



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

---

---

**“Determinación de algunas propiedades  
fisicoquímicas de importancia farmacológica  
(*KD*, *Log P*, *?* *G* y *p*), para una serie de 1,4-  
dihidropiridinas obtenidas mediante el  
protocolo de la Química Verde”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA  
P R E S E N T A:  
CARINA BERENICE BRITO LORÁN**

ASESORES:  
Dr. RENE MIRANDA RUVALCABA  
M. EN C. BENJAMÍN VELASCO BEJARANO



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.

El presente trabajo de tesis se desarrolló en el Laboratorio de Investigación L-122, de la Sección de Química Orgánica, de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM; y en el Laboratorio de Bioquímica Médica II de la Escuela Superior de Medicina, IPN; al respecto SE AGRADECE EL APOYO ECONÓMICO A LA DGAPA-UNAM MEDIANTE EL PROYECTO PAPIIT IN-208202.

## **DEDICATORIA**

*A mi mamá por que gracias a ella estoy aquí, por que todo lo que he logrado se lo debo a su apoyo, por que siempre ha confiado en mí, por olvidarse de ella para solo pensar en mí y por todos los sacrificios que hizo para que yo pudiera alcanzar esta meta, gracias mamá, esto lo logramos juntas y es para ti y por ti.*

*A mi tía Rosa y a mi tío Rolando por que siempre han estado a mi lado en los buenos y malos momentos, por que siempre me han apoyado y guiado, por que me han dado también todo su cariño, quiero que sepan que los quiero como si fueran mis padres, por que eso es lo que han sido siempre para mí, gracias por estar presentes en todos mis logros y gracias por sentirlos como suyos por que así es, en cada paso que doy están presentes. Los amo y esto también es para ustedes.*

*A mi prima Araceli, y a mis tías Aída y Alejandra, por todo el apoyo que me han brindado y por que siempre me animaron a seguir estudiando, gracias.*



*A mi abuelita Herlinda, el ser mas tierno y amoroso que he conocido, por que siempre me dio su cariño, como me gustaría que estuvieras aquí para verme, te quiero y no tienes idea de cuanto te extraño, espero algún día llegar a ser como tú.*

# AGRADECIMIENTOS

Al Dr. René Miranda Ruvalcaba, por todo el apoyo que sabe brindar en cualquier aspecto, por que siempre está dispuesto a dar una sonrisa, ojalá que siempre siga siendo una persona tan amable y tan alegre, muchas gracias por recibirme en su equipo de trabajo y por estar pendiente de nosotros, por apoyarnos, por ponernos a todos la misma atención, por tratarnos igual y sobre todo por permitirme ser parte de la familia de Química Orgánica. Muchas gracias

A ti Benjamín, por soportar mi acoso académico, y bueno por que la calidad de este trabajo te la debo a ti, gracias por compartir conmigo tus conocimientos, tu tiempo y tu amistad, gracias por ser mi asesor y por dejarme conocerte.

A Robert, gracias por ayudarme durante todo este trabajo de tesis, por dejar a un lado lo que estabas haciendo y regalarme un poco de tu tiempo siempre que te lo pedía y gracias también por tu amistad.

Al Profesor Gabriel Arroyo por todo el apoyo académico que me otorgó, y gracias por hacer muy grata mi estancia en la sección de Química Orgánica, ji, nunca pierda su buen humor, muchas gracias también por brindarme su amistad. Los voy a extrañar

A Josesito por el amor, la ayuda y la confianza que me brindó durante toda la carrera, en la escuela y en mi vida personal, gracias por mejorar muchas cosas de mí y por haberme enseñado tanto, eres el mejor. Te amo bb

# ÍNDICE

➤ <b>GLOSARIO</b>	<b>1</b>
➤ <b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
➤ <b>OBJETIVOS E HIPÓTESIS</b>	<b>5</b>
? <i>Objetivo general</i>	<b>6</b>
? <i>Objetivos particulares</i>	<b>6</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>7</b>
➤ <b>GENERALIDADES</b>	<b>8</b>
? <i>Química Verde</i>	<b>9</b>
? <i>Principios básicos de la Química Verde</i>	<b>10</b>
? <i>Síntesis de Hantzsch</i>	<b>11</b>
? <i>Actividad biológica de las 1,4-dihidropiridinas</i>	<b>14</b>
? <i>Importancia de los parámetros fisicoquímicos en la actividad biológica</i>	<b>17</b>
? <i>Parámetro fisicoquímico: coeficiente de partición (KD) y Log P</i>	<b>20</b>
? <i>Parámetro fisicoquímico: energía libre de Gibbs (?G)</i>	<b>22</b>
? <i>Parámetro fisicoquímico: Constante Hidrofóbica (p)</i>	<b>25</b>
➤ <b>DESARROLLO EXPERIMENTAL</b>	<b>26</b>
? <i>Materiales</i>	<b>27</b>
? <i>Metodología</i>	<b>28</b>
? <i>Obtención de las 4-aril- 1, 4-dihidropiridinas</i>	<b>28</b>
? <i>Saturación de los disolventes</i>	<b>29</b>
? <i>Determinación de los máximos de absorción de 4a-j</i>	<b>29</b>
? <i>Cinética de extracción de 4a-j</i>	<b>29</b>
? <i>Determinación del Coeficiente de Partición de los compuestos 4a-j</i>	<b>29</b>
? <i>Cálculo de los demás parámetros Log P, ?G y p</i>	<b>30</b>

➤ <b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	32
➤ <b>CONCLUSIONES</b>	46
➤ <b>REFERENCIAS</b>	48
➤ <b>APÉNDICE</b>	54
? <i>Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la molécula 4a</i>	55
? <i>Espectro de EMIE de la molécula 4a</i>	55
? <i>Espectro de RMN <sup>13</sup>C de la molécula 4a</i>	56
? <i>Máximo de absorción de la molécula 4a</i>	56
? <i>Cinética de extracción de la molécula 4a</i>	57
? <i>Carta de aceptación XL CM-SQM</i>	58

## GLOSARIO

KD	Coeficiente de partición
Log P	Logaritmo base 10 del KD
$\Delta G$	Energía libre de Gibbs
p	Constante hidrofóbica
KJ	Kilojoules
Kcal	Kilocalorías
DHPs	Dihidropiridinas
pKa	Logaritmo de la constante de acidez
vg	Verbigracia
EPA	Agencia de Protección del Medio Ambiente
OPPT	Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancias Tóxicas
[ O ]	Oxidación
<i>o</i> -	Orto
<i>p</i> -	Para
BCC	Bloqueadores del canal de calcio
ATP	Adenosin trifosfato
PM	Peso molecular
<i>C</i>	Concentración
$\Delta H$	Entalpía
$\Delta S$	Entropía
W	Watts
<i>ccf</i>	Cromatografía en capa fina
UV	Ultravioleta
TMS	Tetrametilsilano
IR	Infrarrojo
SD	Sin disolvente
RMN $^1\text{H}$	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN $^{13}\text{C}$	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
DS	Desviación estándar
EtO	Etoxilo
MeO	Metoxilo
TAFF	Tonsil Actisil FF
$\text{M}^+$	Ión molecular

# INTRODUCCIÓN

---

---

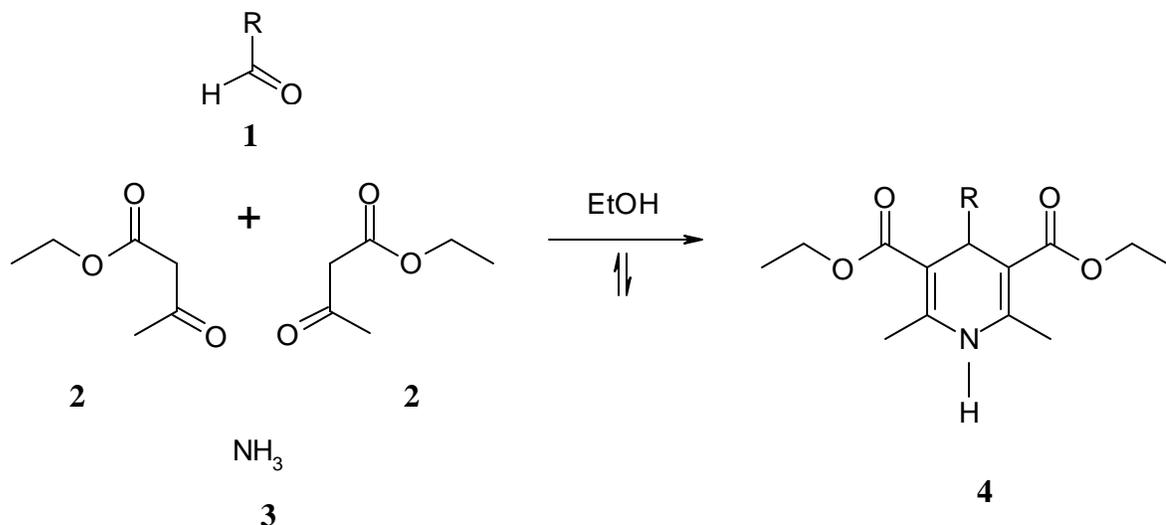
## INTRODUCCIÓN

El primero que informó sobre la reacción de ciclocondensación, entre un aldehído (**1**), un  $\beta$ -cetoéster (**2**) y una fuente de amoníaco (**3**), fue el químico alemán Arthur Rudolf Hantzsch,<sup>1</sup> en 1882. La reacción fue realizada (**Esquema 1**), calentando una disolución etanólica de los tres reactivos mencionados, en condiciones de temperatura de reflujo del EtOH; los productos formados fueron una serie de 1,4-dihidropiridinas (**4**), también conocidas como Esteres de Hantzsch o mediante el acrónimo DHPs.

Algunas de estas moléculas, muestran propiedades farmacológicas interesantes, como

- i) agentes antihipertensivos<sup>2</sup>, los cuales actúan como antagonistas del canal de calcio,<sup>3</sup>
- ii) ejercen un efecto inhibitorio de mayor consideración sobre el músculo vascular liso, en comparación con el miocardio, aunque en diferente grado, por lo cual se les considera selectivas a nivel vascular. A pesar de esto, existe el riesgo de depresión del miocardio, sobre todo en el caso de medicamentos con menor selectividad y en presencia de alteraciones miocárdicas previas. Las DHP's también se emplean para disminuir la resistencia que tienen las células cancerosas a ciertos fármacos,<sup>4</sup> así como contra varias clases de *Tripanosome cruzi* epimastigotes, presentando un efecto inhibitorio sobre el crecimiento y respiración de este parásito.<sup>5</sup>

Por otro lado el valor del Coeficiente de Partición o del Log P de una molécula, está correlacionado con la absorción de fármacos, toxicidad, carcinogenicidad, interacción fármaco-receptor, al metabolismo, a la viabilidad y a diversas propiedades moleculares.<sup>6</sup> Este parámetro se encuentra definido experimentalmente para muchas moléculas, pero aun existe una gran cantidad de compuestos en los que tales valores son desconocidos.



**Esquema 1**

Asimismo, las relaciones estructura/propiedad han sido profundamente estudiadas en los últimos años y son indiscutiblemente de gran importancia en la Química Moderna, Bioquímica y Química Medicinal. Sin embargo, el principal objetivo de estudios de relación estructura-propiedad, es encontrar una relación matemática entre la propiedad bajo investigación (vg: pKa, coeficiente de partición, etc.), y uno o más parámetros descriptivos relacionados con la estructura de la molécula.<sup>7</sup> Coeficiente de Partición (KD)<sup>8</sup>, Constante Hidrofóbica (?) y Energía Libre de Gibbs (? G).<sup>7-9</sup> En relación a lo anterior, en la literatura no existe informe alguno con respecto a dichos parámetros para las moléculas conocidas como Ésteres de Hantzsch. Por consiguiente, en este trabajo se obtuvo una serie de diez 1,4-dihidropiridinas, a las cuales se les realizaron una serie de experimentos para obtener los datos de interés para este trabajo, **Tabla 7** (pag. 41); finalmente, es importante comentar que esta investigación fue aceptada para su presentación en cartel en el XL Congreso Mexicano de Química llevado a cabo del 25 al 29 de Septiembre de 2005.

## **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

---

---

## ***OBJETIVOS E HIPÓTESIS***

### **◆ *Objetivo general***

Sintetizar una familia de diez DHPs mediante una metodología ecológica, así como determinar la distribución entre *n*-octanol y agua, mediante mediciones en la región del UV-Visible a efecto de establecer para diez DHPs, algunos parámetros fisicoquímicos de interés farmacológico.

### **◆ *Objetivos particulares***

- ? Preparar una serie de diez 1,4-dihidropiridinas mediante el protocolo de la Química Verde.
- ? Purificar e identificar física y espectroscópicamente a los productos generados.
- ? Determinar, mediante el uso de la espectrofotometría de absorción UV-visible el valor de KD de cada uno de los ésteres de Hantzsch.
- ? Calcular experimentalmente con las ecuaciones correspondientes, y en función del KD, los parámetros descriptivos relacionados con la estructuras de la molécula: Log P,  $\log G$  y p.
- ? Utilizar los métodos computacionales ClogP, KowWin y LogP para obtener los valores teóricos de Log P correspondientes a las 1,4-dihidropiridinas preparadas.
- ? Comparar los valores de Log P teóricos y los experimentales, entre sí, mediante una prueba ANOVA unifactorial.

## ***HIPÓTESIS***

Con la búsqueda de moléculas con actividad biológica, es de importancia conocer las propiedades fisicoquímicas de éstas para predecir su comportamiento en sistemas biológicos. Por lo que, si se determina el KD, Log P,  $\Delta G$  y  $\Delta G^\ddagger$  de una serie de diez DHPs entonces se podrá saber cual de estas moléculas presenta mejores propiedades fisicoquímicas.

