



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLAN**

**“DETERMINACIÓN DEL LOGARITMO DEL COEFICIENTE  
DE PARTICIÓN (Log P) DE COMPUESTOS CON ACTIVIDAD  
ANTIHIPERTENSIVA Y/O ANTIARRITMICA”**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
QUÍMICA**

**PRESENTA:  
BEATRIZ ZARATE ESTRADA**

**ASESORES: DRA. ANA MARÍA VELÁZQUEZ SÁNCHEZ  
DR. ENRIQUE R. ÁNGELES ANGUIANO**



**CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO,**

**2008**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN



DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE

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

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

Determinación del logaritmo del Coeficiente de Partición (Log P)  
de Compuestos con Actividad Antihipertensiva y/o Antiarrítmica.

que presenta la pasante: Beatriz Zárate Estrada  
con número de cuenta: 09008599-2 para obtener el título de :

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 28 de Febrero de 2008

PRESIDENTE Dra. Ana María Velázquez Sánchez

VOCAL Dra. Olivia García Mellado

SECRETARIO Q. Aurora Karina Franco Francisco

PRIMER SUPLENTE M.c. Ma. del Rocío Ramírez Salgado

SEGUNDO SUPLENTE M.C. Alberto Ramírez Murcia

## AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por haberle dado un giro a mi vida, por que permitió que llegara este día tan importante para mí y hacer realidad mi sueño, por haberme impulsado y dado la fuerza para concluir esta licenciatura. Por todo lo que me das ¡ Gracias Señor !

A mis padres:  
Isabel y Juan

Por todos los esfuerzos, el cariño y apoyo que me brindaron, por los valores que me enseñaron, sin ustedes todo hubiera sido más difícil y quiero decirles que los amo ¡ Gracias por todo !

A la Dra. Ana Maria Velásquez Sánchez:

Por haber creído en mí y haberme dado la oportunidad de realizar este trabajo, por los conocimientos transmitidos, su paciencia y esmero en apoyarme y apoyar a sus alumnos y sobre todo por su amistad.

Al Dr. Enrique Angeles Anguiano:

Por apoyarme este trabajo, por haberme transmitido sus conocimientos y por interesarse y apoyar incondicionalmente a sus alumnos

A los sinodales por sus consejos y críticas constructivas para este trabajo

A mi esposo:

Leonardo Alvarado González:

Por haberme impulsado a concluir mi carrera por su apoyo, su amor y su paciencia ¡ te amo!

A mis hermanos:

Jorge, Lourdes, Juan, Angélica, Vianney, Patricia y Sor Ma. de Lourdes del Espíritu Santo por su apoyo ya que de alguna manera ustedes colaboraron para hacer realidad este sueño gracias por su apoyo incondicional los amo.

A los profesores:

Toño, Viky, Porfirio y Chelita por su apoyo, consejos y conocimientos ¡ Gracias !

A todos los Profesores de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan por haber compartido sus conocimientos conmigo

A mis amigas:

Dayanara, Maribel, Bety, Edith, Erika, Alejandra, Juana, y Bety Martínez por sus consejos y apoyo en los momentos mas difíciles por haberme impulsado a seguir adelante y por los momentos alegres y tristes que pasamos juntas, por su amistad ¡ muchas gracias!

A todos mis compañeros de generación Q 20 y de las generaciones Q 18, Q19, y Q21 por compartir conmigo su amistad a todos:

**¡ MUCHAS GRACIAS !**

---

# ÍNDICE

|                                                                                                                                                                                                     | Pág       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>RESUMEN</b>                                                                                                                                                                                      | <b>ii</b> |
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b>                                                                                                                                                                              | <b>1</b>  |
| <b>2. OBJETIVOS</b>                                                                                                                                                                                 | <b>4</b>  |
| 2.1 General                                                                                                                                                                                         | 4         |
| 2.2 Particulares                                                                                                                                                                                    | 4         |
| <b>3. GENERALIDADES</b>                                                                                                                                                                             | <b>5</b>  |
| 3.1 Farmacocinética                                                                                                                                                                                 | 5         |
| 3.2 Determinación de Log P por métodos computacionales                                                                                                                                              | 8         |
| 3.3 Espectroscopia de UV-Vis                                                                                                                                                                        | 9         |
| 3.3.1 Absorción de aromáticos                                                                                                                                                                       | 12        |
| 3.3.2 Absorción que resulta de transiciones n                                                                                                                                                       | 12        |
| 3.3.3 Compuestos que contienen electrones $\pi$ (cromóforos)                                                                                                                                        | 12        |
| 3.4 Momento dipolar ( $\mu$ )                                                                                                                                                                       | 13        |
| 3.5 Fisiología cardiovascular                                                                                                                                                                       | 14        |
| 3.6 Antihipertensivos                                                                                                                                                                               | 16        |
| 3.7 Antiarrítmicos                                                                                                                                                                                  | 19        |
| 3.8 Antecedentes de los compuestos                                                                                                                                                                  | 20        |
| <b>4. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL PARA LA DETERMINACIÓN DE Log P</b>                                                                                                                                   | <b>23</b> |
| 4.1 Materiales Equipos y reactivos                                                                                                                                                                  | 23        |
| 4.2 Metodología para la extracción y la determinación cuantitativa de Log P por UV-Vis.                                                                                                             | 24        |
| 4.3 Metodología para los cálculos teóricos de Log P                                                                                                                                                 | 27        |
| 4.4 Metodología para los cálculos de momento dipolar ( $\mu$ )                                                                                                                                      | 27        |
| <b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>                                                                                                                                                                    | <b>28</b> |
| 5.1 Determinación de la longitud de absorbancia máxima.                                                                                                                                             | 28        |
| 5.2 Curvas de calibración y determinación de la concentración en las muestras problema.                                                                                                             | 29        |
| 5.3 Determinación de los valores de Log P.                                                                                                                                                          | 34        |
| 5.4 Resultado del cálculo de Log P empleando el programa ACD/labs.                                                                                                                                  | 34        |
| 5.5 Resultado de la evaluación del momento dipolar.                                                                                                                                                 | 37        |
| 5.6 Comparación de las propiedades estructurales de los compuestos con las propiedades que marca Lipinski para proponer la viabilidad de un compuesto químico con actividad biológica como fármaco. | 38        |
| <b>6. CONCLUSIONES</b>                                                                                                                                                                              | <b>39</b> |
| <b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>                                                                                                                                                                              | <b>40</b> |
| <b>8.-ANEXOS</b>                                                                                                                                                                                    |           |

---

## RESUMEN.

La química farmacéutica tiene como objetivos el estudio de los fármacos desde el punto de vista químico y la aplicación de los principios básicos empleados en su diseño. Un fármaco o principio activo se define como una sustancia pura, químicamente definida, extraída de una fuente natural o sintetizada en el laboratorio, dotada de una acción biológica que puede o no ser aprovechada por sus efectos terapéuticos.

El químico que pretende diseñar un fármaco tiene que tener en cuenta un enorme número de parámetros cuantificables que definen la estructura de éste, de tal manera que sea posible correlacionar cuantitativamente su estructura química con la actividad biológica. Estos métodos de análisis, desarrollados inicialmente por Hansch y Fujita en 1963, se denominan QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationships). Con ellos puede establecerse una ecuación que relaciona la respuesta biológica (RB) con parámetros o descriptores de la estructura de una serie de análogos en función de ciertos factores fisicoquímicos,  $f$ , clasificados como parámetros de solubilidad, electrónicos y estéricos.

Dentro de los parámetros de solubilidad se encuentran los descriptores de los efectos hidrófobos como el coeficiente de reparto (P) o su logaritmo  $\log P$ . En un análisis QSAR es muy frecuente observar que la actividad biológica es proporcional al coeficiente de reparto, por lo que éste es un descriptor muy importante y muy empleado en el diseño de los fármacos, ya que proporciona información sobre que membranas será capaz de atravesar el compuesto, la toxicidad del mismo y la forma farmacéutica de administración.

Por lo anteriormente expuesto este trabajo pretende contribuir con la determinación de los valores de los coeficientes de reparto de 5 compuestos análogos a la Changrolina, los cuales se sintetizaron en el laboratorio de Química Medicinal de la FESC UNAM y mostraron actividad como antiarrítmicos y como antihipertensivos; y además de ser la primera vez que se les determina esta propiedad fisicoquímica.

Los métodos empleados para la determinación de  $\log P$  fueron el de extracción y el de espectrofotometría de UV-Vis para la cuantificación de las concentraciones de los fármacos, dichos métodos son los que empleó inicialmente Hansch para la determinación de los valores de  $\log P$ .

---

## 1 INTRODUCCIÓN

En la actualidad las enfermedades cardiovasculares son muy frecuentes en personas adultas, jóvenes, adolescentes y hasta en niños, estas enfermedades se han convertido en un problema grave de morbilidad. La organización mundial de la salud (OMS) en 2002, reportó como principales causas de mortalidad en el mundo: enfermedades isquémicas del corazón: 12.4%, enfermedades de accidentes cerebro vasculares: 9.2%, hipertensión arterial: 1.7% (OMS, a,b). En 1996, en la comunidad económica Europea Murrat informó que el 5.8% de la población falleció debido al padecimiento de hipertensión (Murrat, 1996). En Estados Unidos, FDA en abril de 2006, publicó que 65 millones de adultos (cerca de 1 de 3) padecen hipertensión arterial (FDA, 2006).

En México, la Secretaría de Salud indicó que en el año 2005 algunas de las causas de mortalidad y el porcentaje de la población fallecida fueron: enfermedades isquémicas del corazón con el 10.8%, enfermedades de accidente cerebro vasculares con el 5.5%, enfermedades de hipertensión arterial con el 2.6% (SSA, 2005). Por lo tanto estudiar los fármacos antiarrítmicos y/o antihipertensivos es de gran utilidad para el control de este tipo de enfermedades.

Existen diferentes tipos de fármacos ya conocidos con estas actividades biológicas, pero producen reacciones secundarias, por lo que se debe seguir investigando para obtener fármacos con mejor actividad biológica y menores efectos secundarios (Pecina, 2004).

Para contribuir con la investigación de nuevos y mejores fármacos que presenten efecto sobre la presión arterial o sobre la frecuencia cardiaca podemos apoyarnos en la química medicinal cuya función es diseñar nuevos compuestos químicos terapéuticos. Su desarrollo dentro de la medicina involucra la síntesis de compuestos nuevos, la caracterización fisicoquímica de los compuestos, el establecer la relación entre la estructura de compuestos naturales y/o sintéticos y su actividad biológica, elucidar las interacciones de los fármacos con los receptores de varios tipos y determinar la absorción, el transporte, la distribución y el estudio de la transformación metabólica de estos productos químicos en otros compuestos y la excreción de los mismos (propiedades ADME) (Pecina, 2004).

---

Desde hace cuatro años en el Laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán se ha continuado con estos estudios de compuestos análogos a la Changrolina que han mostrado actividad sobre la presión arterial y la frecuencia cardiaca en estudios de modelos de rata, a la fecha se han sintetizado 54 compuestos derivados morfolínicos y tiomorfolínicos de fenol a los cuales se les han realizado todos los estudios de caracterización espectroscópica y se han iniciado los estudios para determinar algunas propiedades fisicoquímicas.

Una de esas propiedades fisicoquímicas es la lipofilia esta propiedad es importante en los procesos de absorción, distribución y eliminación del fármaco. La medida de esta propiedad se denomina coeficiente de reparto P ó log P (Avendaño, 2001).

El coeficiente de reparto se define como la relación de concentraciones del soluto en un disolvente no polar y en uno polar. Este sistema se eligió como modelo, ya que se asemeja a la interacción de los fármacos con las proteínas y las regiones hidrófobas de las membranas celulares (Avendaño, 2001).

Existen otras formas de estimar el log P como los métodos computacionales basados en las teorías de Hansch y Fujita, Rekker y Leo, (<http://www.grupoprevenir.es/normativas/d/etiVa2.htm>) los cuales se basan en la fragmentación formal de la molécula en subestructuras apropiadas. El log P se calcula como la suma de valores de los fragmentos correspondientes más unos términos de corrección por las interacciones intramoleculares (Avendaño, 2001).

Por otro lado la confiabilidad del método de cálculo disminuye mientras aumenta la complejidad del compuesto estudiado. Si la molécula es simple y de bajo peso molecular se espera una desviación de 0.1 a 0.3 unidades logarítmicas de  $P_{ow}$  entre los métodos de fragmentación y el medido. Si la molécula es compleja el margen de error puede ser mayor dependiendo de la fiabilidad y disponibilidad de las constantes de los fragmentos, así como la capacidad de detectar interacciones intramoleculares (<http://www.grupoprevenir.es/normativas/d/etiVa2.htm>).

Existen varios métodos experimentales para la determinación de log P. El método más comúnmente empleado es el de extracción / UV-Vis, el cual requiere para su

---

desarrollo mucho tiempo y solamente se puede aplicar a sustancias puras, solubles en agua y *n*-octanol y para sustancias donde su log P esté en un intervalo de 3 a 4 (Liu Tanaka, Yamauchi, Testa, Chuman, 2005).

La polaridad de una molécula nos permite predecir que tan soluble es en disolventes polares y no polares. Para poder conocer la polaridad de una molécula es necesario determinar el momento dipolar ( $\mu$ ) o la constante dieléctrica el cual mide la fuerza de atracción entre dos átomos por medio de una magnitud dándonos como resultado un vector, la suma de todos los vectores de la molécula nos da el momento dipolar de la misma (Mc Murry J. 2004).

En este trabajo se estudiaron 5 compuestos sintetizados en el laboratorio de Química Medicinal de la Unidad de Investigación y Estudios de Posgrado, se calcularon los momentos dipolares para predecir la solubilidad tanto en *n*-octanol como en agua y por primera vez se determinaron sus valores de log P empleando los métodos de extracción y espectrofotométrico UV-VIS, los resultados obtenidos se compararon con los valores calculados con los métodos computacionales ACD/Labs, TSAR y Sybyl. Los valores de log P obtenidos serán una buena base para nuevos estudios empleando otros métodos experimentales. Además con los valores de log P se sugiere las membranas que posiblemente atraviesan los compuestos y de acuerdo a las reglas de Lipiski se sugiere que los compuestos pueden ser fármacos adecuados.

---

## 2 OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo general

- ❖ Determinar el valor del logaritmo del coeficiente de partición ( $\log P$ ) de 5 compuestos derivados morfolínicos y tiomorfolínicos de fenol que presentan propiedades antihipertensivas y/o antiarrítmicas, empleando los métodos de extracción y el método UV-Vis.

### 2.2. Objetivos particulares

- ❖ Realizar la investigación bibliográfica correspondiente para encontrar el método de determinación de  $\log P$  empleando la extracción y espectrofotometría de UV-Vis en la cuantificación.
- ❖ Seleccionar 3 compuestos morfolínicos y 2 compuestos tiomorfolínicos como modelos para la determinación del logaritmo del coeficiente de partición ( $\log P$ ).
- ❖ Calcular el momento dipolar para cada uno de los compuestos.
- ❖ Predecir la solubilidad de los compuestos.
- ❖ Verificar la solubilidad de los compuestos a estudiar en *n*-octanol y en agua para poder llevar a cabo la determinación antes mencionada.
- ❖ Desarrollar la metodología para determinar el logaritmo del coeficiente de partición ( $\log P$ ) de cada compuesto.
- ❖ Realizar los cálculos necesarios para obtener el logaritmo del coeficiente de partición de cada uno de los compuestos.
- ❖ Comparar los resultados experimentales con los datos teóricos obtenidos por métodos computacionales de los programas Sybyl, ACD Labs, y TSAR.
- ❖ Inferir de los resultados obtenidos algunas propiedades farmacéuticas de los compuestos.

---

## 2 GENERALIDADES

### 2.1 Farmacocinética

La farmacocinética es una de las disciplinas de la farmacología que se encarga de estudiar el movimiento que tiene el fármaco por el organismo una vez que se ha administrado. Cuando los fármacos son administrados, su captación y distribución dependen de sus propiedades físicas ya que por lo general tienen que pasar del lugar donde fue suministrado a la circulación ó a los sitios intramusculares en donde van actuar atravesando membranas celulares.

La capacidad del fármaco para cruzar las paredes capilares y las membranas celulares dependen del grado de solubilidad en las fases acuosas y lipídicas así como del tamaño y forma de las moléculas.

La lipofilia de las moléculas es un descriptor fisicoquímico de gran importancia, ya que es una medida de la tendencia relativa que tiene el soluto para preferir un entorno no acuoso frente a uno acuoso.

