

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
IZTAPALAPA**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS (QUÍMICA)**

**Determinación de las constantes de acidez de compuestos
Piperidínicos de interés biológico**

**PRESENTA
I.Q. José Manuel Islas Martínez**



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ASESOR

Dr. Alberto Rojas Hernández

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Herminia y Arcángel, ya que ellos siempre me han apoyado en todos mis proyectos, estoy muy agradecido con ustedes por la educación que me dieron y el amor que nos tienen a mí y a mis hermanos.

A mis hermanos Laura y Reque.

A Ariana

A mis tíos Rosario, Jorge, Angel Ortiz Palencia, Alex Vieira, tía Raúl, tía Tere, tío Miguel Cortes Zamora y familia tlaxcalteca, por que nos han apoyado como nadie.

A mis abuelos Serafín, Félix, Trinita y mi tía Coca.

A la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, ya que es como mi segunda casa.

A mis sinodales, Dra. María Teresa Ramírez Silva, Dra. María Elena Páez Hernández, Dra. Rosario Moya Hernández, ya que con sus valiosas sugerencias y comentarios, desarrolle un mejor trabajo.

A mi asesor Doctor Alberto Rojas Hernández, estoy en deuda con usted ya que sin su apoyo moral y económico, no hubiese terminado este proyecto.

A todos mis compañeros de laboratorio de Química Analítica de la UAMI, en especial a mis amigos Karla, Pedro y Fernando, también a la pandilla.

Al apoyo financiero del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT beca 197778).

INDICE		PÁGINA
RESUMEN		iv
CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS		1
1.1 INTRODUCCIÓN		1
1.2 ANTECEDENTES		1
1.3 OBJETIVOS GENERALES		4
1.4 OBJETIVOS PARTICULARES		4
CAPITULO 2. PARTE EXPERIMENTAL		5
2.1 PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE LOS COMPUESTOS PIPERIDÍNICOS		5
2.2 VALORACIONES ESPECTROFOTOMÉTRICAS ÁCIDO-BASE.		6
2.2.1 Preparación de soluciones.		6
2.2.2 Procedimiento experimental		6
2.3 ELECTROFORESIS CAPILAR		9
2.3.1 Preparación de soluciones.		9
2.3.2 Procedimiento experimental.		9
CAPITULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN		11
3.1 COMPUESTO LQM344		11
3.1.1 PRUEBAS DE ESTABILIDAD		11
3.1.2 VALORACIONES ESPECTROFOTOMÉTRICAS ÁCIDO-BASE.		14
3.1.2.1 Determinación de las constantes de acidez utilizando SQUAD.		18
3.1.3 ELECTROFORESIS CAPILAR		24
3.1.4 ELECTROFORESIS CAPILAR Y ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS.		27
3.1.5 EVALUACIÓN Y BONDAD DEL AJUSTE.		29

3.2 COMPUESTO LQM345	32
3.2.1 PRUEBAS DE ESTABILIDAD	32
3.2.2 VALORACIONES ESPECTROFOTOMÉTRICAS ÁCIDO-BASE.	35
3.2.2.1 Determinación de las constantes de acidez utilizando SQUAD.	39
3.2.2.a Valoraciones espectrofotométricas ácido-base	44
fuerza iónica variable	
3.2.2.b Determinación de las constantes de acidez utilizando SQUAD	48
3.2.3 ELECTROFORESIS CAPILAR	52
3.2.4 ELECTROFORESIS CAPILAR Y ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS.	55
3.2.5 EVALUACIÓN Y BONDAD DEL AJUSTE.	57
3.3 COMPUESTO LQM346	59
3.3.1 PRUEBAS DE ESTABILIDAD	60
3.3.2 VALORACIONES ESPECTROFOTOMÉTRICAS ÁCIDO-BASE.	63
3.3.2.1 Determinación de las constantes de acidez utilizando SQUAD.	67
3.3.3 ELECTROFORESIS CAPILAR	73
3.3.4 ELECTROFORESIS CAPILAR Y ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS	76
3.3.5 EVALUACIÓN Y BONDAD DEL AJUSTE.	77
3.4 COMPUESTO LQM351	78
3.4.1 PRUEBAS DE ESTABILIDAD	78
3.4.2 VALORACIONES ESPECTROFOTOMÉTRICAS ÁCIDO-BASE.	83
3.4.2.1 Determinación de las constantes de acidez utilizando SQUAD.	87
3.4.3 ELECTROFORESIS CAPILAR	92
3.4.4 ELECTROFORESIS CAPILAR Y ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS	96
3.4.5 EVALUACIÓN Y BONDAD DEL AJUSTE.	98

CAPITULO 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES

DISCUSIÓN GENERAL	100
CONCLUSION GENERAL	102
PERSPECTIVAS	103

APÉNDICES

APENDICE A	104
APENDICE B	107
APENDICE C	109
APENDICE D	112
APENDICE E	118
APENDICE F	121
APENDICE G	125
REFERENCIAS	131

RESUMEN

En el presente trabajo de maestría se determinaron las constantes de acidez en solución acuosa de una familia de compuestos piperidínicos mismos que presentan actividad biológica como antihipertensivos, mediante la técnica de espectrofotometría UV/Vis utilizando el programa computacional SQUAD para el refinamiento de las constantes. Estas se determinaron a una temperatura de $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$ impuesta con NaCl, también se realizaron las valoraciones a fuerza iónica variable para el compuesto LQM345 y LQM346.

Se determinaron las cargas eléctricas de las especies en el sistema utilizando Electroforesis Capilar a diferentes valores de pH.

Se determinaron el número de especies que absorben en el sistema utilizando el programa TRIANG y SIBYLA.

Los valores de pka obtenidos se muestran a continuación.

Compuesto piperidínico	pka_1	pka_2	pka_3	Condiciones experimentales
LQM344	5.559 ± 0.004	10.185 ± 0.015	-	$37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$
LQM345	2.829 ± 0.017	9.273 ± 0.057	10.632 ± 0.020	$37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$
	2.615 ± 0.004	10.193 ± 0.049	11.449 ± 0.022	$37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y $I=$ variable
LQM346	5.480 ± 0.005	9.887 ± 0.017		$37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$
LQM351	6.154 ± 0.014	10.624 ± 0.07	10.975 ± 0.030	$37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$

Cabe mencionar que los compuestos mencionados anteriormente son fármacos nuevos, no existen reporte alguno de sus propiedades químicas y físicas, de ahí la importancia de este trabajo de tesis en determinar las constantes de acidez.

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1.1 INTRODUCCIÓN

Existen muchos padecimientos que día a día van mermando la calidad de vida del ser humano, uno de estos, es la hipertensión arterial, si bien la presión arterial elevada está determinada por factores genéticos, existen otros muy importantes tales como la obesidad, un alto consumo de alcohol y tabaco, así como la ingesta excesiva de sodio. Otros nutrientes implicados en el desarrollo de la hipertensión incluyen un desequilibrio de potasio, calcio, magnesio y grasas saturadas [1].

En la actualidad se dispone de un gran número de fármacos antihipertensivos que pueden ser utilizados en el tratamiento de la hipertensión, entre los más importantes están los diuréticos, bloqueadores beta [2], vasodilatadores e Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [3], la desventaja de estos es que presentan efectos secundarios adversos, por lo que el diseño y conocimiento de sus propiedades químicas de nuevos fármacos, son de vital importancia para el ser humano.

1.2 ANTECEDENTES

En 1979 Liangquan *et al.* mientras examinaban las propiedades antimalariales de derivados de la febrifugina notaron al realizar pruebas clínicas que un compuesto, la changrolina, era efectiva como un agente antiarrítmico, ver figura 1.2.1

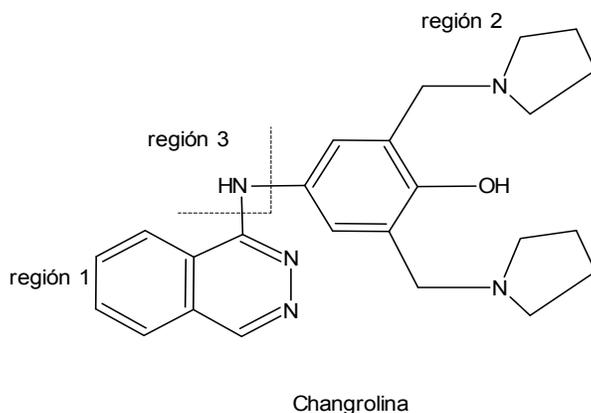


Figura 1.2.1 Compuesto de Changrolina, dividido en tres regiones importantes.

La molécula de la changrolina puede dividirse en tres regiones (1) región heteroatómica que contiene la quinazolina, (2) región aromática con el bis(pirrolidimilmetil) fenol, (3) región enlazante entre las dos regiones.

Por otra parte en 1983 Stout *et al.* mostraron gran interés en la changrolina, ya que su estructura era diferente a los productos existentes en el mercado. Así, retomaron la investigación de Liangquan *et al.*, modificando cada región en orden para determinar las regiones de la changrolina que son necesarias para que la sustancia en cuestión muestre actividad antiarrítmica [4].

En 1985 Stout *et al.* continuaron con las modificaciones de la changrolina. Encontraron que la región 1, la quinazolina, podía ser reemplazada por una variedad de anillos heteroatómicos sin que ello disminuya la actividad mientras que en la región 2 se sustituye la pirrolidina por piperidinas. Se observó que la región 3, que une a las dos primeras, tiene una mayor actividad y una menor toxicidad cuando contiene un grupo carbonilo, incluyendo grupos cetona, amida y urea [5].

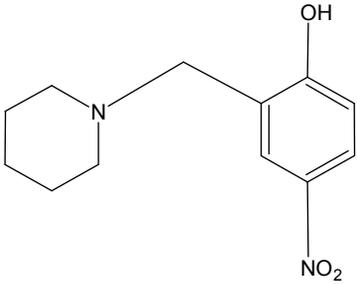
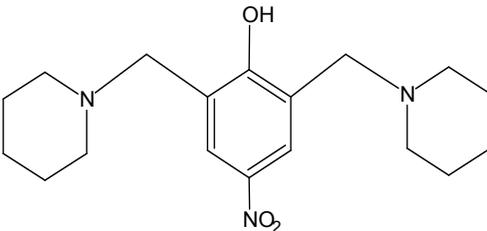
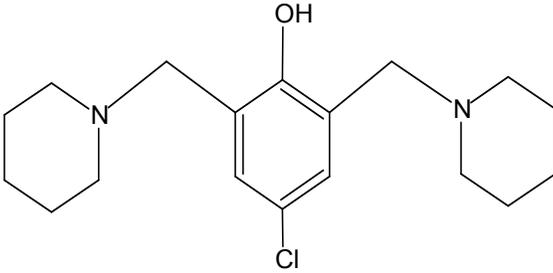
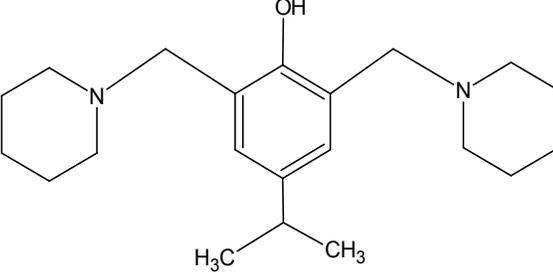
En 2006 el Laboratorio de Química Medicinal (LQM) de la FES Cuautitlán de la UNAM, dirigido por Doctor Enrique Ángeles [6], retoma la investigación de Stout y sintetiza una nueva serie de compuestos piperidínicos entre los cuales están los que se muestran tabla 1.2.1, se pretende que estas moléculas presenten actividad biológica como antihipertensivos y menor toxicidad, ya que se realizó el modelaje molecular de los derivados piperidínicos encontrándose que estos compuestos tienen propiedades fisicoquímicas similares a la changrolina y sus derivados [7].

En la actualidad los fármacos antihipertensivos que existen en el mercado, presentan efectos secundarios adversos. La importancia del presente trabajo de tesis radica en la determinación de las propiedades ácido-base de Brønsted bajo condiciones pseudofisiológicas ($T=37^{\circ}\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$) de los compuestos mencionados anteriormente, para estudiar el efecto que presentan los cambios

estructurales sobre estos parámetros con el fin de aportar información básica útil para la comprensión de la relación existente entre la estructura molecular y la actividad biológica.

Cabe mencionar que no existen datos reportados en la literatura de las constantes de acidez de los compuestos piperidínicos.

Tabla 1.2.1 Compuestos piperidínicos sintetizados por LQM.

Nombre	Clave	Estructura
4-nitro-2-(1-piperidínilmetil)- fenol	LQM344	
4-nitro-2,6-bis(1-piperidínilmetil)- fenol	LQM345	
4-cloro-2,6-bis(1-piperidínilmetil)- fenol	LQM346	
4-isopropil-2,6-bis(piperidín-1-ilmetil)fenol	LQM351	

1.3 OBJETIVOS GENERALES

Determinar las constantes de acidez bajo condiciones pseudofisiológicas ($37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$ con NaCl) de compuestos piperidínicos en medio acuoso, utilizando espectrofotometría UV-Vis.

1.4 OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar las constantes de acidez por espectrofotometría, utilizando el programa computacional SQUAD.
- Determinar la carga eléctrica de las especies en el sistema por Electroforesis Capilar.
- Determinar el número de especies químicas que absorben el sistema utilizando el programa TRIANG Y SIBYLA.

CAPITULO 2

PARTE EXPERIMENTAL

2.1 PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE LOS COMPUESTOS PIPERIDÍNICOS

Se realizaron las pruebas de estabilidad de los diferentes compuestos piperidínicos con el propósito de obtener el intervalo de tiempo de trabajo durante el cual se llevaron a cabo las valoraciones ácido base.

A continuación se describe la metodología desarrollada, esta es la que se maneja en el área de química analítica de la UAMI.

Se preparó una solución del LQM344 a una concentración 6.8×10^{-5} M en medio ácido (0.01 M HCl, previamente valorada) y otra a una concentración de 3.5×10^{-5} M en medio básico (0.01 M NaOH, previamente valorada), a ambas soluciones se les agregó NaCl para imponer la fuerza iónica 0.15 M, se toma el pH inicial a la solución ácida y a la solución básica, así como también el espectro de absorción UV-Vis.

Estas soluciones se monitorean conforme transcurre el tiempo para ver si hay un cambio en el pH, así como también en el espectro de absorción, una vez realizadas las pruebas se determina el tiempo en el cual se trabajara con las soluciones, así como la concentración óptima para el experimento, esto con el fin de tener una buena lectura en los valores de absorbancia.

La metodología mencionada es la misma para las pruebas de estabilidad de los compuestos LQM345, LQM345 y LQM351, solo hay un cambio en las concentraciones de cada compuesto.

2.2 VALORACIONES ESPECTROFOTOMÉTRICAS ÁCIDO-BASE.

Se llevaron a cabo las valoraciones ácido base de los compuestos piperidínicos, la metodología desarrollada fue que se utiliza en el artículo de la Dra. Rosario Moya et al. de la FES Cuautitlán [8].

A continuación se describe la metodología para la preparación de las soluciones así como la metodología experimental.

2.2.1 Preparación de soluciones.

SOLUCIÓN STOCK DEL LQM344

Se pesan aproximadamente 4.02 mg del LQM344, se pasan a un matraz volumétrico de 50 mL, se disuelve el LQM344 en la mínima cantidad de metanol, ya que los compuestos piperidínicos no son solubles en agua, llevando a volumen de aforo con agua desionizada.

SOLUCIÓN ÁCIDA

De la solución stock se toman 10 mL, transfieren a un matraz volumétrico de 100 mL, al mismo matraz se le agrega NaCl y un cantidad tal de mL de HCl (0.01M) para mantener la fuerza iónica de 0.15 M, llevando el volumen de aforo con agua desionizada.

SOLUCIÓN BÁSICA

De la solución stock se toman 10 mL, transfieren a un matraz volumétrico de 100 mL, al mismo matraz se le agrega NaCl y un cantidad tal de mL de NaOH (0.01M) para mantener la fuerza iónica de 0.15 M, llevando el volumen de aforo con agua desionizada.

La preparación de las soluciones de LQM345, LQM346 y LQM351 se realizaron en forma similar, en algunos casos cambia el volumen de aforo así como la concentración.

