



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
CAMPO I**

**“DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES DE ACIDEZ DE LA SERIE
DE COMPUESTOS LQM: 318, 326 Y 328
POR ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS.”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Q U Í M I C A

P R E S E N T A:

HILDA LÓPEZ FUENTES

ASESORES

**Dra. María del Rosario Moya Hernández
Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano**

Cuautitlán Izcalli. Edo. De México 2009



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

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



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. 26 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos
comunicar a usted que revisamos la Tesis:

Determinación de las constantes de acidez de la serie de compuestos

LQM: 318, 326 y 328 por espectrofotometría UV/VIS.

que presenta la pasante: Hilda López Fuentes

con número de cuenta: 403016367 para obtener el título de :

Química

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 24 de agosto de 2009.

PRESIDENTE	MAP. María Elena Mondragón Esquivel	
VOCAL	Q. María Eugenia Carbajal Arenas	
SECRETARIO	Dra. María del Rosario Moya Hernández	
PRIMER SUPLENTE	MC. Ruth Martínez Resendiz	
SEGUNDO SUPLENTE	Q. Ma. del Carmen Campo Garrido Moreno	

AGRADECIMIENTOS

- A mi Mamá Norma Leticia Fuentes Mora: A ella que en mí confió y a quien le dedico este trabajo. Gracias por su apoyo, comprensión y esfuerzo. Y sobre todo gracias por darme la vida y por ser mi Mamá.
- A mi papa Mauro Pablo López Díaz, y a mis Hermanos Pablo y Osvaldo, a quienes quiero mucho y que conmigo pueden contar.
- A mis abuelitos, que aunque no estén muy enterados de lo que hago, me han apoyado de una forma incondicional.
- A mi querida Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, en donde comencé a sembrar mis sueños y que hoy veo frutos.
- A todos mis profesores que me impartieron clases, que convivimos en las aulas y compartieron sus conocimientos.
- Al Laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, en donde comenzó mi trabajo y donde encontré buenos compañeros y amigos.
- Al laboratorio L-113 de Química Analítica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
- A la Unidad de Investigación Multidisciplinaria, en especial al Laboratorio 10, en donde culminé mi trabajo de tesis.
- A mis sinodales:
 - ❖ MAP. María Elena Mondragón Esquivel
 - ❖ Q. María Eugenia Carbajal Arenas
 - ❖ MC. Ruth Martínez Resendíz
 - ❖ Q. Ma. del Carmen Campo Garrido Moreno
- A mis asesores:
 - ❖ Dra. María del Rosario Moya Hernández. Quién más que maestra encontré a una amiga, que me apoyo y estuvo en las buenas y en las malas.

- ❖ Dr. Enrique Ángeles Anguiano. El cual como persona es muy humano y me ha demostrado que se puede entregar la vida por la Química.
- ❖ Al Dr. Alberto Rojas Hernández, quien me regalo tiempo y paciencia, el cual es una persona humilde que comparte sus conocimientos y vivencias. Por dedicarme, parte de su tiempo, para guiarme, durante todo este proyecto, que de no haber sido por su ayuda no hubiese culminado.
- A mis profesores: los cuales de manera incondicional, estuvieron conmigo; orientando y asesorando día a día hasta el final de mi carrera.
- Gracias al M. en C. Juan Carlos Rueda Jackson, por apoyarme de forma incondicional en mi trabajo experimental para esta tesis.
- A mis amigos: A los que no podré mencionar a todos; Mary Sol, Gaby, Lulú, Agustín, Saúl, Isela, Vladimir, Abigail, Betel, Luis, Yessica, Marco, Norma, Carmen, Miguel , Jennifer y Gabriel.
- Y a alguien muy especial con todo mi corazón, le agradezco a Iván Vázquez García, que estuvo a mi lado brindándome apoyo en cada momento.
- A los proyectos PAPIIT/UNAM No. IN218408, No. IN203609, No. IN211108 y CONACYT Proyecto No. 82473, por el apoyo para la realización de este trabajo.
- Se agradece a C. Barajas, F. Sotres, M. Hernández, P. García y D. Jiménez por su asistencia técnica.
- Al Proyecto PACIVE CONS 111 Estudios Teórico Experimentales de Sistemas Reaccionantes Multicomponentes, por el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

GRACIAS

Gracias, primero Dios por darme la vida

Y después el amor de esta, mi familia.

Que me ha apoyado en momentos difíciles

Y ha sonreído conmigo en los felices

Te doy gracias Dios por dejarme vivir

Y a ustedes padres por enseñarme a llorar y reír.

Papá, mamá, nombres tan sencillos de pronunciar

Pero que siempre enaltecen de orgullo mi hablar

Por la fortuna de ser hija suya

Y con su ayuda mi meta alcanzar.

Con todo mi amor, cariño y henchido pecho de orgullo

Les doy gracias por su apoyo para mi formación profesional

A MIS MAESTROS

Porque son de esa clase de personas

Que todo lo comprende y dan lo mejor de sí mismos

Sin esperar nada a cambio...

Porque sabes escuchar y brindar ayuda cuando es necesario...

Porque te has ganado el cariño,

Admiración y respeto de todo el que te conoce.

Sinceramente muchas gracias queridos profesores

Por ayudarme a superar cada obstáculo

Y a saciar la sed de conocimiento

Gracias por la comprensión y la amistad

Que me brindaron de manera incondicional

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Objetivos	
a. Objetivo General	3
b. Objetivos Particulares	4
3. Antecedentes	
3.1 Antecedentes de los compuestos LQM	5
3.2 Hipertensión Arterial	8
3.2.1 Tipos de Hipertensión	9
3.2.2 Características de un fármaco antihipertensivo Ideal	10
3.2.3 Fármacos Antihipertensivos	10
3.2.4 Clasificación de los Fármacos antihipertensivos	11
3.3 Membranas Celulares	13
3.3.1 Absorción de Fármacos en Membranas Biológicas	14
3.3.2 Mecanismos de transporte	15
3.3.2.1 Procesos Pasivos	16
3.3.2.2 Transporte Activo	18
3.4 Propiedades ácido-base de los fármacos	18
3.5 Métodos Espectrofotométricos	19
3.5.1 Espectrofotetría de Absorción UV/VIS	21
3.6.1 Ley de Lambert Beer	24
3.6.2 ley de las aditvidades de las absorbancias	25
3.7 Métodos de Determinación de Constantes de Formación	27
3.7.1 Método de Relaciones Molares	28
3.7.2 Métodos de Variaciones Continuas	30
3.7.3 Determinación de los Puntos Isosbesticos	32
3.8 Programas Computacionales	32
3.8.1 Determinación de las constantes de equilibrio	32
3.8.2 Determinación del número de especies en solución	33
3.8.3 TRIANG	33
3.8.4 SQUAD	34

4. Metodología	
4.1 Síntesis de los Compuestos LQM: 318, 326 y 328	37
4.1.1 Material y Equipo	37
4.1.2 Procedimiento experimental del Síntesis de los Compuestos LQM: 318, 326 y 328	39
a) Reacción de síntesis del Compuestos LQM: 318	41
b) Reacción de síntesis del Compuestos LQM: 326	42
c) Reacción de síntesis del Compuestos LQM: 328	43
4.2 Determinación de números de Especies en Solución y Constantes de acidez.	
4.2.1 Material y Equipo	44
4.2.2 Preparación de Soluciones	45
4.3 Desarrollo experimental	
4.3.1 Pruebas de estabilidad de los compuestos LQM: 318, 326 Y 328.	45
4.3.2 Valoraciones Espectrofotométricas Ácido-Base	48
5. Resultados	
5.1 Resultados de la Síntesis de los compuestos LQM: 318, 326 y 328.	50
5.2 Resultados de la estabilidad de los compuestos LQM: 318, 326 y 328.	
5.2.1 Resultados de la estabilidad del compuesto LQM: 318 forma ácida.	51
5.2.2 Resultados de la estabilidad del compuesto LQM: 318 forma básica.	52
5.2.3 Resultados de la estabilidad del compuesto LQM: 326 forma ácida.	53
5.2.4 Resultados de la estabilidad del compuesto LQM: 326 forma básica	54
5.2.5 Resultados de la estabilidad del compuesto LQM: 328 forma ácida.	55

5.2.6 Resultados de la estabilidad del compuesto LQM: 328 forma básica.	56
5.3 Resultados de las valoraciones espectrofotométricas	57
5.3.1 Valoración espectrofotométrica del LQM: 318	57
5.3.2 Valoración espectrofotométrica del LQM: 326	58
5.3.3 Valoración espectrofotométrica del LQM: 328	59
6. Análisis de Resultados	
6.1 Estudios de Estabilidad	60
6.1.1 Estabilidad LQM: 318	60
6.1.2 Estabilidad LQM: 326	61
6.1.3 Estabilidad LQM: 328	62
6.2 Determinación de las constantes de acidez para el Compuesto LQM: 318	63
6.2.1 Análisis de los resultados del ajuste por el Método no lineal para el LQM 318	64
6.2.2 Análisis de los resultados del refinamiento de TRIANG para el compuesto LQM 318	66
6.2.3 Análisis de los resultados del refinamiento de SQUAD para el compuesto LQM 318	67
6.3 Determinación de las constantes de acidez para el compuesto lqm 326	69
6.3.1 Análisis de los resultados del ajuste por el Método no lineal para el LQM 326	70
6.3.2 Análisis de los resultados del refinamiento de TRIANG para el compuesto LQM 326	72
6.3.3 Análisis de los resultados del refinamiento de SQUAD para el compuesto LQM 326	72
6.4 Determinación de las constantes de acidez para el compuesto LQM 328.	75
6.4.1 Análisis de los resultados del ajuste por el Método no lineal para el LQM 328.	76

6.4.2 Análisis de los resultados del refinamiento de TRIANG para el compuesto LQM 328	77
6.4.3 Análisis de los resultados del refinamiento de SQUAD para el compuesto LQM 326	77
7.0 Conclusiones	80
8.0 Anexo	
8.1 Caracterización espectroscópica para el compuesto LQM 318	81
8.2 Caracterización espectroscópica para el compuesto LQM 326	81
8.3 Caracterización espectroscópica para el compuesto LQM 328	82
8.4 Espectros IR, RMN y EM para los compuestos LQM 318, 326 y 328	
8.4.1 Espectros IR, RMN H1, C13 para el compuesto LQM 318	83
8.4.2 Espectros IR, RMN H1, C13 para el compuesto LQM 326	86
8.4.3 Espectros IR, RMN H1, C13 para el compuesto LQM 328	88
8.0 Bibliografía	93

ÍNDICE DE FIGURAS

3.1 Estructura Química de la Changrolina	5
3.2 Antiarrítmicos de la Clase I	6
3.3 Derivados Morfolínicos y Tiomorfolínicos	7
3.4 Esquema de la membrana biológica y sus componentes.	14
3.5 Estructura de los compuestos LQM trabajados en esta tesis, a) 318, b) 326 y c) 328.	19 20
3.6 Representación de un haz de radiación monocromática, Polarizada en el plano, campo eléctrico y magnético.	20
3.7 Espectro electromagnético.	22
3.8 Emisión y absorción de la luz.	23
3.9 Principio de la medición espectrofotométrica	23
3.10 Absorción de haz de luz en una muestra absorbente con dos sustancias, b, b') Absorción de un haz de luz con diferentes sustancias	26
3.11 Absorbancia en función de la relación molar $[L]/[M]$.	29
3.12 Absorbancias en función de la fracción molar de L	31
4.1 Diagrama de Flujo de la síntesis de los compuestos LQM, 318, 326 y 328.	40
4.2 Reacción de síntesis del LQM 318	41
4.3 Reacción de síntesis del LQM 326	42
4.4 Reacción de síntesis del LQM 328	43
4.5 Procedimiento de la determinación de la estabilidad de los LQM	47
4.6 Procedimiento de la Titulación ácido base de los LQM 318, 326 y 328.	49
5.1 Espectros de absorción el compuesto LQM 318, en medio ácido a) Durante 6 horas b) Durante una semana	51
5.2 Espectros de absorción el compuesto LQM 318, en medio básico a) Durante 6 horas b) Durante una semana	52
5.3 Espectros de absorción el Compuesto LQM326, en medio ácido a) Durante 6 horas b) Durante una semana	53
5.4 Espectros de absorción el compuesto LQM 326, en medio	

básico a) Durante 6 horas b) Durante una semana	54
5.5 Espectros de absorción el compuesto LQM 328, en medio ácido a) Durante 6 horas b) Durante una semana	55
5.6 Espectros de absorción el compuesto LQM 328, en medio básico a) Durante 6 horas b) Durante una semana	56
5.7 Valoración Ácido-Base del LQM 318	57
5.8 Valoración Ácido-Base del LQM 328	58
5.9 Valoración Ácido-Base del LQM 328	59
6.1 Comportamiento del compuesto LQM 318 a distintas Longitudes de onda, en función del tiempo, a) forma ácida b) forma básica	60
6.2 Comportamiento del compuesto LQM 326 a distintas Longitudes de onda, en función del tiempo, a) forma ácida b) forma básica	61
6.3 Comportamiento del compuesto LQM 328 a distintas Longitudes de onda, en función del tiempo, a) forma ácida b) forma básica	62
6.4 Gráfica de absorbancia en función de pH para el compuesto LQM: 318 a diferentes longitudes de onda.	63
6.5 Gráfica del modelo no lineal, a 240nm, para el ajuste de los pKa's del compuesto LQM 318	65
6.6 Coeficientes de absortividad molar, para las diferentes especies ácido-base del compuesto LQM: 318, refinados por SQUAD	68
6.7 Diagrama de distribución de especies para el LQM 318	69
6.8 Gráfica de absorbancia en función de pH para el compuesto LQM: 318 a diferentes longitudes de onda.	70
6.9 Gráfica del modelo no lineal, a 241nm, para el ajuste de los pKa's del compuesto LQM 326	71

6.10 Coeficientes de absorptividad molar, para las diferentes especies ácido-base del compuesto LQM: 318, refinados por SQUAD	73
6.11 Diagrama de distribución de especies para el compuesto LQM: 326	74
6.12 Gráfica de Absorbancia en función de pH para el compuesto LQM 326 a diferentes longitudes de onda.	75
6.13 Gráfica del Modelo no Lineal, a 240nm, para el ajuste de los pka's para compuesto LQM 328.	76
6.14 Coeficientes de absorptividad molar para las diferentes especies ácido-base del compuesto LQM: 328 refinados por el programa SQUAD.	78
6.15 Diagrama de distribución de especies para el compuesto LQM: 328	79

ÍNDICE DE TABLAS

5.1 Propiedades y características de los compuestos LQM 318, 326 y 328	50
6.1 Valores obtenidos de las constantes de formación y Acidez del LQM 318, por el Método no lineal.	65
6.2 Resultados de TRIANG para el compuesto LQM 318 a diferentes ΔT .	66
6.3 Modelo químico refinado por SQUAD para el compuesto LQM 318	67
6.4 Valores obtenidos de las constantes de formación y Acidez del LQM 326, por el Método no lineal.	71
6.5 Resultados de TRIANG para el compuesto LQM 326 a diferentes ΔT .	72
6.6 Modelo químico refinado por SQUAD para el compuesto LQM 326	72
6.7 Valores obtenidos de las constantes de formación y Acidez del LQM 328, por el Método no lineal.	76
6.8 Resultados de TRIANG para el compuesto LQM 328 a diferentes ΔT .	77
6.9 Modelo químico refinado por SQUAD para el compuesto LQM 328	77

SIGLAS Y ABREVIATURAS

- 1.- LQM: Laboratorio de Química Medicinal.
- 2.- OMS: organización Mundial de la Salud.
- 3.- PAS: Presión Arterial Sistólica.
- 4.- PAD: Presión Arterial Diastólica
- 5.- PA: Presión Arterial
- 6.- GC: Gasto Cardíaco
- 7.- RVP: Resistencia Vascular Periférica
- 8.- HTA: Hipertensión Arterial
9. ATI: Inhibidores de la Angiotensina.

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad existen muchas enfermedades que se han desarrollado en la humanidad, ya sea por sedentarismo o la mala alimentación, hábitos que han logrado el aumento de enfermedades cardiovasculares, tales como es la hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca e infartos al miocardio. Informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que las principales causas de muerte en el mundo se atribuyen a enfermedades cardiovasculares como es la hipertensión arterial. (Villegas Frías)

La hipertensión arterial es uno de los principales factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria y accidente vascular cerebral. Se calcula que aproximadamente el 1.5% de todos los hipertensos mueren cada año por causas directamente relacionados con la HTAS (hipertensión arterial sistólica). (Velásquez Mo, Rosas)

Los investigadores que pretenden diseñar un fármaco deben tener en cuenta un gran número de parámetros cuantificables que definen la estructura de éste, para correlacionar cuantitativamente su estructura química con la actividad biológica, así como los efectos secundarios presentes al ser administrado al organismo.

Es de gran interés para el grupo de investigación del Laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán obtener fármacos que tengan propiedades antihipertensivas, ya que hoy en día existen en el mercado medicamentos que tienen costos elevados, la finalidad de este proyecto de investigación, es desarrollar compuestos que cumplan con las características de un fármaco antihipertensivo ideal, el cual sea eficaz; tanto en la forma de adquirirlo (reduciendo costos), la forma de administración y con menores efectos secundarios.

El Laboratorio de Química Medicinal ha continuado con los estudios de los compuestos análogos a la Changrolina, que han demostrado actividad sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca en estudios de modelos de rata. Se han sintetizado cerca de 54 compuestos derivados morfolínicos y tiomorfolínicos del

fenol los cuales se han caracterizado por espectroscopía y se han determinado sus propiedades fisicoquímicas.

La importancia para determinar la constante de acidez (pK_a), es un parámetro importante ya que conociendo este valor, se proporcionara información sobre que membranas será capaz de atravesar el compuesto, la toxicidad y la forma de administrarlo.

La determinación de las constantes de acidez, es una aportación a la caracterización fisicoquímica de los compuestos LQM.

En el presente trabajo, se estudian los compuestos LQM: 318, 316 y 328, los cuales han demostrado tener propiedades antihipertensivas y antiarrítmicas, a quienes se les determinó la estabilidad en solución en función del tiempo.

Se realizaron valoraciones ácido-base por medio de métodos espectrofotométricos (UV/VIS).

Se alimentó el programa TRIANG con los datos obtenidos y se determinaron el número de especies ácido-base presentes.

Para el refinamiento de las constantes de acidez se propusieron distintos modelos químicos, alimentándolos al programa SQUAD, obteniendo el que mejor se ajustara a los resultados experimentales.

Debido a que el cuerpo humano presenta una fuerza iónica de 0.15M y una temperatura entre 36.2°C y 37°C fue necesario semejar dichas condiciones, para que se acercasen al mecanismo de acción del fármaco.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar a través de estudios espectrofotométricos, el número de especies ácido-base, de los compuestos LQM: 318, 326 y 328, así como sus constantes de equilibrio, bajo condiciones pseudofisiológicas.

2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar la síntesis y purificación de los compuestos LQM: 318, 326 y 328
- Estudiar la estabilidad de los compuestos en función del tiempo en medio ácido y básico.
- Identificar las bandas de absorción de los compuestos LQM, por espectrofotométrica UV/VIS.
- Realizar valoraciones espectrofotométricas en función de pH, para cada uno de los compuestos LQM estudiados, a $T = 37^{\circ}\text{C}$, imponiendo una fuerza iónica en los sistemas de 0.15M con NaCl.
- Determinar el número de especies ácido-base presentes en cada uno de los compuestos, con el programa computacional TRIANG.
- Refinar las constantes de acidez para cada compuesto, así como los coeficientes de absorptividad molar para cada una de las especies ácido-base presentes. Lo anterior con el programa SQUAD.

3. ANTECEDENTES

3.1 COMPUESTOS LQM

En 1979 un grupo de investigadores chinos mientras examinaban propiedades antimalariales de derivados de la febrifugina, notaron que un compuesto, la Changrolina, era efectivo como agente antiarrítmico. (Fig.3.1) (Montes Madrigal)

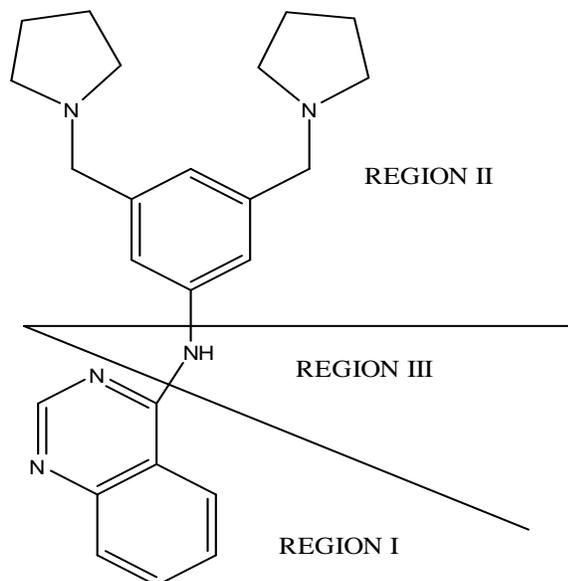


Fig. 3.1 Estructura Química de la Changrolina.

Por otro lado, Stout y su grupo de investigadores introdujeron una nueva serie de compuestos antiarrítmicos, realizando algunas variaciones en la estructura de la changrolina, primero encontraron que la changrolina puede ser conceptualmente dividida en tres regiones como se observa en la Fig.3.1

- I. **R**egión heteroatómica que contiene la quinizolina
- II. **R**egión aromática con el bis (pirrolidinilmetil) amina
- III. **R**egión enlazante entre las dos primeras regiones

Más tarde, encontraron las regiones responsables de la actividad biológica, mostrando que la región II el bis (pirrolidinilmetil) amina era importante para mostrar una buena actividad antiarrítmica, además que en la región I, la quinazolina podía ser reemplazada por una variedad de anillos heteroatómicos sin que disminuya su actividad, y que la región que enlaza a las dos primeras

regiones tiene una mayor actividad y una menor toxicidad cuando contenía un grupo carbonilo. (Montes Madrigal)

Codding y sus colaboradores, determinaron el análisis conformacional de la serie bis (pirrolidinilmetil) fenol, antiarrítmicos de la clase I, (Fig. 3.2) por métodos de difracción de rayos X. Ellos 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 pirrolidona, sugiriendo también que el anillo libre del puente de hidrógeno intramolecular define la forma de la actividad de las moléculas. (Montes Madrigal)

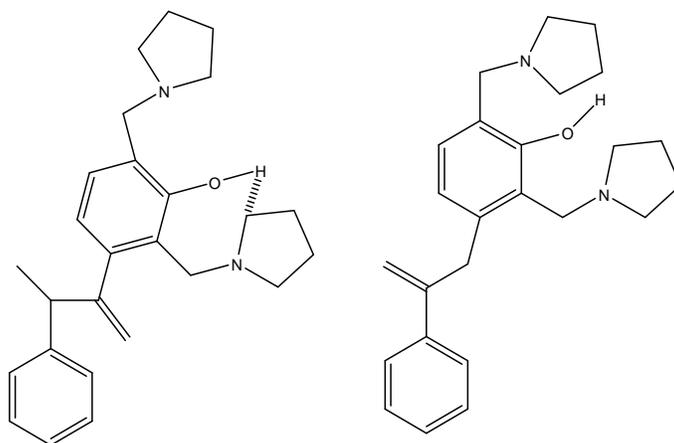


Fig. 3.2 Antiarrítmicos de la clase I

El grupo de investigación del Laboratorio de Química Medicinal (LQM) de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM, se interesó por esta serie de fármacos con actividad antiarrítmica, cardiovascular y antihipertensiva (Fig. 3.2) el 2,6-bis (4-morfolinmetil) fenol-4-sustituido (derivados morfolínicos) y el 2,6-bis (4-tiomorlinmetil) fenol-sustituido (derivados tiomorfolínicos) cada uno de ellos denominados LQM. (Montes Madrigal)

En el laboratorio de Química Medicinal se realizaron algunas modificaciones a esta estructura, se cambio el anillo del pirrol por un anillo morfolínico o tiomorfolínico en la posición 4 del anillo aromático, se anexaron nuevos sustituyentes como, terbutil, cloro, bromo, nitro, ciano, metoxi, etc.

Al estudiar derivados del fenol (morfolínicos, dimorfolínicos y metilmorfolínicos), se ha presentado actividad hipotensora y con las modificaciones hechas a las estructuras, se pudo aumentar la actividad de estas moléculas. (Villegas Frías)

Además de tener propiedades fisicoquímicas similares a los antihipertensivos ya existentes, los estudios toxicológicos han demostrado excelentes resultados, pues señalan una baja toxicidad de los compuestos evaluados. (Villegas Frías)

El Laboratorio de Química Medicinal ha sintetizado una nueva serie de compuestos que presentan actividad biológica como antihipertensivos, con las características de ser de fácil adquisición y tener menor toxicidad (Scott W.)

La gran mayoría de estas moléculas son ácidos o bases débiles, que atraviesan las membranas biológicas, para llegar a su lugar de acción.

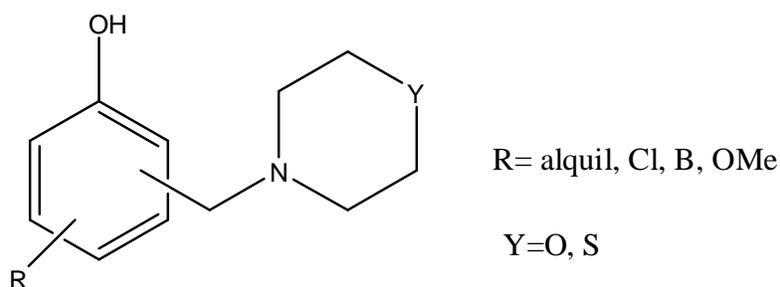


Fig. 3.3 Derivados Morfolínicos y Tiomorfolínicos

El grado de ionización y la solubilidad en lípidos de un fármaco, son dos factores importantes para determinar la absorción de los mismos a través de las membranas celulares en general; los fármacos completamente ionizados se absorben poco o nada. La mayor parte de los medicamentos son bases o ácidos débiles, pueden hallarse en forma ionizada o iónica, lo anterior depende de dos factores; de su constante de disociación pka y del pH del medio en que se encuentra.

Debido a la importancia de conocer las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, como son, entre otras sus constantes de acidez, en el presente

trabajo, se determinan los valores de pka's de tres de los compuestos sintetizados, purificados y caracterizados en el Laboratorio de Química Medicinal, los cuales son LQM 318, 326 y 328. Estos compuestos muestran propiedades antihipertensivas. Para calcular las constantes de acidez se realizaron estudios espectrofotométricos y se utilizaron programas computacionales para el refinamiento de las constantes.

3.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la hipertensión arterial como aquellas cifras de presión arterial sistólica (PAS) mayores o iguales a 160mmHg y/o aquellas cifras de presión arterial diastólica (PAD) superiores o iguales a 100mmHg. (Litter Manuel)

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 sistólica igual o superior a 160mm Hg, 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 hipotensora e insuficiencia renal. (Villegas Fías)

La hipertensión arterial, es una enfermedad muy común en nuestra época, debido al ritmo de vida, por la mala alimentación, la falta de ejercicio y por herencia. Se ha convertido en un problema de salud mundial, ya que se presenta en niños, jóvenes y adultos, por lo que no respeta edad. Muchas de las enfermedades cardiovasculares no presentan sintomatología, hasta que hay un caso de infarto al miocardio o en casos extremos, derrame cerebral o la muerte. Es por ello que se debe acudir regularmente al médico para que mida la presión arterial, y si presenta un caso de hipertensión ser tratada adecuadamente.

(Montes Madrigal)

3.2.1 TIPOS DE HIPERTENSIÓN

Existen tres tipos de hipertensión

- ♣ **Hipertensión temporal:** Aparece en diversos casos, después de efectuar diversos ejercicios de más de 10 minutos de duración, emociones fuertes; en el curso de la menopausia; en el curso de la nefritis aguda; al principio de la uremia y de la eclampsia puerperal.
- ♣ **Hipertensión permanente:** Aparece en los siguientes casos: Hipertensión esencial, afecciones renales (fibrosis renal, riñón poli quístico); arterioesclerosis, afecciones endocrinas (obesidad, gota, tumores suprarrenales, etc.), afecciones de la sangre, afecciones neurológicas (encefalitis, traumatismos craneales), etc.
- ♣ **Hipertensión esencial:** Es la presión arterial elevada de una manera constante y permanece sin ser secundaria a ninguna enfermedad.

Los síntomas que producen la hipertensión arterial, en ocasiones pueden transcurrir después de muchos años, manifestándose únicamente por la elevación de la presión sanguínea. Aunque lo más frecuente es que aparezcan alteraciones, tales como: fatiga y cansancio precoz, nerviosismo, palpitaciones, vértigos, insomnio, dolor de cabeza, disminución de la capacidad corporal, intelectual y sexual, asociado frecuentemente con la hipertrofia del ventrículo izquierdo. (Villegas Frías)

3.2.2 CARACTERÍSTICAS DE UN FÁRMACO ANTIHIPERTENSIVO IDEAL

- ☛ Ser activo por vía oral.
- ☛ Debe provocar un descenso de la presión arterial en forma progresiva hasta alcanzar los niveles normales o convenientes.
- ☛ El fármaco debe ejercer una acción antihipertensiva sostenida durante la administración prolongada de la misma.
- ☛ Debe producir alivio de los síntomas subjetivos.
- ☛ Producir el restablecimiento de la función renal si estaba alterada y de las tensiones retinianas.
- ☛ Debe producir mejoría manifiesta del estado cardiaco anormal, evidenciando por los signos radiológicos y electrocardiográficos.

3.2.3 FÁRMACOS HIPOTENSORES O ANTIHIPERTENSORES.

La hipertensión arterial se define como el aumento de la presión arterial. La presión arterial es el producto del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica.