La lipofilia de un fármaco es decisiva en su absorción, distribución y eliminación, pero también lo es para la unión con su receptor farmacológico, ya que los enlaces hidrófobos que se producen tras la disolución de ambas entidades constituyen la primera interacción fármaco-receptor antes de establecerse otras interacciones polares. Hoy en día modelar y predecir los procesos de disolución de los fármacos tiene una gran importancia (Avendaño, 2001).

En varios artículos de diversas revistas a nivel internacional se reportan estudios QSAR en donde se observa la relación que existe entre diversas actividades biológicas y el **coeficiente de reparto (P)**, por lo que es muy importante su determinación. (Leahy, 1991; Ganellin, 1991, Hatheway, 1978).

El coeficiente de reparto se define como la razón de concentraciones ( $C_2/C_1$ ) de una especie única entre dos fases en equilibrio, donde por convención la fase 1 ( $C_1$ ) es el agua y la fase 2 ( $C_2$ ) es el *n*-octanol.

---

Este sistema resulta en general satisfactorio como modelo de las interacciones de los fármacos con las proteínas y las regiones hidrófobas de las membranas celulares, aunque para otros tipos de membranas, como la barrera hematoencefálica, se ha propuesto que son más adecuados otros sistemas en los que la fase 2 es un hidrocarburo alifático.

El *n*-octanol es capaz de actuar como donador y como aceptor de hidrógeno, propiedades características de muchas membranas biológicas. Por otra parte su solubilidad parcial permite la inclusión del agua, que es también característica de muchas membranas (Avendaño, 2001).

El coeficiente de reparto (**P**) se expresa de la siguiente forma:

$$P_{\text{octanol/agua}} = \frac{C_2}{C_1}$$

en donde:

$C_2$  = la concentración del compuesto en *n*-octanol

$C_1$  = la concentración del compuesto en el agua

El coeficiente de reparto (**P**) nos permite cuantificar el balance entre la hidrofilia (solubilidad en agua) y la lipofilia (solubilidad en lípidos) de una molécula. Por lo tanto si los valores de **P** > 1 indica que los compuestos son más solubles en lípidos que en agua y se dice que es lipófilo o hidrófobo. Al contrario los valores de **P** < 1 indican mayor solubilidad en agua que en lípidos y se dice que el compuesto es hidrófilo. Por lo tanto es muy importante estudiar el Log P ya que este nos indica si el compuesto podría atravesar la fase lipídica y la fase acuosa en una membrana.

En el método de extracción el compuesto se distribuye entre la fase octanólica y la acuosa. Después de efectuar la distribución necesita determinar la cantidad de compuesto que está en cada fase y es necesario emplear diversos métodos analíticos para dicha determinación estos pueden ser:

- ❖ Métodos espectrofotométricos como UV-Vis  
(Altamare, Cellamare, Summo, Fossa, Mosti, 2000)  
(<http://www.grupoprevenir.es/normativas/d/etiVa2.htm>)

- ❖ Cromatografía en fase gaseosa, (Ahmed, El-gendy, Adeboye, 2004).  
<http://www.grupoprevenir.es/normativas/d/etiVa2.htm>
- ❖ Cromatografía líquida de alta resolución (Ahmed et al, 2004).

De acuerdo con las reglas de Lipinski para que un compuesto pueda ser considerado como un fármaco debe cumplir con lo siguiente: Tener un peso molecular < 500, un  $\log P \leq 5$ , debe tener  $\leq 5$  donadores de hidrógeno,  $\leq 10$  aceptores de hidrógeno, cumpliendo con estos parámetros fisicoquímicos se puede decir que tienen una aceptable solubilidad en agua y permeabilidad en el intestino (Lipinski, 2004). En la Tabla 1 se muestran ejemplos de valores de  $\log P$  óptimo para ciertos tipos de fármacos y el tipo de membranas que atraviesan.

**Tabla 1. Valores de  $\log P$  óptimos para diferentes fármacos y membranas**

| <b>Fármaco</b>        | <b><math>\log P</math> óptimo</b> |
|-----------------------|-----------------------------------|
| Penetración al CNS    | Alrededor de 2 +/- 0.7 (Hansch)   |
| Absorción oral        | Alrededor de 1.8                  |
| Absorción intestinal  | 1.35                              |
| Absorción en el colon | 1.32                              |
| Absorción sublingual  | 5.5                               |
| Percutáneo            | 2.6                               |

En la Tabla 2 observamos las formas farmacéuticas de administración.

**Tabla 2. Formas farmacéuticas de administración**

| <b>Forma farmacéutica</b>                | <b>Formulación</b> | <b>Log P</b>                                                                                |
|------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inyectable</b>                        | <b>baja</b>        | <b>por debajo de 0</b>                                                                      |
| <b>Oral</b>                              | <b>media</b>       | <b>0 - 3</b>                                                                                |
| <b>Transdermal</b>                       | <b>alta</b>        | <b>3 - 4</b>                                                                                |
| <b>Ninguna recomendada por toxicidad</b> | <b>muy alta</b>    | <b>en rango de 4 - 7 indica que el fármaco es muy tóxico y se acumula en tejidos grasos</b> |

---

## 2.2 Determinación de log P por métodos computacionales

Los métodos computacionales para el cálculo teórico de log P son SYBYL, ACD/Labs y TSAR los cuales se basan en el método de fragmentos de Rekker y Hansch en el cual cada uno de ellos presentan una tabla de valores de fragmentos que se usan en forma aditiva. En el caso de Rekker la ecuación que introdujo es la siguiente:

$$\log P = \sum f = \sum_{i=1}^n a_i \cdot f_i + \sum_{i=1}^m k_i \cdot C_M$$

dónde:  $f$  es la constante hidrófoba de un fragmento,  
 $a$  indica el número de estos fragmentos presentes en la molécula,  
 $C_M$  un factor de corrección  
 $K_i$  su frecuencia.

Los factores de corrección que se toman en cuenta en el método de fragmentos son: el efecto de proximidad: que se refiere a la presencia de centros electronegativos separados por uno o dos carbonos, el tipo de soporte hidrocarbonado (cíclico, insaturado, conjugado, aromático, etc., átomos de hidrógeno unidos a grupos electronegativos, la presencia de un grupo electronegativo junto a un grupo alquilo voluminoso por ejemplo el grupo hidroxilo unido a un carbono terciario en alcohol isopropílico o a un cuaternario en el tertbutílico,

La presencia de un átomo de oxígeno unido a un anillo aromático por un átomo de carbono, la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares; los aspectos de conformación: la presencia en compuestos aromáticos, de grupos neutros situados en *orto* respecto a un sustituyente capaces de interactuar por resonancia, o la combinación de dos grupos capaces de interactuar entre sí por resonancia.

Por otro lado Hansch propuso un sistema de fragmentos ligeramente diferente al de Rekker, pero requiere también el uso de factores de corrección que están incorporados en la determinación de Log P por el programa de CLOG P y la expresión que presenta es la siguiente:

---

---

$$\log P = CLOGP = \sum a_n \cdot f_n + \sum b_m \cdot F_m$$

en donde  $f$  es la constante de fragmento,

$a$  es la incidencia de los fragmentos,

$F$  es el factor de corrección

$b$  es la frecuencia de los factores de corrección.

Como se puede ver en los dos casos es necesario hacer correcciones debido a las discrepancias que se presentan entre el valor medido y el calculado, esto se debe a que en la solvatación influyen factores electrónicos, estéricos y de conformación sin embargo estos factores de corrección no son más que aproximaciones.

### 2.3 Espectroscopia de UV-Vis

El método de UV-Vis es uno de los primeros métodos que se aplicó para el análisis cuantitativo y la elucidación estructural, sin embargo las técnicas espectroscópicas IR y RMN son mejores en el análisis cualitativo y estructural, la espectrofotometría UV-Vis supera el resto de métodos ópticos en cuanto al análisis cuantitativo.

Los fundamentos de la técnica son:

El átomo está constituido por un núcleo rodeado por electrones. Cada elemento tiene un número específico de electrones que está directamente relacionado con el núcleo atómico y que conjuntamente con él, da una estructura orbital, que es única para cada elemento.

Los electrones siempre ocupan orbitales en una forma predecible y ordenada. La configuración más estable y de más bajo contenido energético se conoce como “estado fundamental” y ésta es la configuración orbital normal del átomo.

Si a un átomo se le aplica energía de una magnitud apropiada, ésta será absorbida por él e inducirá al electrón en la región  $\pi$  sea promovido a un orbital de antienlace o “excitado”. Debido a que este estado es inestable, el átomo inmediata y espontáneamente retorna a su configuración fundamental, es decir, el electrón

---

retornará a su orbital inicial estable y emitirá energía radiante equivalente a la cantidad de energía inicialmente absorbida en el proceso de excitación.

La absorbancia es la propiedad medible para caracterizar la absorción de luz en la espectrofotometría de absorción, esta que guarda una relación lineal con la concentración, como se expresa en la **Ley de Lambert-Beer**:

$$A = \epsilon bc$$

en donde:

A es la absorbancia

$\epsilon$  es el coeficiente de absortividad molar

b es la longitud del paso de luz ocupado por la celda

c es la concentración de las especies absorbentes

La Figura 1 muestra el fenómeno de absorción en la espectroscopia UV-VIS: se hace incidir un haz de luz sobre un monocromador (un prisma, una rejilla de difracción o un filtro) para aislar una sola longitud de onda. Esta última de potencia radiante incide sobre una muestra, la muestra puede absorber una fracción de la luz, de manera que el detector/amplificador, mide la cantidad de luz transmitida por la muestra (Harris, 1992).

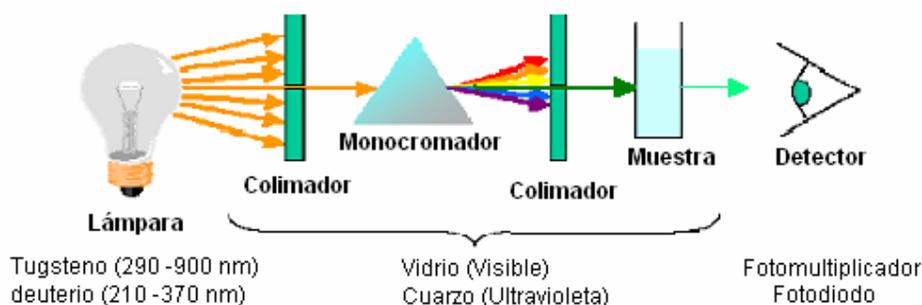


Figura 1. Fenómeno de absorción en la espectroscopia de UV-VIS (Rojo, 2007)

En la Figura 2 se muestra el diagrama de un espectrofotómetro de doble haz.

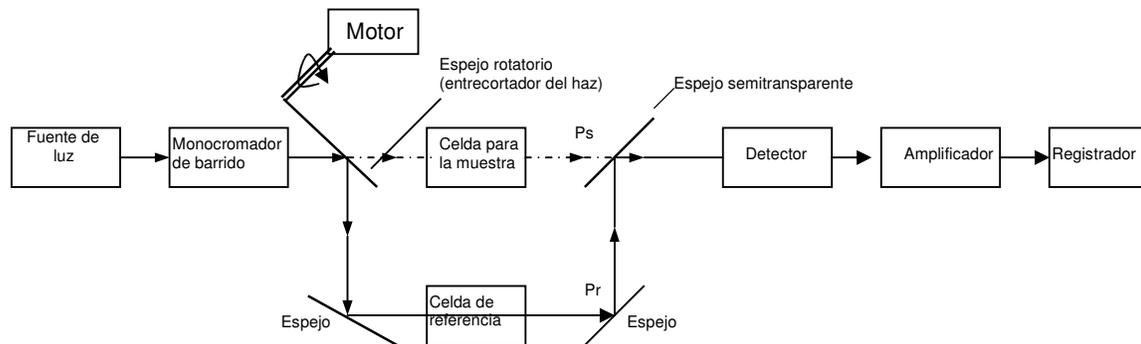


Figura 2. Partes del espectrofotómetro de doble haz (Harris, 1992)

La luz pasa alternadamente de las celdas de muestra y de referencia. Esto se realiza mediante un motor que hace girar un espejo dentro y fuera de la trayectoria de la luz. Cuando el espejo obturador intermitente (entrecortador) no desvía el haz, la luz pasa a través de la muestra, el detector mide la potencia radiante  $P_s$ . Cuando dicho espejo desvía el haz a través de la celda de referencia, el detector mide  $P_r$ . De esta forma la luz se desvía varias veces por segundo y el circuito compara automáticamente  $P_r$  y  $P_s$  para obtener la absorbancia (Harris, 1992). Este resultado se observa en los espectros de UV o de luz visible, los cuales consisten en bandas anchas de absorción que se reparten en un amplio rango de longitudes de onda, el ancho de la banda se debe a que el estado basal y el excitado de una molécula se encuentran subdivididas en una serie de subniveles electrónicos de energías como; vibracionales y rotacionales, la magnitud de estas energías decrece en la siguiente forma:  $\epsilon_{elec.}$ ,  $\epsilon_{vibra.}$ , y  $\epsilon_{rot.}$ . Las transiciones electrónicas ocurren entre subniveles, del estado basal y del estado excitado y como estas transiciones difieren de poca energía, las longitudes de onda de absorción son muy semejantes y los picos se superponen para dar la banda ancha que se observa en el espectro.

Existen diferentes tipos de transiciones electrónicas. El estado basal de una molécula orgánica contiene los electrones de valencia en tres tipos principales de orbitales moleculares: sigma ( $\sigma$ ), pi ( $\pi$ ) y orbitales ocupados, pero no enlazados ( $n$ )

---

cada uno de estos orbitales tiene un orbital asociado a un orbital antienlazante  $\sigma^*$  o  $\pi^*$  con excepción del orbital en donde se localizan los electrones n.

Las transiciones que caen en el intervalo útil del espectro UV el cual va de 200-400 nm son las de  $\pi$ - $\pi^*$  para compuestos con enlaces múltiples conjugados y algunas transiciones n-  $\sigma^*$  y n-  $\pi^*$  como los compuestos que contienen nitrógeno, oxígeno azufre o algunos de los halógenos que poseen todos electrones n no compartidos. (Silverstein R. M., Bassler C., G., Morril, T., C., 1991)

### **2.3.1 Absorción en sistemas aromáticos.**

Los derivados del benceno muestran bandas de absorción cuya intensidad varía entre media y fuerte en la región UV. Estas bandas presentan una fina estructura que es característica; tanto su intensidad como la longitud de onda de absorción máxima se emplean como parámetros en la identificación y caracterización de los compuestos. Dichos parámetros se ven influenciadas de manera importante por los sustituyentes del anillo bencénico denominados grupos auxóchromos. Estos grupos se clasifican en débiles como: -CH<sub>3</sub>, -Cl, -OMe, grupos que aumentan la conjugación: -CH=CH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> y aquellos en donde la absorción depende del pH: -NH<sub>2</sub> y -OH. (Sternhell S.1986).

### **2.3.2 Absorción que resulta de transiciones de electrones n.**

Los compuestos saturados que contienen nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, halógenos, poseen electrones n no compartidos, por lo tanto solamente pueden hacerse transiciones n-  $\sigma^*$  esta transición requiere menor energía que las  $\sigma$ -  $\sigma^*$ .

Los alcoholes y éteres absorben a longitudes de onda pequeños de 185nm y se usan como disolventes para trabajar en la región ultravioleta, cuando se usan como solventes el rango amplio de absorción es de 200-220 nm. Los sulfuros, bromuros y yoduros muestran una absorción muy débil cerca del ultravioleta. (Silverstein R. M., Bassler C., G., Morril, T., C., 1991).

### 2.3.3 Compuestos que contienen electrones $\pi$ (cromóforos).

Los grupos cromóforos son grupos insaturados que son responsables de la absorción electrónica en las cuales se llevan a cabo las transiciones  $\pi$ - $\pi^*$  ó  $n$ - $\pi^*$ .

Los grupos que contienen átomos de nitrógeno u oxígeno múltiple como el nitro, nitroso, nitratos y nitritos muestran una ligera absorción cerca de la región ultravioleta resultado de las transiciones de  $n$ - $\pi^*$  (Silverstein R. M., Bassler C., G., Morrill, T., C., 1991).

