



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**SÍNTESIS DE UNA SERIE DE DIECISÉIS
2,2-DIFENIL-1,3,2-OXAZABOROLIDIN-5-
ONAS CON POSIBLE ACTIVIDAD
BIOLÓGICA, SU LIPOFILICIDAD Y
ALGUNOS PARÁMETROS
FISICOQUÍMICOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**LICENCIADA EN
QUÍMICA INDUSTRIAL**

P R E S E N T A

CLAUDIA ALCÁNTARA AGUSTÍN

ASESOR: Dr. BENJAMÍN VELASCO BEJARANO



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Síntesis de una serie de dieciséis 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas con posible actividad biológica, su lipofilicidad y algunos parámetros fisicoquímicos.

que presenta la pasante: Claudia Alcántara Agustín

con número de cuenta: 09755187-6 para obtener el título de:

Licenciada en Química Industrial

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de noviembre de 2006.

| | | |
|------------------|-----------------------------------|--|
| PRESIDENTE | MC. Ofelia Vega Vázquez | |
| VOCAL | Q. Aurora Karina Franco Francisco | |
| SECRETARIO | MC. Benjamín Velasco Bejarano | |
| PRIMER SUPLENTE | MC. Gabriel Arturo Arroyo Razo | |
| SEGUNDO SUPLENTE | Dra. Ma. del Rosario Rodríguez H. | |

El presente trabajo de tesis se desarrolló en el laboratorio de investigación L-122 de la Sección de Química Orgánica y en el laboratorio L-323 de la Sección de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán – UNAM. Así mismo se agradece el apoyo económico otorgado por la Cátedra IN1-71 (Química y Farmacología de Derivados del Boro).

DEDICATORIAS

A mis padres: **Refugio y Cirenía**, porque gracias a ellos y a todo lo que me inculcaron, logré mi gran anhelo: una carrera universitaria.

A ti mamá, te agradezco el apoyo infinito que siempre me brindaste, además de las palabras de aliento que hicieron posible llegar a mi meta.

A ti papá, te agradezco todo el esfuerzo y la paciencia que me tuviste durante toda mi vida y trayectoria.

Gracias, porque todo lo que soy ahora se los debo a ambos... los quiero mucho.

A mis hermanos: **Refugio, Annel y Antonio**, gracias por la dedicación, confianza y cariño que me brindaron cada vez que lo necesitaba... y porque espero que mi triunfo sea un ejemplo para alentarlos y demostrarles que cuando nos fijamos una meta, es porque tarde o temprano se logrará.

A mis cuñados: **Jesús y Mely**, porque siempre he contado con ustedes. Y por supuesto a mis sobrinos: **Ilse Joyce, Oscar Alejandro y Carlos Alberto**, porque deseo que logren sus metas y superen a sus antecesores.

A **Victor Manuel**, porque a pesar de todas las adversidades siempre me has apoyado de manera incondicional en cualquier decisión y circunstancia que se me ha presentado. Gracias por estar conmigo en momentos de triunfo y decaimiento.

A la mejor generación de Química Industrial, la Segunda, y en especial a mis amigas y compañeras: **Guille y Julia**, por todos los maravillosos momentos que compartimos juntas durante toda la carrera y la vida diaria... porque el valor de un amigo no se encuentra en cualquier rincón.

A aquellos que siempre formaron parte de los industriales sin importar la generación: **José Ángel y Omar**, porque ese carisma los caracteriza y hace diferentes.

Una dedicatoria muy especial para aquellos amigos que ya no están físicamente entre nosotros, pero saben de antemano que siempre los recordaremos donde quiera que se encuentren: **Doris y Alex**.

A mis amigas del Real Roma: **Cecy, Lucy, Chirris, Lore, Narda, Gaby, Lupita, Yamili, Juana, Yaneth, Anita, Jazmín, Hilda, las gemelas Susana y Sandra, Claudia, Nide, Mary, Maetzin, Aidé, Sirly, Yessica y Mireya**, por todos esos momentos agradables que han compartido conmigo durante todo este tiempo. También a **Eddy (goku)** y **Luis Alberto (güero)** porque siempre serán parte de los romanos.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, por regalarme la dicha de existir y dejarme disfrutar de todo aquello que me ha obsequiado.

A MI FAMILIA en general, por haber sido la base en la que he sustentado todas mis metas, por apoyar todas y cada una de mis decisiones, pero más aún por confiar en mí.

A la UNAM, la máxima casa de estudios y particularmente a la FESC, por permitirme formar entre sus aulas y por dejar realizarme profesionalmente.

A mi asesor Dr. Benjamín Velasco Bejarano, por compartir conmigo todos sus conocimientos, por permitirme ser parte de este proyecto y de todos aquellos en los que me incluyó, por ser un magnífico amigo, pero sobre todo, por el tiempo y empeño que dedicó a mi esfuerzo... Gracias profe.

A todos mis sinodales Dra. Ofelia, Q. Karina, Dr. Benjamín, MC. Gabriel, Dra. Ma. del Rosario, por enriquecer aún más mi trabajo con todas sus aportaciones.

Al Dr. David Quintanar y a todo su equipo de trabajo en el laboratorio L-323, por el apoyo técnico que fue indispensable para la realización de este trabajo.

A mis amigos del laboratorio L-122: Mónica y Carlos Javier, por el apoyo constante que me ofrecieron desde el principio, por los maravillosos momentos dentro y fuera del laboratorio, pero más aún, por brindarme su amistad en cualquier instante.

También a Olivia, Joel, Cony, la maestra Inés, la maestra Vilchis, al profesor Gabriel y al Dr. René, por hacer mi estancia en el laboratorio más agradable y amena, por considerarme parte de su grupo y por regalarme su amistad.

*LA MUJER SALIÓ DE LA COSTILLA DEL HOMBRE,
NO DE LOS PIES PARA SER PISOTEADA,
NO DE LA CABEZA PARA SER SUPERIOR,
SINO DEL LADO PARA SER IGUAL,
DEBAJO DEL BRAZO PARA SER PROTEGIDA
Y AL LADO DEL CORAZÓN PARA SER AMADA...*

◆ ÍNDICE

| | |
|---|----|
| ◆ GLOSARIO..... | 1 |
| ◆ GENERALIDADES | |
| ❖ Oxazaborolidinonas..... | 4 |
| ❖ Propiedades fisicoquímicas que influncian la respuesta biológica..... | 9 |
| ➤ Coeficiente de Partición..... | 12 |
| ➤ Log P..... | 12 |
| ➤ Energía Libre de Gibbs..... | 17 |
| ➤ Constante Hidrofóbica..... | 20 |
| ◆ JUSTIFICACIÓN..... | 22 |
| ◆ HIPÓTESIS | |
| ❖ Hipótesis..... | 24 |
| ◆ OBJETIVOS | |
| ❖ Objetivo general..... | 27 |
| ❖ Objetivos particulares..... | 27 |
| ◆ METODOLOGÍA | |
| ❖ Equipos y Materiales..... | 29 |
| ❖ Síntesis..... | 30 |
| ➤ Obtención de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas..... | 30 |
| ❖ Obtención del punto de fusión experimental..... | 31 |
| ❖ Determinación de la solubilidad de las difeniloxazaborolidinonas..... | 32 |
| ❖ Determinación del KD de las difeniloxazaborolidinonas..... | 32 |
| ➤ Saturación de solventes..... | 33 |
| ➤ Máximos de absorción..... | 33 |
| ➤ Tiempo óptimo de extracción..... | 33 |

| | |
|---------------------------------------|----|
| ➤ Obtención de KD..... | 34 |
| ➤ Obtención de Log P..... | 35 |
| ➤ Obtención de ΔG | 35 |
| ➤ Obtención de π | 36 |
| ◆ RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 37 |
| ◆ CONCLUSIONES | 51 |
| ◆ REFERENCIAS | 53 |
| ◆ APÉNDICE | 58 |

◆ G L O S A R I O

| | |
|---------------------|--|
| α -aa | α -aminoácido |
| ac | Acuoso |
| AcOEt | Acetato de etilo |
| ADFB | Ácido difenilborínico |
| BNCT | Acrónimo en inglés para la terapia de captura de neutrones por boro |
| C | Concentración |
| C_D | Corrección por disociación |
| DFOXB | Difeniloxazaborolidinona |
| EtOH | Etanol |
| EPA | Acrónimo en inglés para la agencia de protección al medio ambiente de Estados Unidos |
| ΔG | Variación de la energía libre de Gibbs |
| H | Entalpía |
| KD | Coefficiente de partición |
| Keq | Constante de equilibrio |
| Log P | Logaritmo base 10 del KD |
| OECD | Acrónimo en inglés de organización para la cooperación y el desarrollo económico |
| org | Orgánico |
| Pr | Propil |
| R | Constante de los gases ideales |
| RMN ¹ H | Resonancia magnética nuclear de protón 1 |
| RMN ¹¹ B | Resonancia magnética nuclear de boro 11 |

RMN¹³C Resonancia magnética nuclear de carbono 13

S Entropía

T Temperatura absoluta (273.15°K)

THF Tetrahidrofurano

UMA Unidad de masa atómica

UV Ultravioleta

π Constante hidrofóbica

GENERALIDADES

◆ GENERALIDADES

❖ *Oxazaborolidinonas*

Algunos químicos orgánicos, se han enfocado al estudio de sistemas heterocíclicos del tipo de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas, (**Figura 1**) debido a la estabilidad inusual que presentan los ésteres de los amino alcoholes con respecto a los ésteres borados de alcoholes ordinarios características de estos heterociclos.¹

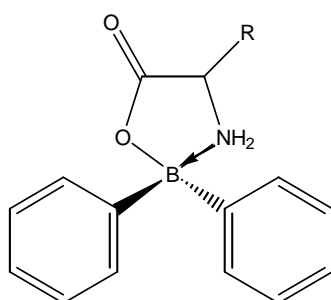
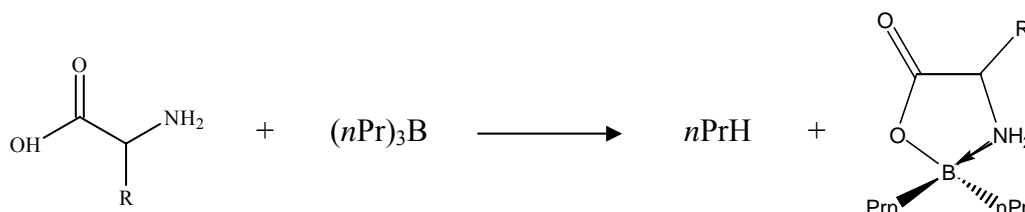


Figura 1

La posibilidad de formación del enlace N-B fue propuesto por Brown y Fletcher² particularmente para el borato de trietanolamina en 1951. Al respecto, las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas fueron generadas bajo condiciones ácidas de reacción por Letsinger y Skoog³ en 1955, quienes además propusieron correctamente la estructura cíclica del éster. La evidencia sustancial de la existencia del enlace N-B en las oxazaborolidinonas fue el resultado de estudios cinéticos detallados de la hidrólisis de ácidos de este tipo de compuestos, los cuales fueron realizados por Zimmerman en 1964.⁴

Las difeniloxazaborolidinonas fueron preparadas convenientemente en 1951, a partir de L-fenilalanina y trifenilborano en solución de THF, el borano requerido se obtuvo de acuerdo al método de Wittig⁵ por pirólisis de tetrafenilborato de dimetilamonio obteniéndose un punto de fusión de 230°C.

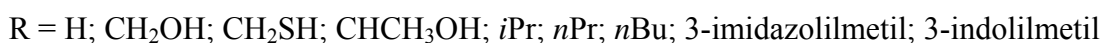
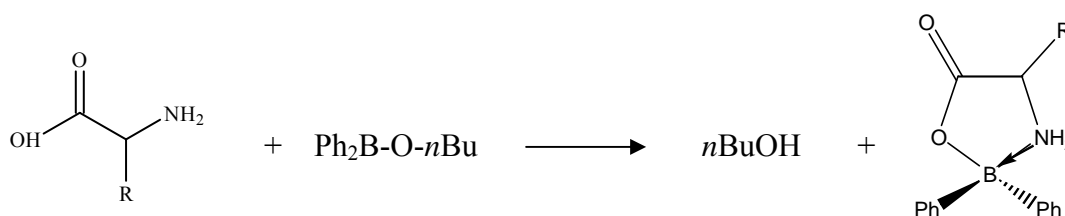
Lang y col.⁶ reportaron la síntesis de los heterociclos de *n*-propil-oxazaborolidinonas obtenidos de la reacción de glicina así como de metionina con el tri-*n*-propilborano (**Esquema 1**) bajo condiciones de reflujo empleando Xileno como disolvente.



Esquema 1

Una reacción similar fue reportada por Skoog⁷ para la preparación de heterociclos semejantes, la diferencia radica en el uso de reactivos con sustituyentes que presenten grupos fenol y algunos α -aminoácidos como glicina, alanina y leucina para la generación de las correspondientes difeniloxazaborolidinonas.

Una ruta diferente fue descrita por Shih-Hua Tung, Kuo-Min Chang, Shih-Lu Tah, Chia-Chun Liu y Shih-Lin Chang⁸, quienes trataron varios α -aminoácidos como la glicina, la serina y la treonina con *n*-butildifenilborinato (**Esquema 2**).



Esquema 2

Baum⁹ hizo reaccionar el tetrafenilborato de sodio con el clorhidrato de un aminoácido a reflujo, en solución acuosa. Esta conversión procede probablemente *in situ* generando el trifenilborano, el cual reacciona de acuerdo al esquema 1. De esta manera obtuvo la difeniloxazaborolidinona a partir de glicina, alanina, fenilalanina, prolina, cisteína y tirosina.

Un método más eficaz con respecto a lo informado hasta ese momento, lo reportó Köster y Rothgery¹⁰, quienes usaron trietilborano en acetonitrilo como solvente y dietilboril pivalato como acelerador. Los α -aminoácidos que estudiaron fueron glicina, alanina, fenilalanina y sarcosina (N-metilglicina). Su trabajo dio paso a estudios subsecuentes con ciertas modificaciones, una de ellas fue la ausencia de un acelerador, esta desviación arrojó un porcentaje de rendimiento del 100% para glicina y de 80% para fenilalanina.

Complementariamente, Farfán y col.¹¹ publicaron en 1993 un estudio de RMN¹H de una serie de doce moléculas del tipo de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas, derivadas a partir de α -aminoácidos (**Tabla 1**), empleando para ello una metodología que implica el uso de reactivos y la generación de residuos que se consideran agresivos al medio ambiente.

