



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“DETERMINACIÓN DE LA CONSTANTE DE EXTRACCIÓN DE LOS
COMPUESTOS DE LA SERIE LQM-300 (301, 305 Y 337) EN SISTEMAS
OCTANOL/AGUA.”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN QUÍMICA INDUSTRIAL

P R E S E N T A:

HÉCTOR ADRIÁN AMARO RECILLAS

ASESORES:

**M. en C. Juan Carlos Rueda Jackson
Dr. Enrique Ángeles Anguiano**

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

2009



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.

DEDICATORIAS

A mis abuelos Anselmo Recillas Rodríguez y Guadalupe Ramírez Alegría, por todo su apoyo incondicional que me han brindado, lleno de sacrificios y entrega.

Con mucho cariño, respeto y amor, a ustedes que hicieron posible gracias a su apoyo, seguir con fuerza y empeño el camino correcto y cerrar este ciclo de mi vida profesional.

Este es el fruto de su trabajo, ahorro y sacrificio. Gracias por su amor y confianza que me han dado. Los amo abuelos.

A mi mamá Silvia Recillas, gracias por todo tu amor que me has dado y porque siempre has estado a mi lado apoyándome incondicionalmente. Te quiero mucho, te admiro y te respeto. Me siento orgulloso de que seas mi madre.

A mi papá Carlos Amaro, gracias por tus consejos que me has dado, tu cariño, tu carisma y por estar a mi lado apoyándome. Te quiero.

A mis queridos hermanos Mario, Gaby y Paty, por todo su amor, cariño y comprensión. Por todo lo que hemos vivido y compartido juntos gracias y recuerden que los amo y que me siento orgulloso de ustedes. Soy muy afortunado de tenerlos como hermanos. Nunca se den por vencidos en todos sus sueños.

A mis amigos de ayer y siempre: David, Cesar, Aldo, Leslie, Nancy, Miguel Ángel, Román, Raúl, Jesús, Mireya, Daniela, Yamil, Omar, Cintia, Berni, Iván y Toño, porque en ustedes encontré una amistad sincera a lo largo de mi vida académica. Todo lo que hemos vivido y compartido juntos nunca lo olvidaré.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por darme la vida y por permitirme una de mis metas más importantes de mi vida en compañía de mis seres queridos.

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México, por permitirme ser parte de la mejor institución académica de Latinoamérica y por todo lo que en ella aprendí y seguiré aprendiendo. Estoy orgulloso de ser alumno de la UNAM.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por todo el apoyo brindado, académicos, instalaciones y conocimientos que me proporcionaron durante mi carrera.

A la sección de Química Analítica por todo el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

A mi asesor M en C. Juan Carlos Rueda Jackson, por todo su apoyo, confianza, conocimientos y toda su ayuda brindada para la realización de este trabajo.

Al Dr. Enrique Ángeles Anguiano, por el apoyo y ayuda brindada en la realización de este trabajo.

A mis sinodales M. en C. Brígida del Carmen Camacho Enríquez, Dra. María Inés Nicolás Vázquez, Dra. María del Rosario Moya Hernández y Q. María del Carmen Campo Garrido Moreno, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y por sus valiosos comentarios y sugerencias.

Al PACIVE (UNAM) CONS-III "Estudio Teórico y Experimental de Sistemas Multicomponentes en Solución".

Los autores agradecen su apoyo a los proyectos PAPIIT/UNAM, N° IN203609, IN211108, y al proyecto CONACYT N°82473, por su gran apoyo a este trabajo. También queremos agradecer a C. Barajas, F. Sotres, M. Hernández, P. García y al Dr. Jiménez, por su gran asistencia técnica, y al DGSCA-UNAM, por su apoyo. Así como a la parte del Proyecto Cátedra de Química Medicinal de la FESC-UNAM.

INDICE

1. Introducción.	1
1.1 Hipótesis.	3
2. Objetivos.	4
2.1 Objetivo General.	5
2.2 Objetivos Particulares.	5
3. Generalidades.	6
3.1 Extracción Líquido-Líquido.	7
3.1.1 La extracción como técnica de separación.	7
3.2 Aspectos Generales.	8
3.2.1 Fase Orgánica inmisible.	9
3.2.2 Fase Acuosa.	9
3.2.3 Condiciones Técnicas.	10
3.2.4 Disolventes.	11
3.3 Aspectos Termodinámicos.	13
3.3.1 Equilibrio de distribución.	13
3.4 Volúmenes Relativos de las Fases.	15
3.5 Factor de Recuperación.	16
3.6 Espectrofotometría UV-VIS.	19
3.6.1 Ley de Lambert-Beer.	19
3.6.2 Aditividad de las Absorbancias.	20
3.7 Comportamiento del reparto de la Oxina en función del pH.	22
3.8 Comportamiento del reparto de la Ditizona en función del pH.	24
4. Antecedentes.	26
4.1 Fármacos hipotensores o antihipertensivos.	27
4.2 Compuestos desarrollados en el LQM de la FES Cuautitlán.	28
4.3 Serie de Compuestos Morfolínicos LQM.	28
4.4 Generalidades de los Compuestos LQM 301, 305 y 337.	30
4.5 Tabla de los Compuestos LQM 301, 305 y 307.	31

4.6 Membranas Biológicas.	32
5. Parte Experimental.	33
5.1 Metodología.	34
5.1.1 Equipo.	34
5.1.2 Reactivos.	34
5.2 Preparación de Soluciones.	34
6. Resultados.	37
7. Análisis de Resultados.	45
8. Conclusiones.	55
9. Referencias.	57
10. Anexos.	59

1. INTRODUCCIÓN

En México, el desarrollo de nuevos compuestos químicos con diferentes actividades biológicas es un campo muy poco desarrollado, ya que las empresas farmacéuticas mexicanas son principalmente maquiladoras, esto hace a nuestro país dependiente tecnológicamente de compañías extranjeras.

La necesidad de controlar la hipertensión arterial eficazmente nunca había sido tan grande, pues la población mundial se enfrentará a una importante morbilidad y mortalidad de enfermedades cardiovasculares en las próximas décadas. ⁽¹⁾

La hipertensión es la enfermedad cardiovascular más común. La prevalencia varía con la edad, grupo étnico, educación y muchos otros factores. ⁽²⁾

En consecuencia en la actualidad, el diseño y síntesis de nuevas moléculas con propiedades farmacológicas bien determinadas es la base del trabajo de los químicos que se dedican a la búsqueda de nuevos medicamentos ⁽³⁾.

A finales de los años setenta un grupo de investigadores de la República China, mientras examinaban las propiedades de la changrolina (Figura 1) observaron que dicho compuesto presentaba actividad antiarrítmica. ⁽¹²⁾

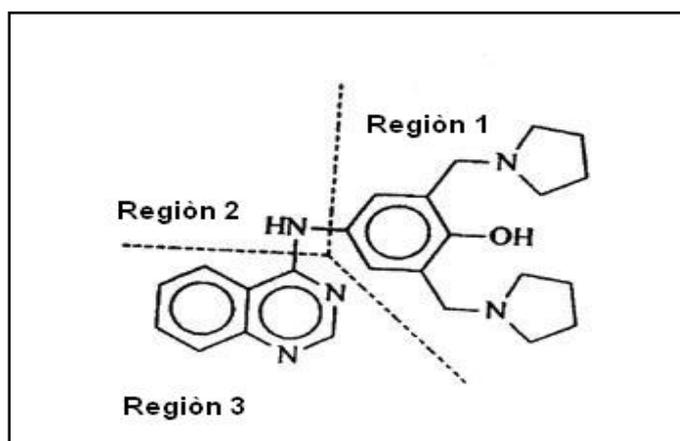


Figura 1. Molécula de Changrolina ⁽¹²⁾

La molécula de changrolina puede dividirse en tres regiones, la región 1 es la responsable de la actividad anti arrítmica, los mismos autores encontraron que

los anillos pirrolidínicos podían sustituirse por otros anillos heterocíclicos como la morfolina. Estos autores evaluaron los nuevos compuestos pero no desarrollaron las pruebas suficientes para concluir acerca de la actividad de estos.⁽¹²⁾

En los estudios de la relación estructura química-actividad biológica, al cambiar algunos de los sustituyentes por anillos heterocíclicos como la morfolina, se observó un potente efecto antiarrítmico con pocos efectos adversos.⁽¹⁾

Posteriormente, el grupo de investigación del Laboratorio de Química Medicinal (LQM), de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM), se interesó por estos compuestos y empezó a sintetizarlos, caracterizarlos, así como a determinar su actividad biológica. Los primeros compuestos sintetizados fueron de tipo dihidropiridínicos, de los cuales el más representativo y efectivo fue el FESC-DIPINA, compuesto dihidropiridinico, que presento efecto antihipertensivo como antiarrítmico.⁽¹⁾

1.1. HIPOTESIS.

Si los compuestos LQM 301,305 Y 337 tienen varios grupos funcionales que influyan en el paso de las membranas lipídicas del organismo, entonces se podrá cuantificar el valor de la constante de extracción experimental de dichos compuestos en el sistema octanol-agua.

10. ANEXOS

**10.1. Cálculos para la preparación de soluciones amortiguadoras de fosfato
1 M.**

pH = 1.

$$[\text{H}_3\text{PO}_4] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 1 \text{ M}$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 1 - [\text{H}_3\text{PO}_4]$$

$$\text{pH} = \text{pka} + \log \frac{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}{[\text{H}_3\text{PO}_4]}$$

$$1.0 = 2.1 + \log \frac{1 - [\text{H}_3\text{PO}_4]}{[\text{H}_3\text{PO}_4]}$$

$$10^{-1.1} = \frac{1 - [\text{H}_3\text{PO}_4]}{[\text{H}_3\text{PO}_4]} = [\text{H}_3\text{PO}_4] 10^{-1.1} = 1 - [\text{H}_3\text{PO}_4]$$

$$[\text{H}_3\text{PO}_4] (1 + 10^{-1.1}) = 1$$

$$[\text{H}_3\text{PO}_4] = \frac{1}{1 + 10^{-1.1}}$$

$$[\text{H}_3\text{PO}_4] = \frac{1}{1.07943} = 0.9264 \text{ M}$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 1 - 0.9264 = 0.0736 \text{ M}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.9264 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{98 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{1 \text{ ml}}{1.71 \text{ gr}} \cdot \frac{100\%}{85\%} = 31.23 \text{ ml } [\text{H}_3\text{PO}_4]$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.0736 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{138 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 5.1296 \text{ gr NaH}_2\text{PO}_4$$

pH = 2

$$[\text{H}_3\text{PO}_4] + [\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 1 \text{ M}$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 1 - [\text{H}_3\text{PO}_4]$$

$$\text{pH} = \text{pka} + \log \frac{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}{[\text{H}_3\text{PO}_4]}$$

$$2.0 = 2.1 + \log \frac{1 - [\text{H}_3\text{PO}_4]}{[\text{H}_3\text{PO}_4]}$$

$$10^{-0.1} = \frac{1 - [H_3PO_4]}{[H_3PO_4]} = [H_3PO_4] 10^{-0.1} = 1 - [H_3PO_4]$$

$$[H_3PO_4] (1 + 10^{-0.1}) = 1$$

$$[H_3PO_4] = \frac{1}{1 + 10^{-0.1}}$$

$$[H_3PO_4] = \frac{1}{1.7943} = 0.5573 \text{ M}$$

$$[H_2PO_4^-] = 1 - 0.5573 = 0.4427 \text{ M}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.5573 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{98 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{1 \text{ ml}}{1.71 \text{ gr}} \cdot \frac{100\%}{85\%} = 18.787 \text{ ml } [H_3PO_4]$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.4427 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{138 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 30.854 \text{ gr NaH}_2\text{PO}_4$$

pH = 3

$$[H_3PO_4] + [H_2PO_4^-] = 1 \text{ M}$$

$$[H_2PO_4^-] = 1 - [H_3PO_4]$$

$$\text{pH} = \text{pka} + \log \frac{[H_2PO_4^-]}{[H_3PO_4]}$$

$$3.0 = 2.1 + \log \frac{1 - [H_3PO_4]}{[H_3PO_4]}$$

$$10^{0.9} = \frac{1 - [H_3PO_4]}{[H_3PO_4]} = [H_3PO_4] 10^{0.9} = 1 - [H_3PO_4]$$

$$[H_3PO_4] (1 + 10^{0.9}) = 1$$

$$[H_3PO_4] = \frac{1}{1 + 10^{0.9}}$$

$$[H_3PO_4] = \frac{1}{8.9432} = 0.1118 \text{ M}$$

$$[H_2PO_4^-] = 1 - 0.1118 = 0.8882 \text{ M}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.1118 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{98 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{1 \text{ ml}}{1.71 \text{ gr}} \cdot \frac{100\%}{85\%} = 3.7689 \text{ ml } [H_3PO_4]$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.8882 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{138 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 61.904 \text{ gr NaH}_2\text{PO}_4$$

pH = 4.

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 1 \text{ M}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{1 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{138 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 69.696 \text{ gr NaH}_2\text{PO}_4$$

pH = 5.

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = 1 \text{ M}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{1 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{138 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 69.696 \text{ gr NaH}_2\text{PO}_4$$

pH = 6.

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] + [\text{HPO}_4^{2-}] = 1 \text{ M}$$

$$[\text{HPO}_4^{2-}] = 1 - [\text{H}_2\text{PO}_4^-]$$

$$\text{pH} = \text{pka} + \log \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$$

$$6.0 = 6.9 + \log \frac{1 - [\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$$

$$10^{-0.9} = \frac{1 - [\text{H}_2\text{PO}_4^-]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = [\text{H}_2\text{PO}_4^-] \quad 10^{-0.9} = 1 - [\text{H}_2\text{PO}_4^-]$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] (1 + 10^{-0.9}) = 1$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = \frac{1}{1 + 10^{-0.9}}$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = \frac{1}{1.1258} = 0.888 \text{ M}$$

$$[\text{HPO}_4^{2-}] = 1 - 0.888 = 0.112 \text{ M}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.888 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{138 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 61.89 \text{ gr NaH}_2\text{PO}_4^-$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.112 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{358.15 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 20.259 \text{ gr NaHPO}_4^{2-}$$

pH = 7.

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] + [\text{HPO}_4^{2-}] = 1 \text{ M}$$

$$[\text{HPO}_4^{2-}] = 1 - [\text{H}_2\text{PO}_4^-]$$

$$\text{pH} = \text{pka} + \log \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$$

$$7.0 = 6.9 + \log \frac{1 - [\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$$

$$10^{0.1} = \frac{1 - [\text{H}_2\text{PO}_4^-]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = [\text{H}_2\text{PO}_4^-] \quad 10^{0.1} = 1 - [\text{H}_2\text{PO}_4^-]$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] (1 + 10^{0.1}) = 1$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = \frac{1}{1 + 10^{0.1}}$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = \frac{1}{2.2589} = 0.4426 \text{ M}$$

$$[\text{HPO}_4^{2-}] = 1 - 0.4426 = 0.5574 \text{ M}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.4426 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{138 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 30.8478 \text{ gr NaH}_2\text{PO}_4^-$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.5574 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{358.15 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 100.824 \text{ gr NaHPO}_4^{2-}$$

pH = 8.