2.2.2 Procedimiento experimental

Temperatura controlada= 37 °C

Fuerza iónica = 0.15 M

Atmósfera= N₂

1. Se monta un sistema conectando la celda termostatada con el baño, posteriormente a esta celda se agregan por medio de una pipeta volumétrica 20 mL de la solución ácida, manteniendo en agitación constante y se introduce el electrodo combinado, se mide el pH inicial de la solución; cubriéndola del medio ambiente a continuación se hace burbujear el sistema con N₂.
2. Se realiza la calibración del espectrofotómetro, empleando agua desionizada como blanco, se seleccionan los parámetros en los cuales se realizaran las mediciones.
3. Se toma una muestra de solución ácida en una celda de cuarzo, se lleva al espectrofotómetro, para realizar el barrido, después se regresa la muestra al sistema.
4. Se agregan al sistema volúmenes de la solución básica en cantidades necesarias para aumentar el pH del sistema en 0.1 A 0.2 aproximadamente.
5. Se registra el aumento de pH y se toma una muestra de la solución ácida en cada caso para realizar su barrido correspondiente, se continúa el mismo procedimiento para llegar a pH de 7.
6. Para el caso de la solución básica, se realizan los pasos del 1 al 6.
7. Cada experimento se realiza al tres veces.

En el presente trabajo se manejan dos concentraciones diferentes, para los experimentos en la zona ácida se manejo una concentración total de LQM344 $6.8 \times 10^{-4} \text{M}$ y para los experimentos en la zona básica de $3.4 \times 10^{-4} \text{M}$.

8. El procedimiento anterior se realizó en forma similar para el LQM345, LQM346 y LQM351

Reactivos

NaOH al 99% (Merck), HCl al 37% (Merck), los compuestos piperidínicos fueron proporcionados por el Dr. Enrique Ángeles Anguiano.

Las soluciones se prepararon con agua desionizada y libre de CO₂ (Tipo I, Millipore, Milli-Q Gradien)

A las diferentes soluciones obtenidas se les determinó su espectro de absorción con un espectrofotómetro Perkin-Elmer lambda 950, utilizando celdas de cuarzo de una longitud de paso óptico igual a 1 cm.

Mediciones de pH

El pH de las soluciones fue medido con un potenciómetro Tacussel LHP 43OT equipado con un electrodo combinado radiometer analytical F-69627, para mediciones en el intervalo de 0-12 unidades de pH. Este electrodo se utilizó para los experimentos a fuerza iónica 0.15 M

También se utilizó un electrodo combinado Radiometer analytical para mediciones en el intervalo de 0-14 unidades de pH. Este electrodo se utilizó para los experimentos a fuerza iónica variable.

La incertidumbre en las medidas de pH es la siguiente ± 0.001

Se corrigieron los valores de pH de acuerdo a la siguiente ecuación 2.2.2.1

$$pH_{\text{corregido}} = pH_{\text{experimental}} + \left[\frac{pH_{\text{calibración}} - pH_{\text{experimental}}}{pH_{\text{calibración}}} \right] Ef * pH_{\text{experimental}} \quad \text{Ecuación 2.2.2.1}$$

Donde:

Ef=eficiencia electromotriz del electrodo de vidrio

La ecuación anterior es análoga a la descrita por Westcott [9] y Bates [10].

2.3 ELECTROFORESIS CAPILAR

La metodología utilizada para llevar a cabo los experimentos en electroforesis capilar de zona se describe a continuación, cabe mencionar que esta es la que se utiliza en el área de química analítica.

2.3.1 Preparación de soluciones.

Solución LQM344 3.56×10^{-4} M

Se pesan 4.21 mg de LQM344 y se disuelven en la mínima cantidad de metanol, se lleva al aforo en un matraz volumétrico de 50 mL.

Preparación de los Buffer de fosfatos soluciones Stock.

Solución Stock H_3PO_4 0.5 M.

Se toma 0.84 mL de la solución H_3PO_4 , se lleva al aforo con agua desionizada en un matraz volumétrico de 25 mL

Se toma 1.7255 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4^-$ y se lleva al aforo con agua desionizada en un matraz volumétrico de 25 mL, se coloca el matraz en el sonificador a $T=25^\circ\text{C}$ y se deja 15 minutos para que se disuelva completamente.

Solución Stock HPO_4^{2-} 0.5 M.

Se toma 3.3773 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, se lleva al aforo con agua desionizada en un matraz volumétrico de 25 mL, se coloca el matraz en el sonificador a $T=25^\circ\text{C}$ y se deja 15 minutos para que se disuelva completamente.

Calibración del pH-metro.

Se utilizó el búfer pH 4.00 para la calibración del instrumento para pH 4.548, así como búfer 7.00 para pH 6.913 y búfer 10.00 para pH 10.899

Se prepararon los siguientes Buffer pH 4.548, 6.913, 10.899 a partir de las soluciones Stock, manteniendo una concentración total de fosfatos de 50mM.

2.3.2 Procedimiento experimental.

Se utilizó el equipo Beckman Coulter P/ACE MDQ Capillary Electrophoresis System para realizar la electroforesis capilar de zona, utilizando un detector de arreglo de diodos MDQ.

Acondicionamiento del capilar de sílice.

Longitud total del capilar 60.2 cm, longitud efectiva 50 cm, diámetro interno del capilar 75 μm .

Se hace pasar una solución de NaOH 0.1 M durante 5 minutos a una presión de 20 psi, esto para retirar las posibles impurezas y activar los grupo silanol de la sílice fundida, de la que está constituido el capilar posteriormente se hace pasar una corriente de agua desionizada por 5 minutos a una presión de 20 psi, esto para retirar el exceso de hidróxido de sodio.

Método empleado para la separación electroforética (polaridad positiva).

- 1.- Hacer un lavado a presión de 20 psi durante 0.5 min con la solución de NaOH 0.1M.
- 2.- Hacer un lavado con agua desionizada a presión de 20 psi durante 0.5
- 3.- Hacer un lavado con el Buffer pH 4.548 a presión de 20 psi durante 0.5 min.
- 4.- Inyección de la muestra LQM344 a presión de 1 psi durante 5 seg.

Nota. En la muestra se agrega 20 μL de acetona.

- 5.- Hacer la separación a 20 kV durante 30 minutos.

- 6.- El procedimiento anterior se repite por triplicado.

El procedimiento anterior se repite para el LQM345, LQM346 y LQM351 solo hay un cambio en el paso 5, el tiempo de separación es diferente para cada compuesto.

Se utilizó la polaridad negativa en algunos casos.

CAPITULO 3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 COMPUESTO LQM344

3.1.1 PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Se realizaron las pruebas de estabilidad del LQM344 con el fin de obtener el intervalo de tiempo de trabajo durante el cual se realizaran las valoraciones ácido base.

A continuación se muestran los espectros de la solución ácida y solución básica del compuesto LQM344 a distintos tiempos después de su preparación figura 3.1.1.1

3.1.1.1

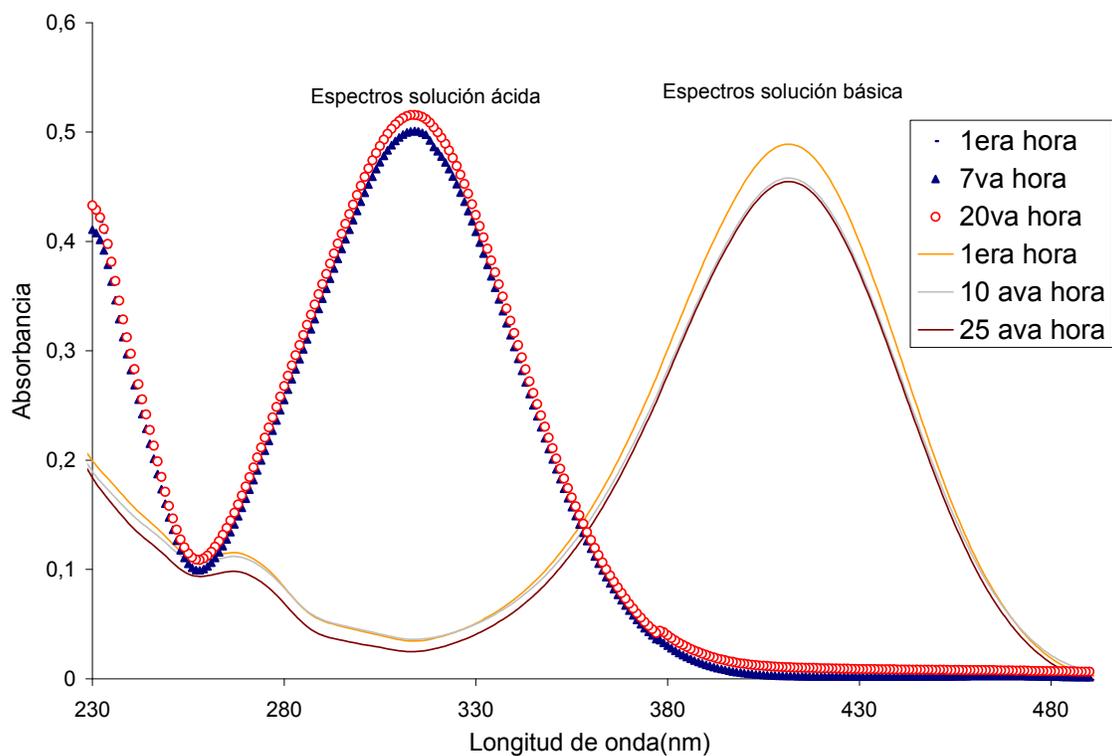


Figura 3.1.1.1 Espectros de absorción del LQM344 solución ácida $6.8 \times 10^{-5} \text{M}$ (marcadores) y solución básica $3.4 \times 10^{-5} \text{M}$ (líneas sólidas).

En la figura 3.1.1.1 se puede observar poca variación en los espectros de absorción tanto en la zona ácida como en la básica, esta variación puede ser atribuida al cambio de pH en la solución, debido a que esta solución no ha sido amortiguada.

Para un mejor análisis, a continuación se muestran las gráficas de pH vs absorbancia, para la longitud de onda que presenta un máximo de absorbancia en 314 nm (solución ácida), así como también la gráfica de pH vs tiempo figura 3.1.1.2

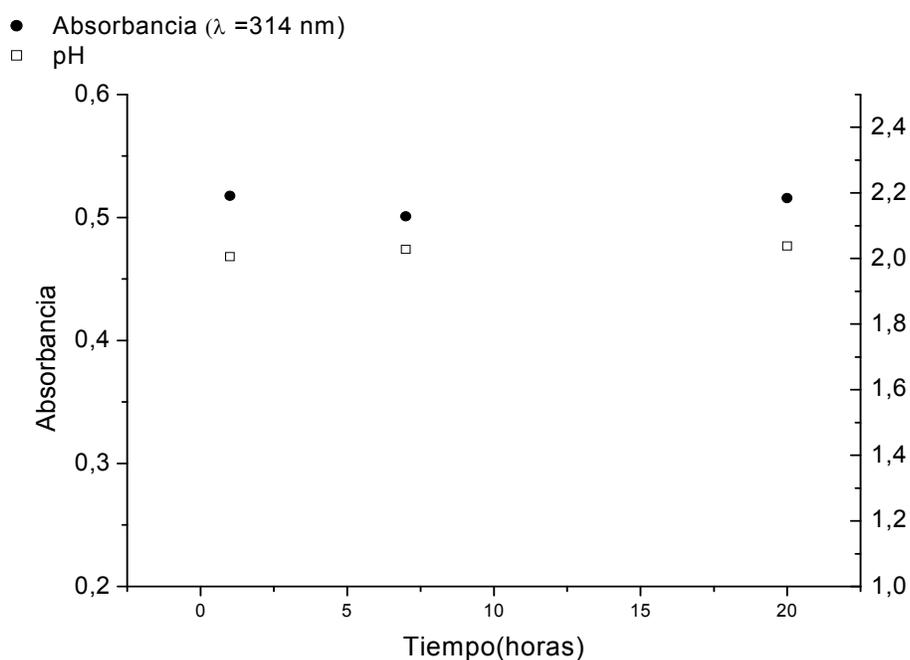


Figura 3.1.1.2 Absorbancia vs tiempo, pH vs tiempo para el LQM344 solución ácida $6.8 \times 10^{-5} M$.

En la figura 3.1.1.2 se puede observar que esta solución prácticamente estable al menos en un intervalo de tiempo de 20 horas posterior a su preparación.

Las ligeras fluctuaciones que se observan en la figura 3.1.1.2 no exceden el 2% en el pH y el 3.3 % en la absorbancia.

La solución básica muestra un comportamiento similar, las ligeras fluctuaciones no exceden el 1% en el pH y el 5 % en la absorbancia para una longitud de onda que presenta un máximo de absorbancia en una longitud de onda de 410 nm figura 3.1.1.3

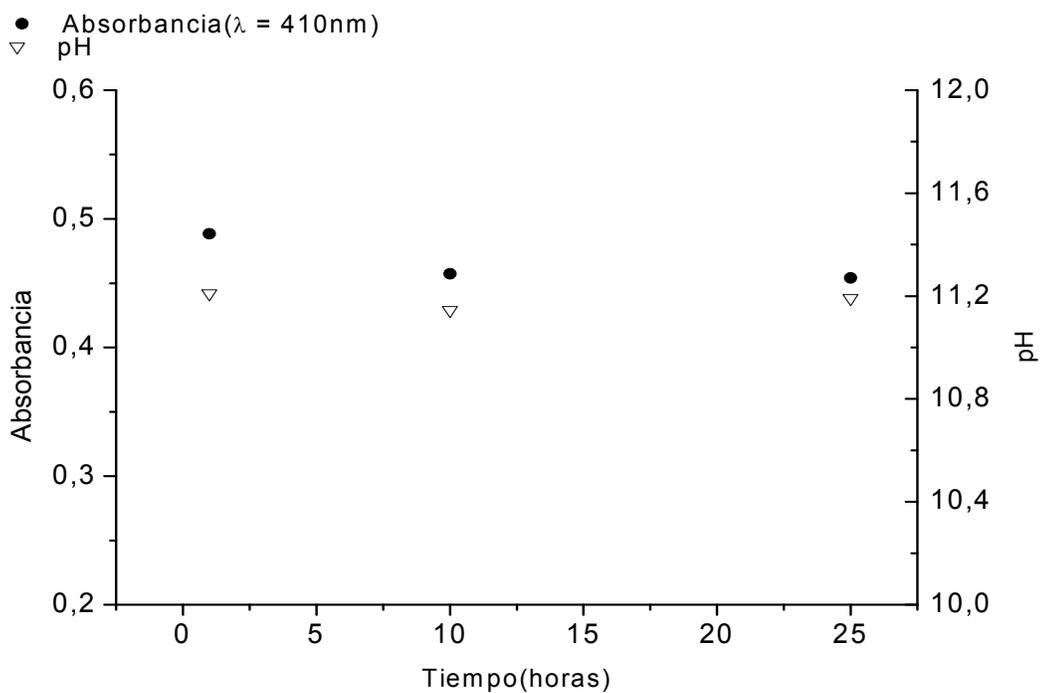


Figura 3.1.1.3 Absorbancia vs tiempo, pH vs tiempo para el LQM344 solución básica $3.4 \times 10^{-5}\text{M}$.

Como resultado de estas pruebas en la solución ácida como en la básica se decidió a trabajar con soluciones de trabajo recién preparadas, como cada valoración ácido base se realizó al menos en tres ocasiones, en cada experimento se preparó una solución nueva, el tiempo en el cual se realizaron las valoraciones no fue mayor a 10 horas para cada experimento, la variación que se tiene en las medidas de absorbancia como ya se mencionó es menor al 5%.

3.1.2 VALORACIONES ESPECTROFOTOMÉTRICAS ÁCIDO-BASE.

Una vez que se estableció el intervalo de tiempo de trabajo a partir de las pruebas de estabilidad, se realizaron las valoraciones ácido base.

La figura 3.1.2.1 se muestra la familia de espectros para el LQM344 para la zona de pH comprendida entre $2.014 \leq pH \leq 7.030$. Se pueden observar dos máximos de absorbancia en 314 nm y 392 nm.

Se hace notar la presencia de 2 puntos isobéuticos en 272 y 341 nm, los cuales nos indican la existencia de al menos un equilibrio ácido-base en este intervalo de pH.