Tabla 1. α -aa empleados y rendimientos reportados por Farfán¹¹

| α -aa empleado | Rendimiento (%) |
|-----------------------|-----------------|
| Glicina | 26 |
| L- Ác. glutámico | 66 |
| L- Lisina | 58 |
| L- Isoleucina | 88 |
| L- Leucina | 100 |
| L- Metionina | 78 |
| L- Treonina | 58 |
| L- Ác. aspártico | 17 |
| L- Fenilglicina | 29 |
| L- Tirosina | 21 |
| L- Serina | 36 |
| L- Prolina | 100 |

De igual forma, existen otras referencias basadas en los trabajos de Flückiger¹² y de Trujillo¹³ que contemplan la síntesis de las moléculas objetivo de este trabajo de tesis, en todas ellas se emplean condiciones ácidas de reacción, así como diversos reactivos borados.

Finalmente, Téllez y col.¹⁴ basados en el protocolo de la Química Verde, informaron de una metodología diferente a lo publicado, para la generación de seis heterociclos del tipo de las 2,2-difeniloxazaborolidin-5-onas empleando α -aminoácidos tales como Glicina, L-Ornitina, L-Prolina, L-Triptófano, L-Leucina y L-Valina como sustratos y ADFB como reactivo, además de Tonsil Actisil FF como promotor de la reacción. Contrariamente a lo publicado por Farfán y sus antecesores, esta metodología implica la síntesis de dichas moléculas usando agentes amigables al medio ambiente. Las condiciones de reacción que se muestran a continuación en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Condiciones de reacción utilizadas por Téllez¹⁴

| α -aminoácido empleado | Disolvente | Tiempo de reacción (h) | Rendimiento (%) | Punto de fusión experimental (°C) |
|-------------------------------|---|------------------------|-----------------|-----------------------------------|
| Glicina | CH ₃ OH | 17 | 19 | 248-250 |
| | CH ₃ CH ₂ OH | 8 | 18 | |
| L-Ornitina | CH ₃ OH | 5 | 29 | 237-239 |
| | CH ₃ OH | 8 | 29 | |
| L-Prolina | CH ₂ Cl | 24 | 39 | 303-305 |
| L-Triptófano | (C ₆ H ₅)CH ₃ | 24 | 12 | 255-257 |
| L-Leucina | CH ₂ Cl | 24 | 30 | 181-182 |
| L-Valina | C ₄ H ₈ O | 48 | 25 | 238-239 |

Los aminoácidos derivados de oxazaborolidinonas son estructuras que deben ser capaces de transformarse asimétricamente, si pueden inducir la cristalización bajo las condiciones de interconversión de diastereomeros.¹⁵ Las oxazaborolidinonas son a

menudo cristalinas, estables y fáciles de manejar. Son moléculas preparadas de manera general a partir de la reacción entre α -aminoácidos (**Tabla 3**) y ácidos borínicos.¹¹ Estos compuestos se caracterizan por la presencia de un enlace coordinado N-B, en donde la fuerza de este enlace es esencial para la estabilidad hidrolítica de estos heterociclos.¹⁶

Tabla 3. α -aminoácidos empleados para la síntesis de oxazaborolidinonas.

| α -aa empleado | pKa ₁ | pKa ₂ | pKa ₃ |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|
| Ác. aspártico | 2.0 | 9.9 | 3.9 |
| Ác. glutámico | 2.1 | 9.5 | 4.1 |
| Alanina | 2.4 | 9.9 | |
| Arginina | 1.8 | 9.0 | 12.5 |
| Asparagina | 2.1 | 8.7 | |
| Cisteína | 1.9 | 10.5 | 8.4 |
| Fenilalanina | 2.2 | 9.3 | |
| Glicina | 2.4 | 9.8 | |
| Glutamina | 2.2 | 9.1 | |
| Histidina | 1.8 | 9.3 | 6.0 |
| Isoleucina | 2.3 | 9.8 | |
| Leucina | 2.3 | 9.7 | |
| Lisina | 2.2 | 9.1 | 10.5 |
| Metionina | 2.1 | 9.3 | |
| Prolina | 2.0 | 10.6 | |
| Serina | 2.2 | 9.1 | |
| Tirosina | 2.2 | 9.2 | 10.5 |
| Treonina | 2.1 | 9.1 | |
| Triptófano | 2.5 | 9.4 | |
| Valina | 2.3 | 9.7 | |

Particularmente en la síntesis orgánica, las oxazaborolidinonas han sido usadas para incrementar el exceso enantiomérico después de las reacciones de hidroboreación¹⁷ y para separar mezclas diastereoméricas y racémicas del metoxiborano.¹⁸

También son usadas en otras aplicaciones como intermediarios en hidroboreación asimétrica¹⁹ y en la síntesis de isoquinolinas e isoindolinas.²⁰ De igual forma, los aminoácidos complejos derivados de oxazaborolidinonas han sido usados para purificación de ciertos aminoácidos, protección selectiva e incremento en la pureza enantiomérica de agentes organoborados.¹¹

Por otro lado, las moléculas que presentan esta característica en su estructura han sido evaluadas como bactericidas, funguicidas y herbicidas,^{6,19-22} además algunas 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas han sido evaluadas como compuestos antineoplásicos en células del linfoma murino L5178Y²³, así como en células Hela y L-16 resultando ser activas, a algunas otras se les atribuye también actividad insecticida.⁸ En general, los compuestos del boro son interesantes para la terapia de captura de neutrones por boro (BNCT), usada para el tratamiento de tumores.²⁴

❖ ***Propiedades fisicoquímicas que influyen la respuesta biológica***

Es importante mencionar que, para el diseño racional de los fármacos, es necesario, conocer no sólo la metodología de síntesis de las moléculas objetivo, sino también, saber cómo las propiedades fisicoquímicas tales como KD, Log P, ΔG y π propias de estas estructuras influyen la respuesta biológica.

Los fármacos pasan usualmente a través de las células y no entre ellas. Por consiguiente, la barrera para que pueda desplazarse una molécula en el organismo es siempre la membrana plasmática.²⁵

Para que cierta sustancia tenga actividad farmacológica, ésta debe ser moderadamente soluble en los líquidos corporales. La capacidad de dicha sustancia para cruzar paredes capilares, membranas celulares y otras barreras de movimiento libre depende, en alto grado, de su solubilidad en las fases acuosa y lipídica, y del tamaño y forma de las moléculas.²⁶

Se sabe que el contenido de una célula está rodeado en toda su extensión por la membrana plasmática, y que, además, toda comunicación entre la célula y el medio extracelular debe ser a través de esta estructura. La membrana plasmática o membrana

celular debe ser capaz de retener los materiales disueltos dentro de la célula, de modo que no salgan de la misma por simple escurrimiento hacia el medio y debe permitir el intercambio necesario de materiales hacia adentro y afuera de las células. La membrana plasmática es una barrera con permeabilidad selectiva; es decir, no es igualmente permeable a todo tipo de solutos, esto permite que la concentración de las sustancias dentro de las células sea notablemente diferente de su concentración en el exterior, condición necesaria para la vida de una célula.²⁷

Para entender la naturaleza selectivamente permeable de la membrana plasmática es necesario considerar cómo atraviesan esta estructura las moléculas individuales. Básicamente hay dos medios para dicho movimiento: por difusión pasiva o por algún tipo de transporte activo acoplado a energía. Ambos tipos de movimiento pueden producir flujo neto de un ión o compuesto particular. El término flujo neto indica que el movimiento de la sustancia al interior de la célula (flujo interno) y hacia fuera de la misma (flujo externo) no está en equilibrio, sino más bien uno excede al otro.

Se conocen varios procesos mediante los cuales se desplazan sustancias a través de las membranas: difusión simple a través de la bicapa de lípidos; difusión simple a través de un canal acuoso revestido de proteína; difusión facilitada y transporte activo.²⁸

Si la membrana plasmática es relativamente impermeable, se deben tener medios de comunicación entre células adyacentes y distantes, de modo que puedan coordinarse los complejos procesos biológicos. Las moléculas pueden atravesar en forma pasiva la doble capa a favor de gradientes electroquímicos por difusión simple o facilitada. Este movimiento espontáneo hacia el equilibrio, contrasta con el transporte activo que requiere energía, debido a que éste constituye un movimiento contra un gradiente electroquímico. En la difusión pasiva algunos solutos como los gases pueden entrar a la célula difundiéndose a favor de un gradiente electroquímico a través de la membrana y

no requieren energía metabólica. La difusión simple está limitada por la agitación térmica de esa molécula específica; por el gradiente de concentración a través de la membrana y por la solubilidad de dicho soluto (coeficiente de permeabilidad) en el núcleo hidrofóbico de la doble capa de la membrana. **Figura 2.**

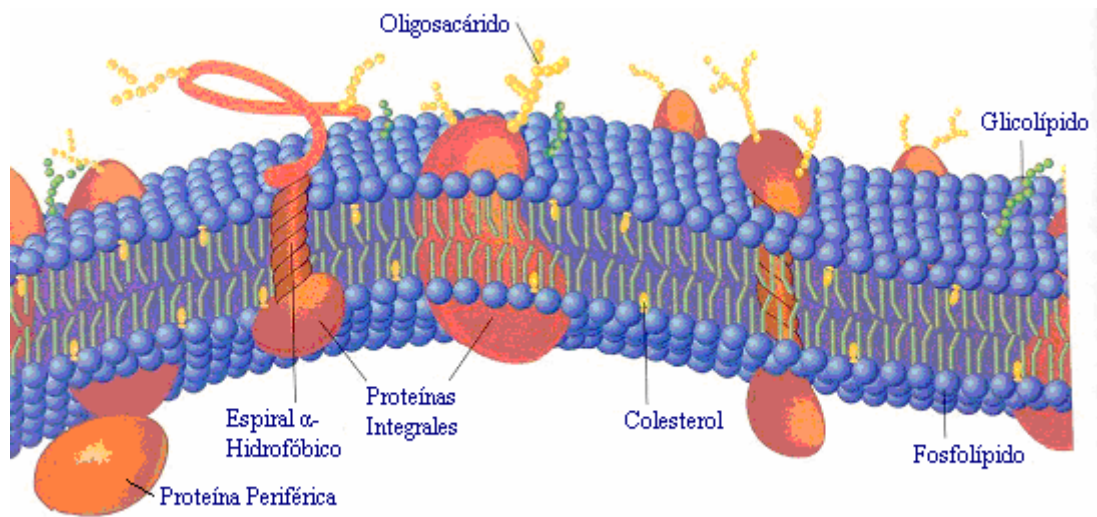


Figura 2

Las moléculas que no pueden pasar por sí mismas libremente a través de la doble capa de lípidos de membrana, lo hacen acompañadas por proteínas transportadoras. Esto implica dos procesos, difusión facilitada y transporte activo y sistemas de transporte altamente específicos. En la difusión facilitada algunos solutos específicos se difunden a favor de gradientes electroquímicos a través de las membranas con mayor rapidez que la que podría esperarse de su tamaño, carga o coeficientes de partición; muchos de estos sistemas son estereoespecíficos, pero al igual que la difusión simple, no requieren de energía metabólica **Figura 3.** El proceso de transporte activo difiere del de difusión en que las moléculas son transportadas lejos del equilibrio termodinámico; por consiguiente requiere de energía. En la difusión facilitada y el transporte activo intervienen proteínas portadoras y los dos muestran especificidad por iones, azúcares y

aminoácidos. Algunos puntos de semejanza entre ellos son: hay un sitio específico de unión para el soluto, el transportador es saturable, de modo que tiene velocidad máxima de transporte, hay una constante de fijación para el soluto y los inhibidores competitivos estructuralmente similares, bloquean el transporte. Las diferencias principales son: la difusión facilitada puede operar en las dos direcciones, en tanto que el transporte activo por lo común es unidireccional, el transporte activo siempre opera contra un gradiente eléctrico o químico y por tanto requiere energía.²⁸

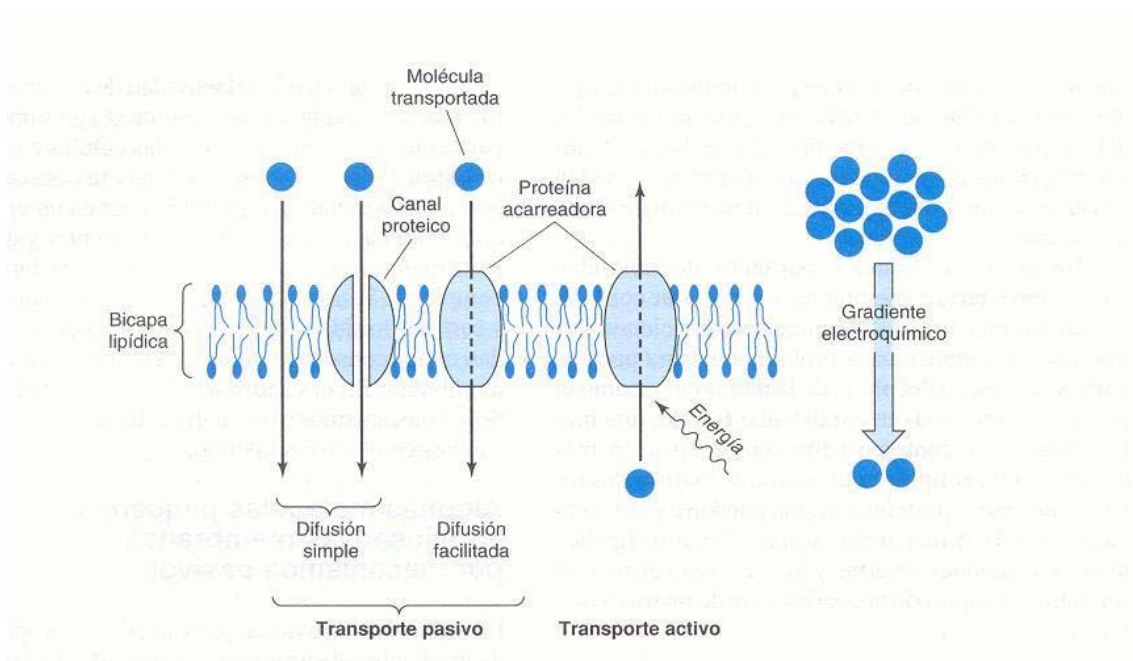


Figura 3

➤ **Coefficiente de Partición K_D y $\log P$**

El Coeficiente de Partición tiene una historia de más de un siglo, es una medida de cómo las sustancias químicas llegar a ser dispersadas en sistemas vivos y su habilidad para penetrar dentro de las fronteras biológicas. Si un transporte cruza la membrana biológica, es de gran importancia para estudios farmacológicos, una vez que se tiene información acerca de la absorción, distribución y eliminación de drogas u otras sustancias en organismos vivos. De todas las mezclas aceite-agua, se ha propuesto el

sistema octanol-agua desde hace ya cinco décadas, dando medidas confiables de posibles bioconcentraciones de componentes de drogas en tejidos.