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] + [\text{HPO}_4^{2-}] = 1 \text{ M}$$

$$[\text{HPO}_4^{2-}] = 1 - [\text{H}_2\text{PO}_4^-]$$

$$\text{pH} = \text{pka} + \log \frac{[\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$$

$$8.0 = 6.9 + \log \frac{1 - [\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]}$$

$$10^{1.1} = \frac{1 - [\text{H}_2\text{PO}_4^-]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = [\text{H}_2\text{PO}_4^-] \quad 10^{1.1} = 1 - [\text{H}_2\text{PO}_4^-]$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] (1 + 10^{1.1}) = 1$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = \frac{1}{1 + 10^{1.1}}$$

$$[\text{H}_2\text{PO}_4^-] = \frac{1}{13.5892} = 0.0735 \text{ M}$$

$$[\text{HPO}_4^{2-}] = 1 - 0.0735 = 0.9265 \text{ M}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.0735 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{138 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 5.122 \text{ gr NaH}_2\text{PO}_4^-$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.9265 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{358.15 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 167.588 \text{ gr NaHPO}_4^{2-}$$

pH = 9.

$$[\text{HPO}_4^{2-}] = 1 \text{ M}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{1 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{358.15 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 361.61 \text{ gr NaHPO}_4^{2-}$$

pH = 10.

$$[\text{HPO}_4^{2-}] = 1 \text{ M}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{1 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{358.15 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 361.61 \text{ gr NaHPO}_4^{2-}$$

pH = 11.

$$[\text{HPO}_4^{2-}] + [\text{PO}_4^{3-}] = 1 \text{ M}$$

$$[\text{PO}_4^{3-}] = 1 - [\text{HPO}_4^{2-}]$$

$$\text{pH} = \text{pka} + \log \frac{[\text{PO}_4^{3-}]}{[\text{HPO}_4^{2-}]}$$

$$11.0 = 11.7 + \log \frac{1 - [\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{HPO}_4^{2-}]}$$

$$10^{-0.7} = \frac{1 - [\text{HPO}_4^{2-}]}{[\text{HPO}_4^{2-}]} = [\text{HPO}_4^{2-}]^{-1} (1 - [\text{HPO}_4^{2-}])$$

$$[\text{HPO}_4^{2-}] (1 + 10^{-0.7}) = 1$$

$$[\text{HPO}_4^{-2}] = \frac{1}{1 + 10^{-0.7}}$$

$$[\text{HPO}_4^{-2}] = \frac{1}{1.1995} = 0.8336 \text{ M}$$

$$[\text{PO}_4^{-3}] = 1 - 0.8336 = 0.1664 \text{ M}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.8336 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{358.15 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 150.784 \text{ gr NaHPO}_4^{-2}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.1664 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{358.15 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 167.588 \text{ gr NaHPO}_4^{-3}$$

pH = 12.

$$[\text{HPO}_4^{-2}] + [\text{PO}_4^{-3}] = 1 \text{ M}$$

$$[\text{PO}_4^{-3}] = 1 - [\text{HPO}_4^{-2}]$$

$$\text{pH} = \text{pka} + \log \frac{[\text{PO}_4^{-3}]}{[\text{HPO}_4^{-2}]}$$

$$12.0 = 11.7 + \log \frac{1 - [\text{PO}_4^{-3}]}{[\text{HPO}_4^{-2}]}$$

$$10^{0.3} = \frac{1 - [\text{HPO}_4^{-2}]}{[\text{HPO}_4^{-2}]} = [\text{HPO}_4^{-2}] \quad 10^{0.3} = 1 - [\text{HPO}_4^{-2}]$$

$$[\text{HPO}_4^{-2}] (1 + 10^{0.3}) = 1$$

$$[\text{HPO}_4^{-2}] = \frac{1}{1 + 10^{0.3}}$$

$$[\text{HPO}_4^{-2}] = \frac{1}{2.9952} = 0.3338 \text{ M}$$

$$[\text{PO}_4^{-3}] = 1 - 0.3338 = 0.6662 \text{ M}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.3338 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{358.15 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 60.379 \text{ gr NaHPO}_4^{-2}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.6662 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{358.15 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 167.588 \text{ gr NaHPO}_4^{-3}$$

pH = 13.

$$[\text{HPO}_4^{-2}] + [\text{PO}_4^{-3}] = 1 \text{ M}$$

$$[\text{PO}_4^{-3}] = 1 - [\text{HPO}_4^{-2}]$$

$$\text{pH} = \text{pka} + \text{Log} \frac{[\text{PO}_4^{-3}]}{[\text{HPO}_4^{-2}]}$$

$$13.0 = 11.7 + \text{Log} \frac{1 - [\text{PO}_4^{-3}]}{[\text{HPO}_4^{-2}]}$$

$$10^{1.3} = \frac{1 - [\text{HPO}_4^{-2}]}{[\text{HPO}_4^{-2}]} = [\text{HPO}_4^{-2}] \quad 10^{1.3} = 1 - [\text{HPO}_4^{-2}]$$

$$[\text{HPO}_4^{-2}] (1 + 10^{0.3}) = 1$$

$$[\text{HPO}_4^{-2}] = \frac{1}{1 + 10^{1.3}}$$

$$[\text{HPO}_4^{-2}] = \frac{1}{20.9526} = 0.0477 \text{ M}$$

$$[\text{PO}_4^{-3}] = 1 - 0.0477 = 0.9523 \text{ M}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.0477 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{358.15 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 8.6281 \text{ gr NaHPO}_4^{-2}$$

$$0.5 \text{ L} \cdot \frac{0.9523 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \cdot \frac{358.15 \text{ gr}}{1 \text{ mol}} \cdot \frac{100\%}{99\%} = 167.588 \text{ gr NaHPO}_4^{-3}$$

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL.

Determinar las constantes de extracción de algunos compuestos de la serie LQM-300 (301, 305 y 337) derivados morfolínicos con actividad antihipertensiva, en sistemas octanol/agua, por medio de la técnica de espectrofotometría UV-Visible a diferentes valores de pH.

2.2. Objetivos Particulares.

- Obtener las bandas de absorción de cada uno de los compuestos (LQM 301,305 y 337), tanto en octanol (fase orgánica), como en agua (fase acuosa).
- Obtener las curvas de calibración de cada uno de los compuestos LQM 301, 305 y 337 en octanol y agua.
- Realizar las extracciones de los compuestos en sistemas octanol/agua a diferentes valores de pH, utilizando soluciones amortiguadoras de fosfatos.
- Cuantificar la concentración de los compuestos LQM 301, 305 y 337 en ambas fases.
- Calcular la constante de extracción condicional de cada uno de los compuestos LQM en sistema octanol/agua a diferentes valores de pH.
- Estimar el valor de la constante de extracción termodinámica de los compuestos LQM en sistemas octanol/agua en función del pH.

3. GENERALIDADES

3.1. EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO

Entre las técnicas analíticas de separación que se cuentan actualmente están las basadas en el reparto entre fases, como la extracción y las técnicas cromatográficas. La diferencia entre ambos métodos radica fundamentalmente en el tipo de reparto que se da entre el soluto y las fases con las cuales está en contacto ⁽⁸⁾.

Los equilibrios por medio de los cuales un soluto puede repartirse a una segunda fase son diversos. En ocasiones, la especie que va a repartirse no necesita de un factor externo para hacerlo; hay otras en que ciertas condiciones de pH, o la interacción con sustancias ajenas al sistema favorecen el reparto.

La extracción líquido-líquido es un caso particular de los procesos de distribución líquido-líquido, que se basan en la transferencia de una o más sustancias entre dos fases líquidas inmiscibles puestas en contacto íntimo entre sí.

Cuando la distribución ocurre entre un sólido y un líquido el término correcto que define el proceso es "lixiviación", aunque a veces se le denomine también "extracción" ⁽⁵⁾.

La extracción de sustancias orgánicas data de más de doscientos años y ofrece un interés todavía vigente en Química Orgánica.

3.1.1. La extracción como técnica de separación.

El término separación es amplio. Puede considerarse como una operación que consiste en dividir una mezcla al menos en dos partes de composición distinta, con el objeto de incrementar la fracción molar de un componente de la mezcla inicial con relación a los demás. La separación es un proceso físico, pero a menudo implica procesos químicos.

En el análisis de trazas, ciertos métodos separativos, como, por ejemplo, la

extracción líquido-líquido, son insustituibles en procesos de concentración previa de la especie a determinar, cuando el método analítico determinativo no permite la detección de pequeñas cantidades de la misma.

La extracción líquido-líquido es una técnica en la cual las fases implicadas son dos líquidos, uno de los cuales se añaden y no se forma "in situ".

El fundamento de la técnica de extracción líquido, es la diferencia de solubilidad de los solutos entre las dos fases, y las fuerzas puestas en juego se basan en procesos de partición, los cuales comprenden equilibrios de distribución a los que se pueden aplicar relaciones termodinámicas ⁽⁵⁾.

3.2. ASPECTOS GENERALES DE LA EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO.

1.- Fase orgánica inmisible:

- Extractante.

2. - Fase acuosa:

- Composición.
- pH.
- Presencia de agentes salinos.

3.- Condiciones técnicas:

- Relación de fases.
- Agitación:
 - Duración.
 - Intensidad.
- Separación de fases.
- Temperatura.

3.2.1. FASE ORGANICA INMISCIBLE.

La fase orgánica inmisible es la fase que, en contacto con la acuosa, permite la separación de los solutos sometidos al proceso de extracción "extractante".

Normalmente se trata de un líquido orgánico inmiscible con el agua que tiene carácter no disociante e inerte, y en él se disuelven fácilmente sustancias orgánicas no ionizadas, sustancias inorgánicas covalentes, pares iónicos, quelatos metálicos, etc.

Otras características importantes de la fase orgánica en su conjunto son:

- a) La volatilidad, pues puede modificar las concentraciones en la misma.
- b) La densidad respecto a la fase acuosa, que condiciona la técnica de separación final de las fases.

Se denomina extracto a la fase (en general, orgánica), ya separada del sistema distributivo, que contiene la sustancia extraída de la otra fase (la acuosa casi siempre)⁽⁵⁾.

3.2.2. FASE ACUOSA.

Además del soluto o mezcla de solutos a separar, la fase acuosa contiene ácidos y bases inorgánicas y a veces sustancias orgánicas que proceden:

- a) del tratamiento previo (generalmente disolución) a que ha sido sometida la muestra; deben conocerse con exactitud las operaciones realizadas y el tipo de muestra (agua de mar, minerales, aleaciones, etc.).
- b) de la adición intencionada para favorecer la extractabilidad de un determinado soluto o para impedir la extracción de otros.

El pH de la disolución acuosa es un dato de vital importancia en el proceso separativo. Debe especificarse este dato, y, en caso de zona de gran acidez, es preciso fijar la concentración del ácido empleado. La influencia del pH es especialmente importante en la extracción de quelatos metálicos.

Los ligandos presentes pueden ser agentes complejantes o enmascarantes y su concentración debe ser fijada con gran exactitud. Es preciso tener en cuenta

la formación de complejos con ligandos que se introducen en la muestra como aniones de los ácidos (el Cl^- es el más significativo), cuya presencia puede ser decisiva en el proceso separativo de ciertos cationes que forman complejos con los mismos.

Los agentes salinos son con frecuencia imprescindibles para favorecer el paso del soluto a la fase orgánica. La concentración normal de sales es a veces suficiente, pero en gran número de casos es recomendable el uso de sales como NaClO_4 , KNO_3 o KCl que se añaden en gran cantidad para disminuir la actividad del agua y favorecer la solvatación ⁽⁵⁾.

3.2.3. CONDICIONES TÉCNICAS.

La relación de fases (volumen de fase orgánica en relación con el de la fase acuosa), es a menudo de una unidad, pero es preciso especificarlo al dar el factor de recuperación R , que se definirá más adelante. Normalmente la relación oscila entre 0.2 y 5, aunque en los casos de concentración de trazas por extracción esta relación es del orden de 0.1 a 0.01.

La interfase (es la fase que se forma entre la fase orgánica y la fase acuosa), de esta técnica de separación aumenta con la agitación del sistema que contiene las dos fases. La duración de la misma puede variar entre amplios límites. Lo más normal es que con 30 segundos se consiga el equilibrio de distribución.

No obstante, hay algunos ejemplos de cinética lenta, especialmente en la formación de ciertos quelatos metálicos, polimerizaciones en la fase orgánica o en la solvatación de ciertos iones.

Un factor que debe tenerse presente al establecer el tiempo de agitación es la posibilidad de que alguna sustancia participante en la extracción se altere, si se prolonga excesivamente la misma.

La completa separación de las fases es un objetivo esencial en la extracción. Debe evitarse la formación de emulsiones que hace tediosa esta separación,

incluso puede tardarse más de un día para romperlas. Una técnica de extracción es recomendable cuando en menos de uno o dos minutos se forma la interfase plana y definida entre las fases.

La temperatura es un factor importante en cualquier método distributivo, pero en general las técnicas de extracción no se modifican sustancialmente entre 18° y 30°, que es el margen normal de la temperatura ambiente en el laboratorio ⁽⁵⁾.

3.2.4. DISOLVENTES.

La principal característica que debe poseer un disolvente orgánico para su empleo en un proceso de extracción líquido-líquido es su baja solubilidad y reactividad con el agua. Adicionalmente son aconsejables otras propiedades tales como:

- a) Su punto de ebullición no debe ser excesivamente bajo.
- b) Moderada presión de vapor y viscosidad
- c) Densidad adecuada para originar una correcta separación de fases.
- d) Baja tendencia a formar emulsiones.
- e) Alta estabilidad química.
- f) No poseer carácter tóxico.

La densidad del disolvente es otro parámetro importante a considerar ya que, ésta debe ser superior a la del agua (aunque no en todos los casos). En estas circunstancias, por lo general se favorece la separación de las fases, disminuye notablemente la humedad de la fase orgánica tras el proceso de extracción. Por otra parte, la viscosidad influye de modo considerable sobre dos factores importantes del proceso de distribución líquido-líquido: agitación y separación de fases.

La mayoría de los disolventes utilizados en extracción líquido-líquido no presentan absorción en la zona visible del espectro, pero sí lo hacen en la zona ultravioleta. Por tanto, cuando se desea determinar un soluto en una fase

orgánica por la técnica de espectrofotometría se debe evitar, en lo posible, el solapamiento de las bandas de absorción del propio disolvente con las del soluto en cuestión, especialmente en la zona ultravioleta ⁽⁵⁾.