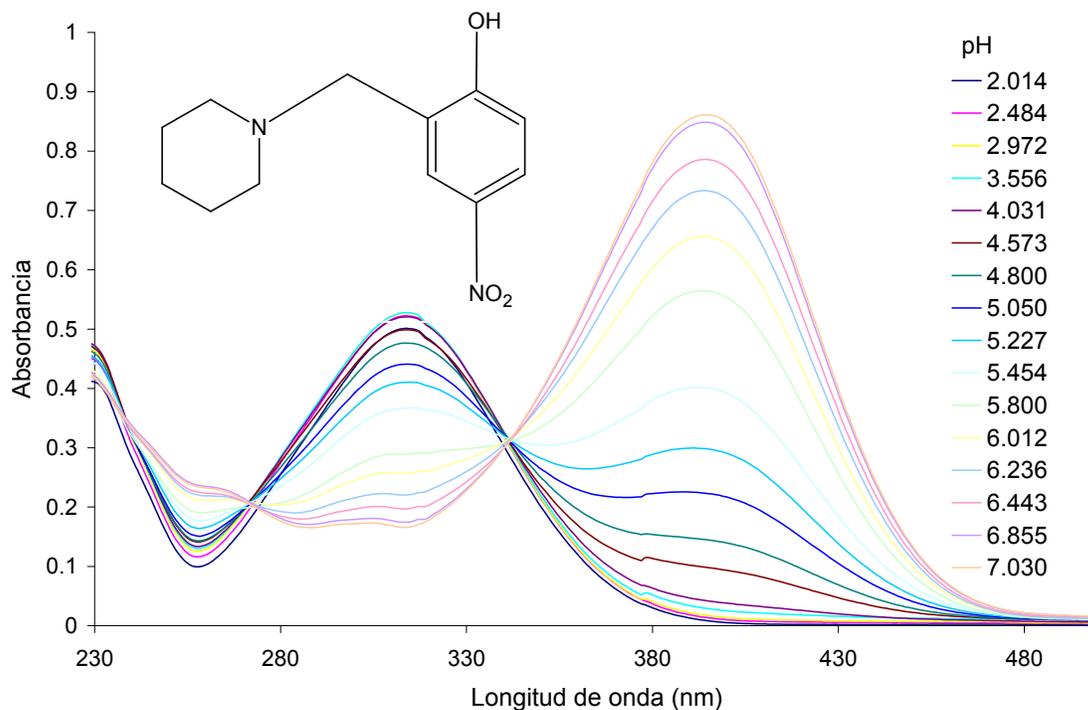


Figura 3.1.2.1. Espectros de absorción del LQM344 ($6.8 \times 10^{-5} M$) en un intervalo de pH $2.014 \leq pH \leq 7.030$

A continuación se muestra en la figura 3.1.2.2 los cambios de absorbancia con respecto al pH, para las bandas principales de absorbancia máxima.

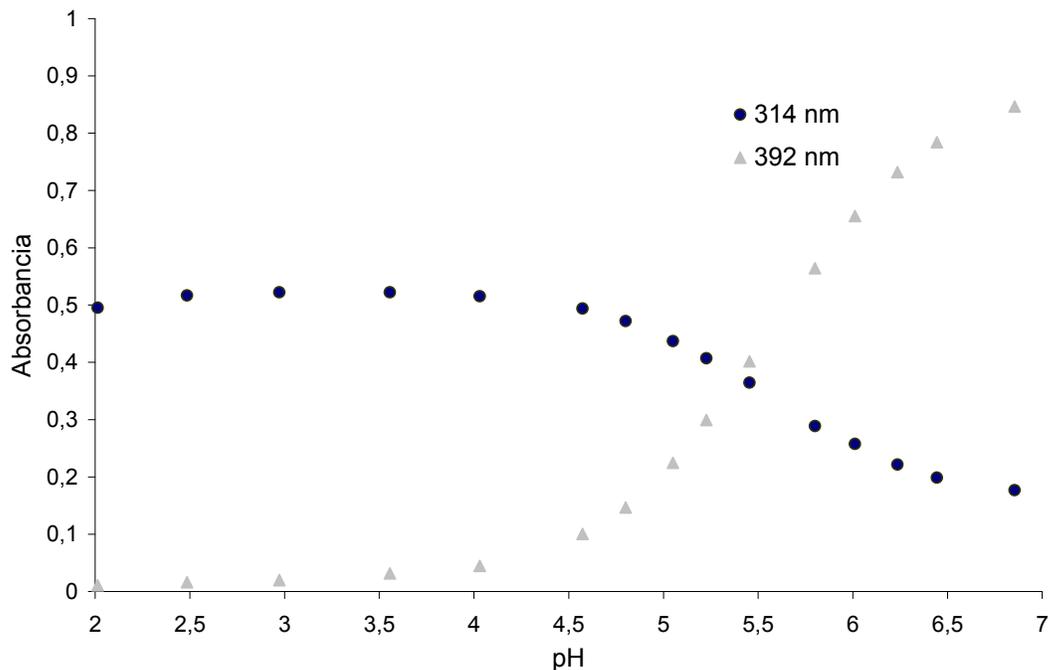


Figura 3.1.2.2 Absorbancia vs pH a dos longitudes de onda diferente que presentan un máximo de absorbancia, en un intervalo de pH $2.014 \leq pH \leq 7.030$

Se observa en la gráfica dos sigmoides, lo cual, junto a los puntos isobécticos observados, nos indica la presencia de al menos un equilibrio ácido-base para la zona ácida. Se espera al menos un pKa en el intervalo 4.5-6.5 unidades de pH por la forma de la curva.

En la figura 3.1.2.3 se muestra la familia de espectros para el LQM344 para la zona de pH comprendida entre $6.859 \leq pH \leq 11.308$. Se puede observar un máximo de absorbancia en 410 nm y conforme disminuye el pH éste se desplaza hasta 393 nm.

Se observa que no todas las curvas pasan por un punto isobéctico, hay un desplazamiento de éste, ver figura 3.1.2.3 y 3.1.2.4

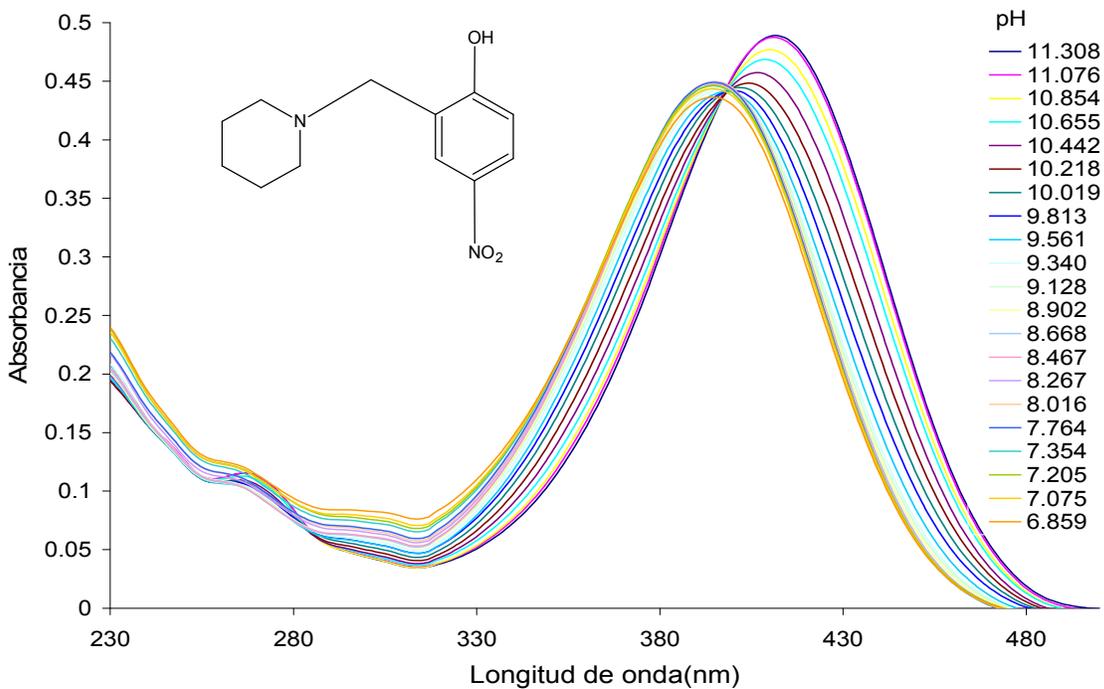


Figura 3.1.2.3 Espectros de absorción del LQM344 ($3.4 \times 10^{-5} \text{ M}$) en un intervalo de $6.859 \leq \text{pH} \leq 11.308$.

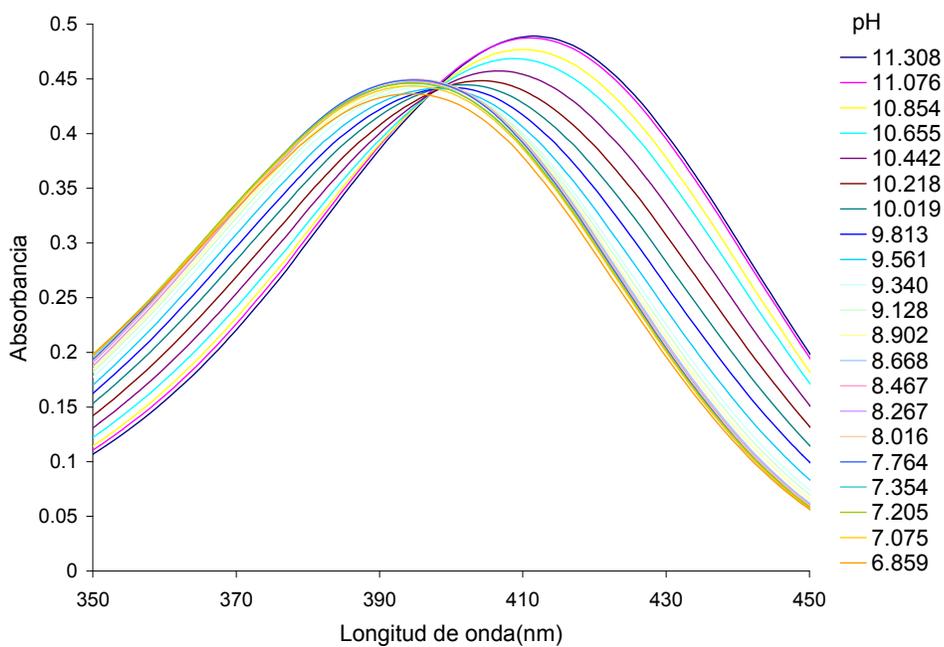


Figura 3.1.2.4 Ampliación del espectro de absorción del LQM344 ($3.4 \times 10^{-5} \text{ M}$) en un intervalo de $350 \text{ nm} \leq \lambda \leq 450 \text{ nm}$

A continuación se muestran en la figura 3.1.2.5 los cambios de absorbancia con respecto al pH, a partir de la familia de espectros obtenidos, para las bandas absorbancia máxima.

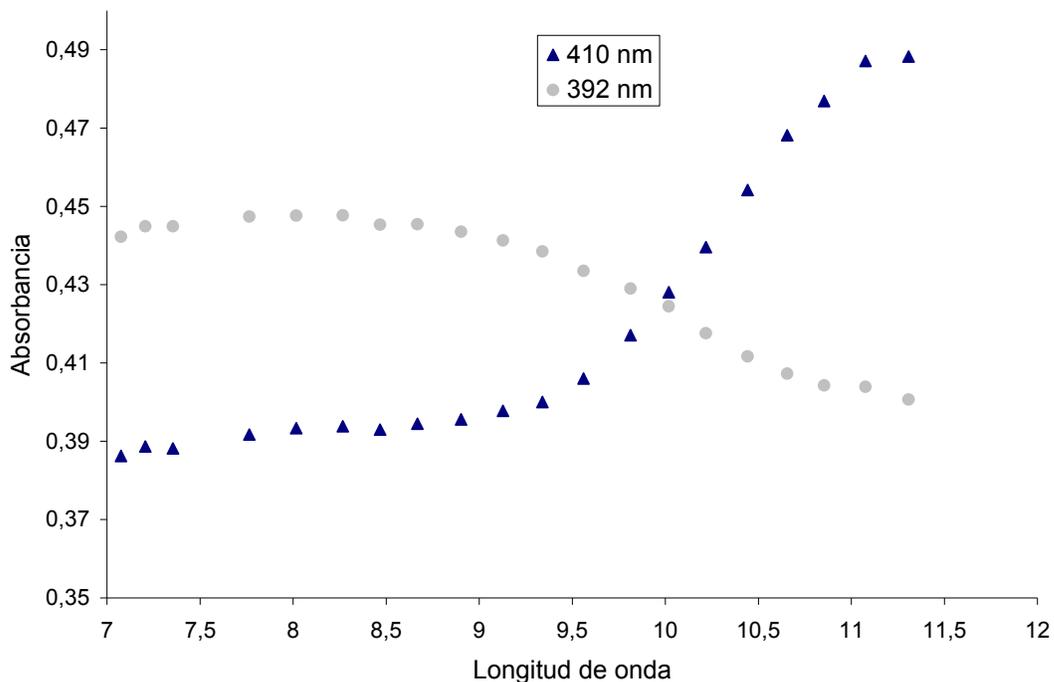


Figura 3.1.2.5 Absorbancia vs pH a dos longitudes de onda diferente, en un intervalo de pH $6.859 \leq pH \leq 11.308$

Se observa en la gráfica dos sigmoides, que en conjunto con el punto isobéptico observado, nos indica la presencia de al menos un equilibrio ácido-base para la zona básica.

Se espera un pka en el intervalo entre 9.5- 11.5 unidades de pH por la forma de la curva.

3.1.2.1 Determinación de las constantes de acidez utilizando SQUAD.

Una vez que se llevaron a cabo valoraciones ácido base, se introducen los datos de absorbancia en función del pH al programa computacional SQUAD (Apéndice B) para el refinamiento de las constantes de acidez.

Para la zona ácida, se alimentaron 16 espectros para SQUAD en un intervalo de 230 a 470 nm cada 10 nm. Los valores de las constantes de equilibrio global, $\log \beta$, en la zona ácida ($2.014 \leq 7.030$) obtenidas por SQUAD para varios modelos se muestran en la tabla 3.1.2.1.1

Tabla 3.1.2.1.1 Constantes de formación del compuesto LQM344 para diferentes modelos químicos con el programa SQUAD

MODELO	Log β	pKa	$\sigma^{\text{constante}}$	σ^{total}	U
1Equilibrio	Log $\beta_1=5.559$	pka=5.559 \pm 0.004	0.004	6.57x10 ⁻³	0.015
2Equilibrios	Log $\beta_1= 5.560$	pka ₂ =5.560 \pm 0.001	0.001	2.81x10 ⁻³	0.002
	Log $\beta_2= 7.337$	pka ₁ =1.776 \pm 0.091	0.091		
3Equilibrios	Log $\beta_1= 6.146$	pka ₃ =6.146 \pm 0.083	0.083	2.30x10 ⁻³	0.001
	Log $\beta_2=11.545$	pka ₂ =5.398 \pm 0.142	0.116		
	Log $\beta_3=13.379$	pka ₁ =1.833 \pm 0.166	0.121		

σ^{total} = desviación estándar total sobre las constantes;

$\sigma^{\text{constante}}$ = desviación estándar sobre la constante;

U= suma de los residuos entre los valores experimentales de absorbancia y los valores calculados por SQUAD.

De la tabla se observa que el mejor ajuste estadístico corresponde al modelo 3, SQUAD arroja un pka₁=1.833, pero este modelo no tiene significado físico ya que en la figura 3.1.2.2 sólo se observa evidencia de un equilibrio de acidez, lo mismo sucede para el modelo 2, se hizo una estimación del pka por el método 1 (Apéndice E) figura 3.1.2.1.1 para las longitudes de onda que presentan un máximo de absorbancia en la figura 3.1.2.2 , encontrándose un pka de 5.57,

ambos métodos (SQUAD y el método1) proporcionan valores de pka muy parecidos, por lo tanto el modelo de 1 equilibrio es el adecuado para el LQM344 en la zona ácida.

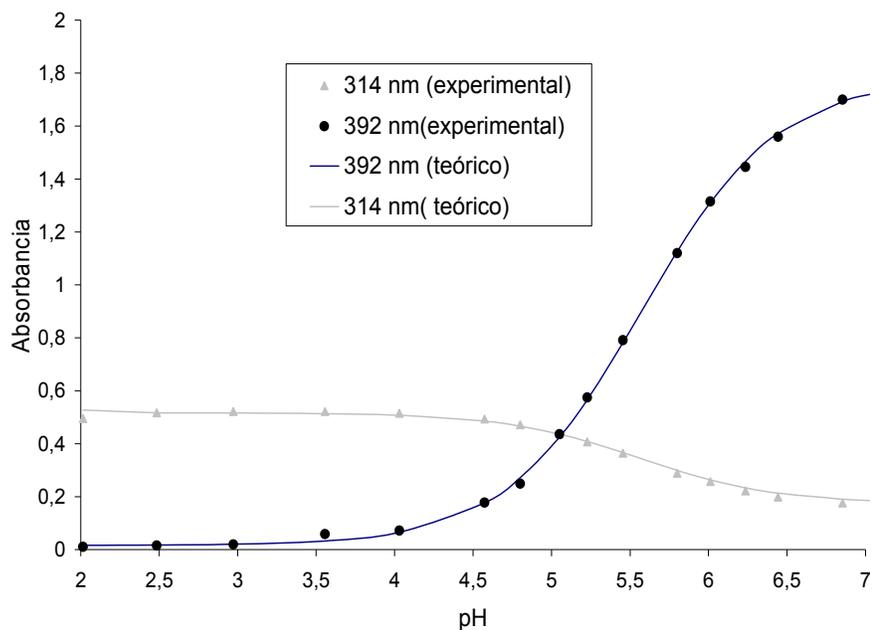


Figura 3.1.2.1.1 Método 1 para obtener el pka en la zona ácida para el LQM344

La figura 3.1.2.1.2 muestra los coeficientes de absorptividad molar proporcionados por SQUAD con sus respectivas desviaciones estándar de las 2 especies del LQM344 en la zona ácida, se observan 2 máximos en 395 y 315 nm, así como también 3 puntos isobéuticos 350, 270 y 240 nm.

