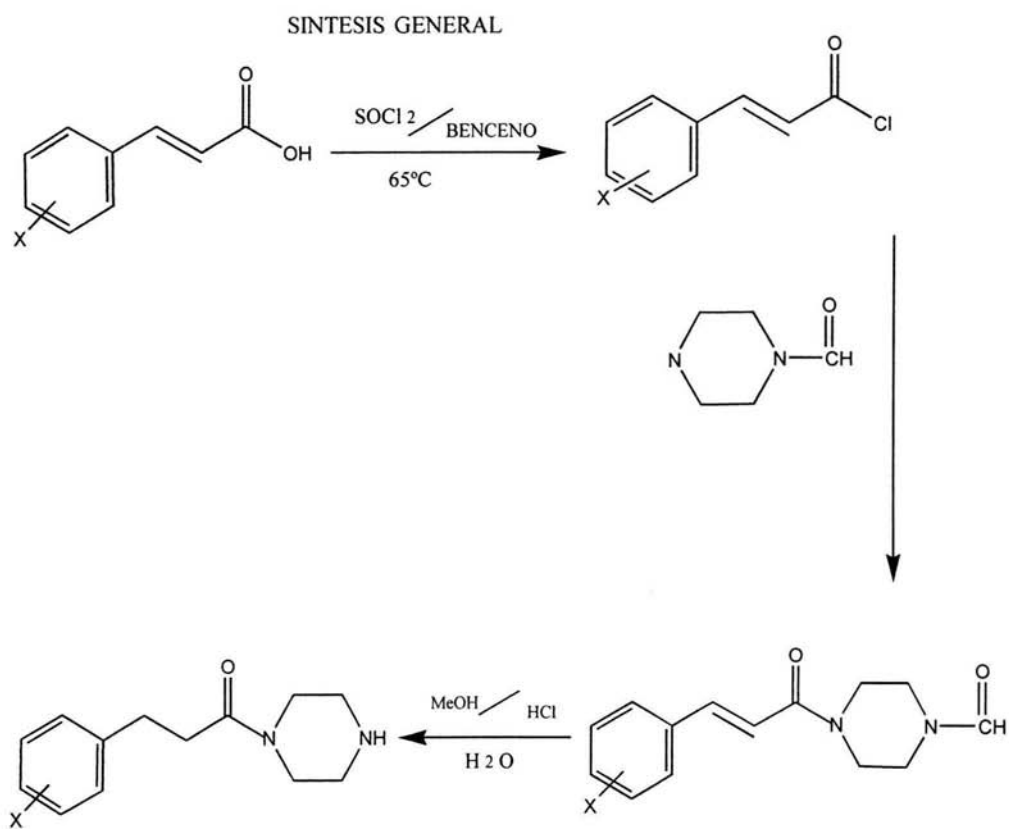
Lámpara de luz UV

Balanza granataria

Balanza analítica

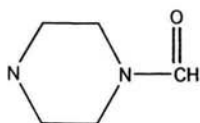
Cámara de Yodo

VI. Sintesis General



VII .METODOLOGIA.

7.1.1.Obtención del 1-FORMYLPIPERAZINE (1-piperazinecarboxaldehyde)⁴³

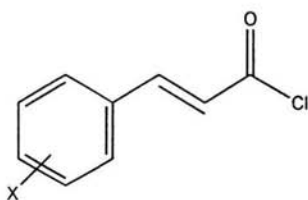


En un matraz de fondo redondo se colocaron 0.11609 moles de piperazina anhidra y se agregó 0.061070 moles de formiato de metilo.

La mezcla de reacción se calentó con agitación durante 8 horas, usando una trampa de humedad de cloruro de calcio, la temperatura se mantuvo constante durante todo este tiempo a 85° C.

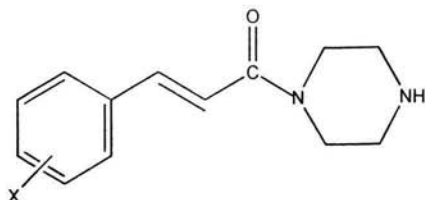
Una vez transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se destilo y posteriormente se filtro al vacío, esta operación se repitió varias veces.

7.1.2.Obtención del cloruro del ácido



En un matraz de fondo redondo de 200 ml, limpio y seco, se agrego 0.02190 moles de ácido cinámico, posteriormente se agrego 2.5 ml de cloruro de tionilo (0.02070 moles) y de inmediato se agrego 2.0 ml de benceno como disolvente, esta reacción estaba provisto de una canasta eléctrica, trampa de humedad de cloruro de calcio, un agitador magnético y un refrigerante , de inmediato se realizo el reflujo y se calentó a una temperatura de 60-70 °C , durante un tiempo aproximado de 45 min. a 1 hora, hasta que la reacción este homogénea o disuelta.

7.1.3. Obtención de la amida de piperazina^{44,45}



Después de que se formó el cloruro del ácido (cuando la solución de reacción es homogénea), se elimina el exceso de cloruro de tionilo que se agregó, destilando cuatro veces con porciones de 10 ml c/u de benceno anhidro.

Una vez concluida la destilación el matraz de reacción se deja enfriar, una vez enfriado la reacción que contenía el cloruro del ácido se disolvió con 3.76 ml de diclorometano, por otra parte se preparó la Amina (1-Formilpiperazina) en un matraz de fondo redondo la cuál se agregó 0.02070 moles de 1-Formilpiperazina, también se agregó 0.02070 moles 3 g (1 Eq X mmol) de bicarbonato de sodio disueltos en 37.65 ml de diclorometano como disolvente esta mezcla se mantuvo en agitación durante 15 minutos.

Se colocó en un baño de hielo para agregarle el cloruro del ácido la cuál se le agregó gota a gota con la ayuda de embudo de adición esmerilado, un agitador magnético y se deja en agitación el matraz durante 30 minutos para homogenizar la mezcla. Una vez homogenizado la reacción se deja agitando durante toda la noche a temperatura ambiente.

Ya terminado la reacción se agregó 26.42 ml de una solución concentrada y preparada de Metanol / ácido Clorhídrico (0.005 moles), nuevamente se dejó agitando a temperatura ambiente durante 24 horas hasta que la reacción esté completa, esto se realizó con la ayuda de placas de cromatografía en capa fina.

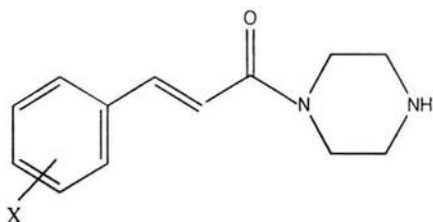
Ya que halla terminado la reacción se agregó NaOH (1N) para neutralizar la mezcla de reacción .hasta un pH de 6 o neutro.

Inmediatamente se evapora el metanol y /o disolventes en exceso con la ayuda del rota vapor , se agrega a la mezcla de reacción Ácido Clorhídrico (1N) hasta pH de 1, y se agrega acetato de etilo al matraz de reacción y se coloca en un matraz de separación, estos lavados se realizan de 2 a 3 veces ,se separa la fase acuosa de la fase orgánica, a la fase acuosa se básica con NaOH (1N) y se realizan 3 lavados con acetato de etilo. Se juntan las fases orgánicas.

A la fase orgánica se le realizan lavados con agua destilada hasta obtener un pH aproximado al neutro.

Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro, por último se concentró en el rota vapor para obtener el producto crudo.

7.1.4.Solubilidad de los compuestos sintetizados.

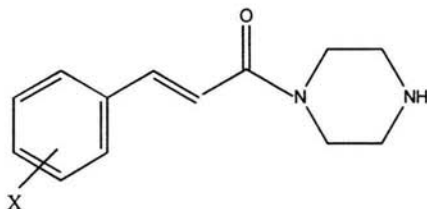


Las pruebas de solubilidad en frío y en caliente se realizaron colocando en un tubo de ensayo 0.5 g de muestra en 5 ml del disolvente, se agitó vigorosamente y finalmente se observó si la muestra era soluble, insoluble o parcialmente soluble, como lo indica la siguientes tabla:.

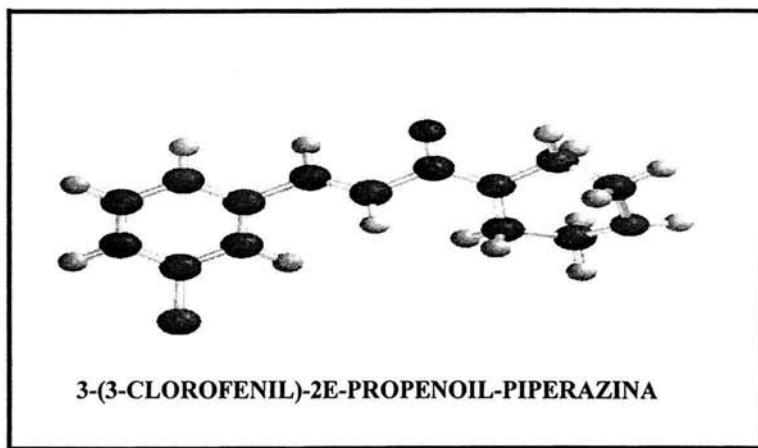
Frío	Disolventes	Comps. (Cinamoilpiperazina)							
		3-Cl	4-Cl	3-NO2	4-NO2	3-Br	4-Br	4-CH3O	H
F	Acetato de	++	++	++	++	+-	+-	++	++
C	Etilo	+-	+-	++	++	+-	+-	++	++
F	Etanol	++	++	++	+-	++	++	++	++
C		++	++	++	+-	++	++	++	++
F	Acetona	++	++	++	++	++	++	++	++
C		++	++	++	++	++	++	++	++
F	Metanol	++	++	++	++	++	++	++	++
C		++	++	++	++	++	++	++	++
F	Diclometano	++	++	++	++	++	++	++	++
C		++	++	++	++	++	++	++	++
F	Hexano	--	--	--	--	--	--	--	--
C		--	--	--	--	--	--	--	--
F	Agua	--	--	--	--	--	--	--	--
C		--	--	--	--	--	--	--	--

VIII. Resultados

8.1.1. Parte Química.



Comp. No.	X	Tiempo de Reacción (Hrs).		Rendimiento %	P. Fusión (°C)	Aspecto físico
		1.-Formación del Cloruro del Ácido.	2.-Formación de la Amida.			
		(1)	(2)			
I.	m-Cl	1	24	42.5 %	aceite	Líquido
II.	p-Cl	1	24	47.78%	91-92°C	Sólido Amarillo
III	m-Br	1	24	40.01%	Aceite	Líquido
IV	p-Br	1	24	35.25%	82-83°C	Sólido Amarillo
V	m-NO ₂	1	24	47.78%	172-173°C	Sólido Amarillo
VI	p-NO ₂	1	24	54.765	174-175°C	Sólido Amarillo
VII	p-CH ₃ O	1	24	42.015%	171-172° C	Sólido Blanco
VIII	H	1	24	46.30%	74-76°C	Sólido Amarillo



Nombre: 3-(3-Clorofenil)-2E-Propenoilpiperazina
 Formula: C₁₃ H₁₅ N₂ O Cl
 Peso Molecular (g/mol): 239.5
 Aspecto Físico: Aceite

IR (λ máx, cm⁻¹)

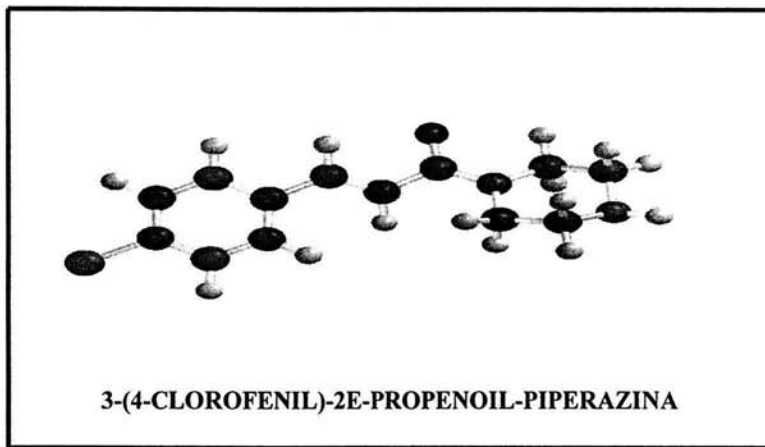
2914.38, 2855.58 (-CH₂- saturado)
 1646.60 (-CONH-)
 3303.97 (NH)
 3032 (-CH=CH-)
 1599.44, 1473.51 (-CH=CH-Aromático)
 1223.82 (R-N-)

UV (λ máx, nm)

273.66

RMN (δ ppm.)