# **GENERALIDADES**

---

---

## GENERALIDADES

### ? *Química Verde*

Se entiende por contaminación a la introducción de agentes biológicos, químicos o físicos a un medio al que no pertenecen, causando una modificación indeseable en la composición natural de éste,<sup>10</sup> dicha problemática se manifiesta típicamente en tres medios: aire, agua y suelo. En el último siglo, la urbanización, el avance tecnológico y la contaminación derivada de la actividad humana han dado como resultado una rápida transformación del planeta, alterando la vida misma.

A este respecto, a partir de los años 60's, se han implementado una serie de leyes relacionadas a la protección del planeta, iniciándose de esta manera un gran interés por el tema. Así, en 1991, la Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancia Tóxicas de la EPA (OPPT) puso en marcha el programa modelo de subvenciones a la investigación "Rutas Sintéticas, Alternativas para la Prevención de la Contaminación". Este programa proporcionó, por primera vez, ayuda para proyectos de investigación que incluyesen la prevención de la contaminación en la síntesis de sustancias químicas. Así nació el concepto de *Química Verde*.

La *Química Verde*, es el diseño de productos o procesos que reducen o eliminan el uso o la producción de sustancias peligrosas para el humano y el medio ambiente. Ofrece alternativas de mayor compatibilidad ambiental, comparadas con los productos o procesos disponibles actualmente cuya peligrosidad es mayor y que son usados tanto por el consumidor como en aplicaciones industriales, así que promueve la prevención de la contaminación en el ámbito molecular.

Una de las metas principales del programa *Química Verde* es promover la investigación, el desarrollo y la puesta en práctica de tecnologías químicas innovadoras con buenos

fundamentos, tanto científicos como económicos. Las tecnologías de *Química Verde* pueden integrarse en cualquiera de las cuatro áreas comprendidas en el programa: Investigación en *Química Verde*, Certamen Presidencial sobre *Química Verde*, Educación en *Química Verde*, Programas Científicos de Extensión en *Química Verde*.

### ? ***Principios básicos de la Química Verde***

Son los desarrollados por Anastas y Warner,<sup>11</sup> y su fundamento es contribuir a valorar cuan verde puede ser un producto químico, una reacción o un proceso; éstos se indican a continuación:

- ④ Evitar de preferencia la producción de residuos que tratar de limpiarlo una vez formado.
- ④ Los métodos de síntesis deben diseñarse de manera que se incorporen al máximo, al producto final, todos los materiales usados durante el proceso.
- ④ Los métodos de síntesis deberán realizarse para utilizar y generar sustancias que presentan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
- ④ Los productos químicos se diseñarán de manera que mantengan su eficacia y baja toxicidad.
- ④ Evitar, el empleo de sustancias auxiliares como disolventes, reactivos de separación, etc., y en caso de ser empleadas que sea lo más inocuo posible.
- ④ Los requerimientos energéticos se catalogan por su impacto al medio ambiente y económico reduciéndose todo lo posible. Se sugiere llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambiente.
- ④ La materia prima debe ser preferiblemente renovable en lugar de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.

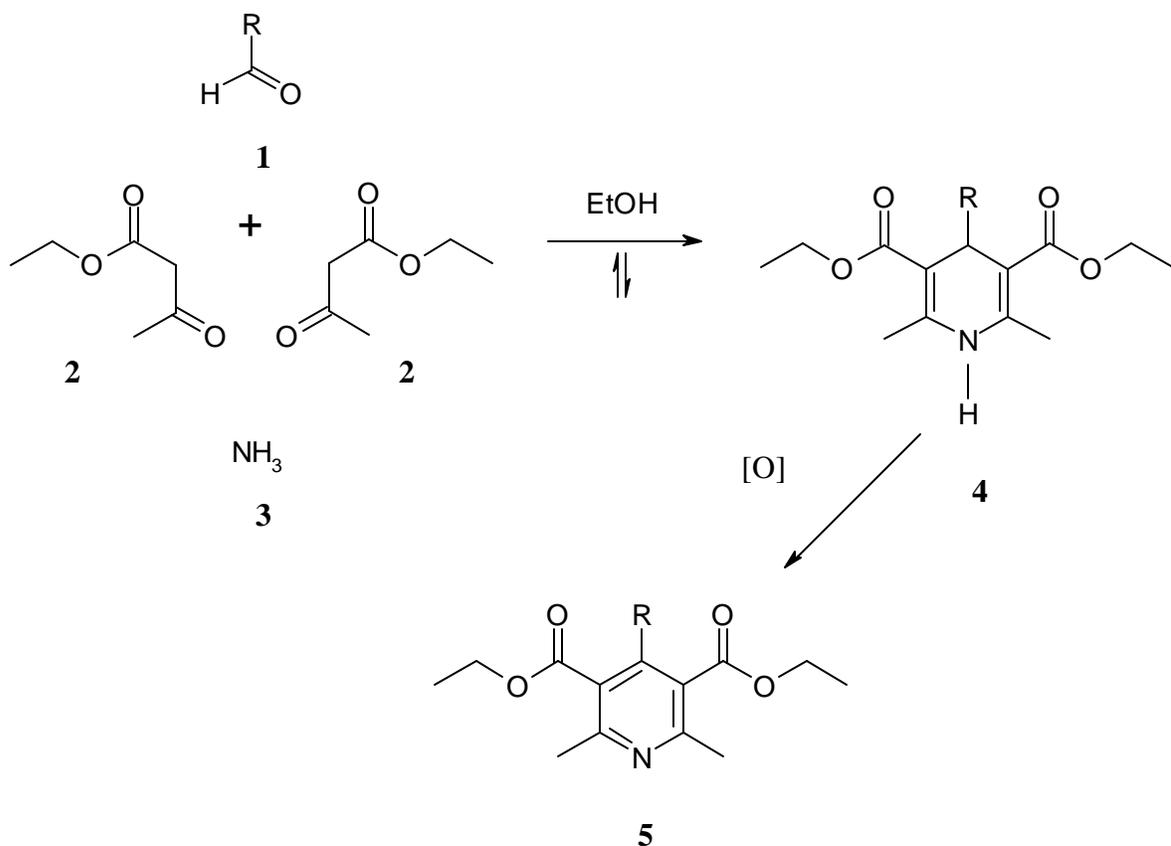
- Ⓢ Evitar la formación de derivados como grupos de bloqueo, de protección-desprotección, modificación temporal de procesos fisicoquímicos.
- Ⓢ Considerar el empleo de catalizadores, lo más selectivos posible y de preferencia de origen natural.
- Ⓢ Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente y ser preferentemente productos de degradación.
- Ⓢ Las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
- Ⓢ Es importante elegir las sustancias adecuadas para los procesos químicos y reducir el riesgo de accidentes químicos incluyendo las emanaciones, explosiones e incendios.

### ? *Síntesis de Hantzsch*

La síntesis de Hantzsch, protocolo clásico para la obtención de piridinas, en una primera parte involucra una ciclocondensación de un mol de aldehído (**1**), 2 moles de un  $\beta$ -cetoéster (**2**), y una fuente de amoníaco (**3**) a temperatura ambiente o en reflujo con alcohol por un tiempo prolongado, los productos formados a partir de ésta reacción son las llamadas 1,4-dihidropiridinas (**4**), también conocidas como ésteres de Hantzsch o mediante el acrónimo DHPs.<sup>1</sup>

En una segunda etapa de la síntesis se contempla la oxidación de la dihidropiridina a la correspondiente piridina (**5**) (**Esquema 2**), para lo cual existe una larga lista de métodos

empleados (**Tabla 1**); sin embargo gran número de ellos se realizan bajo condiciones drásticas.<sup>12</sup>



**Esquema 2**

Como complemento de las diferentes formas de preparación de ésteres de Hantzsch, se ha informado que mediante las condiciones de la reacción de Biginelli (aldehído, β-cetoéster, y urea), las 1,4-dihidropiridinas se forman rápidamente, y en altos rendimientos, bajo irradiación con microondas,<sup>13</sup> esto debido a que la urea se descompone y en consecuencia funge como una fuente de amoníaco, generándose así las condiciones necesarias para la síntesis de Hantzsch (aldehído, β-cetoéster, y una fuente de amoníaco).<sup>1</sup>

**Tabla 1.** Métodos de oxidación de dihidropiridinas

Condiciones	Rendimiento (%)	Referencia
EtOH, N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , 2-6 h	80	14
HNO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , calor	65	15
Ac. Pirúvico, 100 °C, 18 h	--	16
HNO <sub>3</sub> , EtOH, 78 °C	67.5	17
Cloranilo, benceno, 16 h	90	18
HCl, O <sub>2</sub> , 24 h	--	19
AgNO <sub>3</sub> , calor	--	20
SOCl <sub>2</sub> , 100 °C, 1h	80	21
NH <sub>2</sub> OH	--	16
HNO <sub>3</sub> 20-25 %	70-90	16
K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	--	22-23
I <sub>2</sub> , NaHCO <sub>3</sub>	--	24
S °, 200 °C, 1.5 h	80	25
Luz, EtOH	90	26
O <sub>2</sub> , lactoflavina	--	20
Ni, H <sub>2</sub> , 150 °C, 1h	61	27-28
Electroquímico	70-90	28
MnO <sub>2</sub> / Bent. (Microondas), 10´	60-100	29
M <sup>+n</sup> (NO <sub>3</sub> ) <sub>n</sub> / TAFF M=Ag <sup>+</sup> , Fe <sup>+3</sup> , Cu <sup>+2</sup> , Co <sup>+2</sup>	32-90	30

En relación a lo anterior, nuestro grupo de trabajo recientemente desarrolló un nuevo método, <sup>31</sup> para la preparación de DHPs; esta reacción se realizó con varios

aldehídos aromáticos, en presencia de acetoacetato de etilo o de metilo e hidróxido de amonio, en ausencia de disolventes pero empleando irradiación infrarroja como fuente de energía.<sup>31</sup>

Con lo que respecta a la producción de los Ésteres de Hantzsch mediante el protocolo de dicha reacción, se encuentra de acuerdo con la teoría de las polaridades de los sustituyentes. Grupos electrodonadores en las posiciones *o*- y *p*- aumentan la actividad del carbonilo del aldehído, mientras que los sustituyentes que ceden electrones tienden a inhibir la reacción.<sup>8</sup>

### ? *Actividad biológica de las 1,4-dihidropiridinas*

Los ésteres de Hantzsch ó 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs) son compuestos biológicamente activos que suelen poseer gran diversidad de propiedades biológicas: vasodilatadoras, antihipertensivas, broncodilatadoras, antiarteroscleróticas, hepatoprotectivas, antitumorales, antimutagénicas, geroprotectivas, además de ser agentes antidiabéticos.<sup>32-34</sup> Algunas 1,4-DHPs presentan otro tipo de bioactividad, como neuroprotectoras, y como antiagregantes plaquetarios, otras tantas tienen utilidad comercial debido a su poder como bloqueadores del canal de calcio (también llamados antagonistas de calcio),<sup>35-37</sup> resaltando entre éstas: Nifedipina(6), Nitrendipina(7) y Nimodipina(8), las cuales han sido introducidas como fármacos para el tratamiento de falla congestiva del corazón,<sup>38,39</sup> **Esquema 3**, (página 16).

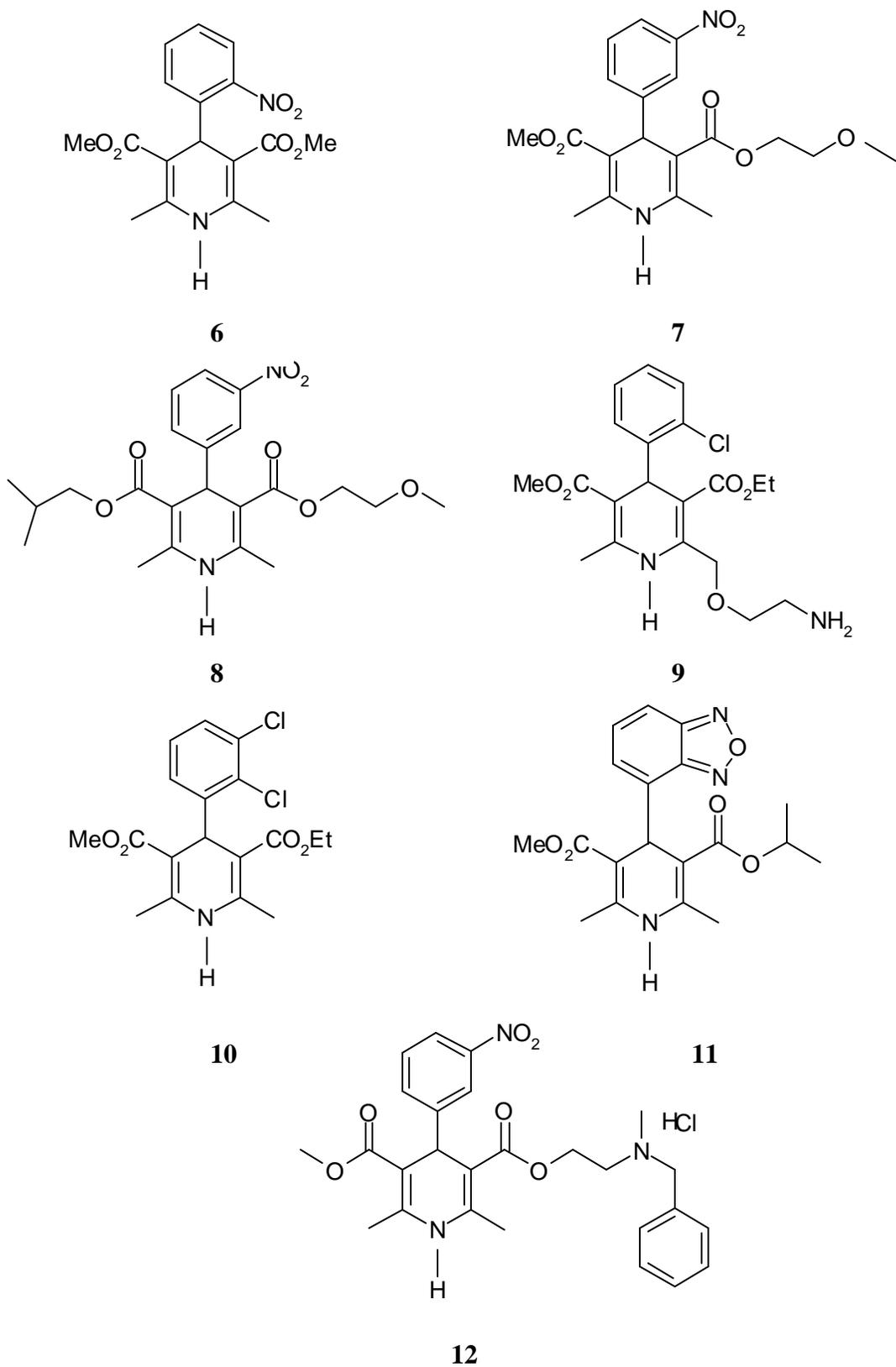
El mecanismo de acción de los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) fue descrito por Fleckenstein en 1963,<sup>40</sup> quién determinó que éstos compuestos ejercen su acción a través de suprimir la entrada de calcio a la célula. Estudios posteriores reafirmaron ésta propuesta y precisaron que los BCC actuaban directamente sobre

dichos canales de operados por voltaje; en el caso particular de las DHPs, actúan sobre canales de calcio tipo L.