La presión arterial (PA) es el producto del gasto cardiaco (GC) por resistencia vascular periférica (RVP): $PA = GC \times RVP$ (Opie H)

La presión genera cambios patológicos en la vasculatura e hipertrofia del ventrículo izquierdo del corazón, provocando principalmente enfermedad coronaria con infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca y renal, hasta muerte repentina de origen cardiaco. (Velázquez Sánchez) Con el nombre de hipotensores, se designan los agentes que provocan descenso de la presión arterial, por lo tanto, todos los medicamentos antihipertensivos actúan para reducir el GC. (Litter Manuel)

3.2.4 CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS

Los fármacos utilizados para el tratamiento de HTA pueden clasificarse de la siguiente forma:

- Diuréticos
- Bloqueadores del sistema nervioso simpático
- Vasodilatadores
- Bloqueadores de los canales de calcio
- Inhibidores de la enzima de conversión

DIURÉTICOS

Son agentes que aumentan la velocidad de formación de la orina, reducen la presión arterial disminuyendo el sodio del organismo y reduciendo el volumen circulante.

Estos medicamentos son frecuentemente utilizados como primera opción, actúan en los riñones y ayuda a eliminar sodio y agua, aunque sus acciones probablemente no se limitan sólo al túbulo renal. Potencian la acción de otros medicamentos antihipertensivos, además es necesario asociar siempre una restricción de la ingesta de sodio, ya que en caso contrario ven disminuida su eficiencia aumentando además la incidencia de algunos efectos adversos. (Montes Madrigal)

Dentro de los medicamentos conocidos están: furosemida, espironolactona, indapamida, hidroclorotiazida, acetazolamida. (Montes Madrigal)

BLOQUEADORES DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

Los bloqueadores del sistema simpático o bloqueadores adregénicos constituyen un amplio e importante grupo de medicamentos en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Actúan bloqueando muchos efectos de la adrenalina en el cuerpo, en particular el efecto estimulante sobre el corazón. El resultado es que el corazón late más despacio y con menos fuerza.

En virtud del grado de respuesta que desencadenan sobre los receptores adrenérgicos, una serie de sustancias agonistas, éstos pueden clasificarse en dos tipos denominados alfa y beta, con propiedades diferentes como son: labetalol, esmolol, carvedilol, nebivolol, etc.

VASODILATADORES.

Actúan sobre la musculatura lisa produciendo la dilatación de las arteriolas la cual origina taquicardia refleja y retención salina por lo que suelen utilizarse asociados a diurético y un beta bloqueador que contrarrestan dichos efectos.

Existen varios fármacos (hidralazina, minoxidil, diazóxido, nitro prusiato sódico) (Montes Madrigal) dentro de este grupo, que se diferencian entre sí por su potencia, duración de acción y actividad relativa sobre las arterias, venas y corazón; el efecto sobre las arteriolas es mayor que sobre las venas. Estos fármacos generalmente se emplean en urgencias antihipertensivas.

BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO O ANTAGONISTAS DE CALCIO.

Los iones calcio tienen un importante papel en el funcionamiento del sistema cardiovascular, intervienen en la contracción de la fibra muscular lisa y por lo tanto en la regulación de la resistencia periférica. En el ámbito de las células miocárdicas y del sistema de conducción, están involucrados en diversos procesos fisiológicos.

Los antagonistas del calcio dificultan el paso del calcio al interior de la célula disminuyendo la tendencia de las arterias pequeñas a estrecharse y disminuyendo las resistencias vasculares periféricas. (Montes Madrigal)

Los medicamentos más utilizados hasta el momento en el tratamiento de la hipertensión arterial son la nifedipina, el verapamil y el diltiazem.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA

En los últimos años se han desarrollado una serie de bloqueadores que impiden la acción de la enzima convertidora que transforma la Angiotensina I (inactiva) en Angiotensina II (activa). (Montes Madrigal)

Esto es, bloquean el sitio activo de la enzima y así inhiben su actividad, disminuyendo la tendencia de las arterias pequeñas a estrecharse, bloqueando la formación de un compuesto natural del organismo llamado Angiotensina II y son el cual se puede producir renina: que eleva la tensión arterial y estrecha los vasos.

Algunos pacientes desarrollan tos durante el tratamiento con los inhibidores de la enzima pero actualmente existen medicamentos inhibidores del receptor donde actúa la angiotensina que son conocidos con inhibidores ATI.

Los medicamentos usados para este tipo son: captopril, quinapril, trandolapril, lisinopril, perindopril, losartán, irbesartán, valsartán.

Los compuestos LQM: 318, 326 y 328, analizados en este trabajo son del grupo de bloqueadores del sistema nervioso simpático, del grupo de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

3.3 MEMBRANAS CELULARES

Las membranas celulares en base al modelo dinámico líquido-mosaico, en el que las moléculas de proteínas globulares penetran por ambos lados o atraviesan totalmente una doble capa de fosfolípidos líquidos, las moléculas individuales de lípidos de la doble capa pueden moverse lateralmente, dando así a la membrana fluidez, flexibilidad, gran resistencia eléctrica y relativa impermeabilidad a moléculas muy polarizadas, pero también se aprecia que complejos de proteínas y lípidos intrínsecos de la membrana pueden formar conductos hidrófilos o hidrófobos que permite el transporte de moléculas de características diferentes. (Rodríguez ET.)

La membrana celular es de naturaleza lipídica, por lo que la facilidad de las sustancias para difundirse a través de la membrana está determinada por su

capacidad para disolverse en la membrana, tal capacidad es proporcional a sus coeficientes de agua, Partición lípido/agua. (Googman y Gilman)

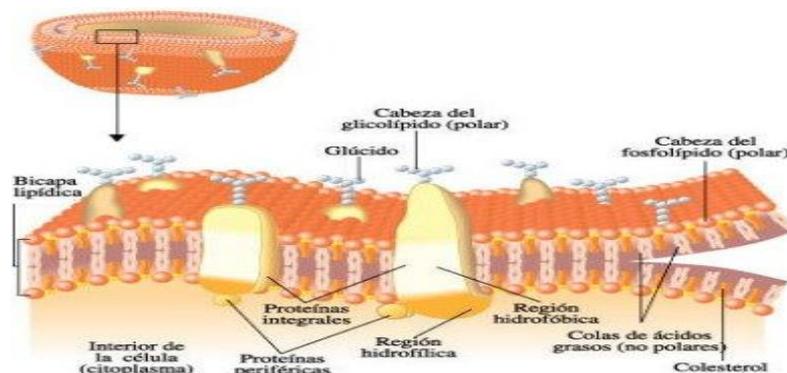


Fig. 3.4 Esquema de la membrana biológica y sus componentes.

3.3.1 ABSORCIÓN DE FÁRMACOS EN MEMBRANAS BIOLÓGICAS

Para que un fármaco llegue al sitio de acción debe atravesar varias membranas del organismo. La absorción, transporte capilar, penetración en las células y excreción son los ejemplos básicos del movimiento de los fármacos a través de las membranas. (Goodman y Gilman)

Los mecanismos en que se fundamenta la transferencia de fármacos a través de barreras biológicas se llaman procesos de transporte o mecanismos de transporte. La absorción, la distribución, la biotransformación y la excreción de una droga involucran su paso a través de las membranas celulares. Por ello es indispensable considerar los mecanismos por los cuales las drogas atraviesan las membranas y las propiedades fisicoquímicas de las moléculas y membranas que influyen en esta transferencia. El tamaño y formas moleculares, la solubilidad en el sitio de absorción, el grado de ionización y la liposolubilidad relativa de sus formas ionizadas y no ionizadas son características importantes de una droga. La absorción puede describirse como la velocidad a la que una droga deja su sitio de administración y el grado o la medida en que lo hace, para llegar al plasma.

La disponibilidad es función del sitio anatómico donde tiene lugar la absorción; otros factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden influir en la biodisponibilidad y en la vía de administración de la droga, debe basarse en un entendimiento de estas condiciones.

Cuando una droga penetra en una célula debe, evidentemente, atravesar la membrana celular; pues las drogas en general pasan a través de las células y no entre ellas. Es importante conocer las propiedades, como son el coeficiente de partición ($\log P$), la solubilidad y el (pK_a), para saber cómo y en que parte del organismo se encontrará actuando, y cómo se administrará. Solo una porción no ionizada puede atravesar fácilmente la membrana y difundirse de acuerdo con su gradiente de concentración hasta alcanzar el estado de equilibrio, es decir, cuando la concentración es la misma en ambos compartimientos. (Goodman y Gilman)

El grado de disociación del ácido a cada lado de la membrana depende del pH del plasma y del jugo gástrico, si la administración es por vía oral. (Goodman y Gilman)

3.3.2 MECANISMOS DE TRANSPORTE

PROCESOS PASIVOS

- ❖ Difusión simple
- ❖ Filtración
- ❖ Ionización

PROCESO ACTIVO O ESPECIALIZADO

- ❖ Difusión facilitada (consume energía metabólica)
- ❖ Transporte activo (Portadores en la membrana celular como el fosfato)
- ❖ Pinocitosis

PROCESOS PASIVOS

Las drogas atraviesan membranas por procesos pasivos o por mecanismos en donde participan componentes de la membrana. (Goodman y Gilman)

En el proceso pasivo, la transferencia es directamente proporcional a magnitud del gradiente de concentración a través de la membrana y al cociente de partición lípido/agua de la droga. Cuanto más elevado el coeficiente de partición, mayor es la concentración de la droga en la membrana y más rápida es la difusión. (Goodman y Gilman)

Después de alcanzar un estado de equilibrio, la concentración de la droga libre, es la misma a ambos lados de la membrana, si la droga no es un electrólito. En los compuestos iónicos las concentraciones de equilibrio dependen de la diferencias de pH a través de la membranas, las que pueden influir en el estado de ionización de la molécula a cada lado de la membrana, y el gradiente electroquímico del ion. (Goth)

DIFUSIÓN SIMPLE O PASIVA

Se caracteriza por el movimiento rígido de un soluto a través de una barrera biológica desde la fase de mayor concentración a la fase de menor concentración, proceso que no requiere por lo tanto de gasto de energía. (Rodríguez ET.)

En la difusión, cualquier incremento de la concentración conduce a un aumento proporcional de la cantidad de soluto transferido por unidad de tiempo. Por lo tanto, la velocidad de migración o difusión del soluto es proporcional al gradiente entre ambas fases. (Rodríguez ET.)

El valor de difusión pasiva depende del grado de lipo-solubilidad, y los compuestos muy liposolubles difunden rápidamente, mientras que los poco liposolubles se difunden más lento. (Rodríguez ET.)

FILTRACIÓN

La filtración a través de la membrana porosa se refiere al flujo de un solvente junto con las sustancias disueltas, con excepción de las moléculas de mayor tamaño que los poros.

En este proceso son separados los sólidos y el líquido de un sistema por medio de una membrana porosa que permite el paso del líquido, soluto y algunas partículas. La fuerza motora es un gradiente de presión, y la velocidad de filtración depende de este gradiente y el tamaño relativo de partícula que se filtra y del poro. (Rodríguez ET.)

IONIZACIÓN

Casi todas las drogas son ácidos o bases débiles presentes en solución en forma ionizada, y deben atravesar las membranas por difusión a través de la doble capa. Las moléculas no ionizadas son por lo general liposolubles y se pueden difundir a través de la membrana.

La distribución de un electrólito débil está determinada por su pKa y por el gradiente de pH a través de la membrana. (Rodríguez ET.)

PROCESOS ACTIVOS

El transporte activo de algunas drogas se produce a través de las membranas: los plexos coroideos, las células tubulares y los hepatocitos. (Bowman W.C.)

DIFUSIÓN FACILITADA

Se define como un proceso de transporte mediado por portadores que no se requiere consumo de energía, por lo cual el movimiento de la sustancia en cuestión, no puede producirse en contra de gradiente electroquímico (Goddman y Gilman, Bowman W.C.)

TRANSPORTE ACTIVO

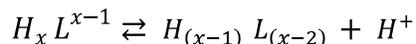
Se refiere al transporte de las sustancias contra un gradiente de concentración o electroquímico. El transporte activo participa en la captación de molécula de peso molecular grande, como algunas vitaminas tales como: ácido nicotínico, riboflavina, tiamina etc. (Bowman W.C.)

PINOCITOSIS

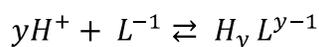
De las palabras griegas pino (yo bebo), kitos (vasija cóncava, es decir, célula) y osis (proceso). La pinocitosis es justamente; la ingesta de un líquido por una célula, la pinocitosis consiste en la capacidad de las células para englobar pequeñas gotitas. El mecanismo comprende la depresión de una parte microscópica de la membrana celular, invaginación local y separación subsiguiente hacia el interior de la célula de este pequeño saco o vesícula que contiene soluto. En algunos casos también pueden transferirse material en partículas por invaginación local, pero entonces el proceso se denomina fagocitosis. (Rodríguez ET.)

3.4 PROPIEDADES ÁCIDO BASE DE LOS FÁRMACOS

Los fármacos tienen propiedades ácido-base, las cuales son de vital importancia en farmacología. Para caracterizar la capacidad de ionización (disociación protonación) de las especies, se calculan los valores de las constantes de acidez (Ka's) o bien constantes de formación global (β), de acuerdo a los siguientes equilibrios:



$$a(n-x+1) = \frac{[H_{(x-1)} L_{(x-2)}][H^+]}{[H_x L^{x-1}]} \quad \text{Ecuación 3.1}$$



$$\beta = \frac{[H_y L^{y-1}]}{[H^+]^y [L^{-1}]} \quad \text{Ecuación 3.2}$$

Donde x e y toman valores de $(1, 2, \dots, n)$, considerando que L tiene carga negativa.

En el caso de los compuestos LQM que nos conciernen en este trabajo (318, 326 y 328), como lo muestra su estructura química en la Fig. 3.5, se puede observar, la parte de la molécula del grupo enol, en donde se encuentra el OH y el Nitrógeno de la tiomorfolina, donde se puede observar los centros, ácido-base, donde puede haber protonación o desprotonación de la molécula, y por ello mostrar dos posibles pK_a 's.

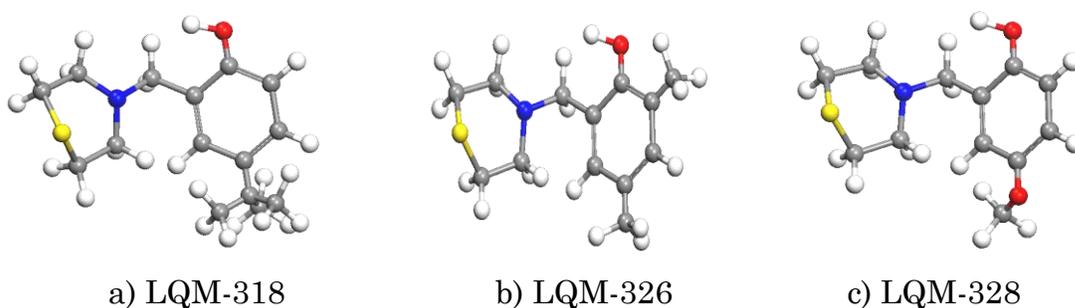


Fig. 3.5 Estructura de los compuestos LQM a) 318, b) 326 y c) 328.

La estructura química de estas moléculas, muestra dos centros de carácter ácido-base, el grupo enol y el nitrógeno de la tiomorfolina.

3.5 MÉTODOS ESPECTROFOTOMÉTRICOS

Son un grupo de métodos analíticos, los cuales se basan en las espectroscopías atómicas y moleculares. Utilizando luz visible o ultravioleta, la espectroscopía de absorción se basa en la medida de la transmitancia (T), o de la absorbancia (A) de disoluciones que se encuentran en celdas transparentes que tienen un paso óptico (b) expresado en cm. (Skoog Douglas)

La espectroscopía y los métodos espectrofotométricos hacen referencia a la medida de la intensidad de radiación electromagnética, por medio de un detector fotoeléctrico o con otro dispositivo electrónico. (Harris C.)

Estos métodos son muy utilizados por los químicos, para la identificación y determinación de sustancias presentes en distintas formas en la materia.

La radiación electromagnética se presenta como un campo eléctrico y otro campo magnético que presentan oscilaciones sinusoidales en el ángulo recto de uno respecto al otro y respecto a la dirección de propagación. (Harris C.)

Las ondas de luz están constituidas por campos eléctricos y magnéticos oscilantes, perpendiculares entre sí. La longitud de onda (λ), es la distancia entre cresta y cresta de una onda. La frecuencia (ν) es el número de oscilaciones completas de onda con cada segundo. Esto se representa por la Fig. 3.6, para un rayo individual de una radiación electromagnética polarizada, en el plano dicha expresión es que todas las oscilaciones tanto del eléctrico como magnético están en un solo plano. (Harris C.)

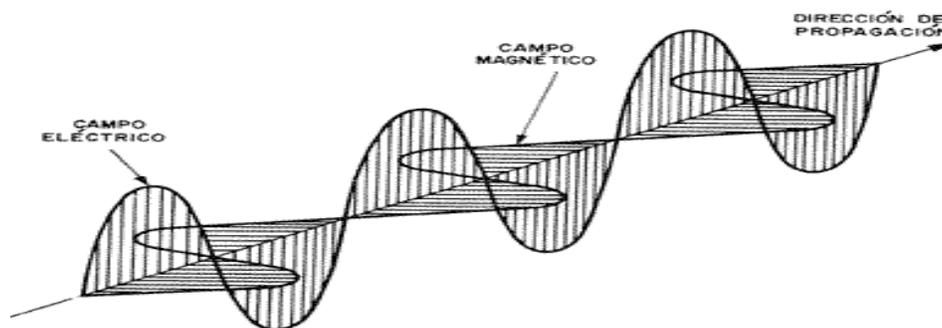


Fig. 3.6 Representación de un haz de radiación monocromática, polarizada en el plano, campo eléctrico y magnético.

Para explicar ciertos fenómenos es conveniente considerar la luz constituida por partículas llamadas fotones. Cada fotón tiene una energía E , la cual está dada por la ecuación 3.3, donde los niveles de energía cambian dependiendo del estado que se encuentre la molécula. (Harris D.C.)

$$E = h \nu$$

Ecuación 3.3 a

Donde h es la constante de Planck ($6.6260755 \times 10^{-34}$ J s) y ν la frecuencia de la radiación.

$$\nu = \frac{c}{\lambda} = \lambda f \quad \text{Ecuación 3.3 b}$$

$$c = \sqrt{\frac{1}{\epsilon_0 \mu_0}} = 3.108 \text{ ms}^{-1} \quad \text{Ecuación 3.3 c}$$

La ecuación anterior, establece que la energía es directamente proporcional a la frecuencia. Combinando ambas ecuaciones es posible escribir:

$$E = \frac{hc}{\lambda} = h\nu \quad \text{Ecuación 3.4}$$

Donde ν , es igual a $1/\lambda$ y se denomina número de onda. Se observa que la energía es inversamente proporcional a la longitud de onda y directamente proporcional al número de onda. La luz roja, cuya longitud de onda es mayor que la luz azul, transporta menos energía que esta última. Las regiones más importantes del espectro electromagnético se representan en la Fig. 3.7. Sus nombres resultan de la evolución histórica de las ciencias físicas. Al pasar de una región a otra del espectro no se encuentran discontinuidades en las propiedades de las radiaciones. (Harris C.)

3.5.1 ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN MOLECULAR UV/VIS

La región ultravioleta visible (UV/VIS) se define como la radiación monocromática con longitud de onda en un intervalo de 200 a 800nm, como se observa en la Fig3.7, para la región UV corresponden una magnitud de onda de 200 a 400nm y para la región del Visible la longitud de onda que corresponde es de 400 a 780nm (Harris D. C.)

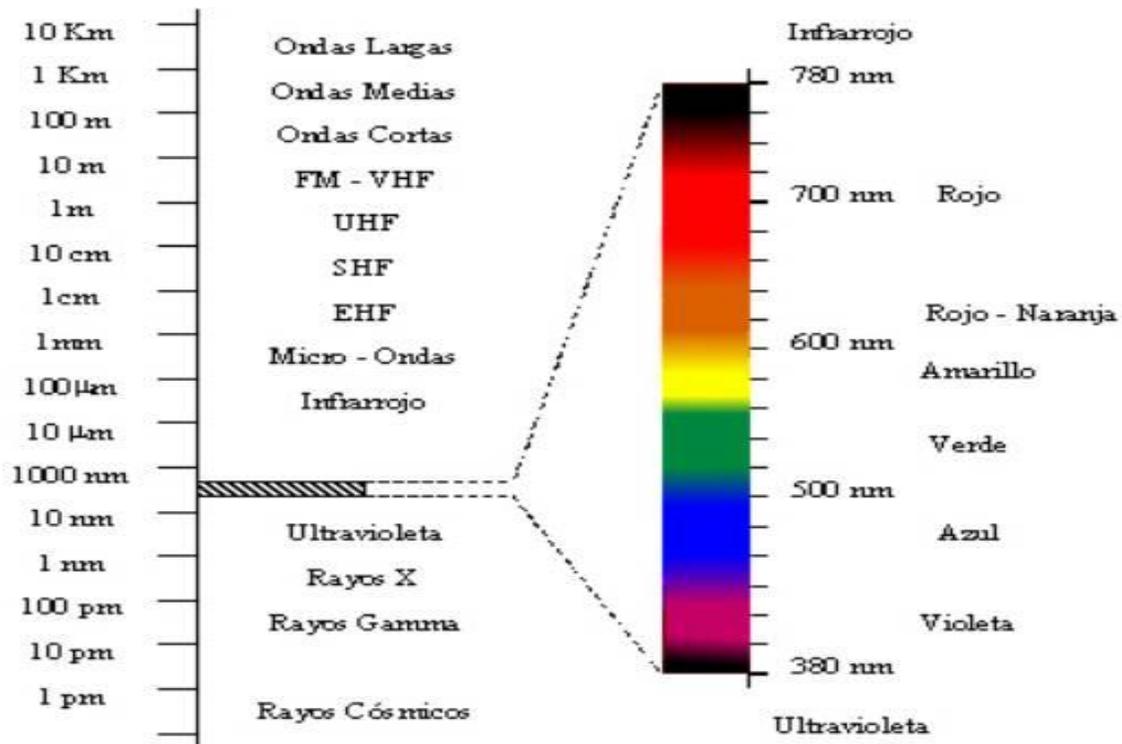


Fig. 3.7 Espectro electromagn6tico.

La radiaci6n visible (LUZ), s6lo representa una fracci6n muy peque1a del espectro electromagn6tico. (Harris D. C.)

Cuando una part6cula absorbe un fot6n, la energ6a de la part6cula se incrementa. Entonces se dice que la part6cula pasa a un estado excitado de energ6a. Si una part6cula emite un fot6n, su energ6a disminuye. El estado de menor energ6a de una part6cula se llama estado basal o fundamental, como se muestra en la Fig. 3.8. (Harris D. C.)

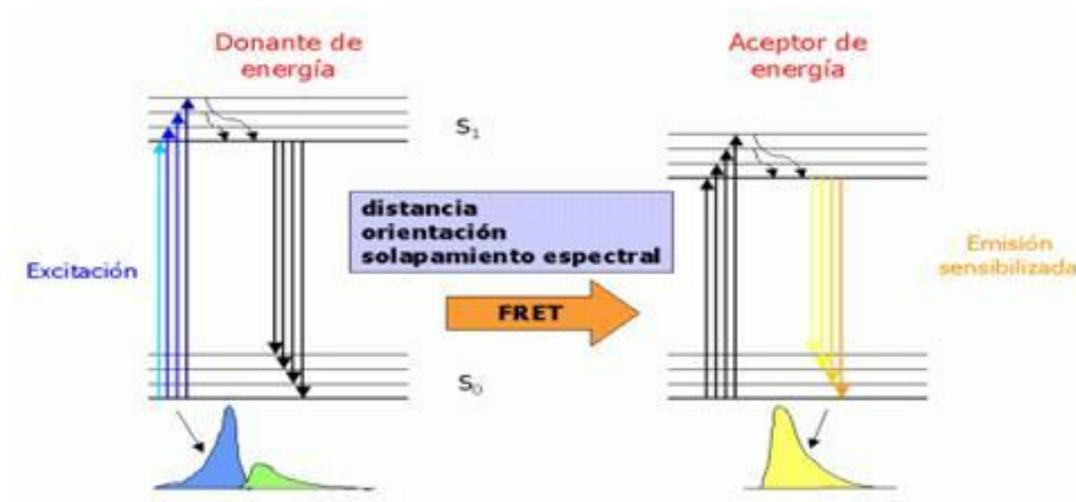


Fig.3.8 Emisión y absorción de la luz.

La absorción de luz incrementa la energía de una molécula. La emisión de luz reduce su energía. Cuando una molécula cambia de un estado basal a un estado excitado, ésta requiere de energía.

La Fig. 3.8 muestra como la absorción de luz incrementa la energía de una molécula. La emisión de luz reduce su energía. Cuando una muestra absorbe luz, la potencia radiante del haz de luz disminuye. La potencia radiante (P) se evalúa como energía por segundo por unidad de área del haz de luz. En la Fig.3.9 se muestra en esquema del experimento de espectrofotometría. La luz policromática se hace pasar por un monocromador (un filtro de absorción, una rejilla de difracción o un prisma) para aislar una sola longitud de onda. Este rayo de luz monocromática de potencia radiante (P_0) incide sobre una muestra de espesor (b). La potencia radiante del haz emergente es (P); la muestra puede absorber una fracción de la luz, de manera que $P \leq P_0$. (Harris C.)

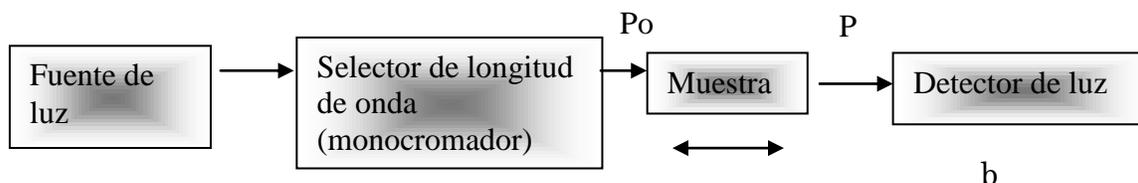


Fig. 3.9 Principio de la medición espectrofotométrica

Cuando una muestra absorbe luz, la potencia radiante del haz de luz disminuye. La potencia radiante, P, se evalúa como energía por segundo por unidad de área del haz de luz. La transmitancia, T se define como la fracción de la luz incidente que sale de la muestra. (Skoog Douglas)

$$T = \frac{P}{P_0} \quad \text{Ecuación 3.5}$$

Por lo tanto, T varía de cero a uno. La transmitancia porcentual es simplemente 100 (T) y varía entre cero y 100%. Una magnitud física más útil es la absorbancia, que se define como: (Skoog Douglas)

$$A = -\log T \quad \text{Ecuación 3.6}$$

Cuando no se absorbe luz, $P = P_0$ y entonces $A = 0$. Cuando se absorbe 90% de la luz, 10% de ella se transmite y $P = P_0 / 10$. Con esto se tiene $A = 1$. Cuando sólo se transmite el 1% de la luz, $A = 2$. (Skoog Douglas)

3.5.2 LEY DE LAMBERT Y BEER

La importancia de la absorbancia radica en que es directamente proporcional a la concentración de especie absorbente en la muestra, donde la absorptividad es una constante de proporcionalidad independiente, ya que la absorptividad depende de la temperatura, disolvente, estructura molecular y longitud de onda de la radiación. Las unidades de (ϵ) se determinan a partir de las del espesor de la celda y la concentración de la muestra. (Herrera Cárdenas)

$$A = \epsilon bc \quad \text{Ecuación 3.7}$$

Esta ecuación es fundamental para aplicar la espectrofotometría en química analítica, se denomina ley de Lambert-Beer, o simplemente ley de Beer. La absorbancia (A), es adimensional. La concentración de la muestra, c, suele expresarse en moles por litro (M). La longitud del trayecto óptico, b, se expresa comúnmente en centímetros. La cantidad ϵ , se llama absorptividad molar (o coeficiente de extinción) y sus unidades son $M^{-1}cm^{-1}$. La absorptividad molar es

la propiedad característica de las sustancias que indica la luz que se absorbe a una longitud de onda dada. (Herrera Cárdenas)

La ecuación anterior se puede expresar de la siguiente forma

$$A^\lambda = \varepsilon^\lambda bc \quad \text{Ecuación 3.8}$$

Debido a que los valores de A y ε dependen de la longitud de onda de la luz, la cantidad ε es simplemente un coeficiente de proporcionalidad entre la absorbancia y el producto bc. A mayor ε , mayor es A.