1.92 (s, 1H, NH)
 2.91 (t, 4H, CH₂-N-CH₂)
 3.7 (m, 4H, CH₂-CON-CH₂)
 6.8 (d, 1H, -CH=CH-CON-)
 6.98 (d, 1H, -CH=CH-Aromático)
 7.48 (m, 4H, Aromático)



Nombre: 3-(4-Clorofenil)-2E-Propenoil-Piperazina
Formula: C₁₃ H₁₅ N₂ O Cl
Peso Molecular g /mol): 239.5
P.F. (°C): 91-92°C
Aspecto Físico: Polvo Cristalino Amarillo

IR (λ máx, cm⁻¹)

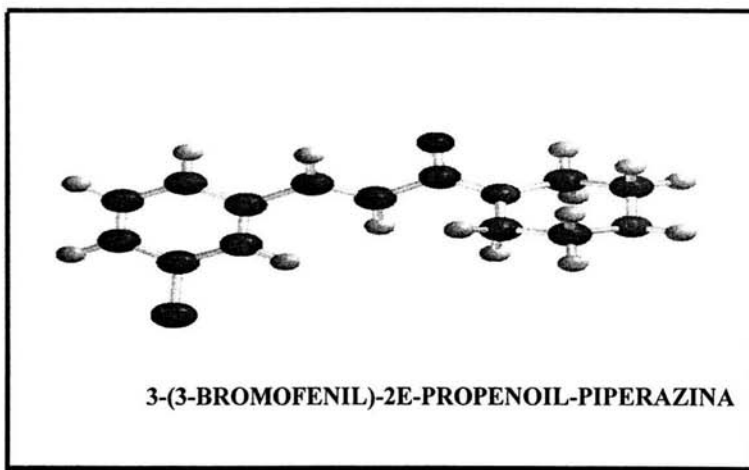
2914.88, 2851.14 (-CH₂- saturado)
 1647.97 (-CONH-)
 3237.94 (NH)
 3051.9 (-CH=CH-)
 1568.08, 1492.06 (-CH=CH-Aromático)
 1225.95 (R-N-)

UV (λ máx, nm)

284.72

RMN (δ ppm.)

2.68 (s, 1H, NH)
 2.83 (t, 4H, CH₂-N-CH₂)
 3.65 (m, 4H, CH₂-CON-CH₂)
 7.19 (d, 1H, -CH=CH-CON-)
 7.28 (d, 1H, -CH=CH-Aromático)
 7.55 (m, 4H, Aromático)



Nombre: 3-(3-Bromofenil)-2E-Propenoil-Piperazina
 Formula: C₁₃ H₁₅ N₂ O Br
 Peso Molecular (g/mol): 284.0
 Aspecto Físico: Aceite

IR (λ máx, cm⁻¹)

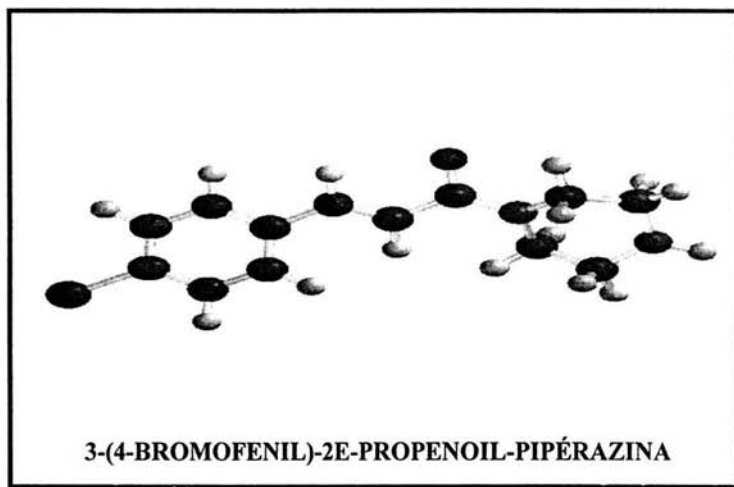
2916.39, 2855.18 (-CH₂- saturado)
 1646.13 (-CONH-)
 3305 (NH)
 3056.94 (-CH=CH-)
 1600.26, 1472.45 (-CH=CH-Aromático)
 1224.26 (R-N-)

UV (λ máx, nm)

274.26

RMN (δ ppm.)

2.5 (s, 1H, NH)
 2.89 (t, 4H, CH₂-N-CH₂)
 3.7 (m, 4H, CH₂-CON-CH₂)
 7.08 (d, 1H, -CH=CH-CON-)
 7.26 (d, 1H, -CH=CH-Aromático)
 7.5 (m, 4H, Aromático)



Nombre:	3-(4-Bromofenil)-2E-Propenoil-Piperazina
Formula:	C ₁₃ H ₁₅ N ₂ O Br
Peso Molecular (g/mol):	284.0
P.F. (°C):	82-83°C
Aspecto Físico:	Sólido color Amarillo

IR (λ máx, cm⁻¹)

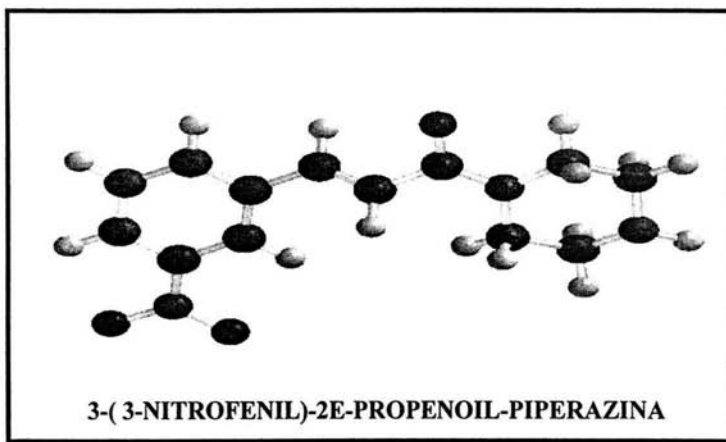
2917.20,2859.0 (-CH₂- saturado)
 1642.40 (-CONH-)
 3253.46 (NH)
 3049 (-CH=CH-)
 1608.20,1487.44 (-CH=CH-Aromático)
 1231.14 (R-N-)

UV (λ máx, nm)

285.71

RMN (δ ppm.)

1.9 (s, 1H, NH)
 2.9 (t, 4H, CH₂-N-CH₂)
 3.69 (m, 4H, CH₂-CON-CH₂)
 6.78 (d, 1H, -CH=CH-CON-)
 6.9 (d, 1H, -CH=CH-Aromático)
 7.5 (m, 4H, Aromático)



Nombre:	3-(3-Nitrofenil)-2E-Propenoil-Piperazina
Formula:	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃
Peso Molecular (g/mol):	326.0
P.F. (°C):	74-76°C
Aspecto Físico:	Sólido Color Amarillo

IR (λ máx cm^{-1})

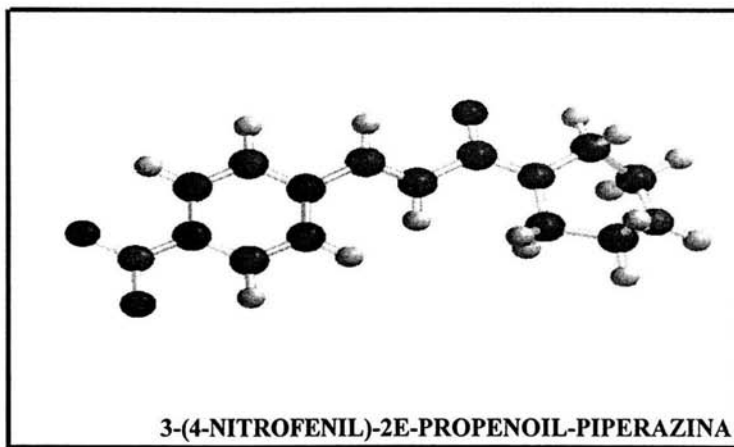
2857.22 (-CH₂- saturado)
 1650.89 (-CONH-)
 3428.29 (NH)
 3029.77 (-CH=CH-)
 1571.80, 1458.17 (-CH=CH-Aromático)
 1232.65 (R-N-)

UV (λ máx, nm)

262.61

RMN (δ ppm.)

1.98 (s, 1H, NH)
 2.98 (t, 4H, CH₂-N-CH₂)
 3.69 (m, 4H, CH₂-CON-CH₂)
 7.21 (d, 1H, -CH=CH-CON-)
 7.39 (d, 1H, -CH=CH-Aromático)
 7.92 (m, 4H, Aromático)



Nombre:	3-(4-Nitrofenil)-2E-Propenoil-Piperazina
Formula:	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃
Peso Molecular (g/mol):	326.0
P.F. (°C):	174.175°C
Aspecto Físico:	Sólido Color Amarillo

IR (λ máx, cm^{-1})

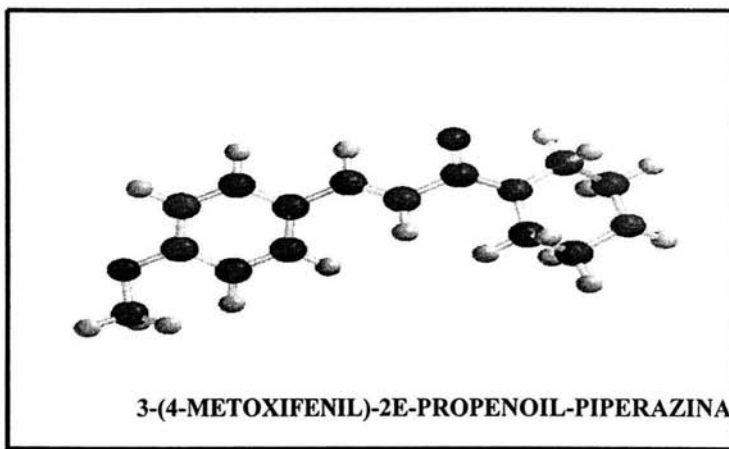
2913.17 (-CH₂- saturado)
 1605.33 (-CONH-)
 3336.39 (NH)
 3057.56 (-CH=CH-)
 1592.98, 1512.21 (-CH=CH-Aromático)
 1228.54 (R-N-)

UV (λ máx, nm)

308.32

RMN (δ ppm.)