### 2.4 Momento dipolar ( $\mu$ ).

Muchas moléculas neutras, es decir sin carga neta, poseen una distribución de cargas no homogénea. Esto se debe a que los átomos que las forman tienen diferente electronegatividad de tal forma que cuando se crea un enlace covalente, los dos electrones del enlace son atraídos con distinta fuerza por los átomos que los comparten. El orbital molecular pierde su simetría y la probabilidad de encontrar los electrones se hace mayor en las proximidades del átomo más electronegativo. Se sigue conservando la neutralidad eléctrica global, pero sobre el átomo más electronegativo hay un predominio de carga negativa mientras que sobre el átomo menos electronegativo hay un predominio de carga positiva: formando un dipolo. La magnitud de ese dipolo se define por el momento dipolar que se define como, el producto de la carga fraccional presente sobre cada átomo por la distancia que las separa. La unidad del momento dipolar es el *debye*;  $1 \text{ D} = 3,34 \times 10^{-30} \text{ Culombio} \times \text{m}$ . (<http://cbmc.umh.es/biorom/contenido/JCorzo/temascompletos/InteraccionesNC/dipolares/dipolar1.htm>)

En la Figura 3 se observa la distorsión del orbital por diferencia de electronegatividades.

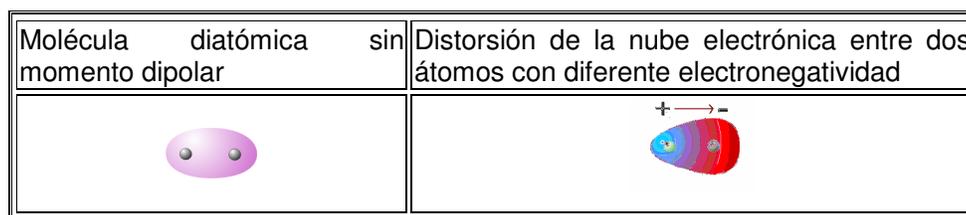


Figura 3. Distorsión del orbital por diferencia de electronegatividades

(<http://cbmc.umh.es/biorom/contenido/JCorzo/temascompletos/InteraccionesNC/dipolares/dipolar1.htm>)

---

El orden relativo de electronegatividad de varios elementos es el siguiente:



La separación de cargas en un enlace covalente es más grande cuanto mayor sea la diferencia de electronegatividades entre los átomos que lo forman.

## 2.5 Fisiología cardiovascular.

El corazón es una bomba pulsátil muscular esta integrada de cuatro cámaras (dos aurículas y dos ventrículos) envuelto por un saco llamado pericardio, que evita que al latir rocen con las paredes del tórax. Tiene forma de cono y se encuentra en posición oblicua en el tórax como se encuentra en la Figura 4 (Calderón, 2000).

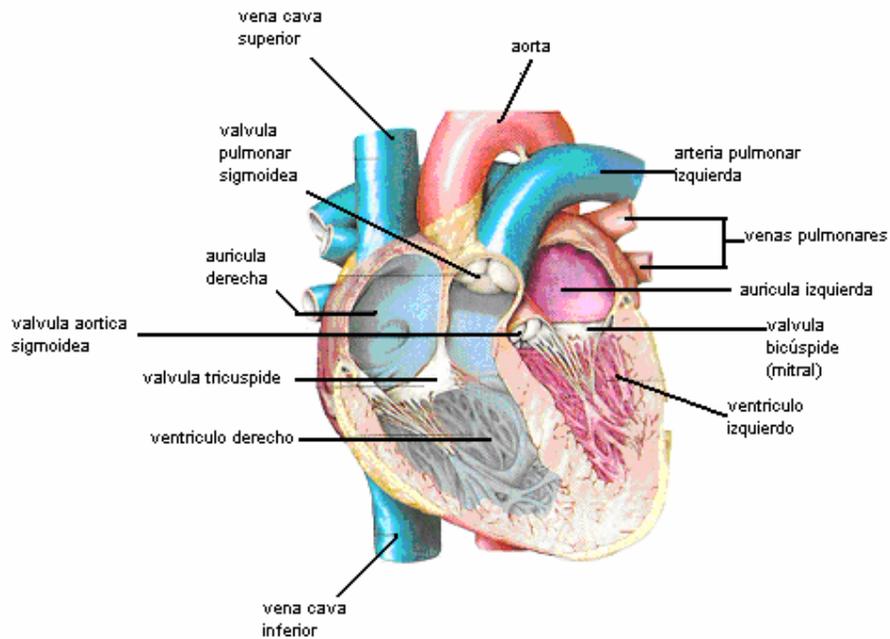


Figura 4. Componentes del corazón.

(<http://www.ctv.es/USERS/SOS/aparcirc/htm>)

El corazón succiona sangre de las venas y luego la expulsa por las arterias. Este movimiento se llama latido cardiaco. Consta de varias fases.

- **Sístole auricular.** Las aurículas se contraen y la sangre es impulsada a los ventrículos a través de las válvulas aurícula-ventriculares, que se abren.
- **Sístole ventricular.** Los ventrículos se contraen y la sangre contenida en ellos sale por las arterias pulmonares y aorta, al abrirse las válvulas sigmoideas. Simultáneamente, las válvulas que comunican con las aurículas se cierran, para impedir el retroceso de la sangre.
- **Diástole.** El corazón se relaja y la sangre entra en las aurículas, que se llenan de sangre procedente de las venas cavas y pulmonares. La sangre que acaba de ser bombeada a las arterias no puede regresar a los ventrículos al cerrarse las válvulas sigmoideas.

La función auricular impulsa débilmente la sangre para desplazarla a través de las aurículas hacia los ventrículos. Los ventrículos son los que proporcionan la fuerza principal e impulsan la sangre a través de los pulmones y de todo el sistema circulatorio periférico. Del ventrículo izquierdo, la sangre se bombea a través de las arterias y arteriolas a los capilares, en donde se equilibra con el líquido intersticial. Los capilares drenan a través de venúlas a venas y de retorno a la aurícula derecha, la sangre fluye al ventrículo derecho que la bombea a través de los vasos de los pulmones, la circulación menor (pulmonar) y de la aurícula izquierda al ventrículo izq. Figura. 5.

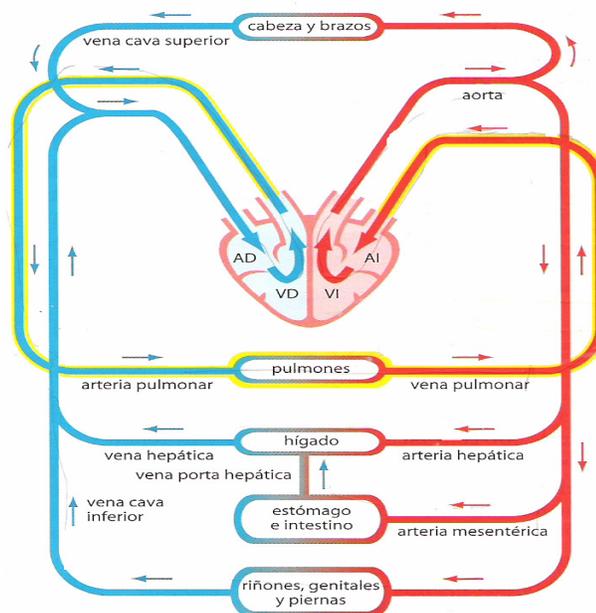


Figura. 5 Sistema circulatorio.  
<http://www.ctv.es/USERS/SOS/aparcirc/htm>

---

---

## 2.6 Antihipertensivos

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.

En el momento que el corazón se contrae (sístole) la sangre se impulsa hacia el árbol arterial y la tensión es máxima o sistólica y cuando se relaja (diástole) la tensión es mínima o diastólica. Por lo que la presión se expresa mediante dos formas:

- Presión arterial máxima o sistólica.
- Presión arterial mínima o diastólica.

Hoy en día los valores aceptados como normales son de 120 mmHg para la presión sistólica y 90 mmHg para la diastólica. La presión arterial varía, aumenta o disminuye en el transcurso del día de acuerdo a las actividades o estado emocional en el que la persona se encuentre.

La hipertensión es una enfermedad que debe ser atendida de lo contrario puede causar enfermedad coronaria con infarto al miocardio, insuficiencia renal, embolias, hemorragias de retina, etc. El tratamiento antihipertensor eficaz, por lo general previene por completo todo ese tipo de enfermedades.

Como la presión arterial es consecuencia del desgaste cardiaco y resistencia vascular periférica se pueden emplear fármacos antihipertensores que ayudan a disminuir el gasto cardiaco al inhibir la contracción miocárdica o reducir la presión del llenado ventricular. Los fármacos reducen la resistencia vascular actuando sobre el músculo liso para generar relajación de los vasos de resistencia. Existen diferentes tipos de antihipertensores que pueden clasificarse según sus sitios o mecanismos de acción en la Tabla 3 se muestra esta clasificación (Calderón, 2000).

**Tabla 3. Clasificación de antihipertensores según su sitio primario o mecanismo de acción**

| <b>Tipo</b>                                                            | <b>Fármacos</b>                                                               |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Diuréticos</i></b>                                               |                                                                               |
| a) Tiazidas y fármacos relacionados                                    | Hidroclorotiazida, clortalidona y otros                                       |
| b) Diuréticos de asa                                                   | Furosemida, bumetanida, ácido etacrínico                                      |
| c) Diuréticos ahorradores de K <sup>+</sup>                            | Amilorida, triamtereno, espironolactona                                       |
| <b><i>Simpaticolíticos</i></b>                                         |                                                                               |
| a) Fármacos de acción general                                          | Clonidina, metildopa, guanabenz, guanfacina                                   |
| b) Bloqueadores ganglionares                                           | Trimetafán                                                                    |
| c) Bloqueadores de neuronas adrenérgicas                               | Guanetidina, guanaderel, reserpina                                            |
| d) Antagonistas β - adrenérgicos                                       | Propranolol, metoprolol y otros                                               |
| e) Antagonistas α - adrenérgicos                                       | Prazosín, fenoxibenzamina, fentolamina                                        |
| f) Antagonistas adrenérgicos mixtos                                    | Labetalol                                                                     |
| <b><i>Vasodilatadores</i></b>                                          |                                                                               |
| a) Arteriales                                                          | Hidralazina, minoxidil, diazóxido                                             |
| b) Arteriales y venosos                                                | Nitroprusiato                                                                 |
| <b><i>Bloqueadores de canales de Ca<sup>2+</sup></i></b>               |                                                                               |
|                                                                        | Verapamil, diltiazem, nifedipina, otros                                       |
| <b><i>Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina</i></b> |                                                                               |
|                                                                        | Captopril, enalapril, lisinopril, quinapril, remipril, benazepril, fosinopril |
| <b><i>Antagonistas de los receptores de angiotensina II</i></b>        |                                                                               |
|                                                                        | Losartán                                                                      |

En la Figura 6 se presenta la localización y los mecanismos de acción.

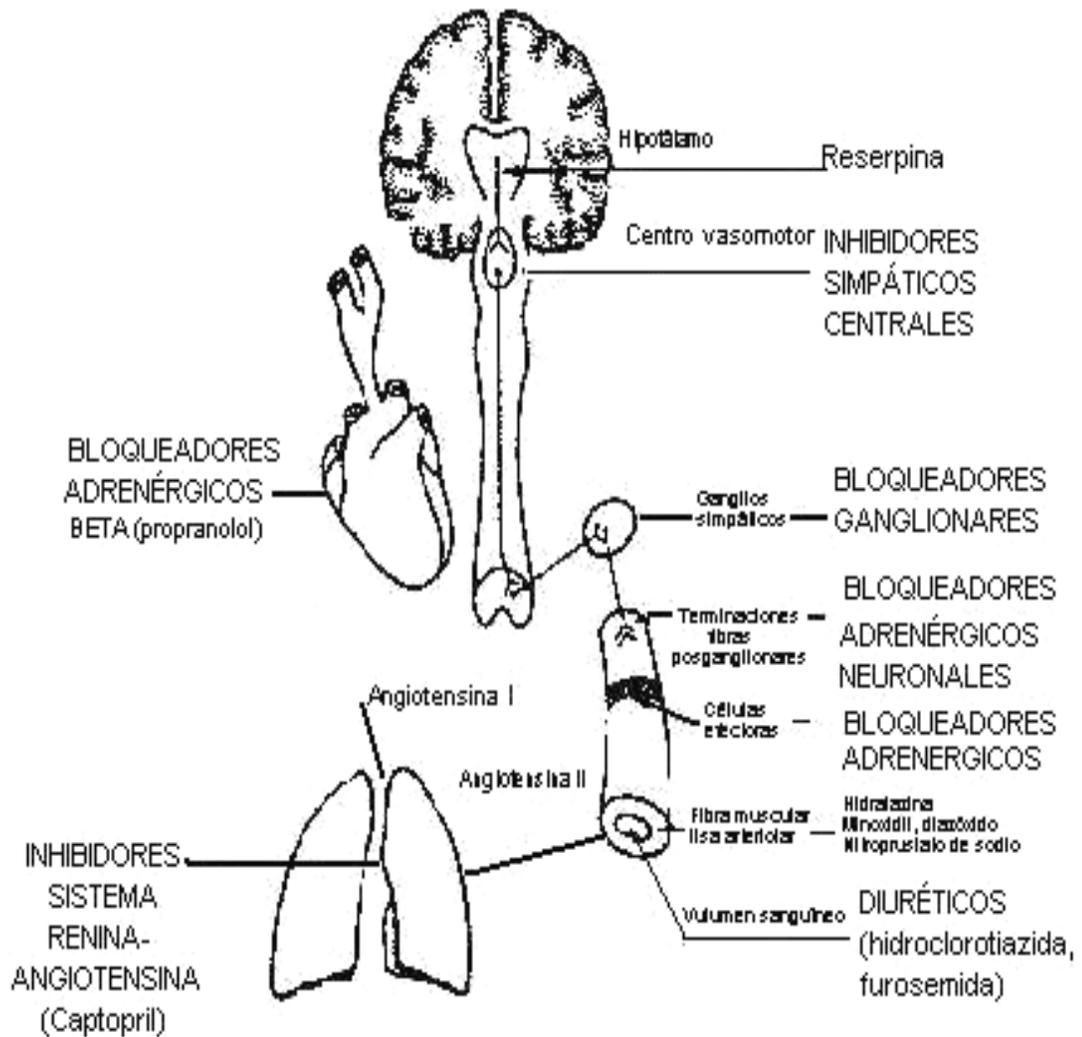


Figura 6. Sitios de acción de los antihipertensivos (Groppelli, Giorgi, Omboni, Parati, Mancipa, 1992).

---

---

## 2.7 Antiarrítmicos.

Las arritmias cardíacas son trastornos del ritmo cardíaco cuando la frecuencia del ritmo cardíaco aumenta de manera anormal se refiere a una taquiarritmia y a la disminución se le denomina bradiarritmia. Las arritmias cardíacas Están basadas en los trastornos fisiológicos de la iniciación y propagación de los impulsos cardíacos. La farmacoterapia antiarrítmica tiene por objetivo eliminar la arritmia activa y evitar la recurrencia. En la actualidad se tiene fundamentado que los compuestos antiarrítmicos no solo ayudan a controlar las arritmias sino que también pueden causarlas generalmente en tratamientos de largo plazo (Velázquez, 2004).

En los últimos quince años se han desarrollado nuevos tratamientos para controlar las arritmias como lo son la ablación con catéter y la implantación de desfibriladores que reducen el riesgo de muerte, sin embargo el consumo de antiarrítmicos ha aumentado debido a los altos costos sanitarios que ocasionan los tratamientos anteriormente mencionados. Los antiarrítmicos son sustancias heterogéneas tanto en su estructura como en su mecanismo de acción. La clasificación según Vaughan Williams se muestra en la Tabla 4 (Velázquez, 2004).

**Tabla 4. Clasificación de antiarrítmicos según Vaughan Williams**

| Clase | Acción principal                                                                                              | Fármacos                                            |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| I a   | Bloqueadores de los canales de Na <sup>+</sup> dependientes del voltaje.                                      | Quinidina<br>Procainamida<br>Disopiramida           |
| I b   | Reduce levemente la velocidad de conducción, sin cambio en la refractariedad.                                 | Lidocaína<br>Mexiletina<br>Tocainida<br>Fenitoína   |
| I c   | Disminuye de manera notable la velocidad de conducción, prolonga de manera breve o modesta la refractariedad. | Flecainida<br>Propafenona                           |
| II    | Antagonista del adrenorreceptor $\beta$ .                                                                     | $\beta$ – bloqueadores<br>(propranolol, metoprolol) |
| III   | Prolongan el potencial de acción y la refractariedad.                                                         | Bretillo<br>Amiodarona<br>Sotalol                   |
| IV    | Bloquea la entrada de calcio, disminuye la curva de la fase 4.                                                | Verapamil<br>Diltiazem                              |

## 2.8 Antecedentes de los compuestos.

En 1983 David Stout y su grupo de investigación estudiaron la changrolina, la cual es un compuesto derivado pirrolidínico de fenol que estaba en pruebas clínicas y que presentó propiedades antiarrítmicas. La importancia del estudio radicó en que ésta tiene una estructura química diferente a los antiarrítmicos conocidos hasta esa fecha. En el estudio Stout dividió la estructura química de la changrolina en tres regiones para conocer cuál de ellas era la responsable de la actividad antiarrítmica. (Stout, 1983). La Figura 7 muestra las regiones de la changrolina.