Un espectro de absorción es una gráfica que indica en qué forma A (o ε) depende de la longitud de onda. (Herrera Cárdenas)

3.6 LEY DE ADITIVIDADES 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 ecuación 3.9.

$$A_T^\lambda = \sum_{t=1}^n A_t^\lambda$$

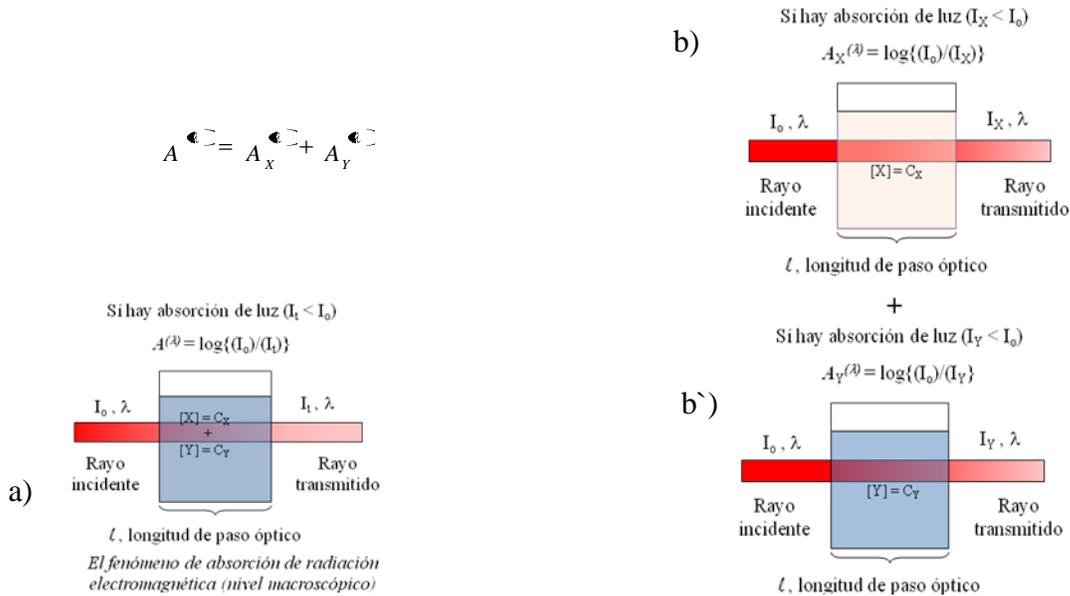
Ecuación 3.9

Donde:

A_T^λ Es la absorbancia total a una longitud de onda dada

$\sum_{i=1}^n A_i^\lambda$ Es la suma total de absorbancia de todas las sustancias que absorben

Suponga que tiene dos celdas del mismo espesor (b) que contienen en disolución dos sustancias diferentes, y sean Cx y Cy las concentraciones de cada una de las soluciones; como se representa en la Fig. 3.10. (Morales Pérez)



*Fig. 3.10 Absorción de haz de luz en una muestra absorbente con dos sustancias
 a) absorción de la luz b, b') Absorción de un haz de luz con diferentes
 sustancias*

Por otra parte, si se supone que tiene una única celda de espesor (l), Fig. 3.10 a) conteniendo a su vez las dos sustancias a las concentraciones respectivas C_x y C_y con luz monocromática. Lo que dice la ley de aditividad es que la absorbancia de la celda con ambas sustancias es igual a la suma de las absorbancias A_x y A_y de las otras dos celdas como se muestra en la ecuación 3.10. (Morales Pérez)

$$A_{x,y}^{\lambda} = -\log \frac{P_{x,y}}{P_0}, A_x^{\lambda} = -\log \frac{P_x}{P_0} \text{ y } A_y^{\lambda} = -\log \frac{P_y}{P_0} \quad \text{Ecuación 3.10}$$

Otra alternativa es el uso de métodos numéricos que permiten el procesamiento de los datos experimentales para sistemas multirreaccionantes y multicomponentes con un determinado algoritmo matemático. (Morales Pérez)

3.7 MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE CONSTANTES DE FORMACIÓN

Existen distintos métodos por los que se pueden determinar las constantes de equilibrio con el tratamiento de los datos experimentales obtenidos, a partir de la potenciometría, espectrofotometría, electroforesis capilar, RMN, etc. La Espectrofotometría Ultravioleta-Visible es uno de los métodos más usados. (Herrera Cárdenas)

La forma de procesar los datos espectrofotométricos depende de la complejidad que presente el sistema. En el caso de sistemas sencillos el proceso de datos puede simplificarse aplicando los métodos gráficos tradicionales, para el caso de sistemas más complicados, el tratamiento de los datos requiere la aplicación de métodos gráficos desarrollados o bien métodos computacionales. (Ramette, R. W.)

Para llevar a cabo la determinación de las constantes es necesario que el sistema se encuentre en equilibrio o al menos en estado estacionario, el cumplimiento de las leyes ideales de absorción (Ley de Beer y Ley de Aditividad) y que sea de una estequiometría simple. (Ramette, R. W.)

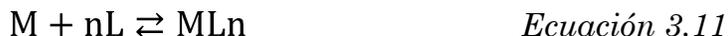
Pero al existir más de un equilibrio representativo, para determinar las constantes es necesario recurrir a los métodos gráficos que involucran funciones lineales desarrolladas a partir de parámetros fisicoquímicos tales como el coeficiente de absorción molar y la constante de equilibrio. (Ramette R. W.)

Otra alternativa es el uso de métodos numéricos que permite el procesamiento de los datos experimentales, para sistemas multirreaccionantes y multicomponentes con un determinado algoritmo matemático. (Morales Pérez)

Entre los métodos gráficos tradicionales más usados se encuentran el método de relaciones molares y el método de variaciones continuas.

3.7.1 MÉTODO DE RELACIONES MOLARES

Al considerar la ecuación 3.11 una reacción única.



Donde el complejo ML_n absorba radiación electromagnética, en tanto que M y L no lo hacen, o al menos no absorben apreciablemente a la longitud de onda de absorción del complejo. Las disoluciones de M y L se encuentran separadas a la misma concentración, la representación gráfica de la absorbancia frente a la relación molar L/M , en serie de disoluciones en las que $[M]$ permanece constante y $[L]$ varía, da lugar a una línea recta desde el origen de coordenadas hasta el punto correspondiente a la relación molar del complejo formado, a partir del cual cambia de pendiente y alcanza una absorbancia constante para la relación molar M/L del complejo. (Herrera Cárdenas)

De manera similar se puede mantener $[L]$ constante y variar $[M]$, para este caso el punto de cambio de pendiente indica la relación L/M . Cuando el complejo se encuentra disociado de manera apreciable (pero no mucho) no se observa un cambio brusco en la pendiente, al contrario lo que se observa es una curvatura en el torno de la relación molar que corresponde a la composición del complejo y una aproximación asintótica a una absorbancia constante a relaciones molares altas. Al presentarse este caso la extrapolación de los puntos iniciales y finales de la curva al punto de intersección puede definir la relación de composiciones en la reacción. (Herrera Cárdenas)

La curvatura de la línea obtenida por el método de relaciones molares puede aprovecharse para determinar la constante de formación del complejo.

Esta formación tiene la fórmula ML_n ; muestra una línea experimental mostrada en la figura 3.11, donde la disociación fuera muy estable, la línea debería consistir en dos rectas que se intersectan en el punto A_m (ordenada) y (abscisa). La curvatura de la línea indica el grado de disociación del complejo y la absorbancia experimental puede utilizarse para calcular las constantes de formación del complejo.

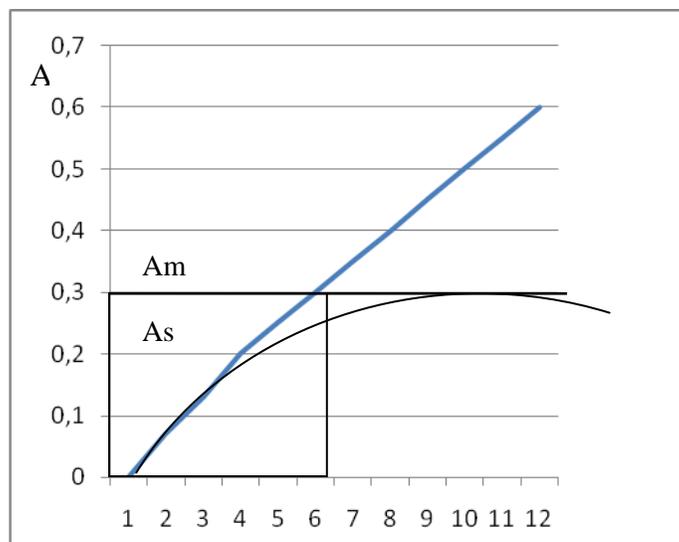


Fig.3.11 Absorbancia en función de la relación molar $[L]/[M]$.

Si C_M es la concentración analítica de M y se ha llevado a cabo una transformación completa a ML_n ; entonces $[ML_n] = C_M$. La absorbancia A_m representará la concentración completa a ML_n . En cualquier punto donde la formación del complejo es incompleta se tiene la ecuación 3.12. (Herrera Cárdenas)

$$[ML_n] = C_M \times \frac{A_p}{A_m} \quad \text{Ecuación 3.12}$$

Donde A_s la absorbancia medida en una disolución de concentración conocida con respecto a la C_M y C_L utilizadas para su preparación. Se tiene la ecuación 3.13 y 3.14. (Herrera Cárdenas)

$$[M] = C_M - [ML_n] \quad \text{Ecuación 3.13}$$

$$[L] = C_L - n[ML_n] \quad \text{Ecuación 3.14}$$

Y la constante de formación del complejo es la ecuación 3.15.

$$K_f = \frac{[ML_n]}{[M][L]^n} \quad \text{Ecuación 3.15}$$

Se pueden hacer cálculos más precisos para K_f a partir de datos sobre la composición estequiométrica del complejo, pero también se pueden utilizar datos de otro punto distinto. (Herrera Cárdenas)

Este método está limitado para los casos en que A_s vale 0.7-0.9 A_m . Si el valor de A_s es muy cercano a A_m se tiene la incertidumbre en los valores de $[L]$ y $[M]$. Pero si A_s es menor a 0.7 A_m , la curvatura de la línea es tan pronunciada que la composición estequiométrica del complejo no puede determinarse con certeza. (Herrera Cárdenas)

3.7.2 MÉTODO DE VARIACIONES CONTINUAS

Al considerar la ecuación 3.11, donde ML_n absorbe radiación electromagnética en tanto que M y L no lo hacen o no presentan absorbancia significativa en la longitud de onda donde absorbe el complejo. Las soluciones de M y L tienen la misma concentración y a partir de éstas se prepara una serie de disoluciones en la que la concentración analítica total ($C_L + C_M$) es constante, pero la relación de concentraciones es variable. Se mide la absorbancia de cada uno de los sistemas de la serie a la longitud de onda óptima de absorción del complejo ML_n frente a la fracción molar de L.

$$f_L = \frac{[L]}{[L]+[M]} \quad \text{Ecuación 3.16}$$

Por lo tanto, la gráfica de la Fig. 3.12 presenta un máximo en la fracción correspondiente a la composición del complejo formado.

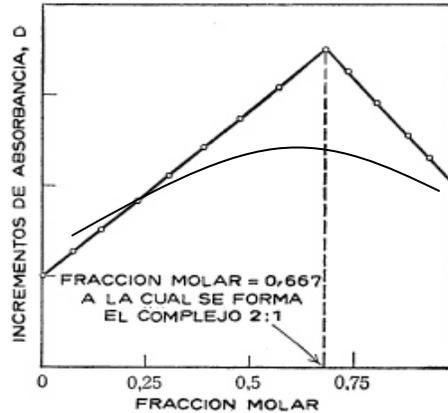


Fig3.12 Absorbancias en función de la fracción molar de L

En general dos rectas se interceptan cuando $X_L = \frac{n}{1+n}$ (ecuación 3.17). Este método fue ideado por Job en 1928, él supuso que este método solo resultaba para una relación 1:1 entre los reactivos; más tarde en 1941 Vosburgh y Cooper demostraron que este método se aplicaba a complejos de relación molar superior. (Skoog Douglas, Herrera Cárdenas)

Cuando se forma más de un complejo, y cada uno de ellos presenta un espectro de absorción que indique la presencia de una longitud óptima de absorbancia diferente, entonces se podrá determinar la estequiometría de los complejos a su longitud de onda óptima en cada caso.

En el caso de que la formación del complejo ML_n no sea tan cuantitativa, es decir que el complejo se encuentre parcialmente disociado, la representación de la absorbancia contra la fracción molar no da un máximo agudo, sino achatado; siendo esto un indicador del grado de disociación del complejo. En este caso se hace una extrapolación de los extremos de la curva donde la disociación de ML_n se ha suprimido debido al exceso de reactivos. (Skoog D., Herrera Cárdenas)

Los métodos gráficos presentan ciertas limitaciones como son: la existencia de un solo equilibrio representativo del sistema estudiado, que la reacción sea cuantitativa y que la estequiometría no sea muy complicada.

3.7.3 DETERMINACIÓN DE PUNTOS ISOSBÉTICOS

La posición de un equilibrio ácido-base varía con el cambio del pH. Una especie absorbente HA se convierte en otra especie absorbente A⁻ a medida que el pH se vuelve más básico según la ecuación 3.17:



La existencia de este equilibrio se puede corroborar experimentalmente mediante la observación de al menos un punto en el que toda una familia de espectros presenta un mismo valor de absorbancia a una longitud de onda.

La aparición de dos o más puntos máximos de absorción en un espectro, puede ser el resultado de más de una transición electrónica de una especie pura o la existencia de más de una especie. (Czejkowski, W. R.)

3.8 PROGRAMAS COMPUTACIONALES

Los programas computacionales están directamente ligados al desarrollo de la investigación científica en la actualidad, el no aprovecharlos como herramientas provocaría muchos errores y gran pérdida de tiempo.

Se mencionarán a continuación algunos de los programas que se utilizaron para llevar a cabo la determinación de los pka's de las moléculas ya mencionadas.

Estos programas son muy útiles para determinación de constantes de equilibrio, además de que se manejan numerosas cantidades de datos y se pueden estimar parámetros estadísticos relacionados con el ajuste.

3.8.1 DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES DE EQUILIBRIO.

Actualmente se cuentan con métodos computacionales, que ofrecen varias ventajas sobre los métodos tradicionales, como es el ágil y rápido manejo de la información experimental, que permite trabajar con sistemas complicados, así como una alta confiabilidad por el tratamiento estadístico de la información.

(Arreola Domínguez, Moya Hernández, F.R. Hartley.)

De los métodos usados en la determinación de constantes de formación, las determinaciones espectrofotométricas utilizando programas computacionales, han tenido una gran aceptación en esta área.

De acuerdo con la naturaleza de los datos espectrofotométricos, los programas computacionales se dividen en tres grupos. (Arreola Domínguez)

1.-Programas para el tratamiento de curvas individuales, por ejemplo $A = f(\text{pH})$, curvas de relación molar, etc. (MRLET, MRFIT).

2.-Programas para el tratamiento de un juego de espectros de absorbancia, por un análisis de matrices de absorbancia. Estos programas permiten la identificación de un modelo químico que describe los datos experimentales adecuados aún para sistemas muy complicados (SQUAD, FA608+EY608).

3.-Programas para el tratamiento de datos espectrofotométricos y potenciométrico simultáneamente, (PSEQUA, DALSF EK) (Arreola Domínguez)

Los programas SQUAD Y TRIANG, son algunos de los más importantes para poder determinar las constantes de formación global (β) y las constantes de acidez (K_a 's) (Moya Hernández, F.R. Hartley.)

3.8.2 DETERMINACIÓN DEL NÚMERO DE ESPECIES EN SOLUCIÓN.

Con la finalidad de encontrar el número total de especies presentes en una solución al equilibrio, la técnica empleada debe medir algún parámetro fisicoquímico que esté en función del número de moléculas de un tipo particular. Para esto, cada especie debe tener una contribución única al parámetro observable. La técnica más utilizada es la espectrofotométrica. (Moya Hernández)

3.8.3 TRIANG

Es un programa computacional escrito en lenguaje FORTRAN. Estima el número de especies que absorben radiación electromagnética en el sistema, a partir de los valores de absorbancia a diferentes longitudes de onda y diferente

composición química del sistema, y considerando el error en las lecturas de transmitancia (ΔT). (Moya Hernández)

TRIANG establece la existencia de especies químicas que absorben radiación electromagnética comparando entre valores de absorbancia y los errores asociados a las mismas, esto lo hace suponiéndose el cumplimiento de la ley de Beer y la ley de las aditividades. (Moya Hernández)

TRIANG calcula los elementos de una matriz de error, considerando el valor de ΔT , la ecuación del error en absorbancia y la teoría de la propagación del error. (Moya Hernández)

El error en las lecturas de transmitancia (ΔT) es igual a:

$$\Delta T = [\text{Error}^2 \text{instrumental} + \text{Error}^2 \text{volumétrico}]^{1/2} \quad \text{Ecuación 3.18}$$

El error instrumental es igual al error que se comete en las lecturas de absorbancia y es función directa del espectrofotómetro empleado.

El error volumétrico está asociado fundamentalmente al material utilizado en el experimento para la manipulación y medición de líquidos. Se debe tener cuidado en este valor de ΔT y considerar que la información obtenida a través de TRIANG no es concluyente. (Moya Hernández)

3.8.4 SQUAD

Es un programa utilizado para la obtención de constantes de estabilidad a partir de espectros de absorbancia.

El programa está diseñado para calcular los mejores valores de constantes de estabilidad, a partir de los modelos de equilibrios propuestos, mediante la utilización de una aproximación de la suma de los cuadrados no lineales. El programa es completamente general, tiene la capacidad de refinar constantes de estabilidad para complejos como $M_p M'_q L_r L'_s H_j$, donde $p, q, r, s \geq 0$, y j es positiva (para protones), negativa (para iones hidroxilo) o cero. Por esta razón este mismo programa, es muy usado para el estudio de equilibrios ácido-base,

para ligandos que pueden ser ácidos o bases débiles; Mm Ln; complejos mixtos; complejos protonados, o hidroxocomplejos. (Arreola Domínguez)

En el análisis de multicomponentes espectrales la ley de Lambert-Beer y la ley de aditividad de absorbancia deben cumplirse. Los programas computacionales pueden manejar varios componentes, SQUAD, en particular maneja seis (dos metales, dos ligandos, el protón y el hidroxilo).

Si se tiene una especie con fórmula general $M_p L_q H_r$ y un modelo químico particular presentado por n_c especies, la constante de estabilidad global puede ser expresada por la fórmula general $M_p L_q H_r$. (Moya Hernández, F.R. Hartley.)

$$\beta_{pqr} = \frac{[M_p L_q H_r]}{[M]^p [L]^q [H]^r} \quad \text{Ecuación 3.19}$$

Para el número i de soluciones medida y un número k de longitudes de onda de absorbancia A , se define por:

$$A_{ik} = l \sum_{j=1}^{n_c} \epsilon_{kj} * C_j \quad \text{Ecuación 3.20}$$

Donde ϵ_{kj} es la absorptividad molar de cada una de las especies $M_p L_q H_r$ a cada longitud de onda k , l que es la longitud de paso óptico, y C_j es la concentración de cada especie. (Arreola Domínguez)

SQUAD calcula los valores de las constantes de formación global minimizando la suma de cuadrados que existe entre los valores de absorbancia observados y los valores de absorbancia calculados empleando el algoritmo de Gauss-Newton. (Moya Hernández, F.R. Hartley.)

$$U = l \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^K (A_{j,k}^{exp} - A_{j,k}^{cal})^2 \quad \text{Ecuación 3.21}$$

Donde $A_{j,k}^{exp}$ y $A_{j,k}^{cal}$ es la absorbancia experimental y la absorbancia calculada para cada especie a cada uno de los valores de longitud de onda.

Los parámetros estadísticos que emplea SQUAD para determinar si el modelo químico propuesto explica la información experimental alimentada, son los siguientes:

- 1) Parámetros de correlación (matriz).
- 2) La desviación estándar sobre los datos de absorbancia (σ datos) y de las constantes.
- 3) La desviación estándar por espectro.
- 4) La desviación estándar sobre los coeficientes de absorptividad molar (σ coeficientes). (Moya Hernández, F.R. Hartley.)

4. METODOLOGÍA

La metodología para el desarrollo experimental se divide en tres partes importantes, la primera, es la síntesis y purificación de los compuestos LQM: 318, 326 y 328. La segunda parte de la experimentación consta del estudio de estabilidad de los compuestos y la tercera parte, es la valoración ácido-base y la determinación de las constantes de acidez.

4.1 SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS LQM: 318, 326 Y 328

4.1.1 MATERIAL Y EQUIPO

- Balanza analítica
- Rota vapor
- Columna para cromatografía
- Cámaras cromatográficas
- Lámpara UV
- Lámpara IR
- Matraz de bola de 250mL
- 1 Matraz de bola de 500mL
- Placas de silica para cromatografía
- Embudo
- Tubos de ensayo
- 50 matraz elenmeyer de 25mL
- Gradilla

Nombre reactivo	Estado	Peso molecular g/mol	Punto Ebullición °C	Punto de Fusión °C	Densidad g/ml	Pureza %
Etanol	Líquido	46.06	78	-----	0.789	96
Hexano	Líquido	86.18	69	-----	0.659	95
Acetato de etilo	Líquido	88.11	76.5	-----	0.909	99.8
Acetona	Líquido	58.08	56	-----	0.791	97
Sulfato de sodio anhidro	Sólido	142.04	-----	884	-----	99.99
Carbón activado	Sólido	12.01	-----	3550	-----	99.95
Sílica Gel	Sólido	60.06	-----	1600	-----	99
Tiomorfolina	Líquido	103.19	169	-----	1.026	98
p-terbutilfenol	Líquido	150.22	96	236	0.968	99
p-metoxifenol	Líquido	124.14	-----	243	-----	99
2,4-dimetilfenol	Líquido	122.10	217	-----	1.011	98
Formaldehido	Líquido	30.03	272	542	1.09	38
Ácido clorhídrico	Líquido	36.46	100	-----	1.29	98
Hidróxido de Sodio	Sólido	40	-----	318	-----	99.998
Cloruro de sodio	Sólido	58.44	-----	801	-----	99.999

Tabla 4.1 Reactivos utilizados en la experimentación

4.1.2 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS LQM 318, 326 Y 328.

- ❖ Se utilizaron diferentes materias primas, pero en especial se utilizó la tiomorfolina, formaldehído y fenol.
- ❖ Antes de comenzar la síntesis de los compuestos LQM, se deberán realizar los cálculos, estequiométricos para obtener la cantidad necesaria de producto.
- ❖ La síntesis de los compuestos LQM, se llevó a cabo por el mecanismo de sustitución electrofílica aromática, usando como fuente de calor la lámpara IR, este tipo de energía es muy eficaz ya que disminuye el tiempo de reacción para la síntesis, ya que anteriormente se realizaba a reflujo y las reacciones duraban más de 24 horas.
- ❖ Cada reacción de síntesis debe ser monitoreada, tomando una pequeña muestra disuelta en acetona, y se hace una cromatografía de placa, la cual será comparada con la materia prima si tenemos el compuesto de referencia, para saber la evolución de la reacción.
- ❖ Una vez terminada la reacción, se refrigera por 24 horas. Al siguiente día se lava la mezcla de reacción, con sulfato de sodio anhidro, y con carbón activado, el primero es para eliminar humedad y el segundo es para eliminar impurezas, la mezcla de reacción se destila, para concentrarla.
- ❖ Una vez eliminado el exceso de disolventes, se toman placas a distintas polaridades, para conocer, cómo se va a hacer la separación de la mezcla de reacción.
- ❖ Se realiza la cromatografía en columna, en donde se comienza con disolvente de menor polaridad (hexano), se monitorea el desarrollo de la cromatografía con placas cromatográficas, las cuales se deben ir revelando, se colectan las fracciones, y se destila.

- ❖ Se cristalizan los compuestos LQM, se anotan sus características físicas, se les determina el punto de fusión, y se caracterizan con métodos espectroscópicos como IR y RMN. En la Fig.4.1 muestra el diagrama de flujo de la síntesis de los compuestos LQM: 318, 326 y 328.

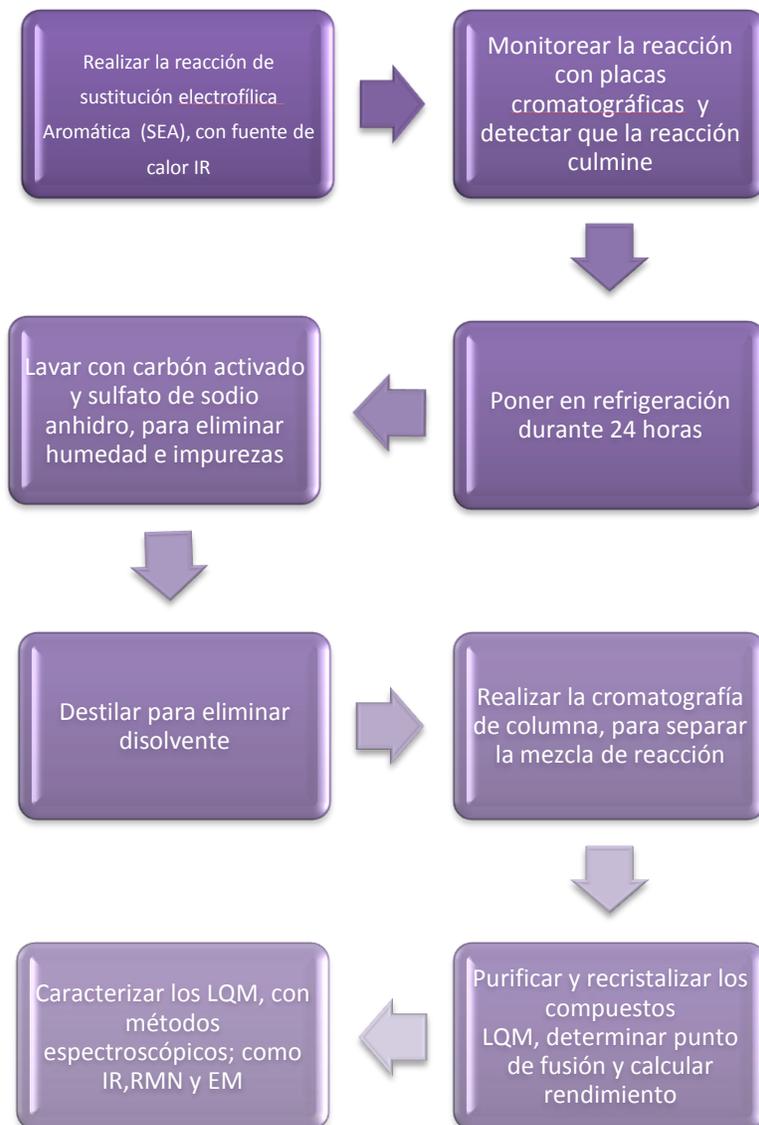


Fig 4.1 Diagrama de Flujo de la síntesis de los compuestos LQM, 318, 326 y 328.

a) REACCIÓN DE LA SÍNTESIS DEL COMPUESTO LQM: 318

LQM-318

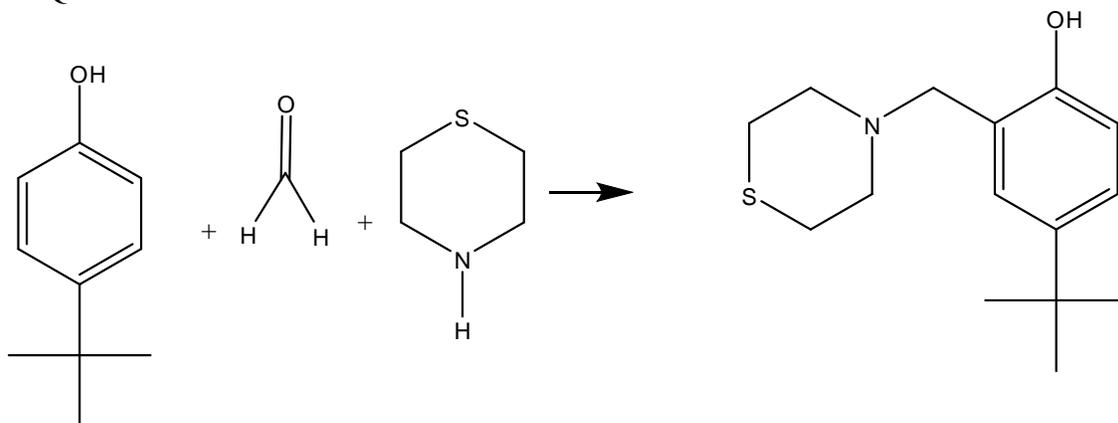


Fig. 4.2 Reacción de síntesis del LQM 318

P.M. p-TBF=150g/mol

P.M. CH₂O =30.03g/mol densidad=1.090g/ml Pureza=37%

P.M. C₄H₉N₅=103.19g/mol densidad=1.088g/ml Pureza=99%

$$1g \times \frac{1mol\ p-TBF}{150mol\ p-TBF} = 6.66 \cdot 10E-g\ p-TBF$$

$$6.66 \cdot 10E-g\ p-TBF \times \frac{1mol\ CH_2O}{1mol\ p-TBF} \times \frac{30.03g\ CH_2O}{1mol\ CH_2O} \times \frac{100g\ RA}{37RP} \times \frac{1ml}{1.090g} = 0.50ml\ CH_2O$$

$$6.66 \cdot 10E-g\ p-TBF \times \frac{1mol\ CH_2O}{1mol\ p-TBF} \times \frac{103.19g\ C_4H_9N_5}{1mol\ C_4H_9N_5} \times \frac{100g\ RA}{99RP} \times \frac{1ml}{1.088g} = 0.6380g\ C_4H_9N_5$$

Datos de la reacción

Inicio RX= 1.46PM

Inicio de calentamiento=1:50PM

Temperatura ebullición= 118°C (1:55PM)

Temperatura Máxima= 156°C

Tiempo de fin de reacción= 2:05pm

Tiempo de reacción: 21min

b) REACCIÓN DE LA SÍNTESIS DEL COMPUESTO LQM: 326

LQM-326

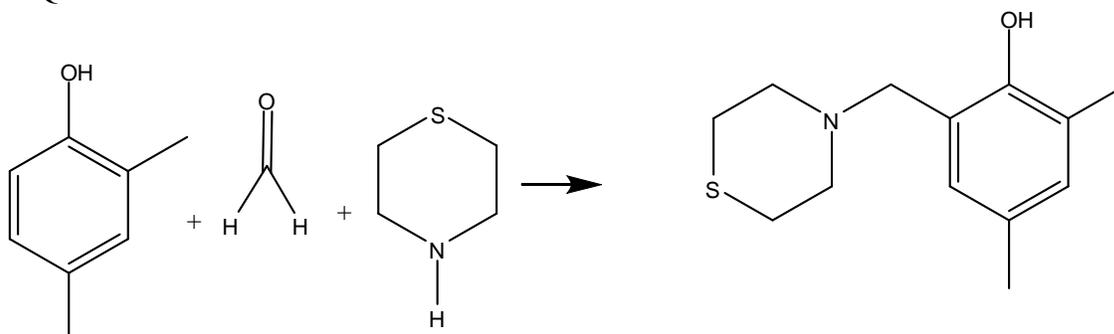


Fig. 4.3 Reacción de síntesis del LQM 326

P.M. p-TBF=150g/mol

P.M. CH₂O =30.03g/mol densidad=1.090g/ml Pureza=37%

P.M. C₄H₉N₅=103.19g/mol densidad=1.088g/ml Pureza=99%

$$3g \times \frac{1\text{mol } p\text{-TBF}}{122.11 \text{ 2,4-DMF}} = 0.02456\text{mol 2,4-DMF}$$

$$0.02456\text{mol 2,4-DMF} \times \frac{1\text{mol CH}_2\text{O}}{1\text{mol 2,4-DMF}} \times \frac{30.03\text{g CH}_2\text{O}}{1\text{mol CH}_2\text{O}} \times \frac{100\text{g RA}}{37\text{RP}} \times \frac{1\text{ml}}{1.090\text{g}} = 1.828\text{ml H}_2\text{O}$$

$$0.02456\text{mol 2,4-DM} \times \frac{1\text{mol CH}_2\text{O}}{1\text{mol 2,4-DMF}} \times \frac{103.19\text{g C}_4\text{H}_9\text{N}_5}{1\text{mol C}_4\text{H}_9\text{N}_5} \times \frac{100\text{g RA}}{99\text{RP}} \times \frac{1\text{ml}}{1.088\text{g}} = 2.352\text{g C}_4\text{H}_9\text{N}_5$$