1.56 (s, 1H, NH)
 3.48 (t, 4H, CH₂-N-CH₂)
 3.65 (m, 4H, CH₂-CON-CH₂)
 6.94 (d, 1H, -CH=CH-CON-)
 7.09 (d, 1H, -CH=CH-Aromático)
 7.29 (m, 4H, Aromático)



Nombre:	3-(4-Metoxifenil)-2E-Propenoil-Piperazina
Formula:	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂
Peso Molecular (g/mol):	326.0
P.F. (°C):	174.175°C
Aspecto Físico:	Sólido Color Blanco

IR (λ máx, cm^{-1})

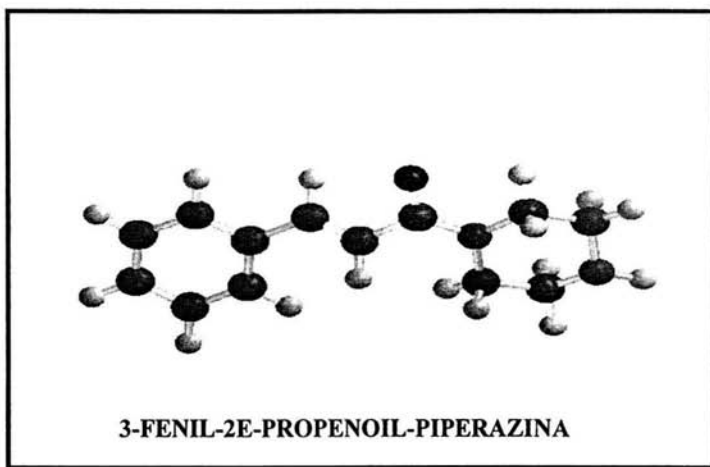
2924.68, 2859	(-CH ₂ - saturado)
1641.51	(-CONH-)
3423.50	(NH)
3062	(-CH=CH-)
1574.27, 1464.74	(-CH=CH-Aromático)
1237.79	(R-N-)

UV (λ máx, nm)

225.57

RMN (δ ppm.)

1.56	(s, 1H, NH)
3.48	(t, 4H, CH ₂ -N-CH ₂)
3.65	(m, 4H, CH ₂ -CON-CH ₂)
6.94	(d, 1H, -CH=CH-CON-)
7.09	(d, 1H, -CH=CH-Aromático)
7.29	(m, 4H, Aromático)



Nombre:	3-Fenil-2E-Propenoil-Piperazina
Formula:	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O
Peso Molecular (g/mol):	156.0
P.F. (°C):	74 -75°C
Aspecto Físico:	Sólido Color Amarillo

IR (λ máx, cm^{-1})

2918.02,2853.57 (-CH₂- saturado)
 1644.54 (-CONH-)
 3425.91 (NH)
 3058.86 (-CH=CH-)
 1596.80,1457.52 (-CH=CH-Aromático)
 1225.84 (R-N-)

UV (λ máx,nm)

308.0

RMN (δ ppm.)

1.70 (s, 1H, NH)
 2.88 (t, 4H, CH₂-N-CH₂)
 4.69 (m, 4H, CH₂-CON-CH₂)
 7.10 (d, 1H, -CH=CH-CON-)
 7.35 (d, 1H, -CH=CH-Aromático)
 7.59 (m, 4H, Aromático)

IX. DISCUSIÓN.

Se sintetizaron ocho compuestos 3-fenil-2E-Propenoil-Piperazina sustituidas en las posiciones meta y para con diferentes grupos aceptores y donadores de electrones, de las cuáles se obtuvieron seis con aspecto sólida, con acepción de los compuestos m-cloro y m-bromo que obtuvimos con aspecto líquido o aceite.

Durante la obtención de cada uno de los compuestos el curso de la reacción y la pureza de los mismos se controló o fueron seguidas a través de Cromatografía en Capa Fina usando para esto placas de Silica Gel (ALUGRAM®) y como agentes reveladores se utilizó una lámpara de Luz Ultravioleta y/o Cámara de Yodo.

Otro punto importante fue cuando se agregó la amina (n-formilpiperazina) ya que la reacción es exotérmica, por lo tanto debíamos cuidar la temperatura y la humedad antes y después del mezclado, esto se hizo con la finalidad de que no se evaporara a sequedad. Por otra parte esto nos traía como consecuencia una difícil recristalización por par de disolventes y este caso se tenía que pasar el compuesto por columna empacada con Silica Gel como nos sucedió en el compuesto I y III.

La purificación de los compuestos obtenidos, se realizó por columna utilizando Metanol- Acetato de Etilo.

Los espectros de I. R. de las amidas sintetizadas muestran la presencia de varias bandas por arriba de 3000 cm^{-1} con respecto a la amida terciaria aparece una banda de estiramiento entre 1650 cm^{-1} , aunque debemos decir que los compuestos aparecen por debajo del rango real.

El grupo insaturado de la amina C-H tienen una aparición entre $2,850$ y $2,925\text{ cm}^{-1}$ lo cuál fue muy difícil de identificarse tanto los C-H de la amida así como los C-H de la amina.

Ahora bien la doble ligadura $\text{C}=\text{C}$ unido al grupo carbonilo presenta una banda de estiramiento entre 3030 cm^{-1} , de modo que los compuestos 4-Br, 4-Cl, 4-NO₂, 3-Cl, 4-Br, 4-Metoxi, y H) aparecen por arriba de su valor real, excepto del compuesto 3- NO₂ que fue el compuesto que se acercó más al valor real.

De la misma manera presenta una banda de estiramiento del enlace $\text{C}=\text{C}$ unido al anillo aromático entre 1450 y 1600 cm^{-1} , en este paso pudimos observar que los valores establecidos en las tablas o en la literatura presentaban tres bandas de estiramiento finas lo cuál presentaron los compuestos 3-Cl, 4-Br, 3-NO₂, en el caso de los compuestos 4-Cl, 3-Br, 4-NO₂ y 4-Metoxi aparecieron solamente dos banda a este acontecimiento podemos decir que los compuestos está químicamente impuros y por lo tanto tuvieron mayor absorción en la lectura.

Por último la banda de estiramiento del grupo N-H apareció entre 1225 cm^{-1} este grupo se pudo identificar con mayor facilidad por su alto electronegatividad es decir que posee una mayor apareamiento con otro compuesto y además es que se encuentra menos protegido.

X. CONCLUSIONES

Se sintetizaron por método descrito en la literatura, ocho nuevos compuestos; N-3-Clorocinamoilpiperazina, N-4-Clorocinamoilpiperazina, N-3-Nitrocinamoilpiperazina, N-4-Nitrocinamoilpiperazina, N-3-Bromocinamoilpiperazina, N-4-Bromocinamoilpiperazina, N-Metoxicinamoilpiperazina, N-Cinamoilpiperazina.

Los rendimientos de la síntesis oscilaron entre 45 a 55 % .

A cada uno de los compuestos sintetizados se les determino su punto de fusión no corregido, así como las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina.

Los espectros de IR, RMN (H⁺), UV, obtenidos para cada uno de los compuestos sintetizados concuerdan con la estructura propuesta.

e) Ninguno de los compuestos obtenidos han sido reportados en la literatura previamente con relación a su síntesis y posible actividad ansiolítica.

XI. NOTAS DE PIE DE PAGINA.

- 1.-Zabicky, J. The Chemistry of functional Groups. The chemistry of amides Ed. Patai, The Interscience publisher, 1970, 9 p.p. 74-84.
- 2.-Miller Audrey: Writing Reaction Mechanisms in Organic Chemistry, Second Edition. Harcourt Academic Press. USA 2000 p.p. 234,285.
- 3.-Devore, G: Química Orgánica. Segunda Reimpresión en Español Trad. Muñoz Mena Publicaciones Cultural, México D.F. 1974 p.p. 429-431.
- 4.-March Jerry & March's Advanced Organic Chemistry Reactions Mechanisms & Structure, Wiley Interscience , USA, 2001.
- 5.-Van Heyningen, E., Brown, C.N., José, F., Henderson, J.K. Stark, P., J.Med.Chem., 1996, 9,675.
- 6.-Bayssat, M., Bouchele, A., Coeur, A., Grand, M., Chim. Ther., 1973, 8, 202.
- 7.-Lockard, J.S., Levy, R.H., DuCharme, L.L., Conydon, W.C., Epilepsia, 1979, 30, 339.
- 8.-Houlihan, W. Sleep –Inducin N-Alki-5-(m-trifluoromethyl)phenyl)-5-hydroxy-2-pyrrolidinones and N-Alkil-3-(trifluorometyl)cinamamidas, J.Med.Chem., 1985, 28, 28-31.
- 9.-Kubo, I., Klocke, J. A., Matsumoto, T. & Kamikawa, T., Chemical Abstracs, 1984, 101, 165474.
- 10.-Achenbach, H., Fietz, W., Planta Médica, 1986, 52,12.
- 11.-Elliot, M. Ferrigni N. R. Putnam D. Pestic. Sci. 18 1991-2001 (1987).
- 12.-Elliot, M. et. al: Pest. Sci. 18, 1987 p.p. 191-244.
- 13.-Avenidaño, C: Introducción a la Química Farmacéutica Interamericana McGraw- Hill, 1ra. Edición, Tercera Reimpresión . Madrid , 1996 . p.p. 85-92, 93.
- 14.-Fieser & Fieser: Reagents for Organic Synthesis. John Wiley & Sons. Inc. USA 1976, p.p. 286.
- 15.-Miller, Audrey : Writing Reaction Mechanisms in Organic Chemistry Second Edition. Harcourt Academic Press, USA 2000 p.p. 234,235. 285-
- 16.-Lee, John. B. et. al. JACTS, 1993, 88 p.p. 3440.
- 17.-Paquete. Leo A. Fundamentos de Química Heterocíclica . Limusa /Noriega Editores, México , 1999 p.p. 126-136.
- 18.-Wade, L: Química Orgánica, Segunda Edición, Prentice May. Trad. Virgilio González Pozo. México, 1993, p.p. 807.
- 19.-Solomons, T: Química Orgánica. Trad. Ma. Cristina Sargines, Ed. Limusa México 1981. p.p. 807.
- 20.-March, Jerry & Smith ; March's Advanced Organic. Chemistry. Reactions Mechanisms & Structure. Wiley Intersciencie , USA 2001.
- 21.-Wade, L: Química Orgánica 2da. Edición, Prentice May. Trad. Virgilio González Pozo México 1993 p.p. 1204, 1253-1255.
- 22.-Agustín Palma de la Cruz ; Síntesis y Actividad Biológica de N-isobutilamidas Poliinsaturadas Análogos y Productos Naturales Bioactivos, México D.F. (1994)
- 23.-Godman y Gilman ; Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Ed. 9no. Vol. I , Editorial Mc Graw-Hill, Interamericana 1996 p.p.
- 24.-Bertram G. Katzung ; Farmacología Básica Clínica , Ed. El manual Moderno S.A. de C.V., México D.F. 1989 p.p.