El logaritmo del coeficiente de partición, Log P de un soluto entre octanol y agua es, por lo tanto, ampliamente aplicable en problemas como permeabilidad y transporte pasivo a través de las membranas, pero también en estudios de enlaces de proteínas y enlaces específicos en sitios activos en enzimas.²⁹

El primer paso en el transporte por difusión pasiva es el movimiento de una molécula desde la solución acuosa hacia el interior hidrófobo de la bicapa fosfolipídica. La hidrofobicidad o lipofilidad de una sustancia se mide por su coeficiente de partición 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 su equilibrio.³⁰

Es evidente que a mayor liposolubilidad la penetración es más rápida. Otro factor que determina la velocidad de penetración de un compuesto a través de una membrana es su tamaño. Si dos moléculas tienen coeficientes de partición aproximadamente iguales, las moléculas de menor tamaño tienden a penetrar en la bicapa de lípidos de una membrana con mayor rapidez en comparación con la molécula más grande.²⁷

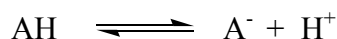
El coeficiente de partición (KD) se define como el equilibrio de concentraciones (C_i) de una sustancia disuelta en un sistema que consiste en dos solventes inmiscibles, comúnmente *n*-octanol y agua:³¹

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

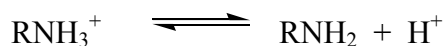
El coeficiente de partición es, además, el cociente de dos concentraciones o el cociente de las fracciones de la sustancia a analizar en las dos fases multiplicada por una relación de volumen fijo, es adimensional y es usualmente dado en forma de su logaritmo en

base diez.^{32,33} 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 componente agua, referido obviamente a moléculas ionizables que a diferentes valores de pH presentan un comportamiento lipofílico diferente. El Log D es el logaritmo del coeficiente de distribución a un pH en particular, este no es constante y variará según la naturaleza protogénica de la molécula. Es citado a menudo un pH = 7.4, para dar la indicación de la lipofilicidad de ciertas sustancias al pH de la sangre.³⁴

De acuerdo con reacciones ácidas de la disociación, podemos introducir el concepto de un coeficiente de partición para la especie catiónica y aniónica y para la especie neutral. Lo que lleva a dar la definición de los coeficientes de la partición y de distribución para las especies ionizada y no ionizadas:



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



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

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

$$P_o = \frac{[\text{la suma de las concentraciones de las especies neutrales}]_{n\text{-octanol}}}{[\text{la suma de las concentraciones de las especies neutrales}]_{\text{agua}}}$$

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

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

donde:

$$P_o = \text{KD de las especies no ionizadas}$$

$$P_i = \text{KD de las especies ionizadas}$$

$$D = \text{Coeficiente de Distribución}^{35}$$

El log P (medida estándar de liposolubilidad) afecta de manera importante el comportamiento de las moléculas, ya que, influye directamente en el paso de éstos a través de la membrana fosfolipídica. Es por ello que, el valor de KD o de log P, ha sido correlacionado a la absorción de fármacos, toxicidad, carcinogenicidad, interacción fármaco receptor, al metabolismo de las moléculas, a la viabilidad y a varias propiedades moleculares.³⁶

La hidrofobicidad de una sustancia se mide por su Coeficiente de Partición (KD), relación que se ha adoptado como la medida estándar de la liposolubilidad, debido a que la composición del interior de la capa fosfolipídica es no polar al igual que el octanol.³⁰

El coeficiente de partición octanol/agua (K_{ow}), representa la solubilidad relativa de un compuesto en octanol y en agua. Cuanto mayor es el valor de K_{ow} , menos soluble es el compuesto en agua. El logaritmo de K_{ow} suele utilizarse como un indicador de la tendencia relativa de un compuesto orgánico en ser absorbido por un organismo.

El K_{ow} no es igual que la relación de solubilidad de químicos en el octanol o su solubilidad en agua, porque la fase orgánica y acuosa de un sistema binario octanol-agua no son octanol puro y agua pura. Al equilibrio la fase orgánica contiene 2.3 mol/L de agua y la fase acuosa 4.5×10^{-8} mol/L de octanol. El K_{ow} es una función de la concentración del soluto. El químico en cuestión es adicionado a la mezcla octanol-agua mientras el volumen se ajusta de acuerdo a los valores esperados de K_{ow} . El sistema se agita vigorosamente hasta que alcanza el equilibrio. La centrifugación se requiere generalmente para separar las dos fases, especialmente si se forma una emulsión. Se usa una técnica analítica apropiada para determinar la concentración de soluto en cada fase. Una estimación rápida de laboratorio para K_{ow} se obtiene midiendo el tiempo de retención a presión alta en un sistema de cromatografía líquida. El logaritmo de tiempo de retención y el logaritmo de K_{ow} se encuentran por regresión lineal.

Las moléculas con valores bajos de K_{ow} (menor a 10) se consideran relativamente hidrofílicas y tienden a tener alta solubilidad en agua, poco coeficiente de adsorción sedimento/suelo y bajos factores de bioconcentración para vida acuática. Inversamente, las moléculas con valores altos de K_{ow} (más grandes a 10^4) son muy hidrofóbicas.³¹

El log D es el logaritmo del Coeficiente de Distribución a un pH en particular. Este no es constante y variará de acuerdo a la naturaleza protogénica de la molécula. El log D a pH = 7.4 es citado a menudo para indicar la lipofilidad de una droga en el pH del plasma de la sangre.³⁴

Coefficiente de Distribución, $D = [\text{no ionizado}]_{\text{org}} / [\text{no ionizado}]_{\text{ac}} + [\text{ionizado}]_{\text{ac}}$

$$\text{Log } D = \log_{10} (\text{Coeficiente de Distribución})$$

El log D está relacionado con log P, pH y el pKa por las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \text{Log } D_{(\text{pH})} &= \log P + \log[1 / (1 + 10^{(\text{pH}-\text{pKa})})] \text{ para ácidos} \\ &= \text{Log} + C_D \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Log } D_{(\text{pH})} &= \log P + \log[1 / (1 + 10^{(\text{pKa}-\text{pH})})] \text{ para bases} \\ &= \text{Log} + C_D \end{aligned}$$

El segundo término en cada ecuación representa el logaritmo de la fracción del compuesto no ionizado. Es conveniente llamarlo C_D , por “corrección por disociación”.³⁴

➤ **Energía Libre de Gibbs**

Debido a que los sistemas biológicos por lo general tienen lugar a temperatura y presión constantes, es posible predecir la dirección de una reacción química mediante la medición de la energía potencial denominada energía libre o G, en honor del gran químico norteamericano Josiah Willard Gibbs (1839-1903), quien demostró que en condiciones de temperatura y presión constantes “todos los sistemas cambian de modo tal que la energía libre se reduce a un mínimo”.^{30,37}

Se le llama Energía Libre de Gibbs porque un cambio finito en su valor de un estado a otro ($G_f - G$) es una medida de la máxima cantidad de energía en el sistema, que está potencialmente disponible para realizar trabajo útil cuando el cambio ocurre a condiciones de temperatura y presión constantes.³⁸

A temperatura y presión constantes, dos factores determinan la ΔG de una reacción y en consecuencia, la tendencia a producirse: la variación de la energía de los enlaces entre reactantes y productos, y la variación de la aleatoriedad del sistema. Gibbs demostró que la energía libre se puede definir como:

$$G = H - TS$$

donde H es la energía de los enlaces o entalpía del sistema, T es la temperatura en grados Kelvin (K) y S es la medida de la aleatoriedad, denominada entropía.

En condiciones de temperatura constante una reacción es espontánea, solo si la variación de la energía libre (ΔG) es negativa en la ecuación:³⁰

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Un valor negativo para el cambio de energía libre ($-\Delta G$) corresponde a una reacción que produce energía, lo cual resulta en un cambio de un estado más inestable de alto contenido de energía química a otro más estable de menor contenido de energía química. Este tipo de reacciones son termodinámicamente favorables y se denominan exergónicas o exotérmicas. Si tal transición ocurriera aislada, se perdería la producción de energía, principalmente como calor. Inversamente, un valor de ΔG positivo ($+\Delta G$) corresponde a una reacción que consume energía, ya que se trata de un estado estable de baja energía a uno menos estable de mayor energía química. Este tipo de reacciones son termodinámicamente desfavorables y se llaman endergónicas o endotérmicas. A estos procesos se les debe de introducir energía para que ocurran espontáneamente. La producción de energía de la reacción exergónica serviría como potencial de energía química para llevar a cabo el proceso endergónico, a este proceso se le llama acoplamiento de energía, y representa la base del flujo de energía en un organismo vivo.

Un $\Delta G = 0$ significa que los procesos exotérmico y endotérmico ocurren a la misma velocidad y por lo tanto el sistema está en equilibrio.³⁸

Para cualquier reacción química, la energía de Gibbs de reacción se expresa como:

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln Q$$

donde Q es el cociente propio de actividades.

Combinando la ecuación anterior con $nF\varepsilon = -\Delta G$, obtenemos:

$$-nF\varepsilon = \Delta G^\circ + RT \ln Q$$

El potencial de celda estándar está definido por $-nF\varepsilon^\circ = \Delta G^\circ$

Introduciendo este valor de ΔG° y dividiendo por $-nF$, obtenemos:

$$\varepsilon = \varepsilon^\circ - \frac{RT}{nF} \ln Q$$

$$\varepsilon = \varepsilon^\circ - \frac{2.303 RT}{nF} \log_{10} Q$$

$$\varepsilon = \varepsilon^\circ - \frac{0.05916 V}{n} \log_{10} Q \quad (\text{a } 25^\circ\text{C})$$

Las ecuaciones anteriores son varias formas de la ecuación de Nernst para la celda. La ecuación de Nernst relaciona el potencial de la celda con un valor estándar, ε° , y las actividades de las especies que toman parte en la reacción de la celda. Conociendo los valores de ε° y las actividades, podemos calcular el potencial de la celda.³⁹

Para calcular la cantidad de energía requerida para transferir una mol de una sustancia desde el exterior de una célula hacia su interior, utilizamos la siguiente fórmula:

$$\begin{aligned} \Delta G &= - RT \ln K_{eq} \\ &= - RT \ln C_2/C_1 \end{aligned}$$

En términos de logaritmo base 10:

$$\Delta G = - 2.303 RT \log K_{eq}$$

donde:

C_2 = concentración final de la sustancia dentro de la célula

C_1 = concentración afuera³⁰

En teoría la magnitud del Coeficiente de Partición es determinado por el cambio en la Energía Libre de Gibbs, en un sistema experimental octanol/agua, para el desplazamiento del compuesto del agua al disolvente no polar. El equilibrio del Coeficiente de Partición (KD) se relaciona con la Energía Libre de Gibbs con la siguiente relación (asumiendo que los volúmenes molares de los dos sistemas son iguales).

$$\ln KD = - \Delta G / (RT)$$

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

donde:

ΔG = cambio de energía libre

R = constante de los gases (1.987 cal/Kmol o 8.314 J/Kmol)

T = temperatura absoluta (273.15°K)

La Energía Libre de Gibbs para transferir una molécula del agua a un disolvente orgánico depende de la compatibilidad de dicho compuesto en las dos fases inmiscibles.⁴⁰

➤ **Constante Hidrofóbica π**

En años recientes se han desarrollado diversos métodos para la obtención de evaluaciones teóricas, basadas en la relación cuantitativa estructura- propiedad.

Para la evaluación de log P, Fujita, Iwasa y Hansch⁴¹ (1964) propusieron el primer método donde 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 “ π ”, un término que representa la diferencia entre el log P de un sustituyente particular y el átomo de hidrógeno que está siendo reemplazado. Su fórmula general es:

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

donde P (PX) es el coeficiente de partición de un derivado aromático y P (PH) se refiere al compuesto padre.⁴⁰

JUSTIFICACIÓN

◆ JUSTIFICACIÓN

La búsqueda de moléculas orgánicas, las cuales presenten una alta selectividad farmacológica, un menor número de reacciones adversas y mejores métodos de síntesis, ha dirigido las investigaciones de algunos grupos de químicos orgánicos, por lo que, en el presente trabajo de tesis, se pretende conocer algunos parámetros fisicoquímicos: Coeficiente de Partición (KD), Log P, Energía Libre de Gibbs (ΔG) y Constante Hidrofóbica (π) que tienen influencia en la respuesta biológica, particularmente en una serie de dieciséis moléculas del tipo de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas (DFOXB) derivadas de la reacción entre α -aminoácidos y el ácido difenilborónico, esto debido a que las mencionadas moléculas han presentado cierta actividad apoptótica.

HIPÓTESIS

◆ HIPÓTESIS

Se conoce que, la modificación en la estructura de una serie de moléculas, cambia las propiedades fisicoquímicas de la misma, por lo que sí, se genera una serie de moléculas del tipo de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas, las cuales presentan diferentes sustituyentes en la posición 4 dentro de la estructura fundamental, entonces las propiedades fisicoquímicas KD, Log P, ΔG y π , se verán modificadas.

OBJETIVOS

◆ OBJETIVOS**❖ Objetivo General**

Sintetizar bajo condiciones alcalinas una serie de dieciséis moléculas del tipo 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas, con la finalidad de determinar experimentalmente los parámetros fisicoquímicos: Coeficiente de Partición (KD), Log P, Energía Libre de Gibbs (ΔG) y Constante Hidrofóbica (π).

❖ Objetivos Particulares

- Sintetizar en medio básico, una serie de dieciséis 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas, a partir de la reacción entre el ácido difenilborónico y el adecuado α -aminoácido.
- Confirmar la identidad de las moléculas sintetizadas, por medio de la determinación de sus constantes físicas tales como punto de fusión y solubilidad, así como de algunos datos espectroscópicos como su ión molecular y la señal de RMN¹¹B.
- Determinar el parámetro fisicoquímico de interés biológico KD, de acuerdo con la normatividad correspondiente EPA y OECD de las dieciséis 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas generadas.
- Calcular los parámetros fisicoquímicos Log P, ΔG y π a partir del KD experimental de la serie de moléculas sintetizadas.