Los calcioantagonistas dihidropiridínicos (congéneres de la Nifedipina) son los fármacos con mejor aplicación en la hipertensión debido a la ausencia de efectos electrofisiológicos y depresores del miocardio. Los calcioantagonistas afectan la entrada del calcio a través del canal lento del miocito vascular, reduciendo la concentración del calcio intracitosólico y por ende, la tensión desarrollada por la contracción. Son agentes dilatadores vasculares desde la primera dosis y por ello afectan el mecanismo fisiopatológico central de los hipertensivos.<sup>41</sup>

Las DHPs son absorbidas por el tracto gastrointestinal, pero están sujetas a un importante metabolismo de primer paso.<sup>42, 43</sup> Por ello, en general, presentan baja biodisponibilidad y un efecto relativamente breve.<sup>44</sup> El metabolismo de las DHPs se realiza principalmente en el hígado por el sistema enzimático del citocromo P450.<sup>45, 46</sup> La deshidrogenación del sistema DHP (oxidación a piridina) es el primer y más importante paso en el metabolismo de las DHPs y conduce a la inactivación de estos compuestos como BCC.<sup>47</sup> Por ello, el encontrar DHPs con menor susceptibilidad a la oxidación resulta ser una alternativa en la búsqueda de éstos compuestos con mejor biodisponibilidad.

Varios estudios de relación estructura-actividad han mostrado que la sustitución en el anillo aromático de la molécula de DHP influye de manera importante en la velocidad de oxidación microsomal de estos compuestos.<sup>46, 48</sup> Es apropiado mencionar que en un trabajo anterior <sup>49</sup> se encontró que las sustituciones 3,5-difluoro y 3-bromo-4-fluoro en el anillo aromático protegen a las DHPs de la oxidación (comparada por ejemplo con la sustitución 3-nitro) lográndose en consecuencia DHPs con actividad antihipertensiva prolongada.



**Esquema 3**

En el **Esquema 3** (página 16) se presentan algunas de las DHPs más comunes, (**6**) es el prototipo de las DHPs, a su vez, la Amlodipina (**9**) primera DHP de segunda

generación, tiene un inicio de acción lento pero su actividad es más duradera y sus efectos secundarios menores, debido a que es lipofílica. Otras DHPs de interés farmacológico son: Felodipina (**10**), Isradipina (**11**), Nicardipina (**12**).

### ? *Importancia de los parámetros fisicoquímicos en la actividad biológica*

En todas las células vivas, el interior está separado del medio externo por un límite llamado *membrana celular* o *membrana plasmática*. Más aún, en las células eucarióticas hay una compleja compartimentación delimitada por membranas, representada por la presencia de organelos como el núcleo, las mitocondrias, el retículo endoplásmico y el complejo de Golgi, cada uno con su propia membrana. Sin embargo, las membranas no son meros límites estáticos que separan unas regiones de otras. Por el contrario, se trata de sistemas bioquímicos dinámicos encargados de realizar funciones, como la de producir ATP; impartir especificidad antigénica a cada tipo celular; fijar agentes reguladores (como hormonas y factores de crecimiento); y neurotransmisores normales así como diversos compuestos psicoactivos que median la transmisión de los impulsos eléctricos en el tejido nervioso; promover el funcionamiento de diversas sustancias fotorreceptoras que captan y almacenan la energía luminosa o que translucen una señal lumínica en fenómenos químicos específicos; efectuar muchas reacciones enzimáticas, y generar las condiciones patógenas que se originan con la fijación de virus y diversas toxinas a la superficie celular.

El paso (transporte) selectivo de sustancias hacia dentro o hacia fuera de las células, así como su traslado entre el citoplasma y los diversos organelos subcelulares (mitocondrias, núcleos, etc.) está determinado por membranas, y constituye una de

las funciones más importantes de éstas. Desde luego, si la biomembrana fuera una barrera impermeable por completo, la célula estaría totalmente aislada del medio, y los organelos de su interior estarían incomunicados entre sí. Por el contrario si las membranas fueran divisiones del todo permeables todas las sustancias podrían pasar indistintamente de una región a otra.

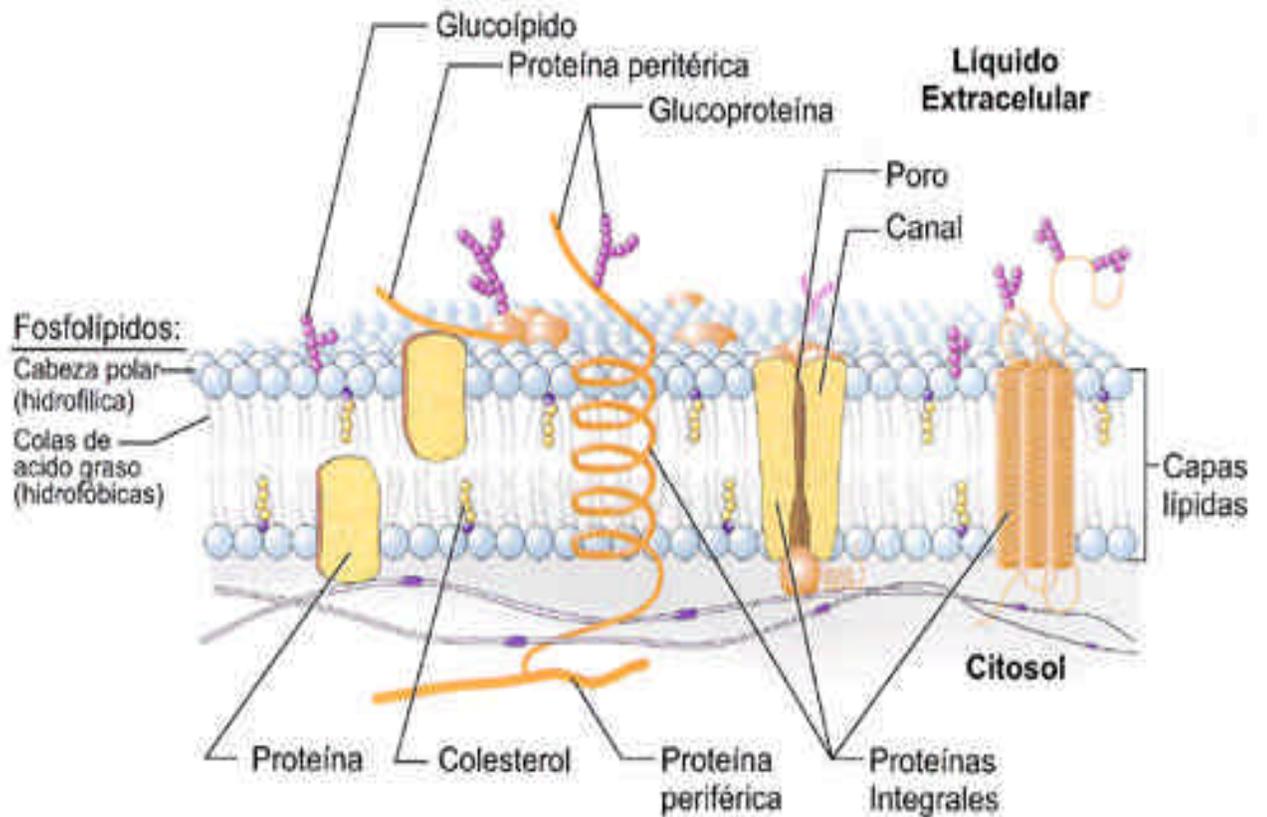
En realidad no ocurre ninguno de tales extremos. Más bien, las propiedades de transporte de la membrana son intermedias; se trata de divisiones semipermeables, donde algunas sustancias pueden atravesarlas, pero otras no.<sup>50</sup> Para comprender mejor este proceso es conveniente incluir la definición de permeabilidad que es “la cantidad de soluto que cruza la membrana celular por unidad de tiempo debido a una diferencia de concentraciones y puede expresarse en las mismas unidades que la velocidad: cm/s”.<sup>51</sup>

Los mecanismos mediante los cuales las sustancias atraviesan la membrana son principalmente dos: difusión y transporte activo. La difusión significa movimiento de sustancias al azar causado por los movimientos cinéticos normales de la materia (cuando las proteínas transportadoras mueven sustancias en la dirección de los gradientes químico o eléctrico correspondientes y no se requiere aporte de energía), mientras que transporte activo significa movimiento de sustancias a consecuencia de procesos químicos que imparten energía para originar el movimiento (proteínas transportadoras trasladan sustancias contra sus respectivos gradientes químicos y eléctricos).

El primer factor que se descubrió era determinante en la permeabilidad por simple difusión, fue la solubilidad en lípidos de las especies permeables.<sup>51</sup>

Para que un fármaco pueda absorberse, tiene que atravesar las membranas, que consisten en una bicapa lipídica que como ya se mencionó antes es semipermeable.

Dicha bicapa lipídica está atravesada por poros, **Figura 1**. Si el fármaco pasa a través de la membrana, tiene más superficie de absorción.



**Figura 1.** Estructura de la membrana celular

El tamaño de la molécula influye porque al ser más grande, más difícil será atravesar la membrana, así que debe ser pequeña (moléculas de  $PM > 300$  pasan difícilmente y son lentas).

Por otro lado la liposolubilidad es la capacidad de relacionarse lo mejor posible con la bicapa lipídica. Los fármacos tienen que poder disolverse en los lípidos, aunque las moléculas liposolubles no se disolverán bien en el agua. Esto significa que tendrán una baja relación con las proteínas, no se podrán enlazar con ellas. Una molécula muy polar con muchos radicales, que pueda formar enlaces con las proteínas, se enganchará y no atravesará la membrana, como tampoco lo hará una

molécula muy liposoluble sin ningún radical, pues será rechazada por las proteínas. Así que deberá tener algún radical para poderse enlazar a la proteína y después poder atravesar la bicapa lipídica.

La velocidad de paso a través de la membrana de una molécula liposoluble siempre es mayor que la de una polar o hidrosoluble.

? *Parámetros fisicoquímicos: coeficiente de partición(KD) y Log*

*P*

La liposolubilidad se mide y es expresada por el coeficiente de partición<sup>51</sup> que es, la relación de la concentración de una sustancia presente en la fase orgánica (lípidos) y la concentración en la fase acuosa (agua) una vez que dicha sustancia alcanzó el equilibrio.<sup>51</sup>

Al respecto el coeficiente de partición es un indicativo de la lipofilidad o hidrofobicidad de un fármaco y se correlaciona su paso a través de las membranas lipídicas y su interacción con macromoléculas en sitios receptores.<sup>53</sup> A mayor coeficiente de partición, mayor es la posibilidad de disolución de una molécula en la bicapa lipídica.<sup>54</sup>

El coeficiente de partición (KD) se define entonces como el equilibrio de concentraciones ( $C_i$ ) de una sustancia disuelta en un sistema que consista de dos solventes inmiscibles: <sup>55</sup>

$$KD = \frac{C_{n\text{-octanol}}}{C_{\text{agua}}}$$

y es diferente al coeficiente de distribución que es el cociente de la suma de las concentraciones de todas las especies del compuesto en un disolvente orgánico (octanol), sobre la suma de las concentraciones de todas las especies del compuesto en agua, referido obviamente a moléculas ionizables que a diferentes valores de pH

presentan un comportamiento lipofílico diferente. De acuerdo con reacciones ácidas de disociación, se puede introducir el concepto de un coeficiente de partición para la especie catiónica; la aniónica y para la especie neutra. Lo que da la definición de los coeficientes de partición y de distribución para especies ionizadas y no ionizadas, por ejemplo para los siguientes equilibrios:



$$P_0 = \frac{[AH]_{\text{octanol}}}{[AH]_{\text{agua}}} \quad P_i = \frac{[A^-]_{\text{octanol}}}{[A^-]_{\text{agua}}} \quad D = \frac{[AH]_{\text{octanol}} + [A^-]_{\text{octanol}}}{[AH]_{\text{agua}} + [A^-]_{\text{agua}}}$$



$$P_0 = \frac{[RNH_2]_{\text{octanol}}}{[RNH_2]_{\text{agua}}} \quad P_i = \frac{[RNH_3^+]_{\text{octanol}}}{[RNH_3^+]_{\text{agua}}} \quad D = \frac{[RNH_2]_{\text{octanol}} + [RNH_3^+]_{\text{octanol}}}{[RNH_2]_{\text{agua}} + [RNH_3^+]_{\text{agua}}}$$

Los coeficientes de partición y de distribución para los compuestos multipróticos se definen en mucho de la misma manera que para los compuestos monoproticos, de la siguiente forma:

$$P_0 = \frac{[\text{La suma de las concentraciones de las especies neutrales}]_{\text{octanol}}}{[\text{La suma de las concentraciones de las especies neutrales}]_{\text{agua}}}$$

$$P_i = \frac{[\text{La suma de las concentraciones de las microespecies con carga}]_{\text{octanol}}}{[\text{La suma de las concentraciones de las microespecies con carga}]_{\text{agua}}}$$

$$D = \frac{[\text{La suma de las concentraciones de todas las microespecies}]_{\text{octanol}}}{[\text{La suma de las concentraciones de todas las microespecies}]_{\text{agua}}}$$

$P_0$  = KD de las especies no ionizadas

$P_i$  = KD de las especies ionizadas

D = coeficiente de distribución. <sup>56</sup>

Usualmente el coeficiente de partición es reportado en la forma de logaritmo base 10 (Log P).<sup>55</sup>

? *Parámetro fisicoquímico: energía libre de Gibbs (?G)*

La función G recibió el adecuado nombre de energía libre porque una reducción de su valor de un estado a otro ( $G_f - G$ ) es una medida de la máxima cantidad de energía potencialmente disponible para realizar trabajo útil cuando el cambio ocurre a condiciones de temperatura y presión constantes. Existen otras interpretaciones de la función de energía libre. Una de particular utilidad para los sistemas químicos es que la energía libre es una propiedad termodinámica relacionada de modo directo con la energía química total del sistema y por tanto, con la estabilidad química del sistema.