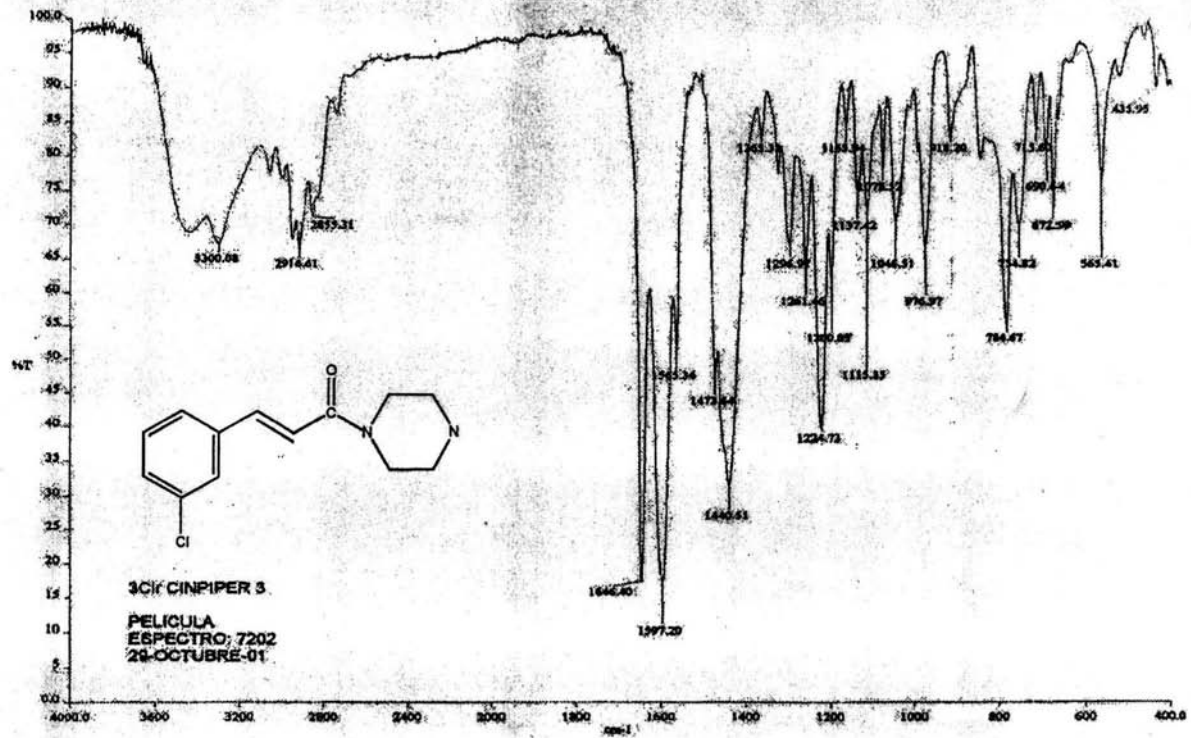
- 25.-Brailowsky S. ; Las Sustancias de los Sueños; Neurofarmacología , México D.F. Fondo de Cultura Económica , 1995.
- 26.-Rosenstein S.E. ; Diccionario de Especialidades Farmacéutica. 40ª Edición, México D.F. Ediciones PLM S.A. 1994.
- 27.-Jonh A. Bovan ; Fundamentos de Farmacología. 2da. Edición, Ed. Harla . 1982 p. p. 273-284.
- 28.-Wada T. Fakada N. Effect of new anxiolytic, ON-2327 Learning and Memor y Pharmacology Biochemist Behav. 1992 41:573-579.
- 29.-Celdrin M. Smith M.D. & Alan M. Reynard ; Pharmacology Ed. Reverte S.A. de C.V., 1998, p.p. 238-248.
- 30.-Marco Antonio Dupont; Manual Clínico de Ansiedad y Colaboradores. 1ra. Edición . Ed. Latinoamericana S.A. de C.V. p.p. 233-245, 177.
- 31.-Robert G. Priet; Ansiedad y Depresión Causas y Efectos y como Superarlos. Ed. Plural S.A. de C.V. 1992 p.p. 13-22, 71-82.
- 32.-Ayuso G. José Luis Carulla Luis Salvador, Manual de Psiquiatría, Ed. Interamericana Mc Graw-Hill, España, 1992. p.p. 555-571.
- 33.-William O. Foge. Ph. D. ; Principios de Química Farmacéutica. Ed. Reverte S.A. 1998, p.p. 238-248.
- 34.-Enrique Echeburvia Avances en el tratamiento Psicológico de los trastornos de Ansiedad, Ediciones Pirámides Año 1996 p.p.
- 35.-Ayuso G. José Luis Carulla Luis Salvador, Manual de Psiquiatría, Ed. Interamericana Mc Graw-Hill, España, 1992. p.p. 555-571.
- 36.-Jonas JM, cohon MS A. comparison of he safety and efficacy of alprozolam versus other agents in the treatment of anxiety, panic and depression a review of the literature J. Clin Psy chiat 1993, 54:25-48.
- 37.-Petty F. Kramer GL; Falton M. Moeller FG. Rush AJ. 1993. Low Plasma GABA is a trait-like marker for bipolar illness. Neuropsychopharmacology. 9:125-32.
- 38.-Kataoka y shibata k, Miyasaki A, et al Involvement of the dorsal hippocampus in mediation of the antianxiety action of andospirone a 5-hydroxytryptamine 1ra. Agonistic anxiolytic, neuropharmacol 1991; 30:475-80.
- 39.-Picazo O. Fernandez – Guasti A. 1995 Antianxiety effects of progesterone and some of it's reduced metabolites; an evaluation using the burying behavior test. Brain Res; 680:135.
- 40.-Freeman EW. Durdy RH, Coutifaris C. Reckless K. Paul SM. (1993), Anxiolytic metabolites of progesterone; correlation with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy females volunteers. 58:478-84.
- 41.-Olsen RW, Tobin AJ. Molecular Biology of GABA_A receptors. FASEB J. 1990. 4:1469-80.
- 42.-Rober G. Priet; Ansiedad y Depresión Causas y Efectos y Como Superarlos. Ed. Plural, (1992). p.p. 71-82.
- 43.-B.W. Horrom, N. Freifelder and G.R. Stone , J. Am. Chem. Soc. 77 , p.p. 753 (1995).
- 44.-Organic Preparations and Products Int. 7(2), p.p. 82-85.
- 45.-J. Med. Chem. Vol. 26. p.p. 411-416 (1983).

XII. BIBLIOGRAFIA.

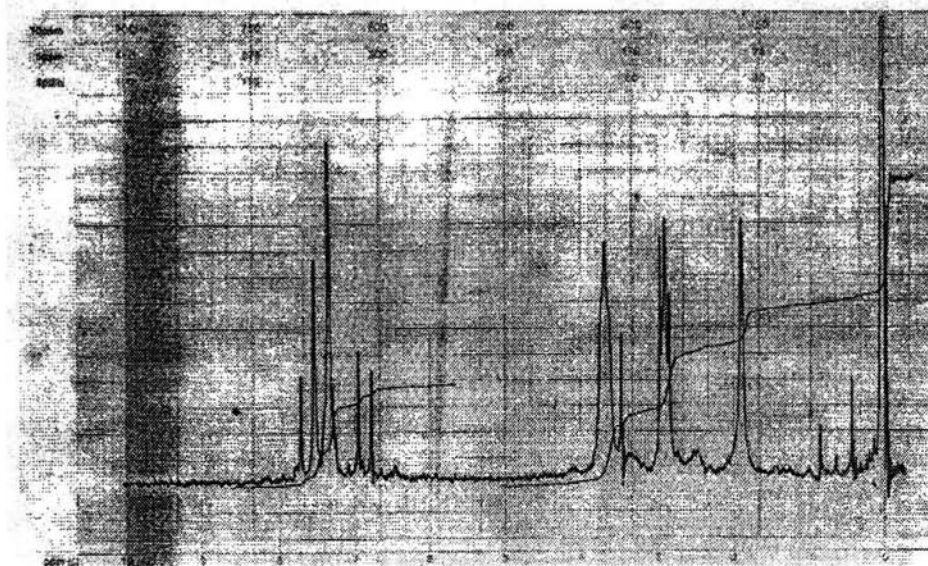
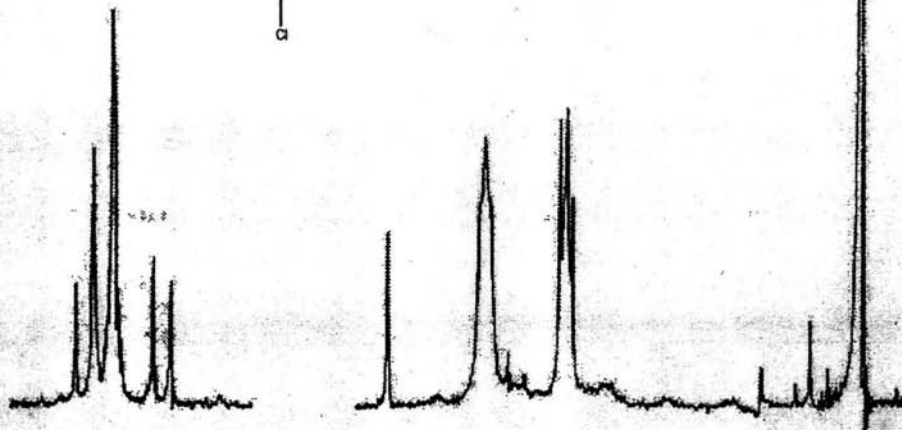
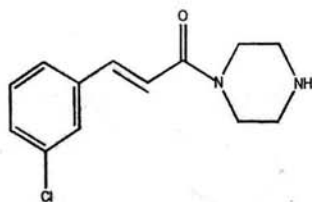
- 1.-Achenbach, H., Fietz., W., *Planta Médica*, 1986, 52,12.
- 2.-Agustín Palma de la Cruz ; *Síntesis y Actividad Biológica de N-isobutilamidas Poliinsaturadas Análogos y Productos Naturales Bioactivos*, México D.F. (1994).
- 3.-Ayuso G. José Luis Carulla Luis Salvador, *Manual de Psiquiatría*, Ed. Interamericana Mc Graw-Hill, España, 1992. p.p. 555-571.
- 4.-Ayuso G. José Luis Carulla Luis Salvador, *Manual de Psiquiatría*, Ed. Interamericana Mc Graw-Hill, España, 1992. p.p. 555-571.
- 5.-Avendaño, C: *Introducción a la Química Farmacéutica Interamericana McGraw- Hill*, 1ra. Edición, Tercera Reimpresión . Madrid , 1996 . p.p. 85-92, 93.
- 6.-B.W. Horrom, N. Freifelder and G.R. Stone , *J. Am. Chem. Soc.* 77 , p.p. 753 (1995).
- 7.-Baysat, M., Bouchele, A., Coeur, A., Grand, M., *Chim. Ther.*, 1973, 8, 202.
- 8.-Bertram G. Katzung ; *Farmacología Básica Clínica* , Ed. El manual Moderno S.A. de C.V., México D.F. 1989 p.p.
- 9.-Brailowsky S. ; *Las Sustancias de los Sueños; Neurofarmacología* , México D.F. Fondo de Cultura Económica , 1995.
- 10.-Celdrin M. Smith M.D. & Alan M. Reynard ; *Pharmacology* Ed. Reverte S.A. de C.V., 1998, p.p. 238-248.
- 11.-Elliot, M. Ferrigni N. R. Putnam D. *Pestic. Sci.* 18 1991-2001 (1987).
- 12.-Elliot, M. et. al: *Pest. Sci.* 18, 1987 p.p. 191-244.
- 13.-Enrique Echeburvia *Avances en el tratamiento Psicológico de los trastornos de Ansiedad*, Ediciones Pirámides Año 1996.
- 14.-Fieser & Fieser: *Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons. Inc. USA 1976, p.p. 286.
- 15.-Freeman EW. Durdy RH, Coutifaris C. Reckless K. Paul SM. (1993), *Anxiolytic metabolites of progesterone; correlation with mood and performance measures following oral progesterone administration to healthy females volunteers.* 58:478-84.
- 16.-Godman y Gilman ; *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, Ed. 9no. Vol. I , Editorial Mc Graw-Hill, Interamericana 1996 .
- 18.-Houlihan, W. *Sleep -Inducin N-Alki-5-(m-trifluoromethyl)phenyl)-5-hydroxy-2-pyrrolidinones and N-Alkil-3-(trifluorometyl)cinamamidas*, *J.Med.Chem.*, 1985, 28, 28-31.
- 19.-Jonas JM, cohon MS A. *comparison of he safety and efficacy of alprozolam versus other agents in the treatment of anxiety, panic and depression a review of the literature* *J. Clin Psy chiat* 1993, 54:25-48.
- 20.-Jonh A. Bovan ; *Fundamentos de Farmacología*. 2da. Edición, Ed. Harla . 1982 p. p. 273-284.
- 21.-Kataoka y shibata k, Miyasaki A, et al *Involvement of the dorsal hippocampus in mediation of the antianxiety action of andospirone a 5-hydroxytryptamine 1ra. Agonistic anxiolytic,* *neuropharmacol* 1991; 30:475-80.
- 22.-Kubo, I., Klocke, J. A., Matsumoto, T. & Kamikawa, T., *Chemical Abstracs*, 1984, 101, 165474.
- 23.-Lee, John. B. et. al. *JACTS*, 1993, 88 p.p. 3440.
- 24.-Lockard, J.S., Levy, R.H., DuCharme, L.L., Conydon, W.C., *Epilepsia*, 1979, 30, 339.