Las desviaciones estándar de los coeficientes no exceden el 3 %.

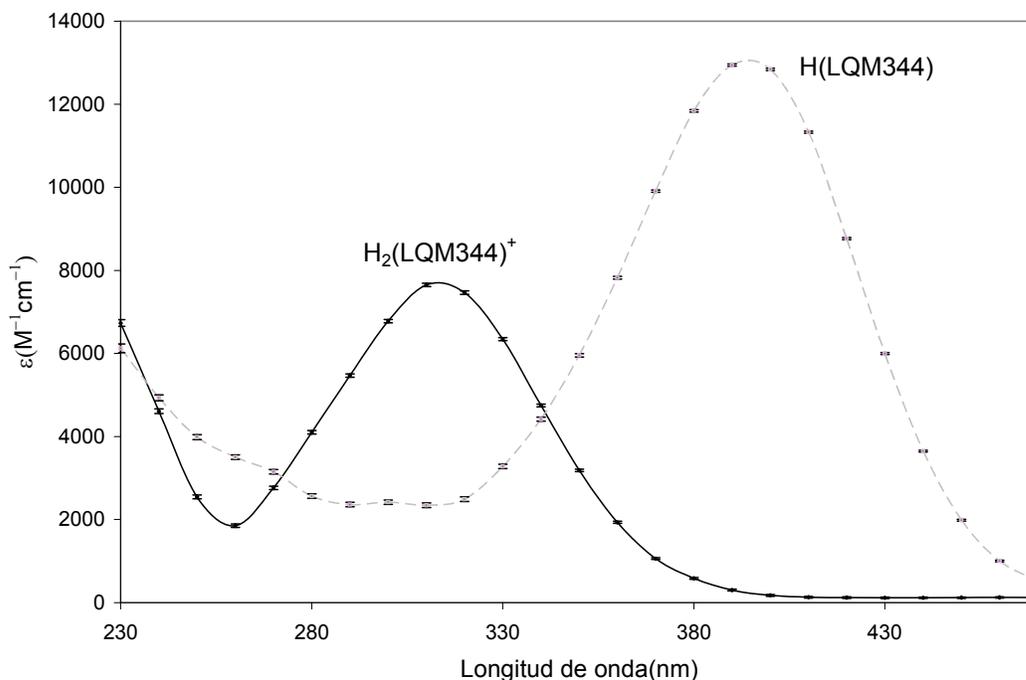


Figura 3.1.2.1.2 Coeficientes de absorptividad molar de las diferentes especies ácido-base del LQM344 en la zona ácida.

Para la zona básica se alimentaron 16 espectros para SQUAD en un intervalo de 230 a 490 nm cada 10 nm. Los valores de las constantes de equilibrio global, $\log \beta$, en la zona básica ($6.859 \leq pH \leq 11.308$) obtenidas por SQUAD para varios modelos se muestran en la tabla 3.1.2.1.2

Tabla 3.1.2.1.2 Constantes de formación del compuesto LQM344 para diferentes modelos químicos con el programa SQUAD.

MODELO	Log β	pka	$\sigma^{\text{constante}}$	σ^{total}	U
1 Equilibrio	Log $\beta_1=10.185$	pka= 10.185 ± 0.015	0.015	4.90×10^{-3}	0.008
2Equilibrios	Log $\beta_1=10.235$	pka $_2=10.235 \pm 0.070$	0.007	1.86×10^{-3}	0.001
	Log $\beta_2=17.692$	pka $_1=7.456 \pm 0.050$	0.050		

De la tabla se observa que el mejor ajuste estadístico corresponde al modelo 2, Pero si observamos la figura 3.1.2.4, en el intervalo de 7 a 9 unidades de pH, hay una meseta es decir la absorbancia prácticamente se mantiene constante, lo cual

es imposible que haya un valor de pka en 7.456, el modelo 3 descarta ya que si observamos la molécula no hay 4 posibles valores de pka contando también el pka de la zona ácida, solo hay dos, uno en la zona ácida y otro en la zona básica. Así mismo, se hizo una estimación del pka por el método1 (Apéndice E) figura 3.1.2.1.3, encontrándose un valor de pka de 10.121 para la longitud de onda de 410 nm, nuevamente ambos métodos proporcionan valores de pka muy parecidos, por lo tanto el modelo de 1 equilibrio es el adecuado para el LQM344 en la zona básica.

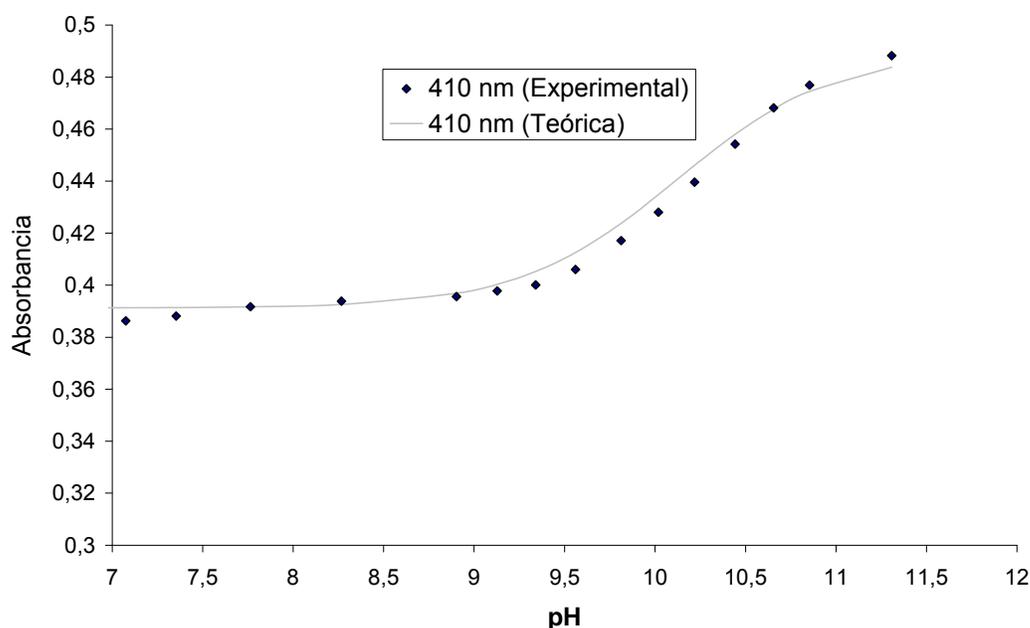


Figura 3.1.2.1.3 Método 1 para obtener el pka en la zona básica para el LQM344

La figura 3.1.2.1.4 muestra los coeficientes de absorptividad molar dados por SQUAD con sus respectivas desviaciones estándar de las 2 especies del LQM344 en la zona básica estas no exceden el 5%, se observan 2 máximos en 395 y 410 nm, así como también 3 puntos isobéuticos en 270, 280 y 400 nm.

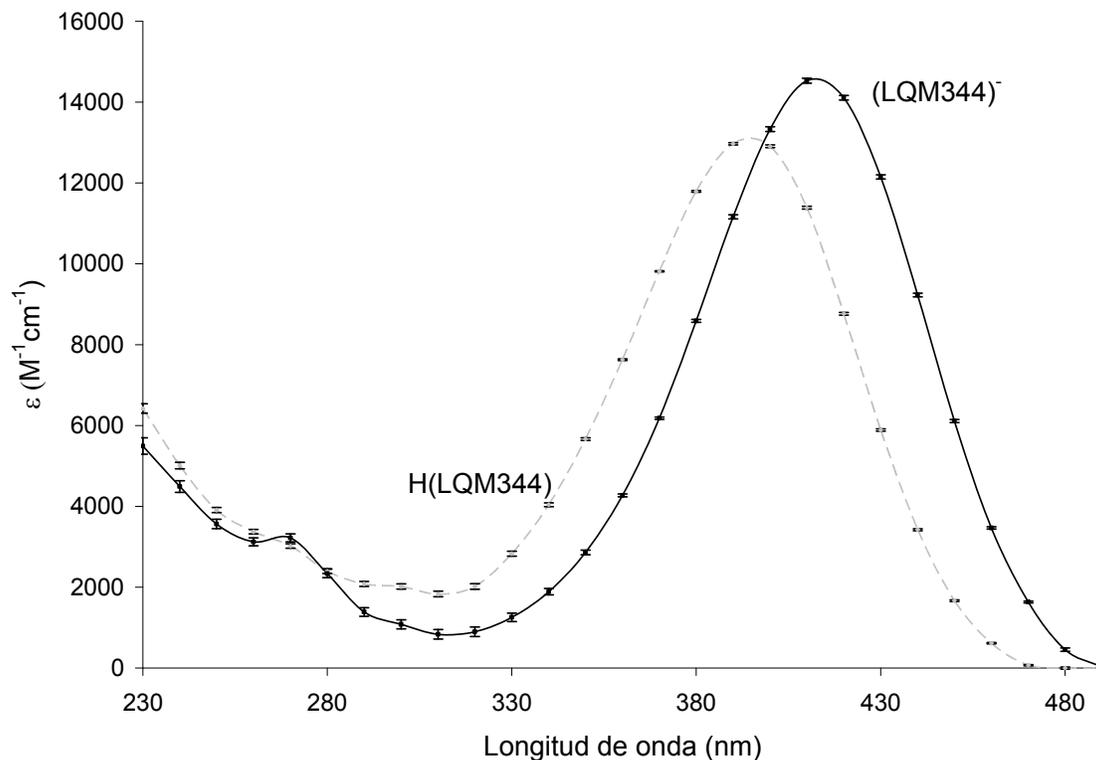


Figura 3.1.2.1.4 Coeficientes de absorptividad molar de las diferentes especies ácido-base del LQM344 en la zona básica.

Se puede observar que los coeficientes de absorptividad molar para la especie común en medio ácido y básico H(LQM344), es prácticamente el mismo, por lo tanto podemos afirmar que se tuvo un buen refinamiento por SQUAD.

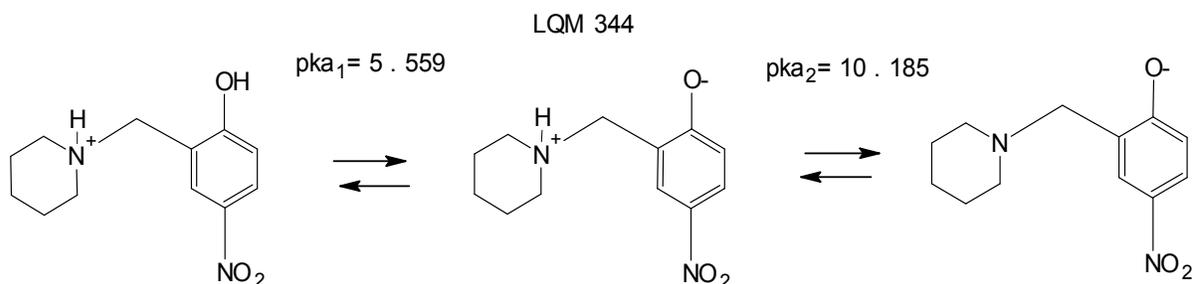
En la tabla 3.1.2.3 se muestran los valores obtenidos de pka en este estudio para el LQM344.

Tabla 3.1.2.3 Valores de pka por SQUAD

MODELO DE 2 EQUILIBRIOS	pka experimentales 37±0.5°C y I=0.15M
$H_2(LQM344)^+ = H(LQM344) + H^+$	$pka_1 = 5.559 \pm 0.004$
$H(LQM344) = (LQM344)^- + H^+$	$pka_2 = 10.185 \pm 0.015$

En la literatura [11] se reporta la desprotonación de la molécula del nitrofenol con un valor de pK_a 7.167 a una $T = 25^\circ\text{C}$ y la desprotonación de la molécula de la piperidina tiene un valor de pK_a de 11.29 a $T = 25^\circ\text{C}$, esto nos hace referencia a que la primera desprotonación de la molécula del LQM344 corresponde al OH del grupo del nitrofenol y la segunda a la piperidina.

A continuación se muestra una propuesta de la desprotonación del LQM344.



Por otra parte para corroborar el número de equilibrios proporcionados con SQUAD, se determinó el número de especies absorbentes con los programas computacionales TRIANG y SIBYLA (Apéndice C)

Los datos alimentados a TRIANG fueron los mismos que se alimentaron al programa SQUAD, se calculan 2 especies en la zona ácida para un $\Delta T = 0.003$, 0.005, 0.008 y 0.01.

Para la zona básica se calculan 3 especies para un $\Delta T = 0.003$ y 0.005

El número de especies que absorben en el sistema es 3.

Donde ΔT es el error en las lecturas de transmitancia.

También se determinaron el número de especies que absorben a través del programa SIBYLA encontrándose 3 especies absorbentes en todo el intervalo de pH.

El número de especies absorbentes en el sistema corrobora el número de equilibrios cálculos por SQUAD.

Se realizaron experimentos en electroforesis capilar de zona para algunos intervalos de pH, esto para corroborar las cargas eléctricas con el modelo de 2 equilibrios proporcionados por SQUAD, ver siguiente sección.

3.1.3 ELECTROFORESIS CAPILAR

A continuación se muestran algunos electroferogramas del compuesto LQM344 para algunos valores de pH.

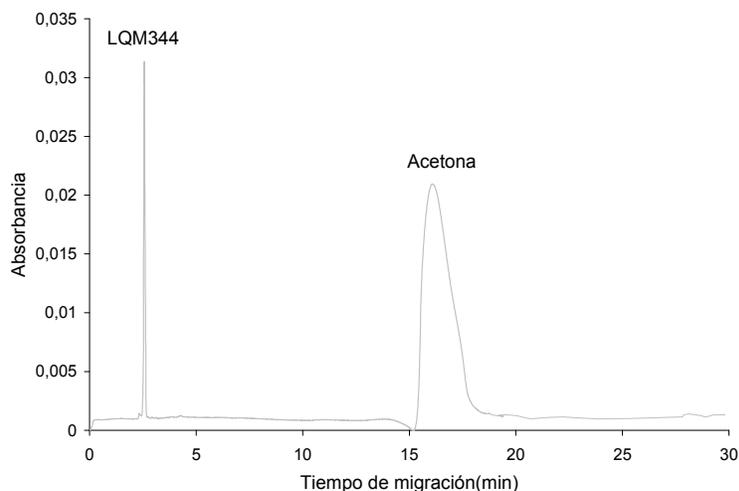


Figura 3.1.3.1 Electroferograma del compuesto LQM344 a pH 4.548 a una longitud de onda de 290 nm.

En la figura 3.1.3.1 se observa que el tiempo de migración del LQM344 es menor que el de la acetona, es decir el LQM344 es un catión en forma predominante a pH 4.548, en este experimento se utilizó el método de polaridad negativa.

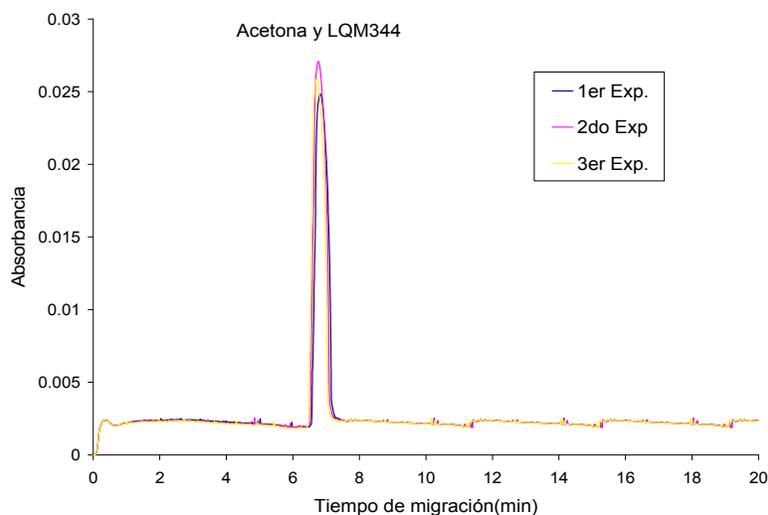


Figura 3.1.3.2 Electroferograma del compuesto LQM344 a pH 6.913 a una longitud de onda de 290 nm

En la figura 3.1.3.2 se observa un solo pico debido a que el tiempo de migración de la acetona (marcador de flujo electroosmótico) y del LQM344 es el mismo.