En este contexto, un alto valor de energía libre representa un sistema potencialmente inestable que, en condiciones adecuadas, desciende en forma espontánea hacia un nivel inferior de energía libre. En otras palabras, un valor AG negativo (-AG) corresponde a una reacción liberadora de energía, debida al cambio de un estado inestable de alto contenido de energía química a un estado más estable de menor contenido de energía química. Las reacciones de este tipo se denominan exergónicas y se dice que son termodinámicamente favorables. La energía liberada puede usarse para efectuar trabajo. Por el contrario, un valor AG positivo (+AG) corresponde a una reacción que consume energía, pues se trata de un cambio de un estado estable de baja energía a un estado menos estable de mayor energía química. Tales reacciones se llaman endergónicas y se dice que es termodinámicamente desfavorable. Los procesos endergónicos no ocurren en forma espontánea, a menos que se les introduzca energía. En otras palabras, se debe realizar trabajo sobre el sistema.

Si una reacción exergónica ocurriera por sí misma la energía química liberada se perdería, sobre todo en forma de calor; pero si ocurriera en presencia de un reacción endergónica, la energía química liberada por la reacción exergónica serviría para poner en marcha el proceso endergónico. Este tipo de comportamiento se llama acoplamiento de energía y representa el diseño básico del flujo de energía de los organismos vivos.

La condición de  $\Delta G = 0$  tiene un significado especial, pues implica que los fenómenos progresivo y regresivo de un sistema de reacción reversible (uno de los cuales es exergónico y otro endergónico) ocurren a la misma velocidad y el sistema está en equilibrio, punto en el cual no hay tendencia a sufrir ningún cambio neto adicional.

La ecuación presentada anteriormente puede ser escrita en términos del coeficiente de partición y relaciona a éste con las propiedades termodinámicas:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = -RT \ln K_D$$

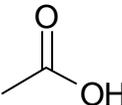
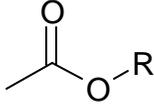
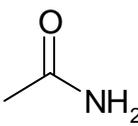
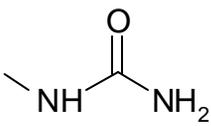
donde  $\Delta G$  es el cambio de energía libre transfiriendo una mol de soluto de agua a la membrana,  $\Delta H$  y  $\Delta S$  respectivamente son los cambios correspondientes en la entalpía molar parcial y la entropía,  $R$  es la constante de los gases, y  $T$  es la temperatura absoluta (25°).

Los valores de incremento de las energías libres  $d\Delta G(X)$  asociados con los varios grupos sustituyentes  $X$  (por ejemplo,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{C=O}$ ) para transferir del agua a la membrana (o un disolvente orgánico) son generalmente calculados como una diferencia entre energías libres para la transferencia de solutos  $\text{R-X}$  y  $\text{R-H}$ .

$$d\Delta G(X) = \Delta G(\text{R-X}) - \Delta G(\text{R-H})$$

El incremento de energías libres para los diferentes sustituyentes y las estructuras aromáticas son valores constantes y su significado es el desplazamiento del compuesto del agua al disolvente no polar, **Tabla 2.**<sup>57</sup>

**Tabla 2.** Incremento de Energía Libre en cal/mol para algunos sustituyentes al desplazarse del agua a un disolvente no polar

Substituyente	Aceite de olivo <sup>1</sup>	<i>n</i> -octano <sup>2</sup>	Nitella <sup>1</sup>	DMPC Bicapa <sup>3</sup>
—OH	2.800	1.580	3,600	800-950
—O—	1.400	1.350	800	
	2.200	1.650	500	650
	2.800	925-1,600	--	
	1.400	?600	1,400	1,100
	4.800	2,325	6,200	
	5.300			
—C≡N		1,150	7,300	
—NH <sub>2</sub>		1,580		
—CH <sub>2</sub>	-660	-672	-610	-450 a 800
C = C		400		
puente de hidrógeno (intramolecular)		880		

<sup>1</sup>Diamond and Wright, 1969, <sup>2</sup> Leo et. Al., 1971, <sup>3</sup>Diamond and Katz, 1974

En la difusión simple, una molécula pequeña en solución acuosa se disuelve en la bicapa lipídica, la cruza, y luego se disuelve en la solución acuosa del otro lado. La difusión de una molécula será proporcional a su hidrofobicidad.

La difusión a través de la membrana bajo un gradiente de concentración tiene energía libre negativa<sup>58</sup> dado que es un proceso espontáneo, las moléculas se mueven de una zona de mayor concentración a otra de menor, y no se consume energía, así que,  $\Delta G$  tiene un valor negativo, esto favorece mucho a la célula dado que de ésta manera habrá un ahorro de energía en la misma, en contraste con el transporte activo, en el cual las proteínas transportadoras corresponden a las ATPasa, las enzimas encargadas de catalizar la hidrólisis de el ATP fuente principal de almacenamiento de energía en la célula.

#### ? *Parámetro fisicoquímico: constante hidrofóbica ( p )*

Existen diversos métodos que han sido desarrollados con el objetivo de realizar evaluaciones teóricas, dentro de éstos los reportados en años recientes se basan específicamente en la relación cuantitativa estructura – propiedad.

El primer método para evaluar Log P fue propuesto por Fujita, Iwasa y Hansch (1964), ellos consideraron que el Log P es un aditivo-constitutivo, propiedad que se encuentra relacionada con la energía libre que es numéricamente igual a la suma del Log P del compuesto padre más ‘p’, un término que representa la diferencia entre el Log P de un sustituyente particular y el átomo de hidrógeno que está siendo reemplazado. La forma general de la ecuación:

$$pX = \text{Log P(PX)} - \text{Log P (PH)}$$

donde P (PX) es el coeficiente de partición de un derivado aromático y P (PH) se refiere al compuesto padre.<sup>7</sup>

## **DESARROLLO EXPERIMENTAL**

---

---

## ***DESARROLLO EXPERIMENTAL***

### ***? Materiales***

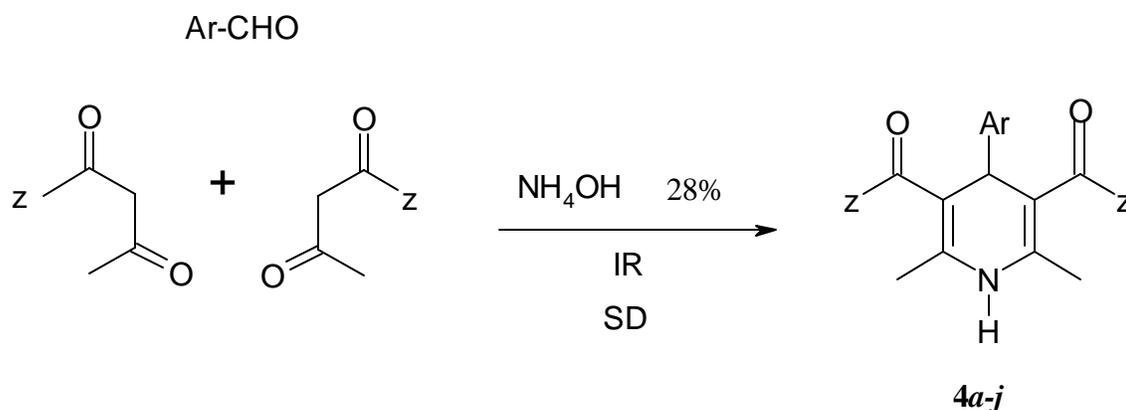
Todos los aldehídos son comercialmente disponibles (Aldrich Chemical Co.), fueron empleados sin purificación adicional, el hidróxido de amonio utilizado fué de una concentración al 28 %. La reacción de ciclocondensación se realizó utilizando una lámpara de infrarrojo Osram 250 W. El avance de las reacciones se determinó por *ccf* en un sistema 2:1 *n*-hexano-AcOEt, empleando placas de gel de sílice 60-F<sub>254</sub> Merck (0.25 mm), se usó como revelador luz UV a 254-365 nm. Los puntos de fusión, se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no fueron corregidos. Los productos obtenidos fueron identificados por:<sup>a)</sup> espectrometría de masas utilizando como técnica de ionización al impacto electrónico, la cual se realizó en un espectrómetro de masas JEOL JMS-SX 102-A, y por <sup>b)</sup> resonancia magnética nuclear <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, en un Espectrómetro Varian Mercury 300, siendo el disolvente CDCl<sub>3</sub> y TMS como referencia interna.

Para las mediciones fisicoquímicas se empleó *n*-octanol marca Sigma grado espectrofotométrico, y agua destilada para la formación de los sistemas octanol: agua. Para la preparación del buffer de fosfatos 0.1 M pH=7.4 se utilizó fosfato monobásico (99%) y dibásico de sodio (99%) heptahidratados. Para la agitación de los sistemas octanol: buffer se empleó un rotador de placas Elisa giratorio LAB-LINE 3-D ROTATOR. La lectura de las absorbancias se realizó en un Espectrofotómetro de absorción ultravioleta Perkin Elmer Instruments, Lambda 25.

## ? Metodología

### ? Obtención de las 4-aryl-1,4-dihidropiridinas

*Procedimiento.* En un matraz de bola (50 mL) equipado con un condensador, se colocó una mezcla de un aldehído aromático (10 mmol), hidróxido de amonio al 28 % (10.78 mmol) y  $\alpha$ -cetoéster (20 mmol) etílico o metílico, **Esquema 4**. Se irradió la mezcla por medio de una lámpara de infrarrojo, siguiéndose el desarrollo de la reacción mediante *ccf*. Acto seguido se dejó enfriar la mezcla, para realizar la extracción del producto con acetona, se secó la disolución con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Finalmente, se purificó el compuesto obtenido recrystalizándolo con EtOH, para obtener así, la serie de 1,4 - DHP's, **Esquema 5** (páginas 33-34).



	<b>4a</b>	<b>4b</b>	<b>4c</b>	<b>4d</b>	<b>4e</b>	<b>4f</b>	<b>4g</b>	<b>4h</b>	<b>4i</b>	<b>4j</b>
<b>Z</b>	EtO	EtO	EtO	EtO	EtO	EtO	EtO	EtO	MeO	MeO
<b>Ar</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	4-Me $\text{C}_6\text{H}_5$	4-CN $\text{C}_6\text{H}_5$	4-FC $_6\text{H}_5$	4-NO $_2\text{C}_6\text{H}_5$	4-OHC $_6\text{H}_5$	3-MeOC $_6\text{H}_5$	2-ClC $_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$	4-Me $\text{C}_6\text{H}_5$

**Esquema 4**

### ? ***Saturación de los disolventes***

Se preparó una solución buffer de fosfatos 0.1 M de pH=7.4. Posteriormente se colocó dicha solución en un matraz Erlenmeyer con *n*-octanol grado espectrofotométrico en relación 1:1 y se dejan en agitación suave durante 24 horas, estos disolventes fueron utilizados durante toda la metodología.

### ? ***Determinación de los máximos de absorción de 4 a-j***

Se realizó un barrido espectrofotométrico de 190 a 1100 nm (región UV-visible), de una disolución en octanol (0.5 mg/mL) de cada una de las diez 4-aril-1,4-dihidropiridinas, cuidando que la absorbancia obtenida se encontrara en un intervalo de 0.2 y 0.8 nm.

### ? ***Cinética de extracción de 4a-j***

En quince tubos de ensaye lavados con etanol y agua destilada se colocaron, 1 mL de disolución buffer de fosfatos 0.1 M pH=7.4 y 1 mL del compuesto correspondiente (**4a-j**) disuelto en *n*-octanol, y se formaron grupos de 3 tubos que se agitaron a los tiempos de 5, 10, 15, 20 y 25 minutos en un rotador de placas Elisa giratorio, en cada tiempo medido se consideró un blanco de referencia. Las muestras se dejaron reposar por 24 h. La absorbancia de cada uno se determinó exclusivamente para la fase orgánica en un Espectrofotómetro UV-Visible. Finalmente se eligió el tiempo en el que se extrajo la mayor cantidad del compuesto, es decir el correspondiente a la mayor absorbancia.