En 1985 encontró que al modificar cada una de las regiones, en la región I la quinazolina puede sustituirse por una gran cantidad de heterociclos sin perder la actividad antiarrítmica. En la región II el modelo de un 2,6-bis (pirrolidín-il-metil) fenol tetrasustituido presentó la mejor actividad y si esta región no está completa la actividad antiarrítmica es nula. En la región III propusieron que si se incluyen grupos carbonilos la actividad aumenta y la toxicidad disminuye (Stout, 1985). La Figura 7 muestra la changrolina y la división en diferentes regiones.

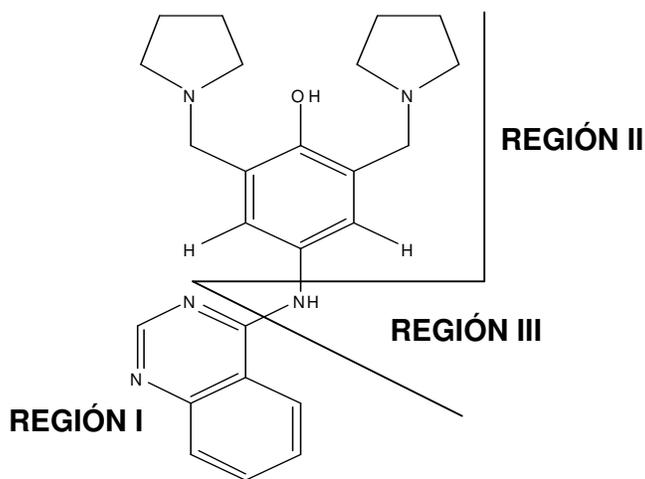


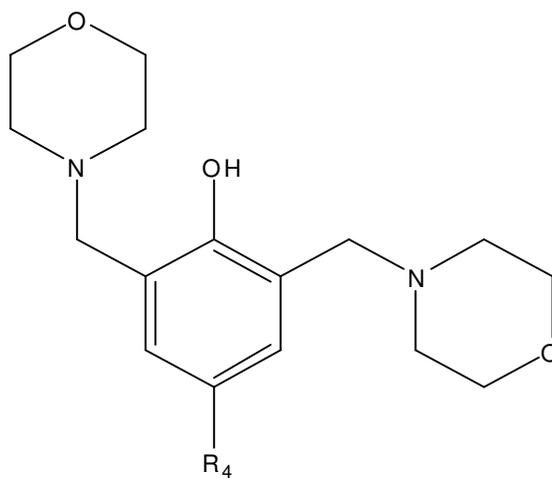
Figura 7. Regiones de la changrolina

En 1991 Glówka y su grupo de investigación retomaron la investigación y encontraron que la molécula es estable y que actúa como monoamina debido a que se forma un puente de hidrógeno intramolecular entre el grupo hidroxilo del fenol y el nitrógeno no protonado de uno de los anillos pirrolidínicos. Esta característica se

---

encontró también en otros antiarrítmicos como la disopiramida antiarrítmico de clase Ia (Glówka, 1991).

En 2003 el grupo de investigación que trabaja en el laboratorio de Química Medicinal retomó las investigaciones de Stout y Glówka, proponiendo para el estudio un grupo de compuestos semejantes a la changrolina, en donde los grupos pirrolidínicos se sustituyeron por morfolina, tiomorfolina y piperidina, y en la posición R<sub>4</sub>, los sustituyentes empleados se muestran en la Figura 8.



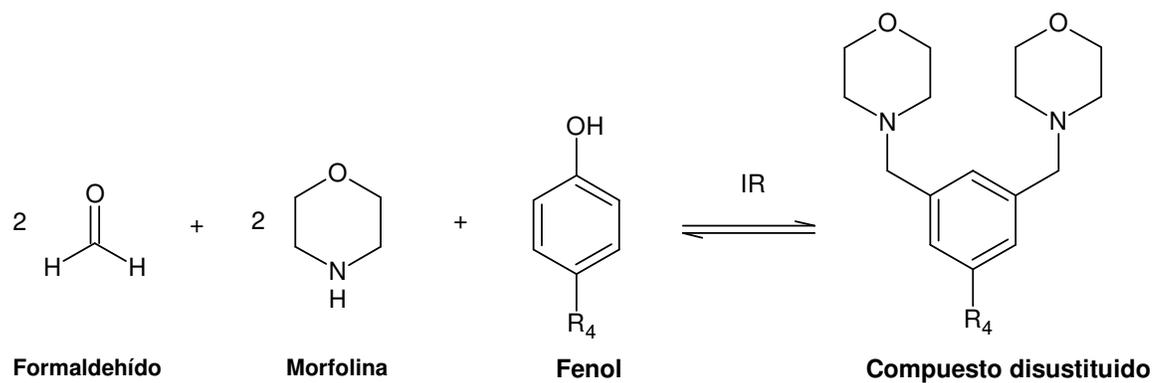
R<sub>4</sub>= DHP, t-BUTIL, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, CN

Figura. 8. Sustituyentes empleados

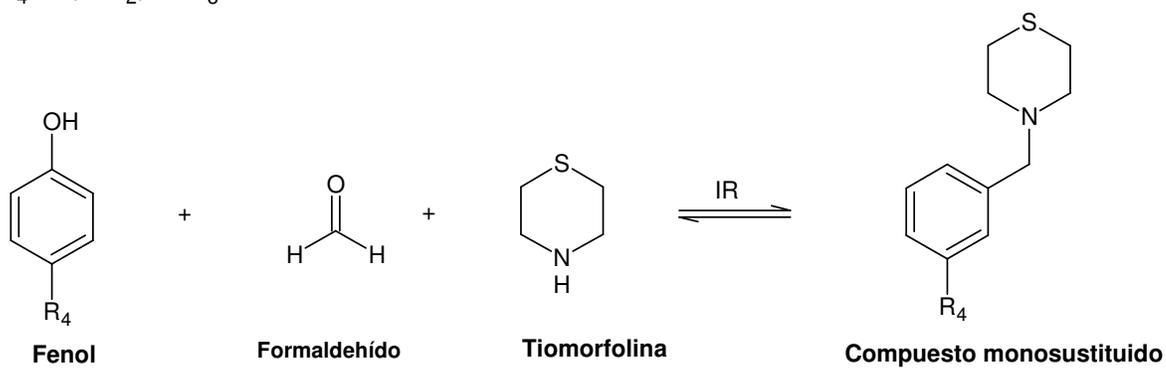
Estos compuestos mostraron en los estudios preliminares desarrollados en el modelo de rata anestesiada, tener no solamente actividad antiarrítmica sino antihipertensiva. (Velázquez *et al*, 2006), (Martínez, 2003).

A la fecha se han sintetizado una serie de 54 compuestos derivados morfolínicos y tiomorfolínicos de fenol. Las reacciones se llevaron a cabo empleando el método de sustitución electrofílica aromática de acuerdo a lo reportado en la literatura en ausencia de disolvente e irradiando la reacción con luz IR. (Velázquez *et al*, 2006).

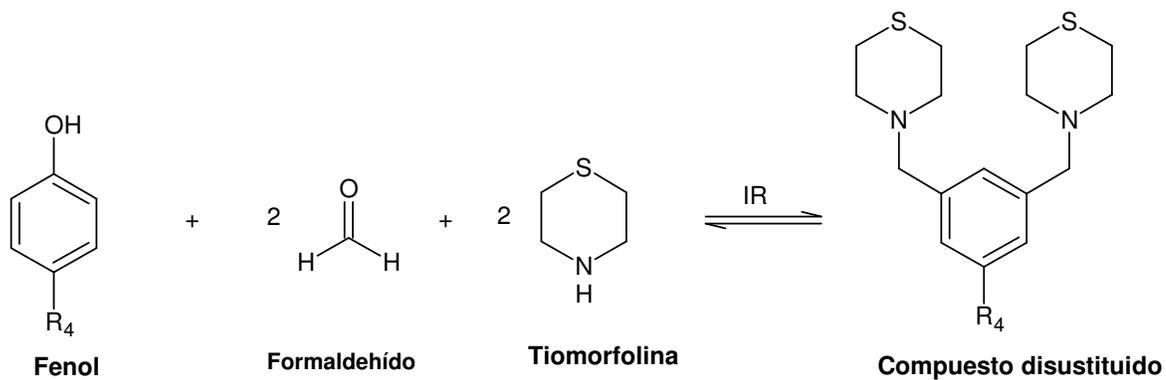
1) Las reacciones de sustitución electrofílica aromática para los compuestos son las siguientes:



$R_4 = \text{Cl}, \text{NO}_2, \text{OCH}_3$



$R_4 = \text{t-Bu}$



$R_4 = \text{t-Bu}$

---

## 2 METODOLOGÍA EXPERIMENTAL PARA LA DETERMINACIÓN DE log P

### 2.1 Materiales, equipos y reactivos

#### Materiales

- Embudos de extracción de 1000 mL
- Pipetas volumétricas de 1,2,3,4,5 y 10 mL
- Matraces volumétricos de 5 y 10 mL
- Vasos de precipitado de 50 mL
- Vidrios de reloj
- Probetas de 100.0 y 1000 mL
- Pipetas Pasteur
- Espátula

#### Equipos

- Centrifuga Hettich Zentrifugen Rotina 35
- Espectrofotómetro: UV-Vis CINTRA 20 GBC Y LAMDA 18 PERKIN ELMER

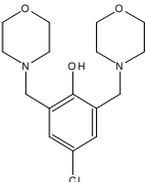
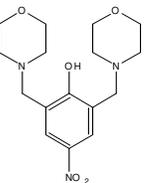
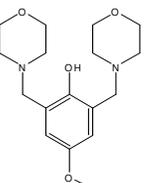
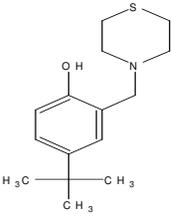
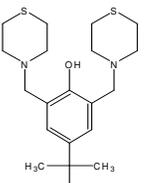
#### Reactivos

- Agua desionizada
- *n*-octanol RA.
- Etanol, RA.

## 2.2 Metodología para la extracción y la determinación cuantitativa de log P por UV - Vis

a) Se seleccionaron cinco compuestos representativos de las familias, tres morfolinil fenoles y dos tiomorfolinil fenoles, los cuales fueron proporcionados del Laboratorio de Química Medicinal y se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos seleccionados**

| Estructura                                                                          | Nombre e identificación                         | PM     | P <sub>f</sub> . °C<br>Exp. | Momento dipolar $\mu$<br>(debye)* |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------|-----------------------------|-----------------------------------|
|    | 4-Cloro-2,6-bis(4-morfolín-il-metil) fenol      | 328.83 | 114-116                     | 1.508                             |
|   | 2,6-bis(4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol       | 337.38 | 108-110                     | 5.260                             |
|  | 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil)fenol      | 322.41 | 78-80                       | 1.162                             |
|  | 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil)fenol      | 265.42 | 85-87                       | 2.387                             |
|  | 4-terbutil-2,6-bis(4-tiomorfolín-il-metil)fenol | 380.62 | 95-97                       | 4.442                             |

\* Los valores del momento dipolar fueron calculados mediante el programa Sybyl

- b) Se realizó la prueba de solubilidad en *n*-octanol y en agua desionizada con cada uno de los compuestos.
- c) El agua se saturó con *n*-octanol y viceversa (900 mL de agua desionizada y 100 mL de *n*-octanol), en un embudo de separación de 1.0 L, se agitó vigorosamente por 30', se dejó en reposo hasta la separación completa de fases.
- d) Se llevaron a cabo los barridos espectrales determinando la  $\lambda_{\text{máx}}$  para cada compuesto.
- e) Se prepararon las curvas de calibración. Partiendo de una solución de concentración conocida de cada uno de los compuestos a la que se le denomina solución estándar, cuyo rango de concentraciones fue de 99 -120 ppm. Se cuidó que no excediera el intervalo lineal de cada compuesto.
- f) A partir de la solución de concentración estándar para cada compuesto se tomó el volumen exacto y se transfirió a un matraz de 5 mL, posteriormente se aforó con *n*-octanol saturado con agua. Las concentraciones para cada curva de calibración se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6. Concentración de las soluciones para las curvas de calibración**

| Muestra                                     | Concentración en ppm | Muestra                                         | Concentración en ppm |
|---------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------|----------------------|
| 4- cloro-2,6-bis (4-morfolín-il-metil)fenol |                      | 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil)fenol      |                      |
| Estándar 1                                  | 10.56                | Estándar 1                                      | 10.55                |
| Estándar 2                                  | 26.39                | Estándar 2                                      | 26.37                |
| Estándar 3                                  | 65.98                | Estándar 3                                      | 65.93                |
| Estándar 4                                  | 109.96               | Estándar 4                                      | 87.90                |
|                                             |                      | Estándar 5                                      | 109.88               |
| 2,6-bis(4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol   |                      | 4-terbutil-2,6-bis(4-tiomorfolín-il-metil)fenol |                      |
| Estándar 1                                  | 11.52                | Estándar 1                                      | 11.52                |
| Estándar 2                                  | 28.80                | Estándar 2                                      | 28.80                |
| Estándar 3                                  | 72.03                | Estándar 3                                      | 72.01                |
| Estándar 4                                  | 96.00                | Estándar 4                                      | 96.01                |
| Estándar 5                                  | 120.00               | Estándar 5                                      | 109.88               |
| 4-metoxi-2,6-bis(4morfolín-il-metil) fenol  |                      |                                                 |                      |
| Estándar 1                                  | 10.24                |                                                 |                      |
| Estándar 2                                  | 25.59                |                                                 |                      |
| Estándar 3                                  | 63.97                |                                                 |                      |
| Estándar 4                                  | 79.96                |                                                 |                      |
| Estándar 5                                  | 99.95                |                                                 |                      |

- g) Una vez preparada la curva de calibración de cada compuesto se prepararon las muestras, se pesó cada uno de los compuestos identificándolos como a, b y c, posteriormente se disolvieron en 10 mL de *n*-octanol saturado de agua y se aforaron con 90 mL de agua saturada de *n*-octanol.
- h) Posteriormente se centrifugó a 4000 rpm a temperatura de 20 ° C por 20'.
- i) Al término de la centrifugación con ayuda de pipetas Pasteur se extrajo la fase octanólica y se midió en el espectrofotómetro UV-Vis CINTRA 20 GBC Y LAMDA 18 PERKIN ELMER para determinar la concentración de la muestra en *n*-octanol, si la lectura quedaba fuera de la curva de calibración entonces se realizaron las diluciones necesarias.

En la Tabla 7 se muestran las concentraciones iniciales de cada una las muestras estudiadas para medir la absorbancia

**Tabla 7. Concentración inicial de las muestras problema**

| <b>Muestra</b>                                          | <b>Concentración en ppm</b> | <b>Muestra</b>                                              | <b>Concentración en ppm</b> |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 4- Cloro-2,6-bis (4-morfolín-il-metil)fenol<br><b>a</b> | 49.00                       | 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil)fenol<br><b>a</b>      | 49.00                       |
| 4- Cloro-2,6-bis (4-morfolín-il-metil)fenol<br><b>b</b> | 50.00                       | 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil)fenol<br><b>b</b>      | 50.00                       |
| 4- Cloro-2,6-bis (4-morfolín-il-metil)fenol<br><b>c</b> | 52.00                       | 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil)fenol<br><b>c</b>      | 47.00                       |
| <hr/>                                                   |                             |                                                             |                             |
| 2,6-bis(4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol<br><b>a</b>   | 51.00                       | 4-terbutil-2,6-bis(4-tiomorfolín-il-metil)fenol<br><b>a</b> | 61.00                       |
| 2,6-bis(4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol<br><b>b</b>   | 55.00                       | 4-terbutil-2,6-bis(4-tiomorfolín-il-metil)fenol<br><b>b</b> | 60.00                       |
| 2,6-bis(4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol<br><b>c</b>   | 50.00                       | 4-terbutil-2,6-bis(4-tiomorfolín-il-metil)fenol<br><b>c</b> | 60.00                       |
| <hr/>                                                   |                             |                                                             |                             |
| 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil)fenol<br><b>a</b>  | 50.00                       |                                                             |                             |
| 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil)fenol<br><b>b</b>  | 50.00                       |                                                             |                             |
| 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil)fenol<br><b>c</b>  | 51.00                       |                                                             |                             |

---

### **2.3 Metodología para los cálculos teóricos de log P.**

1. Se instala el programa en la computadora por medio de un disco.
2. Se abre el programa ACDlog P y se dibuja la estructura.
3. En la barra de menú se selecciona el recuadro cálculo de log P y aparece en la pantalla un cuadro de diálogo solicitando el punto de fusión el cual se introduce y enseguida se presiona OK.
4. En el menú se elige el cuadro de diálogo de resultados y este despliega el protocolo de los cálculos realizados.