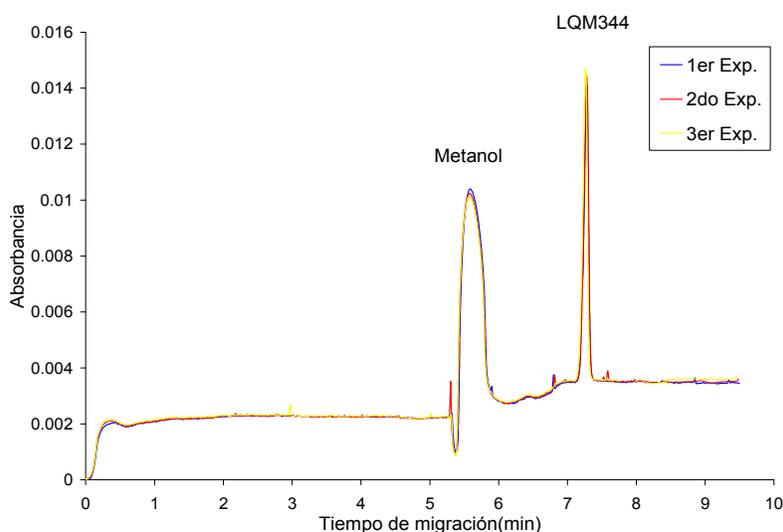


Figura 3.1.3.3 Electroferograma del compuesto LQM344 a pH 10.899 a una longitud de onda de 290 nm

En la figura 3.1.3.3 se puede observar que el tiempo de migración del LQM344 es mayor que el del metanol (marcador de flujo electroosmótico), es decir la especie LQM344 es un anión en forma predominante a pH 10.899.

Se calcularon las movilidades efectivas (Apéndice F) del compuesto LQM344 para diferentes valores de pH tabla 3.1.3.1

Tabla 3.1.3.1 Valores de movilidad efectiva para el LQM344.

pH	Movilidad efectiva $\times 10^8 \text{ m}^2/\text{V s}$	Polaridad
4.548	1.680	Negativa
6.913	0	Positiva
10.899	-1.164	Positiva

En la tabla se observa que a pH 4.548 la molécula se encuentra cargada positivamente, es un catión en forma predominante.

A pH 6.913 la molécula posee una movilidad electroforética cero, es neutra en forma predominante.

A pH 10.899 la molécula se encuentra como un anión en forma predominante.

En la siguiente sección se hace una comparación de resultados entre las técnicas analíticas; electroforesis capilar y espectrofotometría UV-Vis.

3.1.4 ELECTROFORESIS CAPILAR Y ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS.

En la tabla 3.1.4.1 se muestra un resumen de los valores de pka obtenidos por espectrofotometría UV-Vis a fuerza iónica 0.15M, así como los valores de movilidad electroforética por electroforesis capilar de zona.

Tabla 3.1.4.1 Valores de movilidad efectiva para el LQM344

pH	Movilidad efectiva $\times 10^8 \text{ m}^2/\text{V s}$	Polaridad	MÉTODO
4.548	1.680	Negativa	Electroforesis capilar de zona
$\text{H}_2(\text{LQM344})^+ = \text{H}(\text{LQM344}) + \text{H}^+$ $\text{pka}_1 = 5.559$			Espectrofotometría UV-Vis $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$
6.913	0	Positiva	Electroforesis capilar de zona
$\text{H}(\text{LQM344}) = (\text{LQM344})^- + \text{H}^+$ $\text{pka}_2 = 10.185$			Espectrofotometría UV-Vis $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$
10.899	-1.164	Positiva	Electroforesis capilar de zona

Si observamos la tabla 3.1.4.1 podemos observar que a pH 4.548 la molécula se encuentra cargada positivamente, esta información es congruente con la información aportada por espectrofotometría, ya que pH menores de 5.559, la molécula no ha sido desprotonada, se encuentra cargada positivamente.

A pH 6.913 la molécula posee una movilidad electroforética nula en forma predominante, por espectrofotometría a este valor de pH ya se ha perdido un protón el OH del grupo nitrofenol, por lo que la molécula se encuentra con carga neutra.

El segundo pka es de 10.185, el segundo protón que se pierde es el de la piperdina, valores mayores de pH 10.185 deben de presentar una movilidad efectiva negativa, lo cual concuerda con electroforesis ya que a pH 10.899

presenta una movilidad negativa es decir la molécula se encuentra como un anión en forma predominantemente.

En conclusión la información obtenida por espectrofotometría UV-Vis y por electroforesis capilar es congruente con los valores obtenidos de pka para este compuesto.

3.1.5 EVALUACIÓN Y BONDAD DEL AJUSTE.

Una vez obtenidos los valores de pka para el compuesto LQM344 se construye el diagrama de distribución de especies químicas figura 3.1.5.1

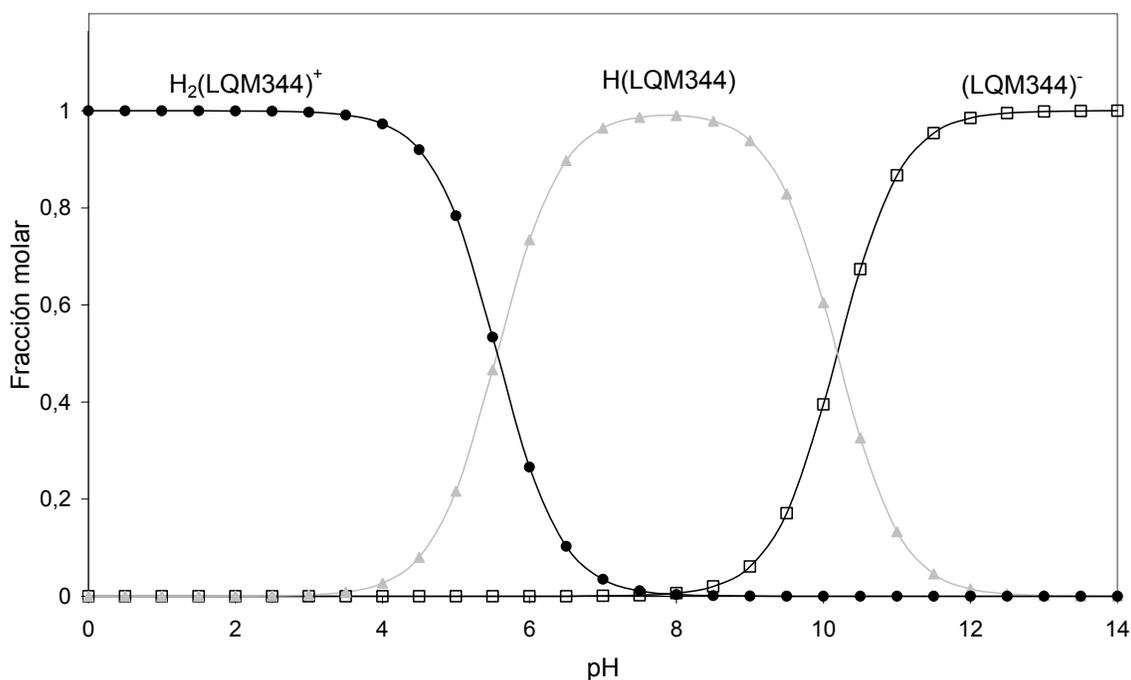


Figura 3.1.5.1 Diagrama de distribución de especies químicas del compuesto LQM344 en función del pH

El diagrama muestra que la especie protonada $H_2(LQM344)^+$, puede predominar en un intervalo amplio de pH en la zona ácida, mientras que las otras especies van apareciendo conforme el medio se hace básico.

Experimentalmente en la zona ácida la solución es incolora y se va tornando hacia el amarillo conforme aumenta el pH.

Con los valores de $\log \beta$ y los coeficientes de absortividad molar obtenidos por el programa SQUAD, se construyen los espectros de absorción teóricos, con el fin de probar el modelo teórico (Apéndice D)

En la figura 3.1.5.2 y 3.1.5.3 se muestran algunos espectros simulados y los espectros experimentales.

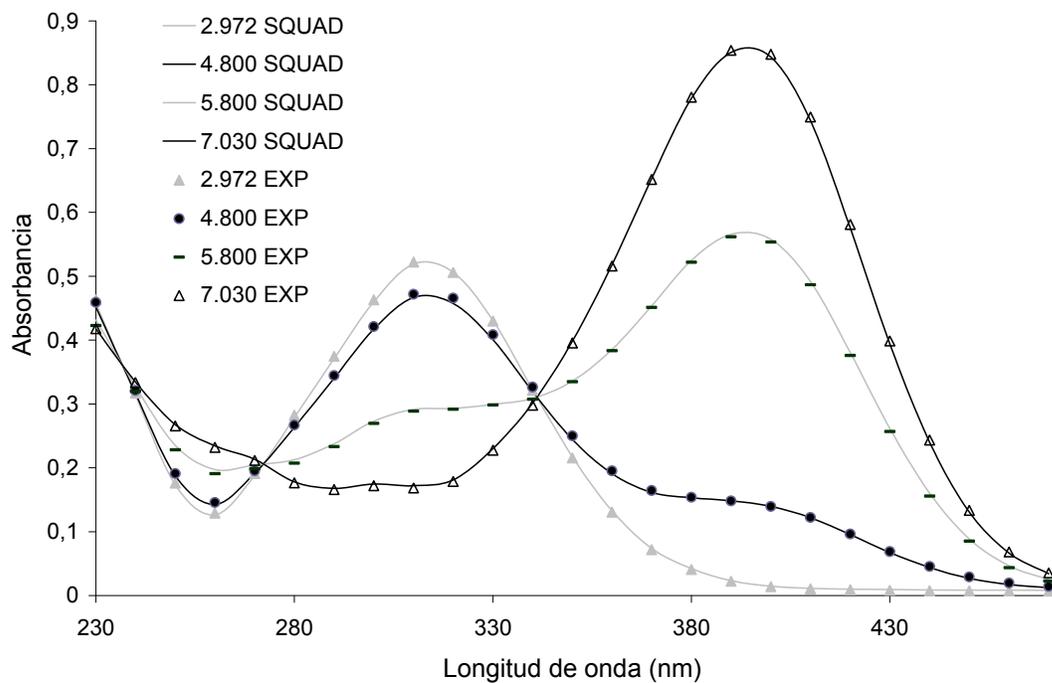


Figura 3.1.5.2 Espectros de absorción contruidos con los datos de SQUAD (líneas sólidas), espectros experimentales (marcadores), para algunos valores de pH en la zona ácida.

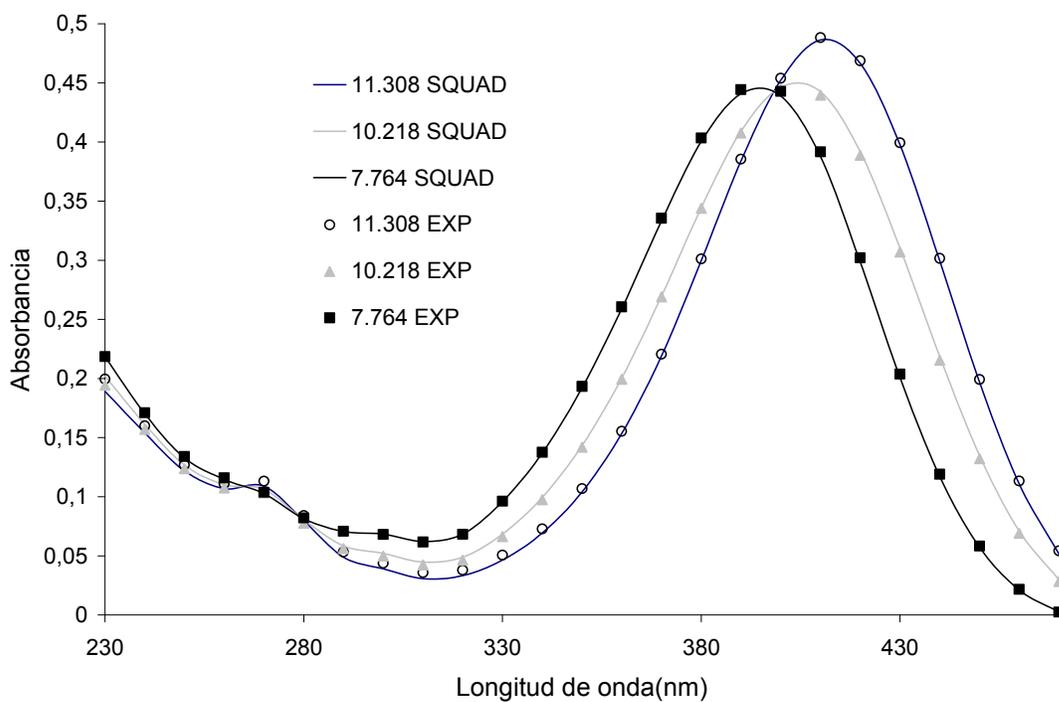


Figura 3.1.5.3 Espectros de absorción contruidos con los datos de SQUAD (líneas sólidas), espectros experimentales (marcadores), para algunos valores de pH para la zona básica.

En las figuras 3.1.5.2 se observa que los espectros construidos por SQUAD son superponibles a los espectros experimentales, lo cuál nos indica un buen ajuste, en la figura 3.1.5.3 hay una ligera discrepancia en el intervalo comprendido entre 290 y 330 nm, pero en general los espectros experimentales y los teóricos indican un buen ajuste.

3.2 COMPUESTO LQM345

3.2.1 PRUEBAS DE ESTABILIDAD

Se realizaron las pruebas de estabilidad del LQM345 con el fin de obtener el intervalo de tiempo de trabajo durante el cual se realizaran las valoraciones ácido base.

A continuación se muestran los espectros de la solución ácida y básica del compuesto LQM345 a distintos tiempos después de su preparación figura 3.2.1.1

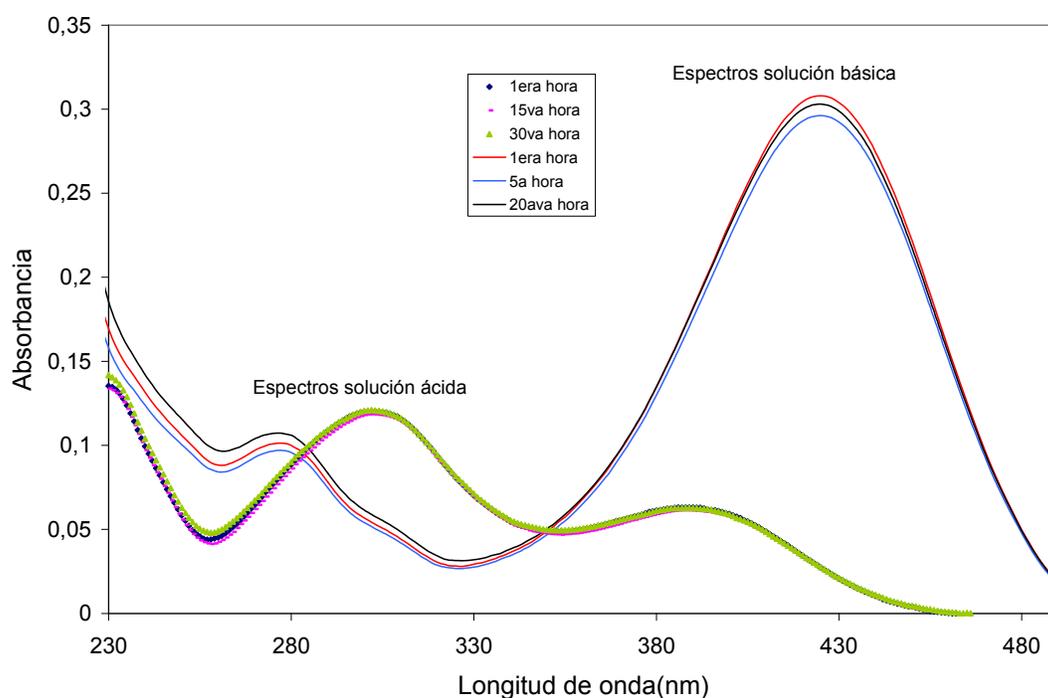


Figura 3.2.1.1 Espectros de absorción del LQM345 solución ácida $2.016 \times 10^{-5} \text{M}$ (marcadores) y solución básica $2.016 \times 10^{-5} \text{M}$ (líneas sólidas).

En la figura 3.2.1.1 se puede observar una variación en los espectros de absorción, esta variación puede ser atribuida al cambio de pH en la solución, debido a que esta solución no ha sido amortiguada.