METODOLOGÍA

◆ METODOLOGÍA

❖ *Equipos y Materiales*

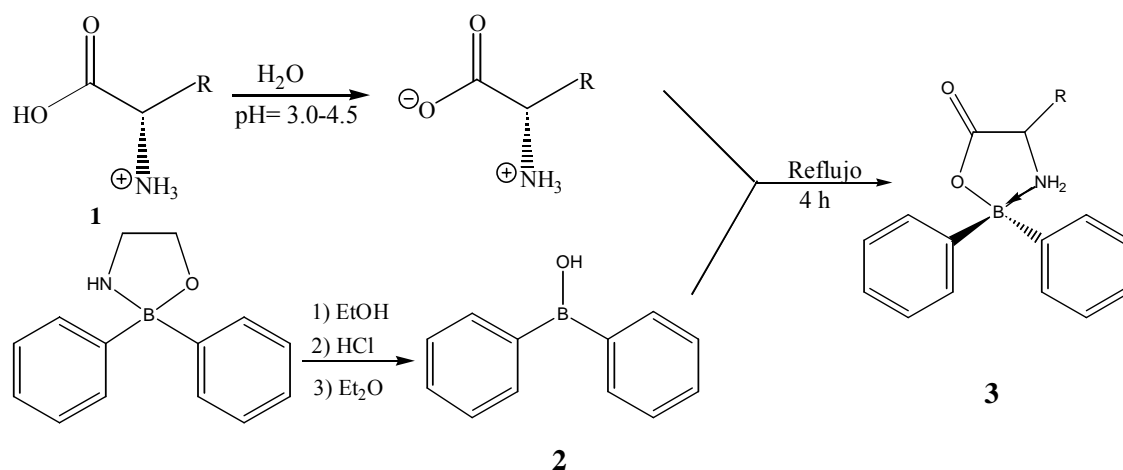
Los α -aminoácidos empleados para la síntesis de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas son grado analítico y fueron adquiridos de Aldrich Chemical Co. (**Tabla 3**). El reactivo borado que se utilizó es el ácido difenilborínico adquirido en Aldrich Chemical Co. (Steinheim Germany); el HCl usado es grado analítico (Productos Químicos Monterrey S. A.); el NaOH utilizado se adquirió de J. T. Baker y es grado analítico; el éter etílico empleado es grado analítico marca J. T. Baker; el *n*-octanol usado para las determinaciones de los parámetros fisicoquímicos se adquirió de la compañía SIGMA-ALDRICH y es grado espectrofotométrico. Para la preparación del buffer de fosfatos 0.1M pH=7.4 se utilizó K_2HPO_4 y $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ grado analítico de J. T. Baker.

Los valores de pH se determinaron con tiras reactivas de 0 a 14 marca Sigma Aldrich. Para la determinación del punto de fusión, se usó un aparato Fisher Johns, los valores no están corregidos. El equipo de masas empleado fue un espectrómetro modelo JEOL JMS-SX102A, utilizando como técnica de ionización al impacto electrónico. Se empleó un equipo de resonancia magnética nuclear modelo Varian Unity de 300 MHz para adquirir los espectros de 1H , ^{11}B y ^{13}C . La agitación de las muestras involucradas se hizo con un agitador planetario de AMES Company. Para la determinación del KD, se usó un espectrofotómetro UV-visible modelo Varian Cary 50.

La metodología que se siguió para las determinaciones del KD fue la técnica del matraz agitado sugerida por la OECD (Organization for Economic Cooperation and Development) europea y la EPA (Environmental Protection Agency) de Estados Unidos de América.

❖ *Síntesis*➤ *Obtención de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas*

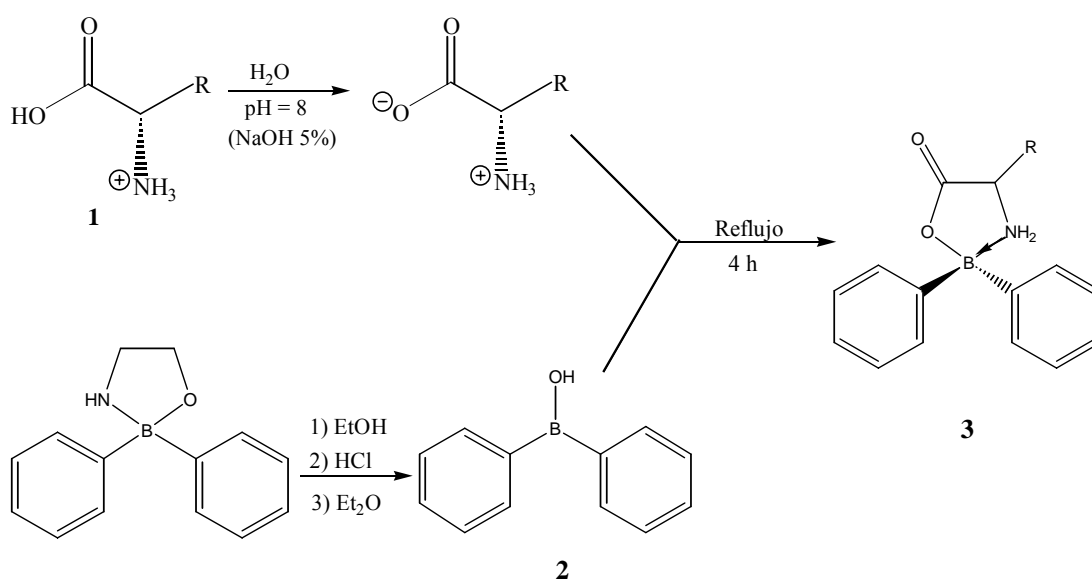
Se colocó en un matraz Erlenmeyer de 50 mL, 0.5 g de glicina (6.66mmol) (**1**) y 3 mL de agua destilada, la disolución obtenida se ajustó a un pH = 8 con una disolución de NaOH al 5% (solución 1). De manera simultánea, en un matraz de bola de 500 mL se disolvieron 1.5 g del éster de etanolamina del ácido difenilborínico (6.66 mmol) (**2**) en 20 mL de etanol absoluto, posteriormente se le adicionó 1 mL de HCl concentrado y a continuación se agregaron aproximadamente 200 mL agua destilada hasta la aparición de una solución turbia, enseguida se extrajo con 50 mL de éter etílico en tres ocasiones (solución 2). La fase orgánica de la solución 2, se adicionó a la solución 1; la mezcla resultante se colocó a reflujo por 4 horas (**Esquema 4**). El disolvente se eliminó a presión reducida y el precipitado formado se lavó con 50 mL de hexano frío y posteriormente con 20 mL de agua fría. La 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona (**3a**) generada se dejó secar a temperatura ambiente y se purificó por recristalización con una mezcla acetona-etanol en relación 1:1. Cabe mencionar que este mismo procedimiento se usó para la síntesis del resto de las difeniloxazaborolidinonas generadas, en cada caso se utilizó el α -aminoácido respectivo (**Tabla 3**). Los reactivos y las condiciones empleadas se muestran en la **Tabla 4**.



Esquema 3. Metodología de síntesis usada para los compuestos **3ñ** y **3o**

Tabla 4. Reactivos y condiciones de reacción empleadas.

| α -aa empleado | pH utilizado |
|-----------------------|--------------|
| Glicina | 8.0 |
| L-Isoleucina | 7.5-8.0 |
| L-Fenilalanina | 8.0 |
| L-Histidina | 8.0 |
| L-Prolina | 8.0 |
| L-Ornitina | 7.5-8.0 |
| L-Leucina | 7.5-8.0 |
| L-Serina | 8.0 |
| L-Arginina | 8.0-8.5 |
| L-Treonina | 8.0 |
| L-Glutamina | 8.0 |
| L-Valina | 8.0 |
| L-Tirosina | 8.3 |
| L-Triptófano | 7.5-8.0 |
| L-Ác. Aspártico | 3.0-4.5 |
| L-Ác. Glutámico | 3.0-4.5 |

**Esquema 4.** Metodología general de síntesis

❖ *Obtención del punto de fusión experimental*⁴²

Se adicionaron entre dos cubreobjetos circulares perfectamente secos y limpios, unos cuantos cristales de la difeniloxazaborolidinona correspondiente y se colocaron en el

portamuestra de un aparato Fisher Johns, la temperatura se reguló con el reóstato y se tuvo cuidado de que ésta no sobrepasara la esperada, posteriormente se observó la muestra a través de la lupa hasta que dicha sustancia mostrara un cambio de un estado sólido a otro líquido, finalmente se determinó en el termómetro el intervalo de temperatura en el cual ocurre este cambio. Las lecturas se hicieron por triplicado. El mismo procedimiento se efectuó para cada una de las diferentes difeniloxazaborolidinonas generadas.

❖ *Determinación de la solubilidad de las difeniloxazaborolidinonas*⁴²

Para llevar a cabo estas pruebas a la gota, se utilizó acetona, etanol, una mezcla acetona-etanol en relación 1:1, cloroformo, 1,4-dioxano, agua destilada, acetato de etilo y hexano. En un tubo de ensaye se colocó aproximadamente 0.100 g de la difeniloxazaborolidinona y se adicionó en pequeñas porciones un volumen del solvente correspondiente, la mezcla se agitó fuertemente después de cada adición. Complementariamente se observaron las características finales, por ejemplo, desprendimiento de calor, gases, cambio de color y si existe o no aún algún indicio de trazas de muestra y en qué solventes se aprecia si es que las hay. Estas mismas pruebas se realizaron para las dieciséis difeniloxazaborolidinonas en estudio.

❖ *Determinación del KD de las difeniloxazaborolidinonas*

Para la determinación del coeficiente de partición se recurrió a la metodología avalada por la European Community's Legislation Method 92 / 69 / EEC (OJL 389 A) publicada en el Oficial Journal of the European Communities.⁴³

➤ ***Saturación de solventes***

En un matraz Erlenmeyer de 1000 mL se colocó una solución buffer de fosfatos 0.1 M de pH = 7.4 previamente preparada y *n*-octanol grado HPLC, en relación 1:1; ésta se mantuvo en agitación suave por 24 horas, al término de este tiempo se dejó reposar 4 horas y posteriormente se separaron ambas fases, estas soluciones se utilizaron a lo largo de todo el proceso de experimentación.

➤ ***Máximos de absorción***

La determinación de los valores de los máximos de absorción se realizó mediante un barrido espectrofotométrico en un rango de longitud de onda de 190 a 1100 nm para toda la serie de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas, se empleó para ello, un espectrofotómetro UV-visible modelo Varian Cary 50, se utilizaron celdas de cuarzo y EtOH absoluto como disolvente, además se tomó como referencia una concentración inicial de 0.015 mg/mL de la DFOXB correspondiente disuelta en *n*-octanol y un intervalo de absorbancia de 0.2 a 0.8 nm.

➤ ***Tiempo óptimo de extracción***

Para cada una de las dieciséis 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas se preparó una serie de diez tubos de ensaye lavados cuidadosamente a los cuales se les agregó 2 mL de una solución buffer de fosfatos 0.1 M de pH = 7.4 y 2 mL de una solución que contiene la difeniloxazaborolidinona disuelta en *n*-octanol a una concentración de 0.15 mg/mL; estos se dividieron en cinco grupos de dos tubos de ensaye cada uno con la finalidad de agitarlos por espacio de 5, 10, 15, 20 y 25 minutos respectivamente, en un agitador planetario de AMES Company. Para cada tiempo medido se consideró un

blanco de referencia además de una concentración inicial, los tubos se dejaron reposar posteriormente por 24 horas. Finalmente se determinó la absorbancia en la fase orgánica empleando un espectrofotómetro UV-visible modelo Varian Cary 50. El valor máximo de absorbancia en un tiempo específico indica la extracción de la mayor cantidad del compuesto y por lo tanto se trabajará en esas condiciones.

➤ **Obtención de *KD***

La determinación de este parámetro se llevó a cabo preparando dos series de cinco tubos de ensaye para cada muestra.

a) En los primeros 5 tubos de ensaye se colocaron 2 mL de la difeniloxazaborolidinona correspondiente disuelta en *n*-octanol con una concentración 0.15 mg/mL y 1 mL del buffer de fosfatos 0.1M de pH = 7.4

b) En los siguientes 5 tubos de ensaye se colocaron 1 mL la difeniloxazaborolidinona correspondiente disuelto en *n*-octanol con una concentración 0.15 mg/mL y 1 mL del buffer de fosfatos 0.1M de pH = 7.4

Ambas series se agitaron junto con el blanco y la solución concentrada correspondiente por espacio de 10 minutos y se dejaron reposar por 24 horas. La fase acuosa fue separada de la fase orgánica, y de esta última se determinó la absorbancia para cada muestra de acuerdo al valor máximo de absorción reportado en el barrido. En el caso del compuesto obtenido a partir de glicina, la absorbancia a la cual se trabajó fue 221 nm.

A partir de los resultados experimentales obtenidos, se determinan los valores de concentración de la fase acuosa y octanólica, posteriormente se calcula el coeficiente de partición.

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

En la relación anterior $C_{n\text{-octanol}}$ se refiere a la concentración de cada compuesto presente en la fase orgánica (*n*-octanol) y C_{agua} a la concentración del mismo presente en el buffer de fosfatos 0.1M de pH = 7.4

➤ **Obtención de Log P**

En el cálculo de estos valores se utiliza el logaritmo base 10 del coeficiente de partición (log KD) para cada serie de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas preparadas anteriormente. Estos se obtienen mediante la aplicación de la ecuación siguiente.

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

➤ **Obtención de ΔG**

Estos resultados se obtienen a partir de los datos del coeficiente de partición obtenidos previamente, además de tomar en cuenta la temperatura del sistema expresada en grados Kelvin (298.15°K) y la constante de los gases (1.987 cal/(°K·mol) ó 8.31 J/(°K·mol)).

$$\Delta G = -RT \ln \text{KD}$$

➤ *Obtención de π*

Estos valores son el resultado de la diferencia de las dos series de moléculas generadas, aquella denominada como compuesto padre y, análogamente de aquellos que son considerados como sus derivados, empleando para tal fin, la siguiente relación.

$$\pi_X = \log P (PX) - \log P (PH)$$

De la ecuación anterior se conoce que, $\log P (PH)$ indica el valor del coeficiente de partición proveniente del compuesto padre, en este caso la difeniloxazaborolidinona derivada de glicina, de igual manera $\log P (PX)$ indica el valor del coeficiente de partición de los compuestos restantes.