### ? ***Determinación del Coeficiente de Partición de los compuestos 4 a-j***

*Procedimiento general para 4-a.* Se prepararon tres series de seis tubos de ensaye cada una:

1ª Serie: se colocó 1 mL de buffer de fosfatos 0.1 M pH 7.4 y 1 mL del compuesto correspondiente disuelto en *n*-octanol, concentración 1 mg/mL

2ª Serie: se colocó 1 mL de buffer de fosfatos 0.1 M pH 7.4 y 2 mL del compuesto correspondiente disuelto en *n*-octanol, concentración 1 mg/mL

3ª Serie: se colocaron 2 mL de buffer de fosfatos 0.1 M pH 7.4 y 1 mL del compuesto correspondiente disuelto en *n*-octanol, concentración 1 mg/mL

Las tres series además del correspondiente blanco se agitaron 10 minutos, en un rotador de placas giratorio, al término de la agitación se dejaron reposar 24 h y se separó la fase orgánica de la acuosa. En el espectrofotómetro se determinó la absorbancia de la fase octanólica a 357.23 nm correspondiente, el máximo de absorción del compuesto **4a**.

Con los valores de absorbancia obtenidos se determinaron las concentraciones presentes en ambas fases, y se calculó el valor del KD para las tres series preparadas, utilizando la siguiente ecuación:

$$KD = \frac{C_{n\text{-octanol}}}{C_{\text{agua}}}$$

En donde  $C_{n\text{-octanol}}$  es concentración del compuesto en la parte hidrófoba (*n*-octanol) y

$C_{\text{agua}}$  es la concentración en la parte acuosa (buffer de fosfatos 0.1 M pH = 7.4)

? **Cálculo de los demás parámetros Log P, ?G y ??**

\* **Log P**

Para la determinación del Log P se utilizó el Log base 10 del KD obtenido en cada una de las tres series preparadas. Así mismo se determinó la desviación estándar entre los tres valores de Log P, el cual no debe ser mayor a 0.35.?

?

$$\text{Log P} = \log \text{KD}$$

**\* Energía Libre de Gibbs ( $\Delta G$ )**

La energía libre de Gibbs fue calculada a partir de los datos de KD obtenidos con anterioridad empleando la ecuación siguiente:

$$\Delta G = -RT \ln KD$$

Donde R es la constante de los gases, 1.99 cal / (°K mol) o bien 8.31 J / (°Kmol) y T es la temperatura en grados Kelvin (298.15 °K).

**\* Constante hidrofóbica ( $\Delta X$ )**

?

?

La constante hidrofóbica  $\Delta X$  se generó de la diferencia entre los valores promedios de las tres series, tanto para los compuestos padre (**4a** y **4i**) así como de sus correspondientes derivados

$$\Delta X = \log P (PX) - \log P (PH)$$

Donde P (PX) es el coeficiente de partición de un derivado aromático (cualquier otro de los nueve compuestos diferente a 4-i) y P (PH) indica que proviene del compuesto padre (en este caso 4-i).

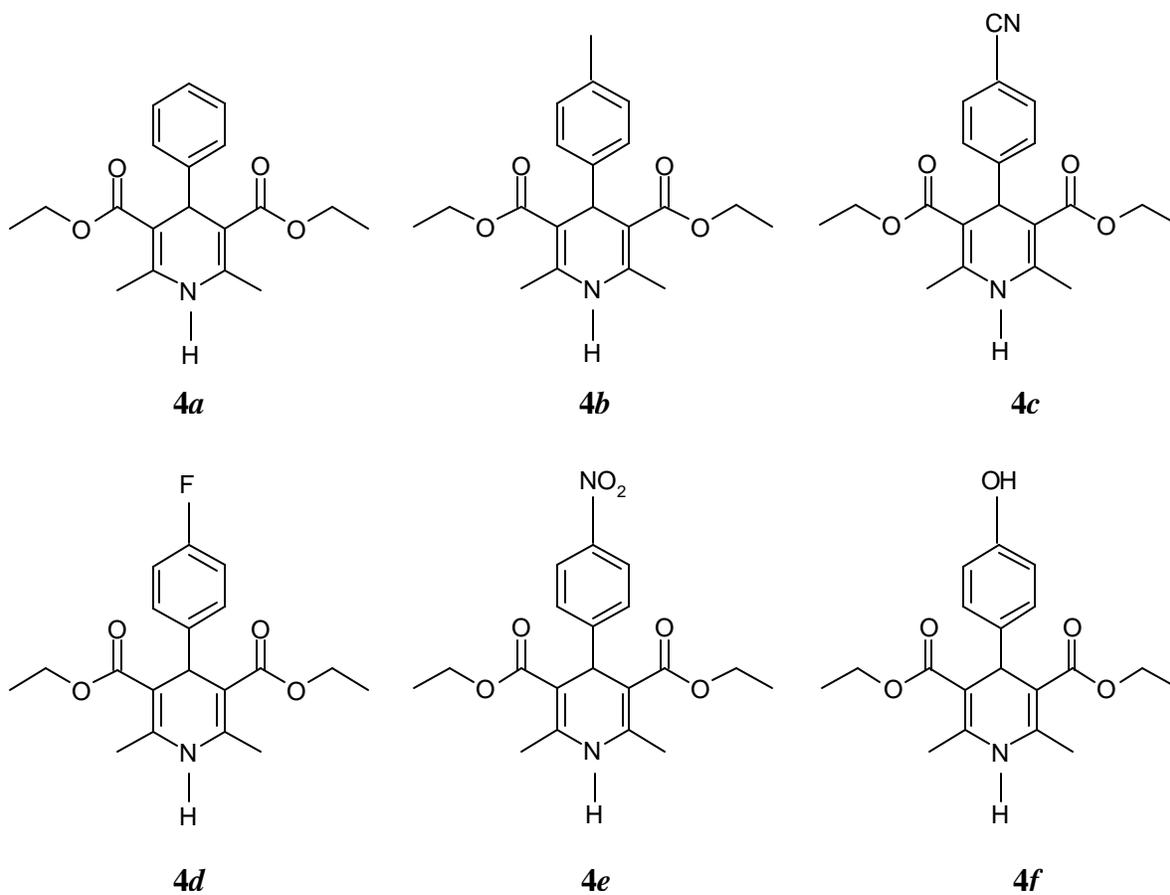
## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

---

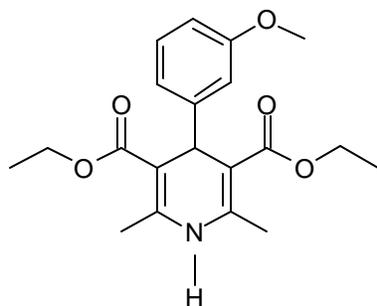
---

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

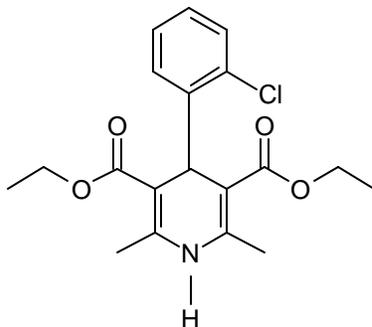
En el **Esquema 5**, se muestra la estructura de cada una de las diez DHP's estudiadas (en la **Tabla 3**, página 35, se encuentran los nombres correspondientes), las cuales fueron obtenidas mediante el protocolo de la síntesis de Hantzsch;<sup>1</sup> éstas, por ser moléculas conocidas fueron identificadas por correlación de sus datos de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , con los informados en la literatura.<sup>65</sup> Como complemento, y a manera de ejemplo, en el apéndice del presente trabajo de tesis (página 54), se presentan los espectros correspondientes de la molécula **4a**, con sus respectivas asignaciones.



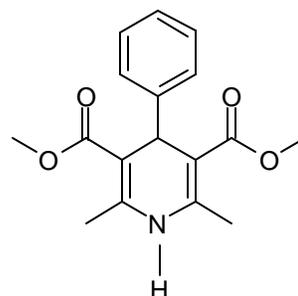
**Esquema 5**



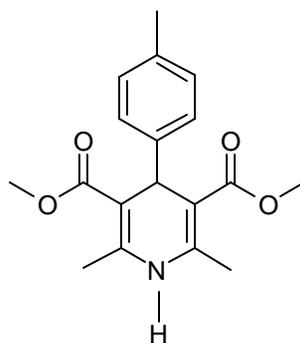
**4g**



**4h**



**4i**



**4j**

### Esquema 5 Continuación

A su vez en la **Tabla 4** página 36, se resumen algunos datos físicos de los productos obtenidos (*p.f.* y  $M^+$ ), además de los resultados correspondientes a su obtención como son rendimientos y tiempos de reacción. Al respecto es conveniente mencionar que la reacción descrita, no mostró avance después de los tiempos indicados, lo cual fue evidenciado por *ccf.* Estos resultados también demostraron que la irradiación infrarroja puede ser usada como un medio valioso para la síntesis de compuestos orgánicos. Asimismo, dado el objetivo principal de este trabajo, determinar los parámetros fisicoquímicos ( $KD$ ,  $\text{Log } P$ ,  $\Delta G$  y  $\Delta H$ ), los productos fueron exhaustivamente purificados por recristalización.

**Tabla 3.** Nombres correspondientes para las moléculas **4 a-j**

<b>DHP</b>	<b>Nombre</b>
<b>4a</b>	3,5-Dicarboetoxi-4- fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina
<b>4b</b>	3,5-Dicarboetoxi-4-(4- metilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina
<b>4c</b>	3,5-Dicarboetoxi-4-(4-cianofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina
<b>4d</b>	3,5-Dicarboetoxi-4-(4- fluorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina
<b>4e</b>	3,5-Dicarboetoxi-4-(4-nitrofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina
<b>4f</b>	3,5-Dicarboetoxi-4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina
<b>4g</b>	3,5-Dicarboetoxi-4-(3- metoxifenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina
<b>4h</b>	3,5-Dicarboetoxi-4-(2-clorofenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina
<b>4i</b>	3,5-Dicarbometoxi-4- fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina
<b>4j</b>	3,5-Dicarbometoxi-4-(4-metilfenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

**Tabla 4.** Obtención de moléculas objetivo **4 a-j**

<b>DHP</b>	<b>Tiempo (h)</b>	<b>Rendimiento <sup>a</sup> (%)</b>	<b>Punto de fusión teórico <sup>59-64</sup> (°C)</b>	<b>Punto de fusión experimental (°C)</b>	<b>M<sup>+</sup> <sup>b</sup> (m/z)</b>
<b>4a</b>	2.5	72	156	158-160	329
<b>4b</b>	2.3	83	140	138	343
<b>4c</b>	1.5	83	166-168	164-165	354
<b>4d</b>	2.5	86	---	145	347
<b>4e</b>	2.2	88	129-131	125	374
<b>4f</b>	2.5	81	225-229	223-224	345
<b>4g</b>	2.0	77	---	120	359
<b>4h</b>	2.0	86	122.5-123	119	363
<b>4i</b>	2.0	85	---	180	301
<b>4j</b>	2.5	76	---	124	315

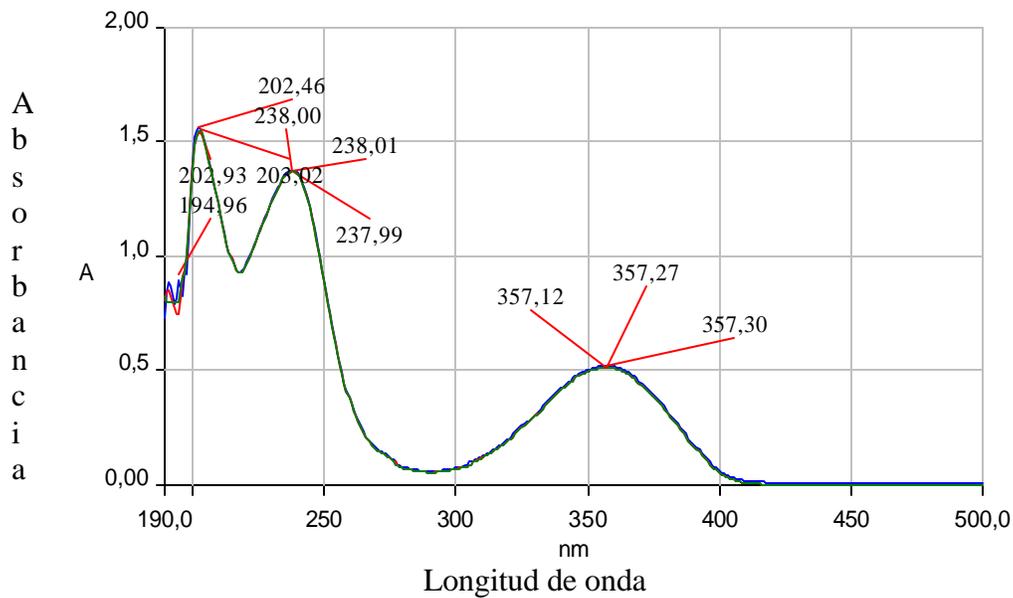
<sup>a)</sup> Producto puro; <sup>b)</sup> Obtenido por EMIE

### Máximos de absorción y tiempos de extracción

Los valores de absorbancia máxima obtenidos experimentalmente para cada una de las diez 1,4-dihidropiridinas, se presentan de manera resumida en la **Tabla 5**. Complementariamente, se presenta en el **Esquema 6** el espectro UV-del compuesto **4a**, en donde se muestran los máximos de absorbancia, determinados en disolución en *n*-octanol, y por triplicado.

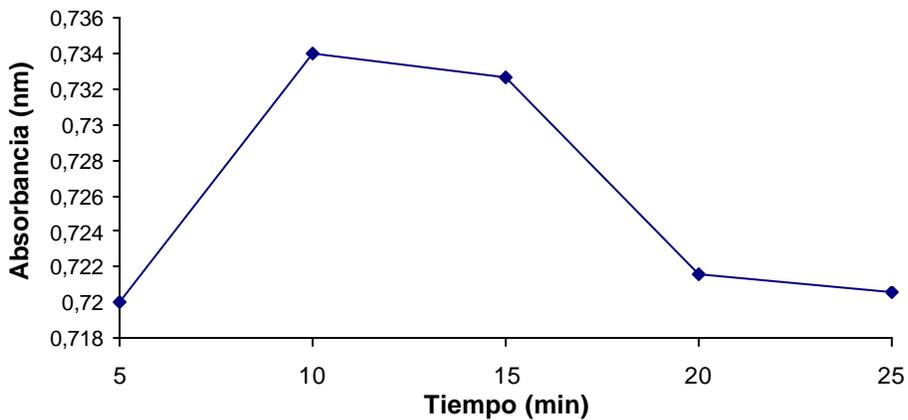
**Tabla 5.** Valores de absorbancia máxima y tiempos de extracción correspondientes para cada uno de los compuestos **4a-4j**.