Para un mejor análisis, a continuación se muestran las gráficas de pH vs absorbancia, para las longitudes de onda que presentan un máximo de

absorbancia en 302 y 388 nm (solución ácida), así como también la gráfica de pH vs tiempo figura 3.2.1.2

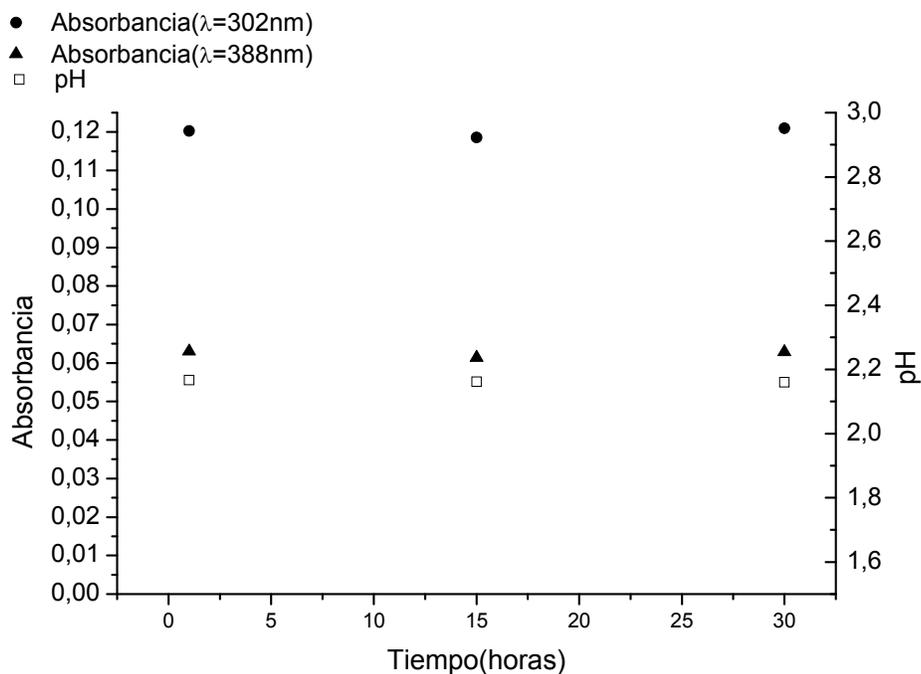


Figura 3.2.1.2 Absorbancia vs tiempo, pH vs tiempo para el LQM345 solución ácida $2.016 \times 10^{-5}\text{M}$.

Para la longitud de onda que presenta un máximo de absorbancia en 302 y 388 nm (solución ácida), las ligeras fluctuaciones que se observan en los espectros a diferentes tiempos no exceden el 1% en el pH y el 3 % en la absorbancia.

La solución básica muestra un comportamiento similar, las ligeras fluctuaciones no exceden el 1% en el pH y el 4 % en la absorbancia para una longitud de onda que presenta un máximo de absorbancia a una longitud de onda de 424 nm figura 3.2.1.3

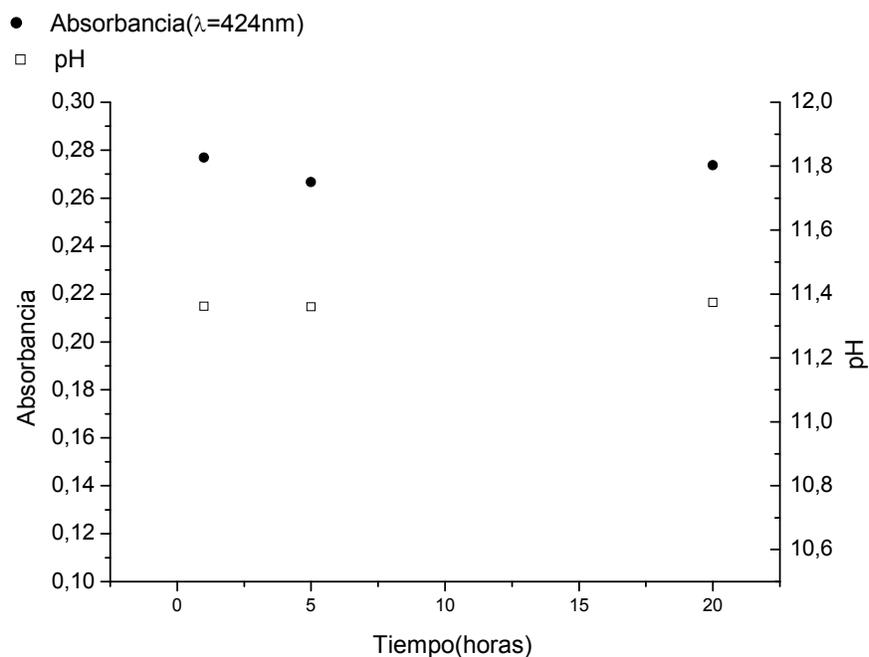


Figura 3.2.1.3 Absorbancia vs tiempo, pH vs tiempo para el LQM345 solución básica 2.016×10^{-5} M.

Como resultado de estas pruebas en la solución ácida como en la básica se decidió a trabajar con soluciones de trabajo recién preparadas, es decir en cada experimento se preparó una solución nueva, el tiempo en el cuál se realizaron las valoraciones no fue mayor a 7 horas para cada experimento, la variación que se tiene en las medidas de absorbancia como ya se mencionó es menor al 4%.

3.2.2 VALORACIONES ESPECTROFOTOMÉTRICAS ÁCIDO-BASE.

Una vez que se estableció el intervalo de tiempo de trabajo a partir de las pruebas de estabilidad, se realizaron las valoraciones ácido base.

En la figura 3.2.2.1 se muestra la familia de espectros para el LQM345 para la zona de pH comprendida entre $2.207 \leq \text{pH} \leq 6.951$. Se observan dos máximos de absorbancia en 299 nm y 388 nm.

Se hace notar la presencia de 2 puntos isobéuticos en 334 y 270 nm los cuales nos indican la existencia de al menos un equilibrio ácido-base en este intervalo de pH.

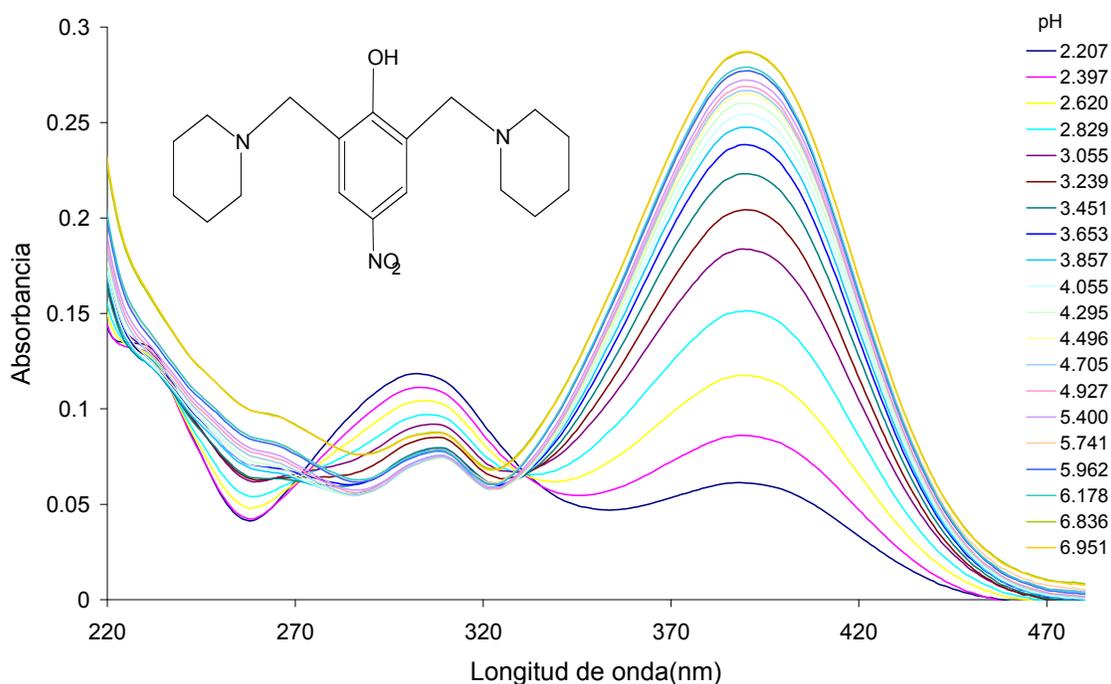


Figura 3.2.2.1 Espectros de absorción del LQM345 (2.016×10^{-5} M) en un intervalo de pH $2.207 \leq \text{pH} \leq 6.952$

A continuación se muestran en la figura 3.2.2.2 los cambios de absorbancia con respecto al pH, para las bandas principales de absorbancia máxima.

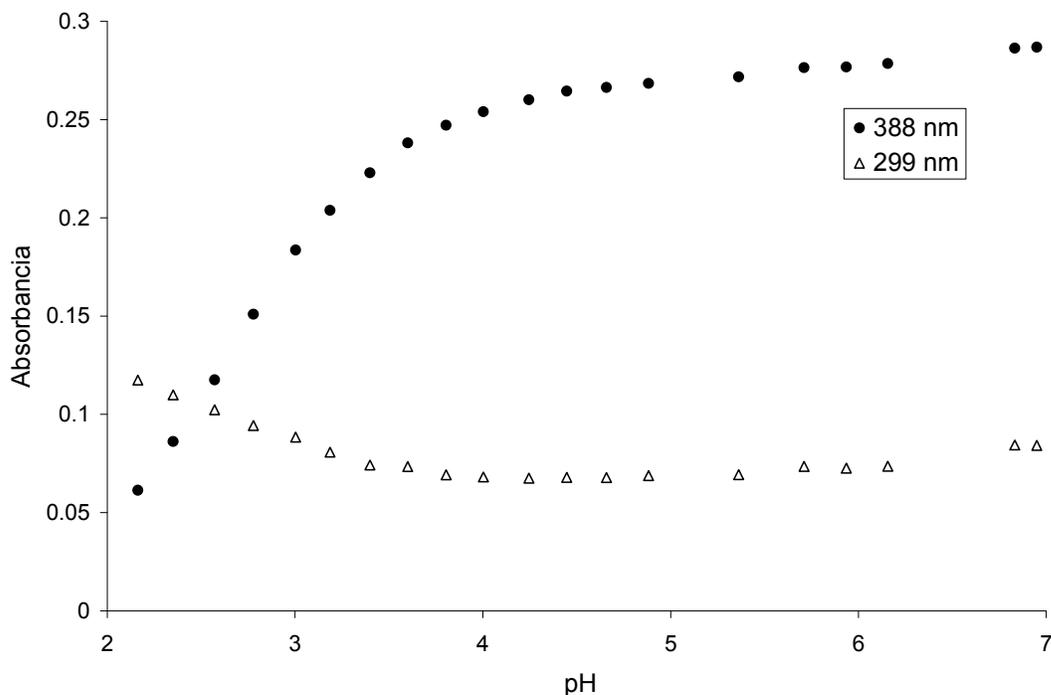


Figura 3.2.2.2 Absorbancia vs pH a dos longitudes de onda diferente, en un intervalo de pH $2.207 \leq pH \leq 6.952$

Se observa en la figura dos curvas (sigmoides), junto con los puntos isobésticos observados nos indica la presencia de al menos un equilibrios ácido-base para el LQM345 para este intervalo de pH.

Se observa a valores de pH mayores 5 la absorbancia se mantiene constante, este comportamiento no se observa a pH menores.

Se espera al menos un pka en el intervalo de pH entre 2 y 4 unidades de pH

En la figura 3.2.2.3, se muestra la familia de espectros para el LQM345 para la zona de pH comprendida entre $7.000 \leq pH \leq 11.231$.

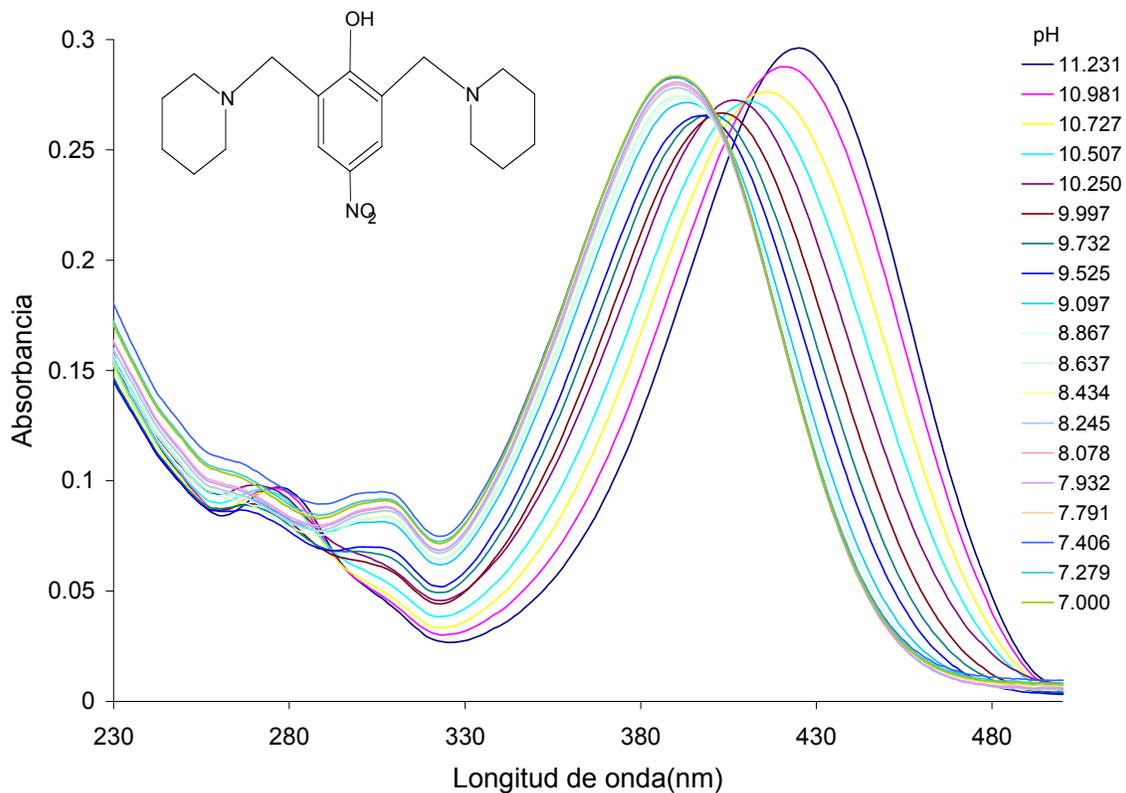


Figura 3.2.2.3. Espectros de absorción del LQM345 ($2.016 \times 10^{-5} \text{ M}$) en un intervalo de pH $7.000 \leq pH \leq 11.231$

Se puede observar un máximo de absorbancia en 424 nm y conforme disminuye el pH este se desplaza hasta 388 nm.

Se observa que no todas las curvas pasan por un punto isobéptico ($\lambda=408 \text{ nm}$), hay un desplazamiento de este.

A continuación se muestran en la figura 3.2.2.4 los cambios de absorbancia con respecto al pH, para las bandas principales de absorbancia máxima.

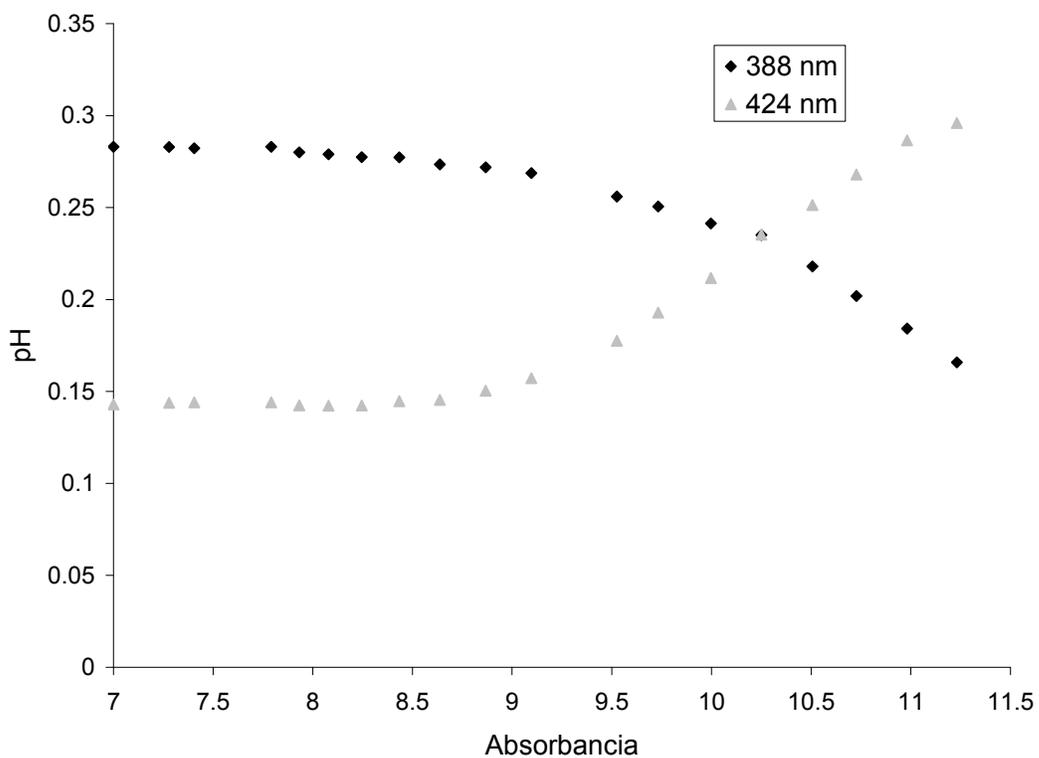


Figura 3.2.2.4. Absorbancia vs pH a dos longitudes de onda diferente, en un intervalo de pH $7.000 \leq pH \leq 11.231$

Se observa que a valores de pH menores 8.7 la absorbancia se mantiene constante, este comportamiento no se observa par valores de pH mayores, se espera al menos un valor de pka en el intervalo de pH comprendido entre 9 y 11.5 unidades de pH.