Datos de la reacción

Inicio RX= 3:46PM

Inicio de calentamiento=3:50PM

Temperatura ebullición= 3:53PM

Temperatura Máxima= 115°C

Tiempo de fin de reacción= 4:07pm

Tiempo de reacción: 17min

c) REACCIÓN DE LA SÍNTESIS DEL COMPUESTO LQM: 328

LQM-328

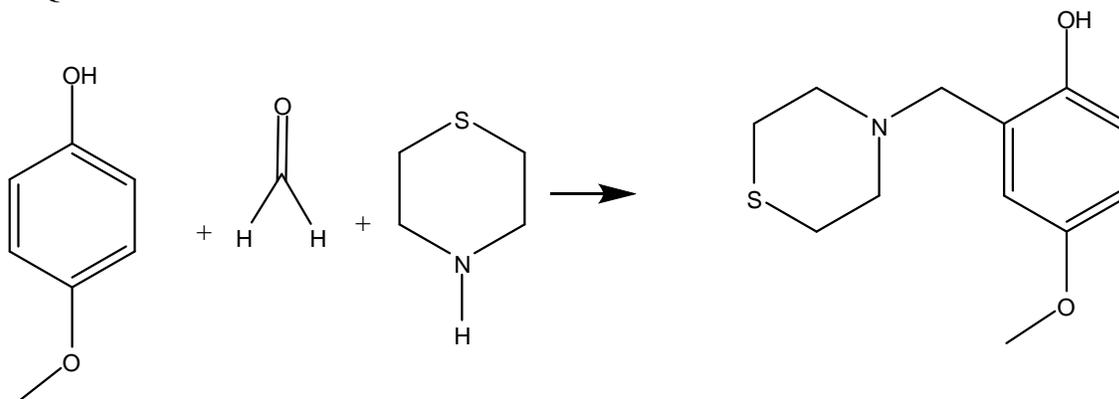


Fig. 4.4 Reacción de síntesis del LQM 328

P.M. p-TBF=150g/mol

P.M. CH₂O =30.03g/mol densidad=1.090g/ml Pureza=37%

P.M. C₄H₉N₅=103.19g/mol densidad=1.088g/ml Pureza=99%

$$5g \times \frac{1 \text{ mol } p\text{-MTF}}{124.14 \text{ g } p\text{-MTF}} = 0.040277 \text{ mol } p\text{-MTF}$$

$$0.040277 \text{ mol } p\text{-MTF} \times \frac{1 \text{ mol } CH_2O}{1 \text{ mol } 2,4\text{-DMF}} \times \frac{30.03 \text{ g } CH_2O}{1 \text{ mol } CH_2O} \times \frac{100 \text{ g } RA}{37 \text{ RP}} \times \frac{1 \text{ ml}}{1.090 \text{ g}} = 2.999 \text{ ml } CH_2O$$

$$0.040277 \text{ mol } p\text{-MTF} \times \frac{2 \text{ mol } CH_2O}{1 \text{ mol } 2,4\text{-DMF}} \times \frac{103.19 \text{ g } C_4H_9N_5}{1 \text{ mol } C_4H_9N_5} \times \frac{100 \text{ g } RA}{99 \text{ RP}} \times \frac{1 \text{ ml}}{1.088 \text{ g}} = 3.8586 \text{ g } C_4H_9N_5$$

Datos de la reacción

Inicio RX= 12:35

Inicio de calentamiento=12:42

Temperatura ebullición= 12:46

Temperatura máxima= 120°C

Tiempo de fin de reacción= 1:03

Tiempo de reacción: 17min

4.2 DETERMINACIÓN DEL NÚMERO DE ESPECIES EN SOLUCIÓN Y CONSTANTES DE ACIDEZ.

4.2.1 MATERIAL Y EQUIPO

- Matraces volumétricos 10, 25, 50 y 100mL
- Pipetas volumétricas 1, 2, 3, 4, 5 , 10 y 25mL
- Vasos de precipitados 50, 100 y 250mL
- Barra magnética
- Micropipetas
- Baño termostataado Polyscience 9105
- Celdas de cuarzo
- Balanza analítica Metler Toledo AB204
- Electrodo combinado de pH Metler Toledo INLAB 413
- pH –metro Metler Toledo MA235
- Espectrofotómetro perkin Elmer UV/VIS LAMBDA 50
- Agitador magnético Corning PC-353

REACTIVOS Y SOLUCIONES

- Serie de compuestos LQM 318 , 326 Y 328
- Nitrógeno molecular
- NaCl
- Buffer pH 4, 7 y 10
- Agua desionizada
- Solución HCl 0.1M
- Solución NaCl 0.15M

4.2.2 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

- **Preparar la solución Stock**, de los compuestos LQM: (318, 326 y 328) $6 \times 10^{-3} \text{M}$, y tomar una alícuota de 10mL y aforar en 100mL, para obtener una concentración de $6 \times 10^{-4} \text{M}$.
- **Hacer las diluciones** 1:3 para el compuesto LQM 318, y para los compuestos LQM: 326 y 328 1:2.
- **Solución ácida:** Agregar 10mL de la solución Stock del LQM, 440.5mg de NaCl, agregar los mL HCl, para obtener una concentración 0.1M y aforar en un matraz volumétrico de 100mL con agua desionizada.
- **Solución básica:** Agregar 10mL de la sol. Stock del LQM, 440.5mg de NaCl, agregar los mg necesarios de NaOH, para obtener una concentración 0.1M y aforar en un matraz volumétrico de 100mL con agua desionizada.

4.3 DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.3.1 Pruebas de estabilidad de los compuestos LQM: 318, 326 Y 328.

Pruebas de estabilidad de los compuestos LQM

Se realizaron las pruebas de estabilidad de los LQM, 318, 326 y 328, para conocer la estabilidad de los compuestos en medio ácido y básico.

Se preparó una solución de los compuestos LQM, a una concentración en medio ácido (0.1M HCl previamente valorada) y otra de concentración en medio básico (0.1M NaOH); a ambas soluciones se les agregó NaCl para imponer la fuerza iónica 0.15M. Se toma el pH inicial a la solución ácida y a la solución básica, así como el espectro de absorción UV/VIS.

A estas soluciones se les toma el espectro de absorción en un intervalo (200-350nm) de 1nm en 1nm y se monitorean en intervalos de 30min, para ver si hay un cambio en el comportamiento.

La concentración utilizada se ajustó, hasta no observar la formación de precipitado en los sistemas al modificar el pH.

Para realizar el estudio de estabilidad se deben seguir los siguientes pasos.

- Encender el baño maría, para imponer la temperatura de 37°C.
- Encender y calibrar pH-metro Metler Toledo MA235, además de enjuagar el electrodo.
- Encender el Espectrofotómetro perkin Elmer UV/VIS LAMBA 35.
- Se calibra el espectrofotómetro, con agua desionizada.
- Colocar la alícuota de la solución de LQM-ácida, en la celda termostataada, colocar el electrodo para medir el pH; manteniendo una atmósfera inerte con N₂.
- Una vez estabilizados, tanto temperatura como pH, comenzar a tomar los espectros cada 30min, durante 6 horas.
- Repetir los experimentos para la solución básica a cada uno de los compuestos LQM, 318, 326 y 328.
- Una vez medidas las absorbancias durante 6hrs, se comienza a medir un espectro de absorción, por día, de cada una de las soluciones, ácidas y básicas para cada compuesto durante 7 días.

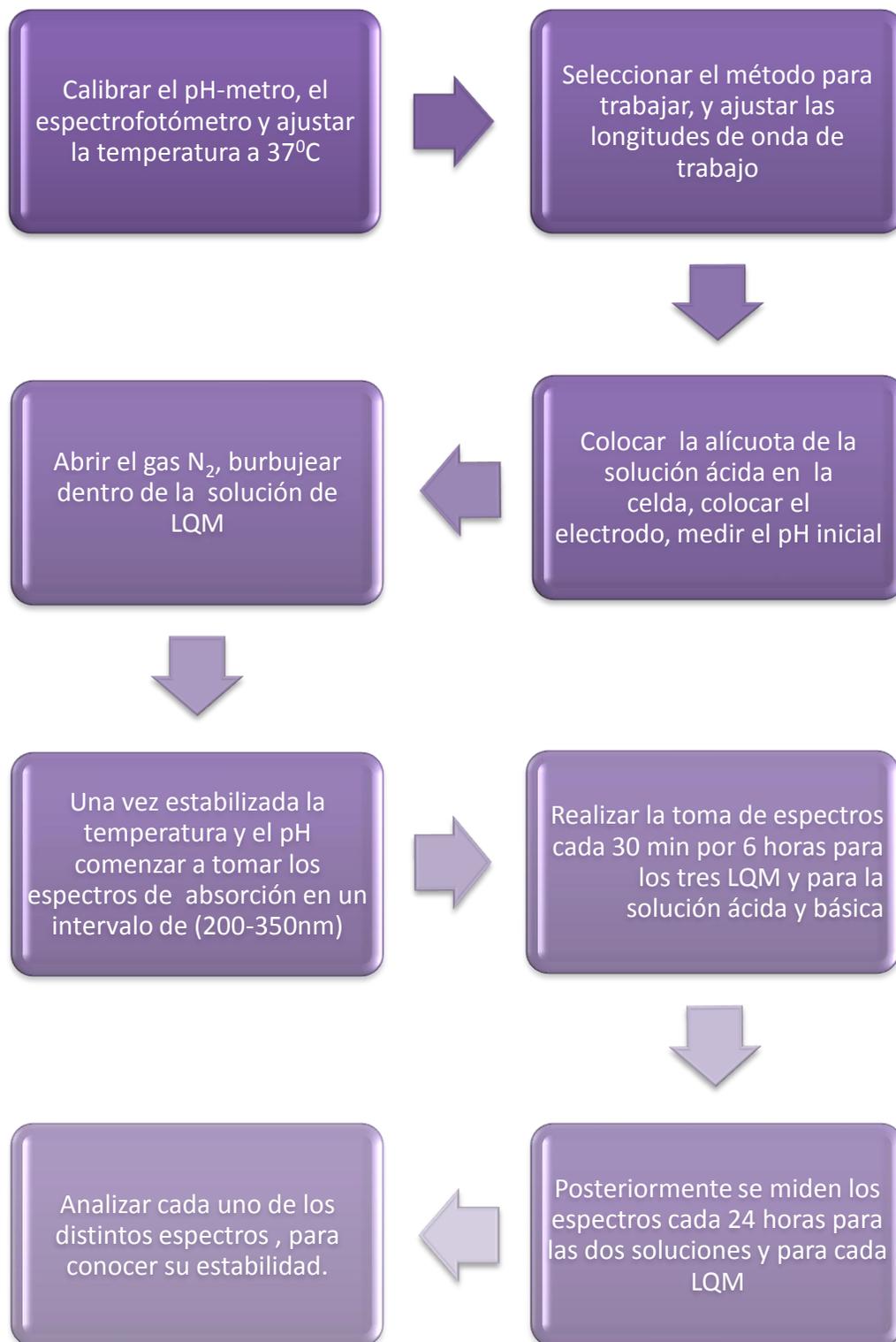


Fig. 4.5 Procedimiento de la determinación de la estabilidad de los LQM

4.3.2 VALORACIONES ESPECTROFOTOMÉTRICAS ÁCIDO-BASE

- ✓ Se monta un sistema conectando la celda termostatada con el baño, posteriormente a esta celda se agrega por medio de una pipeta volumétrica, 15mL de la solución ácida, manteniendo en agitación constante y se introduce el electrodo combinado (previamente calibrado), se mide el pH inicial de la solución, cubriéndola del ambiente y a continuación se hace burbujear el sistema con N_2 .
- ✓ Se realiza la calibración del espectrofotómetro, empleando agua desionizada como blanco, se seleccionan los parámetros en los cuales se realizan las mediciones en un rango de (220 a 350nm).
- ✓ Se toma una muestra de solución ácida en una celda de cuarzo, se lleva al espectrofotómetro, para realizar el barrido, después se regresa la muestra al sistema.
- ✓ Se agregan al sistema el volumen necesario de la solución básica para que el pH del sistema cambie entre 0.1 y 0.2 unidades.
- ✓ Se registra el aumento de pH y se realiza el barrido correspondiente, se continúa el mismo procedimiento para llegar a pH ≈ 7.0
- ✓ Para el caso de las soluciones básicas se realizan los pasos de 1 al 6, hasta llegar a pH 7 nuevamente pero del otro lado de la escala de pH.
- ✓ Cada experimento se realiza por triplicado.

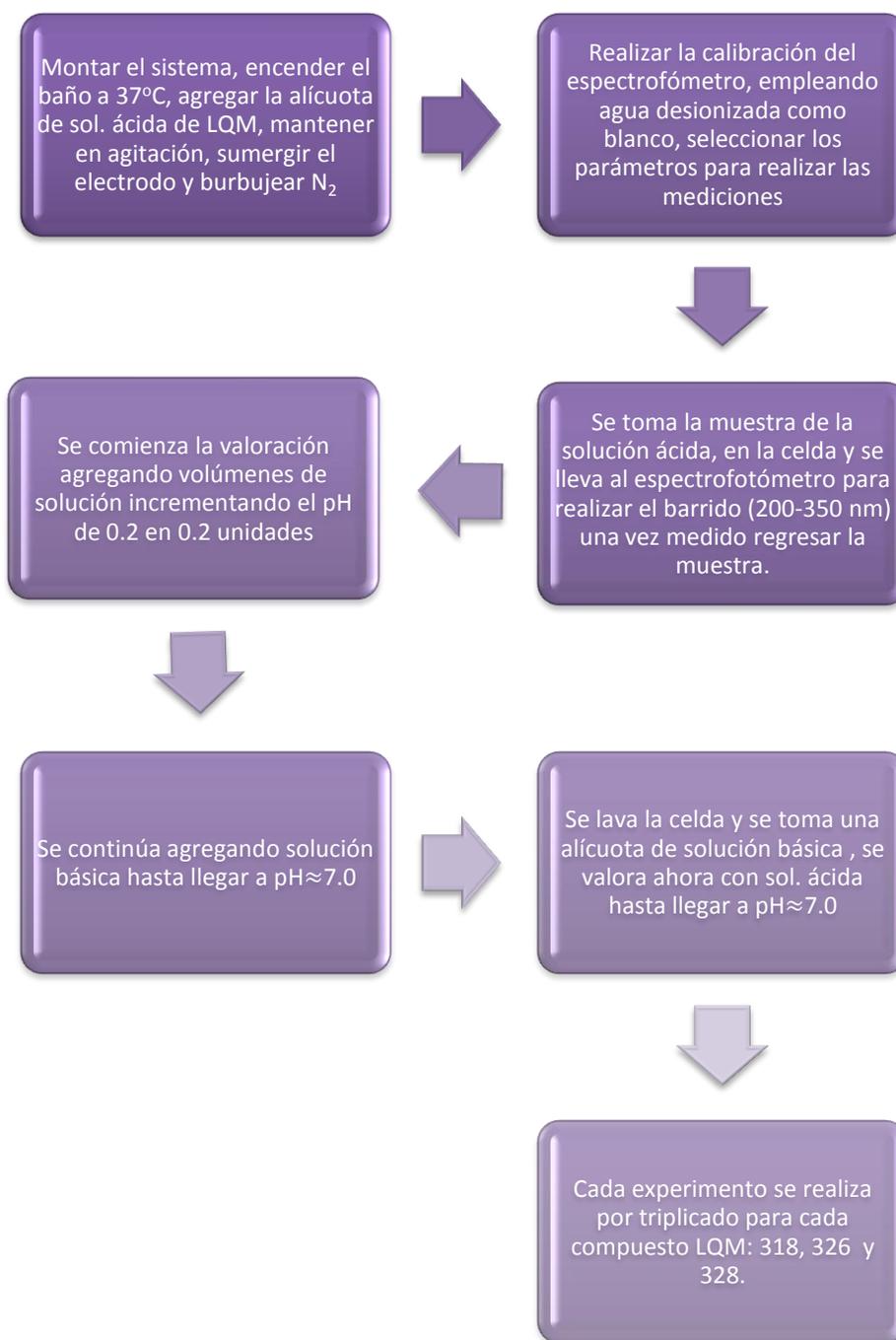


Fig. 4.6 Procedimiento de la Titulación ácido base de los LQM 318, 326 y 328.

5. RESULTADOS

5.1 Resultados de la síntesis de los compuestos LQM: 318, 326 y 328

La síntesis de los compuestos, se llevó a cabo en el Laboratorio de Química Medicinal de la FESC, la síntesis anteriormente se realizaba por medio de reflujo y llevaba más tiempo, incluso días. Actualmente se utiliza la lámpara IR, la cual es muy fácil de utilizar, y muy eficaz.

Para la separación de la mezcla de reacción, se utilizó la columna cromatográfica, montada con silica gel 60°.

Los resultados obtenidos de la síntesis de estos compuestos son los siguientes:

Compuesto LQM	Forma	Solubilidad	T(min) Reacción IR	Rendimiento %	Λ máx. (nm)
318	Cristales blancos	En agua muy poco, en hexano muy soluble y en acetato de etilo parcialmente	0.15	70	280
326	Cristales amarillos pálido	En agua muy poco, en hexano muy soluble y en acetato de etilo parcialmente	0.20	65	284.5
328	Cristales blancos, en forma de aguja	Muy poco soluble en agua, en hexano poco soluble y parcialmente en acetato de etilo	0.23	82	279.08

Tabla 5.1 Propiedades y características de los compuestos LQM 318, 326 y 328.

En la tabla 5.1, se muestran las propiedades y características de los compuestos LQM sintetizados, donde se realizó la caracterización por

espectroscopía IR y RMN, los resultados se encuentran en los anexos (8.4.1, 8.4.2 y 8.4.3).

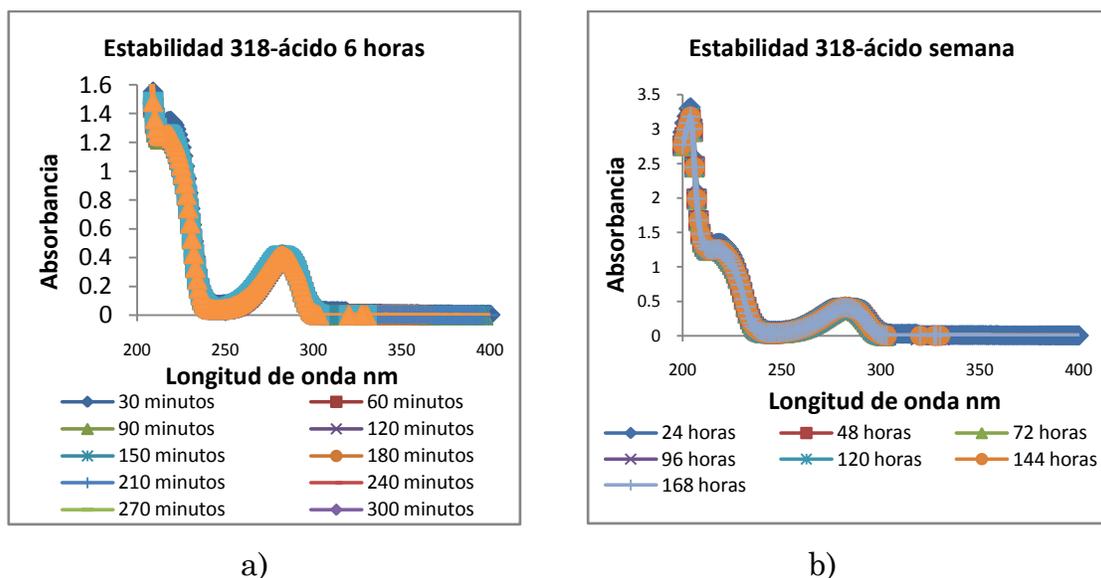
Se puede observar que los tres son cristales en forma de aguja, el 318 y 328 son de color blanco, el 326 es de color amarillo pálido. La solubilidad de estos compuestos es muy baja en agua y tiende a ser no polar, se puede observar que el tiempo de reacción es muy corto y el rendimiento es bueno. Se realizaron varias diluciones y barridos, debido a que los compuestos LQM, no eran muy solubles y a pH neutro precipitaban.

5.2 Resultados de la Estabilidad de los compuestos LQM: 318, 326 y 328

En primer lugar, durante 6 horas cada 30 minutos y en segundo lugar cada 24 horas durante una semana. Estos estudios son indispensables para conocer la estabilidad de las moléculas y de esta forma estudiarlas.

5.2.1 Resultados de la estabilidad del compuesto LQM: 318 forma ácida

En la fig. 5.1 a) se puede observar que en los primeros 30 min de la experimentación, cambia ligeramente el espectro, pero a partir de los minutos 90-360, se encuentran los espectros muy parecidos y por lo tanto se observa estable la molécula.

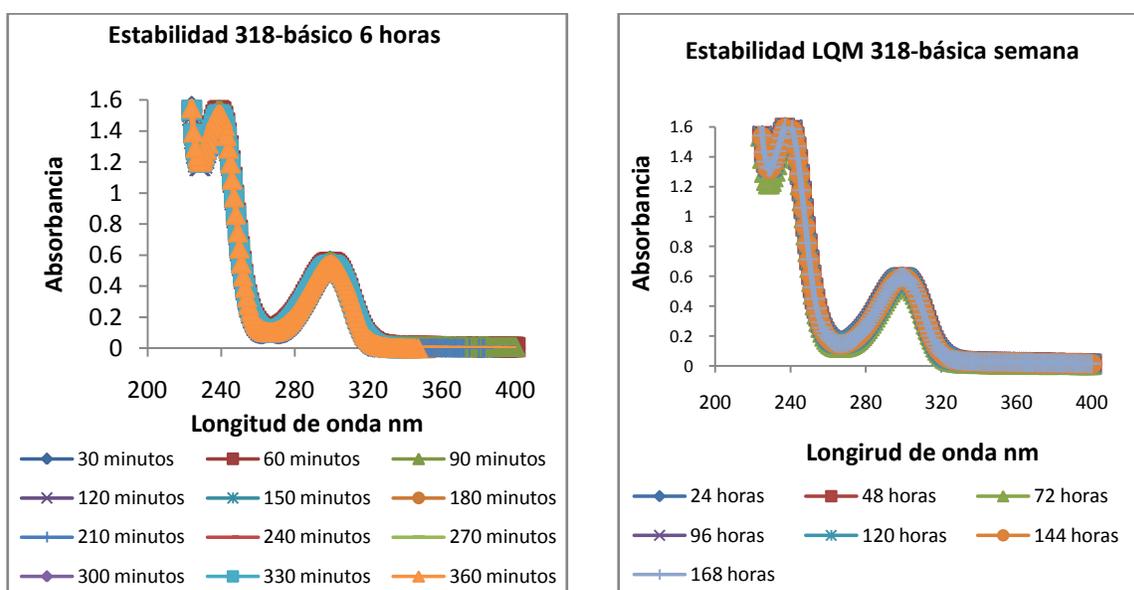


*Fig. 5.1. Espectros de absorción el compuesto LQM 318, en medio ácido
a) Durante 6 horas b) Durante una semana*

Para esta molécula se pueden observar dos máximos de absorbancia, el primero en 220nm y el segundo a 280nm.

Para la Fig. 5.1 b), en este caso se observa el comportamiento de la molécula del LQM: 318 en solución ácida, no muestra cambios en su comportamiento y se observa que los espectros están superpuestos por lo que se puede concluir que la solución es estable, por lo tanto es fácil de tratar y se puede proseguir en la experimentación.

5.2.2 Resultados de la estabilidad del compuesto LQM: 318 forma básica



b)

Fig. 5.2 Espectros de absorción el compuesto LQM 318, en medio básica a)

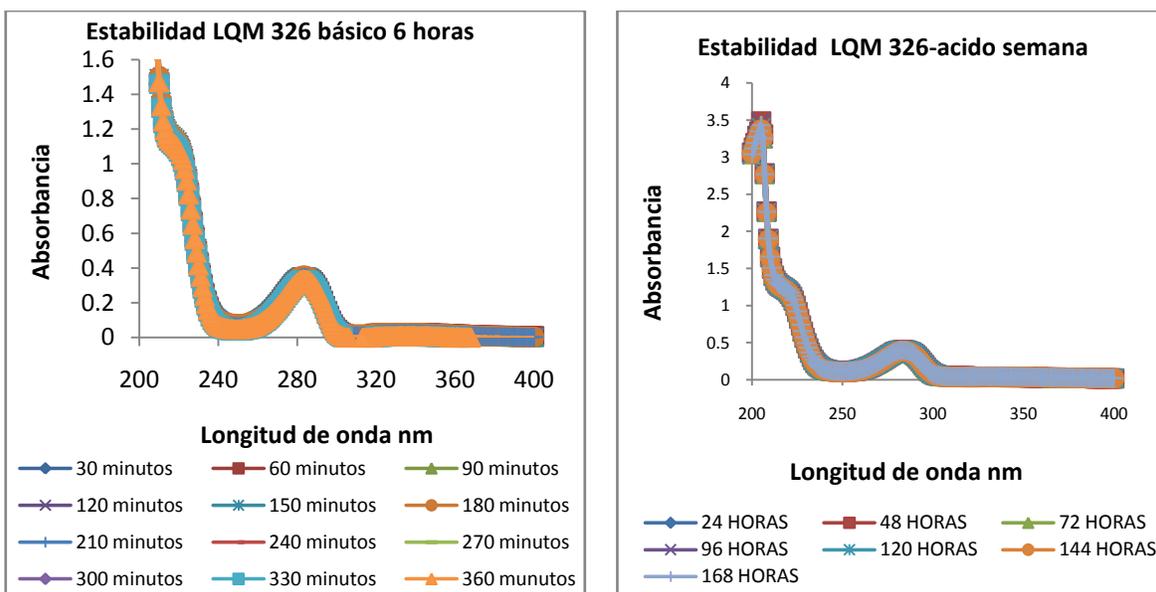
Durante 6 horas b) Durante una semana

En la Fig. 5.2 se observa el comportamiento del compuesto LQM 318, en solución básica, mostrando gran estabilidad.

5.2.3 Resultados de la estabilidad del compuesto LQM: 326 forma ácida

Espectros de absorción del compuesto LQM 326, en medio ácido en función del tiempo por 6 horas.

Para el caso de la molécula 326-ácido durante su estudio de 6 horas Fig. 3.5 a, ésta se muestra estable, hay un ligero corrimiento hiperocrómico por el máximo de 220nm.



a)

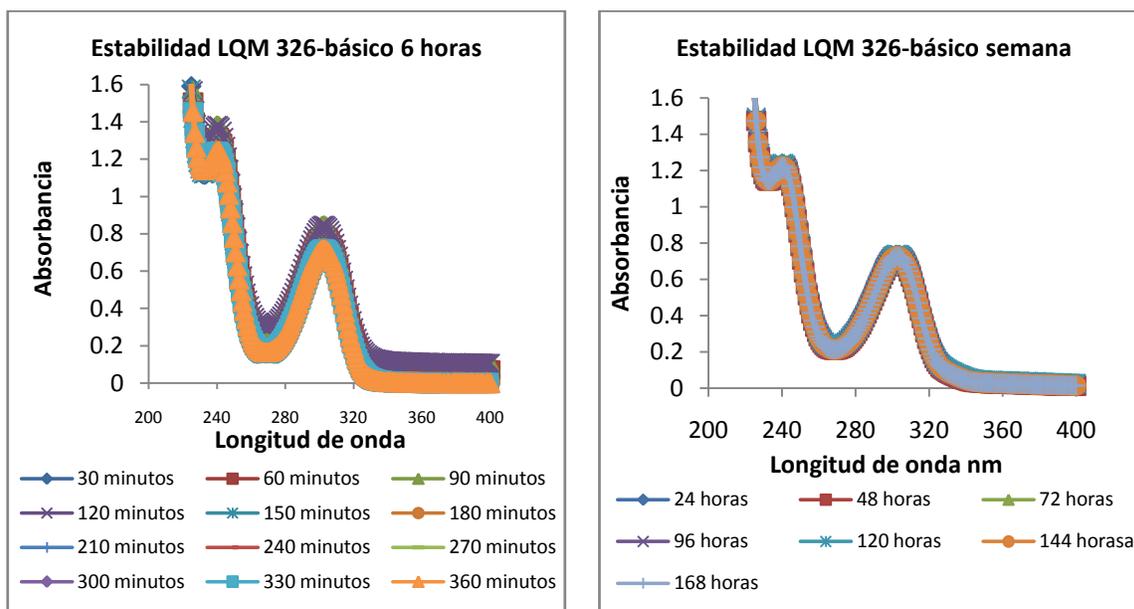
b)

Fig. 5.3 Espectros de absorción el Compuesto LQM326, en medio ácido a) Durante 6 horas b) Durante una semana

En la Fig. 5.3 a) se muestra el comportamiento de la molécula LQM: 326 en forma ácida, se muestra que el comportamiento tiende a ser muy estable.