- 25.-Marco Antonio Dupont; Manual Clínico de Ansiedad y Colaboradores. Ira. Edición . Ed. Latinoamericana S.A. de C.V. p.p. 233-245, 177.
- 26.-March, Jerry & Smith ; March's Advanced Organic. Chemistry. Reactions Mechanisms & Structure. Wiley Interscience , USA 2001.
- 27.-March Jerry & March's Advanced Organic Chemistry Reactions Mechanisms & Structure, Wiley Interscience , USA, 2001.
- 28.-Miller, Audrey : Writing Reaction Mechanisms in Organic Chemistry Second Edition. Harcourt Academic Press, USA 2000 p.p. 234,235, 285.
- 29.-Miller Audrey: Writing Reaction Mechanisms in Organic Chemistry, Second Edition. Harcourt Academic Press. USA 2000 p.p. 234,285.
- 30.-Olsen RW, Tobin AJ. Molecular Biology of GABA_A receptors. FASEB J. 1990. 4:1469-80.
- 31.-Organic Preparations and Products Int. 7(2), p.p. 82-85.
- 32.-Paquete. Leo A. Fundamentos de Química Heterocíclica . Limusa /Noriega Editores, México , 1999 p.p. 126-136.
- 33.-Petty F. Kramer GL; Falton M. Moeller FG. Rush AJ. 1993. Low Plasma GABA is a trait-like marker for bipolar illness. Neuropsychopharmacology. 9:125-32.
- 34.-Picazo O. Fernandez – Guasti A. 1995 Antianxiety effects of progesterone and some of its reduced metabolites; an evaluation using the burying behavior test. Brain Res; 680:135.
- 35.-Rober G. Priet; Ansiedad y Depresión Causas y Efectos y Como Superarlos. Ed. Plural, (1992). p.p. 71-82.
- 36.-Robert G. Priet; Ansiedad y Depresión Causas y Efectos y como Superarlos. Ed. Plural S.A. de C.V. 1992 p.p. 13-22, 71-82.
- 37.-Rosenstein S.E. ; Diccionario de Especialidades Farmacéutica. 40ª Edición, México D.F. Ediciones PLM S.A. 1994.
- 38.-Solomons, T: Química Orgánica. Trad. Ma. Cristina Sargines, Ed. Limusa México 1981. p.p. 807.
- 39.-Van Heyningen, E., Brown, C.N., José, F., Henderson, J.K. Stark, P., J.Med.Chem., 1996, 9,675.
- 40.-Wada T. Fakada N. Effect of new anxiolytic, ON-2327 Learning and Memor y Pharmacology Biochemist Behaw. 1992 41:573-579.
- 41.-Wade, L: Química Orgánica, Segunda Edición, Prentice May. Trad. Virgilio González Pozo. México, 1993, p.p. 807.
- 42.-Wade, L: Química Orgánica 2da. Edición, Prentice May. Trad. Virgilio González Pozo México 1993 p.p. 1204, 1253-1255.
- 43.-William O. Foge. Ph. D. ; Principios de Química Farmacéutica. Ed. Reverte S.A. 1998, p.p. 238-248.
- 44.-Zabicky, J. The Chemistry of functional Groups. The chemistry of amides Ed. Patai, The Interscience publisher, 1970, 9 p.p. 74-84.

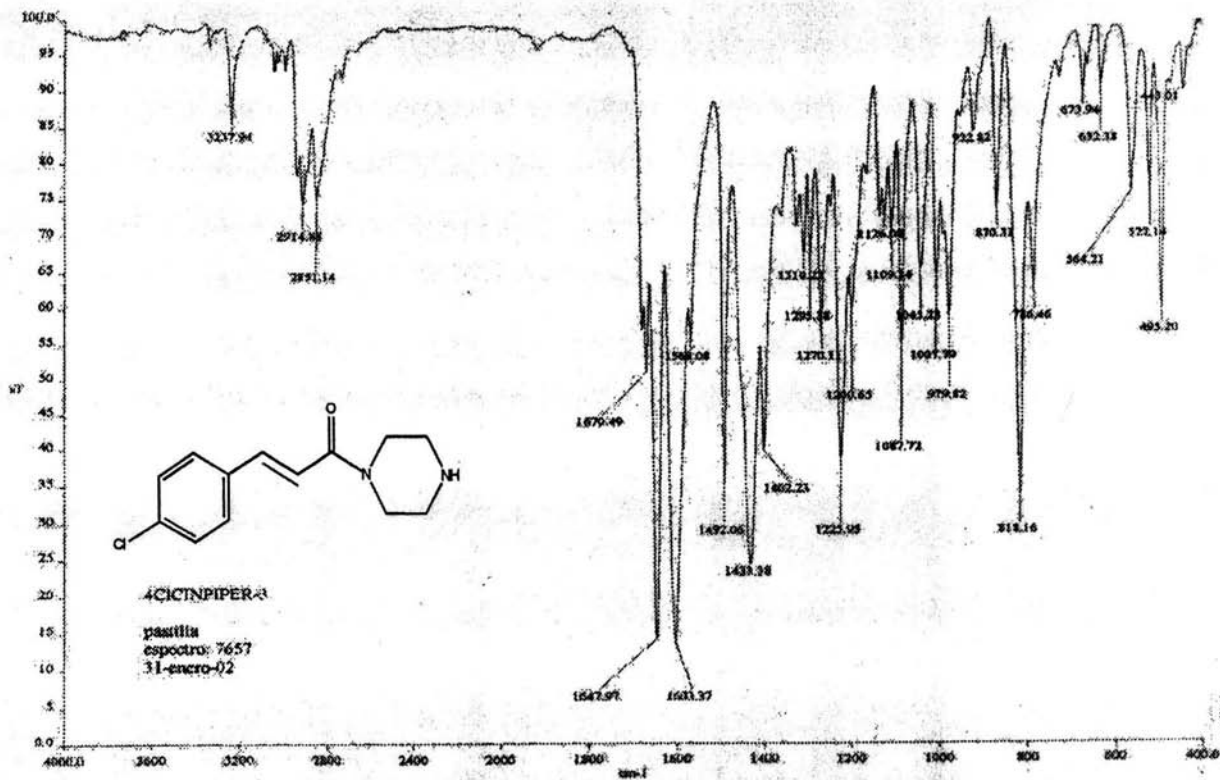
XIII. APENDICE ESPECTROSCOPIA



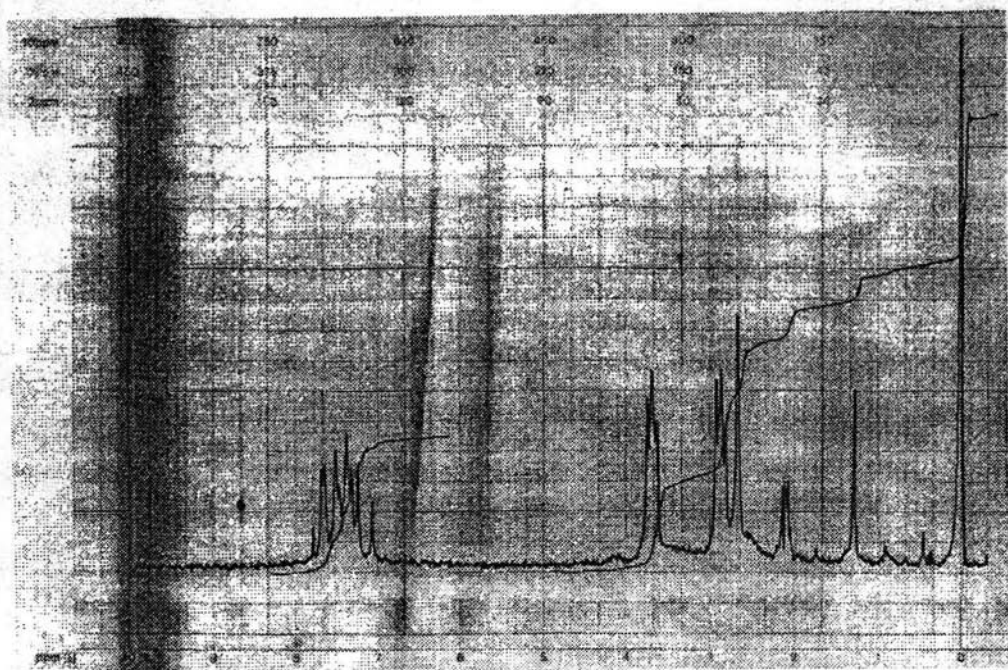
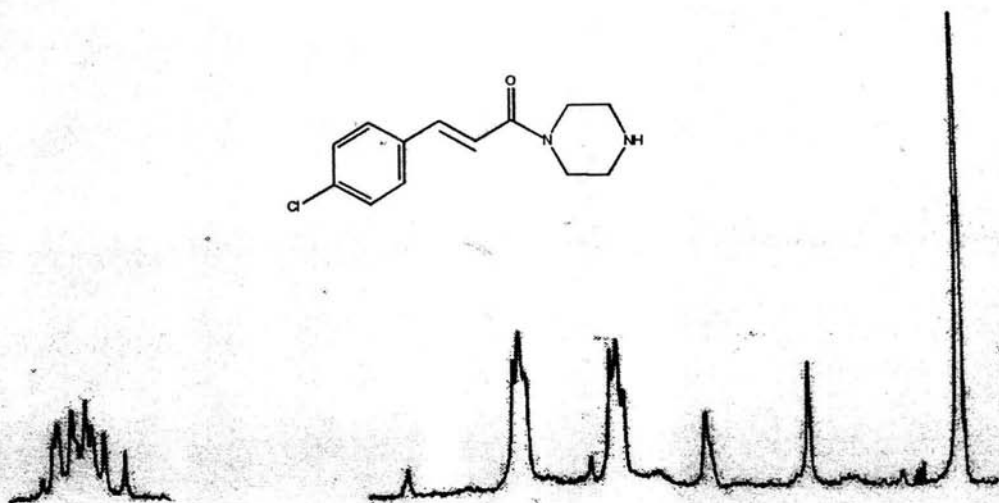
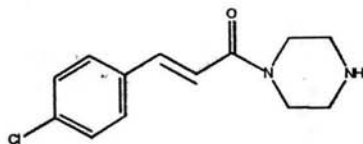
ESPECTRO No.1