DHP	Longitud de onda máxima (nm)			Tiempos óptimos de extracción (min)
	$\lambda_1$	$\lambda_2$	$\lambda_3$	
<b>4 a</b>	202.86	238	357.23	10
<b>4 b</b>	202.15	238.33	356.43	10
<b>4 c</b>	202.91	238.54	363.60	10
<b>4 d</b>	202.22	236.83	355.81	10
<b>4 e</b>	202.4	234.11	281.00	5
<b>4 f</b>	201.16	223.16	354.36	20
<b>4 g</b>	193.03	221.88	355.60	25
<b>4 h</b>	201.39	222.67	355.33	10
<b>4 i</b>	201.91	237.53	354.11	10
<b>4 j</b>	200.5	237.42	353.69	15



**Esquema 6.** Máximos de absorción correspondientes a **4a**

Particularmente, en el **Gráfico 1** se muestra la cinética de extracción correspondiente al compuesto **4a**, en el cual, se observa que la mayor absorbancia y por lo tanto, la mayor concentración del compuesto de interés presente en la fase orgánica se obtiene a los 10 minutos de agitación; por lo que, se seleccionó este tiempo como el óptimo de agitación para llevar a cabo la extracción. Cabe mencionar que esta cinética de extracción se realizó para el total de los compuestos estudiados, los valores de los tiempos de extracción para las demás moléculas se presentan en la **Tabla 5**. (página 37)



**Gráfico 1.** Cinética de extracción correspondiente a **4a**

Por otro lado, con la determinación del tiempo óptimo de agitación obtenido de tres experimentos independientes, se procedió a llevar a cabo la determinación del KD, usando las proporciones siguientes 1:1, 1:2, 2:1, de la mezcla *n*-octanol:agua, respectivamente. Es importante mencionar que se utilizó la técnica del matraz agitado sugerida por la guía OECD Europea, la cual se sugiere tener una desviación estándar no mayor de 0.3 unidades de Log P para esta técnica. De igual manera se considera que las concentraciones del soluto en cada fase no deben ser mayores a 0.01 Molar. Posteriormente se calculó la concentración del compuesto tanto en la fase orgánica como en la acuosa. En la **Tabla 6**, se ilustran de manera resumida las concentraciones utilizadas en cada caso, así como los valores de KD y Log P determinados en los tres sistemas de extracción empleados. En la misma tabla, se observa que las moléculas evaluadas presentan valores de Log P que podrían predecir que pueden atravesar la membrana celular, esto en base a que este parámetro es una medida de la afinidad relativa de una sustancia por los lípidos versus el agua: cuanto mayor es el coeficiente de partición de una sustancia, más liposoluble es,<sup>54</sup> y a mayor liposolubilidad la penetración de dicha sustancia a la membrana es más rápida.<sup>58</sup>

Al analizar el conjunto de los valores KD y Log P se presentan variaciones en ambos valores determinados experimentalmente, debido a la modificación estructural que se realizó en las DHP's sintetizadas. Es sabido que los sustituyentes presentes en una estructura le confieren diferentes efectos electrónicos y estéricos lo que modifica directamente su solubilidad en una u otra fase.

Al respecto, el compuesto **4 f** que corresponde a la DHP sustituida con un grupo hidroxilo, presentó el mayor valor de Log P, del conjunto de DHP's estudiadas y el **4 c** que presenta la sustitución de un protón en el anillo de benceno por un grupo ciano, el más bajo.

**Tabla 6.** Valores de absorbancias a las diferentes proporciones de *n*-octanol:buffer, KD y Log P experimentales de **4 a-j**.

DHP	Concentración inicial		Absorbancia inicial (nm)	Relación octanol:buffer					
	(mg/mL)	Molar		1:1		1:2		2:1	
				KD	Log P	KD	Log P	KD	Log P
<b>4 a</b>	1.0175	3.09 x 10 <sup>-3</sup>	0.7372	21.9	1.33	26.4	1.40	84.3	1.92
<b>4 b</b>	1.0200	2.97 x 10 <sup>-3</sup>	0.6360	43.8	1.64	54.9	1.80	64.7	1.73
<b>4 c</b>	0.5150	1.45 x 10 <sup>-3</sup>	0.5015	18.6	1.27	15.0	1.57	37.2	1.17
<b>4 d</b>	0.5175	1.49 x 10 <sup>-3</sup>	0.6407	24.7	1.39	19.9	1.30	86.7	1.93
<b>4 e</b>	0.5250	1.40 x 10 <sup>-3</sup>	0.6470	19.1	1.28	13.5	1.13	53.3	1.75
<b>4 f</b>	0.4975	1.44 x 10 <sup>-3</sup>	0.5820	34.9	1.53	43.1	1.63	118.0	2.06
<b>4 g</b>	0.5500	1.53 x 10 <sup>-3</sup>	0.5113	32.7	1.51	22.0	1.34	52.9	1.72
<b>4 h</b>	0.5100	1.40 x 10 <sup>-3</sup>	0.6271	53.2	1.72	24.4	1.38	51.1	1.71
<b>4 i</b>	0.5500	1.83 x 10 <sup>-3</sup>	0.5553	12.1	1.08	38.1	1.58	45.8	1.66
<b>4 j</b>	0.5400	1.71 x 10 <sup>-3</sup>	0.5923	52.48	1.72	72.44	1.86	16.60	1.22

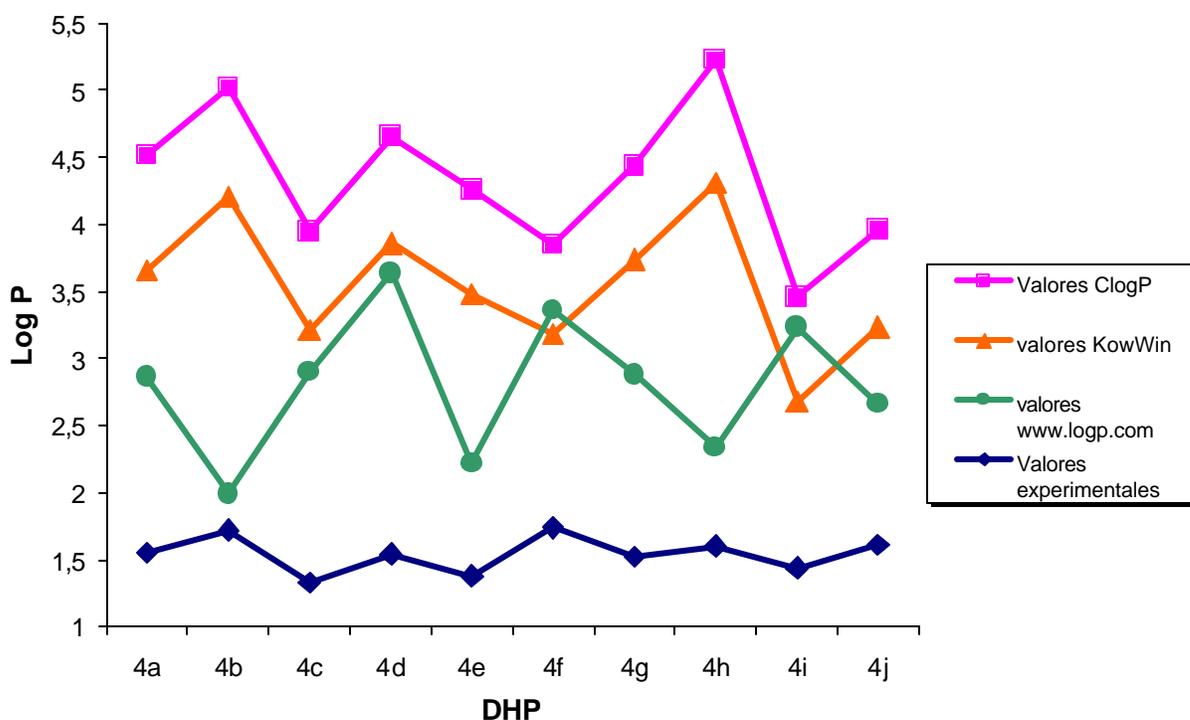
Por otro lado, con los valores experimentales de KD y Log P se determinaron los parámetros fisicoquímicos  $\Delta G$  y  $\Delta$  los cuales se muestran en la **Tabla 7**. En esta tabla se expresa el valor de  $\Delta G$ , el cual es una medida de la energía necesaria para movilizar una molécula desde la fase orgánica hasta la acuosa.

**Tabla 7.** Parámetros fisicoquímicos obtenidos para las moléculas **4 a-j**

<b>DHP</b>	<b>KD</b>	<b>Log P <math>\pm</math> DS</b>	<b><math>\Delta G</math> (KJ / °K mol)</b>	<b><math>\Delta G</math> (Kcal / °K mol)</b>	<b>P</b>
<b>4a</b>	35.7	1.55 $\pm$ 0.321	-8.86	-2.12	0.00
<b>4b</b>	52.9	1.72 $\pm$ .083	-9.83	-2.35	0.17
<b>4c</b>	21.6	1.33 $\pm$ 0.208	-7.62	-1.82	-0.22
<b>4d</b>	34.7	1.54 $\pm$ 0.344	-8.79	-2.10	-0.01
<b>4e</b>	24.4	1.39 $\pm$ 0.328	-7.91	-1.89	-0.17
<b>4f</b>	55.1	1.74 $\pm$ 0.282	-9.93	-2.38	0.19
<b>4g</b>	33.2	1.52 $\pm$ 0.192	-8.68	-2.08	-0.03
<b>4h</b>	40.0	1.60 $\pm$ 0.193	-9.14	-2.19	0.05
<b>4i</b>	27.5	1.44 $\pm$ 0.312	-8.21	-1.97	0.00
<b>4j</b>	39.58	1.60 $\pm$ 0.338	-9.11	-2.18	0.16

Así mismo, para calcular el valor de la constante hidrofóbica (?), se consideró a la DHP **4a** como el compuesto padre de la serie **a-h** debido a que presenta la estructura fundamental de la serie analizada, es decir que no tiene sustituyentes en el anillo de benceno, y al **4i** como padre de la serie **i-j**. De este análisis se observa que el grupo hidroxilo en posición *p* es el que tiene una mayor contribución al efecto lipofílico sobre los demás sustituyentes y el grupo ciano es el que contribuye en menor grado.

De manera complementaria, se utilizaron tres métodos computacionales disponibles electrónicamente (www.logp.com, KowWin®, ClogP®), para calcular los valores teóricos de Log P, los cuales se muestran en la **Tabla 8**. Tanto los valores de Log P experimentales como los correspondientes teóricos se incluyeron en un mismo gráfico (**Gráfico 2**).



**Gráfico 2.** Valores teóricos (www.logp.com, KowWin®, ClogP®,) y experimentales de los compuestos **4a-j**

**Tabla 8.** Valores teóricos de Log P obtenidos en diferentes programas computacionales disponibles en línea

<b>DHP</b>	<b>Valor experimental Log P</b>	<b>Valor teórico de Log P (www.logp.com)</b>	<b>Valor teórico de Log P KowWin®</b>	<b>Valor teórico de Log P ClogP®</b>
<i>4a</i>	1.55	2.86	3.66	4.52
<i>4b</i>	1.72	1.99	4.21	5.02
<i>4c</i>	1.33	3.23	3.21	3.95
<i>4d</i>	1.54	3.64	3.86	4.66
<i>4e</i>	1.39	2.22	3.48	4.26
<i>4f</i>	1.74	3.36	3.18	3.85
<i>4g</i>	1.52	2.88	3.74	4.44
<i>4h</i>	1.60	2.34	4.31	5.23
<i>4i</i>	1.44	3.23	2.68	3.46
<i>4j</i>	1.60	2.66	3.23	3.96

Al comparar estadísticamente (ANOVA unifactorial y método Dunnett) los valores de Log P teóricos con los experimentales, **Tabla 9**, se encontró que si existe diferencia significativa entre ellos ( $P < 0.001$ ), por lo que se puede decir que ninguno de estos programas predice el comportamiento experimental.

**Tabla 9.** Prueba ANOVA unifactorial y Dunnett entre los valores teóricos y experimentales de Log P de las moléculas **4a-j**

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	38.2737344	3	12.7579115	66.2335456	<b>7.8371E-13</b>	2.94668467
Dentro de los grupos	5.3933625	28	0.19262009			
Total	43.6670969	31				

**Alfa=0.05**

Las diferencias en los valores de las medias entre los grupos son mayores de lo que se esperaba, si hay una diferencia estadísticamente significativa ( $P = < 0.001$ ).

**\*Comparación múltiple contra el grupo control (Método de Dunnett):**

Comparación	Diferencia de medias	P<0.005
Experimental vs ClogP	2.942	Sí
Experimental vs KowWin	2.157	Sí
Experimental vs LogP	1.266	Sí

En la **Tabla 10** se muestran los valores de Log P teóricos, obtenidos mediante métodos computacionales disponibles en línea (www.logp.com, KowWin®, ClogP®), para algunas de las moléculas comercialmente empleadas como antihipertensivos y cuya estructura se muestra en el **Esquema 3** (página 16), de las cuales **6, 7 y 8** pertenecen a la serie de las DHP's, en el mismo esquema se muestran también otras DHP's de importancia farmacológica **9, 10, 11 y 12**). El cálculo de dichos valores teóricos se realizó con el objetivo de compararlos con los correspondientes a la serie **4a-j** (dado que el cálculo experimental para la molécula prototipo de las DHP's, la Nifedipina, hubiese necesitado de una serie de condiciones difíciles de controlar pues se descompone rápidamente al contacto con la luz). Tomando como referencia el programa www.logp.com se observa claramente

como los valores de Log P son muy similares puesto que en la serie **4a-j** los valores de Log P fluctúan entre 1.99 y 3.64 (**Tabla 8**, página 43), mientras que en la serie **6-12** (**Esquema 3**) lo hacen entre 2.06 y 3.92. Sin embargo esta similitud en los valores de Log P no significa que ambas series compartan la misma actividad biológica, lo único que se puede concluir es que las moléculas correspondientes a la serie **4a-j** podrán atravesar la membrana celular.