En el caso de la fig. 5.3 b) era la experimentación de una semana, se observa en el gráfico que no hay muchos cambios, los espectros se encuentran muy parecidos y no se ve gran cambio, por lo tanto la molécula LQM: 326 es estable en forma ácida.

5.2.4 Resultados de la estabilidad del compuesto LQM: 326 forma básica



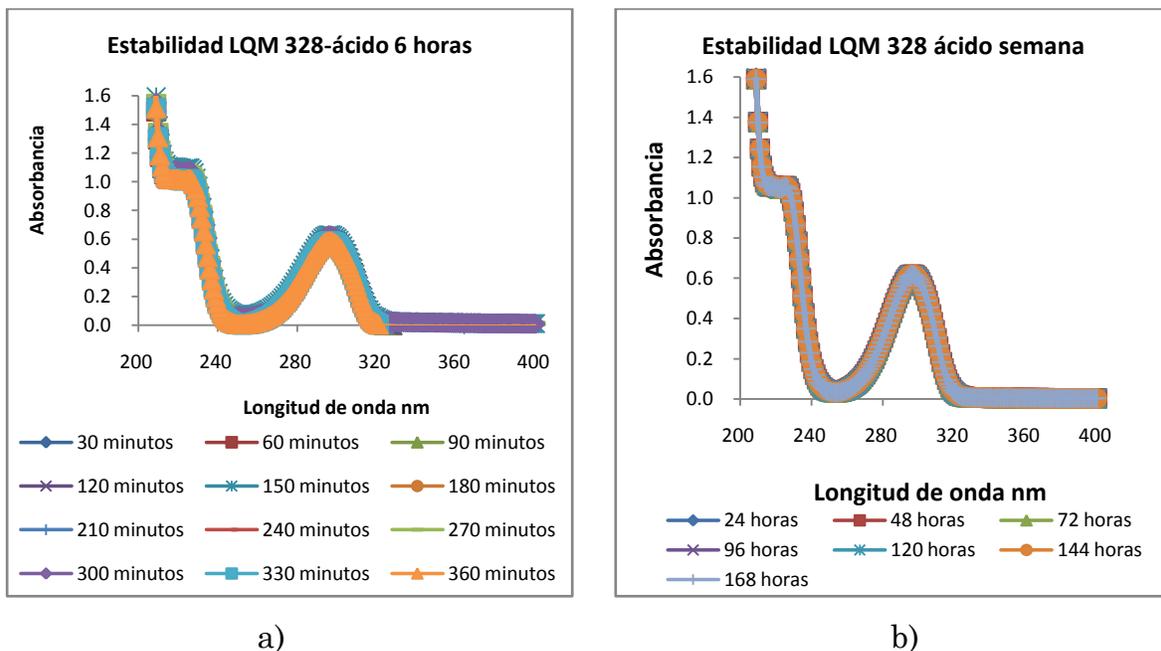
a)

b)

*Fig. 5.4 Espectros de absorción el compuesto LQM 326, en medio básico
a) Durante 6 horas b) Durante una semana*

En la fig. 5.4 a) se puede observar el comportamiento de la molécula 326 en solución básica, se observan cambios un poco notorios, pero solo hasta el minuto 120, pero con el paso del tiempo tiene un comportamiento estable. Como se observa en la fig. 5.4 b), durante el transcurso del tiempo, la molécula se muestra muy estable y ya no presenta cambios.

5.2.5 Resultados de la estabilidad del compuesto LQM: 328 forma ácida

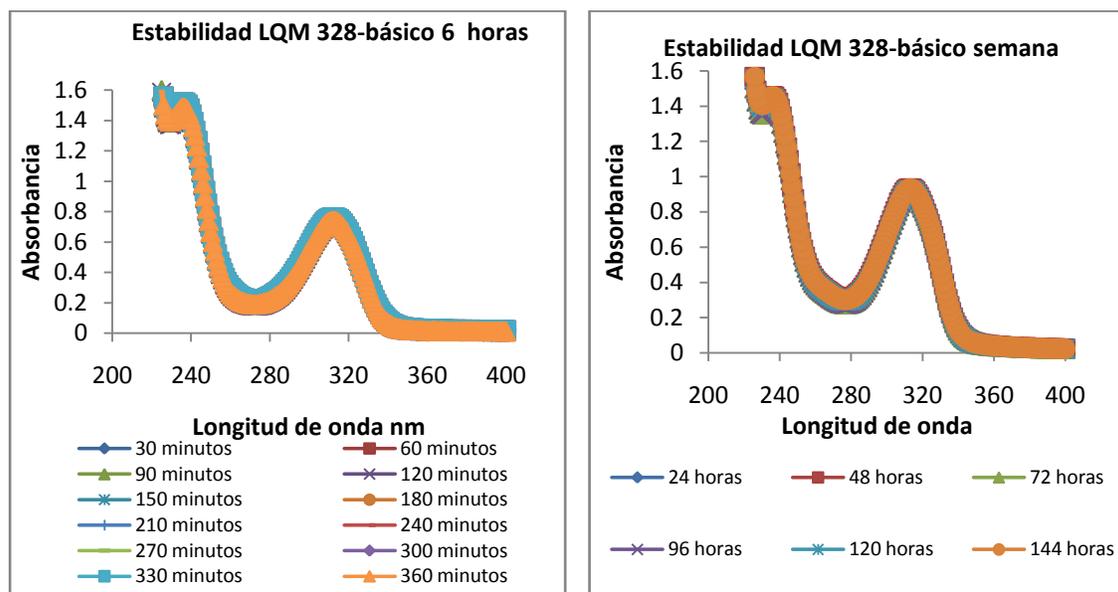


*Fig. 5.5 Espectros de absorción el compuesto LQM 328, en medio ácido
a) Durante 6 horas b) Durante una semana*

Los resultados del estudio de estabilidad de la molécula 328 en medio ácido se pueden observar en la fig. 5.5 a), donde casi no se observaron cambios, por lo que se puede concluir que es estable durante esas primeras 6 horas.

En la fig. 5.5 b) se observa aún menos cambios que en la anterior y conforme pasan los días ésta es más estable.

5.2.6 Resultados de la estabilidad del compuesto LQM: 328 forma básica



a)

b)

*Fig. 5.6 Espectros de absorción el compuesto LQM 328, en medio básico
a) Durante 6 horas b) Durante una semana*

El experimento de estabilidad del LQM: 328 en forma básica, a las 6 horas como se puede observar en la fig. 5.6 a), se muestra muy estable desde el inicio y no hay cambios notorios.

Para el caso de la experimentación de una semana se observa que no hay cambios como lo muestra la fig. 5.6 b), la molécula es muy estable y por lo tanto se puede proseguir en la experimentación.

5.3 Resultados de las Valoraciones Espectrofotométricas

Para realizar las valoraciones ácido-base, por espectrofotometría, se tuvo que conocer en primera instancia, las concentraciones ideales para poder trabajar con cada uno de los compuestos, debido a que estos tendían a precipitar, y por lo tanto se utilizaron soluciones muy diluidas.

Mas tarde se realizaron los estudios de estabilidad para conocer el comportamiento de cada una de las especies presentes y así trabajar de manera eficaz.

En la experimentación de la valoración espectrofotométrica se realiza una titulación ácido-base, en donde se comienza con un pH inicial de 2 hasta llegar a 7, que va de la zona ácida a la neutra y después de pH 12 a 7, con incrementos de 0.2 unidades de pH, se toman los espectros de absorción cada nanómetro. Para cada una de las moléculas se repitió por triplicado.

5.3.1 Valoración Espectrofotométrica del LQM: 318

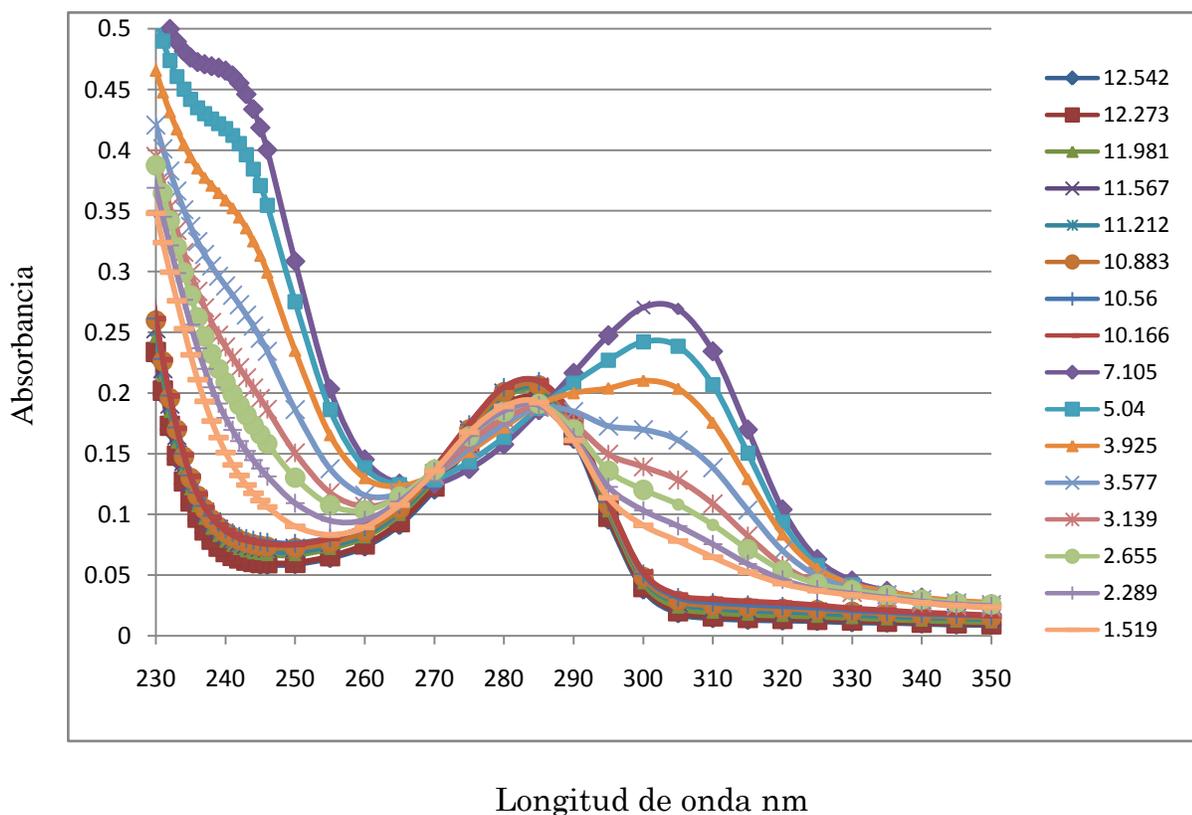


Fig. 5.7 Valoración Acido-Base del LQM 318

La Fig. 5.7 muestra una selección de los espectros de absorción del LQM 318 en función del pH. Para la zona ácida, el espectro de absorción, presenta el máximo principal de 280nm, conforme aumenta el pH del sistema, el máximo tiene un corrimiento hipercrómico, en longitud de onda, presentando un máximo a 305nm. Para la zona básica se observan dos puntos isobésticos, el primero a 270nm y el segundo a 290nm, lo que indica la presencia de al menos un equilibrio relacionado con el intercambio de H⁺, asociado con al menos un pKa.

Los resultados son muy similares en las tres repeticiones.

5.3.2 Valoración Espectrofotométrica del LQM: 326

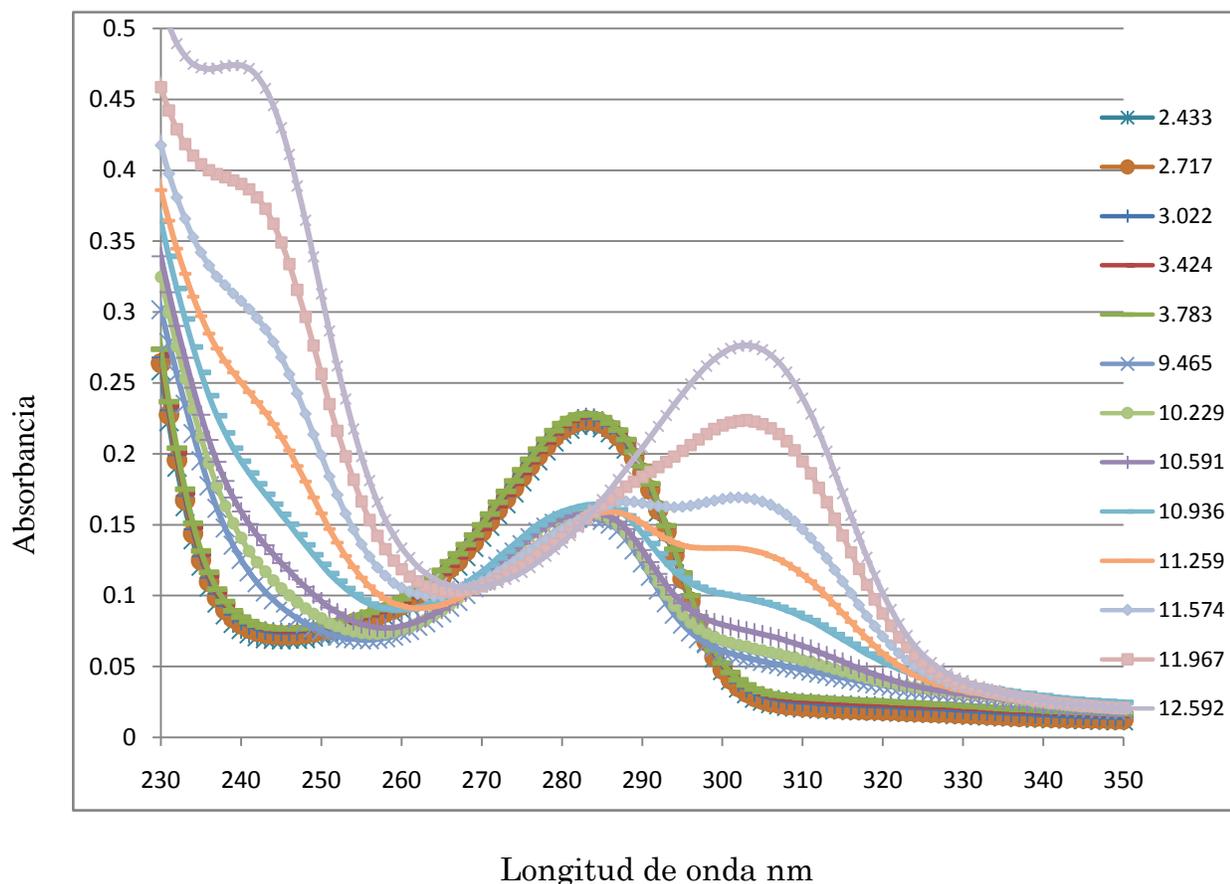


Fig. 5.8 Valoración Acido-Base del LQM 326

En la Fig. 5.8, se muestra la titulación ácido-base del LQM 318, donde se observan dos puntos isobécticos, el primero a 268nm y el segundo a 287nm, de esta forma se puede presumir que existen tres especies que absorben de forma diferente, pero deben ser tratados los datos con el programa TRIANG para tener datos certeros.

5.3.3 Valoración Espectrofotométrica del LQM: 328

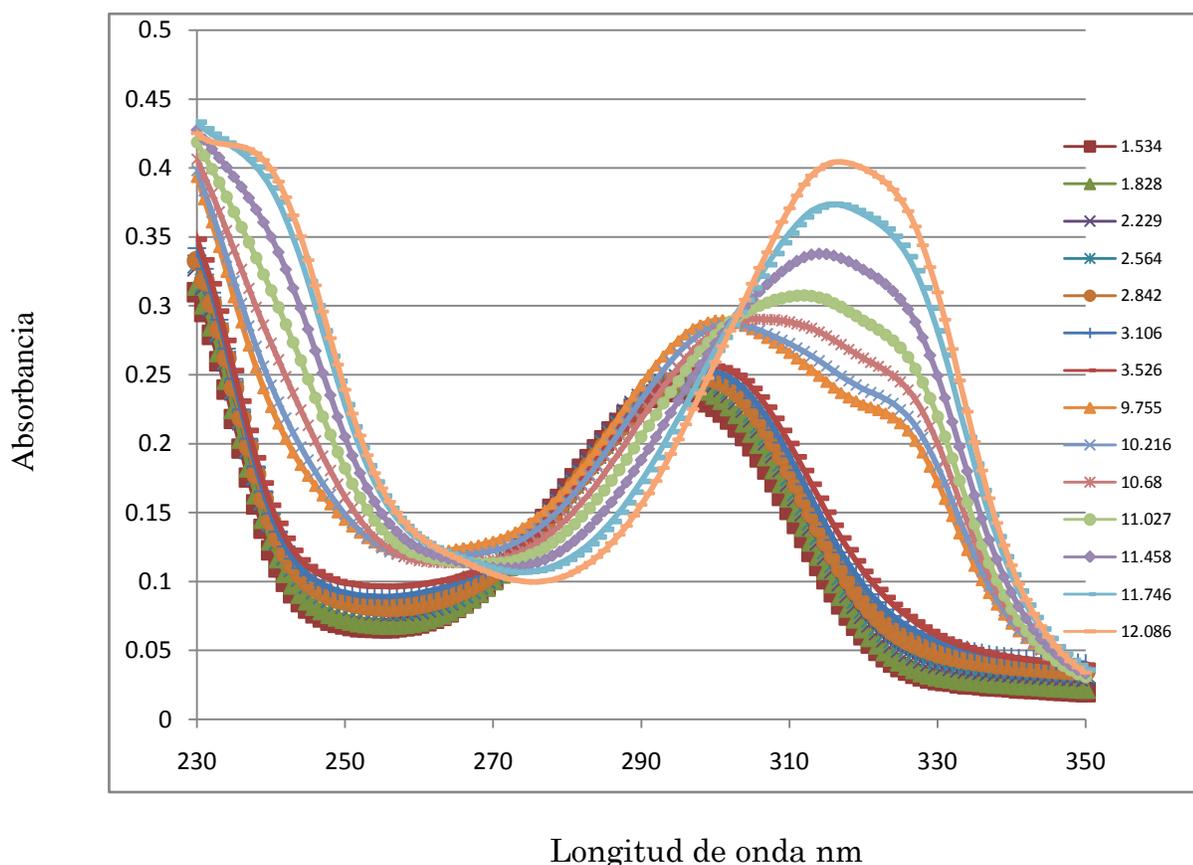


Fig. 5.9 Valoración Acido-Base del LQM 328

La Fig. 5.9 muestra la valoración ácido-base del compuesto LQM: 328, en esta experimentación se puede observar claramente como hay dos zonas, la ácida y la básica; en la primera no se ve gran cambio, pero en la segunda se observa claramente como se van formando los puntos isobécticos característicos de las titulaciones ácido-base a 264 nm y el segundo a 306 nm, lo que puede mostrar la presencia de al menos un equilibrio ácido-base.

6. ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1 Estudios de estabilidad

Durante el estudio de estabilidad de los compuestos LQM, se realizaron medidas de absorbancia para la forma ácida y básica de cada uno de los compuestos, en donde se obtuvieron gráficos de absorbancia en función de tiempo.

6.1.1 Estabilidad LQM: 318

En la Fig. 6.1 se puede observar el gráfico de absorbancia como función de tiempo a longitudes de onda correspondientes a los máximos del espectro del compuesto LQM: 318. Como se puede observar, durante una semana no existe mucha variación en la absorbancia al paso del tiempo, por lo que se concluye que el compuesto es estable.

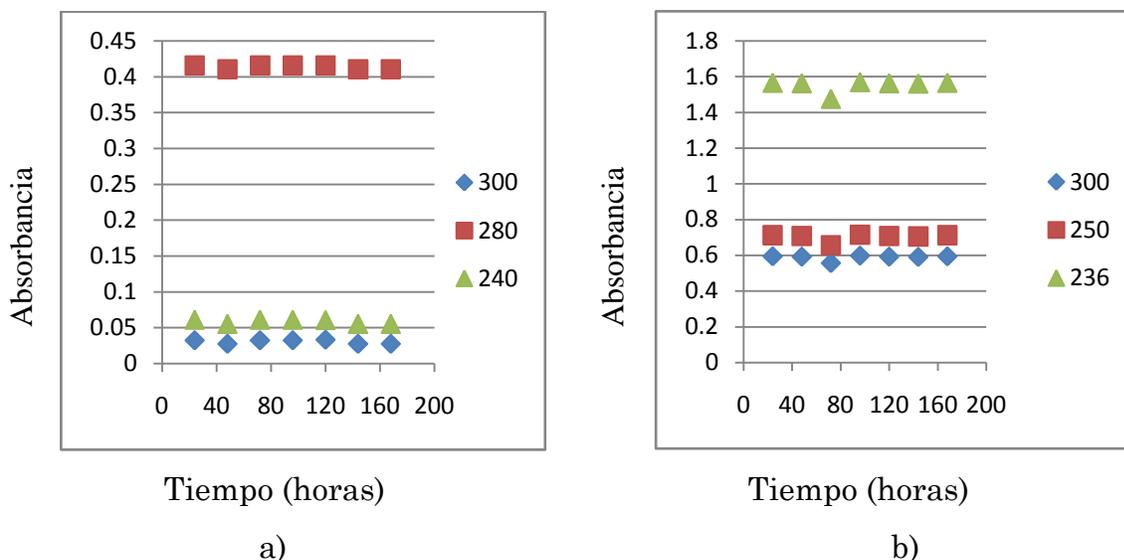


Fig. 6.1 Comportamiento del compuesto LQM 318 a distintas longitudes de onda, en función del tiempo, a) forma ácida b) forma básica

6.1.2 Estabilidad LQM: 326

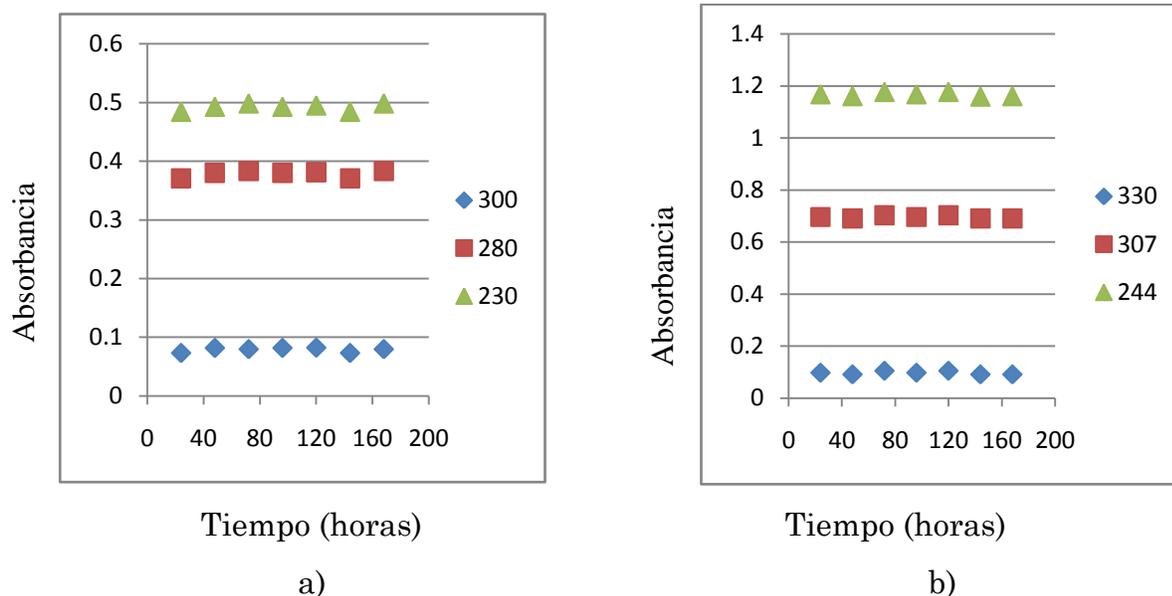


Fig. 6.2 Comportamiento del compuesto LQM 326 a distintas longitudes de onda, en función del tiempo, a) en medio ácido b) en medio básico

La gráfica que se encuentra en la Fig. 6.2 a), muestra el comportamiento del LQM: 326 en solución ácida, se muestran cambios, pero estos son menores a 0.1 nm, en la Fig. 6.2b) para la solución básica, muestra una tendencia más estable, en ambas soluciones, el compuesto presenta estabilidad, por lo tanto se podrán realizar sus estudios posteriores.

6.1.3 Estabilidad LQM: 328

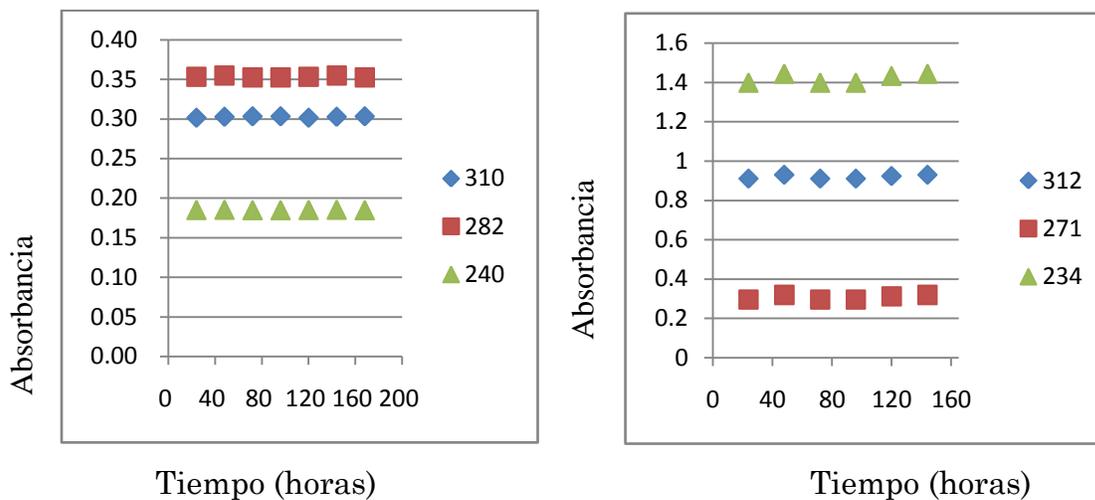


Fig. 6.3 Comportamiento del compuesto LQM 328 a distintas longitudes de onda, en función del tiempo, a) en medio ácido, b) en medio básico

En la Fig. 6.3 a) se observa que es muy estable en forma ácida y no hay cambios, en la Fig. 6.3 b) se observa que se hay pequeños cambios en las primeras horas, pero al final el comportamiento es estable.

Una vez conocida la estabilidad de cada uno de los compuestos LQM: 318, 326 y 328, se puede proseguir con la parte experimental de este trabajo.

6.2 Determinación de las constantes de acidez para el compuesto LQM 318

Existen distintos métodos utilizados para la determinación de constantes de acidez, como puede ser, electroforesis capilar, potenciometría, métodos espectroscópicos entre otros.

En el caso de los compuestos LQM, estos tienen la limitante de su baja solubilidad en agua, lo que lleva a buscar métodos que sean sensibles a los cambios del compuesto ácido-base aún a bajas concentraciones. Uno de los métodos más eficaces utilizados para determinar las constantes de acidez, es el de medir los espectros de absorción de un compuesto a una misma concentración, como función del pH. Para ello es necesario que los coeficientes de absorptividad molar de las diferentes especies ácido-base de los sistemas sean lo suficientemente grandes para poder obtener lecturas de absorbancia adecuadas, a pesar de las bajas concentraciones.

Durante la valoración ácido-base de los compuestos LQM, se realizaron gráficos de absorbancia en función del pH, donde se puede observar de manera más clara el comportamiento ácido-base, por los cambios de dichas curvas.

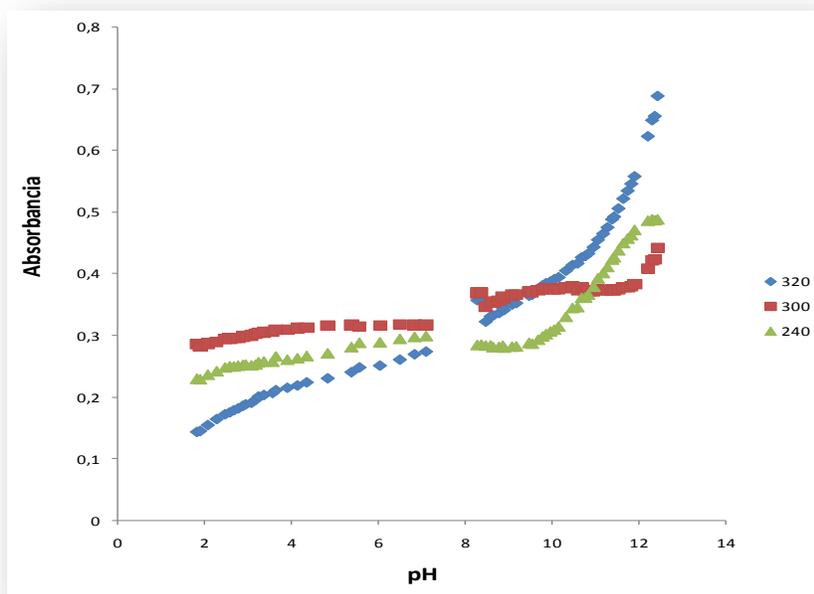


Fig. 6.4 Gráfica de absorbancia en función de pH para el compuesto LQM: 318 a diferentes longitudes de onda.

En el Fig. 6.4, se observa el comportamiento del compuesto LQM 318, en la zona de pH de 2-4, no hay cambios, la absorbancia es constante, en la zona de 6 a 8 hay un salto, y se observa una sigmoide y un valor de pka aproximado de 7.4, mientras que en la zona entre 6 y 10, la absorbancia se modifica, por lo que hay una sigmoide más pronunciada, se observa un valor del segundo pka entre 10.5 y 11.