3.2.2.1 Determinación de las constantes de acidez utilizando SQUAD.

Una vez realizadas las valoraciones ácido base, se introducen los datos de absorbancia en función del pH al programa computacional SQUAD (Apéndice B) para el refinamiento de las constantes de acidez.

Se alimentaron 24 espectros para SQUAD en un intervalo de 230 a 470 nm cada 10 nm, en el intervalo de $2.207 \leq pH \leq 11.231$.

A continuación se muestra el refinamiento para tres equilibrios tabla 3.2.2.1.1

Tabla 3.2.2.1.1 Constantes de formación del compuesto LQM345 para 3 equilibrios químicos con el programa SQUAD

MODELO	Log β	Pka	$\sigma^{\text{constante}}$	σ^{total}	U
3 Equilibrios	Log $\beta_1=10.456$	$pka_3=10.456 \pm 0.030$	0.030	4.26×10^{-3}	0.01
	Log $\beta_2=16.732$	$pka_2= 6.276 \pm 0.067$	0.060		
	Log $\beta_2=19.425$	$pka_1= 2.693 \pm 0.087$	0.063		

En la tabla 3.2.2.1.1 se observa un buen refinamiento, pero el valor de pka de 6.276 no tiene sentido ya que la absorbancia es constante en el intervalo de pH comprendido entre 5 y 8 unidades de pH.

Se procedió a realizar el refinamiento separando la zona ácida de la básica.

Se alimentaron 23 espectros para SQUAD en un intervalo de 230 a 470 nm cada 10 nm, en el intervalo de $2.207 \leq pH \leq 6.951$.

A continuación se muestra el refinamiento para un equilibrio tabla 3.2.2.1.2

Tabla 3.2.2.1.2. Constantes de formación del compuesto LQM345 para 1 equilibrio químicos con el programa SQUAD

MODELO	Log β	pKa	$\sigma^{\text{constante}}$	σ^{total}	U
1Equilibrio	Log $\beta_1=2.829$	$pka =2.829 \pm 0.017$	0.017	5.72×10^{-3}	0.01

En la tabla se puede observar un buen refinamiento estadístico por SQUAD.

La figura 3.2.2.1.1 muestra los coeficientes de absortividad molar dados por SQUAD con sus respectivas desviaciones estándar (6 %) de las 2 especies del

LQM345, se observan 2 máximos en 300 y 400 nm, así como también 2 puntos isobésticos en 270 y 330 nm.

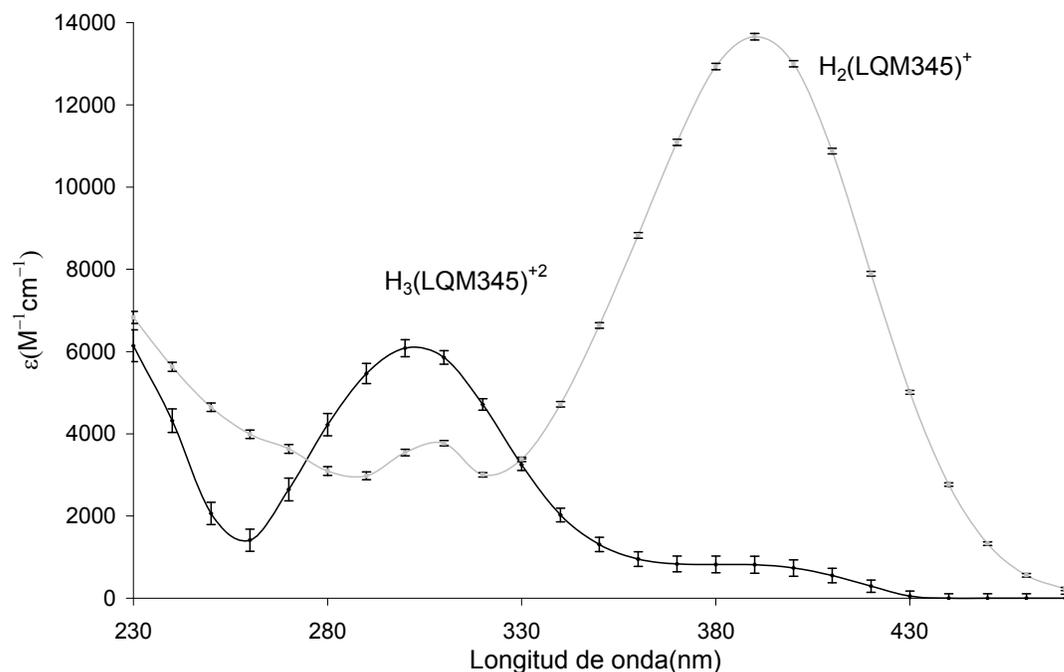


Figura 3.2.2.1.1. Coeficientes de absorptividad molar de las diferentes del LQM345 en el intervalo $2,207 \leq pH \leq 6,951$

Se alimentaron 19 espectros para SQUAD en un intervalo de 230 a 500 nm cada 10 nm, en el intervalo de $7,000 \leq pH \leq 11,231$.

A continuación se muestra el refinamiento para dos equilibrios tabla 3.2.2.1.3

Tabla 3.2.2.1.3 Constantes de formación del compuesto LQM345 para 2 equilibrios químicos con el programa SQUAD

MODELO	Log β	pKa	$\sigma^{\text{constante}}$	σ^{total}	U
2 Equilibrios	Log $\beta_1=10.632$	$pka_2 = 10.632 \pm 0.020$	0.020	3.08×10^{-3}	0.004
	Log $\beta_2=19.906$	$pka_1 = 9.273 \pm 0.060$	0.057		

La figura 3.2.2.1.2 muestra los coeficientes de absorptividad molar dados por SQUAD con sus respectivas desviaciones estándar (6 %) de las 3 especies del

LQM345, se observan 3 máximos en 390, 415 y 430 nm, así como también 3 puntos isobéuticos.

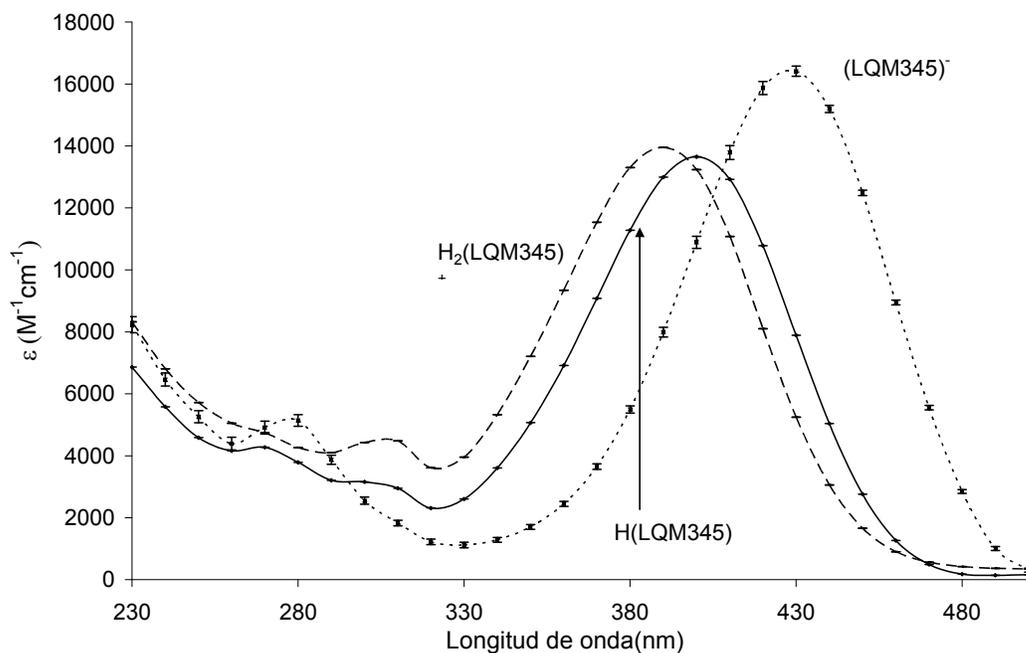


Figura 3.2.2.1.2 Coeficientes de absorción molar de las diferentes del LQM345 en el intervalo $7.000 \leq pH \leq 11.231$

A continuación se muestra en la figura 3.2.2.1.3 el coeficiente de absorción molar de la especie común $H_2(LQM345)^+$ proporcionados por el programa SQUAD, en la zona ácida y básica.

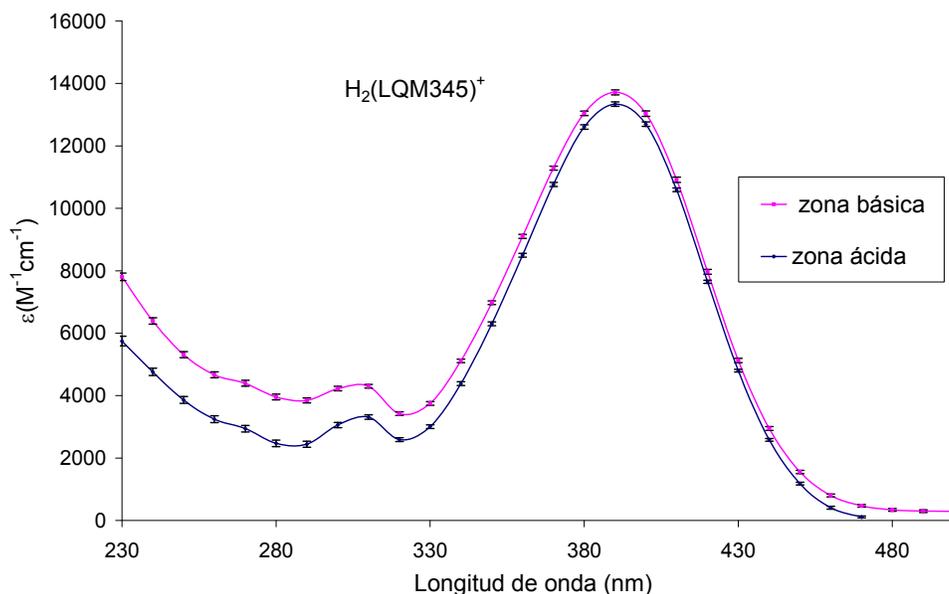


Figura 3.2.2.1.3 Coeficientes de absorción molar de la especie $H_2(LQM345)^+$ en medio básico y ácido.

Estadísticamente el refinamiento en SQUAD para la zona ácida y básica es bueno pero en la figura 3.2.2.1.3 se puede observar que los coeficientes de la especie en común no son los mismos, la mayor discrepancia se encuentra en el intervalo de 230 a 330 nm. Probablemente esta discrepancia se deba a que las absorbancias experimentales tanto en la zona ácida como en la básica son pequeñas.

Se hizo el refinamiento fijando $\log \beta$ de la zona ácida en la básica y viceversa, si converge pero el refinamiento arroja una desviación estándar de hasta 70% en los coeficientes de absorción molar.

En la tabla 3.2.2.1.4 se muestran los valores determinados de pK_a en este estudio para el LQM345

Tabla 3.2.2.1.4 Valores de pka por SQUAD

MODELO DE 3 EQUILIBRIOS	pka experimentales 37±0.5°C y I=0.15M
$H_3(LQM345)^{2+} = H_2(LQM345)^+ + H^+$	$pka_1 = 2.829 \pm 0.017$
$H_2(LQM345)^+ = H(LQM345) + H^+$	$pka_2 = 9.273 \pm 0.060$
$H(LQM345) = (LQM345)^- + H^+$	$pka_3 = 10.632 \pm 0.020$

En la literatura [11] se reporta la desprotonación del OH de la molécula del nitrofenol con un valor de pka de 7.167 a T = 25°C y la desprotonación de la molécula de la piperidina tiene un pka de 11.29 a T = 25°C, esto nos hace referencia a que la primera desprotonación de la molécula del LQM345 corresponde al OH del grupo del nitrofenol, la segunda y tercera corresponden a las piperidinas.

Para tener un mejor refinamiento así como una mejor definición de la curva, se llevaron a cabo nuevamente las valoraciones espectrofotométricas a fuerza iónica variable, así como el aumento de la concentración del LQM345, abarcando el intervalo de $1 \leq pH \leq 13$ ver sección 3.2.2.a y 3.2.2.b

3.2.2.a VALORACIONES ESPECTROFOTOMÉTRICAS ÁCIDO-BASE FUERZA IÓNICA VARIABLE

En la figura 3.2.2.a.1 se muestra la familia de espectros para el LQM345 para la zona de pH comprendida entre $1.181 \leq pH \leq 7.035$

El LQM345 presenta dos máximos de absorbancia en 314 nm y 392 nm.

Se hace notar la presencia de 4 puntos isobécticos en 272 y 341 nm los cuales nos indican la existencia de al menos un equilibrio ácido-base en este intervalo de pH.

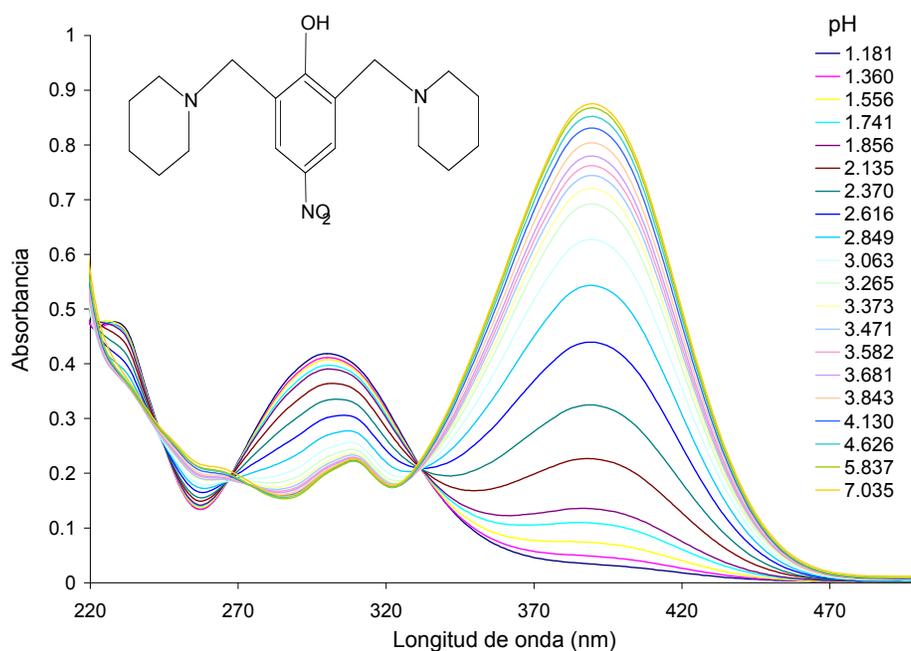


Figura 3.2.2.a.1 Espectros de absorción del LQM345 (6.78×10^{-5} M) en un intervalo de $1.181 \leq pH \leq 7.035$

A continuación se muestra en la figura 3.2.2.a.2 los cambios de absorbancia con respecto al pH, para las bandas principales de absorbancia máxima.

Se observa en la figura dos curvas, lo cual, junto a los puntos isobécticos observados, nos indica la presencia de al menos un equilibrio ácido-base para este compuesto en la zona ácida. Se espera al menos un pka en el intervalo de 1 a 4 unidades de pH.