### **2.4 Metodología para los cálculos teóricos de momento dipolar**

1. Crear una base de datos que contiene las estructuras de los compuestos en estudio.
2. Iniciar una hoja de cálculo en donde se introducen las estructuras de la base de datos previa.
3. Seleccionar la columna en donde irá el dato de la propiedad calculada.
4. En el menú de la hoja de cálculo se selecciona AutoFill.
5. En el cuadro de diálogo se selecciona la propiedad que se desea calcular en este caso el momento dipolar.
6. Seleccionar OK y aparece el valor calculado en la columna.

---

---

## 2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 2.1 Determinación de la longitud de onda de absorbancia máxima.

En la Tabla 8 se muestran las longitudes de onda de absorción máxima obtenidas para cada uno de los compuestos por medio de los barridos espectroscópicos.

**Tabla 8. Longitudes de máxima absorción**

| Muestra                                         | $\lambda$ máxima |
|-------------------------------------------------|------------------|
| 4- Cloro-2,6-bis (4-morfolín-il-metil)fenol     | 288.80           |
| 2,6-bis(4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol       | 318.20           |
| 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil)fenol      | 299.00           |
| 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil)fenol      | 279.08           |
| 4-terbutil-2,6-bis(4-tiomorfolín-il-metil)fenol | 284.86           |

Como se puede observar para los compuestos morfolín-il-metil se obtuvieron longitudes de onda de absorbancia máxima diferentes, esta diferencia en la señal se debe al efecto de los sustituyentes en  $R_4$ .

Estos sustituyentes influyen en la señal debido a que son grupos auxócromos débiles y hacen que exista un desplazamiento en la señal, en el caso del 2,6-bis (4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol se observa una longitud de onda mayor a los otros dos debido a que el sustituyente nitro es un grupo auxócromo que aumenta la conjugación y por lo tanto el desplazamiento de la señal es a longitudes de onda mayores, es decir es batocrómico.

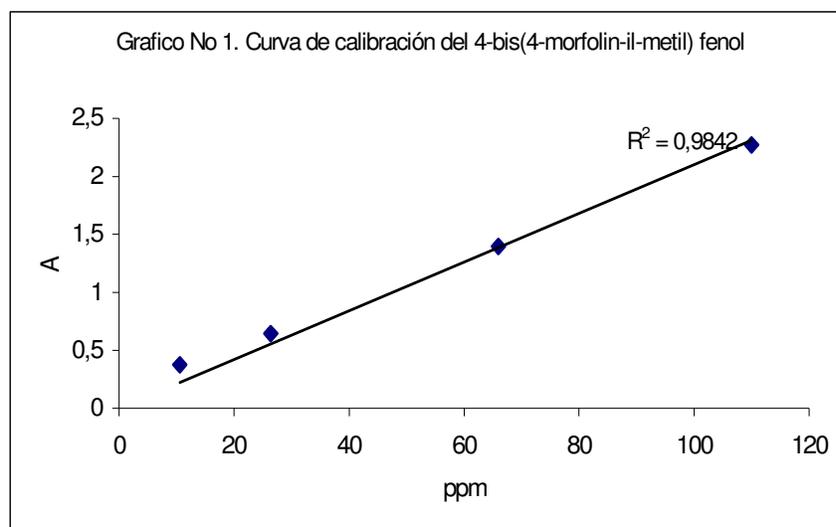
Para los compuestos tiomorfolín-il-fenol se observa que la longitud de onda de máxima absorción es muy semejante, esto se debe a que la única diferencia en la estructura es que una es monosustituída y la otra es disustituída pero con el mismo sustituyente.

## 2.2 Curvas de calibración y determinación de la concentración en las muestras problema.

Las curvas de calibración obtenidas tuvieron una correlación con valores de R entre 0.9857 y 0.9987. En las Tablas 9 a la 13 se muestran los resultados de las curvas de calibración y la determinación de las concentraciones para cada compuesto estudiado.

**Tabla 9. Resultados de la curva de calibración y concentración del 4-cloro-2,6-bis (4-morfolín-il-metil)fenol**

| Muestra                                         | Absorbancia | Concentración en ppm |
|-------------------------------------------------|-------------|----------------------|
| Std. 1                                          | 0.3768      | 10.56                |
| Std. 2                                          | 0.6463      | 26.39                |
| Std. 3                                          | 1.3959      | 65.98                |
| Std. 4                                          | 2.2700      | 109.96               |
| 4- Cloro-2,6-bis (4-morfolín-il-metil)fenol (a) | 0.5485      | 26.09                |
| 4- Cloro-2,6-bis (4-morfolín-il-metil)fenol (b) | 0.5698      | 27.10                |
| 4- Cloro-2,6-bis (4-morfolín-il-metil)fenol (c) | 0.5554      | 26.42                |
| <b>R = 0.9921</b>                               |             |                      |

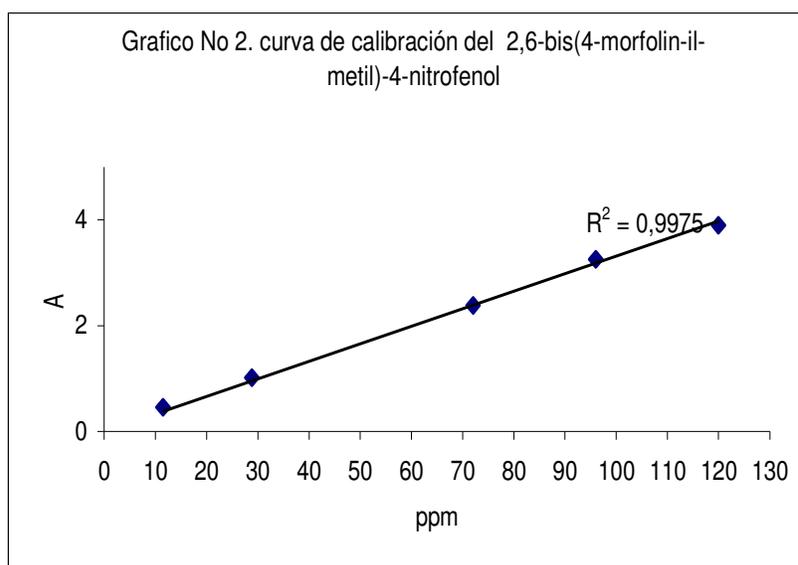


Para 4 - cloro-2,6-bis(4-morfolín-il-metil) fenol se observa que la curva de calibración tiene un coeficiente de correlación de 0.9921 lo cual nos indica que

tiende a 1. Se calculó  $R^2$  dando como resultado 0.9842 la diferencia de  $R - R^2$  es de 0.0079 este valor es muy pequeño, tiende a cero, indicando entonces que existe una relación directamente proporcional entre la concentración y la absorbancia, además de que esta diferencia se debe a errores aleatorios y sistemáticos ocurridos durante el desarrollo experimental.

**Tabla 10. Resultados de la curva de calibración y muestras problema del 2,6-bis (4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol**

| Muestra                                       | Absorbancia | Concentración en ppm |
|-----------------------------------------------|-------------|----------------------|
| Std. 1                                        | 0.4597      | 11.52                |
| Std. 2                                        | 1.0149      | 28.80                |
| Std. 3                                        | 2.3759      | 72.03                |
| Std. 4                                        | 3.2554      | 96.00                |
| Std. 5                                        | 3.8983      | 120.00               |
| 2,6-bis(4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol (a) | 0.4591      | 13.86                |
| 2,6-bis(4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol (b) | 0.6521      | 19.69                |
| 2,6-bis(4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol (c) | 0.4571      | 13.80                |
| <b>R = 0.9987</b>                             |             |                      |

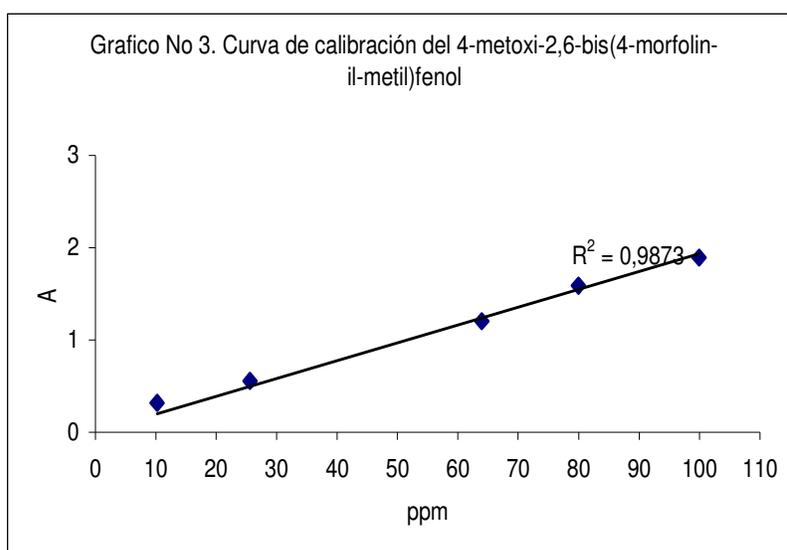


Al llevar a cabo todo el análisis anteriormente expuesto para el 2,6-bis (4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol se obtuvo un valor de  $R$  de 0.9987 y uno de  $R^2$  de 0.9975 por lo tanto

la diferencia entre éstas nos da de 0.0012 valor tendiente a cero confirmando así la linealidad de la relación entre las variables.

**Tabla 11. Resultados de la curva de calibración y muestras problema del 4-metoxi-2,6-bis (4-morfolín-il-metil)fenol**

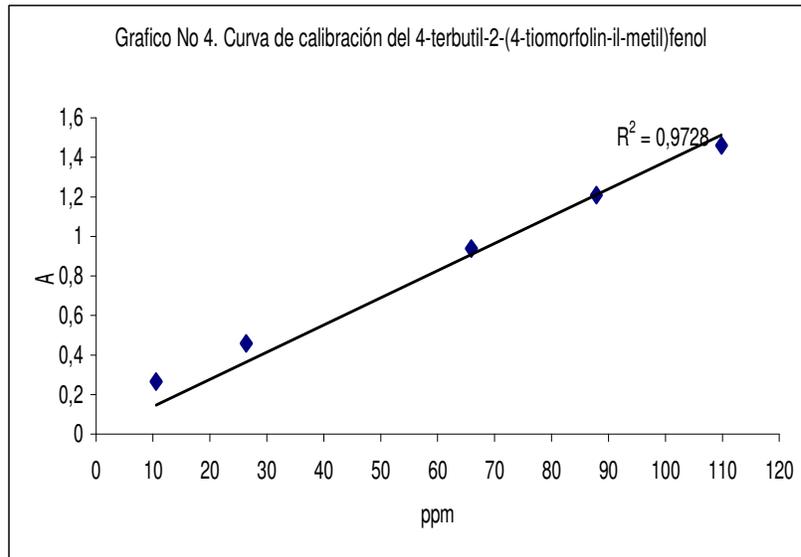
| Muestra                                        | Absorbancia | Concentración en ppm |
|------------------------------------------------|-------------|----------------------|
| Std. 1                                         | 0.3186      | 10.24                |
| Std. 2                                         | 0.5568      | 25.59                |
| Std. 3                                         | 1.2020      | 63.97                |
| Std. 4                                         | 1.5856      | 79.96                |
| Std. 5                                         | 1.8934      | 99.95                |
| 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil)fenol (a) | 0.5472      | 28.31                |
| 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil)fenol (b) | 0.5792      | 29.97                |
| 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil)fenol (c) | 0.6560      | 33.94                |
| <b>R = 0.9936</b>                              |             |                      |



Para el 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil) fenol se obtuvo un valor de R de 0.9936 y uno  $R^2$  de 0.9873 para la curva de calibración por lo tanto la diferencia entre ambas es de 0.0063 lo cual indica que existe una relación lineal entre la absorbancia y la concentración en *n*-octanol del compuesto estudiado.

**Tabla 12. Resultados de la curva de calibración y muestras problema del 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil)fenol**

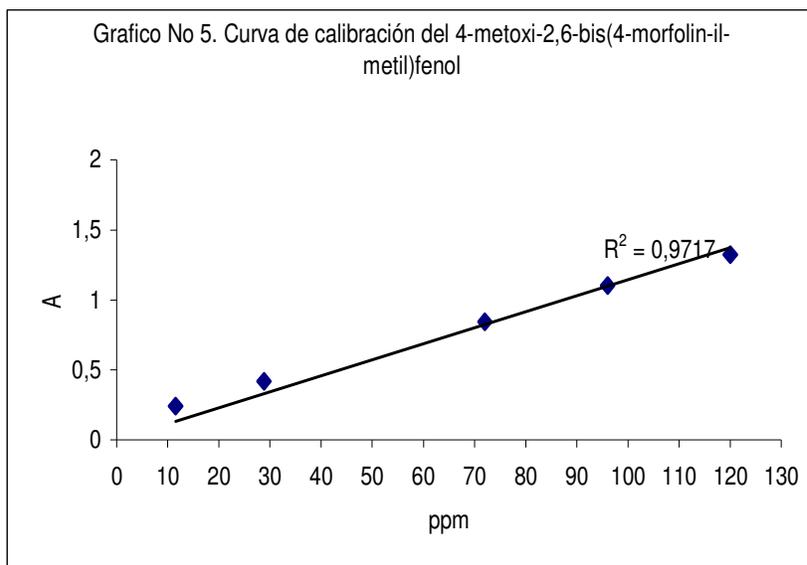
| Muestra                                        | Absorbancia | Concentración en ppm |
|------------------------------------------------|-------------|----------------------|
| Std. 1                                         | 0.2652      | 10.55                |
| Std. 2                                         | 0.4591      | 26.37                |
| Std. 3                                         | 0.9380      | 65.93                |
| Std. 4                                         | 1.2094      | 87.90                |
| Std. 5                                         | 1.4606      | 109.88               |
| 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil)fenol (a) | 0.6114      | 44.41                |
| 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil)fenol (b) | 0.6269      | 45.54                |
| 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil)fenol (c) | 0.5892      | 42.80                |
| <b>R = 0.9863</b>                              |             |                      |



Para la curva de calibración del 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil) fenol se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.9863 y un coeficiente de correlación al cuadrado de 0.9728 la diferencia es de 0.0135. Esta diferencia no es tan pequeña como las anteriores, lo cual indica que los errores sistemáticos fueron mayores, sin embargo, la curva tiene un 97.28% de confiabilidad.

**Tabla 13. Resultados de la curva de calibración y muestras problema de 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil)fenol**

| Muestra                                        | Absorbancia | Concentración en ppm |
|------------------------------------------------|-------------|----------------------|
| Std. 1                                         | 0.2418      | 11.52                |
| Std. 2                                         | 0.4208      | 28.80                |
| Std. 3                                         | 0.8452      | 72.010               |
| Std. 4                                         | 1.1046      | 96.010               |
| Std. 5                                         | 1.3239      | 120.01               |
| 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil)fenol (a) | 0.4950      | 43.25                |
| 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil)fenol (b) | 0.5889      | 51.45                |
| 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil)fenol (c) | 0.6352      | 55.50                |
| <b>R = 0.9857</b>                              |             |                      |



La curva de calibración para el compuesto 4-metoxi-2,6-bis (4-morfolín-il-metil) fenol tuvo un coeficiente de correlación de 0.9857 y un valor de coeficiente de correlación al cuadrado de 0.9717. La diferencia de ambos coeficientes es 0.014, la confiabilidad de la curva es de 97.17%.

### 2.3 Determinación de los valores de log P.

En la Tabla 14. Se muestran los valores promedios de log P.