De esta forma, se pueden estudiar sus propiedades ácido-base de los compuestos LQM. Una vez graficados los datos de absorbancia contra pH, se puede tener un esbozo de los posibles equilibrios ácido-base.

6.2.1 Análisis de los resultados de ajuste por el Método no lineal para el LQM: 318

Se realizó un modelo, para el cual se hizo un ajuste no lineal para poder determinar las constantes de acidez. Se debe hacer una hoja de cálculo, donde intervienen valores tales como la absortividad molar de las distintas especies ácido-base, la longitud de la celda, los posibles pka's, etc. También se debe graficar un espectro de absorción en una longitud de onda que sea alta o que se muestre bien, en donde se grafica pH vs absorbancia, mostrando los valores experimentales y el modelo propuesto. Una vez realizado lo anterior, se comienza a variar los distintos valores para poder sobreponer ambas gráficas, y así tener los valores de pka, por este medio.

Se utilizó el Modelo no Lineal, para estimar los valores de pka's y los resultados obtenidos fueron los siguientes.

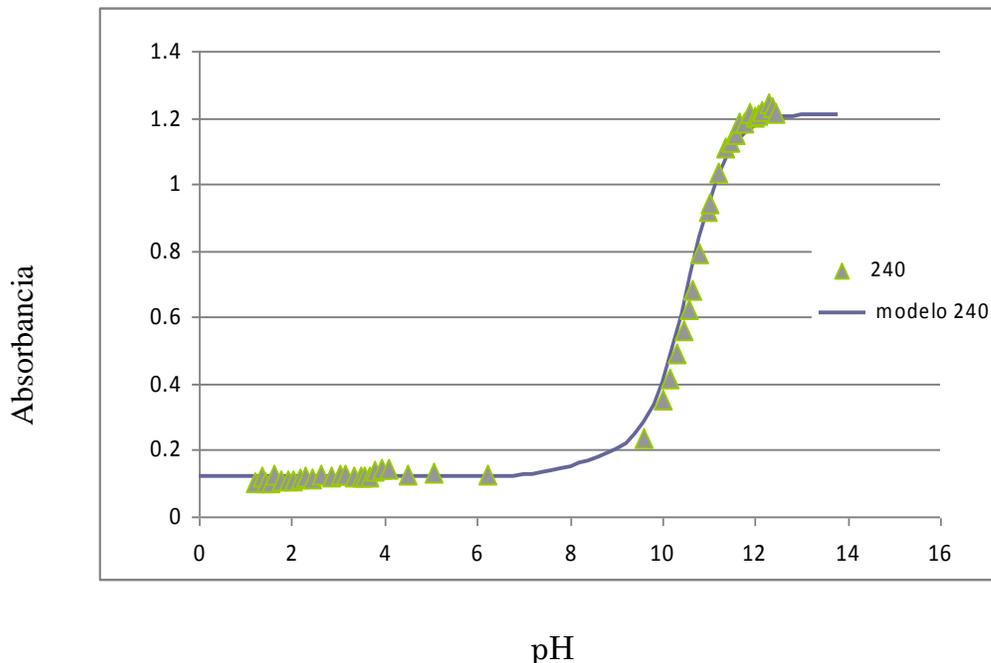


Fig. 6.5 Gráfica del modelo no lineal, a 240nm, para el ajuste de los pka's del compuesto LQM: 318.

En la Fig. 6.5 se observa cómo se encuentran ajustados de los valores experimentales con los teóricos y se ve que está bien ajustado.

Log Beta 1	11.25	PKa2 =	11.25
Log Beta 2	18.95	pKa2 =	7.7

Tabla 6.1 Valores obtenidos de las constantes de formación y acidez del LQM 318, por el Método no lineal

Cabe mencionar que es un método muy bueno para hacer una estimación, aproximada de las posibles constantes de acidez, pero no son muy eficaces, porque no podemos tener la incertidumbre de los valores obtenidos y la cantidad de datos experimentales utilizados es mínima.

6.2.2 Análisis de los resultados del refinamiento de TRIANG para el compuesto LQM: 318

Gracias al programa computacional TRIANG, se puede alimentar con los datos de absorbancia obtenidos y para conocer el número de especies ácido-base presentes en el sistema en estudio. Este programa se alimenta de errores (ΔT) que van desde 0.001 a 0.01. De esta forma se puede estimar el número de especies presentes, ahora se prosigue a seleccionar datos de absorbancia y pH's medidos.

Para el cálculo de las especies absorbentes, se utilizó el programa TRIANG, utilizando el intervalo de pH 2 a 12, se alimentó una matriz con los valores experimentales obtenidos de 46 filas y 37 columnas.

El tratamiento de los datos para conocer el número de especies presentes en solución de los compuestos LQM, debe ser muy minucioso, ya que al seleccionar mal algún dato o anotar mal un pH, se pueden provocar errores, el programa TRIANG, es muy útil, ya que por iteración de error se puede determinar que tantas especies que absorben de forma diferente están presentes.

LQM: 318	
Error ΔT	No. de Especies
0.01	2
0.009	2
0.008	2
0.007	3
0.006	3
0.005	3
0.004	3
0.003	3
0.002	3
0.001	4

Tabla 6.2. Resultados de TRIANG para el compuesto LQM: 318 a diferentes ΔT

En los resultados, se muestra que TRIANG refina tres especies en un intervalo de error de 0.007-0.002, los cuales tiene mayor significado estadístico, y por lo tanto, se proponen dos valores de constantes de acidez para ajustar el modelo.

6.2.3 Análisis de los resultados del refinamiento de SQUAD para el compuesto LQM: 318

Una vez realizada la determinación del número de especies, se continúa con el tratamiento de los datos. Ahora se ordenan para poder alimentarlos en el programa SQUAD, el cual solo acepta 24 espectros con 48 absorbancias cada uno, es por ello que se debe seleccionar minuciosamente los datos para poder obtener valores certeros.

Con los datos experimentales, se alimenta el programa SQUAD, el cual, hace iteraciones por ciclos, en donde calcula los valores de constantes de formación (β), las absorptividades molares (ϵ) y la desviación estándar, se pueden hacer varias iteraciones y seccionar los datos por zonas. El programa refina constantes de formación global.

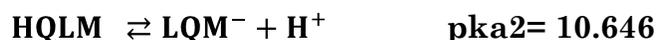
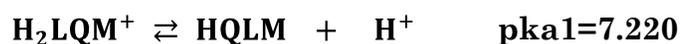
Modelo	Log β	(σ)	pka	σ Datos	μ
HLQM	10.646	0.0055	7.220	7.579*10 ⁻³	3.004*10 ⁻²
H ₂ LQM ⁺	17.868	0.0122	10.646		

Tabla 6.3 Modelo químico refinado por SQUAD para el compuesto LQM 318

a) Equilibrios globales de formación



b) Equilibrios sucesivos de disociación



En la tabla 6.3, se observan los valores de betas, y pka's obtenidos así como la desviación estándar de estos valores. En la molécula del LQM: 318, se observaron dos pka's, estos valores son muy aproximados a los que se calcularon por el modelo no lineal.

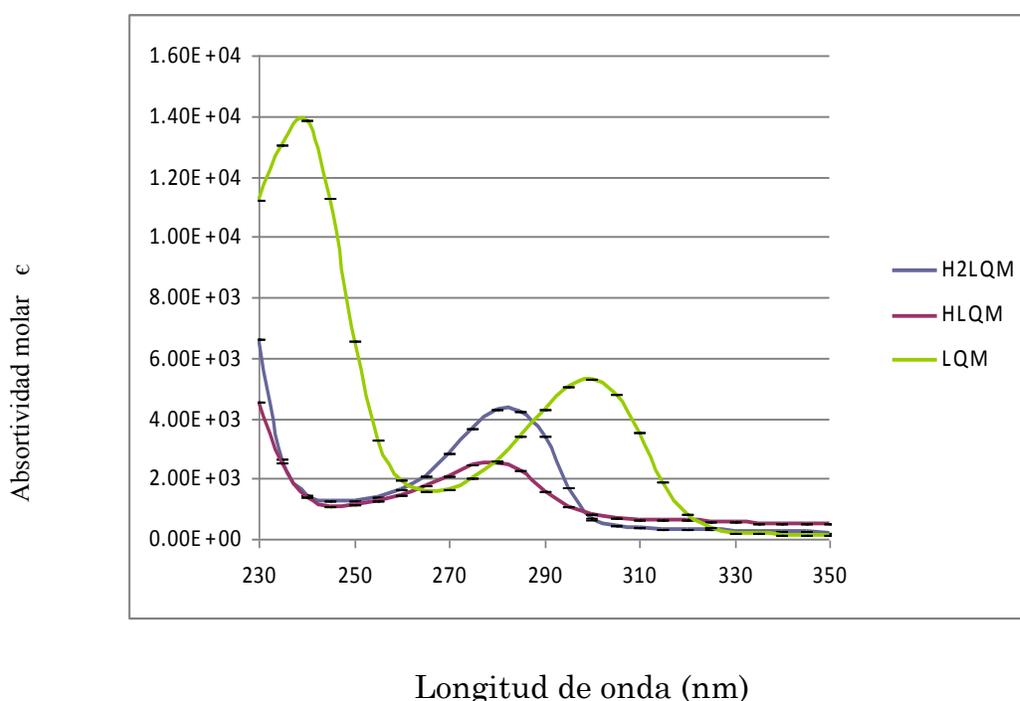


Fig. 6.6 Coeficientes de absortividad molar, para las diferentes especies ácido-base del compuesto LQM: 318, refinados por SQUAD

Como se puede observar en la Fig. 6.6, los coeficientes de absortividad molar son muy parecidos a los espectros de la titulación ácido-base del compuesto LQM: 318; y se observa, que se cruzan en las mismas longitudes de onda que en la titulación. También se muestran las barras de error que muestran que es un buen refinamiento.

Con los valores de pKa's refinados por SQUAD, para el compuesto, se traza el diagrama de distribución de especies en función del pH, como se observa en la Fig. 6.7 en donde la especie que se encuentra primero es la ácida, se forma la HLQM, el anfólito y el cruce entre las dos corresponde al primer pka, cuando ya casi no hay especie ácida y aumenta la especie básica se observa un segundo cruce el cual muestra la presencia del segundo pka.

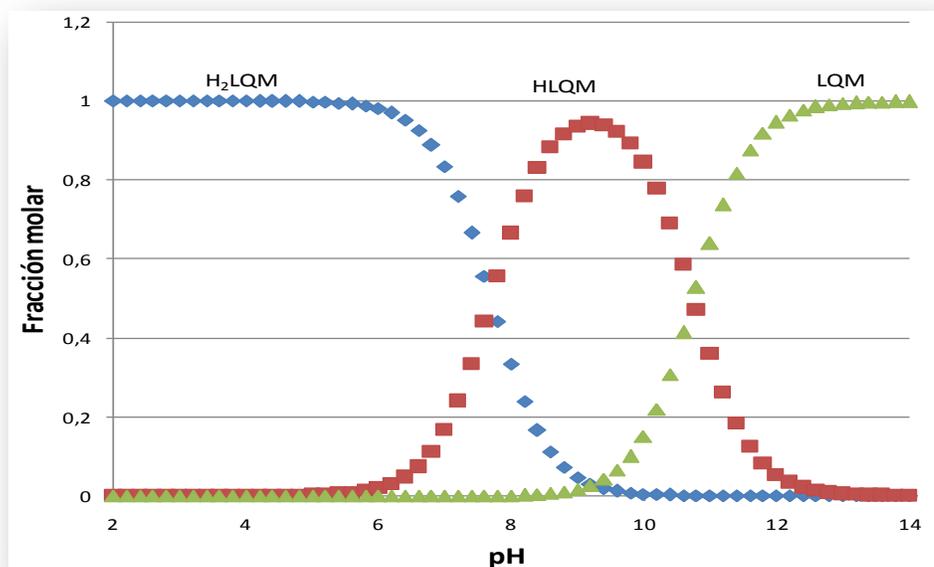


Figura 6.7 Diagrama de distribución de especies para el LQM 318

Analizando el diagrama de la Fig. 6.7, se puede observar que existen tres especies presentes, una H₂LQM⁺, el anfólito HLQM y la especie básica LQM⁻, en donde hay dos constantes de acidez que fueron refinadas con SQUAD.

6.3 Determinación de las constantes de acidez para el compuesto LQM 326

En la Fig. 6.8, se puede observar el gráfico de absorbancia vs pH, de la molécula LQM 326, a las longitudes de onda de 300, 284 y 240nm. En este caso se puede observar que las absorbancias se mantienen constantes en pH's menores a 4, y muestra una sigmoide, en donde hay un escalón, por lo tanto muestra la presencia de un pKa, en la zona de 5, después, tiende a bajar pero

en la zona de 10 a 13 hay un salto muy pronunciado, mostrando un segundo pKa entre 10 y 11.

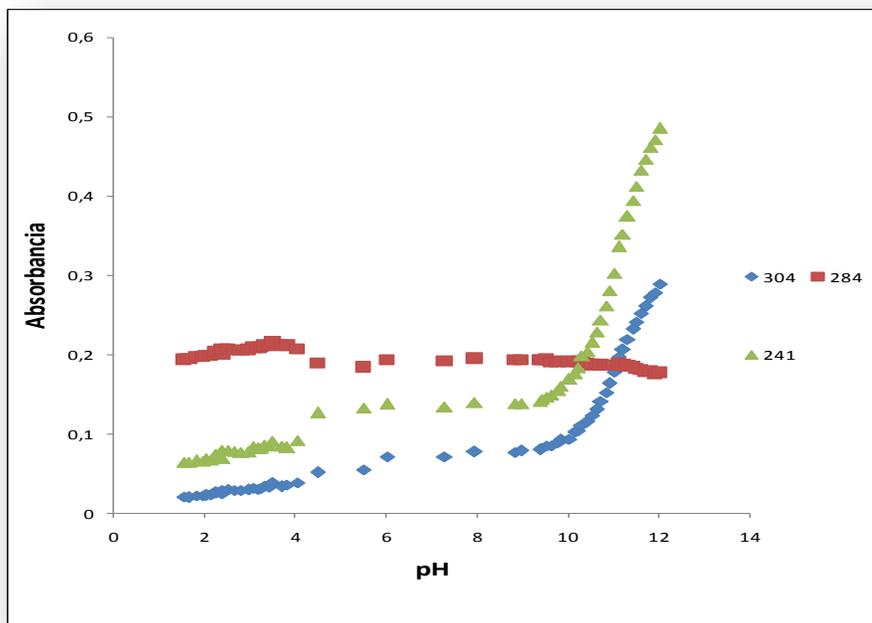


Fig. 6.8 Gráfica de absorción en función de pH para el compuesto LQM: 326 a diferentes longitudes de onda.

6.3.1 Análisis de los resultados de ajuste por el Método no lineal para el LQM: 326

En la Fig. 6.9 se observa la gráfica para el ajuste no lineal, en la longitud de onda de 241, para el compuesto LQM 326. Por medio de la hoja de cálculo se pudo ajustar de forma visual, para poder obtener los valores de constantes de acidez

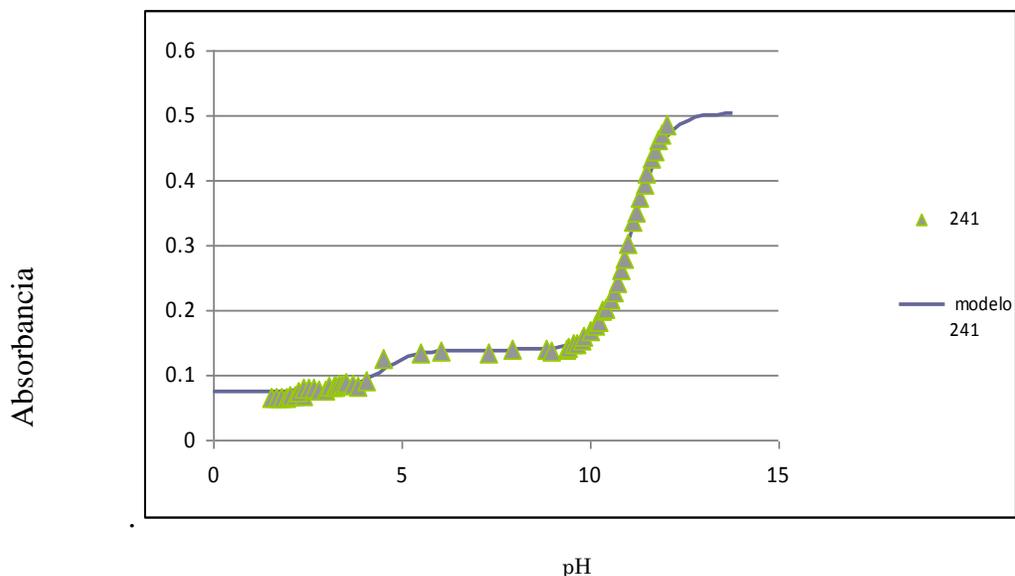


Figura 6.9 Gráfica del Modelo no Lineal, a 241nm, para el ajuste de los pKa's del compuesto LQM 326.

Utilizando el Modelo no Lineal, se obtuvieron los siguientes resultados para el refinamiento de constantes de formación y acidez como lo muestra la tabla 6.4.

Log Beta 1	11.7	pKa2 =	11.7
Log Beta 2	18.65	pKa1 =	6.95

Tabla 6.4 Valores obtenidos de las constantes de acidez del LQM 326, por el Método no lineal

En la tabla 6.4, se puede observar los valores de pKa, obtenidos por el modelo no lineal, los cuales no son muy certeros ya que no estima la incertidumbre y maneja muy pocos datos.

6.3.2 Análisis de los resultados del refinamiento de TRIANG para el compuesto LQM: 326

LQM 326	
Error ΔT	No. Especies
0.01	3
0.009	3
0.008	3
0.007	3
0.006	3
0.005	3
0.004	3
0.003	4
0.002	4
0.001	4

Tabla 6.5 Resultados del programa TRIANG para el compuesto LQM: 326 a diferentes ΔT .

Analizando la tabla 6.5, se puede ver que existe una gran tendencia hacia tres especies presentes en la molécula LQM 326, y ha valores de 0.003 y 0.001, predice la presencia de tres diferentes especies.

6.3.3 Análisis de los resultados del refinamiento de SQUAD para el compuesto LQM: 326

Una vez tratados los datos, se corre el programa SQUAD, para determinar los valores de constantes de acidez de LQM 326, los mejores resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.6

Modelo	Log β	Log β (σ)	pka	σ Datos	μ
HLQM	11.5	0.718	6.942	3.551*10 ⁻²	3.754*10 ⁻²
H ₂ LQM	18.4	0.341	11.517		

Tabla 6.6 Modelo químico refinado por SQUAD para el compuesto LQM 326

a) Equilibrios globales de formación



b) Equilibrios sucesivos de disociación

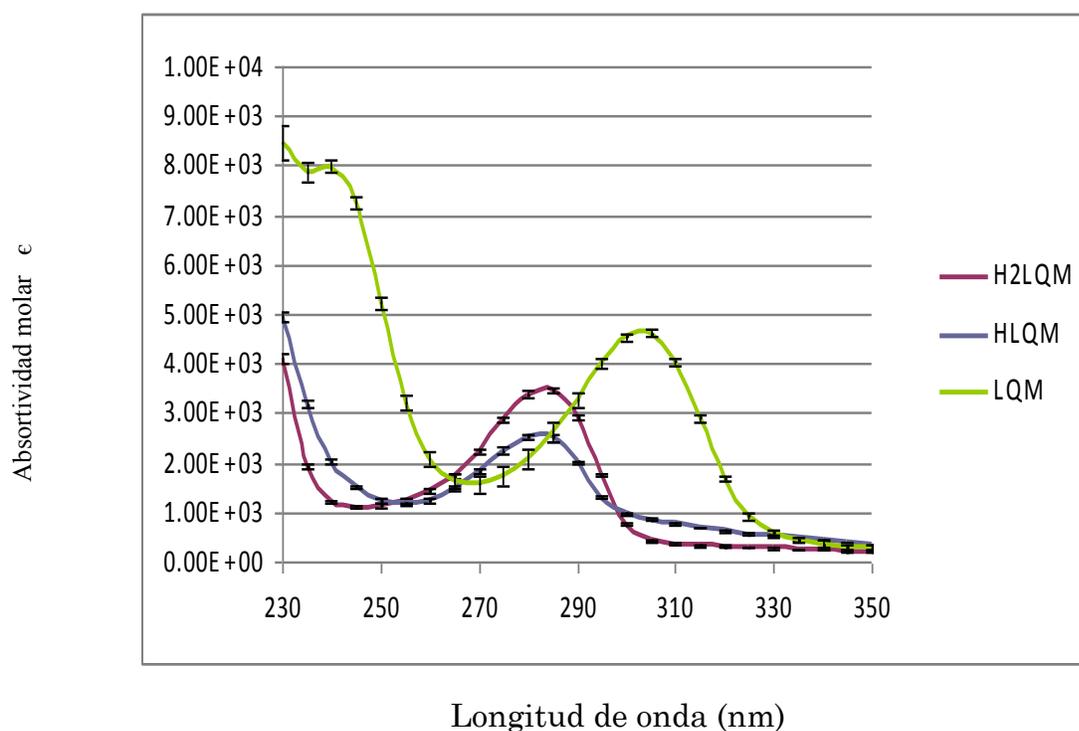
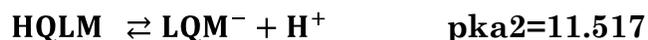
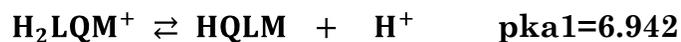


Figura 6.10 Coeficientes de absortividad molar, para las diferentes especies ácido-base del compuesto LQM: 326, refinados por el programa SQUAD.

En la Fig. 6.10, se observan los coeficientes de absortividad molar de las tres especies presentes en solución del compuesto LQM: 326, este gráfico es muy

similar al gráfico de la valoración ácido-base, debe ser así, ya que cumple con el modelo,

En la Fig. 6.11, se observa el diagrama de distribución de especies para el compuesto LQM 326, en donde el primer pKa muestra un valor de 6.7 aproximadamente, en el segundo cruce se observa el pKa de 11.5 aproximadamente, estos valores son muy cercanos a los estimados por el programa SQUAD.

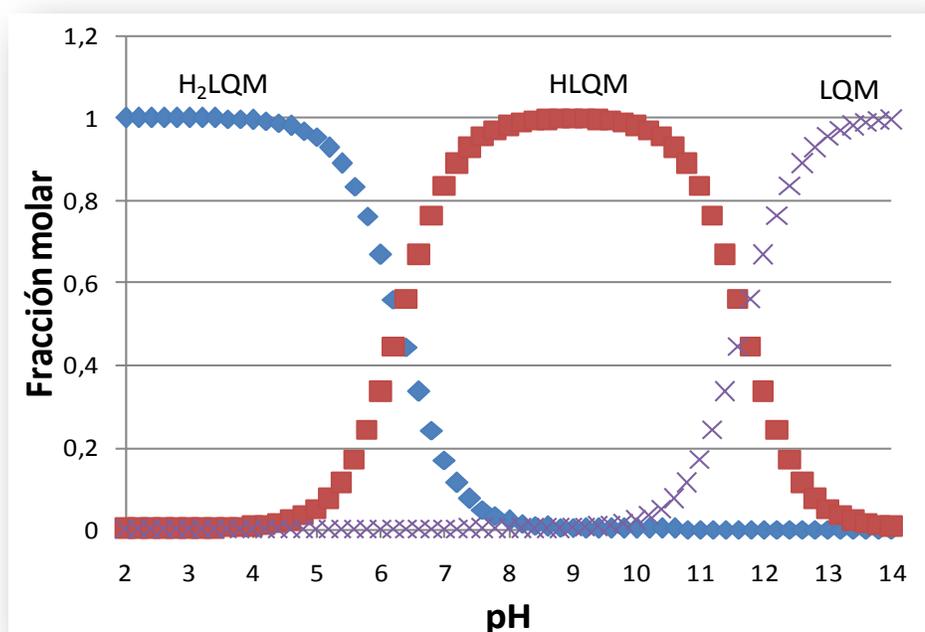


Fig. 6.11 Diagrama de distribución de especies para el compuesto LQM: 326

El diagrama de distribución de especies, muestra que existe el equilibrio ácido-base, donde hay intercambio de protón, y existen tres especies presentes, H₂LQM (ácido), el HLQM (anfólito) y LQM (base).

6.4 Determinación de las constantes de acidez para el compuesto LQM 328

Durante la experimentación, para la determinación de las constantes de acidez, se realizó la valoración espectrofotométrica, en el caso de la molécula del LQM 328, se observa en la Fig. 6.12, un posible pKa entre 4 y 6, en la zona neutra no se tomaron muchos datos, debido a que precipitaba, se observa un salto entre 10 a 12.

Este tipo de gráficos son muy utilizados para determinar pKa's de forma visual, por la formación de la sigmoides.

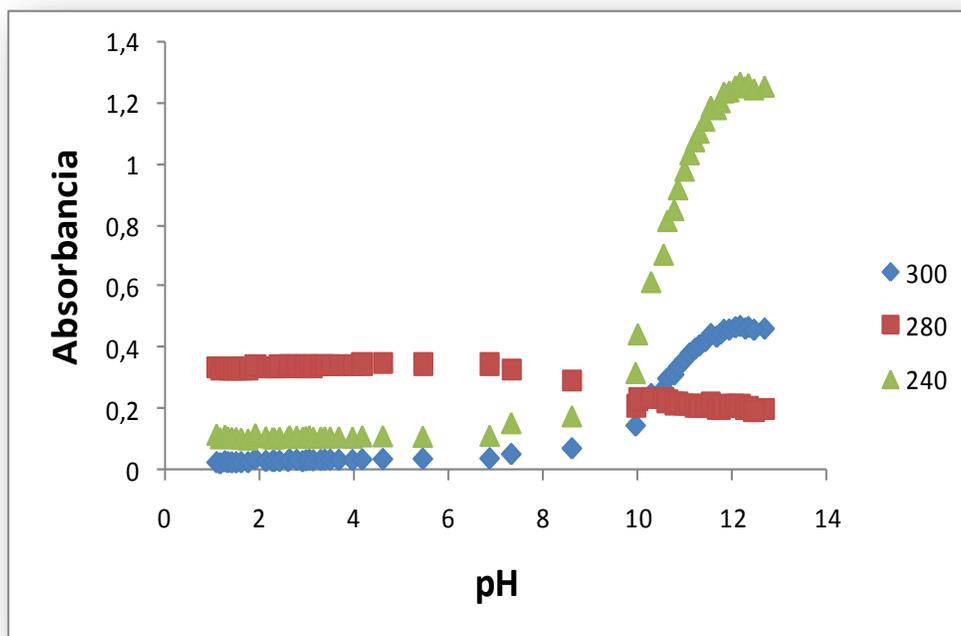


Fig. 6.12 Gráfica de Absorbancia en función de pH para el compuesto LQM 328 a diferentes longitudes de onda.

6.4.1 Análisis de los resultados de ajuste por el Método no lineal para el LQM: 328

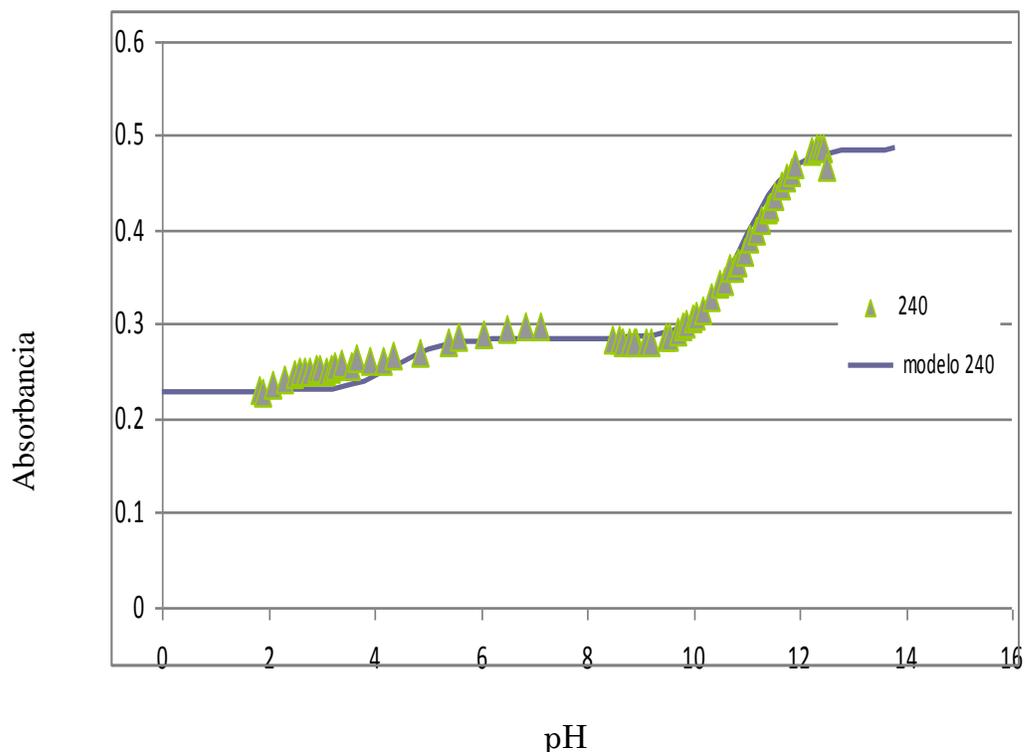


Fig. 6.13 Gráfica del Modelo no Lineal, a 240nm, para el ajuste de los pKa's para el compuesto LQM 328.

En la Fig. 6.13, se muestra el ajuste no lineal, para la longitud de onda de 240nm, este método es bueno, pero no se puede usar un gran número de datos como SQUAD, y además no mide las incertidumbres.

La tabla 6.7 se encuentran los valores de las constantes de acidez obtenidas por el método no lineal.