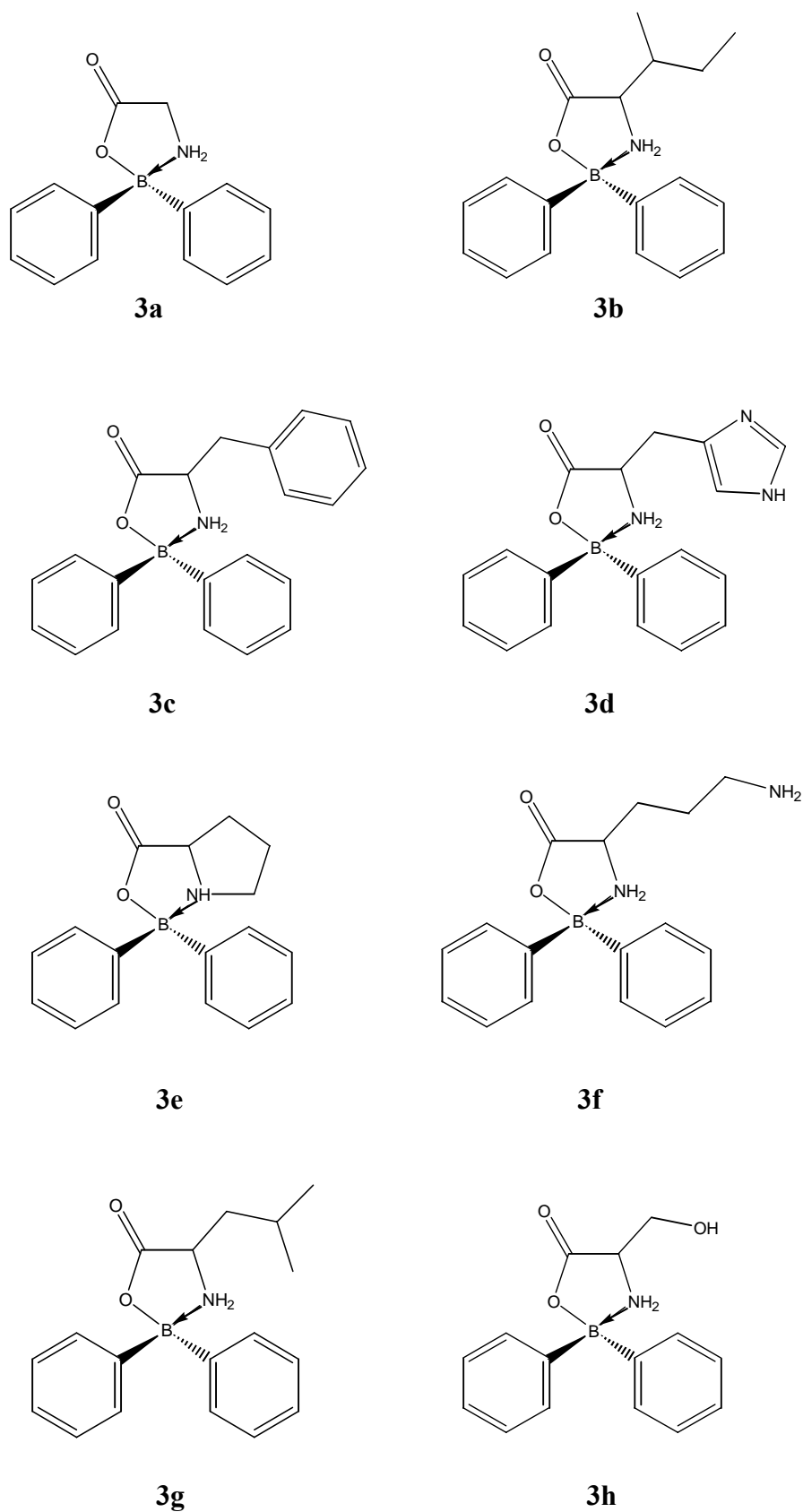
RESULTADOS
Y DISCUSIÓN

◆ RESULTADOS Y DISCUSIÓN

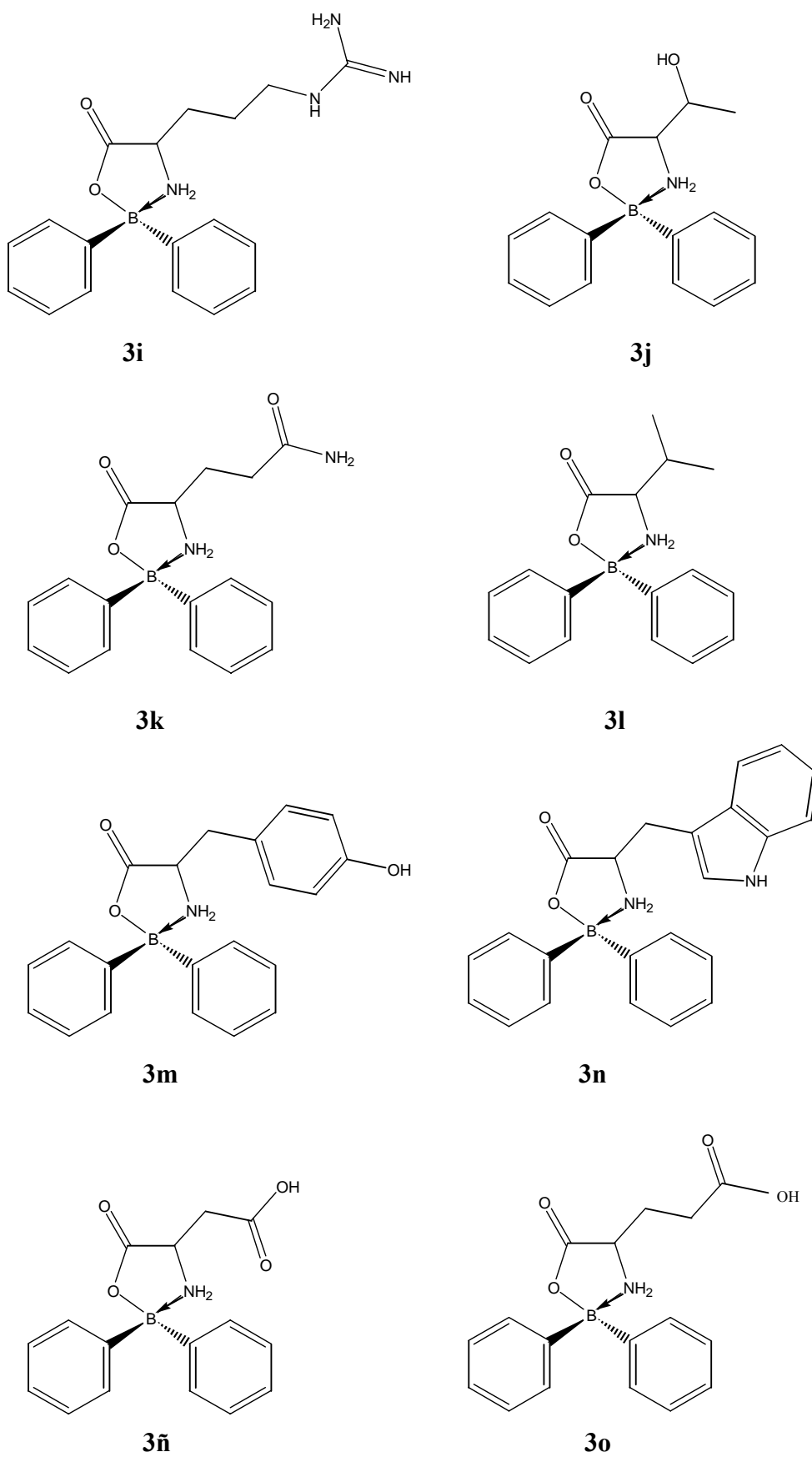
Como resultado de la aplicación de la metodología de síntesis previamente descrita, se generó una serie de dieciséis 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas. En la **Tabla 5** se presenta el nombre sistemático correspondiente a cada una, adicionalmente en el **Esquema 5** se muestra su estructura.

Tabla 5. Nombres sistematizados de las moléculas **3a-o**

| DFOXB | Nombre sistematizado IUPAC |
|-----------|--|
| 3a | 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3b | 2,2-difenil-4-(1-metilpropil)-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3c | 2,2-difenil-4-fenilmetil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3d | 2,2-difenil-4-(4-1 <i>H</i> -imidazolil)-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3e | 2,2-difenil-pirro[1,2,c]-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3f | 2,2-difenil-4-(3-aminopropil)-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3g | 2,2-difenil-4-(2-metilpropil)-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3h | 2,2-difenil-4-(hidroximetil)-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3i | 2,2-difenil-4-(3-guanidinopropil)-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3j | 2,2-difenil-4-(1-hidroxietil)-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3k | 2,2-difenil-4-(3-amidopropil)-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3l | 2,2-difenil-4-isopropil-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3m | 2,2-difenil-4-(1- <i>p</i> -hidroxifenil)-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3n | 2,2-difenil-4-(3-indolil)-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3ñ | 2,2-difenil-4-(carboximetil)-1,3,2-oxazaborolidin-5-ona |
| 3o | 2,2-difenil-4-(carboxietil)-1,3,2-oxazaborolidin-5ona |



Esquema 5



Esquema 5. Continuación.

Complementariamente, en la **Tabla 6** se muestran por un lado, los valores del punto de fusión experimental obtenido, así como el porcentaje de rendimiento determinado experimentalmente para las difeniloxazaborolidinonas, además de los reportados en la literatura.

Tabla 6. Puntos de fusión y datos de rendimiento de las moléculas **3a-o**

| DFOXB | Punto de fusión reportado* °C | Punto de fusión experimental °C | Rendimiento reportado* % | Rendimiento experimental % |
|-----------|--|---------------------------------|--|----------------------------|
| 3a | 244-245 ^a 238-239 ^b 253-254 ^d 242-245 ^f | 250-252 | 51 ^a 48.7 ^b 26 ^f | 94 |
| 3b | 231-233 ^e 221-223 ^f | 208-211 | 88 ^f | 93 |
| 3c | 242-243 ^d 230 ^g | 230-232 | 70 ^g | 65 |
| 3d | 277-278 ^d 258-260 ^b | 286-288 | 45.99 ^b | 92 |
| 3e | 300 ^d 268-269 ^f 263-265 ^h | 254-256 | 100 ^f 87 ^h | 95 |
| 3f | 212-214 ^c | 243-246 | 60 ^c | 90 |
| 3g | 180-181 ^a 171-174 ^f | 176-178 | 88 ^a 68.5 ^b 100 ^f | 90 |
| 3h | 224-226 ^b 212-215 ^d 259-260 ^f | 210-212 | 43.4 ^b 36 | 93 |
| 3i | 244-245 ^d | 241-242 | | 89 |
| 3j | 206-207 ^b 199-200 ^d 202-203 ^f | 211-213 | 12.6 ^b 58 ^f | 88 |

Tabla 6. Continuación

| DFOXB | Punto de fusión reportado* °C | Punto de fusión experimental °C | Rendimiento reportado* % | Rendimiento experimental % |
|-------|--|---------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 3k | 263-269 ^e | 235-237 | | 83 |
| 3l | 232-233 ^b | 235-236 | 79.78 ^b | 80 |
| 3m | 149-150 ^f | 151-153 | 21 ^f | 91 |
| 3n | 249-250 ^d | 240-242 | | 55 |
| 3ñ | 275 ^f 115 ^g | 233-234 | 60 ^g | 80 |
| 3o | 169-170 ^f 218 ^g | 198-200 | 60 ^g | 89 |

*Reportados (^a:Skoog et al., 1964; ^b:Shin-Hua et al., 1967; ^c:Trujillo et al., 1998; ^d:Flückiger et al., 1984; ^e:Strang et al., 1989; ^f:Farfán et al., 1993; ^g: Nefkens et al., 1982; ^h: Rettig et al., 1977).

En la tabla anterior se muestra claramente que las condiciones de reacción alcalinas empleadas por nuestro grupo de trabajo, en comparación con las reportadas en la literatura química, en medio ácido, incrementan de manera general el rendimiento de las moléculas objetivo, es decir que, la variación en el valor de pH de la solución de partida favoreció la síntesis de las difeniloxazaborolidinonas. Lo anterior se puede justificar al emplear los valores del pKa asociados a los grupos carboxilos y aminos presentes en los aminoácidos, esto es: por ejemplo, el pKa del grupo amino del aminoácido glicina es de 9.21, en este caso las poblaciones de las dos entidades tanto la protonada, la cual se localiza por abajo de un pH de 9.21 como la no protonada por arriba de este pH se encuentran en proporción 50:50, a un pH de 8 las poblaciones se encuentran ahora en una proporción diferente, en donde el sistema desprotonado está en aumento, de esta manera se ve favorecida por esta población.

Es necesario comentar que los compuestos **3ñ** y **3o** obtenidos de Ác. Aspártico y Glutámico respectivamente, se obtuvieron en condiciones ácidas de reacción, dado que con el pH alcalino no se obtenían los resultados esperados. Por lo cual se empleó la metodología informada por Farfán *et al.*¹¹ en 1992. Esto sin embargo, no afectó en la determinación de los parámetros fisicoquímicos que se pretendían estudiar.

Como era de esperarse las propiedades de solubilidad de las moléculas objetivo se modifican dependiendo del sustituyente presente en la posición 4 del anillo fundamental de las 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas, los resultados de las pruebas de solubilidad se presentan en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Datos de solubilidad de las DFOXB

| DFOXB | Acetona | EtOH | Acetona-EtOH | CHCl ₃ | 1,4-dioxano | H ₂ O | AcOEt | C ₆ H ₁₄ |
|-----------|---------|------|--------------|-------------------|-------------|------------------|-------|--------------------------------|
| 3a | + | - | +/- | - | + | - | + | - |
| 3b | + | + | + | - | + | - | + | - |
| 3c | + | + | + | + | + | - | - | - |
| 3d | + | + | + | - | + | - | + | - |
| 3e | + | + | + | - | - | - | - | - |
| 3f | + | + | + | - | - | + | - | - |
| 3g | + | + | + | + | + | - | + | + |
| 3h | + | + | + | - | + | - | + | - |
| 3i | + | + | + | - | - | + | - | - |
| 3j | + | + | + | - | + | - | + | - |
| 3k | + | +/- | +/- | - | - | - | - | - |
| 3l | + | + | + | - | - | - | + | - |
| 3m | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 3n | + | + | + | - | + | - | - | - |
| 3ñ | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 3o | + | + | + | + | + | + | + | - |

(+) soluble; (-) no soluble; (+/-) ligeramente soluble

Con respecto a las características químicas particularmente de solubilidad, se observa que las difeniloxazaborolidinonas sintetizadas son en su mayoría solubles en acetona y etanol, no así para el caso del hexano, donde sólo la obtenida a partir de leucina fue soluble, de igual manera se observa que todas ellas son insolubles en agua. Sí

consideramos al compuesto **3a** como compuesto padre y al resto como los derivados del mismo, podemos sugerir de manera general que los sustituyentes polares aumentan la solubilidad de éstos en disolventes tanto polares próticos como apróticos, cabe mencionar que esto mismo no sucede para el caso del 1,4-dioxano.

Tabla 8. Tabla de iones moleculares de las difeniloxazaborolidinonas.