El coeficiente de partición octanol/agua (K_p), es la proporción (mg/l), de la concentración de una sustancia química parcialmente soluble en agua o hidrofóbica en octanol y agua en equilibrio a una temperatura dada. El octanol es un solvente orgánico, similar a sus propiedades a las grasas. El coeficiente es una medida del grado de hidrofobicidad de una sustancia. Aquellos reactivos con un elevado K_p tienen a ser bioacumulativos (se depositan en la grasa a niveles más elevados a los ingeridos), y también penetran la piel humana más rápidamente.

Es también empleado (como $\log p$), en muchos estudios para intuir el comportamiento de la sustancia ⁽¹⁵⁾.

La técnica de extracción líquido-líquido se ha convertido en los últimos años en uno de los métodos separativos más usados en los laboratorios analíticos, debido a importantes ventajas tales como simplicidad, rapidez, eficacia y un gran campo de aplicación ⁽⁵⁾.

3.3. ASPECTOS TERMODINÁMICOS DE LA EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO.

3.3.1. Equilibrio de Distribución.

Constante de equilibrio.

BERTHELOT y JUNGFLISH pusieron de manifiesto, en 1872, que, en el proceso de extracción, la relación de concentraciones de un soluto que se reparte entre dos disolventes inmiscibles es constante e independiente de la cantidad del mismo puesta en juego, una vez alcanzado el equilibrio. Veinte años más tarde, NERNST, a partir de la regla de las fases de Gibbs, emitió la *ley de distribución*, que es la base termodinámica de los procesos de extracción ⁽¹⁶⁾.

El soluto A se reparte entre dos fases (a = acuosa y o = orgánica), en las que es soluble, y, una vez alcanzado el equilibrio:



Se supone que el soluto A sólo existe en la misma y bien definida forma tanto en la fase acuosa como en la orgánica. La constante termodinámica de este equilibrio se denomina constante de partición (o de reparto), K'_D , y es:

$$(K'_D)_A = \frac{(a_A)_o}{(a_A)_a}$$

Siendo a_A las actividades del soluto A en las fases acuosa (a) y orgánica (o). Esta constante de partición termodinámica solo puede aplicarse, cuando la cantidad global del soluto A puesta en juego es pequeña. La constante de distribución, K_D corresponde a una relación de concentraciones y no de actividades, y es más cercana a la realidad experimental

$$(K_D)_A = \frac{(A)_o}{(A)_a}$$

La relación entre K'_D y K_D , se establece a través de los coeficientes de actividad del soluto A en cada fase: $(a_A) = f_A \cdot (A)$

$$(K'_D)_A = (K_D)_A \cdot \frac{(f_A)_o}{(f_A)_a}$$

La constante de distribución, K_D (D o K_p), es proporcional a la solubilidad relativa del soluto en ambas fases; pero no puede calcularse directamente a partir de las solubilidades en ambas fases, porque el coeficiente de actividad, f, es distinto en cada una de ellas.

Para poder aplicar la Ley de Distribución de Nernst, es imprescindible que se alcance un equilibrio dinámico entre ambas fases. El tiempo necesario para

que se llegue a éste es un factor a considerar en el proceso de extracción. La transferencia del soluto depende de la superficie de la interfase y de la velocidad de difusión del soluto hasta homogeneizar su concentración. Estos dos factores se favorecen con la agitación.

A pesar de que la relación K_D es constante (depende solo de la temperatura y la fuerza iónica), para cada soluto en un sistema extractivo determinado hay dos factores experimentales que no afectan a su valor pero sí condicionan la proporción de soluto extraído: el valor relativo de los volúmenes de las fases inmiscibles y el número de veces que se alcanza el equilibrio con porciones de una de las fases ⁽¹⁶⁾.

3.4. VOLUMENES RELATIVOS DE LAS FASES.

Al variar los volúmenes de las fases (V_a = fase acuosa y V_o = fase orgánica), la extracción se favorecerá hacia la fase que aumenta su volumen. Sea C_o la concentración inicial del soluto en la fase acuosa de volumen V_a , que se equilibra con un volumen V_o de un disolvente orgánico inmiscible. Alcanzado el equilibrio de distribución, las concentraciones serán, respectivamente, C_1 y C_1' en las fases acuosa y orgánica. El balance de materia establece que:

$$C_o V_a = C_1 V_a + C_1' V_o$$

La constante de distribución es:

$$K_D = \frac{C_1'}{C_1}$$

Se sustituye el valor de C_1' en la expresión anterior, que resulta:

$$C_o V_a = C_1 V_a + K_D C_1 V_o = C_1 (V_a + K_D V_o)$$

De aquí se puede calcular la concentración que queda en la fase acuosa en función de la concentración inicial, los volúmenes de las fases y la constante de distribución:

$$C_1 = C_0 \frac{V_a}{V_a + K_D V_o}$$

Si se dividen numerador y denominador por V_a y se define un nuevo parámetro, r , relación entre los volúmenes de las fases orgánica y acuosa, se tiene:

$$C_1 = C_0 \frac{1}{1 + K_D * r} \quad ; \quad \text{siendo} \quad r = \frac{V_o}{V_a}$$

Así pues, la extracción se favorecerá (C_1 pequeña) cuanto mayores sean los valores de la constante de distribución K_D y el volumen relativo de las fases, r . Si ambos volúmenes son iguales, $V_a = V_o$, $r = 1$, la expresión anterior se simplifica:

$$C_1 = C_0 \frac{1}{1 + K_D}$$

El parámetro r es un factor que modifica aparentemente el valor de la constante de distribución, y en todas las expresiones y relaciones en que este interviene aparece como un factor multiplicativo $K_D * r$ ⁽⁵⁾.

3.5. FACTOR DE RECUPERACIÓN.

Es la magnitud, R , que está relacionada con el rendimiento del proceso de extracción. Se define como la fracción (tanto por uno) o porcentaje (tanto por ciento) de la cantidad total de soluto extraída en la fase orgánica, Q' , en relación con la cantidad total de soluto puesta en juego, Q , que está inicialmente en la fase acuosa. Para una sustancia A:

$$R_A = \frac{Q'_A}{Q_A} (100)$$

Con frecuencia, esta magnitud se denomina rendimiento o eficacia de la extracción, y se le asigna la letra R.

Al extraer de una disolución acuosa (V_a) un soluto de concentración C_o , con un volumen V_o de un disolvente inmiscible, una vez alcanzado el equilibrio queda una concentración C_1 en la disolución acuosa y C_1' en la fase orgánica. El factor de recuperación será:

$$R = \frac{C_1'V_o}{C_oV_a} = \frac{C_1'V_o}{C_oV_a + C_1'V_o}$$

R está referido a las concentraciones del soluto en ambas fases. Una expresión aparentemente diferente se logra si sólo se relaciona R con las concentraciones en la fase acuosa:

$$R = \frac{C_oV_a - C_1'V_a}{C_oV_a}$$

Expresión que permite relacionar el rendimiento de la extracción con la constante de distribución y el volumen relativo de las fases.

Las relaciones algebraicas entre la constante de distribución y el factor de recuperación, importantes pues relacionan un concepto teórico con la realidad práctica, no son inmediatas, lo que hace también difícil encontrar relaciones prácticas entre los parámetros que influyen en la extracción ⁽⁵⁾.

Relación simple entre K_D y R. Cuando se realiza una sola operación de extracción, y los volúmenes de ambas fases son iguales ($n = r = 1$), el factor de recuperación expresado en porcentaje es:

$$\% R = \frac{K_D}{1 + K_D} 100$$

De esta expresión puede deducirse el valor de la constante de distribución para un factor de recuperación dado:

$$K_D = \frac{R\%}{100 - R\%}$$

- a) Cuando K_D es menor que 1, se conseguirán rendimientos inferiores al 50%; cuando K_D es mayor que 1, se extraerá mas de la mitad del soluto total en la fase orgánica.
- b) Para lograr una extracción prácticamente completa en una sola operación se acepta por lo general, que solo queda por extraer el 0.1% del soluto y por tanto, $\%R = 99.9$. Para conseguir este rendimiento, es preciso que $K_D \geq 10^3$.
- c) Para que un soluto no pase a la fase orgánica de manera práctica se acepta que $\% R \leq 0.1$, lo que supone que $K_D \leq 10^{-3}$.

3.6. ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS.

La absorción de radiación luminosa por la materia en el rango comprendido entre el ultravioleta cercano y el infrarrojo cercano, entre 180 y 1100 nm es la denominada como UV-Vis, ya que engloba las radiaciones ultravioleta (UV) y las perceptibles por el ojo humano, y que presenta aplicaciones para el análisis cuantitativo. Los espectrofotómetros UV-VIS permiten obtener el espectro de compuestos a modo de curva que presenta la transmitancia o la absorbancia en función de las longitudes de onda, expresadas en nanómetros (nm).⁽⁷⁾

La transmitancia (T) es una medida de la atenuación del haz luminoso basada en la comparación entre la intensidad transmitida (I) y la intensidad incidente (I_0).

$$T = \frac{I}{I_0} \quad \text{ó} \quad \%T = \frac{I}{I_0} \times 100$$

La absorbancia esta definida por:

$$A = -\text{Log}T$$

Análisis Cuantitativo: Leyes de Absorción Molecular

3.6.1. Ley de Lambert-Beer

La región ultravioleta-visible se ha utilizado ampliamente en el análisis cuantitativo. Las medidas se basan en la ley de Lambert-Beer que relaciona en determinadas condiciones, la absorción de la radiación con la concentración de un compuesto en disolución⁽⁷⁾.

El origen de esta ley se remonta a los trabajos del matemático francés Lambert, que estableció en el siglo XVIII, las bases de la fotométrica. Igualmente Beer, físico alemán del siglo XIX, estableció una ley que permite calcular la cantidad de radiación transmitida por un compuesto en disolución en una matriz no absorbente, después de su paso por un determinado espesor.

Ley de Lambert-Beer presentada en su forma actual:

$$A = \varepsilon_{\lambda} \cdot l \cdot C$$

Donde A representa la absorbancia, parámetro óptico adimensional registrado por el espectrofotómetro, l es el espesor (en cm) de la disolución atravesada, C es la concentración molar y ε_{λ} el coeficiente de absortividad molar ($L \cdot \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$), a la longitud de onda (λ) a la cual se realiza la medida. Este coeficiente (también llamado coeficiente de extinción), es característico del compuesto analizado y depende de la temperatura del disolvente. Generalmente su valor va acompañado de la longitud de onda del máximo de absorción.

La absorbancia o absortividad es una propiedad característica de la sustancia absorbente y depende de la longitud de onda. Por ello para aplicar la ley de Beer debe seleccionarse una determinada longitud de onda, y para este propósito se utiliza el espectro de absorción, siendo este una gráfica que indica la variación de la absorbancia, con la longitud de onda ⁽⁷⁾.

3.6.2. Aditividad de las Absorbancias.

La Ley de Lambert-Beer es aditiva. Esto implica que la absorbancia A, de una mezcla de dos compuestos en disolución **1** y **2**, en un mismo disolvente, medida en una celda de espesor l , será igual a la absorbancia medida después del paso a través de dos celdas de idéntico espesor l , situadas una después de la otra, conteniendo una de ellas el compuesto **1** (Abs = A_1), y otra el compuesto **2** (Abs = A_2), ambas en las mismas concentraciones que en la mezcla inicial y atribuyendo el subíndice 1 al compuesto **1** y el **2** al compuesto **2**. Figura 7. ⁽⁷⁾

$$A = A_1 + A_2 = l \cdot \epsilon_1 \cdot c_1 + \epsilon_2 \cdot c_2 \cdot l$$

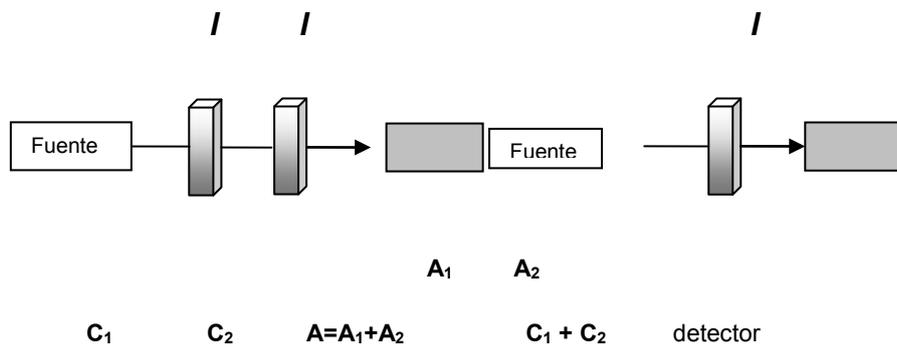


Figura 7. Aditividad de las absorbancias.

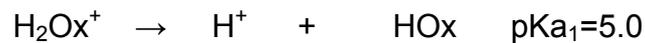
La ley de aditividad dice que la absorbancia total es la suma de las contribuciones de sustancias que absorben a cierta longitud de onda, como se muestra en la siguiente ecuación:

$$A_T^\lambda = \sum_{r=1}^n A_r^\lambda$$

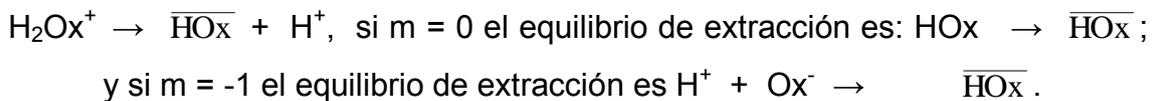
Donde A_T^λ es la absorbancia total a una longitud dada y $\sum_r^n A_r^\lambda$ es la suma de todas las sustancias que absorben ⁽⁷⁾.

3.7. COMPORTAMIENTO DEL REPARTO DE LA OXINA EN FUNCIÓN DEL pH.

Cuando se cuenta con una sustancia que tiene propiedades ácido-base con la capacidad de perder dos protones, el equilibrio de reparto de esta sustancia cambia por completo. La figura 3.7.1, muestra como es este cambio en función del pH. Los datos ocupados para esta gráfica del reparto de la 8-hidroxiquinoleína (Oxina= Ox^-) ácido-base y de extracción son:



En la figura 3.7.1, se pueden ver tres trayectorias una con $m = +1$, otra con $m = 0$ y otra con $m = -1$. Esto es debido a que los equilibrios de extracción cambian en función de la ionización de la Oxina. Cuando $m = +1$ el equilibrio de extracción es:



Puede deducirse que en el intervalo de pH en donde se extrae más Oxina (mayor Log D') el equilibrio es el que tiene las especies neutras. En la figura 3.7.1, se pueden ver las zonas de pH en donde predominan cada equilibrio y especies representativas.