Log Beta 1	11.1	PKa2 =	11.11
Log Beta 2	15.75	pKa2 =	4.64

Tabla 6.7 Valores obtenidos de las constantes acidez del LQM 328, por el Método no lineal

6.4.2 Análisis de los resultados del refinamiento de TRIANG para el compuesto LQM: 328

LQM 328	
Error ΔT	No. de Especies
0.01	3
0.009	3
0.008	3
0.007	3
0.006	3
0.005	3
0.004	3
0.003	4
0.002	5
0.001	6

Tabla 6.8 Resultados de TRIANG del compuesto LQM 328 a diferentes ΔT

En la tabla 6.8 se muestra que en un intervalo de ΔT entre 0.01 y 0004, TRIANG refina tres especies, lo que implica la existencia de dos valores de pka.

6.4.3 Análisis de los resultados del refinamiento de SQUAD para el compuesto LQM: 328

Modelo	Log β	Log β (σ)	pka	σ Datos	μ
HLQM	11.1348	0.006	4.442	3.285*10-3	5.678*10-3
H2LQM	15.576	0.0389	11.134		

Tabla 6.9 Modelo químico refinado por SQUAD para el compuesto

LQM 328

a) Equilibrios globales de formación



b) Equilibrios sucesivos de disociación

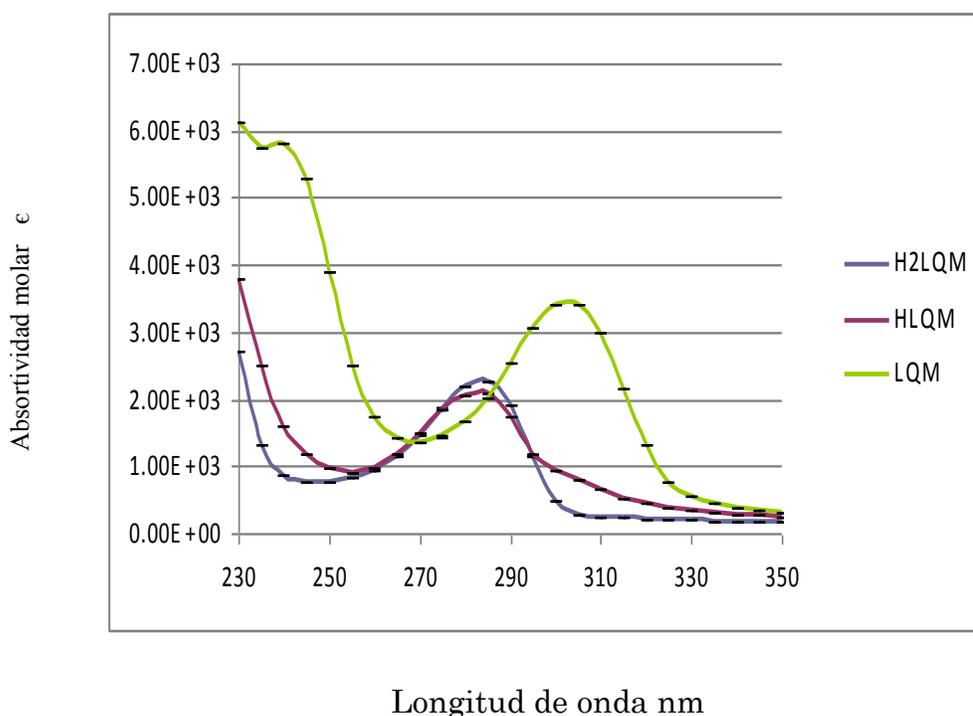
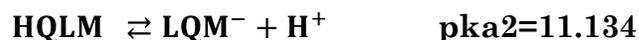
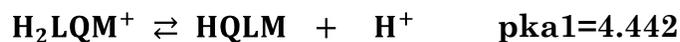


Fig. 6.14 Coeficientes de absorptividad molar para las diferentes especies ácido-base del compuesto LQM: 328 refinados por el programa SQUAD.

En la Fig. 6.14, se pueden observar las absorptividades molares vs longitud de onda. Este gráfico es muy parecido a la titulación ácido base del compuesto LQM 328 ya que los máximos de las bandas son muy parecidos.

En la Fig. 6.15, se muestra el comportamiento de la molécula LQM 328, en donde a pH's menores de 2 están las bandas bajas, pero tienden a subir de 2 a 3.5, y se mantienen. Después, tarde se muestra un pequeño escalón, hasta pH de 7.7, conforme aumenta el pH, las bandas continúan subiendo hasta mostrar un salto y observando un cruce, esto es típico de la presencia de un pka.

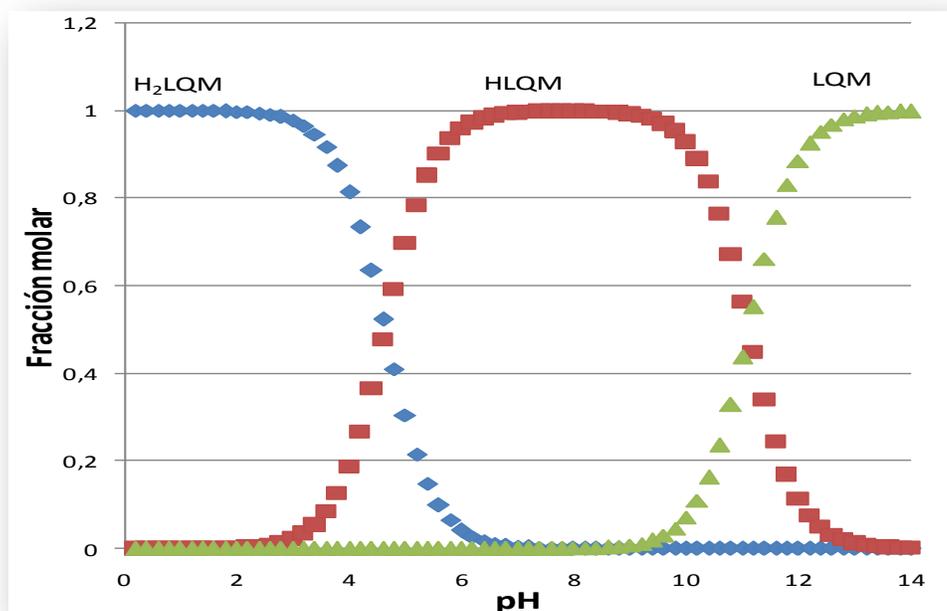


Fig. 6.15 Diagrama de distribución de especies para el compuesto LQM: 328

En la fig. 6.15 se observa el diagrama de distribución de especies del compuesto LQM: 328, donde al principio se observa el predominio del compuesto en su forma ácida, después de pH 4, comienza a predominar el anfólito, en el pH 11, hay un segundo cruce dando la presencia de un segundo pKa, y predomina la especie básica.

Con el modelo no lineal se logró sobreponer los valores teóricos como experimentales, en donde, se ajustó para poder tener los valores de pKa.

7. CONCLUSIONES

Debido a los estudios farmacológicos que se han realizado para los compuestos LQM: 318, 326 y 328, se ha demostrado que presentan propiedades antiartríticas y antihipertensivas, los cuales son capaces de regular la presión sanguínea.

Se determinaron las condiciones de trabajo para poder realizar su estudio, tales como, concentración ideal y longitud de onda de trabajo para medir los espectros.

Una vez determinadas las concentraciones, se analizó por separado, a los compuestos LQM, en solución ácida y básica, para conocer la estabilidad de estas moléculas, las cuales se mostraron muy estables en ambas soluciones.

Se realizaron las valoraciones ácido-base, para más tarde ser tratados los datos experimentales con el programa TRIANG, donde se identificó el número de especies presentes, las cuales absorben de diferente forma, para cada una de las moléculas LQM, para cada uno de los casos de los LQM: 318, 326 y 328, se encontraron, tres especies es decir la H_2LQM , $HLQM$ y LQM (ácido, anfolito y base conjugada).

Con los resultados de las valoraciones ácido base, se alimentó el programa SQUAD, y se refinaron las constantes de formación (β 's) de los diferentes equilibrios ácido-base de los compuestos los LQM: 318, 326 y 328.

Se realizó un ajuste no lineal, con ayuda de una hoja de cálculo, en donde los resultados de las constantes de acidez, eran muy cercanos, pero por este método sólo se pueden procesar pocos datos y no se puede estimar la incertidumbre. Con el programa SQUAD, se pueden alimentar una matriz grande y estimar las incertidumbres de los estimadores estadísticos.

8. ANEXO

8.1 Caracterización espectroscópica para el compuesto LQM 318

A cada compuestos purificado y recristalizado se le determinaron los espectros de IR, RMNH¹, RMNC¹³ y Masas. A continuación como ejemplo se presenta la información sobre el LQM-318: 2-(4-tiolorfolin-il-metil)-4-terbutilfenol, rendimiento con el método de SEA 70%, punto de fusión 85-87°C IR (cm⁻¹; CHCL₃ film) 3456.35 (Amina), 3197.79 (C-H), 2886.19 (Enlace sp³), 1633.15 (Aromático), 1367.96 (terbutil). RMNH¹ (300MHz; CDCL₃; ME₄Si, δ_H): 10.42(1H, s, OH), 3.705 (2H, d), 7.30 (2H,d), 7.210 (2H,d) 6.818 (2H,d), 1.269 (9H,m) 2.703 (4H,dd), 2.951(4H,dd) RMNC¹³ (δ_C) 155.00; 125.60; 125.49; 141.885; 115.472; 115.47; 33.84; 31.48; 54.36; 27.79 EM-FAB: m/z (ab. Rel.) (M+1) 266, (99.62) 264, (94%) 250, (93.58%) 248, (89.46%) 237(84.15%) 223, (82.26%) 218(76.22%) 202, (61.50%) 163. Calculado para C₁₅H₂₃ONS. Punto de fusión 85-87°C. Rendimiento: 70%. Tiempo de reacción: 15 minutos.

8.2 Caracterización espectroscópica para el compuesto LQM-326

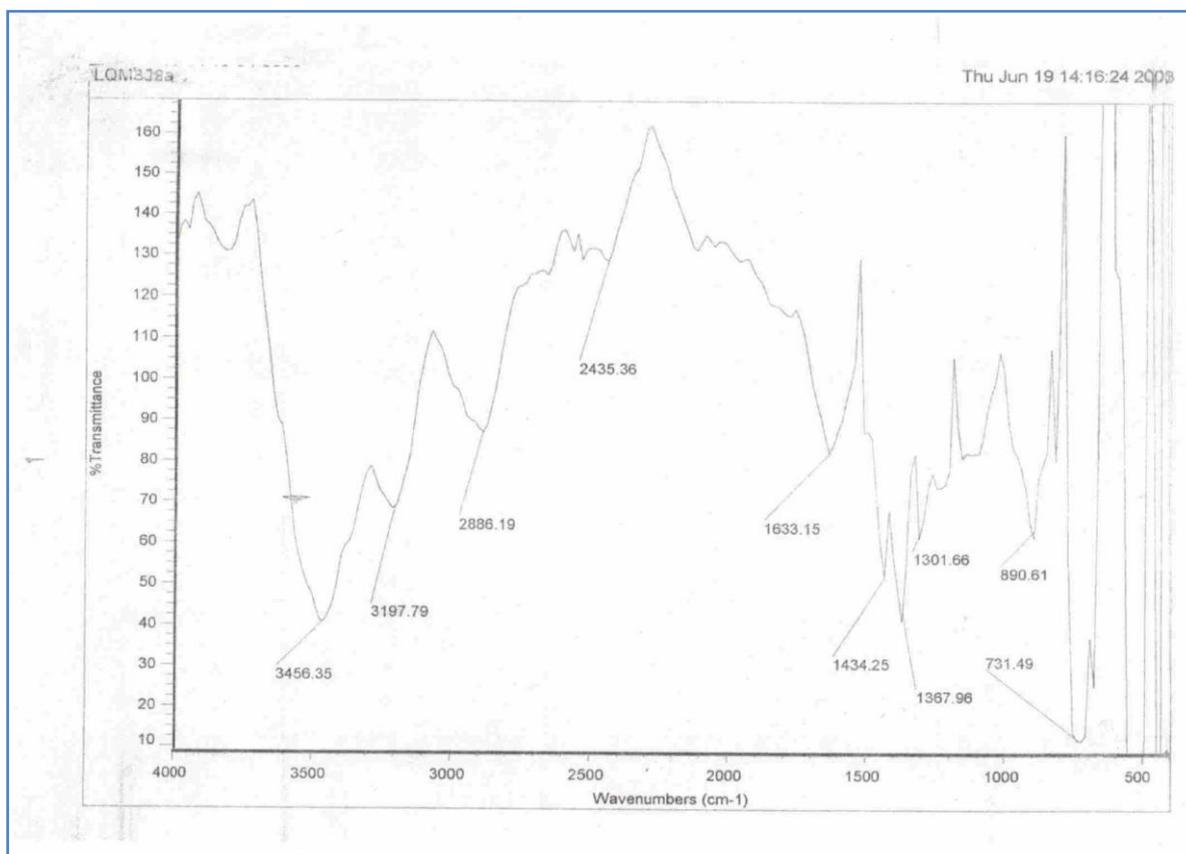
IR, RMNH¹, RMNC¹³ y Masas. A continuación como ejemplo se presenta la información sobre el LQM-326: 6-(4-tiomorfolin-il-metil)-2-4-dimetilfenol, rendimiento con el método de SEA 85%, 93-95°C, IR (cm⁻¹; CHCL₃ film) 2920 (enlace C-sp³) 1520 (aromático), 1200 (alcohol aromático) RMNH¹ (0 300MHz; CDCL₃; ME₄Si, δ_H): 10.47(H1, S, OH), 6.86 (1H, s), 6.619 (1H, s), 2.164 (3H, t), 2.182 (3H, t), 2.815 (2H, d), 2.198 (2H, d), 2.184 (2H,d), 2.714 (2H, d), 2.733 (2h, d). RMNC¹³ (δ_C) 153.28, 130.644, 126.79, 127.76, 124.643, 15.53, 20.35, 54.36, 62.33, 27.60. EM-FAB: m/z (ab. Rel.) (M+1) 238, 222 (93.67%), 220 (92.82%), 207 (87.34%), 137 (50.18%), 100 (42.19%). Calculado para C₁₃H₁₉NOS. Rendimiento: 85%. Punto de fusión: 93-95 °C. Tiempo de reacción: 20 minutos.

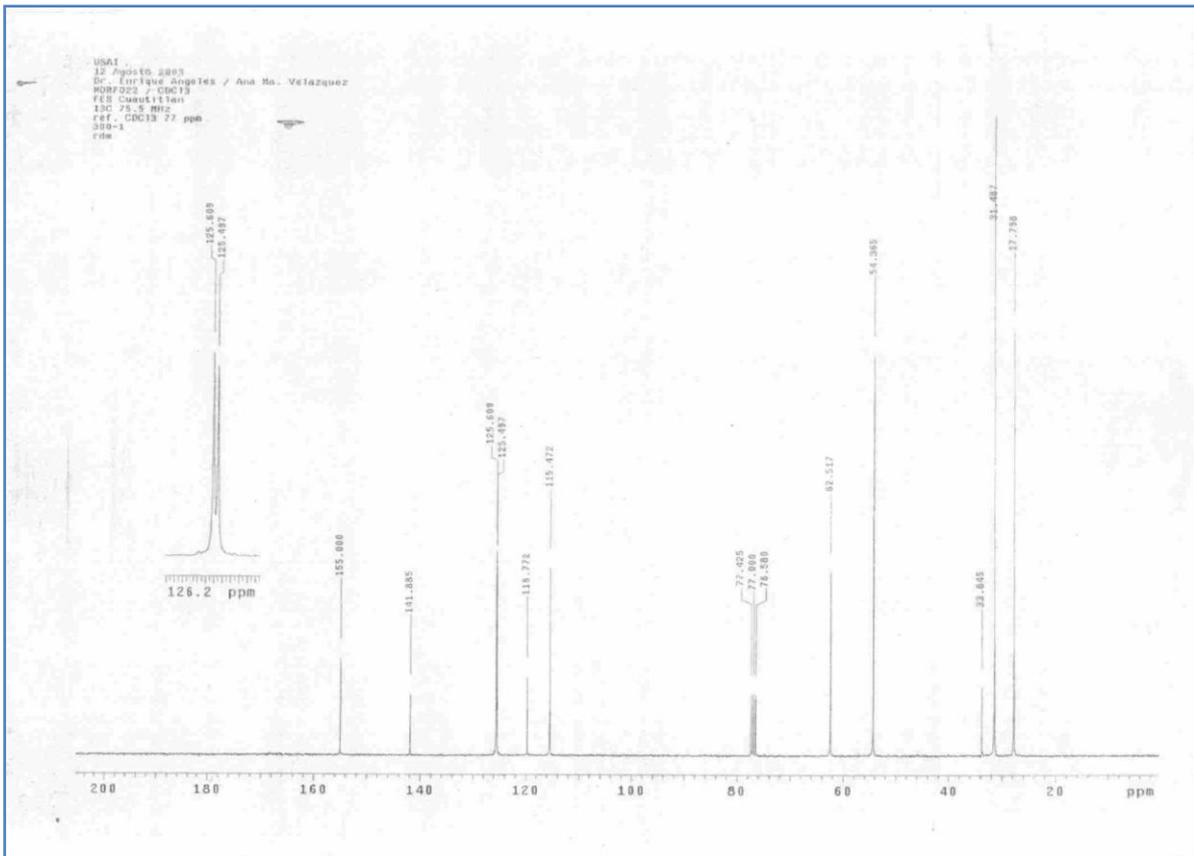
8.3 Caracterización espectroscópica para el compuesto LQM-328

IR, RMNH¹, RMNC¹³ y Masas. A continuación como ejemplo se presenta la información sobre el LQM-328. 2-(4-tiomorfolin-il-metil)-4-metoxifenol, rendimiento con el método de SEA 90%, 108-110 °C IR (cm⁻¹; CHCL₃ film) 2950 (enlace carbono-sp³), 1600 (aromático), 3450 (amina), 1150 (fenol), (0 300MHz; CDCL₃; ME₄Si, δ_H): 10.059 (1H, s), 6.771 (1H, s), 6.764 (1H, s), 6.543 (1H, s), 3.748, (3H, t), 3.738 (2H, d), 2.699 (2H, d), 2.714 (2H, d), 2.725 (2H, d), 2.744 (2H, d). RMNC¹³ (δ c) 1510,84, 116.430, 113.642, 152.526, 114.581, 116.430, 54.360, 55.664, 27.872. EM-FAB: m/z (ab. Rel.) (M+1) 240, 238 (99.58%), 224 (93.72%), 208 (87.02%), 151.17 (63.25%), 145 (60.66%). Punto de fusión: 108-110 °C.

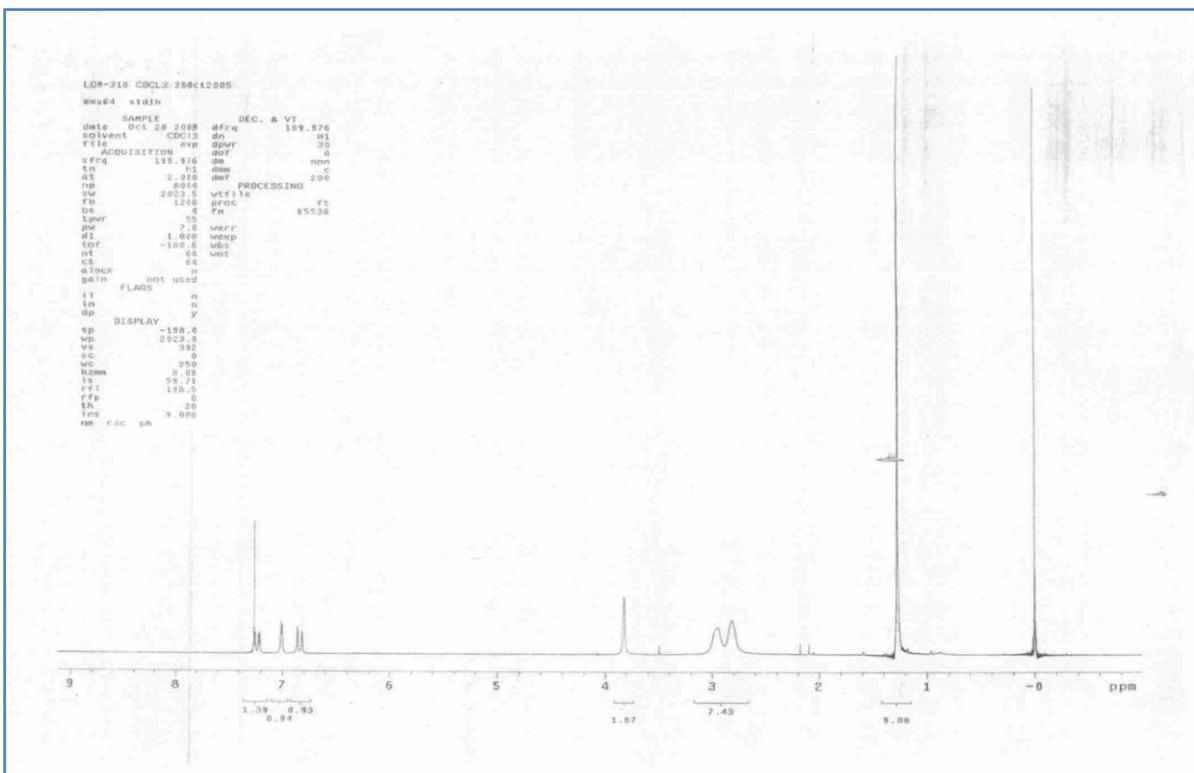
8.4 Espectros IR, RMN y EM para los compuestos LQM: 318, 326 y 328

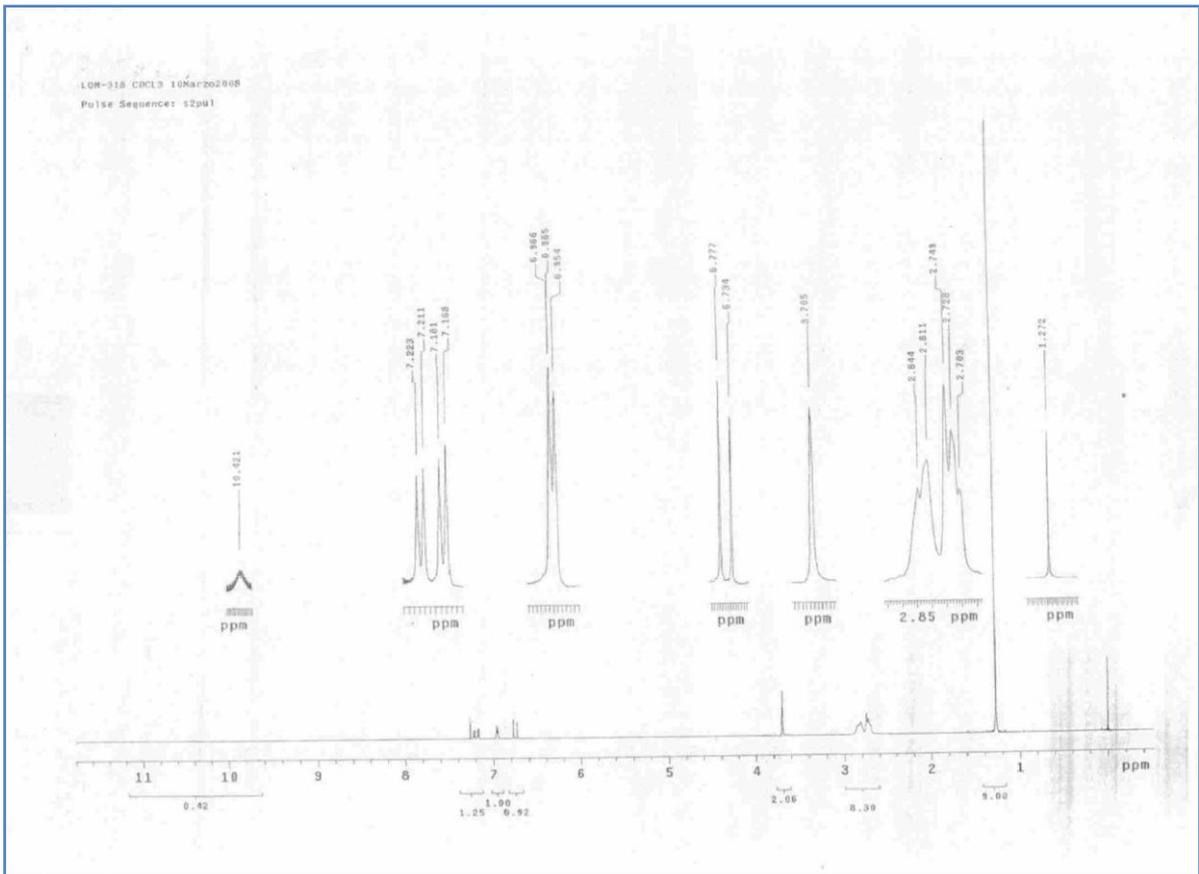
8.4 1 Espectros IR, RMN H^1 , C^{13} para el compuesto LQM 318