Al tomar a la Nifedipina como molécula prototipo, y comparar los valores teóricos de Log P obtenidos en los tres programas computacionales, se intuye que las moléculas sintetizadas en este trabajo de tesis presentan mejor carácter lipofílico que la Nifedipina(dado que sus valores son mas grandes), lo que las hace susceptibles a próximas investigaciones para conocer la presencia o no de actividad biológica, además éstas presentan una mayor estabilidad frente la Nifedipina ya que se oxidan solo bajo condiciones drásticas (**Tabla 1**, pagina 13).

**Tabla 10.** Valores teóricos, de algunas DHPs comerciales, obtenidos en diferentes programas

<b>DHP</b>	<b>Valor teórico de Log P (www.logp.com)</b>	<b>Valor teórico de Log P KowWin®</b>	<b>Valor teórico de Log P ClogP®</b>
<b>6</b>	2.06	2.50	3.12
<b>7</b>	2.12	2.22	3.16
<b>8</b>	3.33	3.62	4.62
<b>9</b>	3.75	2.07	3.43
<b>10</b>	3.92	4.46	5.30
<b>11</b>	3.34	3.49	3.92
<b>12</b>	3.53	3.90	5.23

## **CONCLUSIONES**

---

---

## CONCLUSIONES

- ? Se sintetizaron los correspondientes ésteres de Hantzsch (**4a-j**), mediante el protocolo de la Química Verde y se caracterizaron a través de sus datos espectroscópicos así como por sus propiedades físicas.
- ? A través de la metodología utilizada en esta tesis, se determinaron los parámetros KD, Log P,  $\log G$  y  $\log S$  de las diez dihidropiridinas sintetizadas y de acuerdo a sus respectivos valores obtenidos se propone que los compuestos **4a-j** podrían atravesar la membrana celular, aún mejor que la Nifedipina.
- ? La distribución entre *n*-octanol y agua de las diez 1,4-dihidropiridinas fue en todos los casos tendiente a la fase orgánica,  $\log P > 1$ , lo que indica que estas moléculas posiblemente podrían atravesar la membrana celular, entonces se convierten en susceptibles de posteriores investigaciones con el objetivo de determinar su posible actividad biológica.
- ? Los valores teóricos de Log P de los compuestos preparados se compararon con los experimentales, encontrándose diferencia significativa entre ellos,  $P < 0.001$ , por lo que se concluye que ninguno de estos programas es útil para predecir el comportamiento experimental.

## **REFERENCIAS**

---

---

## REFERENCIAS

1. Hantzsch A.; *Liebig's Ann.*, **215**, 172, (1882).
2. a) Opie H., Gersh B.J.; *Drug for the Heart*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2001. b) Liang J-C., Yeh J-L., Wang C-S., Liou S-F., Tsai C-H., Chen I.; *J. Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **10**, 719, (2002).
3. a) Miyashita K., Nishimoto M., Ishino T., Murafuji H., Obika S., Muraoka O., Imanishi T.; *Tetrahedron*, **53**, 4279, (1997). b) Miri R., Niknahad H., Vesal Gh., Thafiee A.; *II Farmaco.*, **57**, 123, (2002).
4. Tasaka S., Ohmori H., Gomi N., Lino M., Machida T., Kiue A., Naito S., Kuwano M.; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **11**, 275, (2001).
5. a) Maya J. D., Morello A., Repetto Y., Tellez R., Rodriguez A., Zelada U., Puebla P., Caballero E., Medarde M., Nunez-Vergara L. J., Squella J. A., Bonta M., Bollo S., San Feliciano A; *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, **125**, 103, (2000). b) Nuñez-Vergara L. J., Squella J. A., Bollo-Dragnic S., Morello A., Repetto Y., Aldunate J., Letelier M.; *Comp. Biochem. Physiol.*, **118C**, 105, (1997).
6. <http://www.monolinspiration.com/services/logp.html>
7. Tehrany E. A., Fourier F., Desobry S.; *J. of Food Engineering.*, **64**, 3, 315, (2004).
8. Lodish H., Berck A., Zipursky S.L., Matsudaira P., Baltimore D., Darnell J.; *Biología Molecular y Celular*, 4ª Ed., Editorial Médica Panamericana, España, 579,580, (2003).
9. Lehninger A. L.; *Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular*, 2ª ed., Ediciones Omega, S. A. España, (1995).
10. Albert L. A., López-Moreno J. F.; *Diccionario de la contaminación*, 1ª ed., Centro de Ecología y Desarrollo (CECODES), México D. F., (1994).
11. Anastas P. T., Warner J. C.; *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, (1998).

12. Martínez R. R.; *Nuevas alternativas de oxidación de ésteres de Hantzsch*, Tesis de Licenciatura, FESC, UNAM, 20, (1992).
13. Jhillu S. Y., Basi V., Subba R., Polepally T. R.; *Synthetic Communications*, **31**, 425, (2001).
14. Morth R., Schneider; *J. Prakt. Chem.*, **69**, 245, (1904).
15. Tsuda K., Ikekawa N., Mishima H.; *J. Org. Chem.*, **21**, 800, (1956).
16. Barnés R.A., Brody F., Ruby P.R.; "Pyridine and its Derivates, Part I", in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", E. Kilingsberg, Interscience Publishers, Inc. New York, N.Y., (1960).
17. Meyer J.; *J. Prakt Chem.*, **78**, 497, (1908).
18. Berson J.A., Brown E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 444, (1955).
19. U.S. Patent 2, 493, 520, Bergel and Cohen to Hoffmann-La Roche Inc., (1950); C.A., **44**, 8380, (1950).
20. Karrer P., Ringier B. H., B'chi J., Fritzsche H., Solmssen U.; *Helv Chim. Acta.*, **20**, 55, (1937).
21. Bohlmann F., Englisch A. Politt J. Sander H., Weise W.; *Chem. Ber.*, **88**, 1831, (1955).
22. Karrer P., Stare F.J.; *Helv. Chim. Acta.*, **20**, 418, (1937).
23. Karrer P., Schwarzenbach G., Benz F., Solmssen U.; *Helv. Chim. Acta.*, **19**, 811, (1936).
24. Karrer P. Ringier B. H.; *Helv. Chim. Acta.*, **20**, 622, (1937).
25. Huntress E. H., Shaw E.N.; *J. Org. Chem.*, **13**, 674, (1948).
26. Berson J. A., Brown E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 447, (1955).
27. U.S. Patent 2, 704, 759, Gluessenkamp and Patrick to Monsanto Chemical Co. 1955, C.A., **50**, 1926c, (1956).
28. Patrick T. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 2984, (1952).

29. Alvarez C., Delgado F., García O., Medina S., Márquez C.; *Synth. Commun.*, **21**, 619, (1991); Alvarez C., Delgado F., García O., Penieres G., Márquez C., *ibid.*, **21**, 2137, (1991).
30. Miranda R., Aceves J. M., Gutierrez C., Martinez R., Delgado F., Cabrera A., Salmón M.; *Heterocyclic Communications*, **3**, 147, (1997).
31. Miranda R., Zamora I., Arroyo G., Osnaya R., Gómez R., Ramírez-San Juan E., Trujillo J., Delgado F.; *Synthetic Communications*, **8**, (2004).
32. Godfrain T., Millar R., Wibo M.; *Pharmacol. Rev.*, **38**, 321, (1986).
33. Sausins A., Duburs; *G. Heterocycles.*, **27**, 269, (1988).
34. Gaudio A. C., Korolkavas A., Takahata Y.; *J. Pharm. Sci.*, **83**, 1110, (1994).
35. Janis R.A., Triggle D. J.; *J. Med. Chem.*, **26**, 775, (1983).
36. Bocker R.H., Guengerich F.P.; *J. Med. Chem.*, **28**, 1596, (1986).
37. Gordeev M.F., Patel D.V., Gordon E.M.; *J. Org. Chem.*, **61**, 924, (1996).
38. Sunkel C. E., Fau de Casa-Juana M. F., Santos L., García A. G., Artalijero C. R., Villarrojo M., González-Morales M. A., López M. G., Cillero J. A., Priego J. G.; *Med. Chem.*, **35**, 2407, (1992).
39. Vo. D., Matowe W.C., Armes M., Iqbal N. W., Howlett S.E., Knaus E.E.; *J. Med. Chem.*, **38**, 2851, (1995).
40. Fleckenstein A.; *Circ. Res.*, **52** (suplemento I), 3-16, (1983).
41. Meaney E.; *Aplicaciones Clínicas del Ramipril*. Aventis Pharma, S.A. de C.V. México, **27**, (2003).
42. Foster T.S., Hamann S.R., Richards V.R., Bryant P. J., Graves D. A., McAllister R.J.; *J. Clin. Pharmacol.*, **23**, 161, (1983).
43. Niwa T., Tokuma Y., Noguchi H., *Xenobiotica.*, **18**, 217, (1988).

44. Regardh C. G., Bäärnhielm C., Edgar B., Hoffman K.; *J. Progr. Drug Metab.*, **12**, 41, (1990).
45. Augusto O., Beilan H. S., Ortiz de Montellano P. R.; *J. Biol. Chem.*, **257**, 11288, (1982).
46. Bocker R. H., Guengerich F.P.; *J. Med. Chem.*, **29**, 1596, (1986).
47. Triggle D. J.; *In Second SCI-RSC Medicinal Chemistry Symposium*, Emmet, J. C. Ed., The Royal Society of Chemistry. London, 1-17, (1984).
48. Baarnhielm C., Westerlund C.; *Chem.-Biol. Interactions.*, **58**, 277, (1986).
49. Hernández-Gallegos Z., Lehman F., P. A., Hong E., Posadas F., Hernández-Gallegos E.; *Eur. J. Med Chem.*, **30**, 355, (1995).
50. Bohinsky R. C.; *Bioquímica*. 5ª ed. Addison Wesley Iberoamericana. Estados Unidos de América, 440,447, (1991).
51. Bonting S. L., de Pont J.J.; *Membrane transport.*, Volume 2. Elsevier/North-Holland Biomedical. Amsterdam, 2, (1981).
52. <http://www.canal-h.net/webs/sgonzalez002/Farmacologia/ABSORCION.htm>
53. Martin A., Swarbrick J.; *Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*. ed. 3<sup>d</sup>. Lea & Febiger. Philadelphia. U.S.A., 303, (1983).
54. [http://fai.unne.edu.ar/biologia/cel\\_euca/transporte.htm](http://fai.unne.edu.ar/biologia/cel_euca/transporte.htm)
55. Dir 92/69/eec(O. J. L383 A). *Official Journal Partition Coefficient*
56. [www.chemaxon.com/marvin/chemaxon/marvin/help/logPlogD](http://www.chemaxon.com/marvin/chemaxon/marvin/help/logPlogD)
57. Kumar Jain Mahendra, Curtis Wagner Roger.; *Introduction to Biological Membranes*. John Wiley and Sons. U.S.A. 117-141, (1980).
58. Karp Gerald; *Biología celular y molecular*. Mc. Graw Hill Interamericana. México. 142, 143, (1998).
59. Tu S., Miao Ch., Fang F., Youjian F., Li T., Zhuang Q., Zhang X., Zhu S., Shi D.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1533, (2004).

60. (a) Singh H.; *Heterocycles*, **24**, 3039-3042, (1986). b) Krauze A.; *Khim. Geterotskl. Soedin.*, 1504, (1984). c) Loev B., Goodman M. M.; *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 363, (1975). d) Loev B., Snader K. M.; *J. Org. Chem.*, **30**, 1914, (1965). (e) Goodman B., Snader K. M., Tedeschi R., Macko E.; *J. Med. Chem.*, **17**, 956, (1974). (f) Yadav J. S., Subba R. B. V., Thirupathi R.; *Synth. Commun.*, **31**, 42, (2001). (g) Kidwai M., Saxena S., Mohan R., Venkataramanan R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1**, 1845, (2002). (h) Bakibaev, A. A.; *Zh. Org. Khim.*, **27**, 854, (1991).
61. Hinkel L. E., Ayling E. E., Morgan W. H.; *J. Chem. Soc.*, 1835, (1931).
62. (a) Hinkel L. E., Madel W. R.; *J. Chem. Soc.*, 750-754, (1929). (b) Chemical Abstracts., **65**, 20092h, (1966).
63. Tirzite G.; *Khim. Geterotskl. Soedin.*, 68, (1987).
64. Watanabe Y., Shiota Z., Hoshiko T.; *Synthesis*, 761, (1983).
65. (a) Ehrhardt J.D., Ziegler J.M.; *Mass Spectrom.*, **15**, 525, (1988); (b) Hamdan M., Scandola M., Franchi D., Tarzia G., Gaviraghi G.; *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **5**, 493, (1991); (c) Hamdam M., Scandola M., Tarzia G.; *Org. Mass Spectrom.*, **27**, 724, (1992).