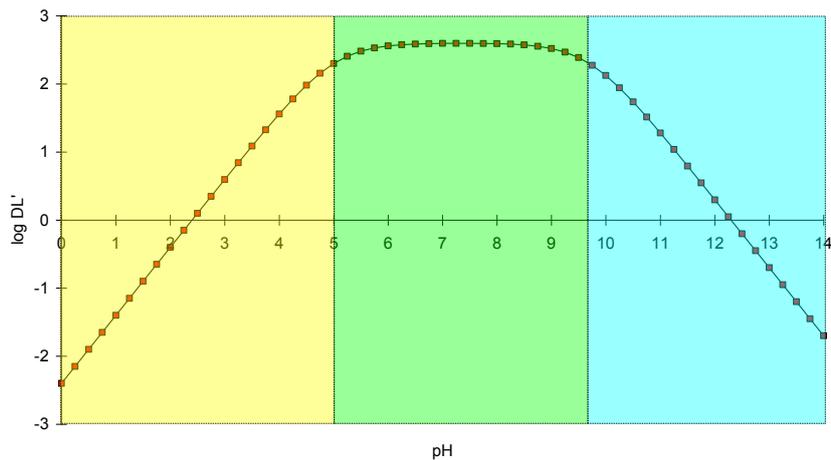


Figura 3.7.1. Gráfica de la constante de extracción condicional (Log D') en función del pH de la Oxina en un medio cloroformo-agua. Equilibrios representativos ■ $\text{H}_2\text{Ox}^+ \rightarrow \overline{\text{HOx}} + \text{H}^+$, ■ $\text{HOx} \rightarrow \overline{\text{HOx}}$ y ■ $\text{H}^+ + \text{Ox}^- \rightarrow \overline{\text{HOx}}$.

En la figura 3.7.2, se representa el porcentaje de extracción de la Oxina hacia la fase orgánica en función del pH, en donde puede verse que en un intervalo de 3.5-11.25, la Oxina se extrae en un 99% o más. Fuera de este intervalo la Oxina tiende a disminuir su afinidad por la fase clorofórmica debido a la ionización de la misma como H_2Ox^+ y Ox^- .

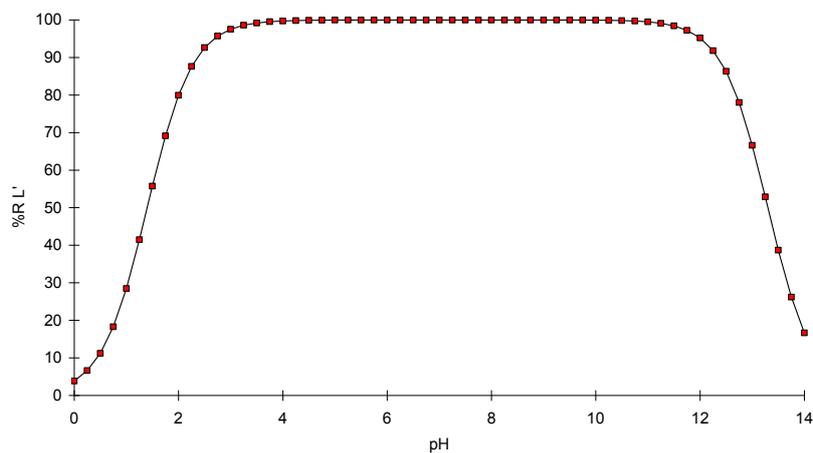


Figura 3.7.2, Gráfica del porcentaje de recuperación de la Oxina hacia la fase orgánica en función del pH.

3.8. COMPORTAMIENTO DEL REPARTO DE LA DITIZONA EN FUNCIÓN DEL pH.

En la extracción líquido-líquido existen modelos teóricos (Rojas, 1995) que describen el comportamiento de una sustancia extractable en función del pH. Las variables que se utilizan para modelar este comportamiento son pKa o pKa's de la sustancia extractable y la constante de reparto en el medio acuoso-orgánico. En la figura 3.8.1, se presenta una gráfica de Log D' vs. pH para una sustancia ácido-base que tiene un solo pKa=5.0 que es la ditizona (Dz) y un Log D=4.0, con los equilibrios siguientes:

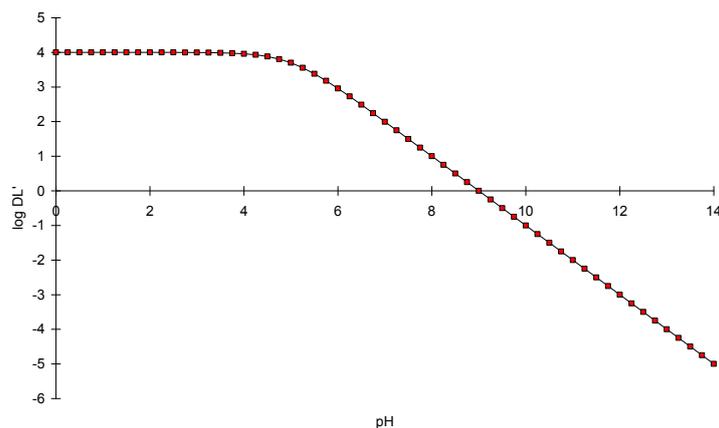


Figura 3.8.1, Gráfica de la constante de extracción condicional (Log D') en función del pH de la ditizona en un medio cloroformo-agua.

En la figura 3.8.1, puede apreciarse que el Log D' > 0 en el intervalo de pH < 9, lo que significa que la afinidad de la ditizona es mayor por la fase orgánica, Mientras que a pH > 9 la afinidad por la fase acuosa empieza a aumentar. En forma estricta, la ditizona se reparte al 50% en cada fase en un pH=9, si r = 1.

En esta gráfica, también puede verse que se tiene un máximo de afinidad en el intervalo de $\text{pH} < 4.75$ ya que el $\text{Log } D'$ es constante ($=4.0$) que corresponde al valor de la constante de reparto y por lo tanto el equilibrio de extracción se describe con lo siguiente $\text{HDz} \rightarrow \overline{\text{HDz}}$.

Cuando el $\text{pH} > 4.75$ la pendiente asume un valor de -1 . Esto es debido a que el equilibrio de extracción cambia por: $\text{H}^+ + \text{Dz}^- \rightarrow \overline{\text{HDz}}$. Por lo que puede concluirse que la ionización en agua de la ditizona por efecto del pH disminuye la capacidad de extracción de la misma en forma neutra. En la figura 3.8.2, se representa el porcentaje de extracción de la ditizona en función del pH , en donde se puede notar que la ditizona se extrae hacia la fase orgánica en un $\%R > 99\%$ cuando el $\text{pH} < 7.0$.

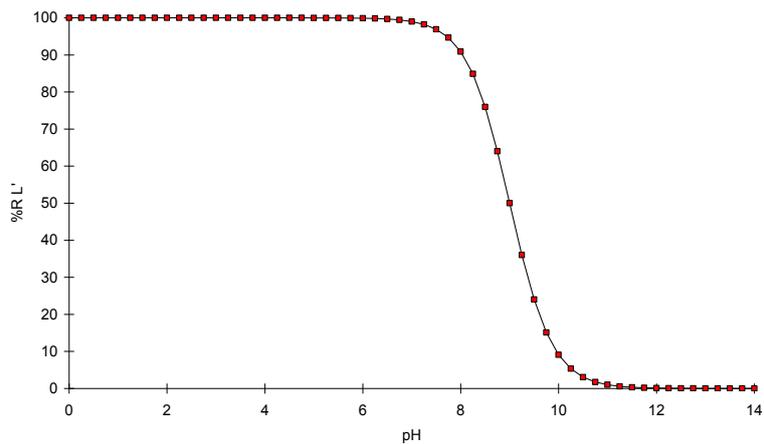


Figura 3.8.2, Gráfica del porcentaje de recuperación de ditizona hacia la fase orgánica en función del pH .

4. ANTECEDENTES

4.1. Fármacos hipotensores o antihipertensivos

La presión arterial (PA) es el producto del gasto cardiaco (GC) por la resistencia vascular periférica (RVP): $PA = GC \times RVP$.⁽¹³⁾ Con el nombre de hipotensores, se designan los agentes que provocan descenso de la presión arterial.⁽⁶⁾ Por lo tanto, todos los medicamentos antihipertensivos actúan al reducir el GC (todos los demás agentes, quizá como efecto tardío de los bloqueantes beta). Los diuréticos, ejercen su acción principalmente mediante la disminución de la volemia, y en consecuencia al abatir el GC, pero también en forma indirecta como vasodilatadores.⁽¹³⁾

La hipertensión arterial es una enfermedad de etiología múltiple y patógena multifactorial, caracterizada por elevación persistente de la presión arterial sistólica, diastólica o de ambas. Según el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el diagnóstico de hipertensión arterial se establecerá cuando se encuentre una presión igual o superior a 160 mm Hg de sistólica y/o 95 mm Hg de diastólica, detectada en tres visitas subsecuentes al médico, o cuando se presentan complicaciones como infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades vasculares cerebrales (trombóticas y hemorrágicas), encefalopatía hipertensiva e insuficiencia renal.⁽¹⁾

La hipertensión es la enfermedad cardiovascular más común. La prevalencia varía con la edad, grupo étnico, educación y muchos otros factores. Se ha demostrado que la disminución farmacológica eficaz de la presión arterial evita el daño a los vasos sanguíneos y reduce sustancialmente las tasas de morbilidad y mortalidad. Se dispone de muchos fármacos eficaces, como resultado el uso racional de estos agentes, solos o en combinación, puede reducir la presión arterial con un riesgo mínimo de toxicidad. Los principales factores ligados a ella son: obesidad, sedentarismo, una dieta rica en sodio y baja en potasio, así como un consumo excesivo de alcohol, por ello se ha convertido en una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial.⁽²⁾

4.2. Compuestos desarrollados en el Laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

En la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, se ha desarrollado una línea de investigación orientada a la síntesis de compuestos con un posible efecto hipotensor. Asistida por computadora, en sus fases más avanzadas se orientan a la modificación de la estructura base del compuesto modelo para alterar parámetros importantes, como solubilidad, tiempo de vida media, especificidad y potencia.⁽¹¹⁾

4.3. Serie de Compuestos Morfolínicos LQM.

El grupo de Coddington y colaboradores, determinaron el análisis conformacional de la serie bis (pirrolidinilmetil) metilfenol, anti arrítmicos de la clase 1, por métodos de difracción de rayos X. Encontraron que cada estructura tiene un puente de hidrógeno intramolecular, entre el grupo OH del fenol y el átomo de N de uno de los anillos de la pirrolidina, sugiriendo también que el anillo libre del puente de hidrógeno intramolecular define la forma activa de las moléculas⁽³⁾. De esta manera, en el Laboratorio de Química Medicinal, se diseñó una nueva serie de fármacos con actividad anti arrítmica, cardiovascular y antihipertensiva, el 2,6-bis(4-morfolinmetil)fenol-4-sustituido (derivados morfolínicos), y el 2,6-bis(4-tiomorfolinmetil)fenol-4-sustituido (derivados tiomorfolínicos). Denominados, cada uno de ellos como LQM por las siglas del Laboratorio de Química Medicinal.

Para diseñar la nueva serie de compuestos, de las estructuras investigadas se realizaron algunas modificaciones, se cambió el anillo del pirrol por un anillo morfolínico o tiomorfolínico y en la posición 4 del anillo aromático se incluyeron diferentes sustituyentes como: terbutil, cloro, bromo, nitro, ciano, metoxi, etc.⁽³⁾

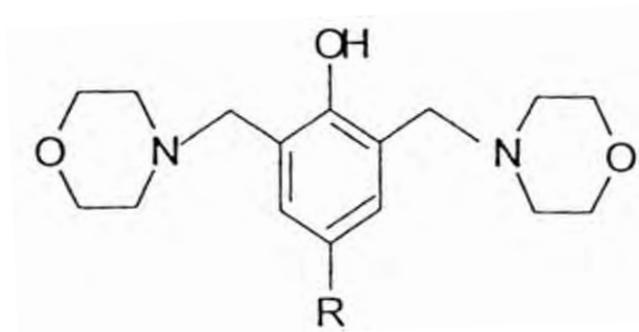


Figura 4.3.1. Estructura base compuestos morfolínicos y tiomorfolínicos⁽³⁾

De los compuestos sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal (LQM), el 301 (Figura 4.4.1.) y 305 (Figura 4.4.2.), han mostrado los mejores efectos antihipertensivos; por su parte, el LQM 337 (Figura 4.4.3.) muestra propiedades antineoplásicas, en sus compuestos formados con iones metálicos. De aquí, que sean estos tres fármacos los seleccionados en este trabajo, para determinar sus constantes de extracción (K_D)⁽¹²⁾.

4.4. Generalidades de los compuestos LQM 301,305 y 337.

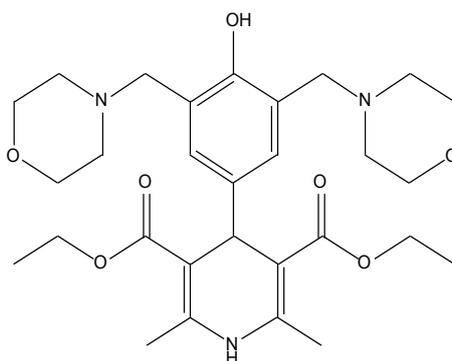


Figura 4.4.1. LQM-301. [4-(4-Hidroxi-3,5-di-morfolin-4-ylmetil-fenil)-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina-3,5-dicarboxilico acido dietil Ester].

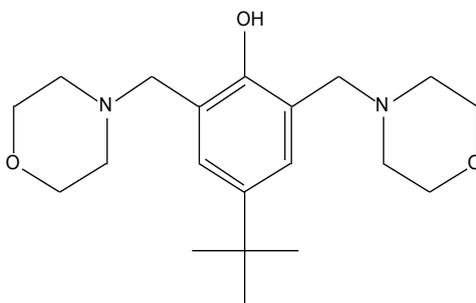


Figura 4.4.2. LQM-305, 4-terbutil-2,6-bis(morfolin-4-ylmetil)fenol.

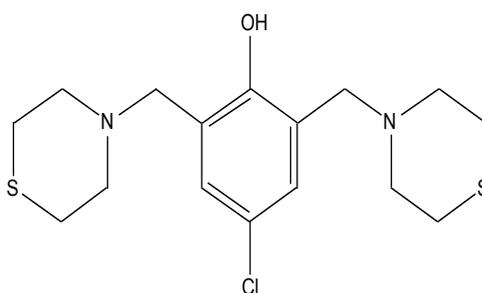


Figura 4.4.3. LQM-337. 4-cloro-2,6-bis(tiomorfolin-4-ylmetil)fenol.