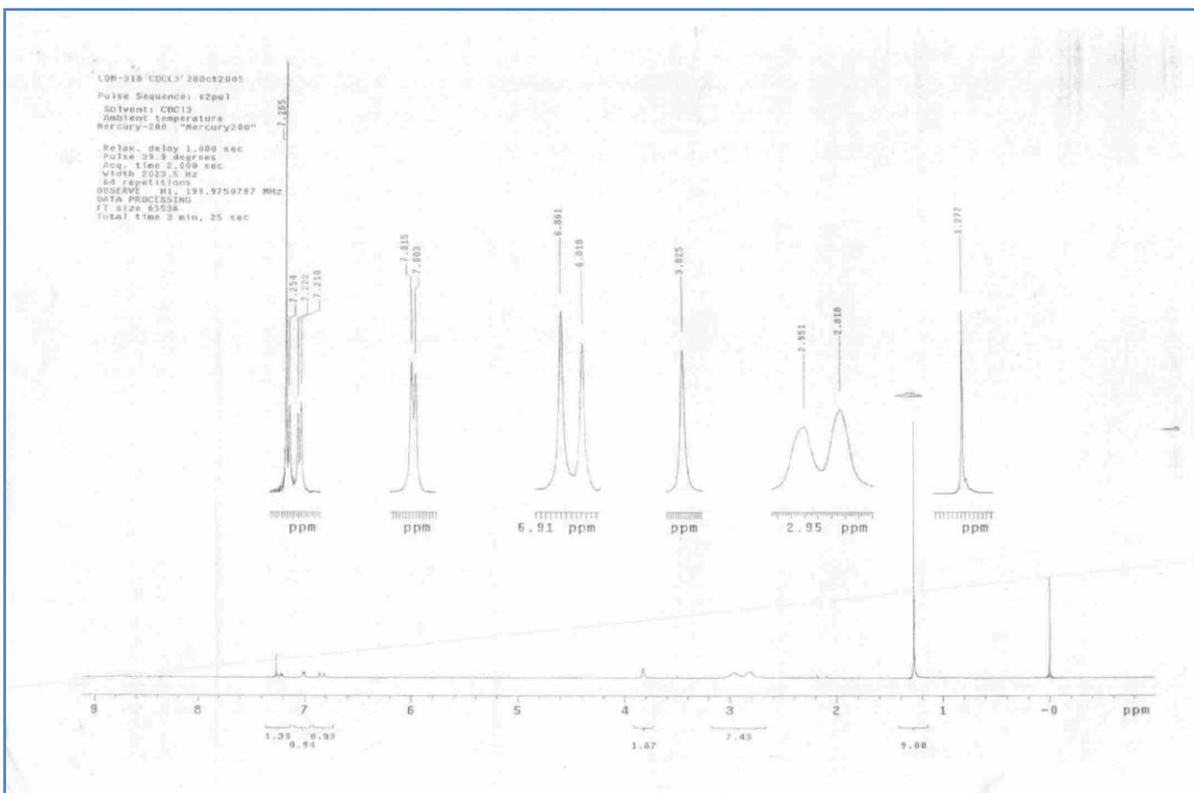


8.4.1 Espectros IR, RMN H^1 , C^{13} para el compuesto LQM 318

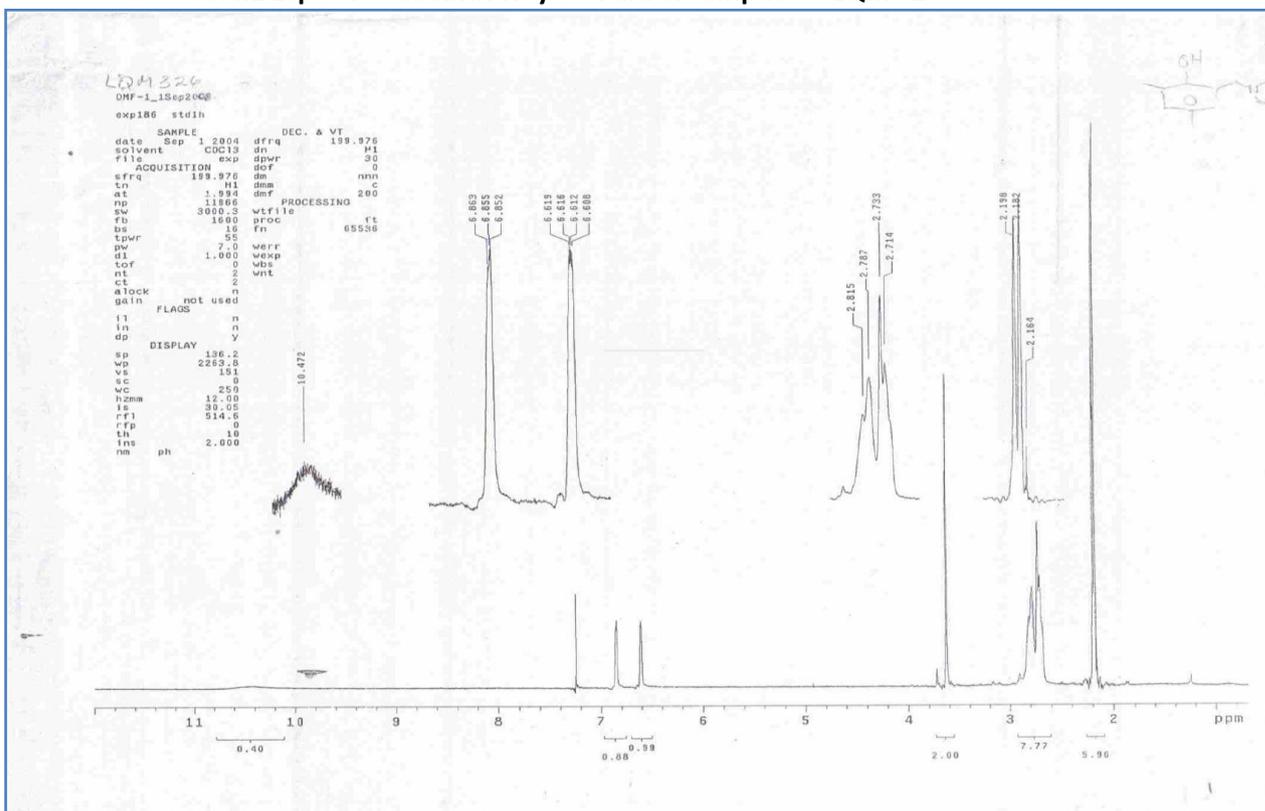


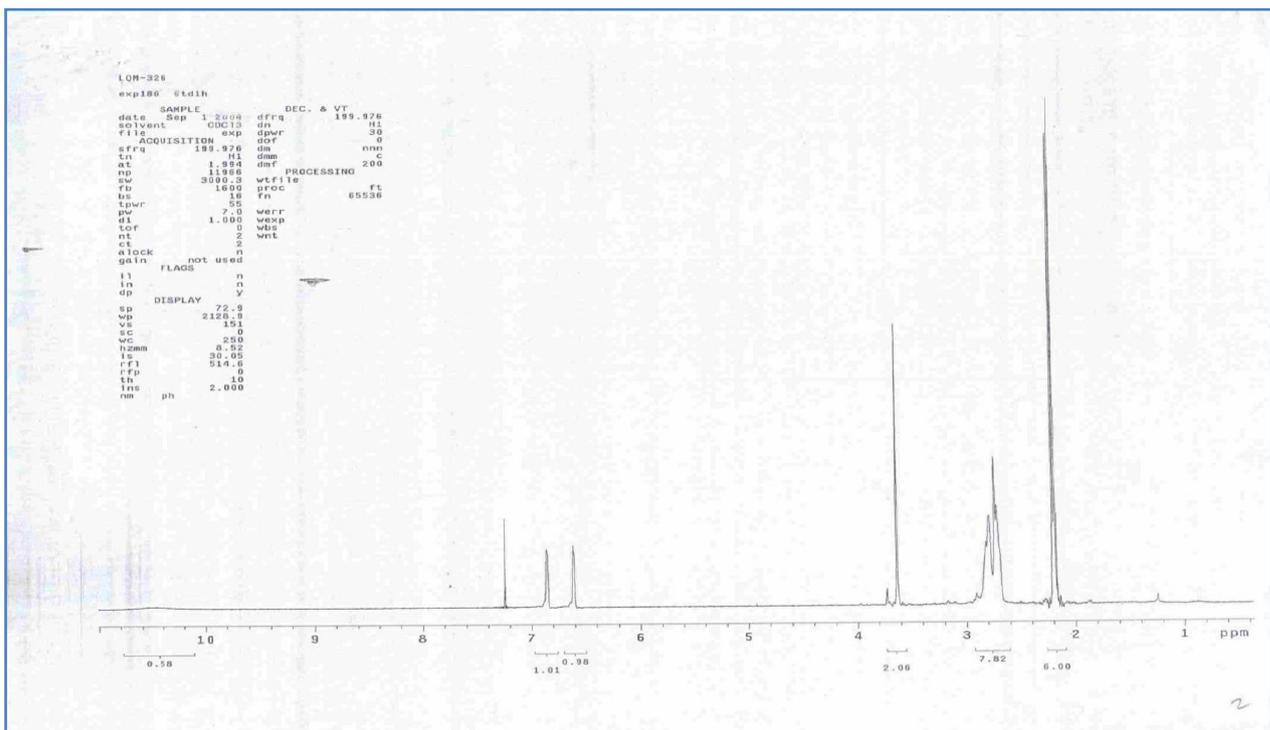


8.4.1 Espectros IR, RMN H^1 , C^{13} para el compuesto LQM 318

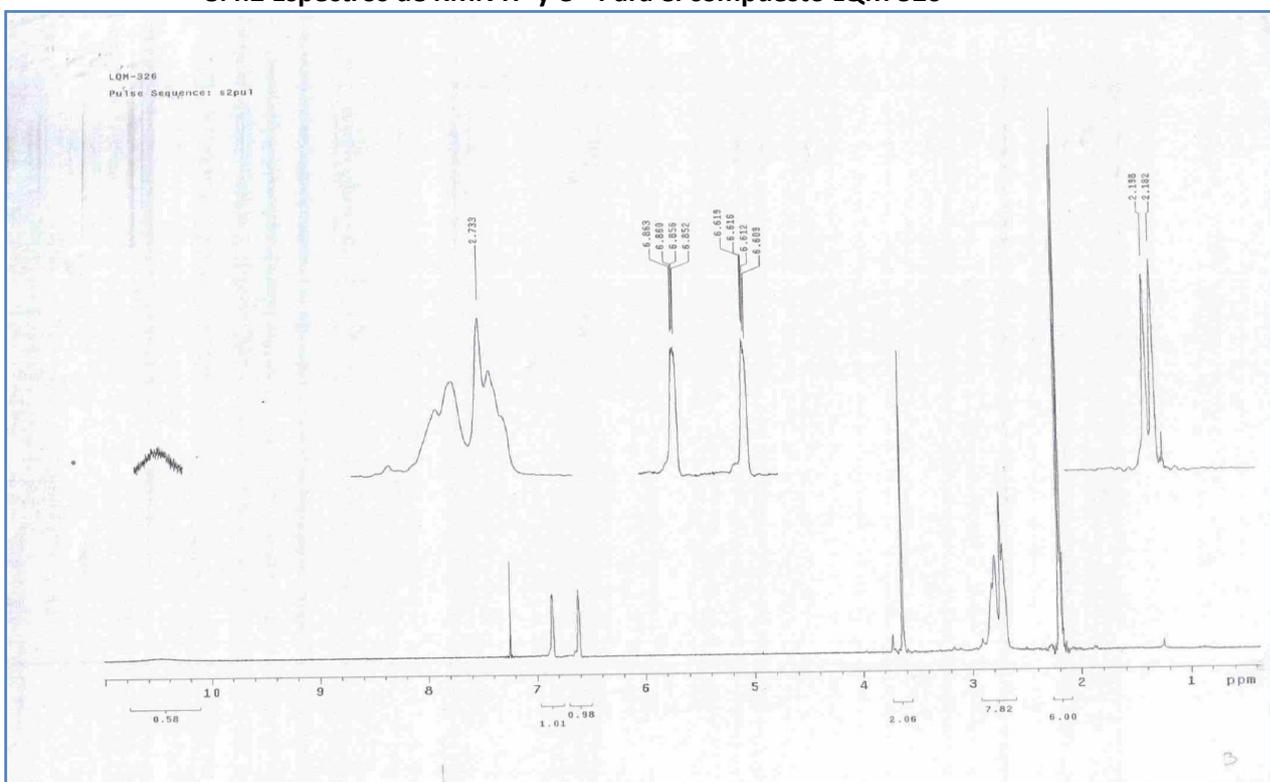


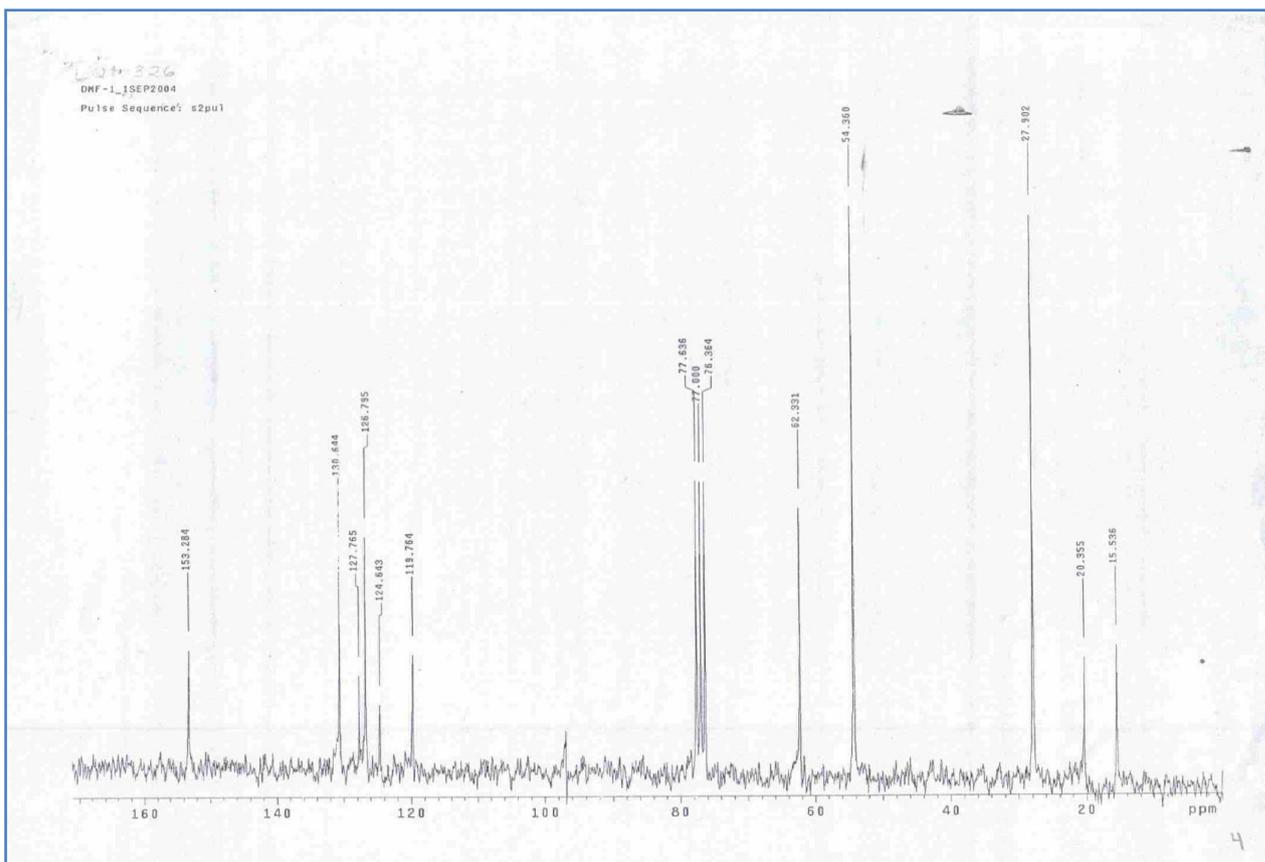
8.4.2 Espectros de RMN H¹ y C¹³ Para el compuesto LQM 326



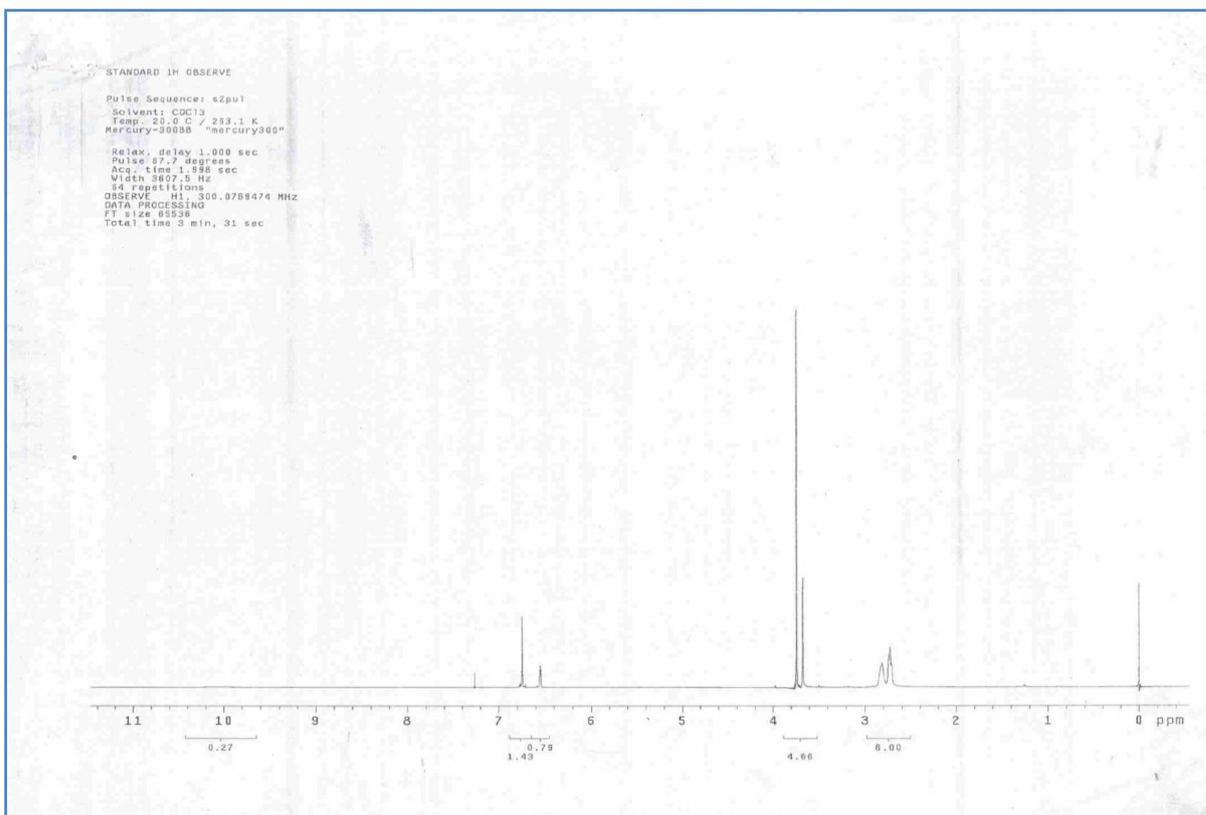


8.4.2 Espectros de RMN H^1 y C^{13} Para el compuesto LQM 326



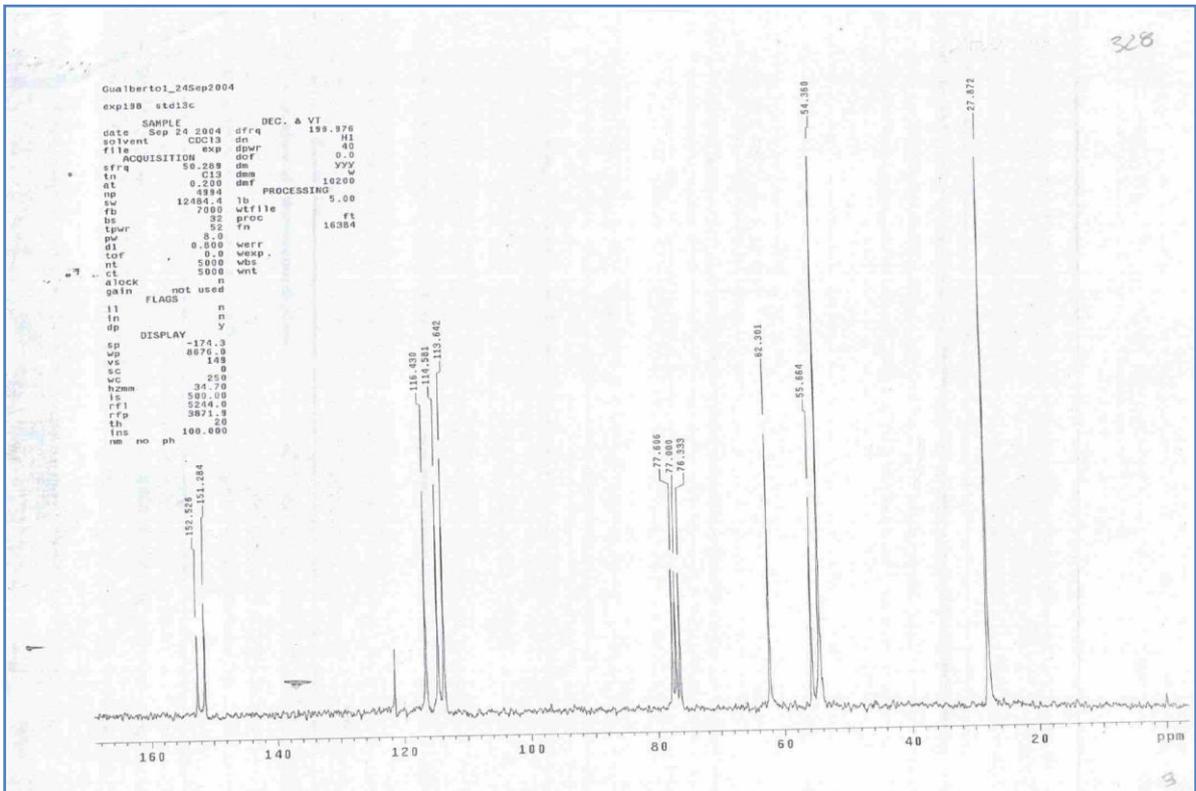


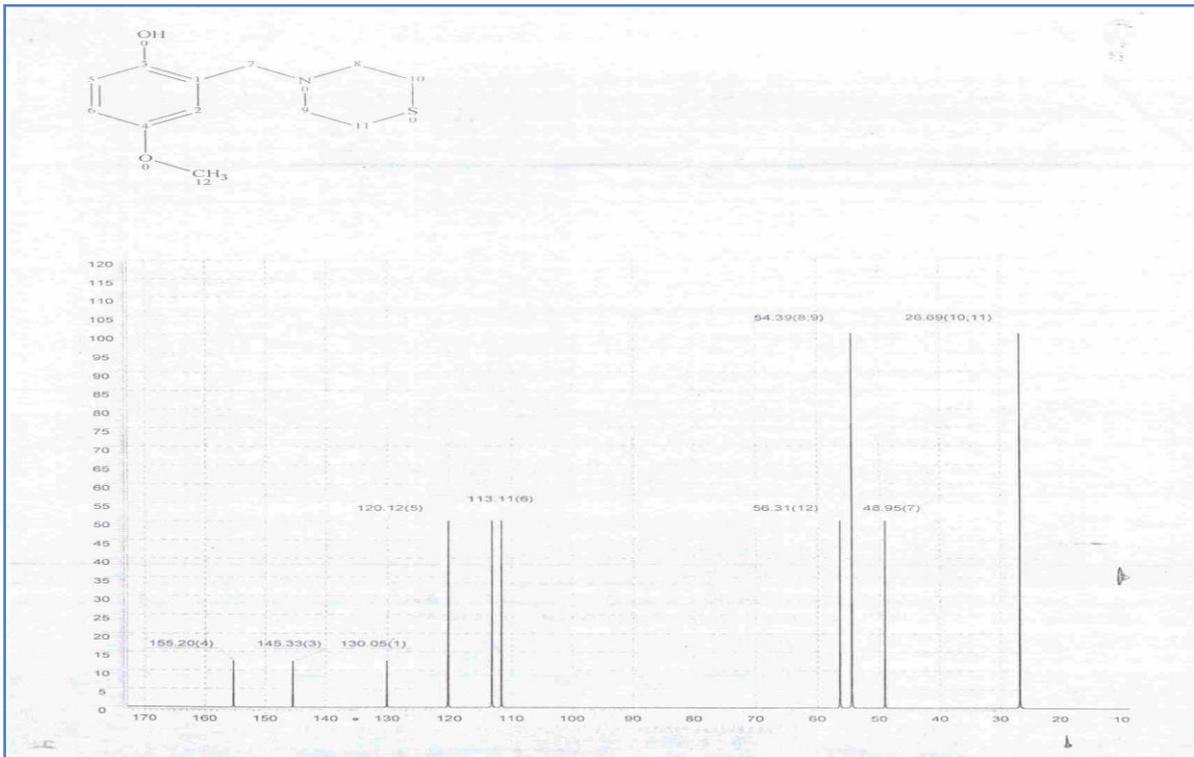
8.4.3 Espectros RMN H^1 , C^{13} y EM, para el compuesto LQM 328



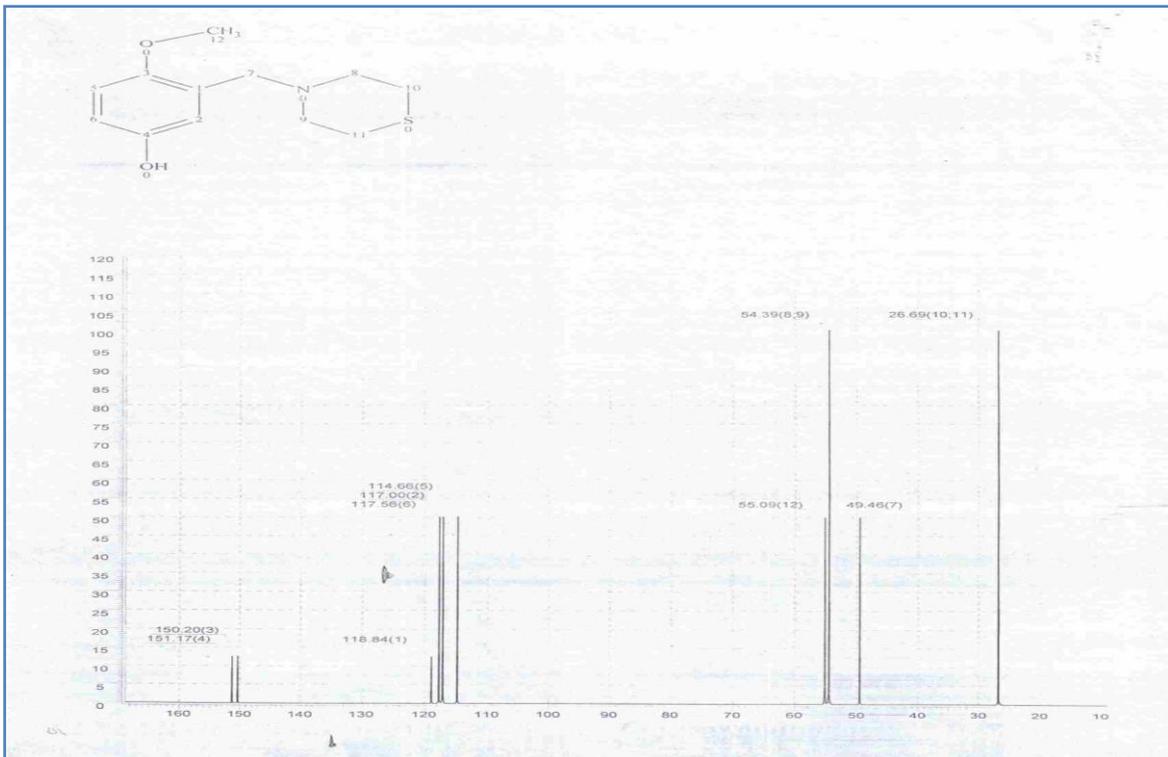


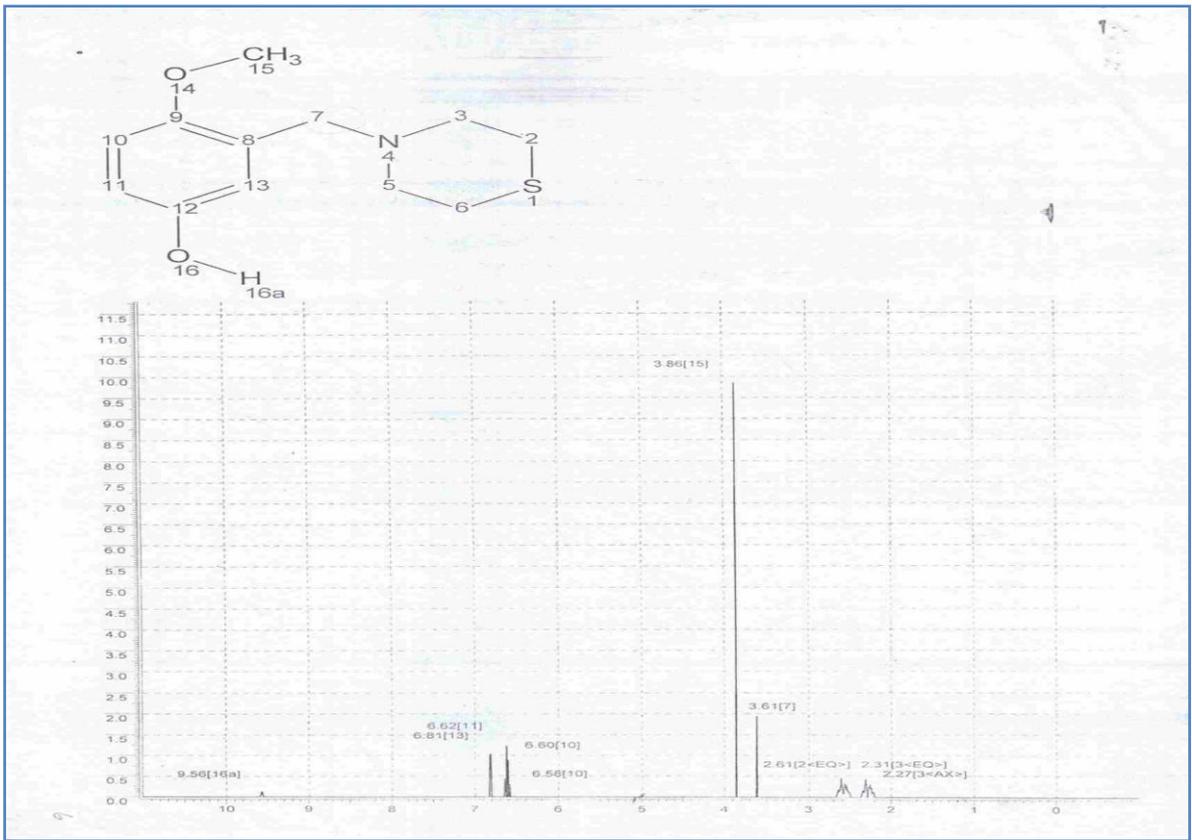
8.4.3 Espectros RMN H^1 , C^{13} y EM, para el compuesto LQM 328





8.4.3 Espectros RMN H¹, C¹³ y EM, para el compuesto LQM 328





R E F E R E N C I A S

1. Arreola Domínguez, Iris Lorena, Determinación de los pK_a s del “ rojo de cresol ” utilizando los programas computacionales SQUAD y TRIANG, México 1999, Tesis de Licenciatura (QFB) FESC.
2. Bowman. W.C. Farmacología, Bases Bioquímicas y patológicas. Aplicaciones Clínicas. 2ª Ed. Editorial Interamericana. México D. F. (1984)
3. Czajkowski, W., R. Stolarski, m. Szymczyk, G. Wrzeszcz, Dyes and Pigments., 47, 143 (2000).
4. David M, Scout W. , L Matier, Cynthia Barcelona Yang, Robert D. Reynolds and Barry S, Brow (1983) J. Med. Chem. P. 26, 808-813.
5. Goodman y Gilman, Las Bases Farmacológicas de la Terapeutica, 7ª Ed. Editorial Medica Panamericana, México D.F. 1986.)
6. Goth Farmacología Clínica, 12ª Ed. Editorial Médica Panamericana México D. F. (1990)
7. Harris C. Daniel, “Análisis Químico Cuantitativo” Grupo Editorial Iberoamericano, (1992) México D.F. p. 495-497
8. Hernández Cárdenas, Norma Alicia. “Determinación de Constantes de Acidez del Fármaco Anti-inflamatorio Oxicam” FES Cuautitlan UNAM (2007) Tesis Licenciatura QFB. p. 11-19.
9. Litter, Manuel (1986) “Compendio de Farmacología” 3ª Ed. Buenos Aires, Editorial El Ateneo, p. 259.

- 10.** Montes Madrigal, Gualberto “Síntesis de los Derivados Tiomorfolínicos LQM: 317,318, 319, 320, 321 y 326 con Actividad Antihipertensiva, Química (2005).
- 11.** Morales Pérez, Adriana “Estudio de sistemas Químicos multirreaccionantes en soluciones acuosas por métodos espectrofotométricos con el programa SQUAD y otros métodos computacionales” FES-Cuautitlán UNAM, México 1993 (Tesis de maestría)
- 12.** Moya Hernández, María del Rosario, “Estudio espectrofotométrico del sistema Lantano-4-(2pyridilazo) resorcinol en medio acuoso” FES-Cuautitlán UNAM, Edo. De México (1994) Tesis de licenciatura p. 39-42.
- 13.** Opie, H. Leonel Phil M.d. (2002) “Fármacos en Cardiología” 3ª ed., México Mc. Graw Hill Interamericana, S.A. de C.V. p. 231
- 14.** Ramette, R. W. “Equilibrio y Análisis Químico”, Fondo Educativo Interamericano, México, 1983.
- 15.** Rodríguez ET. AL. Farmacología: Acciones y reacciones medicamentosas, México UNAM, (1990)
- 16.** Skoog Douglas A., “Principios de Análisis Instrumental” 5ª ed. (1992) México Mc. Graw Madrid España, p.122-123.
- 17.** Velázquez Mo. Rosas Oscar, P. M. Lara Pastelón HG (2002) Hipertensión Arterial en México; Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA), 2000, Arch Cardiol Mex, 72 (1) p 71

18. Villegas Frías, María de los Ángeles (2005) Determinación de la actividad Hipotensora de los Compuestos Dimórfolinicos en Rata Anestesiada, México (Tesis Licenciatura) UNAM. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, pg. 8-12