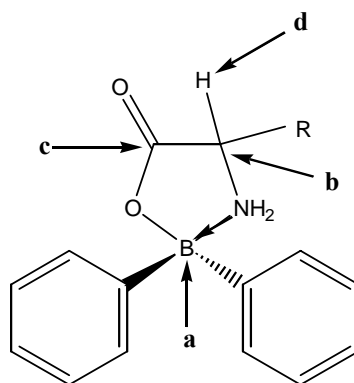
| DFOXB | Fórmula Condensada | Peso Molecular Calculado | M ⁺ (m/z) |
|-----------|--|--------------------------|----------------------|
| 3a | C ₁₄ H ₁₄ O ₂ N ₁ B ₁ | 239.11175915 | 239 |
| 3b | C ₁₈ H ₂₂ O ₂ N ₁ B ₁ | 295.17435943 | 295 |
| 3c | C ₂₁ H ₂₀ O ₂ N ₁ B ₁ | 329.15870936 | 329 |
| 3d | C ₁₈ H ₁₈ O ₂ N ₂ B ₁ | 305.14613329 | 305 |
| 3e | C ₁₈ H ₁₇ O ₂ N ₁ B ₁ | 290.13523425 | 290 |
| 3f | C ₁₇ H ₂₁ O ₂ N ₂ B ₁ | 296.16960839 | 296 |
| 3g | C ₁₈ H ₂₂ O ₂ N ₁ B ₁ | 295.17435943 | 295 |
| 3h | C ₁₅ H ₁₆ O ₃ N ₁ B ₁ | 269.12232385 | 269 |
| 3i | C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N ₄ B ₁ | 338.19140647 | 338 |
| 3j | C ₁₆ H ₁₈ O ₃ N ₁ B ₁ | 283.13797392 | 283 |
| 3k | C ₁₇ H ₁₉ O ₃ N ₂ B ₁ | 310.14887295 | 310 |
| 3l | C ₁₇ H ₂₀ O ₂ N ₁ B ₁ | 281.15870936 | 281 |
| 3m | C ₂₁ H ₁₉ O ₃ N ₁ B ₁ | 344.14579895 | 344 |
| 3n | C ₂₃ H ₂₁ O ₂ N ₂ B ₁ | 368.16960839 | 368 |
| 3ñ | C ₁₆ H ₁₆ O ₄ N ₁ B ₁ | 297.11723848 | 297 |
| 3o | C ₁₇ H ₁₈ O ₄ N ₁ B ₁ | 311.13288855 | 311 |

Los valores de los iones moleculares obtenidos a partir de los espectros de masas de los compuestos **3a-3o** se muestran en la **Tabla 8**, éstos están de acuerdo para el peso molecular calculado por el programa computacional de la Universidad de Cambridge,⁴⁴ con la fórmula condensada de cada una de ellas se apoya la presencia de las moléculas esperadas, así mismo los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos de ¹¹B, ¹³C e ¹H observados en la **Tabla 9** son consistentes con los informados por Farfán *et al.*¹¹ para sistemas heterocíclicos semejantes.

Tabla 9. Valores de los desplazamientos químicos de las DFOXB

| DFOXB | $^{11}\text{B}_a$ | $^{13}\text{C}_b$ | IR _c | $^1\text{H}_d$ |
|-------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------|
| 3a | 5.03 | 59.2 | 1721 | 3.43 |
| 3b | 4.57 | 59.3 | 1701 | 3.57 |
| 3c | 4.15 | 56.7 | 1719 | 3.64 |
| 3d | 5.59 | 55.2 | 1722 | 3.54 |
| 3e | 5.79 | 62.1 | 1725 | 4.26 |
| 3f | 4.81 | 54.4 | 1718 | 3.58 |
| 3g | 4.66 | 53.3 | 1715 | 3.44 |
| 3h | 4.39 | 57.1 | 1714 | 3.70 |
| 3i | 4.98 | 54.6 | 1720 | 3.68 |
| 3j | 4.77 | 60.5 | 1719 | 3.55 |
| 3k | 5.00 | 54.8 | 1724 | 3.93 |
| 3l | 4.37 | 57.7 | 1717 | 3.36 |
| 3m | 3.84 | 57.5 | 1736 | 3.58 |
| 3n | 3.93 | 54.9 | 1715 | 3.40 |
| 3ñ | 4.90 | 51.7 | 1706 | 3.77 |
| 3o | 4.40 | 54.0 | 1708 | 3.60 |

a: δ (ppm); **b:** δ (ppm C2); **c:** ν (cm^{-1} CO); **d:** δ (ppm H1)

**Figura 4**

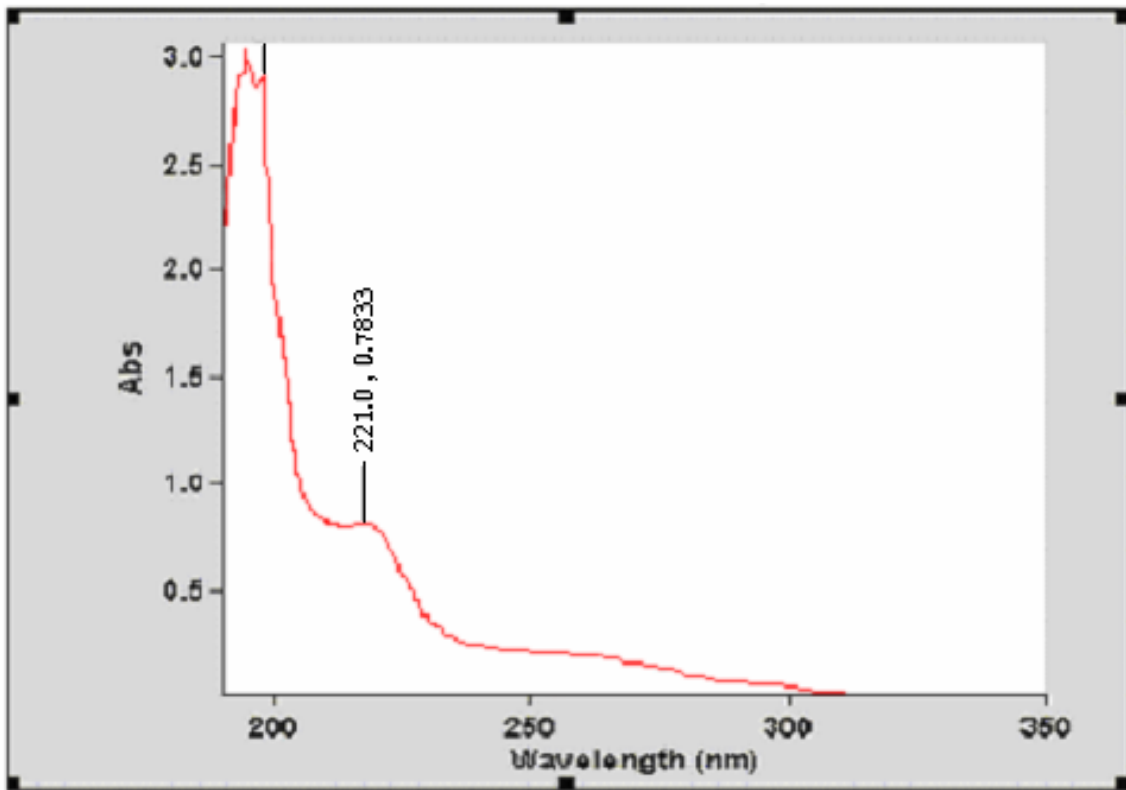
❖ *Determinación del KD*

Primeramente se muestran los valores obtenidos experimentalmente, de los máximos de absorbencia de cada una de las moléculas estudiadas (**Tabla 10**), así mismo se dan a conocer los tiempos de extracción óptimos en cada caso, es importante mencionar que los tiempos empleados en la cinética fueron 5, 10, 15, 20 y 25 minutos para todas las

moléculas, el tiempo que se consideró idóneo fue el de 10 minutos **Gráfico 2**, debido a que fue en el cual se obtiene una mayor absorbencia en la fase octanólica. Así mismo, se observó que los máximos de absorción determinados experimentalmente son muy semejantes, fluctúan en un intervalo entre 201 y 236 nm, esto se debe a que toda la serie de moléculas estudiadas mantienen una estructura fundamental constante. El sistema fundamental, esto es el obtenido a partir del aminoácido glicina, tiene un valor máximo de absorción de 221 nm **Gráfico 1**. Este valor se ve modificado debido a la presencia de grupos cromóforos o auxóchromos, es necesario mencionar que, la difeniloxazaborolidinona generada a partir de Triptófano presentó un máximo en 270nm posiblemente debido a la contribución del grupo indol a la molécula fundamental.

Tabla 10. Absorbencia máxima y tiempos óptimos de extracción de las moléculas **3a-o**.

| DFOXB | Longitud de onda máxima (nm) | Tiempos óptimos de extracción (min) |
|--------------|-------------------------------------|--|
| 3a | 221 | 10 |
| 3b | 221 | 10 |
| 3c | 221 | 10 |
| 3d | 221 | 10 |
| 3e | 236 | 10 |
| 3f | 221 | 10 |
| 3g | 201 | 10 |
| 3h | 221 | 10 |
| 3i | 207 | 10 |
| 3j | 220 | 10 |
| 3k | 230 | 10 |
| 3l | 230 | 10 |
| 3m | 230 | 10 |
| 3n | 270 | 10 |
| 3ñ | 221 | 10 |
| 3o | 224 | 10 |

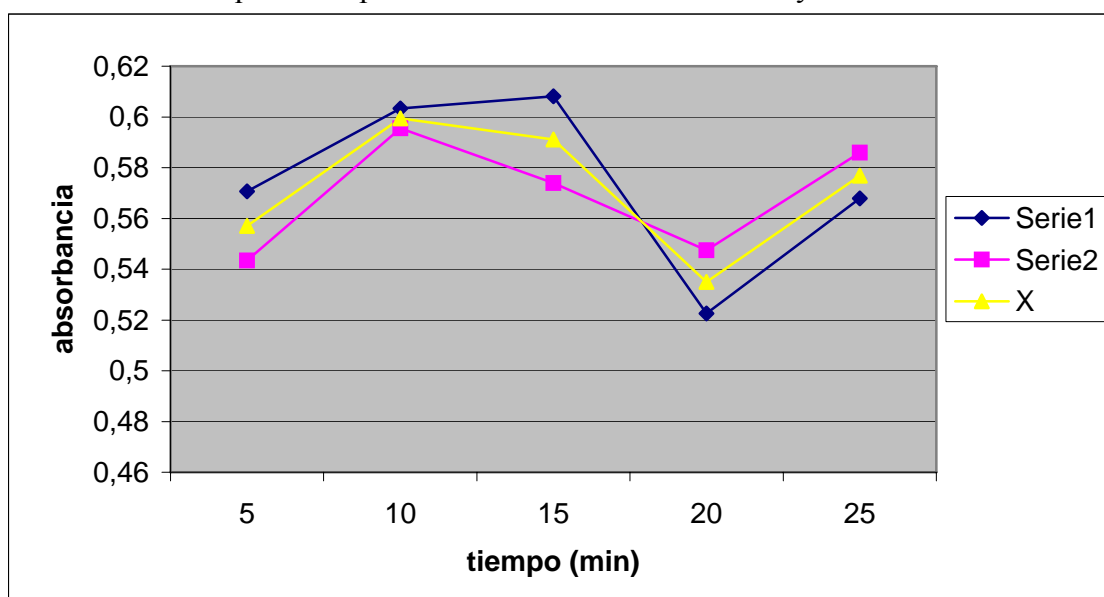
Gráfico 1. Máximo de absorbencia de la DFOXB generada a partir de glicina.

En el **Gráfico 2** se presenta la curva del tiempo óptimo de agitación para el derivado de glicina a los 10 minutos de agitación y en el cual, se tiene la mayor concentración de la sustancia a la longitud de onda previamente obtenida. De forma complementaria y a manera de ejemplo se muestran en la **Tabla 11** los valores obtenidos en esta cinética.

Tabla 11. Datos de absorbencia utilizados para la elaboración del **Gráfico 2**

| | 5 min | 10 min | 15 min | 20 min | 25 min |
|----------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| Serie 1 | 0.5706 | 0.6033 | 0.6082 | 0.5226 | 0.5679 |
| Serie 2 | 0.5434 | 0.5955 | 0.574 | 0.5474 | 0.5859 |
| X | 0.557 | 0.5994 | 0.5911 | 0.535 | 0.5769 |
| SD | 13.6×10^{-3} | 3.9×10^{-3} | 17.1×10^{-3} | 12.4×10^{-3} | 9×10^{-3} |

Gráfico 2. Tiempo óptimo de agitación de la DFOXB generada a partir de glicina, en donde se observa que a tiempo de 10 minutos se obtiene la mayor absorbancia.



En la **Tabla 12** se encuentran los resultados experimentales del KD de las moléculas estudiadas, cabe mencionar que estos valores se obtuvieron siguiendo los lineamientos internacionales para la determinación de este parámetro.