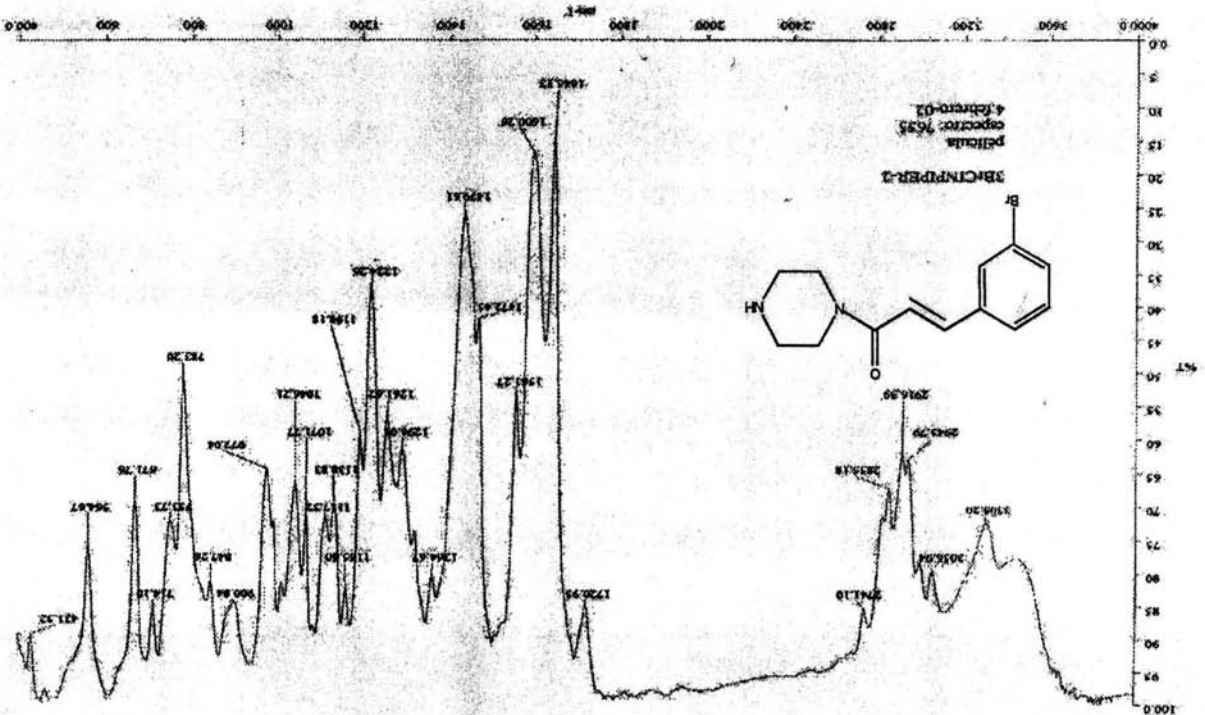
ESPECTRO No. 2

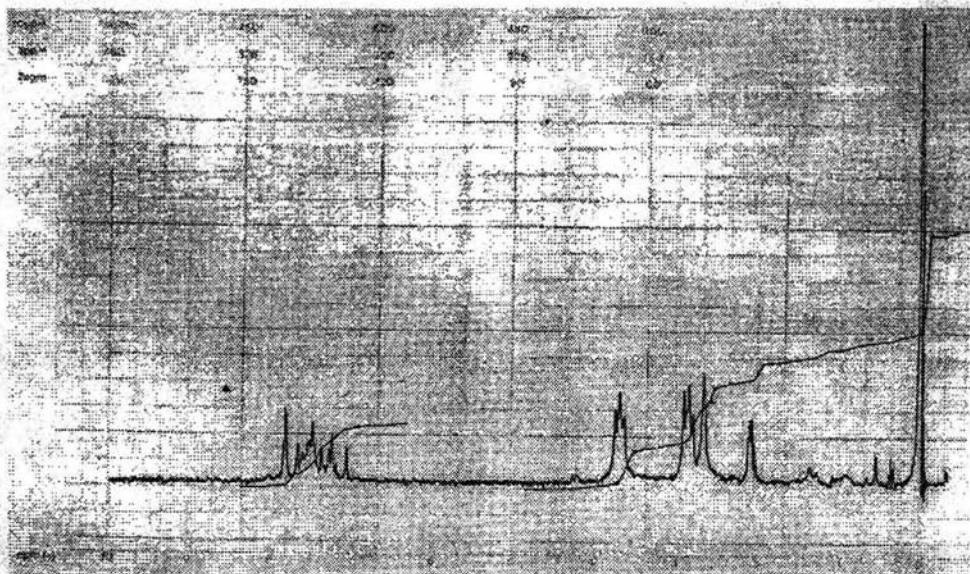
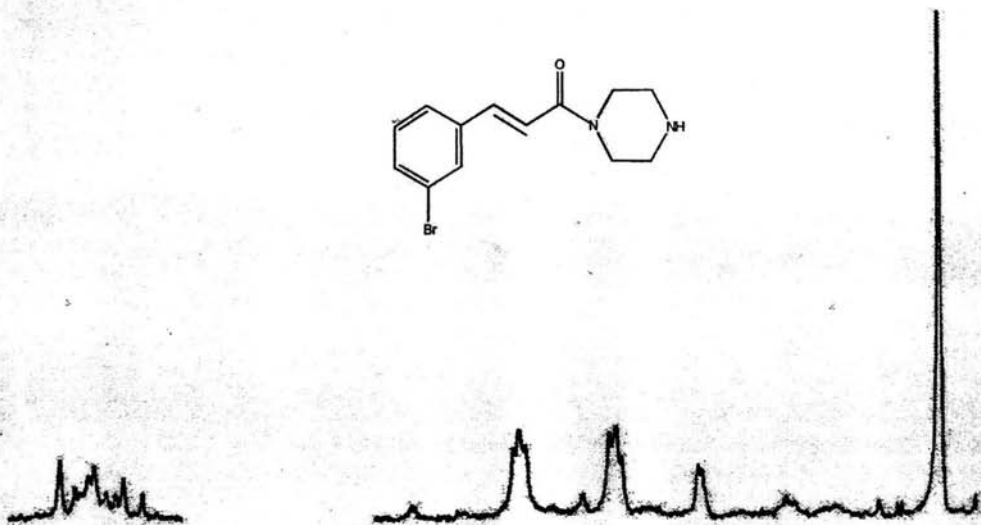
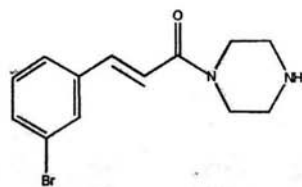


ESPECTRO No.3

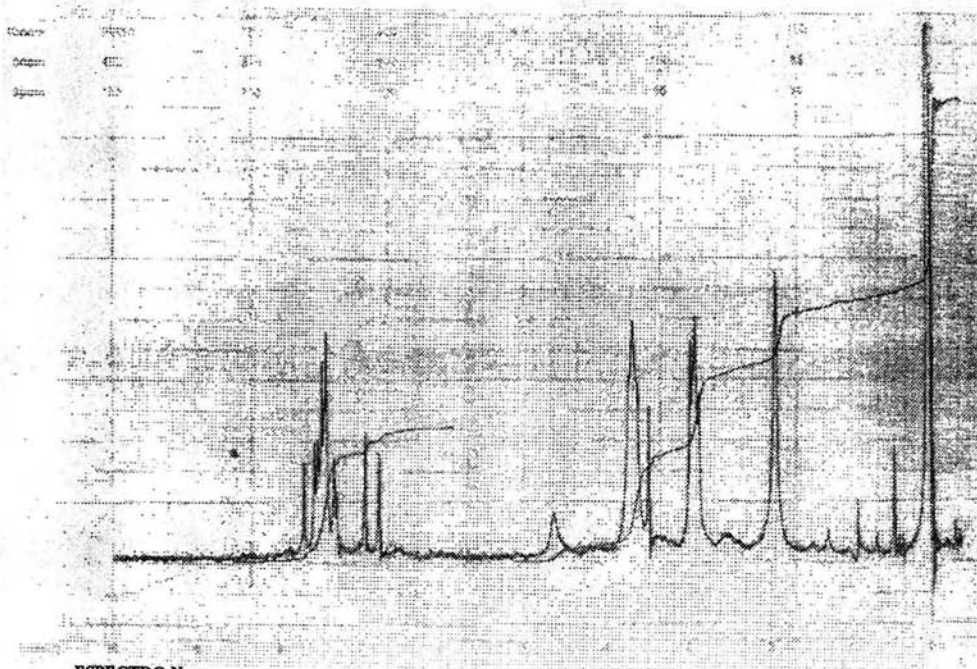
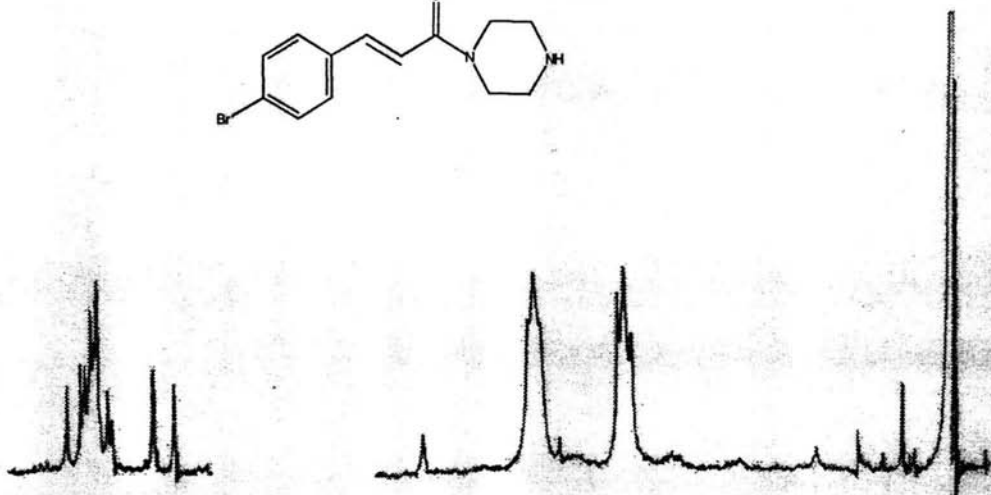
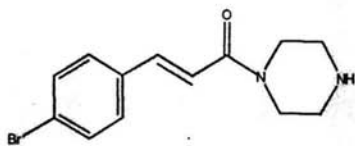