Tabla 4.5. Características de los compuestos LQM 301,305 Y 337. ⁽¹⁾

COMPUESTO	SOLUBILIDAD	GENERALIDADES	pKa's
LQM-301	-Soluble en medio ácido clorhídrico diluido. -Parcialmente soluble en medio neutro y básico.	-Compuesto dimorfolínico. -Presenta efecto hipotensor. -DE ₅₀ =2.2122 mg/Kg. DE ₅₀ :Dosis efectiva	pKa ₁ = 4.34 pKa ₂ = 11.30
LQM-305	-Soluble en medio ácido clorhídrico diluido. -Parcialmente soluble en medio neutro y básico.	-Compuesto dimorfolínico. -Presenta efecto hipotensor. -Disminuye la frecuencia cardiaca gradualmente. -DE ₅₀ =1.4091 mg/Kg DE ₅₀ :Dosis efectiva	pKa ₁ = 5.22 pKa ₂ = 11.51
LQM-337	-Soluble en medio ácido clorhídrico diluido. -Parcialmente soluble en medio neutro y básico.	-Compuesto ditiomorfolínico. -Presenta efecto hipotensor.	pKa ₁ = 4.74 pKa ₂ = 12.42

4.6. Membranas biológicas.

Las membranas biológicas, son estructuras altamente complejas que pueden afectar la intensidad y duración de un efecto farmacológico. Un compuesto administrado oralmente, debe atravesar la envoltura epitelial del tracto gastrointestinal, cruzar las membranas que definen el sistema circulatorio, pasar a través de las membranas de los capilares hasta las células que forman un órgano y, eventualmente, alcanzar la célula centro en el que desarrolla su acción farmacológica.

La importancia de las membranas en lo que respecta a la absorción, distribución y eliminación de los fármacos, hace imprescindible un conocimiento de su estructura y propiedades.

Los fármacos que posean las características lipófilas adecuadas, serán capaces de penetrar las membranas biológicas, de forma muy parecida al reparto que el fármaco experimenta a través de una interfase aceite agua.⁽¹¹⁾

La constante de extracción (K_D), es un factor importante ya que de esta depende el reparto a través de la membrana lipídica celular, en un pH neutro. Experimentalmente se utiliza octanol debido a la semejanza en cierta manera con la composición de la membrana lipídica, para investigar la distribución del fármaco.

Debido a la importancia de conocer las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, como son, entre otras su constante de extracción (K_D), en el presente trabajo se determinan las constantes de extracción de tres compuestos sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal (LQM), de la FESC, el LQM 301, 305 y 337, en sistemas octanol-agua, a través de la técnica de Espectrofotometría UV-Visible, los cuáles han mostrado propiedades antihipertensivos.⁽³⁾

5.PARTE EXPERIMENTAL

5.1. METODOLOGÍA.

5.1.2. Equipo

- Balanza analítica Metler Toledo AB204.
- Electrodo combinado de pH Metler Toledo INLAB 413.
- pH-metro Metler Toledo MA235.
- Espectrofotómetro Perkin Elmer UV/VIS Lambda 18.
- Agitador Magnético Corning PC-35.

5.1.3. Reactivos

- LQM301 P.M. 543g/mol, LQM305 P.M. 348.0g/mol y LQM337 P.M. 358.5g/mol. Sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal de la FESC-UNAM.
- Octanol (Tecsiquim), pureza=99%, $\delta=0,83\text{g/mL}$
- Ácido Fosfórico (Baker), 85% pureza, $\delta=1.71\text{g/mL}$, P.M. 98g/mol.
- Agua desionizada.
- Ácido Clorhídrico 1M.
- Hidróxido de sodio al 50%.
- Sales de fosfato

5.2. Preparación de soluciones.

1. Se preparó una solución de 80mg/L de LQM (301, 305 y 337 por separado) utilizando como disolvente octanol.
2. Se preparó una solución de 80mg/L de LQM (305 y 337 por separado) utilizando como disolvente una solución amortiguadora de fosfatos 1M de pH=1.
3. Se preparó una solución de 80mg/L de LQM (305 y 337 por separado)
4. utilizando como disolvente una solución amortiguadora de fosfatos 1M de pH=13.
5. A partir de la solución de 80mg/L de LQM disuelto en octanol se prepararon 5 estándares, las concentraciones se muestran para cada fármaco en la tabla 5.2.1.

Tabla 5.2.1. Concentración molar (M) de los estándares de los fármacos LQM 301, 305 y 337 disueltos en octanol.

Estándar	[301]	[305]	[337]
1	0.02946×10^{-4}	0.4596×10^{-4}	0.4462×10^{-4}
2	0.05893×10^{-4}	0.9192×10^{-4}	0.8924×10^{-4}
3	0.08840×10^{-4}	1.3788×10^{-4}	1.3386×10^{-4}
4	0.11786×10^{-4}	1.8384×10^{-4}	1.7848×10^{-4}
5	0.14733×10^{-4}	2.2980×10^{-4}	2.2310×10^{-4}

6. A partir de la solución preparada en el punto 2 del procedimiento, se prepararon 5 estándares que se aforaron con una solución de fosfatos 1M de pH=1, las concentraciones se muestra para cada fármaco en la tabla 5.2.2.

Tabla 5.2.2. Concentración molar (M) de los estándares de los fármacos LQM 305 y 337 disueltos en solución de fosfatos 1M a pH=1.

Estándar	[301]	[305]	[337]
1	No se realizó	0.4596×10^{-4}	0.4462×10^{-4}
2	No se realizó	0.9192×10^{-4}	0.8924×10^{-4}
3	No se realizó	1.3788×10^{-4}	1.3386×10^{-4}
4	No se realizó	1.8384×10^{-4}	1.7848×10^{-4}
5	No se realizó	2.2980×10^{-4}	2.2310×10^{-4}

7. A partir de la solución preparada en el punto 3 del procedimiento, se prepararon 5 estándares que se aforaron con una solución de fosfatos 1M de pH=13, las concentraciones se muestran para cada fármaco en la tabla 5.2.3.

Tabla 5.2.3. Concentración molar (M) de los estándares de los fármacos LQM 305 y 337 disueltos en solución de fosfatos 1M a pH=13.

Estándar	[301]	[305]	[337]
1	No se realizó	0.4596×10^{-4}	0.4462×10^{-4}
2	No se realizó	0.9192×10^{-4}	0.8924×10^{-4}
3	No se realizó	1.3788×10^{-4}	1.3386×10^{-4}
4	No se realizó	1.8384×10^{-4}	1.7848×10^{-4}
5	No se realizó	2.2980×10^{-4}	2.2310×10^{-4}

Extracción y Cuantificación en ambas fases.

8. Para realizar las extracciones se prepararon soluciones buffer de fosfatos 1M a diferentes valores de pH (1-13). (Los cálculos para la preparación de las soluciones amortiguadoras se presentan en el anexo 1).
9. Para cada extracción, se tomaron 5mL de la solución de LQM (301, 305 y 337 según el caso) 80mg/l disuelta en octanol y se mezcló en un embudo de separación con 5 mL de solución buffer de fosfatos.
10. Se llevo a cabo la agitación y después las fases se separaron completamente.
11. Se tomó una alícuota de cada una de las fases orgánicas obtenidas y se hizo una corrida en el espectrofotómetro en la región UV-VIS (200-500 nm) contra un blanco reactivo (octanol).
12. Se tomó una alícuota de cada una de las fases acuosas obtenidas y se disminuyó hasta un pH=1 y se hizo una corrida en el espectrofotómetro en la región UV-VIS (200-500 nm), contra un blanco reactivo (solución de fosfatos a pH=1), y recalculando la absorbancia con el factor de dilución.
13. Se cuantificó en fase orgánica y acuosa para cada compuesto LQM 301, 305 y 337, utilizando la curva de calibración correspondiente.
14. Se graficó el porcentaje de extracción de cada uno de los compuestos LQM, en fase orgánica contra pH.

6. RESULTADOS

6.1. Espectros de absorbancia de Octanol.

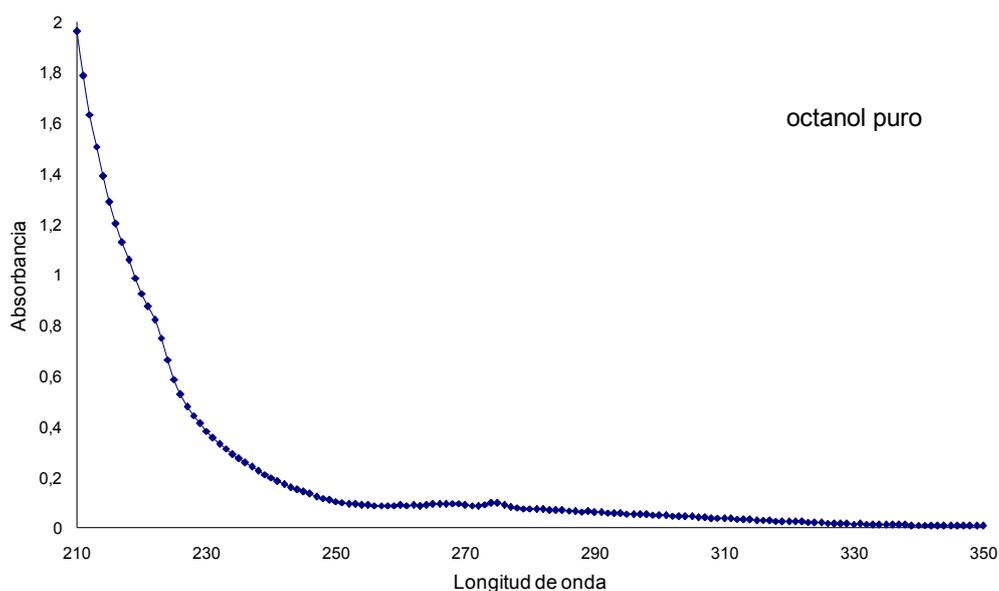


Figura 6.1. Espectro de absorción del octanol puro.

La figura 6.2, muestra los espectros de absorción de los estándares que se prepararon para la curva de calibración del compuesto LQM-301 en fase orgánica. Para trazar la curva de calibración (figura 6.3.) se eligió la longitud de onda de 359 nm.

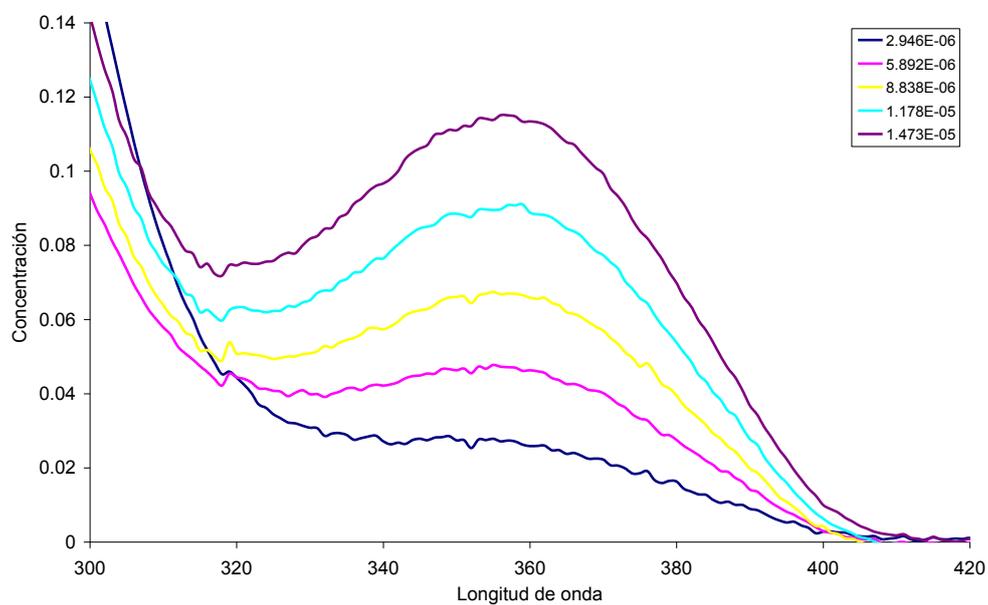


Figura 6.2. Espectro de absorción del compuesto LQM-301 en fase orgánica.

Se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.9984 y una ecuación de regresión: $\lambda = 7437.5 [\text{LQM}] + 0.0029$ para el fármaco LQM-301 a 359nm, y se muestra en la figura 6.3.

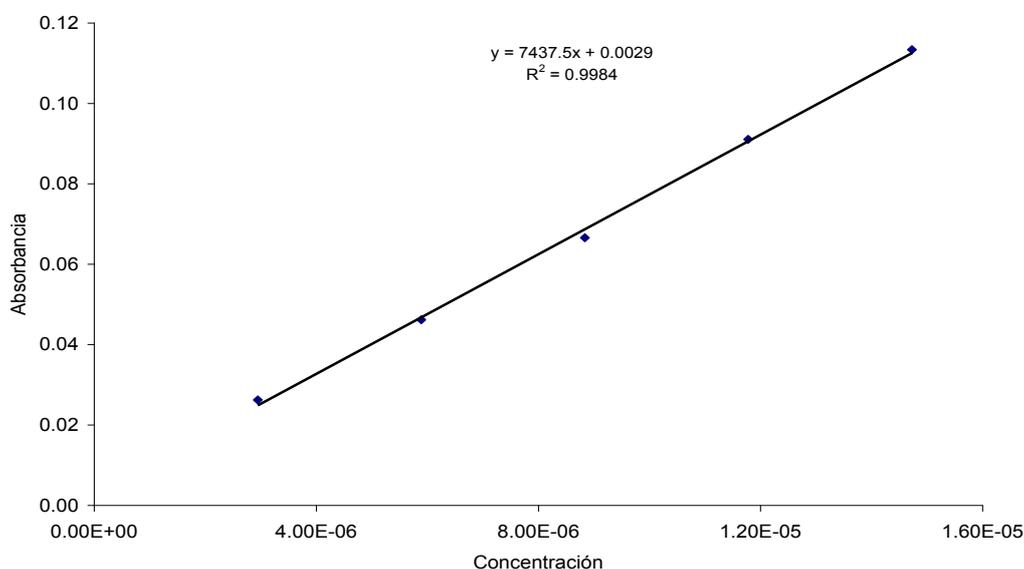


Figura 6.3. Curva de Calibración del compuesto LQM-301 disuelto en octanol a una longitud de onda de 359 nm.

En la figura 6.4., se muestran los espectros de absorción de las fases orgánicas extraídas del compuesto LQM-301 en función del pH de extracción.