Tabla 12. Resultados obtenidos de KD y Log P para las DFOXB estudiadas.

| DFOXB | Relación 2:1 | | Relación 1:1 | |
|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|
| | KD exp | Log P exp | KD exp | Log P exp |
| 3a | 9.3567 | 0.8253 | 11.4392 | 0.9933 |
| 3b | 2.7642 | 0.4223 | 5.9928 | 0.7504 |
| 3c | 1.3735 | 0.1277 | 2.6412 | 0.4196 |
| 3d | 1.2533 | 0.0668 | 2.5066 | 0.3678 |
| 3e | 0.6142 | -0.2329 | 4.1447 | 0.5925 |
| 3f | 1.3202 | 0.1095 | 3.4041 | 0.5132 |
| 3g | 0.7347 | -0.1406 | 0.2657 | -0.6169 |
| 3h | 1.3895 | 0.1224 | 3.3652 | 0.2181 |
| 3i | 1.1991 | 0.0662 | 2.7478 | 0.4272 |
| 3j | 1.1352 | 0.0073 | 1.9221 | 0.2609 |
| 3k | 3.2140 | 0.4956 | 6.4279 | 0.7966 |
| 3l | 3.0401 | 0.4731 | 4.1458 | 0.6060 |
| 3m | 2.9833 | 0.4747 | 6.1245 | 0.7871 |
| 3n | 4.5016 | 0.6488 | 7.8963 | 0.8923 |
| 3ñ | 1.2768 | 0.1033 | 2.0730 | 0.3135 |
| 3o | 6.5986 | 0.7540 | 9.8883 | 0.9632 |

Tabla 13. Resultados obtenidos de ΔG y π para las DFOXB.

| DFOXB | Relación 2:1 | | | Relación 1:1 | | |
|-----------|---------------------|---------------------|--------------|---------------------|---------------------|--------------|
| | ΔG^a exp | ΔG^b exp | π exp | ΔG^a exp | ΔG^b exp | π exp |
| 3a | -1125.8 | -5540.2 | 0.00 | -1355.0 | -6038.1 | 0.00 |
| 3b | -576.1 | -2519.1 | -0.4030 | -1023.6 | -4436.3 | -0.2429 |
| 3c | -174.1 | -786.2 | -0.6976 | -572.4 | -2406.4 | -0.5737 |
| 3d | -91.1 | -559.4 | -0.7585 | -501.7 | -2276.8 | -0.7585 |
| 3e | -317.7 | -1207.5 | -1.0582 | -808.2 | -3522.7 | -0.4008 |
| 3f | -149.4 | -688.2 | -0.7157 | -700.0 | -3035.1 | -0.5432 |
| 3g | -191.8 | -763.9 | -0.9659 | -218.8 | -3284.3 | -1.5091 |
| 3h | -167.0 | -814.9 | -0.7028 | -297.6 | -3006.6 | -0.7752 |
| 3i | -90.3 | -449.8 | -0.7591 | -582.8 | -2504.4 | -0.5661 |
| 3j | -10.0 | -314.2 | -0.8179 | -355.8 | -1618.9 | -0.7325 |
| 3k | -676.0 | -2892.6 | -0.3297 | -1086.7 | -4610.0 | -0.3297 |
| 3l | -645.3 | -2754.8 | -0.3522 | -826.7 | -3523.4 | -0.3873 |
| 3m | -647.5 | -2708.1 | -0.3506 | -1073.6 | -4490.2 | -0.2062 |
| 3n | -885.1 | -3727.4 | -0.1764 | -1217.8 | -5119.7 | -0.1005 |
| 3ñ | -140.9 | -605.4 | -0.6388 | -427.6 | -1806.2 | -0.5403 |
| 3o | -1028.5 | -4674.9 | -0.0713 | -1313.9 | -5677.1 | -0.2020 |

a: valor expresado en cal/mol, **b:** valor expresado en J/mol

Con los resultados experimentales anteriormente descritos, podemos proponer que el compuesto obtenido del aminoácido glicina es el que presenta las mejores características de liposolubilidad medido a través del valor de KD y Log P. El resto de las moléculas evaluadas tienen menores valores de liposolubilidad, esto es debido a la presencia tanto de grupos polares o no polares que disminuyen esta propiedad. En el caso de los compuestos obtenidos a partir de treonina y leucina que presentaron los valores más bajos de Log P, puede ser debido en el primer caso a que esta molécula puede formar puentes de hidrógeno por la presencia de un hidroxilo y de esta manera, favorecer su solubilidad en agua.

Así mismo, resultados similares se ven reflejados en los parámetros ΔG y π determinados también de manera experimental. Al respecto se observa que el compuesto **3a** es el que de forma más espontánea se distribuye en la fase orgánica en

comparación con el resto de las moléculas estudiadas, esto al considerar el valor negativo del ΔG .

Por lo que, después de este análisis podemos sugerir continuar con los estudios de cernimiento de su actividad biológica a los compuestos con los valores de KD y Log P más altos, particularmente con el compuesto derivado de glicina.

CONCLUSIONES

◆ CONCLUSIONES

- Los rendimientos de las moléculas objetivo, se mejoraron sustancialmente al emplear condiciones alcalinas de reacción con respecto a las informadas previamente en condiciones ácidas.
- Los valores de KD obtenidos experimentalmente según la normatividad vigente muestran que la 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas generada a partir de glicina presenta las mejores características de liposolubilidad.
- Las modificaciones llevadas a cabo sobre la posición 4 de la estructura fundamental de la 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas, muestra que la liposolubilidad se ve disminuida en todos los casos, no importando la naturaleza del sustituyente.

REFERENCIAS

◆ REFERENCIAS

1. Rettig S. J., Trotter J.; *Canadian Journal Chemistry*, **51**, 1283-1294, (1973).
2. Brown H. C., Fletcher E. A.; *Journal American Chemistry Society*, **73**, 2808, (1951).
3. Letsinger R. L., Skoog I.; *Journal American Chemistry Society*, **77**, 2491, (1955).
4. Zimmerman H. K.; *Advances in Chemistry Series*, **42**, 23, (1964).
5. Wittig G., Roff P.; *Liebigs Analytical Chemistry*, **573**, 195, (1951).
6. Lang K., Nuetzel K., Schubert F.; *Chemical Abstracts*, **58**, 1488a (1963).
7. Skoog I. H.; *Journal Organometallic Chemistry*, **29** (2), 492-493, (1964).
8. Shih-Hua T., Kuo-Min C., Shih-Lu T., Chia-Chun L., Shih-Lin C.; *K'o Hsueh Tung Pao*, **17** (9), 414-418, (1966), *Chemical Abstracts*, **66**, 3632, (1967).
9. Baum G.; *Journal Organometallic Chemistry*, **22**, 269, (1970).
10. Köster R., Rothgery E.; *Liebigs Analytical Chemistry*, 112, (1974).
11. Farfán N., Silva D., Santillán R.; *Heteroatom Chemistry*, **4** (6), 533-536, (1993).
12. Flückiger R., Henson E., Hess G. M., Gallop P. M.; *Biomedical Mass Spectrometry*, **11**, 611-615, (1984).
13. Trujillo J., Höpfl H., Castillo D., Santillan R., Farfán N.; *Journal of Organometallic Chemistry*, **571**, 21-29, (1998).
14. Téllez E.; *Síntesis de 2,2-difenil-1,3,2-oxazaborolidin-5-onas usando una nueva metodología ecológica*, Tesis de Licenciatura, (QI), FES-C, UNAM, (2005).
15. Vedejs E., Fields S. C., Lin S., Schrimpf M. R., *Journal Organometallic Chemistry*, **60** (10), 3028-3034, (1995).

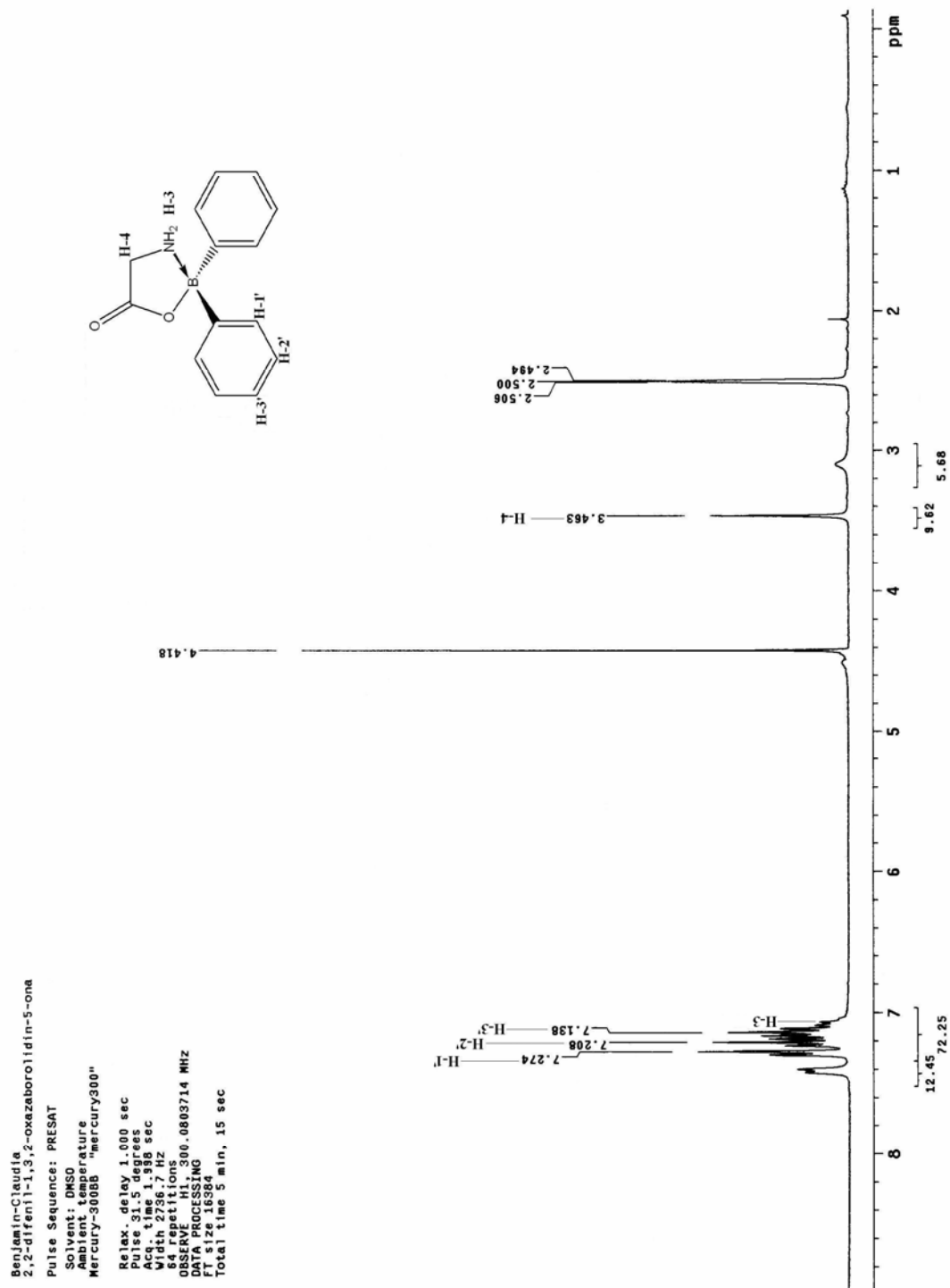
16. Farfán N., Castillo D., Joseph-Nathan P., Contreras R., Szentpály L. V.; *Journal Chemistry Society Perkin Transactions*, **2**, 527-532, (1992).
17. Masamune S., Kim B. M., Petersen J. S., Sato T., Veenstra S. J.; *Journal Chemistry Society*, **107**, 4549, (1985).
18. Brown H. C., Vara Prasad J. V. N.; *Journal Organometallic Chemistry*, **51**, 4526, (1986).
19. Morin C.; *Tetrahedron*, **50**, 12521-12569, (1994).
20. Nefkens G. H. L., Zwanenburg B.; *Tetrahedron*, **41**, 6063, (1985).
21. Dembitsky V. M., Srebnik M.; *Tetrahedron*, **59**, 579-593, (2003).
22. Jabbour A., Steinberg D., Dembitsky V. M., Moussaieff A., Zaks B., Srebnik M.; *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**, 2409-2410, (2004).
23. Velasco B., Trujillo-Ferrara J. G., Fabila L. H., Miranda R., Sánchez-Torres L. E.; *In vitro apoptotic activity of 2,2-diphenyl-1,3,2-oxazaborolidin-5-ones in L5178Y cells*, 1-10, (2006).
24. Soloway A. H., Tjarks W., Barnum B. A., Rong F. G., Barth R. F., Codogni I. M., Wilson J. G.; *Chemicals Reviews*, **98** (4), 1515-1562, (1998).
25. Lorenzo P., Moreno A., Leza J. C., Lizasoain I., Moro M. A.; *Farmacología Básica y Clínica*, 17^a Edición, Ed. Médica Panamericana S. A., España, 17-18, (2005).
26. Kalant H., Roschlau W. H. E.; *Principios de Farmacología Médica*, 6^a Edición, Ed. Oxford University Press, 14, (2003).
27. Karp G.; *Biología Celular y Molecular, conceptos y experimentos*, Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, 141-143, (1998).
28. Murray R. K., Granner D. K., Mayes P. A., Rodwell V. W.; *Bioquímica de Harper*, 13^a Edición, Ed. El Manual Moderno S.A. de C.V., 564-567, (1994).

29. Lyubartsev A. P., Jacobsson S. P., Sundholm G., Laaksonen A.; *Journal Physical Chemistry*, **105**, 7775-7782, (2001).
30. Lodish H., Berk A., Zipursky S. L., Matsudaira P., Baltimore D., Darnell J.; *Biología Celular y Molecular*, Ed. Médica Panamericana, 36-38 y 578-580, (2002).
31. <http://www.pirika.com/chem/TCPEE/LOGKOW/ourlogKow.htm>
32. Environmental Protection Agency; *Product Properties Test Guidelines, Partition Coefficient (n-octanol/water), Shake Flash Method, EPA, USA*, (1996).
33. Organization for Economic Cooperation and Development; *Guideline for The Testing of Chemicals, Partition Coefficient (n-octanol/water): Shake Flask Method, OECD, Unión Económica Europea*, (1995).
34. <http://www.raell.demon.co.uk/chem/logp/logppka.html>
35. <http://www.chemaxon.com/marvin/chemaxon/marvin/help/logPlogD.html>
36. <http://en.wikipedia.org/wiki/LogP>
37. Lehninger A. L.; *Bioquímica. Las Bases Moleculares de la Estructura y Función Celular*, 2ª Edición, Ed. Omega S. A., España, 400-404, (1993).
38. Castellan G. W.; *Fisicoquímica*, 2ª Edición, Ed. Pearson Educación, 400-401, (1987).
39. Bohinsky R. C.; *Bioquímica*, 2ª Edición, Ed. Fondo Educativo Interamericano, 320, (1978).
40. Tehrany E. A., Fourier F., Desobry S.; *Journal of Food Engineering.*, **64** (3), 315, (2004).
41. Fujita T., Iwasa J., Hansch C.; *Journal American Chemistry Society*, **86**, 5175, (1964).