## APÉNDICE

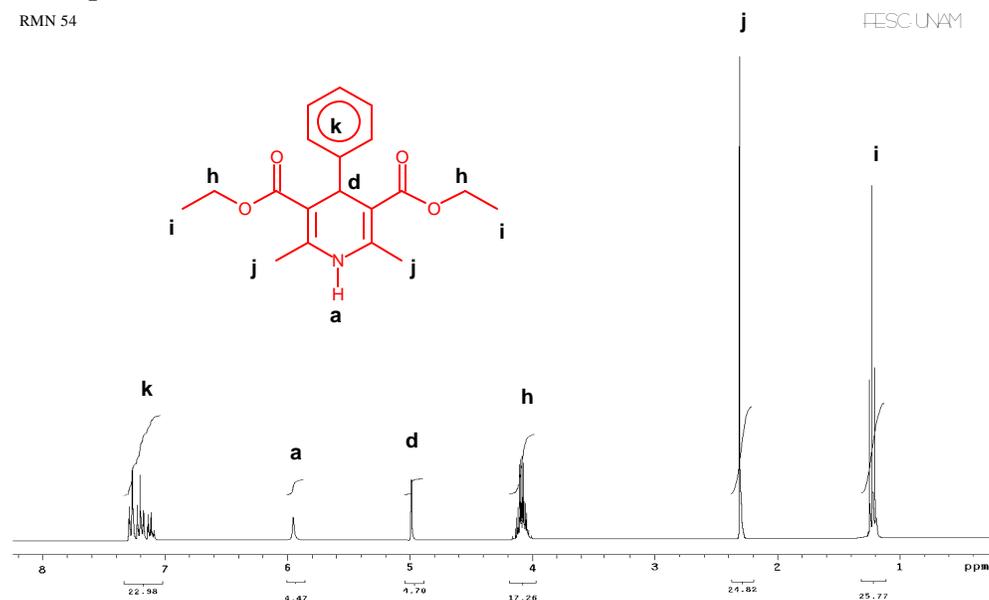
---

---

## APÉNDICE

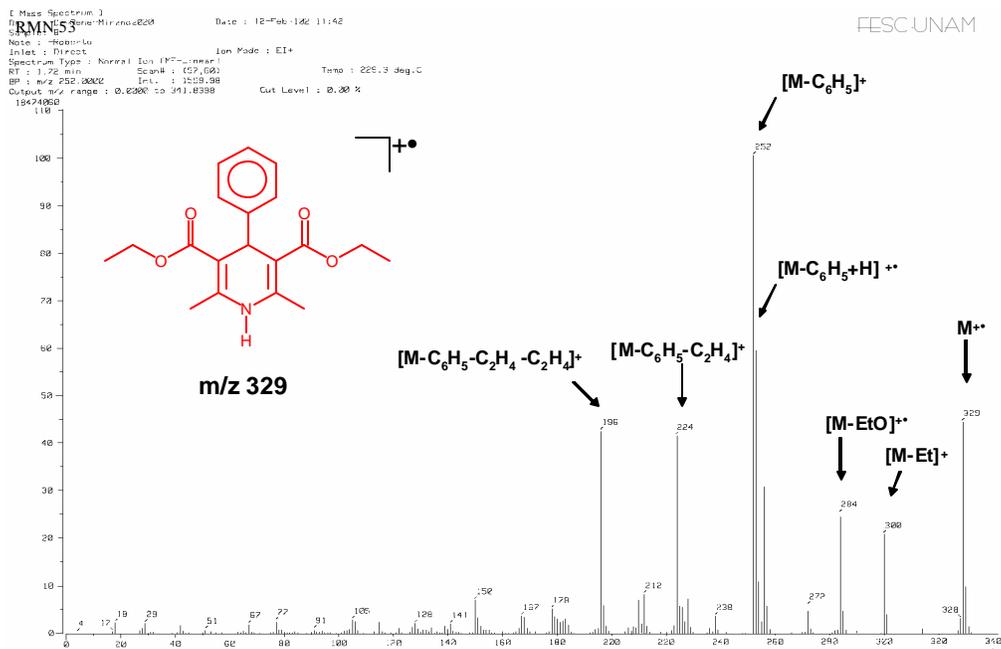
### ? Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la molécula 4a

RMN 54



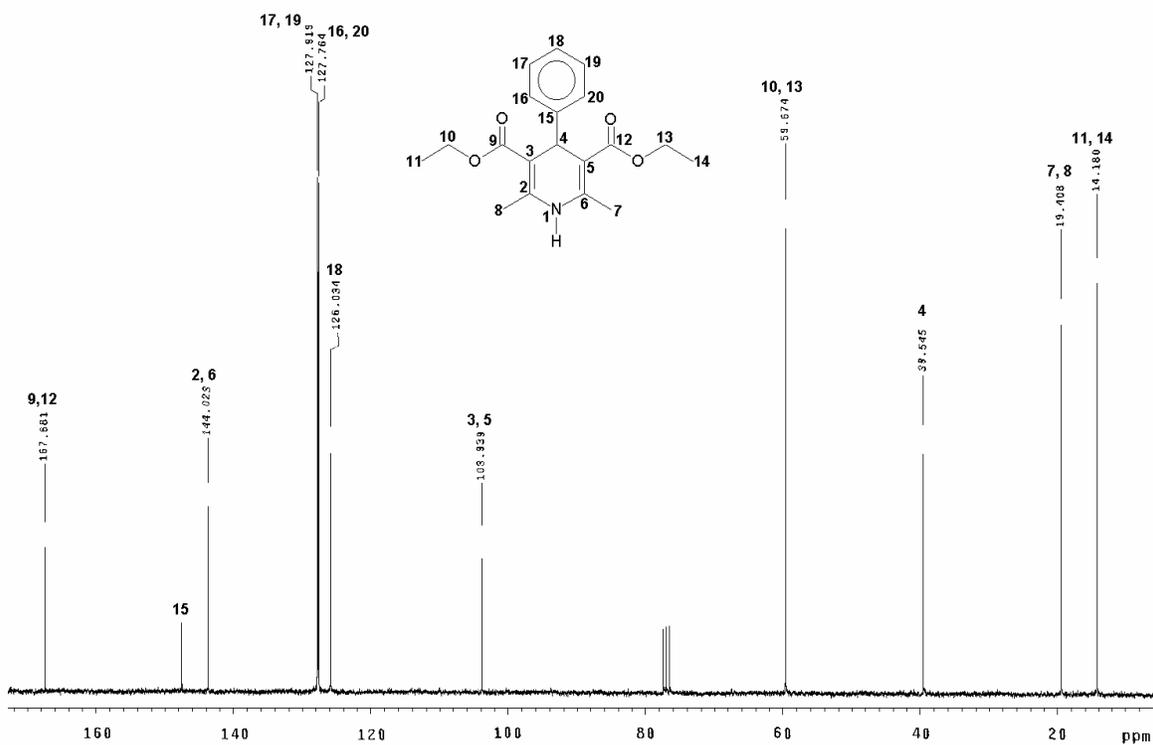
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>/TMS) del 3,5-dicarboetoxi-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

### ? Espectro de EMIE de la molécula 4<sup>a</sup>



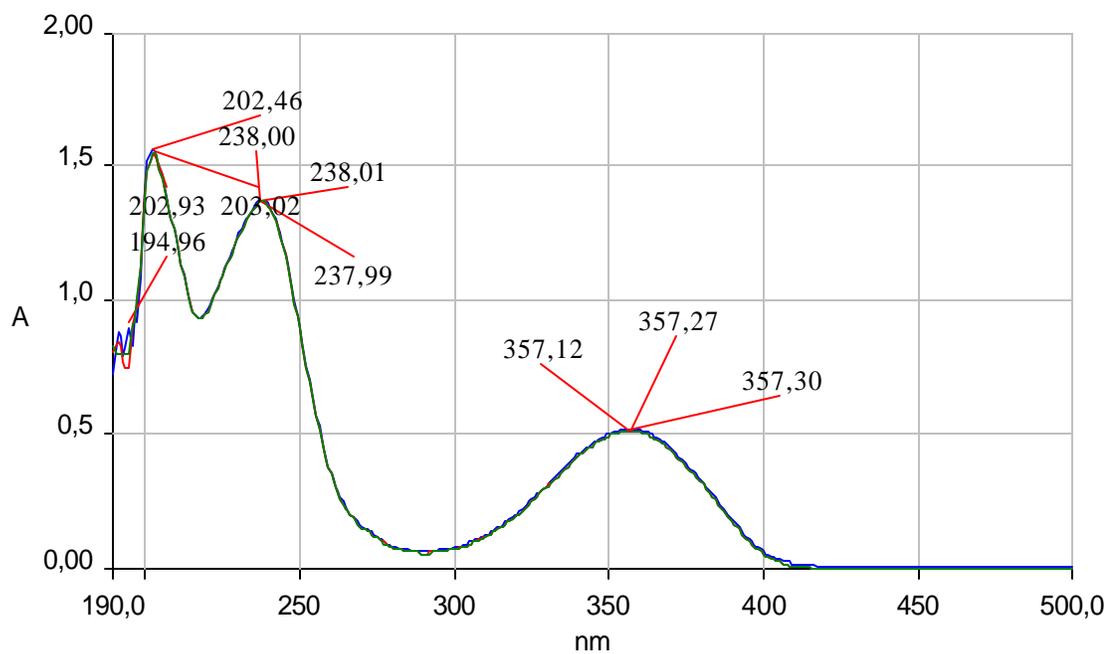
EMIE del 3,5-dicarboetoxi-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

? *Espectro de RMN <sup>13</sup>C de la molécula 4a*

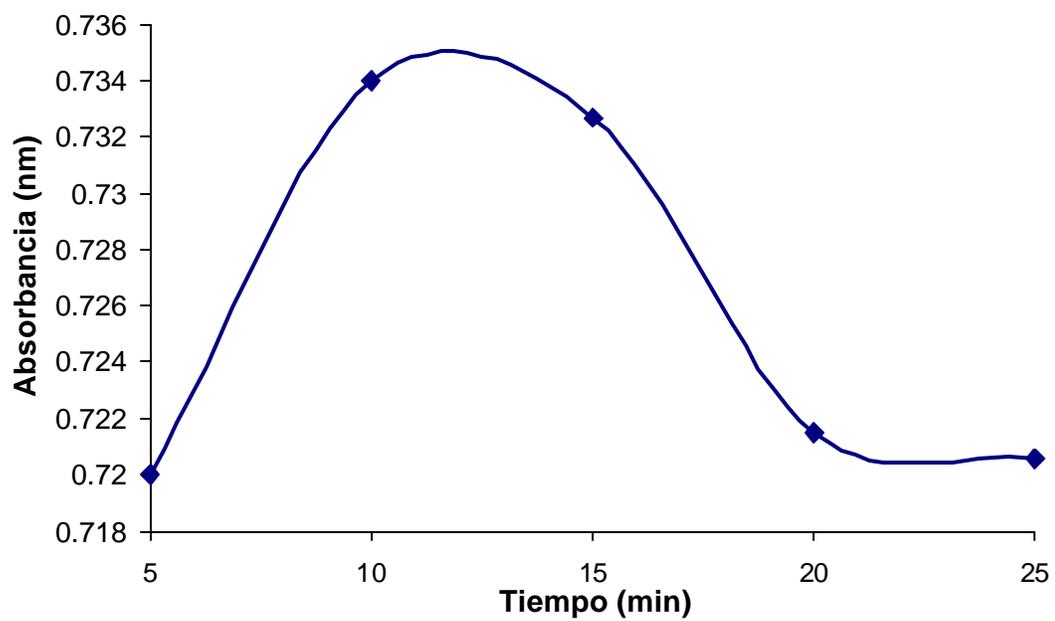


RMN <sup>13</sup>C de 3,5-dicarboxy-4-fenil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

? *Máximo de absorción de la molécula 4a*



? *Cinética de extracción de la molécula 4a*



## ? Carta de aceptación XL CM-SQM



# SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A. C.

Barranca del Muerto No. 26 (esq. Hércules), Col. Crédito Constructor, Delegación Benito Juárez, C. P. 03940 México, D. F.  
Teléfono 5662-6823 Teléfono/Fax 5662-6837

Julio 2, 2005.

BRITO LORAN, C.B.  
VELASCO BEJARANO, B.  
ARROYO RAZO, G.A.  
TRUJILLO FERRARA, J.G.  
RAMÍREZ SAN JUAN, E.  
GÓMEZ PLIEGO, R.  
MIRANDA RUVALCABA, R.  
Presente

Estimados colegas:

El Comité Científico del XL CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA, se complace en informarles que su trabajo intitulado: "DETERMINACIÓN DE ALGUNAS PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE IMPORTANCIA FARMACOLÓGICA (KD, Log P, ΔG y p), PARA UNA SERIE DE 1,4-DIHIDROPIRIDINAS", ha sido *aprobado* por los árbitros para su presentación en este evento, que realizaremos del 25 – 29 de septiembre próximo, en el Centro de Convenciones y Exposiciones de Morelia, Mich.

En cuanto recibamos los trabajos de todas las áreas arbitrados, elaboraremos el Programa correspondiente y de inmediato les informaremos, día, hora, salón y modalidad en que presentarán su trabajo.

Si usted no ha cubierto su inscripción a los Congresos, le agradeceríamos enormemente realice su pago antes de **julio 21**, directamente en las oficinas de esta Sociedad, por transferencia Bancaria ó depósito Bancario a nombre de la **Sociedad Química de México, A.C.**, en la cuenta de cheques **186322/1 sucursal 0189**, del **Banco Nacional de México, S.A.** Para identificar su pago y remitirle su recibo, envíe copia de la ficha de depósito con el sello legible del banco a Sociedad Química, al fax (0155) 5662 6837 ó 5662 6823, proporcionando nombre de la institución o empresa a quien debemos expedir el recibo, dirección fiscal, R.F.C., teléfono y nombre de la persona que están inscribiendo. También puede consultar la página: [www.sqm.org.mx](http://www.sqm.org.mx)

**Dirección Autor:** FES Cuautitlán-UNAM, Sección Química Orgánica, Av. 1ª de Mayo s/n, Col. Sta. María Las Torres, Cuautitlán Izcalli, C. P. 54740