**Tabla 14. Log P promedio de cada compuesto**

| Muestra                                         | Log P promedio |
|-------------------------------------------------|----------------|
| 4-Cloro-2,6-bis (4-morfolín-il-metil)fenol      | 1.00           |
| 2,6-bis(4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol       | 0.58           |
| 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil)fenol      | 1.15           |
| 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil)fenol      | 1.95           |
| 4-terbutil-2,6-bis(4-tiomorfolín-il-metil)fenol | 1.87           |

### 2.4 Resultado del cálculo de log P empleando el programa ACD/labs

Sólo, como ejemplo representativo, se muestra en detalle los cálculos para el 4-cloro-2,6-bis(4-morfolín-il-metil) fenol. Para la molécula neutra de este compuesto el valor calculado de log P fue de  $1.10 \pm 0.47$ . En la Tabla 15 se presenta detalladamente el protocolo del cálculo:

**Tabla 15. Protocolo del cálculo de log P**

|                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Solubilidad a 25 °C en agua, s (tm = 114):<br>$\text{Log}(1/s) = 1.2 \pm 1.0$<br>$S = 0.047 \text{ mol/L (15.4 g/L)}$                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Factor de bioconcentración, BCF:<br>$\text{Log (BCF)} = 0.6 \pm 1.0$<br>$\text{BCF} = 4.01$                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Coeficiente de absorción, Koc:<br>$\text{Log (Koc)} = 2.0 \pm 1.0$<br>$\text{Koc} = 94.0$                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Incremento de los grupos funcionales:                                                                                                                                                                          | Incremento de los átomos de carbono:                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 1. +1.0441 (valor experimental)<br>2. -1.9303 (valor experimental)<br>3. -2.4062 (valor experimental)<br>4. -1.9303 (valor experimental)<br>5. -2.4062 (valor experimental)<br>6. -0.2873 (valor experimental) | 7. +0.5643 (valor experimental)<br>8. +0.5643 (valor experimental)<br>9. +0.5643 (valor experimental)<br>10. +0.5643 (valor experimental)<br>11. +0.5643 (valor experimental)<br>12. +0.5643 (valor experimental)<br>13. +0.5643 (valor experimental)<br>14. +0.5643 (valor experimental) |

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    | 15. +0.5314 (valor experimental)<br>16. +0.5314 (valor experimental)<br>17. +0.3697 (valor experimental)<br>18. -0.0793 (valor experimental)<br>19. -0.0793 (valor experimental)<br>20. -0.0793 (valor experimental)<br>21. +0.3697 (valor experimental)<br>22. -0.0793 (valor experimental)                                                                   |
| 23.                                                | 24.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Interacciones a través de los sistemas aromáticos: | Interacciones a través de sistemas alifáticos:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 1-6 +0.3488 (valor experimental)                   | 2-3 +0.4196 (valor experimental)<br>2-3 +0.4196 (valor experimental)<br>4-5 +0.4196 (valor experimental)<br>4-5 +0.4196 (valor experimental)<br>4-22 +0.0539 (valor aproximado)<br>4-22 +0.0539 (valor aproximado)<br>2-18 +0.0539 (valor aproximado)<br>2-18 +0.0539 (valor aproximado)<br>5-22 +0.3850 (valor aproximado)<br>3-18 +0.3850 (valor aproximado) |

En el anexo 2 se presentan los protocolos de cálculo para los otros compuestos estudiados.

En la Tabla 16 se reportaron los resultados experimentales y calculados de log P para los 5 compuestos estudiados.

**Tabla 16. Valores de log P experimental y teórico obtenidos experimentalmente con los programas Sybyl, ACD/Labs y TSAR**

| Muestra                                         | log P experimental | log P teórico* | log P teórico** | log P teórico*** |
|-------------------------------------------------|--------------------|----------------|-----------------|------------------|
| 4- cloro-2,6-bis (4-morfolín-il-metil)fenol     | 1.00               | 2.45           | 1.10 ± 0.47     | 1.3668           |
| 2,6-bis(4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol       | 0.58               | 1.25           | 0.24 ± 0.47     | 0.8044           |
| 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil)fenol      | 1.15               | 1.57           | -0.02 ± 0.047   | 0.5981           |
| 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil)fenol      | 1.95               | 3.68           | 3.38 ± 0.53     | 3.3762           |
| 4-terbutil-2,6-bis(4-tiomorfolín-il-metil)fenol | 1.87               | 4.06           | 2.69 ± 0.37     | 3.3630           |

\* Sybyl 6.9 Trypos inc. (2002).

\*\* ACD/ Labs (2002)

\*\*\*TSAR (2007)

---

Como se observa en la Tabla 16 el log P obtenido por el programa Sybyl para el 4-cloro-2,6-bis (4-morfolín-il-metil) fenol fue de 2.45 y el experimental de 1.0 la diferencia es del 145 %. Sin embargo, al comparar el log P experimental con el log P obtenido del programa ACD/Labs que está reportado con un intervalo de confianza de  $1.10 \pm 0.47$  se encontró que existe una discrepancia más pequeña del 57 y 37%. Con el programa TSAR el valor de log P fue de 1.3668 la diferencia con el experimental es del 36.68% se puede entonces decir que para este caso el programa que reporta un valor más cercano al valor experimental es el TSAR.

Las diferencias entre los valores experimentales y teóricos para el 2,6-bis(4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol con los programas son: 67% SYBYL, 13% y 81% ACD/Labs, 22.44% TSAR, existe una menor discrepancia entre el valor experimental y el reportado con el programa ACD/Labs.

Se obtuvo menor diferencia entre los valores teóricos y los experimentales para el 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolín-il-metil) fenol con el programa Sybyl la cual es del 42%, comparado con los programas ACD/Labs y TSAR que son del 55.19%, de 70% y 164% respectivamente.

En la Tabla 16 se reporta que para el 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil) fenol se obtuvo un valor de log P teórico de 3.68 con el programa Sybyl la diferencia con el experimental es del 173%. Al comparar el resultado con el programa ACD/Labs se tiene una diferencia del 196% y 90% que es menor a la anterior, y con el programa TSAR fue de 142.62 % por lo que el valor del programa ACD/Labs es el más cercano al experimental. Sin embargo, los valores teóricos son muy diferentes a los obtenidos experimentalmente.

Por último el programa Sybyl calculó un log P de 4.06 para el 4-terbutil-2,6-bis (4-tiomorfolín-il-metil) fenol con una diferencia del 219 %, con el programa ACD/Labs la diferencia fue de 119 y 45%, este valor es más cercano al experimental, con el programa TSAR se obtuvo una discrepancia de 198 %.

---

---

Existe una discrepancia grande entre los valores experimentales y los calculados por los programas teóricos, esto ocurre también entre los valores que cada programa reporta por lo tanto lo más pertinente es determinar los valores de log P experimentalmente, primero porque todos los compuestos estudiados son nuevos y no se habían determinado estos valores, además los programas computacionales no son capaces de calcular el valor de log P con precisión, ya que el valor que reportan se lleva a cabo tomando en cuenta aproximaciones para calcular los fragmentos morfolínicos y tiomorfolínicos de las estructuras, como puede observarse en el protocolo mostrado y en los que se encuentran en el anexo 2.

## **2.5 Resultados de la evaluación del momento dipolar.**

En la Tabla 5 los valores del momento dipolar de las estructuras varían con el sustituyente. Entre mayor es el efecto electroattractor del sustituyente sobre la estructura base mayor será el valor del momento dipolar de la molécula y entonces mayor será la polaridad del compuesto; por lo tanto mayor será la solubilidad en agua lo cual se ve reflejado en los valores de el log P obtenidos.

El valor experimental de log P del 2,6-bis (4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol es de 0.58 y el momento dipolar de la estructura es de 5.26, esto confirma que el compuesto es más soluble en agua que en *n*-octanol. Si se analiza el valor de log P del 4-cloro-2,6-bis(4-morfolín-il-metil) fenol que es de 1.0 y el momento dipolar de 1.508 es congruente ya que la diferencia entre la solubilidad en agua y en *n* - octanol no es grande. Esto se puede observar también en el compuesto 4-metoxi-2,6-bis (4-morfolín-il-metil) fenol con un log P de 1.15 y un momento dipolar de 1.162.

En el caso del compuesto 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil) fenol con un log P de 1.95 y momento dipolar de 2.387, se infiere que es soluble en agua, sin embargo se determinó que es 1.95 veces más soluble en *n* n-octanol esto sugiere que también los efectos estéricos están relacionados con la solubilidad y por ende con los valores de log P obtenidos pues el sustituyente terbutilo es más voluminoso. Esto también se observa para el caso del 4-terbutil-2,6-bis (tiomorfolín-4-metil) fenol con un log P de 1.87

y un momento dipolar de 4.442 se esperaría que la solubilidad en agua sea mayor y el valor de log P sea menor lo cual ocurre, además en esta molécula debe tomarse en cuenta la influencia del otro sustituyente tiomorfolínico.

## 2.6 Comparación de las propiedades estructurales de los compuestos con las propiedades que marca Lipinski para proponer la viabilidad de un compuesto químico con actividad biológica como fármaco.

En la Tabla 17 se presentan las reglas de Lipinski y los valores que tienen los compuestos estudiados.

**Tabla 17. Reglas de Lipinski**

| Compuesto                                       | Peso molecular <500 | log P <5 | Donadores de Hidrógeno <5 | Aceptores de Hidrógeno <10 |
|-------------------------------------------------|---------------------|----------|---------------------------|----------------------------|
| 4- cloro-2,6-bis (4-morfolín-il-metil)fenol     | 328.83              | 1.00     | 1                         | 5                          |
| 2,6-bis(4-morfolín-il-metil)-4-nitrofenol       | 337.38              | 0.58     | 1                         | 8                          |
| 4-metoxi-2,6-bis (4-morfolín-il-metil)fenol     | 222.41              | 1.15     | 1                         | 6                          |
| 4-terbutil-2-(4-tiomorfolín-il-metil)fenol      | 265.42              | 1.95     | 1                         | 2                          |
| 4-terbutil-2,6-bis(4-tiomorfolín-il-metil)fenol | 380.62              | 1.87     | 1                         | 3                          |

Como se observa todos los compuestos cumplen con las reglas de Lipinski por lo que pueden proponerse como fármacos viables para continuar con su investigación.

De acuerdo a éstas reglas, lo propuesto por Earll, M. (1999-2006) y los valores de log P determinados experimentalmente, la absorción óptima de estos compuestos se lleva a cabo en las membranas bucales, de intestino delgado y del colon por lo tanto pueden administrarse por vía oral.

---

## 2 CONCLUSIONES

La determinación de log P se llevó a cabo por el método de extracción utilizando espectrofotometría de luz ultravioleta para la cuantificación de la concentración de los compuestos; para el desarrollo de este método es necesario tomar en cuenta la solubilidad de los compuestos en *n*-octanol.

El desplazamiento de las longitudes de onda de máxima absorción se debe a la presencia del sustituyentes tanto en R<sub>4</sub> como en R<sub>6</sub>.

El momento dipolar de los compuestos es un parámetro que nos ayuda a predecir la solubilidad en agua.

Los valores de Log P obtenidos por el programa ACD/labs son los que más se asemejan a los valores experimentales por lo que se induce que el algoritmo del programa es más confiable ya que dispone de mejores cálculos de los fragmentos y su capacidad de detectar las interacciones intramoleculares es más adecuado para los sistemas estudiados.

El log P de estos compuestos cumplen con las Reglas de Lipinski y están en un rango de 0.58 - 1.95 por lo que, pueden considerarse como fármacos potenciales y no atraviesan las membranas del Sistema Nervioso Central. Por lo que los compuestos pueden postularse como fármacos cuya vía de administración sea oral.

El estudio de log P llevado a cabo en este trabajo, contribuye a la caracterización de las propiedades fisicoquímicas de los 5 compuestos con propiedades antiarrítmicas y antihipertensivas sintetizados en el laboratorio de Química Medicinal de la FESC UNAM y serán empleados en el diseño de fármacos asistido por computadora, en los métodos QSAR y QSAR-3D.

---

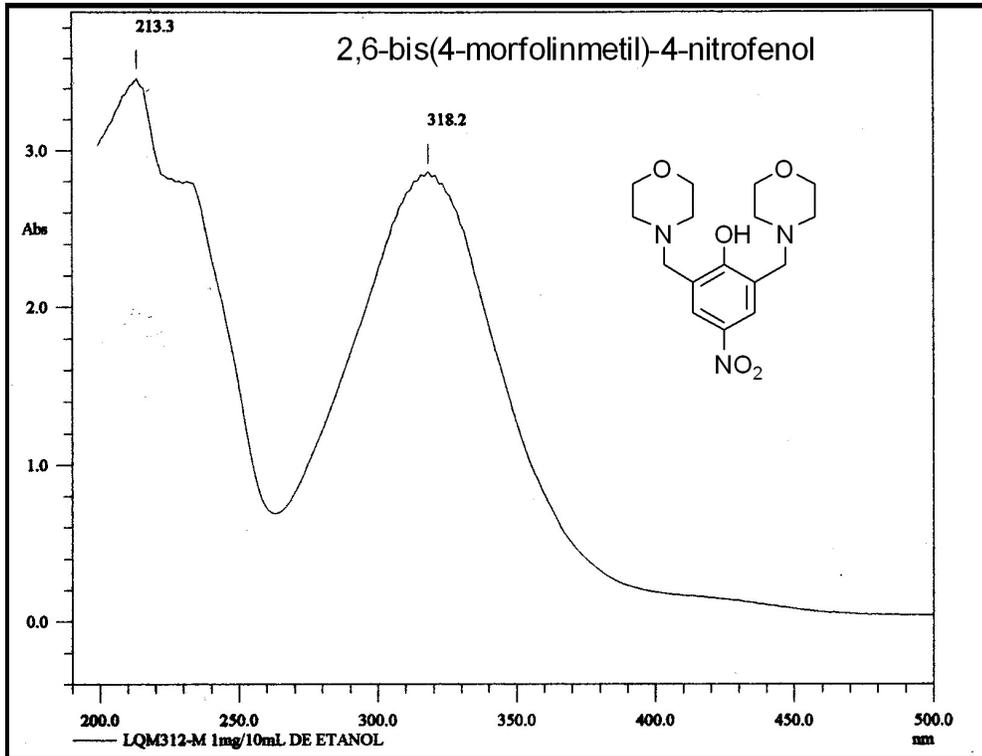
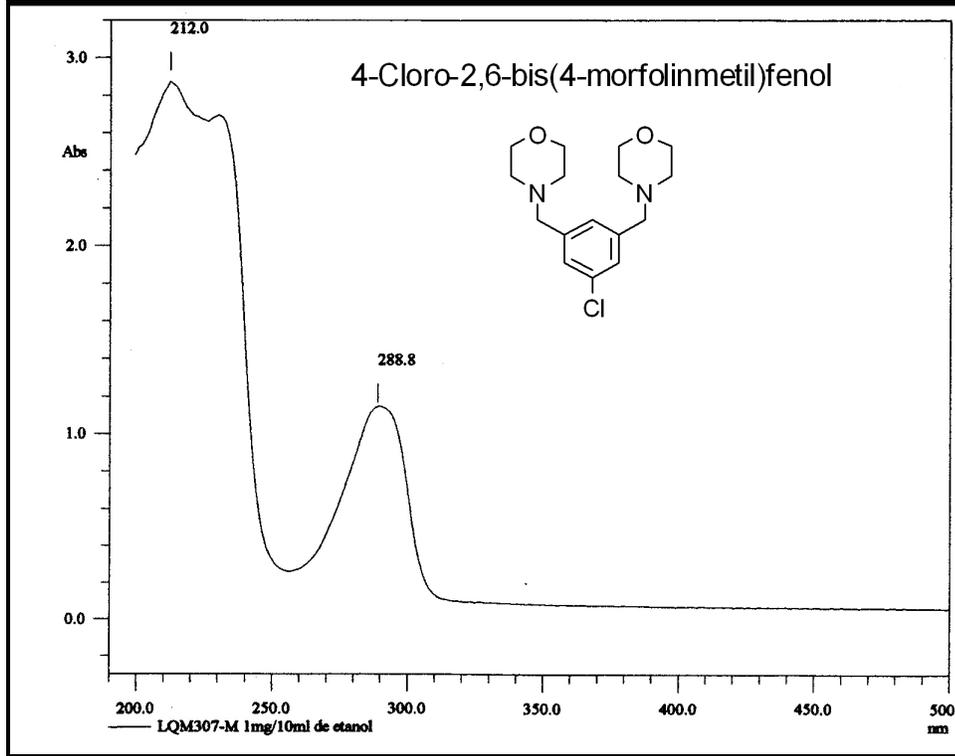
## 2 BIBLIOGRAFIA