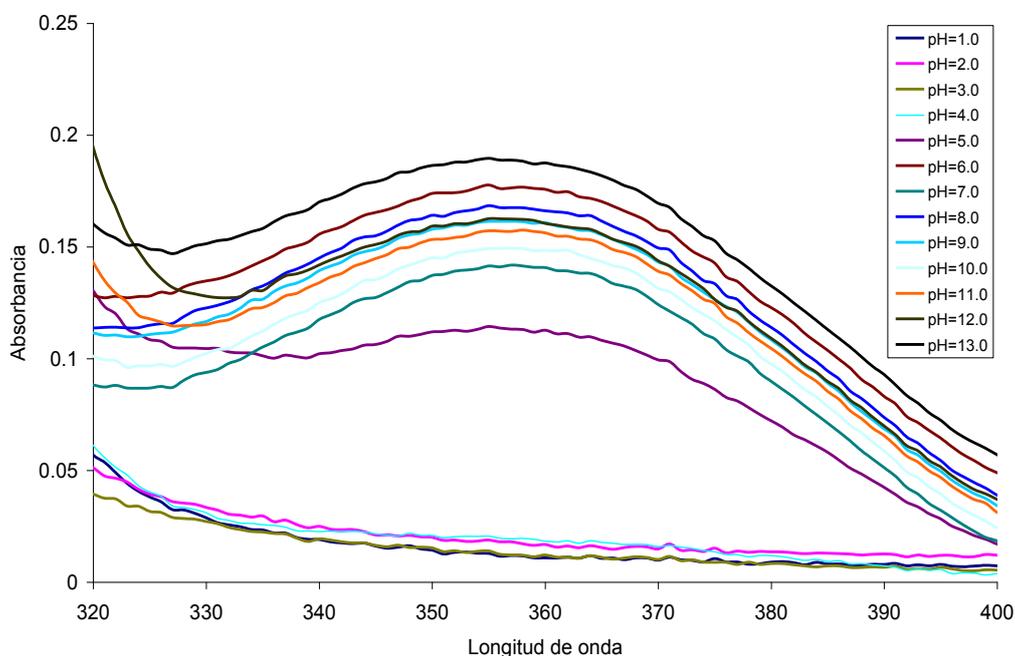


Figura 6.4. Espectro de absorción de las fases orgánicas extraídas en función del pH del compuesto LQM-301.

En la tabla 6.5. se muestra el valor de absorbancia obtenida en función del pH del compuesto LQM-301. Puede notarse que partir de un $\text{pH} \geq 5$ la absorbancia

aumenta considerablemente en comparación con los pH's menores. Esto se debe a que la especie neutra es la que se encuentra predominando.

Tabla 6.5. pH vs. Absorbancia del compuesto LQM-301 $\lambda = 359\text{nm}$

pH	Absorbancia	pH	Absorbancia
1	0.01094	8	0.16691
2	0.01650	9	0.16061
3	0.01141	10	0.14834
4	0.01922	11	0.15689
5	0.11189	12	0.16190
6	0.17619	13	0.18713
7	0.14085		

La figura 6.6., muestra los espectros de absorción de los estándares preparados para la curva de calibración del compuesto LQM-305 en fase orgánica. Para trazar la curva de calibración (figura 6.7.) se eligió la longitud de onda de 222 nm.

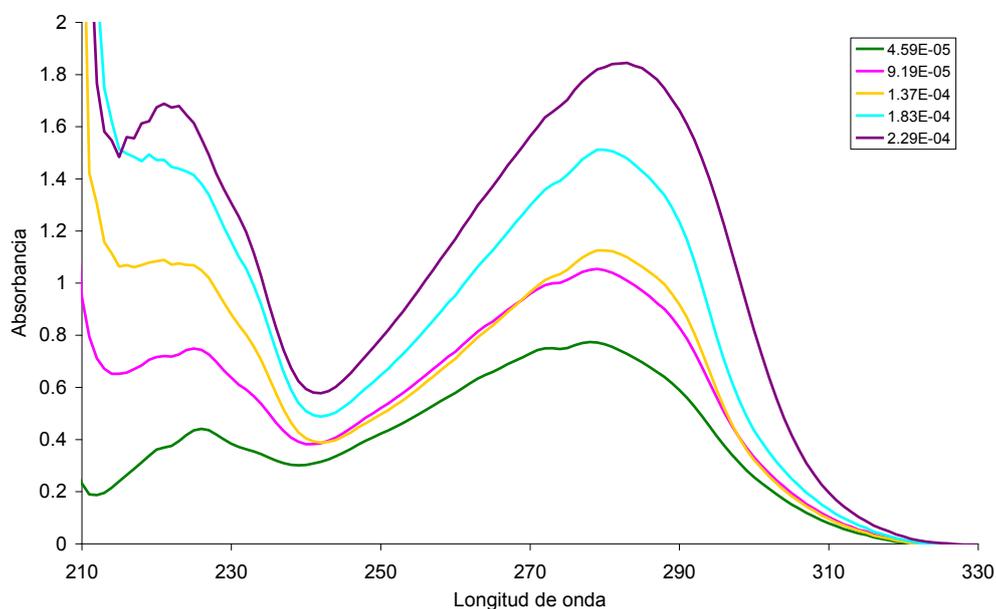


Figura 6.6. Espectro de absorción del compuesto LQM-305 en fase orgánica.

Se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.9945 y una ecuación de regresión: $\lambda = 7231.5 [\text{LQM}] + 0.0597$ para el fármaco LQM-305 a 222nm, y se muestra en la figura 6.7.

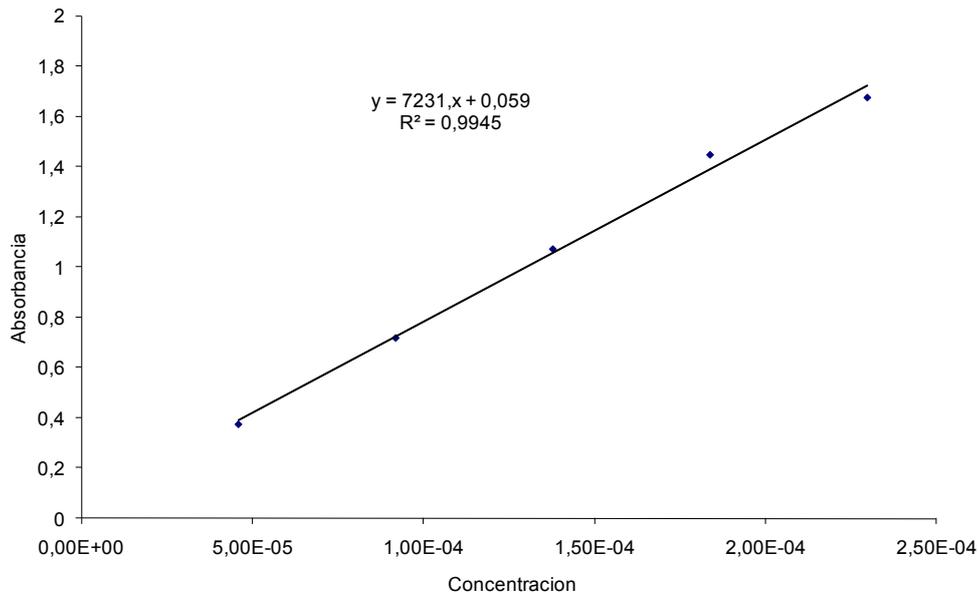


Figura 6.7. Curva de Calibración del compuesto LQM-305 disuelto en octanol a una longitud de onda de 222 nm.

En la figura 6.8., se muestran los espectros de absorción de las fases orgánicas extraídas del compuesto LQM-305 en función del pH de extracción.

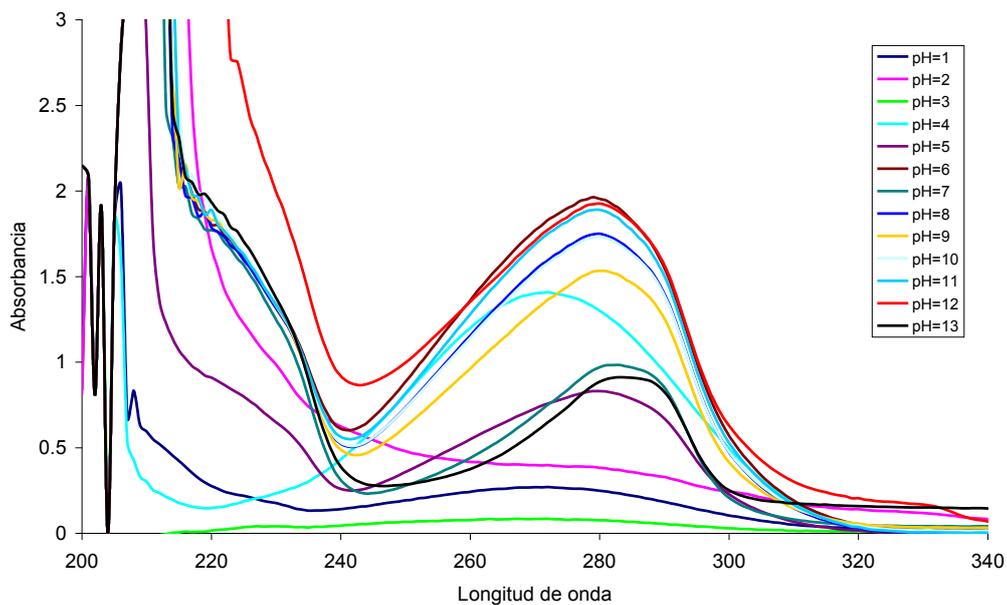


Figura 6.8. Espectro de absorción de las fases orgánicas extraídas en función del pH del compuesto LQM-305.

En la tabla 6.9., se muestra el valor de absorbancia obtenida en función del pH del compuesto LQM-305 en donde partir de un $\text{pH} \geq 5$, la absorbancia aumenta considerablemente en comparación con los pH's menores. Los valores de pH 2 y 12 se omiten de la tabla ya que sus valores de absorbancia se salen del comportamiento esperado.

Tabla 6.9. pH vs. Absorbancia del compuesto LQM-305 $\lambda = 222\text{nm}$

pH	Absorbancia	pH	Absorbancia
1	0.24363	8	1.73229
2	No reproducible	9	1.76369
3	0.09216	10	1.80542
4	0.15605	11	1.76590
5	0.86732	12	No reproducible
6	1.73991	13	1.86078
7	1.70177		

La figura 6.10., muestra los espectros de absorción de los estándares ocupados para la curva de calibración del compuesto LQM-337 en fase orgánica. Para trazar la curva de calibración (figura 6.11.) se eligió la longitud de onda de 232 nm.

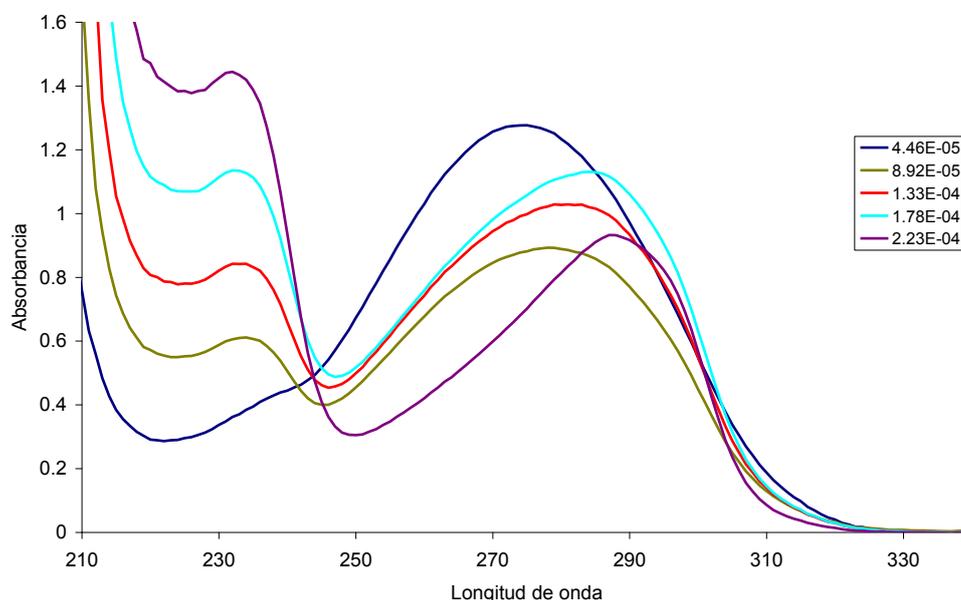


Figura 6.10. Espectro de absorción del compuesto LQM-337 en fase orgánica.

Se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.9964 y una ecuación de regresión: $\lambda = 6053.1 [\text{LQM}] + 0.4293$ para el fármaco LQM-337 a 232nm, se muestra en la figura 6.11.

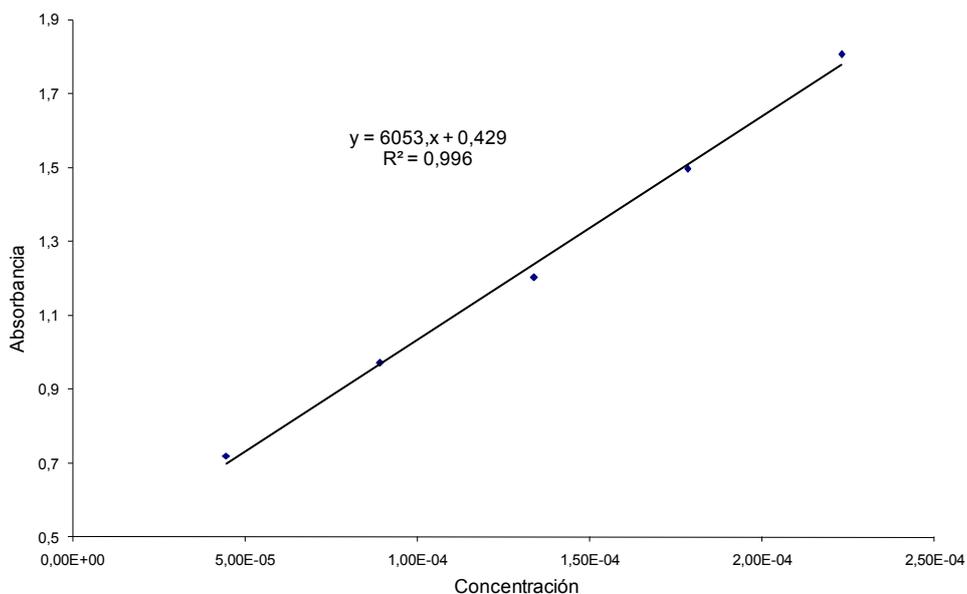


Figura 6.11. Curva de Calibración del compuesto LQM-337 disuelto en octanol a una longitud de onda de 232 nm.

En la figura 6.12., se muestran los espectros de absorción de las fases orgánicas extraídas del compuesto LQM-337 en función del pH de extracción.