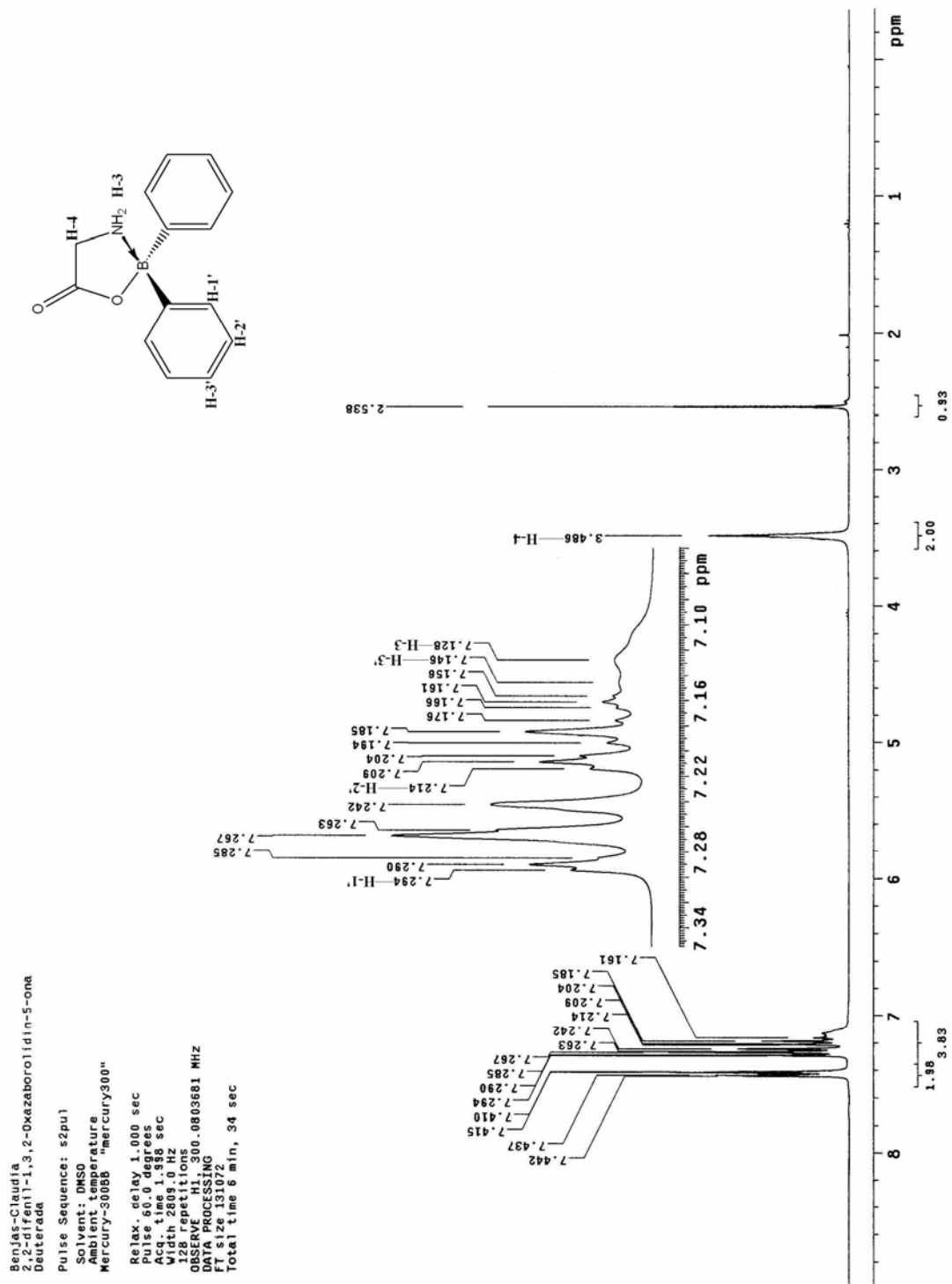
42. Miranda R., Hernández E., García J. Aguilera J. L.; *Técnicas Básicas para la Experimentación en Química Orgánica*, FES-C, UNAM., 5-11 y 16-21, (2005).
43. *Oficial Journal Partition Coefficient*. Dir 92/69/eec(O. J. L. 389 A).
44. <http://www.ch.cam.ac.uk>

APÉNDICE

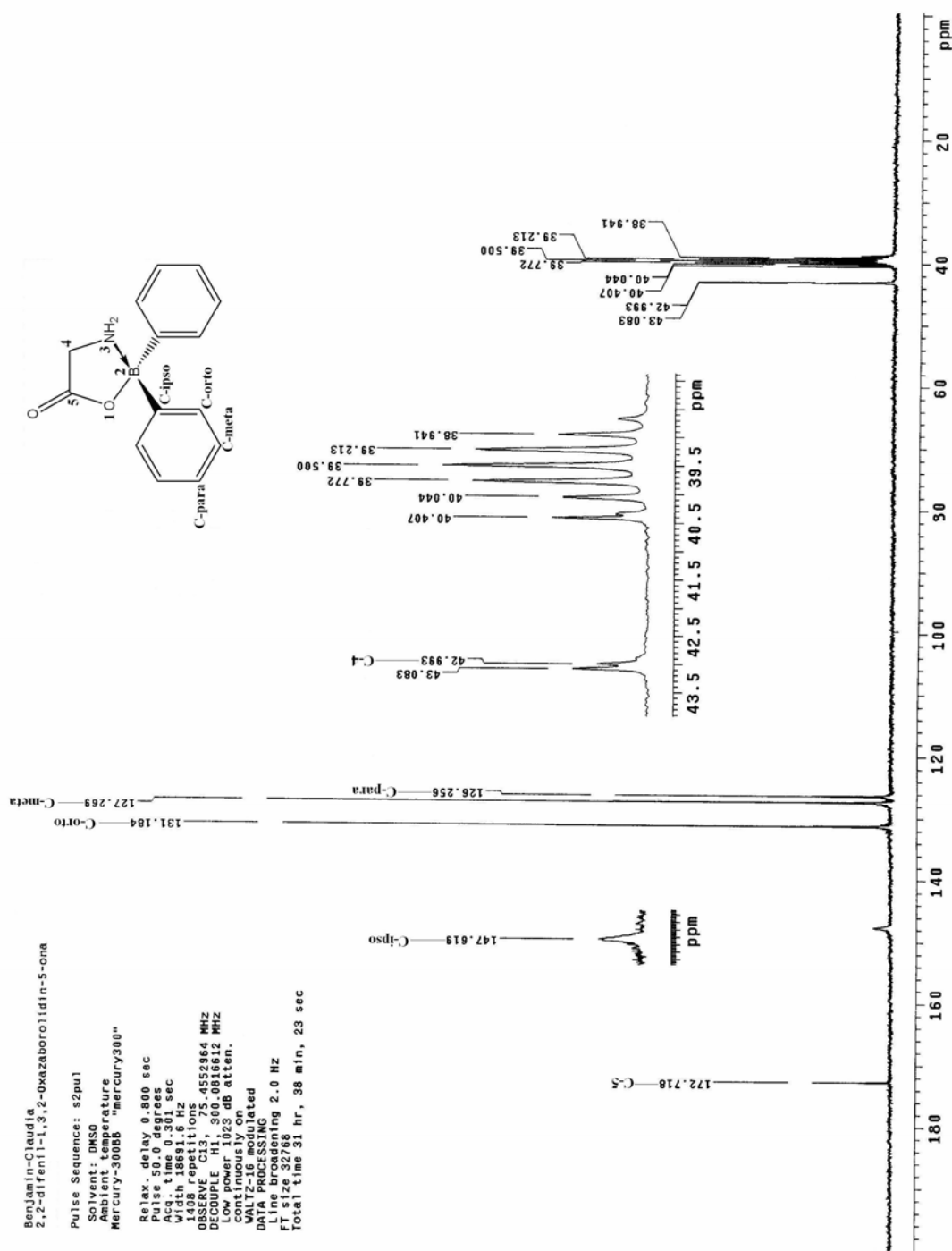
Espectro 1. Espectro de RMN¹H del compuesto **3a**.



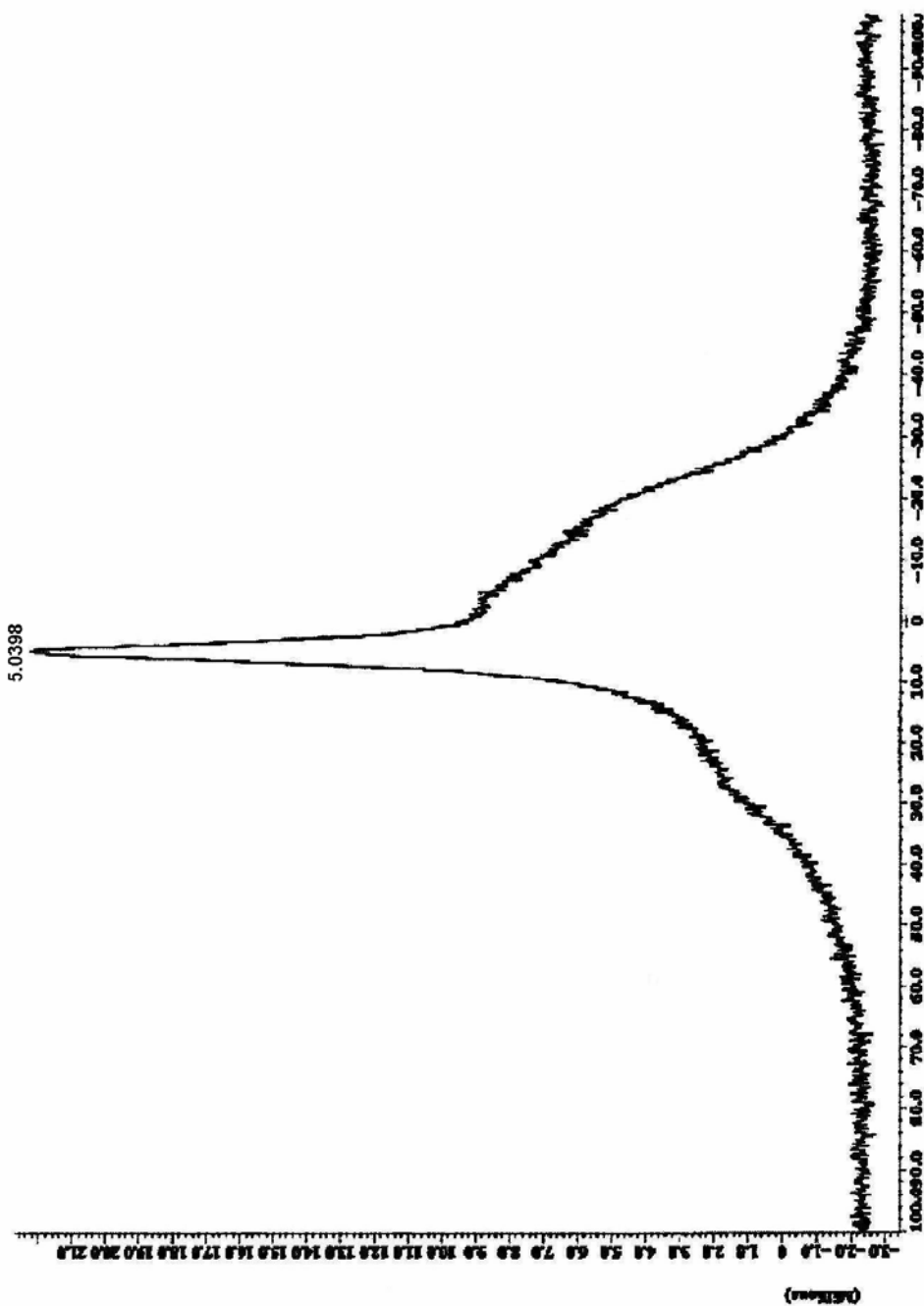
Espectro 2. Espectro de RMN¹H del compuesto **3a** en agua deuterada.



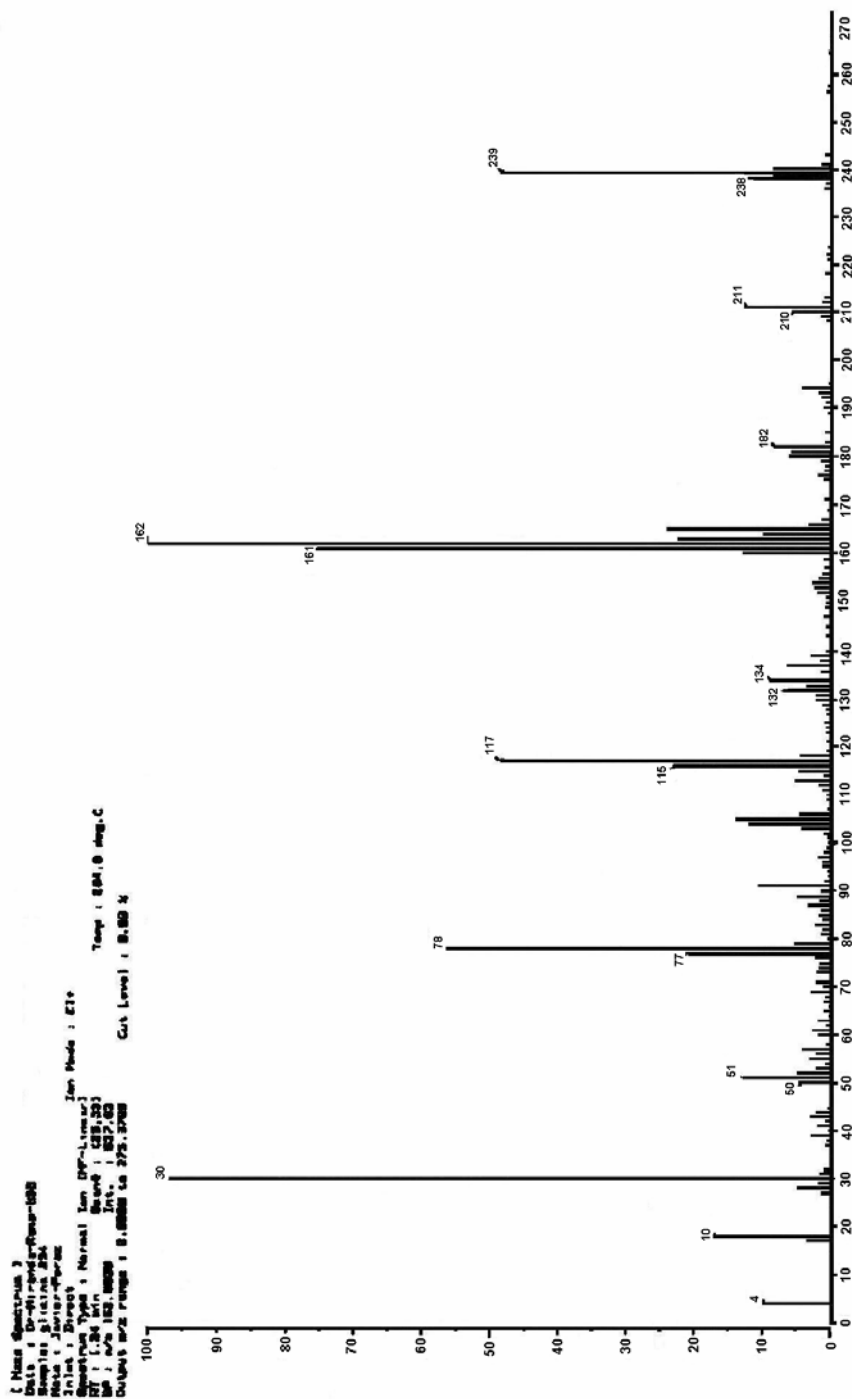
Espectro 3. Espectro de RMN¹³C del compuesto **3a**.



Espectro 4. Espectro de RMN¹¹B del compuesto **3a**.



Espectro 5. Espectro de masas del compuesto **3a**.



Espectro 6. Espectro de infrarrojo del compuesto 3a.