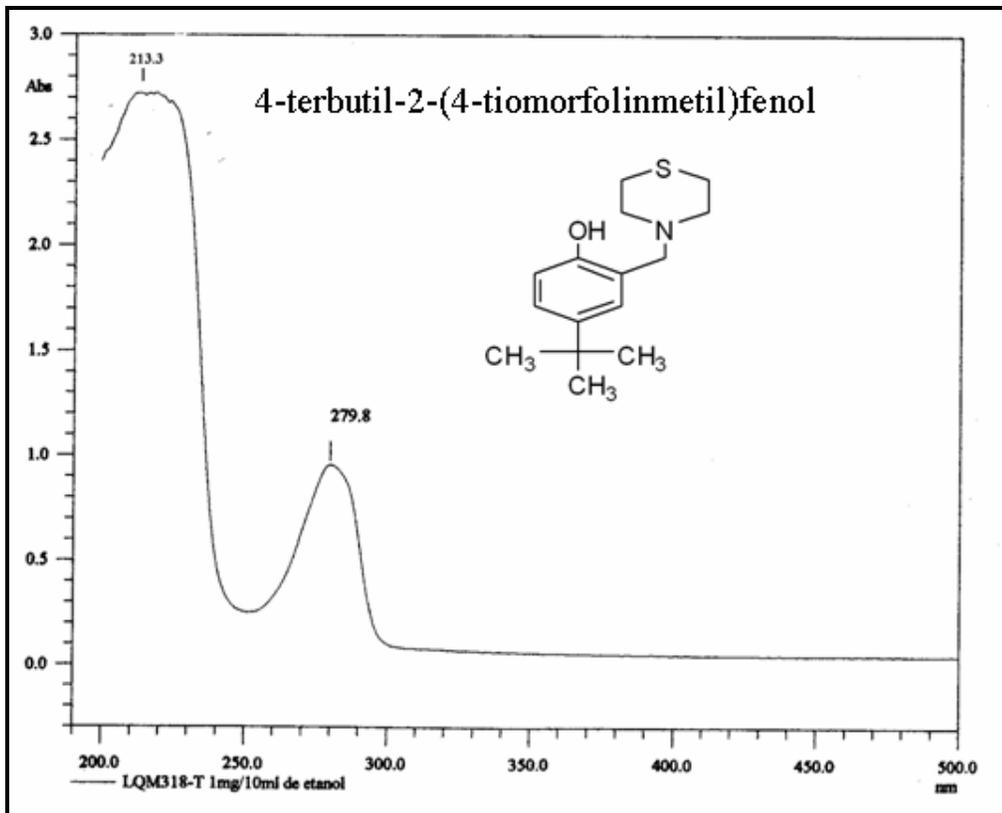
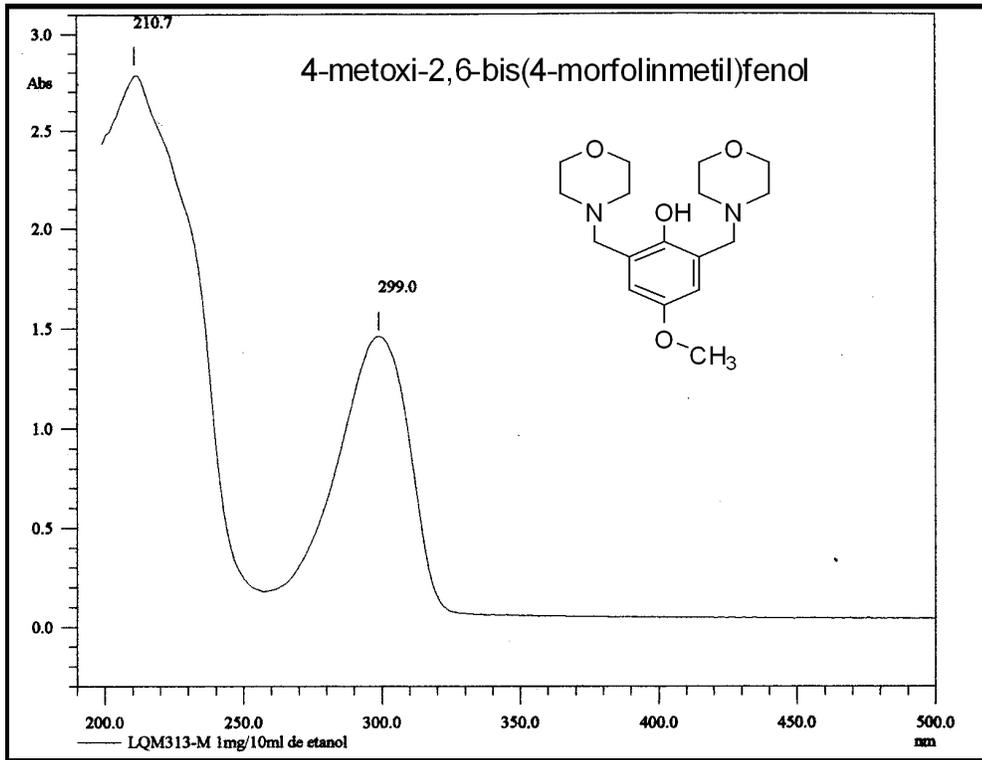
1. Ahmed, H and Adeboye A. (2004) Membrane permeability related physicochemical properties of a novel  $\Upsilon$ -secretase inhibitor. *International Journal of Pharmaceutics*, 280, 47-55.
2. Altomare, C.; Cellamare, S.; Summo, L.; Fossa, P.; Mosti, L. and Carotti, A. (2000). Ionization Behaviour and Tautomerism-Dependent Lipophilicity of Pyridine-2(1H9-one Cardiotonic Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 8, 909-916.
3. Anexo V. A. 2 del Reglamento sobre Notificación de Sustancias Nuevas y Clasificación, Envasado y Etiquetado de Sustancias Peligrosas. *Métodos para la determinación de las propiedades físico-químicas*. 04-09-2006. En: <http://www.grupoprevenir.es/normativas/d/etiVa2.htm>.
4. Avendaño L. C. (2001). *Introducción a la química farmacéutica*. (2da. ed). España: Mc Graw Hill. p.84-97,864-867.
5. Calderón V. M. (2000). *Manejo terapéutico en pacientes con hipertensión arterial*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. p.495-499.
6. Earll, B. M. (1999-2006). A guide to log P and pKa measurements and their use. 02-01-2006. En: <http://www.raell.demon.co.uk/chem./log Pka.htm>.
7. Ganellin, C. R. Uses of partition coefficients by brain penetration applied to the design of H2-receptor histamine antagonists. *Elsevier*, 75-82.
8. Glówka, M. L.; Dargie, R. L and Coddling, P. W. (1991). Spatial Requirements of the Na Channel Binding Site for Class I Antiarrhythmies As Derived from The Crystal Structures of 4-Substituted 2,6-Bis(1-pyrrolidinylmethyl)phenols. *J. Med. Chem.*, 34, 2678 - 2684.
9. Gropelli, A.; Giorgi, DMA. ; Omboni, S.; Parati, G.; Mancia, G. (1992). Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J. Hypertension*, 10, 495-499.

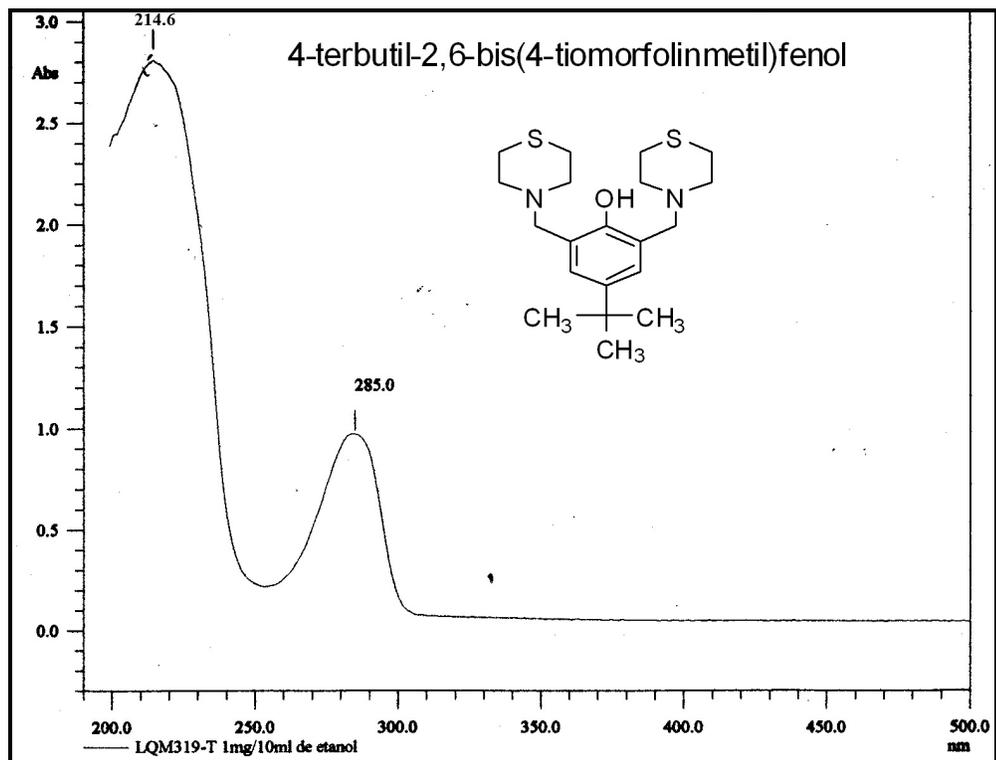
- 
- 
10. Harris, D. C. (1992). *Análisis Químico Cuantitativo*. (3ra ed). Iberoamericana S.A. de C.V. p. 497-500.
11. Hatheway, G. J.; Hansch, C.; K. H., Milstein, S. R.; Schmidt, C. L.; Smith, R. N and Quinn, F. R. (1978). Antitumor 1-(X-Aryl)-3, 3-dialkyltriazenes. 1. Quantitative Structure Activity Relationships vs. L1210 Leukemia in Mice. *J. Med. Chem.*, 21, 563-574.
12. Lipinski Christopher A (2004). Lead-and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today Technologies I Lead profiling*, 4(1), 337-341.
13. Liu, X.; Tanaka, H.; Yamauchi A.; Testa, B.; Chuman, H. (2005). Determination of lipophilicity by reversed-phase high-performance liquid chromatography Influence of 1-n-octanol in the mobile phase. *Journal of Chromatography A*, 1091, 51-59.
14. Martínez T. I. (2003). *Análisis conformacional teórico y síntesis de derivados 4-sustituidos-2,6-bis(4-morfolin metil fenoles) con potencial actividad antiarrítmica*. Tesis de Maestría. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán.
15. Mc. Murry J. (2004). *Química Orgánica*. (2a. ed). México: Thomson. p. 30.
16. Miller, J. C. (1993). *Estadística para Química Analítica*. (2da. ed.). México: Iberoamericana. p 21- 45.
17. Rojo: P. J. L. (2007) *Manual de Prácticas de Laboratorio de Espectroscopía Ultravioleta-Visible*. Tesis Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. p.12.
18. Pecina R. Cesar A. (2004). *Síntesis, caracterización y modelaje molecular de derivados morfolínicos con potencial actividad cardiovascular*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. p. 8-9.
19. Silverstein R. M., Bassler C., G., Morrill, T., C (1991). *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. (6a. ed). New York: John Wiley & Sons, inc. p.236-256.

- 
20. Sternhell S. (1986). *Organic Structures From Spectra*. John Wiley & Sons. p. 6 -12.
21. Stout, D. M.; Matier, W. L.; Barcelon-Y. C.; Reynolds, R. D.; Brown, B. S. (1983). Synthesis and Antiarrhythmic and Parasympatholytic Properties of Substituted Phenols. I. Heteroarylamine Derivates. *J. Med. Chem.* 26, 808-813.
22. Stout, D. M.; Matier, W. L.; Barcelon-Y. C.; Reynolds, R. D.; Brown, B. S. (1985). Synthesis and antiarrhythmic and Parasympatholytic Properties of Substituted Phenols. 3. Modifications to the Linkage Region (Region 3) *J. Med. Chem.* 28, 295-298.
23. Velázquez, P et al. (2004). *Farmacología Básica Clínica*. (17va ed). Buenos aires: Medica Panamericana.
24. Velázquez A. Ma.; Torres L. A.; Díaz G.; Ramírez A.; Hernández R.; Santillán H.; Martínez L.; Martínez I.; Díaz Barriga S.; Abrego V.; Balboa M. A.; Camacho B.; López Castañares R.; Dueñas González A.; Cabrera G and Ángeles E. (2006). A novel onepot, solvent free Mannich Synthesis of methylpiperidinyl phenols, methylphenylmorpholinyl phenols and methylthiophenylmorpholinyl phenols using infrared Light irradiation *ARKIVOK*. (ii), 150-161.
25. Selassie C.D. (2003). *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*. (6a. ed.), Vol. 1. California: John Wiley & Sons, inc. p.1-48

**ANEXO 1**  
**ESPECTROS DE UV- VISIBLE**







**ANEXO 2**  
**CÁLCULOS COMPUTACIONALES ACD/Labs**

ACD LogP (Demo): Results Window

Results Options ACD/Labs Help

CH<sub>2</sub>

**WARNING:**

LogP has been calculated for the uncharged molecule. Note that it exists preferably in the ionic or zwitterionic form(s). So you may not be able to verify the calculated logP value experimentally. The typical range of pKa for **Tertiary Aminium ion** is 9.0-11.0. The typical range of pKa for **Aromatic Hydroxyl** is 8.0-10.0.

**Calculated LogP: 1.10 ± 0.47**

**LogP Based Properties:**

Solubility at 25°C in water, S (T<sub>m</sub> = 115):  
 $\log(1/S) = 1.3 \pm 1.0$   
 $S = 0.046 \text{ mol/L (15.1 g/L)}$

Bioconcentration Factor, BCF:  
 $\log(\text{BCF}) = 0.6 \pm 1.0$   
 $\text{BCF} = 4.01$

Adsorption Coefficient, Koc:  
 $\log(\text{Koc}) = 2.0 \pm 1.0$   
 $\text{Koc} = 94.0$

**LogP Calculation Protocol:**

*Increments of the functional groups:*

1. -1.9303 (experimental value)
2. -1.9303 (experimental value)
3. +1.0441 (experimental value)
4. -0.2873 (experimental value)
5. -2.4062 (experimental value)
6. -2.4062 (experimental value)

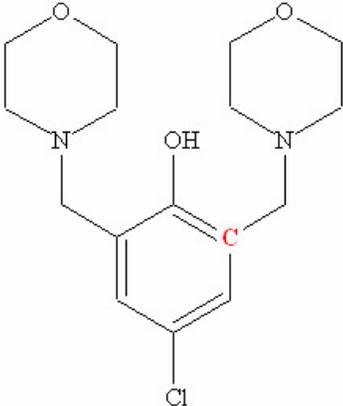
*Increments of the Carbon atoms:*

7. +0.5643 (experimental value)
8. +0.5643 (experimental value)
9. +0.5643 (experimental value)

Experimental data not available

ChemSk Results History HPLC DataBase Demo!

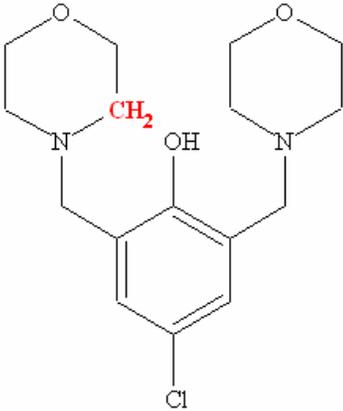
start ACD Labs Demo CD ACD LogP (Demo): R... Microsoft PowerPoint ... ES 10:58 a.m.



ACD LogP (Demo): Results Window

Results Options ACD/Labs Help

CH<sub>2</sub>



5. -2.4062 (experimental value)  
 6. -2.4062 (experimental value)  
 Increments of the Carbon atoms:  
 7. +0.5643 (experimental value)  
 8. +0.5643 (experimental value)  
 9. +0.5643 (experimental value)  
 10. +0.5643 (experimental value)  
 11. +0.5643 (experimental value)  
 12. +0.5643 (experimental value)  
 13. +0.5643 (experimental value)  
 14. +0.5643 (experimental value)  
 15. +0.5314 (experimental value)  
 16. +0.5314 (experimental value)  
 17. +0.3697 (experimental value)  
 18. -0.0793 (experimental value)  
 19. -0.0793 (experimental value)  
 20. -0.0793 (experimental value)  
 21. +0.3697 (experimental value)  
 22. -0.0793 (experimental value)  
 Interactions through aromatic system:  
 3-4 +0.3488 (experimental value)  
 Interactions through aliphatic system:  
 1-5 +0.4196 (experimental value)  
 1-5 +0.4196 (experimental value)  
 2-6 +0.4196 (experimental value)  
 2-6 +0.4196 (experimental value)  
 2-22 +0.0539 (approximated value)  
 2-22 +0.0539 (approximated value)  
 1-18 +0.0539 (approximated value)  
 1-18 +0.0539 (approximated value)  
 6-22 +0.3850 (approximated value)  
 5-18 +0.3850 (approximated value)

Experimental data not available

ChemSk Results History HPLC DataBase Demo!

start ACD Labs Demo CD ACD LogP (Demo): R... Microsoft PowerPoint ... ES 11:01 a.m.