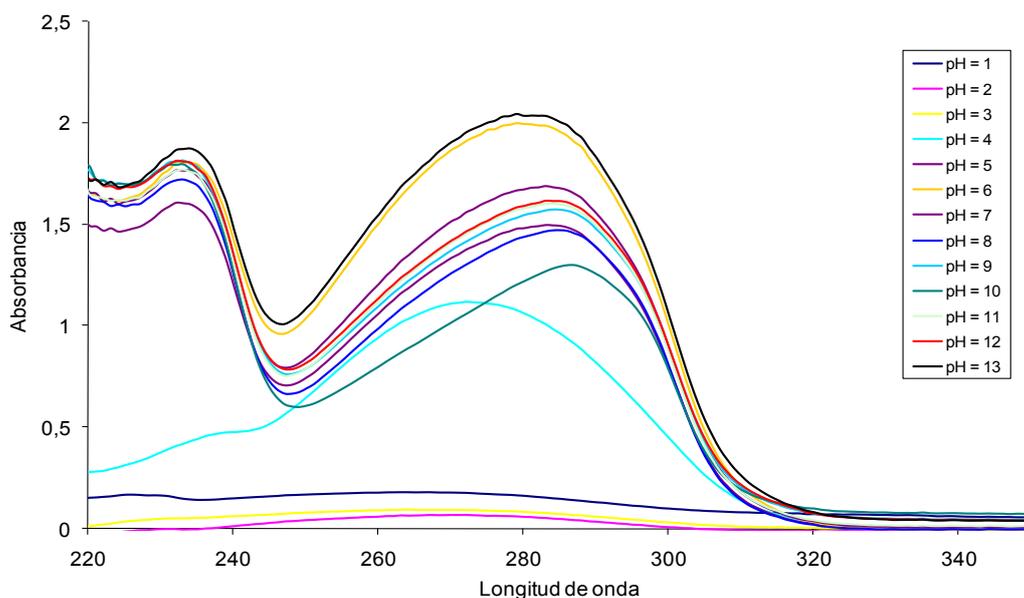


Figura 6.12. Espectro de absorción de las fases orgánicas extraídas en función del pH del compuesto LQM-337.

En la tabla 6.13., se muestra el valor de absorbancia obtenida en función del pH del compuesto LQM-337 en donde partir de un $\text{pH} \geq 4$, la absorbancia aumenta considerablemente en comparación con los pH's menores.

Tabla 6.13. pH vs. Absorbancia del compuesto LQM-337 $\lambda = 232\text{nm}$

pH	Absorbancia	pH	Absorbancia
1	0.15358	8	1.72194
2	0.00274	9	1.81338
3	0.05205	10	1.79775
4	0.41059	11	1.76811
5	1.60979	12	1.81725
6	1.80858	13	1.87068
7	1.77104		

7. ANALISIS DE RESULTADOS

A una longitud de onda de 359nm, se tomó la lectura de absorbancia de los espectros del compuesto LQM-301 en octanol y se interpolaron en la curva de calibración para obtener las concentraciones del fármaco en la fase orgánica.

Por diferencia con la concentración inicial, se obtuvo la concentración del fármaco en la fase acuosa y de esta manera se calcularon los valores de la constante de extracción (Log D') en función del pH, así como el porcentaje de recuperación hacia la fase orgánica. Para fines prácticos, se determinó que en el intervalo de pH de 6-9 se promediara el Log D. Por lo que el resultado fue: Log D=1.59. Estos resultados se muestran en la tabla 7.1.

Tabla 7.1. Concentraciones del compuesto LQM 301 después del reparto entre agua/octanol y constante de extracción a diferentes valores de pH.

pH	[LQM]oct	[LQM]ac	Log D'	%R	pH	[LQM]oct	[LQM]ac	Log D'	%R
1	6.25E-07	1.41E-05	-1.35	4.2	8	1.42E-05	5.23E-07	1.43	96.4
2	7.96E-07	1.39E-05	-1.24	5.4	9	1.39E-05	8.08E-07	1.24	94.5
3	1.79E-06	1.29E-05	-0.86	12.1	10	1.45E-05	2.13E-07	1.83	98.6
4	2.40E-06	1.23E-05	-0.71	16.3	11	1.42E-05	4.87E-07	1.47	96.7
5	1.04E-05	4.38E-06	0.37	70.3	12	1.43E-05	4.77E-07	1.47	96.8
6	1.45E-05	1.85E-07	1.89	98.7	13	1.38E-05	8.85E-07	1.19	94.0
7	1.43E-05	4.06E-07	1.55	97.2					

La figura 7.2., nos muestra el porcentaje de recuperación hacia la fase orgánica del compuesto LQM-301, donde se puede observar que a valores de pH mayores a 4 (pka1), el compuesto se extrae hacia la fase orgánica en un 70%, y a valores cercanos a 6 la extracción es prácticamente en un 100%. Esto muestra una gran afinidad por la fase octanólica en un amplio intervalo de pH, lo cual es adecuado para usos farmacéuticos.

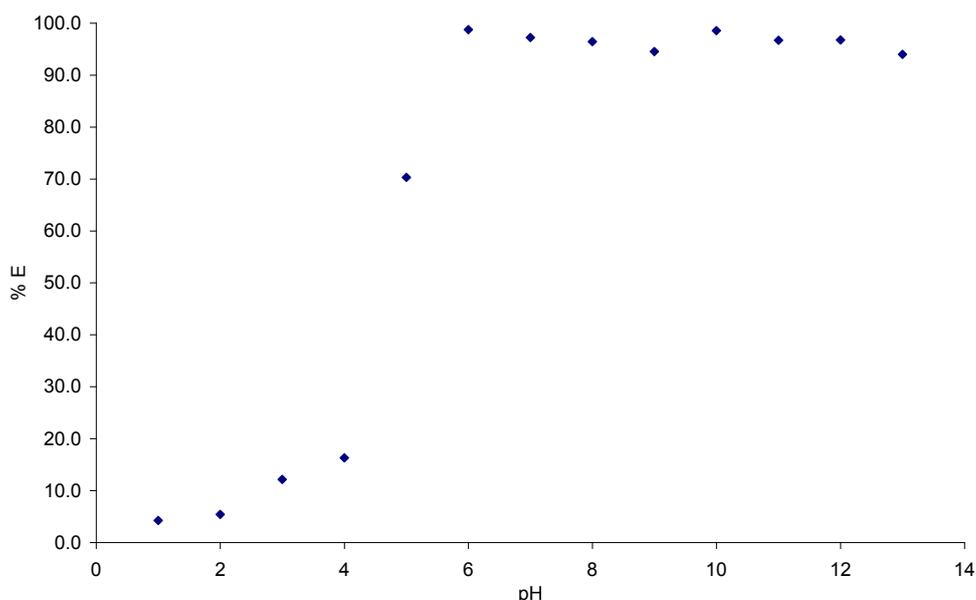
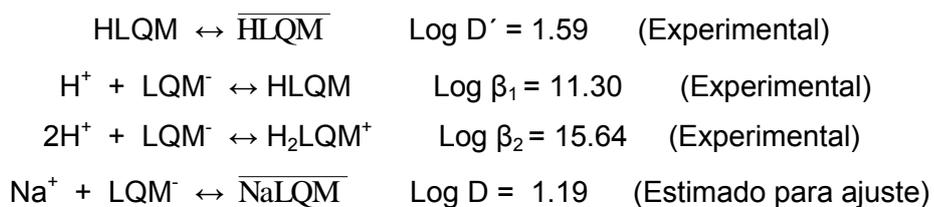


Figura 7.2. Porcentaje de extracción del compuesto LQM-301 en fase orgánica

Con el fin de estimar y esbozar el comportamiento experimental se realizó el modelado utilizando los valores experimentales de las constantes de formación y de extracción. Es preciso hacer notar que el equilibrio que contiene sodio es un valor estimado, ya que éste es el que mejor se ajusta al comportamiento experimental (Véase comportamiento de extracción de la Oxina). Los equilibrios propuestos para obtener la curva de recuperación teórica son:



Estos datos se alimentaron en una hoja de cálculo (ref. Alberto rojas), que está programada con los algoritmos pertinentes que llevan a obtener curvas del logaritmo de la constante de extracción condicional en función del pH. Además de poder realizar curvas de fracción de recuperación en función del pH (R vs. pH).

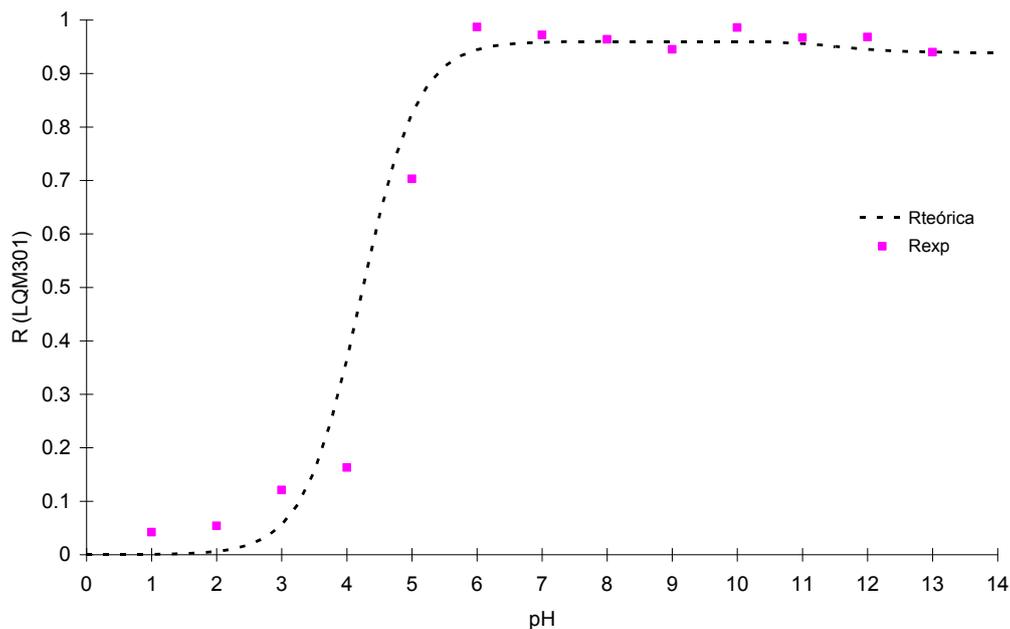


Figura 7.3. Gráfica del porcentaje de recuperación del compuesto LQM-301, tanto teórico como experimental hacia la fase orgánica en función del pH.

En la figura 7.3, se hace la comparación de los resultados del porcentaje de recuperación experimentales y teóricos del compuesto LQM-301 (LQM), en fase orgánica a una longitud de onda de 359 nm en todo el intervalo de pH.

A una longitud de onda de 222nm, se tomó la lectura de los espectros del compuesto LQM-305 en octanol y se interpolaron en la curva de calibración para obtener las concentraciones del fármaco en la fase orgánica.

Por diferencia con la concentración inicial, se obtuvo la concentración del fármaco en la fase acuosa y de esta manera se calcularon los valores de la constante de extracción en función del pH, así como el porcentaje de recuperación hacia la fase orgánica. Estos resultados se muestran en la tabla 7.4.

Tabla 7.4. Concentraciones del compuesto LQM 305 después del reparto entre agua/octanol y constante de extracción a diferentes valores de pH.

pH	[LQM305] _{oct}	[LQM305] _{ac}	LOG D'	%R
1	2.3468E-05	0.000206332	-0.94409773	10.212206
3	4.14E-06	0.00022566	-1.73628853	1.80225198
4	1.2293E-05	0.000217507	-1.24780388	5.34956804
5	0.00010304	0.000126756	-0.08994332	44.8408733
6	0.00021438	1.54218E-05	1.14304504	93.2890266
7	0.00020951	2.02881E-05	1.01396723	91.1714083
8	0.00021341	1.63941E-05	1.11452017	92.8659471
9	0.00021741	1.23877E-05	1.24429254	94.6093455
10	0.00022274	7.06339E-06	1.49877851	96.9262887
11	0.00021769	1.21057E-05	1.25485526	94.7320497
13	0.0002298	0	0	100

La figura 7.5, muestra el porcentaje de extracción de las fases orgánicas del compuesto LQM-305 a diferentes valores de pH en la longitud de onda máxima de 222 nm.

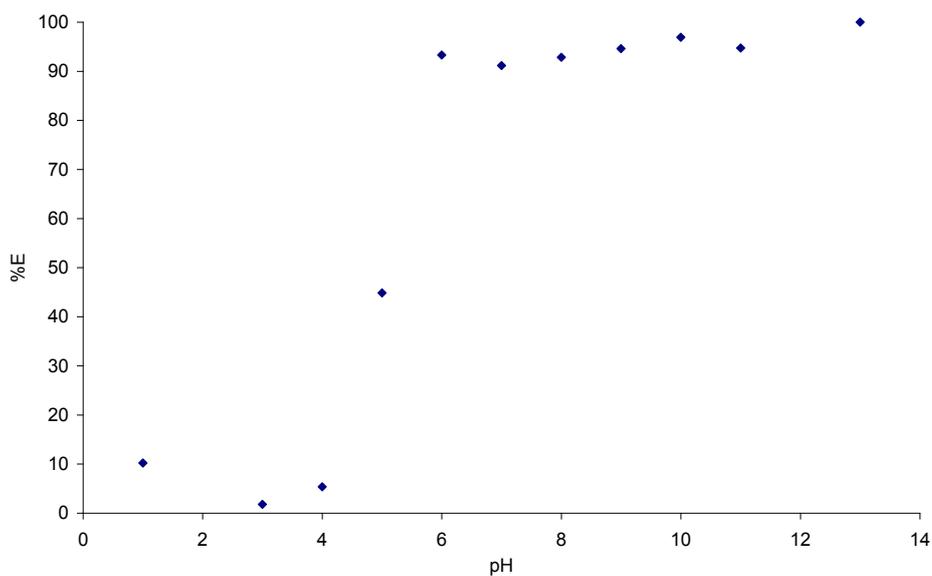
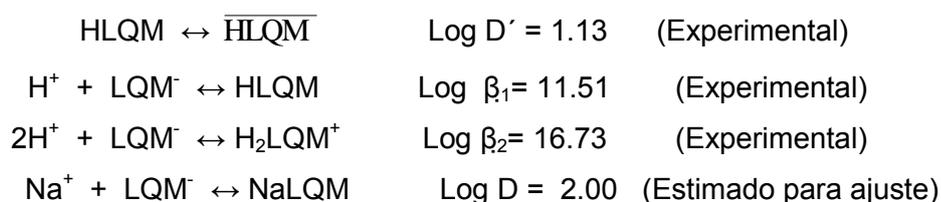


Figura 7.5. Porcentaje de recuperación del compuesto LQM-305 en fase orgánica en función del pH.

La figura 7.5, muestra el porcentaje de recuperación hacia la fase orgánica del compuesto LQM-305, donde se puede observar que a valores de pH 6.0, el compuesto se extrae hacia la fase orgánica prácticamente en un 100%. Esto muestra amplia afinidad por la fase octanólica en un amplio intervalo de pH.