ESPECTRO No.4



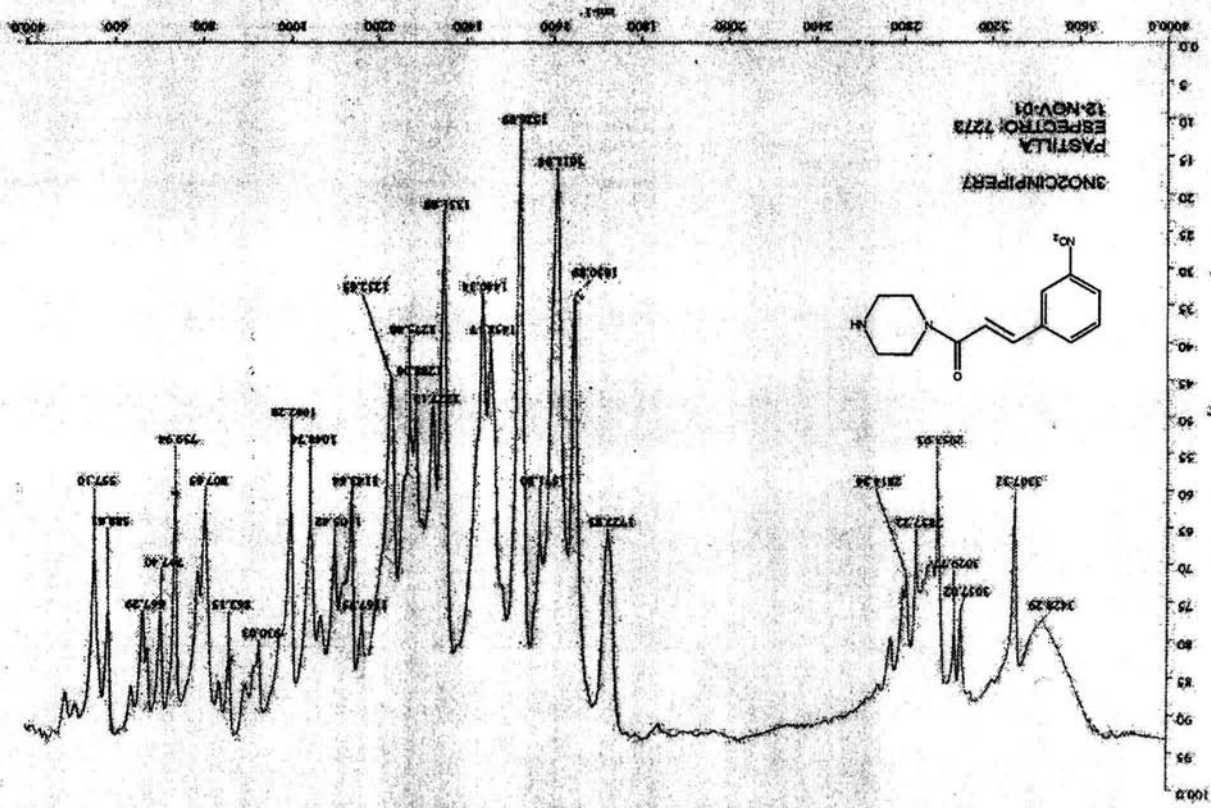


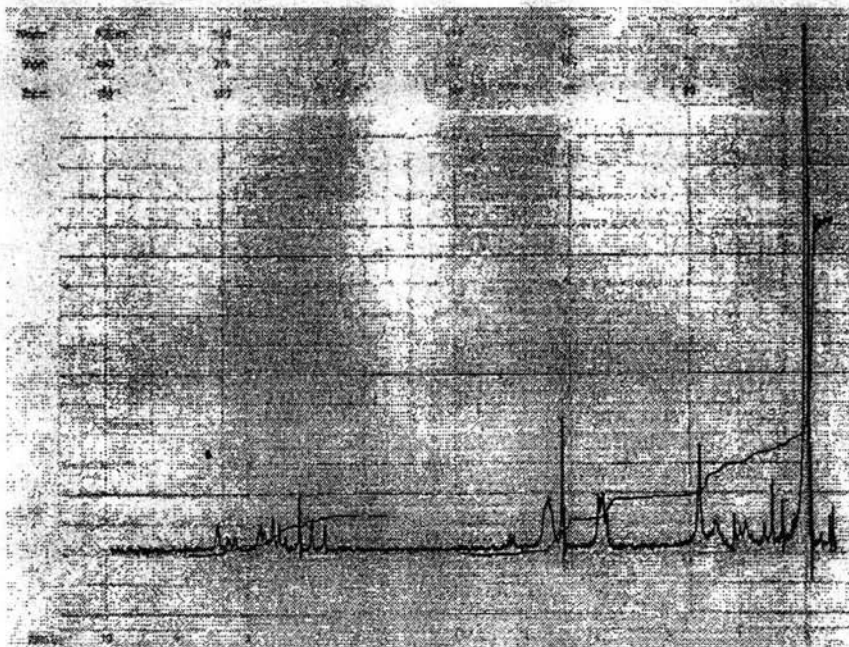
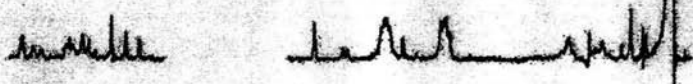
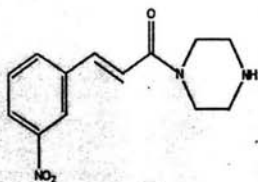
ESPECTRO No.6



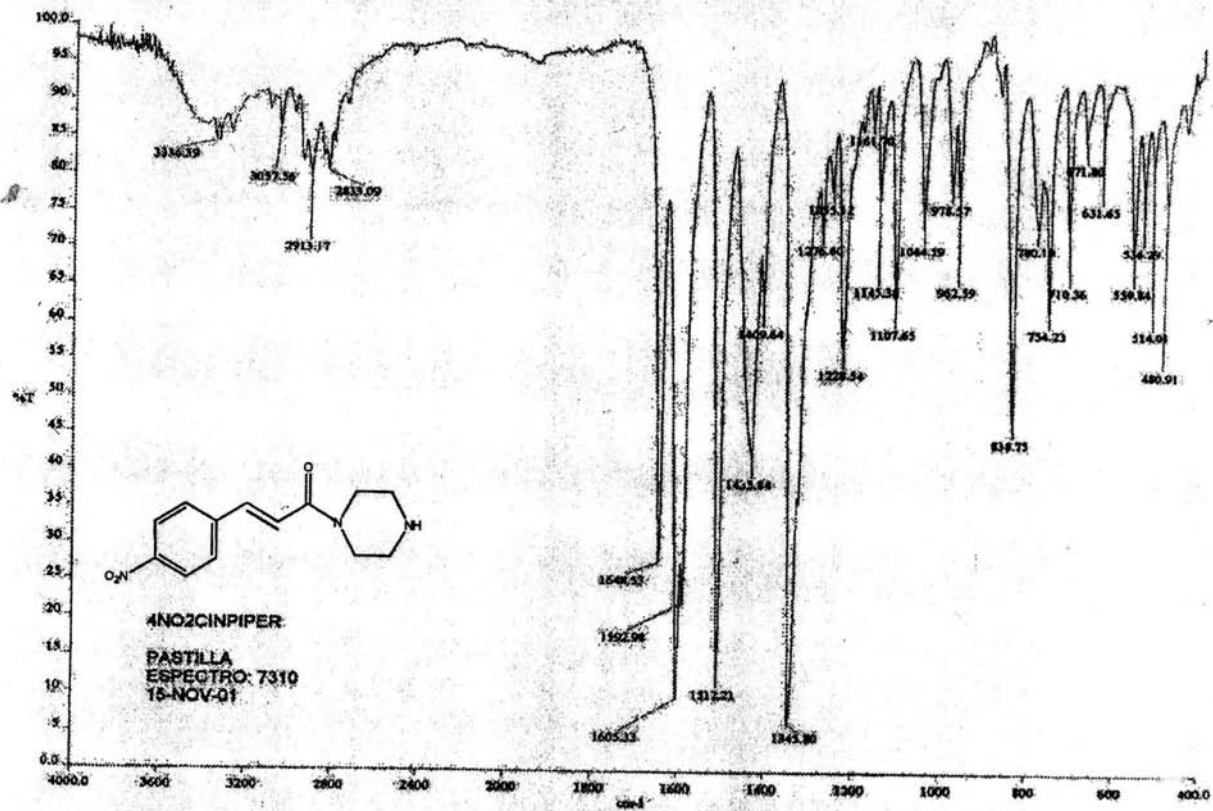
ESPECTRO No.7

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

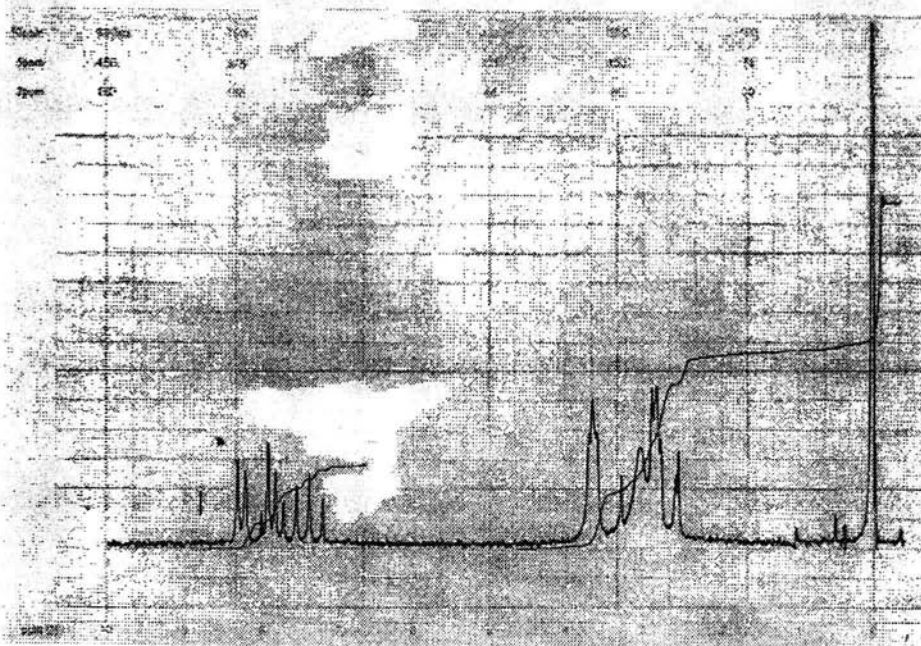
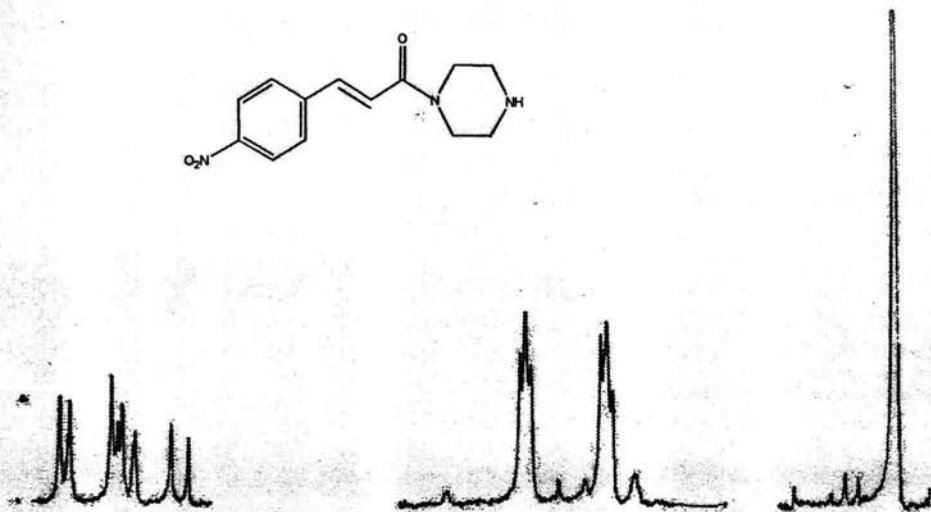
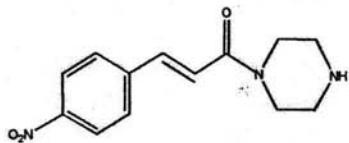