ACD LogP (Demo): Results Window

Results Options ACD/Labs Help






LogP has been calculated for the uncharged molecule. Note that it exists preferably in the ionic or zwitterionic form(s). So you may not be able to verify the calculated logP value experimentally.

The typical range of pKa for **Tertiary Aminium ion** is 9.0-11.0.  
 The typical range of pKa for **Aromatic Hydroxyl** is 8.0-10.0.

**Calculated LogP: 0.24 ± 0.47**

**LogP Based Properties:**

Solubility at 25°C in water, S (Tm = 109):  
 $\log(1/S) = 0.2 \pm 1.0$   
 $S = 0.58 \text{ mol/L (194 g/L)}$

Bioconcentration Factor, BCF:  
 BCF ~ 1

Adsorption Coefficient, Koc:  
 $\log(Koc) = 1.5 \pm 1.0$   
 Koc = 32.2

**LogP Calculation Protocol:**

Increments of the functional groups:

1. +0.1790 (experimental value)
2. -1.9303 (experimental value)
3. -1.9303 (experimental value)
4. -0.2873 (experimental value)
5. -2.4062 (experimental value)
6. -2.4062 (experimental value)

Increments of the Carbon atoms:

7. +0.5643 (experimental value)
8. +0.5643 (experimental value)
9. +0.5643 (experimental value)
10. +0.5643 (experimental value)
11. +0.5643 (experimental value)

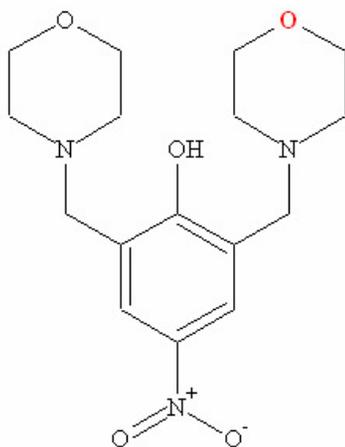
**Experimental data not available**

ChemSk Results History HPLC DataBase Demo!





ES 11:07 a.m.



ACD LogP (Demo): Results Window

Results Options ACD/Labs Help

CH<sub>2</sub>

5. -2.4062 (experimental value)

6. -2.4062 (experimental value)

Increments of the Carbon atoms:

7. +0.5643 (experimental value)

8. +0.5643 (experimental value)

9. +0.5643 (experimental value)

10. +0.5643 (experimental value)

11. +0.5643 (experimental value)

12. +0.5643 (experimental value)

13. +0.5643 (experimental value)

14. +0.5643 (experimental value)

15. +0.5314 (experimental value)

16. +0.5314 (experimental value)

17. +0.3697 (experimental value)

18. -0.0793 (experimental value)

19. -0.0793 (experimental value)

20. -0.0793 (experimental value)

21. +0.3697 (experimental value)

22. -0.0793 (experimental value)

Interactions through aromatic system:

1-4 +0.3584 (experimental value)

Interactions through aliphatic system:

2-5 +0.4196 (experimental value)

2-5 +0.4196 (experimental value)

3-6 +0.4196 (experimental value)

3-6 +0.4196 (experimental value)

3-22 +0.0539 (approximated value)

3-22 +0.0539 (approximated value)

2-18 +0.0539 (approximated value)

2-18 +0.0539 (approximated value)

6-22 +0.3850 (approximated value)

5-18 +0.3850 (approximated value)

Experimental data not available

ChemSk Results History HPLC DataBase Demo!

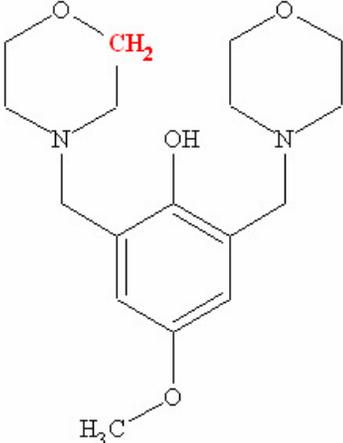
start ACD Labs Demo CD Microsoft PowerPoint ... ACD LogP (Demo): R... ES 11:09 a.m.

ACD LogP (Demo): Results Window

Results Options ACD/Labs Help





LogP has been calculated for the uncharged molecule. Note that it exists preferably in the ionic or zwitterionic form(s). So you may not be able to verify the calculated logP value experimentally.

The typical range of pKa for **Tertiary Aminium ion** is 9.0-11.0.

The typical range of pKa for **Aromatic Hydroxyl** is 8.0-10.0.

**Calculated LogP: -0.02 ± 0.47**

**LogP Based Properties:**

Solubility at 25°C in water, S (T<sub>m</sub> = 79.0):

$\log(1/S) = -0.4 \pm 1.0$

$S = 2.30 \text{ mol/L (742 g/L)}$

Bioconcentration Factor, BCF :

BCF ~ 1

Adsorption Coefficient, K<sub>oc</sub> :

$\log(K_{oc}) = 1.4 \pm 1.0$

$K_{oc} = 23.2$

**LogP Calculation Protocol:**

*Increments of the functional groups:*

1. -1.9303 (experimental value)
2. -1.9303 (experimental value)
3. -0.5447 (experimental value)
4. -0.2873 (experimental value)
5. -2.4062 (experimental value)
6. -2.4062 (experimental value)

*Increments of the Carbon atoms:*

7. +0.9091 (experimental value)
8. +0.5643 (experimental value)
9. +0.5643 (experimental value)
10. +0.5643 (experimental value)
11. +0.5643 (experimental value)

Experimental data not available

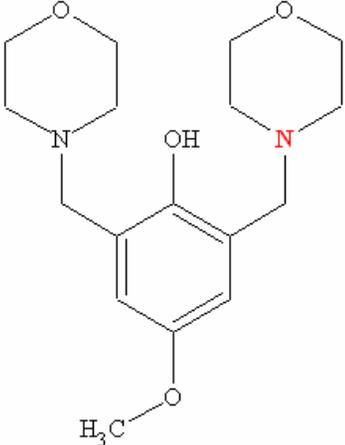
ChemSk Results History HPLC DataBase Demo!

start ACD Labs Demo CD Microsoft PowerPoint ... ACD LogP (Demo): R... ES 11:13 a.m.

ACD LogP (Demo): Results Window

Results Options ACD/Labs Help

CH<sub>2</sub>



6. -2.4062 (experimental value)

Increments of the Carbon atoms:

- 7. +0.9091 (experimental value)
- 8. +0.5643 (experimental value)
- 9. +0.5643 (experimental value)
- 10. +0.5643 (experimental value)
- 11. +0.5643 (experimental value)
- 12. +0.5643 (experimental value)
- 13. +0.5643 (experimental value)
- 14. +0.5643 (experimental value)
- 15. +0.5643 (experimental value)
- 16. +0.5314 (experimental value)
- 17. +0.5314 (experimental value)
- 18. +0.3697 (experimental value)
- 19. -0.0793 (experimental value)
- 20. -0.0793 (experimental value)
- 21. -0.0793 (experimental value)
- 22. +0.3697 (experimental value)
- 23. -0.0793 (experimental value)

Interactions through aromatic system:

- 3-4 -0.0880 (experimental value)

Interactions through aliphatic system:

- 1-5 +0.4196 (experimental value)
- 1-5 +0.4196 (experimental value)
- 2-6 +0.4196 (experimental value)
- 2-6 +0.4196 (experimental value)
- 2-23 +0.0539 (approximated value)
- 2-23 +0.0539 (approximated value)
- 1-19 +0.0539 (approximated value)
- 1-19 +0.0539 (approximated value)
- 6-23 +0.3850 (approximated value)
- 5-19 +0.3850 (approximated value)

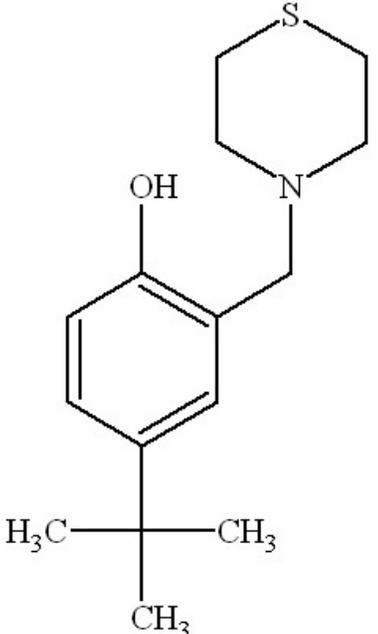
Experimental data not available

ChemSk Results History HPLC DataBase Demo!

start ACD Labs Demo CD Microsoft PowerPoint ... ACD LogP (Demo): R... ES 11:14 a.m.

ACD LogP (Demo): Results Window

Results Options ACD/Labs Help



LogP has been calculated for the uncharged molecule. Note that it exists preferably in the ionic or zwitterionic form(s). So you may not be able to verify the calculated logP value experimentally. The typical range of pKa for **Tertiary Aminium ion** is 9.0-11.0. The typical range of pKa for **Aromatic Hydroxyl** is 8.0-10.0.

**Calculated LogP:** 3.38 ± 0.53

**LogP Based Properties:**

Solubility at 25°C in water, S (Tm = 86.0):  
 $\log(1/S) = 3.8 \pm 1.0$   
 $S = 1.5e-4 \text{ mol/L} \quad (0.039 \text{ g/L})$

Bioconcentration Factor, BCF :  
 $\log(BCF) = 2.3 \pm 1.0$   
 $BCF = 218$

Adsorption Coefficient, Koc :  
 $\log(Koc) = 3.2 \pm 1.0$   
 $Koc = 1643$

**LogP Calculation Protocol:**

Increments of the functional groups:

1. -1.0209 (experimental value)
2. -0.2873 (experimental value)
3. -2.4062 (experimental value)

Increments of the Carbon atoms:

4. +0.9091 (experimental value)
5. +0.9091 (experimental value)
6. +0.9091 (experimental value)
7. +0.5643 (experimental value)
8. +0.5643 (experimental value)
9. +0.5643 (experimental value)
10. +0.5643 (experimental value)

Experimental data not available

ChemSk Results History HPLC DataBase Demo!

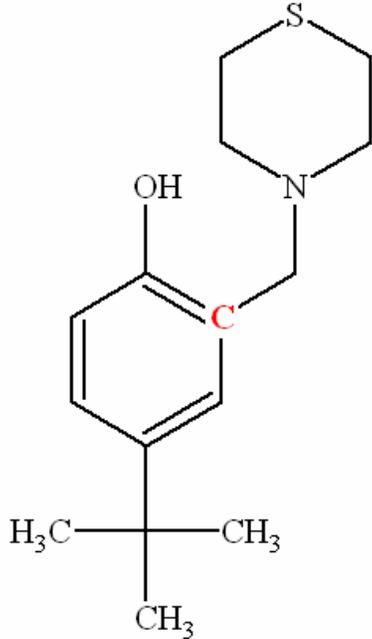
start ACD Labs Demo CD Microsoft PowerPoint ... ACD LogP (Demo): R... ES 11:22 a.m.

ACD LogP (Demo): Results Window

Results Options ACD/Labs Help





Chemical structure showing a piperazine ring connected via a methylene group to a carbon atom, which is also bonded to a hydroxyl group and a 2-methylpropan-2-yl group.

Adsorption Coefficient, *K<sub>oc</sub>* :

$\log(K_{oc}) = 3.2 \pm 1.0$

$K_{oc} = 1643$

**LogP Calculation Protocol:**

*Increments of the functional groups:*

1. -1.0209 (experimental value)
2. -0.2873 (experimental value)
3. -2.4062 (experimental value)

*Increments of the Carbon atoms:*

4. +0.9091 (experimental value)
5. +0.9091 (experimental value)
6. +0.9091 (experimental value)
7. +0.5643 (experimental value)
8. +0.5643 (experimental value)
9. +0.5643 (experimental value)
10. +0.5643 (experimental value)
11. -0.5899 (experimental value)
12. +0.5314 (experimental value)
13. +0.3697 (experimental value)
14. +0.3697 (experimental value)
15. -0.0793 (experimental value)
16. -0.0793 (experimental value)
17. +0.3697 (experimental value)
18. -0.0793 (experimental value)

*Interactions through aliphatic system:*

1-18 +0.0466 (approximated value)

1-18 +0.0466 (approximated value)

1-3 +0.4096 (approximated value)

1-3 +0.4096 (approximated value)

3-18 +0.3850 (approximated value)

Experimental data not available

ChemSk Results History HPLC DataBase Demo!

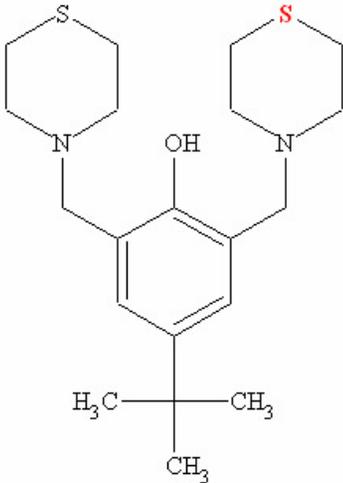
start ACD Labs Demo CD Microsoft PowerPoint ... ACD LogP (Demo): R... ES 11:23 a.m.

ACD LogP (Demo): Results Window

Results Options ACD/Labs Help





LogP has been calculated for the uncharged molecule. Note that it exists preferably in the ionic or zwitterionic form(s). So you may not be able to verify the calculated logP value experimentally.

The typical range of pKa for **Tertiary Aminium ion** is 9.0-11.0.

The typical range of pKa for **Aromatic Hydroxyl** is 8.0-10.0.

**Calculated LogP:** 3.59 ± 0.73

**LogP Based Properties:**

Solubility at 25°C in water, S (Tm = 96.0):

$\log(1/S) = 4.2 \pm 1.0$

$S = 6.6e-5 \text{ mol/L} \quad (0.025 \text{ g/L})$

Bioconcentration Factor, BCF :

$\log(\text{BCF}) = 2.5 \pm 1.0$

BCF = 315

Adsorption Coefficient, Koc :

$\log(\text{Koc}) = 3.3 \pm 1.0$

Koc = 2137

**LogP Calculation Protocol:**

Increments of the functional groups:

1. -1.0209 (experimental value)
2. -1.0209 (experimental value)
3. -0.2873 (experimental value)
4. -2.4062 (experimental value)
5. -2.4062 (experimental value)

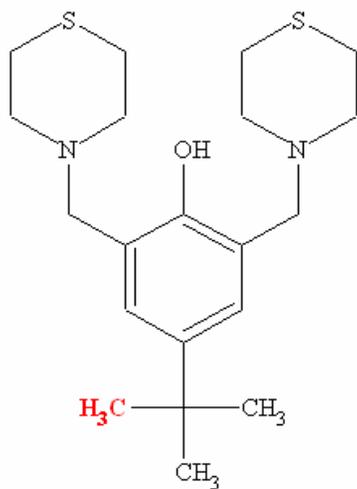
Increments of the Carbon atoms:

6. +0.9091 (experimental value)
7. +0.9091 (experimental value)
8. +0.9091 (experimental value)
9. +0.5643 (experimental value)
10. +0.5643 (experimental value)

Experimental data not available

ChemSk Results History HPLC DataBase Demo!

start ACD Labs Demo CD Microsoft PowerPoint ... ACD LogP (Demo): R... ES 11:18 a.m.



Increments of the Carbon atoms:

- 6. +0.9091 (experimental value)
- 7. +0.9091 (experimental value)
- 8. +0.9091 (experimental value)
- 9. +0.5643 (experimental value)
- 10. +0.5643 (experimental value)
- 11. +0.5643 (experimental value)
- 12. +0.5643 (experimental value)
- 13. +0.5643 (experimental value)
- 14. +0.5643 (experimental value)
- 15. +0.5643 (experimental value)
- 16. +0.5643 (experimental value)
- 17. -0.5899 (experimental value)
- 18. +0.5314 (experimental value)
- 19. +0.5314 (experimental value)
- 20. +0.3697 (experimental value)
- 21. -0.0793 (experimental value)
- 22. -0.0793 (experimental value)
- 23. -0.0793 (experimental value)
- 24. +0.3697 (experimental value)
- 25. -0.0793 (experimental value)

Interactions through aliphatic system:

- 2-25 +0.0466 (approximated value)
- 2-25 +0.0466 (approximated value)
- 1-21 +0.0466 (approximated value)
- 1-21 +0.0466 (approximated value)
- 2-5 +0.4096 (approximated value)
- 2-5 +0.4096 (approximated value)
- 1-4 +0.4096 (approximated value)
- 1-4 +0.4096 (approximated value)
- 5-25 +0.3850 (approximated value)
- 4-21 +0.3850 (approximated value)

Experimental data not available