De igual forma, para estimar y esbozar el comportamiento experimental se realizó el modelado utilizando los valores experimentales de las constantes de formación y de extracción. Es preciso hacer notar que el equilibrio que contiene sodio es un valor estimado, ya que éste es el que mejor se ajusta al comportamiento experimental (Véase comportamiento de extracción de la Oxina).

Los equilibrios propuestos para obtener la curva de recuperación teórica son:



La figura 7.6, muestra la comparación de los resultados del porcentaje de recuperación experimentales y teóricos del compuesto LQM-305 (LQM), en fase orgánica a una longitud de onda de 222 nm en todo el intervalo de pH:

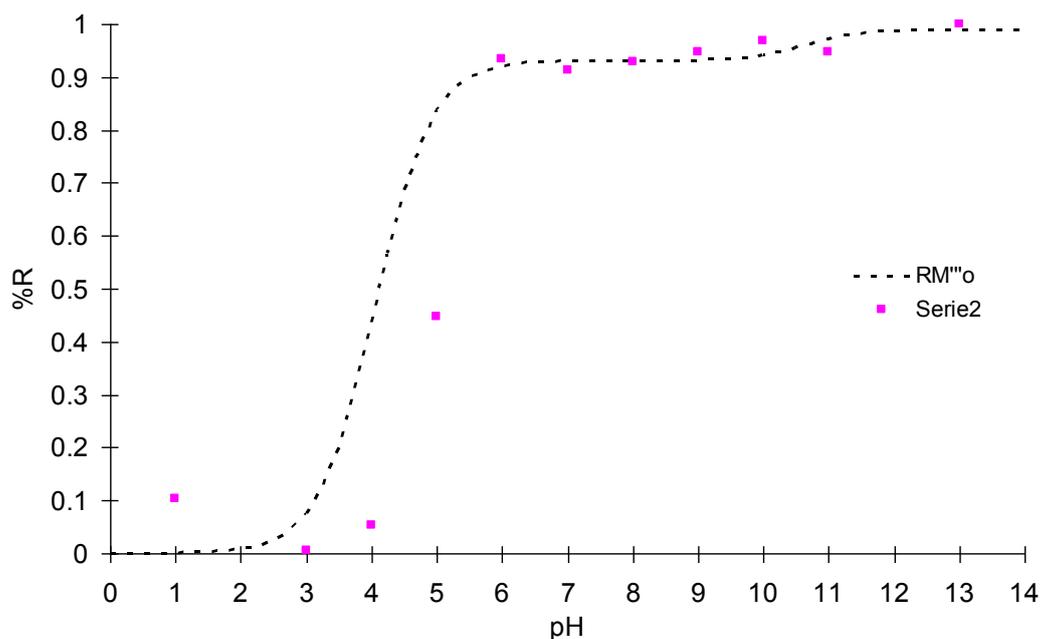


Figura 7.6. Gráfica del porcentaje de recuperación del compuesto LQM-305, tanto teórico como experimental hacia la fase orgánica en función del pH.

Estos datos teóricos se obtienen a través de un programa en el cual se adicionan los pKa's del compuesto y su Log D obtenidos experimentalmente. A partir de estos datos nos permite comparar nuestros resultados experimentales con los teóricos.

A una longitud de onda de 232nm, se tomó la lectura de los espectros del compuesto LQM-337 en octanol y se interpolaron en la curva de calibración para obtener las concentraciones del fármaco en la fase orgánica.

Por diferencia con la concentración inicial, se obtuvo la concentración del fármaco en la fase acuosa y de esta manera se calcularon los valores de la constante de extracción en función del pH, así como el porcentaje de recuperación hacia la fase orgánica.

Estos resultados se muestran en la tabla 7.7.

Tabla 7.7. Concentraciones del compuesto LQM 337 después del reparto entre agua/octanol y constante de extracción a diferentes valores de pH.

pH	[LQM305]oct	[LQM305]ac	LOG D'	%R
1	0	0.0002231	----	0
2	0	0.0002231	----	0
3	0	0.0002231	----	0
4	0	0.0002231	----	0
5	0.00018272	4.0381E-05	0.65560488	81.8999847
6	0.00021349	9.612E-06	1.34656084	95.6916289
7	0.00020768	1.5423E-05	1.12923465	93.0871803
8	0.00020008	2.3022E-05	0.93904981	89.6807226
9	0.00021423	8.869E-06	1.38300657	96.0246431
10	0.00021181	1.1288E-05	1.27332272	94.9402656
11	0.00020722	1.5876E-05	1.11569859	92.8839029
12	0.00021483	8.27E-06	1.41458865	96.2931357
13	0.0002231	0	0	100

Nota. (---), *no se extrajo nada hacia la fase octanólica*

La figura 7.8, muestra el porcentaje de recuperación hacia la fase orgánica del compuesto LQM-337, donde se puede observar que a valores de pH 6.0, el compuesto se extrae hacia la fase orgánica prácticamente en un 100%. Esto muestra amplia afinidad por la fase octanólica en un amplio intervalo de pH.

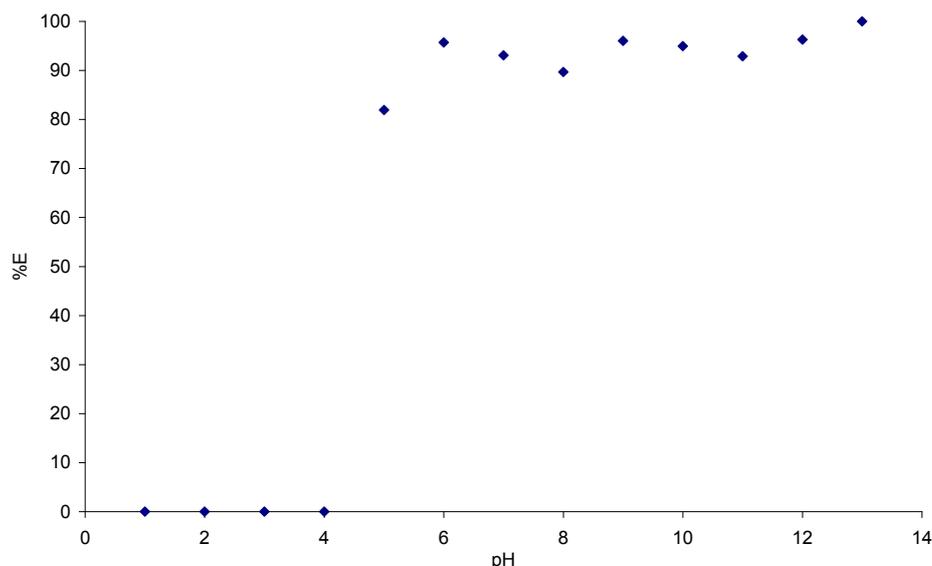
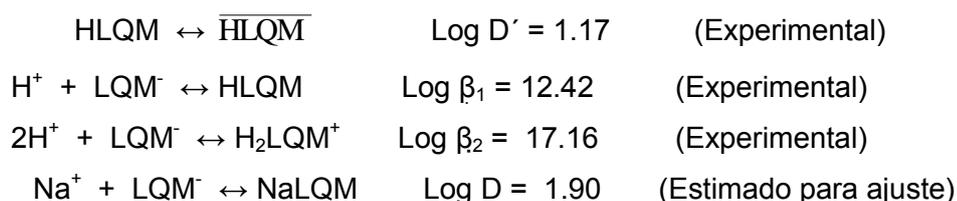


Figura 7.8. Porcentaje de extracción del compuesto LQM-337 en fase orgánica.

La figura 7.8, muestra el porcentaje de recuperación hacia la fase orgánica del compuesto LQM-337, donde se puede observar que a valores de pH 5.0, el compuesto se extrae más del 80 % hacia la fase orgánica, y a valores de pH mayores de 6 se extrae más del 90 % hacia la fase orgánica. Esto muestra amplia afinidad hacia la fase octanólica.

De igual manera para estimar y esbozar el comportamiento experimental se realizó el modelado utilizando los valores experimentales de las constantes de formación y de extracción. Es preciso hacer notar que el equilibrio que contiene sodio es un valor estimado, ya que éste es el que mejor se ajusta al comportamiento experimental (Véase comportamiento de extracción de la Oxina).

Los equilibrios propuestos para obtener la curva de recuperación teórica son:



La figura 7.9., nos indica la comparación de los resultados del porcentaje de recuperación experimentales y teóricos del compuesto LQM-337, en fase orgánica a una longitud de onda de 232 nm en todo el intervalo de pH.

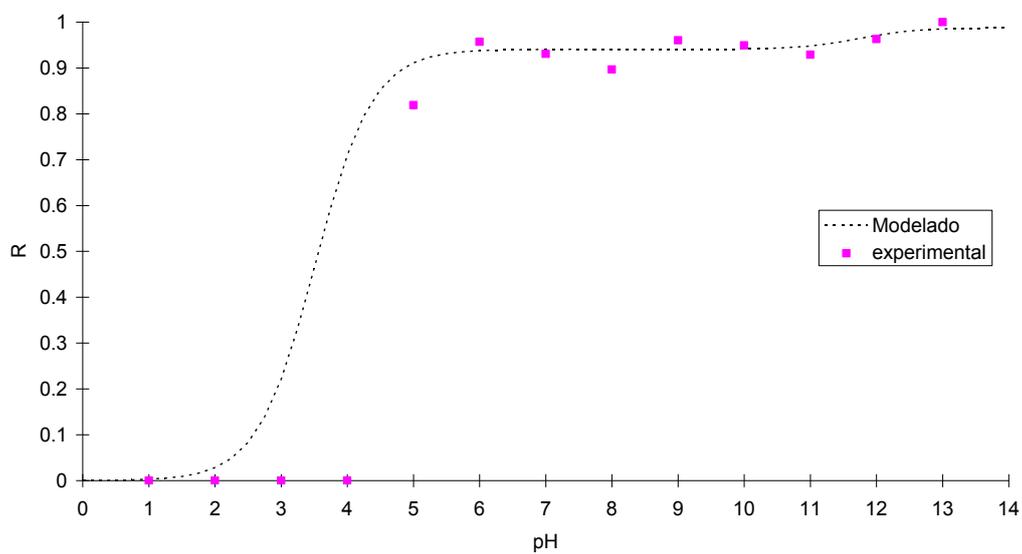


Figura 7.9. Gráfica del porcentaje de recuperación del compuesto LQM-337, tanto teórico como experimental hacia la fase orgánica en función del pH.

8. CONCLUSIONES

Se determinaron las constantes de extracción de los compuestos LQM 301, 305 y 337. Los valores del logaritmo de D calculados fueron respectivamente: 1.59, 1.13 y 1.17.

El equilibrio de reparto de los tres compuestos de las especies neutras es:



Los datos de porcentaje de extracción experimentales se compararon con curvas de extracción en función del pH, en donde se utilizaron pKa's y la constante de reparto experimentales.

Se encontró que en el intervalo de pH de interés de 6-9 cada fármaco se extrajo en forma neutra.

Se determinó que en zonas de 11-13 unidades de pH se forma un par iónico $\text{Na}^+\text{-LQM}^-$, del cual se estimó el log D.

PROYECCIÓN.

El presente trabajo ha dejado los parámetros experimentales necesarios para la determinación del Log D, para los fármacos de la familia LQM-300. Los cuales se determinaron a partir de la técnica de Espectrofotometría UV-Visible

Actualmente se cuenta con una gran cantidad de fármacos LQM de la serie 300, los cuales requieren que se determine experimentalmente los valores de Log D. Además que en forma paralela requieren de diferentes estudios para su evaluación integral.

8. REFERENCIAS

[1]VILLEGAS FRÍAS, Maria de los Ángeles (2005) Determinación de la actividad Hipotensora de los Compuestos Dimorfolínicos en Rata Anestesiada, México, 134p, (Tesis de Licenciatura Q.F.B), UNAM, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

[2]KATZUNG, Bertram G (2005), Farmacología Básica y Clínica, 9. ed. México, El Manual Moderno, 1152p.

[3]MONTES MADRIGAL, Gualberto. (2005) Síntesis de Derivados Tiomorfolínicos LQM 317, 318, 319, 320, 321 y 326 con actividad antihipertensiva, México, 30p (Tesis de Licenciatura Químico), UNAM Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

[4]KALANT, Harol (2002) Principios de Farmacología Médica, 6.ed. México, Oxford University Press S.A. 937p.

[5]ROUESSAC, Francis (2003) Análisis Químico Métodos y Técnicas Instrumentales Modernas, Madrid, Mc Graw-Hill/Interamericana 441p.

[6]LITTER, Manuel (1986) Compendio de Farmacología, 3 .ed. Buenos Aires, El Ateneo 757p.

[7] MOYA HERNÁNDEZ, María del Rosario (1997) Diagramas de distribución en la Fisicoquímica de Soluciones: un enfoque estadístico México, p (Tesis de Maestría Fisicoquímica) UNAM Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

[8]SKOOG A. Douglas, Nieman HOLLER Principios de Análisis Instrumental (2001), 5 .ed. Madrid, Mc Graw-Hill Interamericana 1028p.

[9]HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ, Lucas, Claudio GONZÁLEZ PÉREZ, (2002), Introducción al Análisis Instrumental, Barcelona, Ariel S.A. 456p.

[10] MOYA HERNÁNDEZ, María del Rosario (1994) Estudio Espectrofotométrico del Sistema Lantano-4-(2-piridazo) resorcinol En Medio Acuoso, México, 80p (Tesis de Licenciatura Químico) UNAM Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

[11] REMINGTON, Gennaro (1998) Farmacia, 19 .ed. Buenos Aires, Editorial medica Panamericana S.A. 1248p.

[12] PECINA RAMIRO, Adrián (2004) Síntesis Caracterización y Modelaje Molecular de Derivados Morfolínicos con Potencial Actividad cardiovascular, México, 142p (Tesis de Licenciatura Q.I.) UNAM Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.

[13] SMITH, M. Cedric (1993) Farmacología, Buenos Aires, Médica Panamericana S.A. 1135p.

[14] CHARLOT, Gastón (1) Curso de Química Analítica General Vol.II Métodos Químicos Absorciométricos, Cromatografía, Fondo Editorial toray-masson, S.A Madrid, 200p.

[15] LIPINSKY, C.A. Lombardo F. Domini B.W. Feeney P.J.
Adv. Drug. Del. Rev. 23, 3-25 (1997).

[16] PEDRAZA DELGADO, Ana Libia (1995) Determinación del efecto hipotensor de 12 compuestos 1,4-dihidropiridinicos utilizando el modelo de presión arterial directa en rata anestesiada, México, (Tesis de Licenciatura Q.F.B), UNAM Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. pp 1-2.

[17] VALCÁRCEL M., (1984). Teoría y práctica de la Extracción Líquido-Líquido. 1ª Edición. Editorial Alambra pp. 1-6, 164-171, 327.