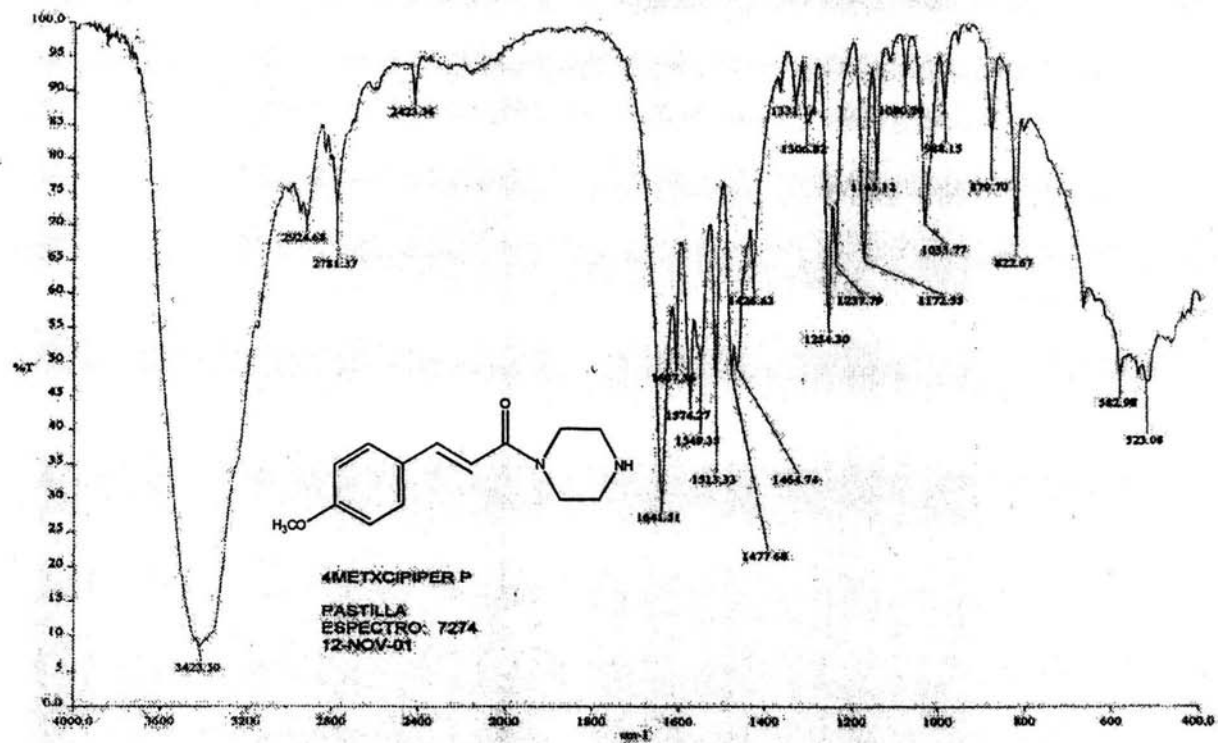
ESPECTRO No.10



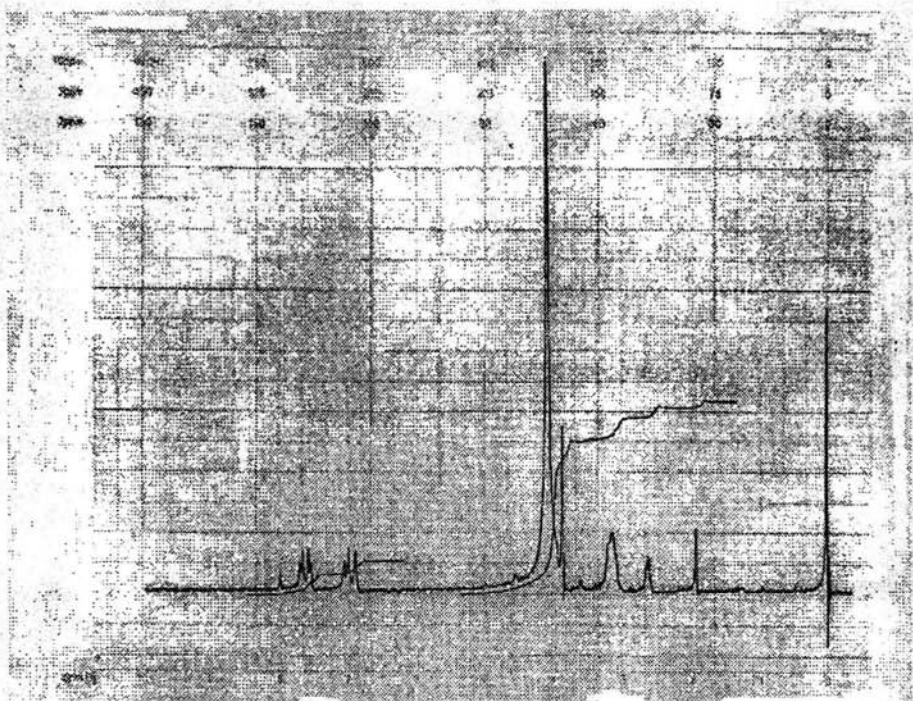
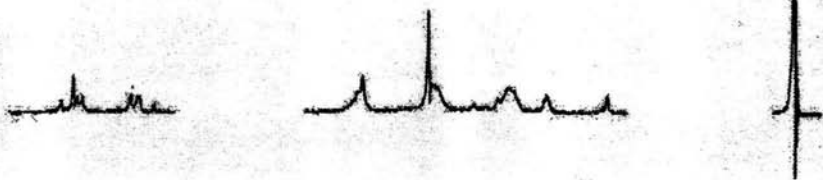
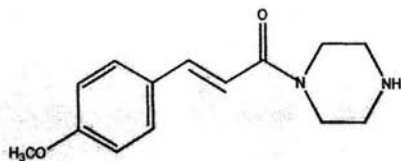
ESPECTRO No.11



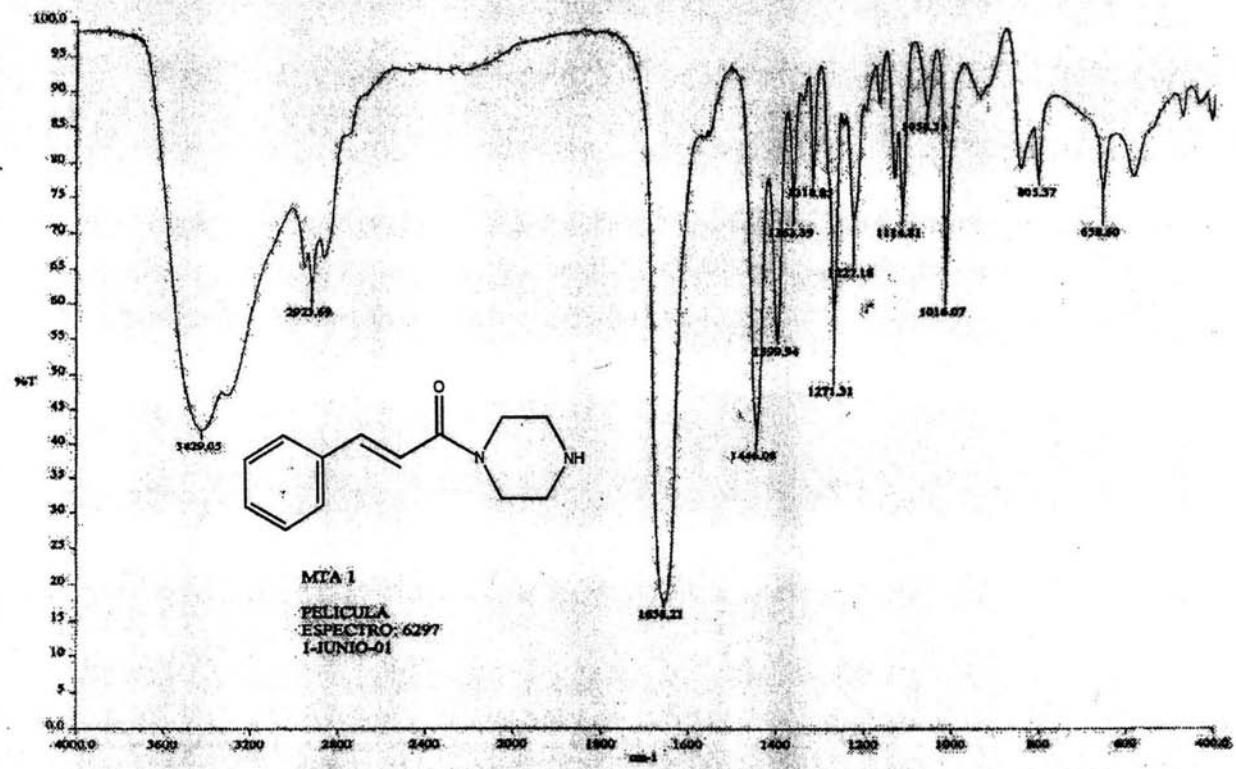
ESPECTRO No. 12

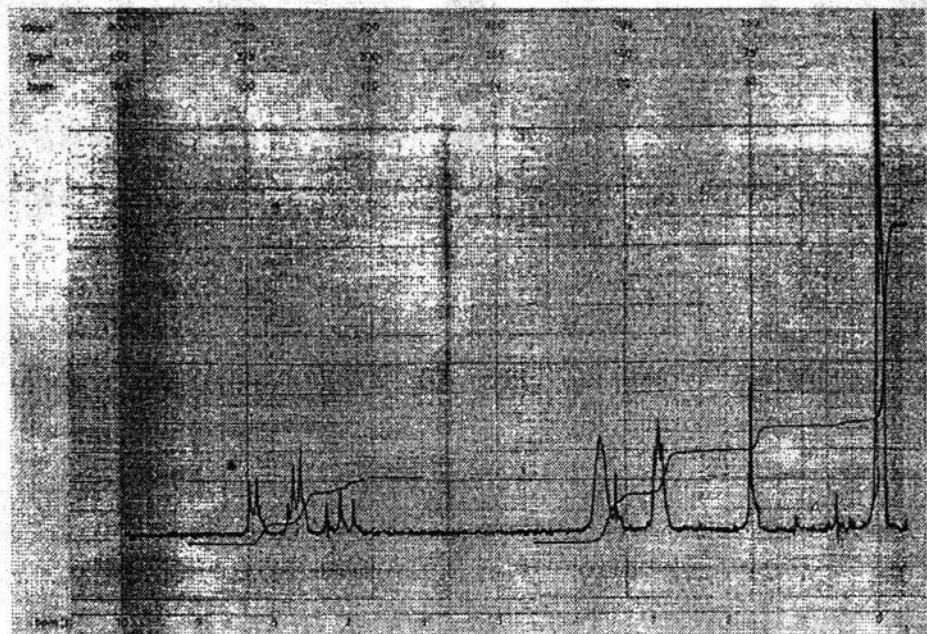
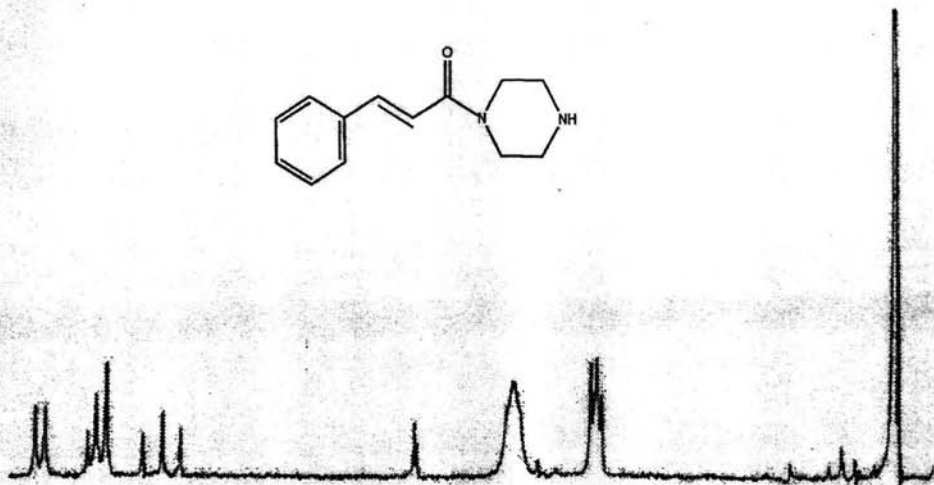
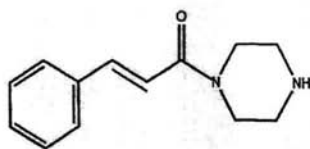


ESPECTRO No.13



ESPECTRO No.14





ESPECTRO No. 16