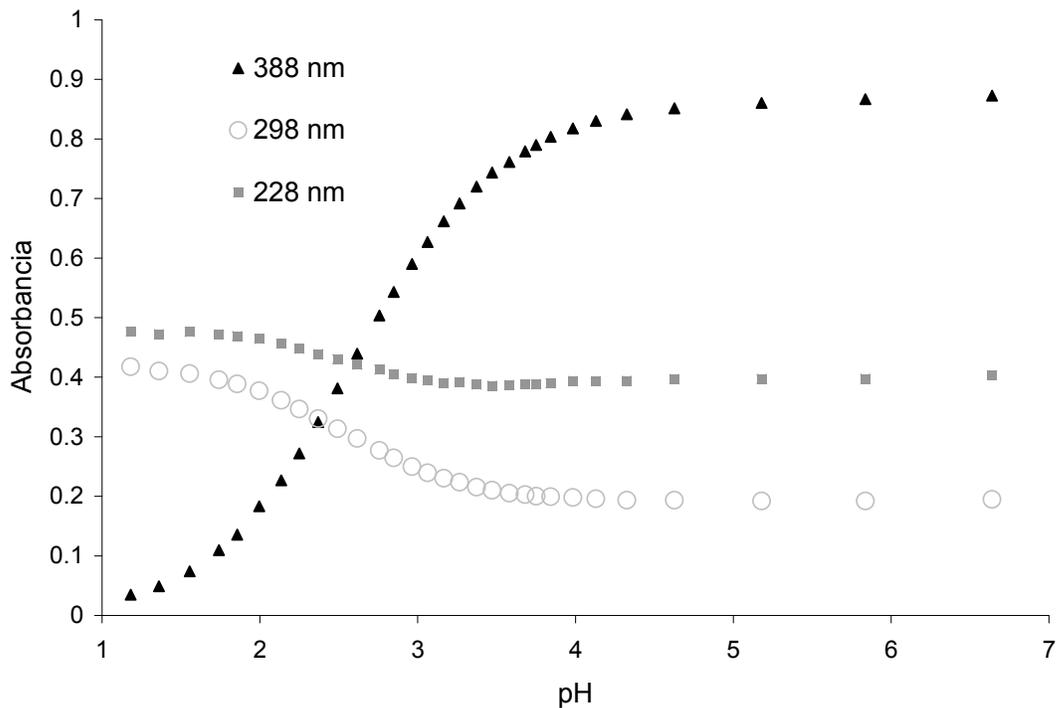


Figura 3.2.2.a.2 Absorbancia vs pH a tres longitudes de onda diferente, en un intervalo de pH $1.181 \leq pH \leq 7.035$

Se observa que a valores de pH mayores 5 la absorbancia prácticamente es constante, este comportamiento no se observa a pH menores.

También se observan más puntos que definen mejor la curva que en los experimentos a fuerza iónica 0.15 M, se observa el aumento en la concentración del LQM345, por lo que se espera un mejor refinamiento en SQUAD.

En la figura 3.2.2.a.3 se muestra la familia de espectros para el LQM345 para la zona de pH comprendida entre $7.213 \leq pH \leq 13.011$.

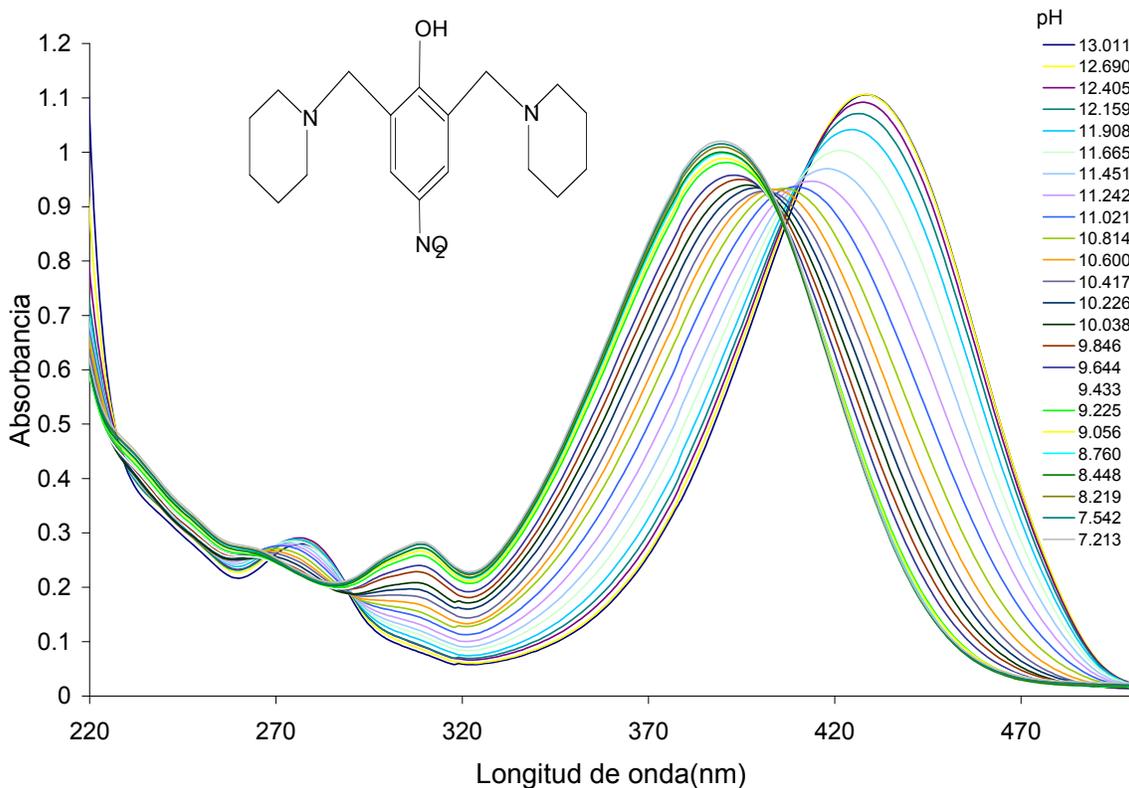


Figura 3.2.2.a.3 Espectros de absorción del LQM345 ($6.78 \times 10^{-5} \text{ M}$) en un intervalo de pH $7.213 \leq \text{pH} \leq 13.011$

Se puede observar un máximo de absorbancia en 424 nm y conforme disminuye el pH este se desplaza hasta 388 nm.

Se observa que no todas las curvas pasan por un punto isobéptico, hay un desplazamiento de este.

A continuación se muestran en la figura 3.2.2.a.4 los cambios de absorbancia con respecto al pH, para las bandas principales de absorbancia máxima.

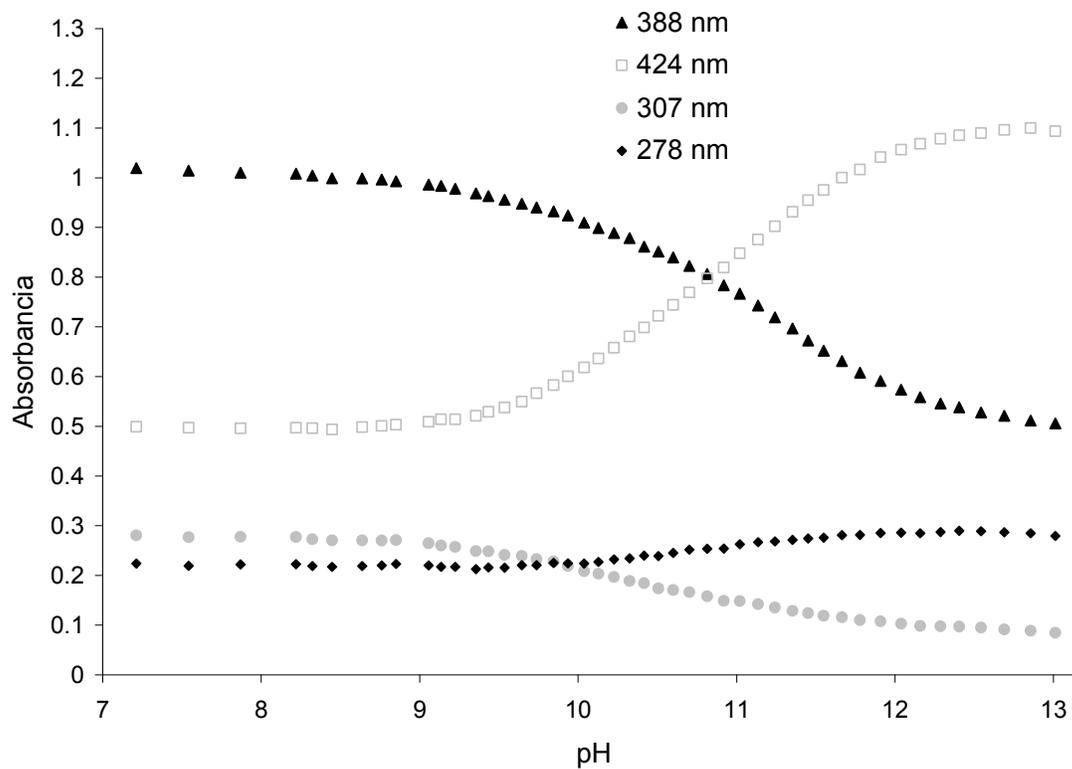


Figura 3.2.2.a.4 Absorbancia vs pH a 4 longitudes de onda diferente, en un intervalo de pH $7.213 \leq pH \leq 13.011$

En la figura 3.2.4.a.4 se observa que la pendiente esta en 4 unidades de pH, lo cual sugiere que hay dos valores pka.

A valores de pH menores que 9 la absorbancia prácticamente es constante.

También se observan más puntos que definen mejor la curva que en los experimentos a fuerza iónica 0.15 M, se observa nuevamente el aumento en la concentración del LQM345.

3.2.2.b Determinación de las constantes de acidez utilizando SQUAD (Fuerza iónica variable)

Se alimentaron 24 espectros para SQUAD en un intervalo de 230 a 500 nm cada 10 nm, en el intervalo de $1.181 \leq pH \leq 7.035$

A continuación se muestra el refinamiento para un equilibrio tabla 3.2.2.b.1

Tabla 3.2.2.b.1 Constantes de formación del compuesto LQM345 para 1 equilibrio químico con el programa SQUAD

MODELO	Log β	pka	$\sigma^{\text{constante}}$	σ^{total}	U
1Equilibrio	Log $\beta_1=2.615$	pka = 2.615 ± 0.004	0.004	6.23×10^{-3}	0.01

La figura 3.2.2.b.1 muestra los coeficientes de absorptividad molar dados por SQUAD con sus respectivas desviaciones estándar de las 2 especies del LQM345, se observan 2 máximos en 300 y 400 nm, así como también 3 puntos isobécticos en 330, 270 y 231 nm.

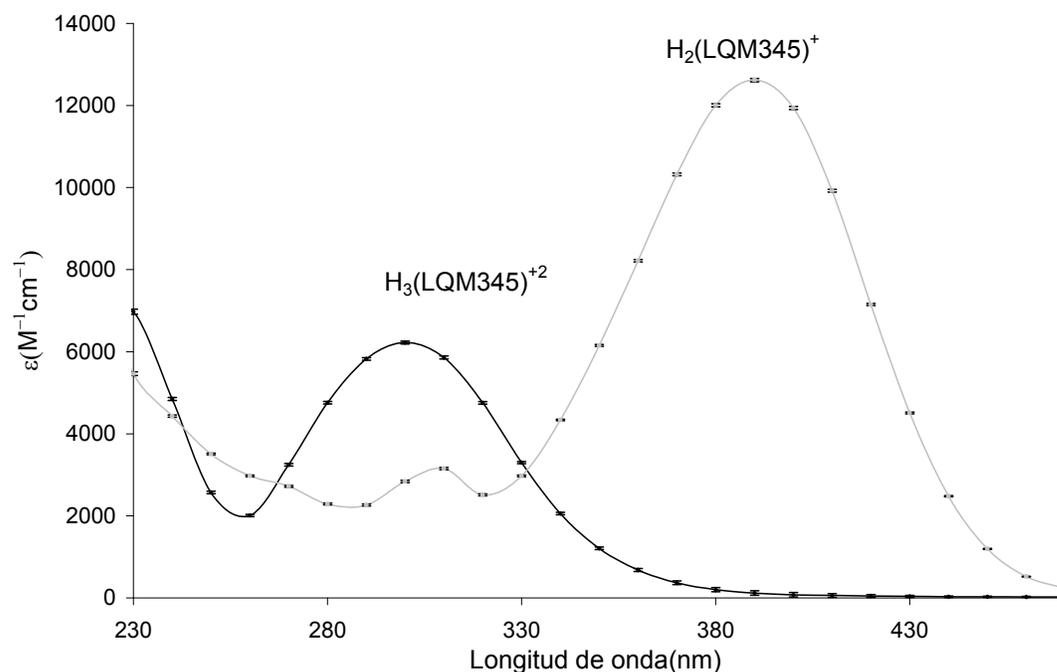


Figura 3.2.2.b.1 Coeficientes de absorptividad molar de las diferentes especies del LQM345 en el intervalo $1.181 \leq pH \leq 7.035$

Se alimentaron 23 espectros para SQUAD en un intervalo de 230 a 500 nm cada 10 nm, en el intervalo de $7.542 \leq \text{pH} \leq 13.011$

A continuación se muestra el refinamiento para dos equilibrios tabla 3.2.2.b.2

Tabla 3.2.2.b.2 Constantes de formación del compuesto LQM345 para 2 equilibrios químicos con el programa SQUAD

MODELO	Log β	pKa	$\sigma^{\text{constante}}$	σ^{total}	U
2 Equilibrios	Log $\beta_1=11.449$	$\text{Pka}_2=11.449 \pm 0.022$	0.022	1.28×10^{-2}	0.09
	Log $\beta_2=21.643$	$\text{pka}_1=10.194 \pm 0.053$	0.049		

La figura 3.2.2.b.2 muestra los coeficientes de absorción molar dados por SQUAD con sus respectivas desviaciones estándar de las 3 especies del LQM345, se observan 3 máximos en 390, 415 y 430 nm, así como también 3 puntos isobésticos.

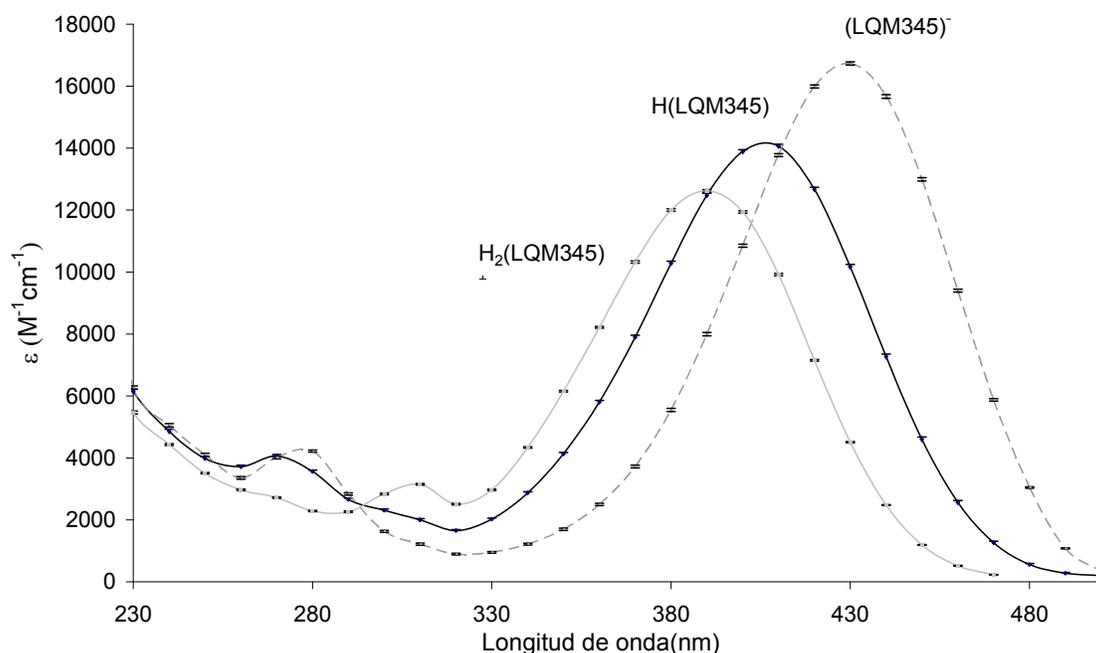


Figura 3.2.2.b.2 Coeficientes de absorción molar de las diferentes del LQM345 en el intervalo $7.542 \leq \text{pH} \leq 13.011$

En las figuras 3.2.2.b.1 y 3.2.2.b.2 se observa que el coeficiente de absorptividad molar de la especie $H_2(LQM345)^+$ dados por el programa SQUAD, en la zona ácida y básica son prácticamente el mismo.

En la tabla 3.2.2.b.3 se muestran los valores determinados de pka en este estudio para el LQM345.

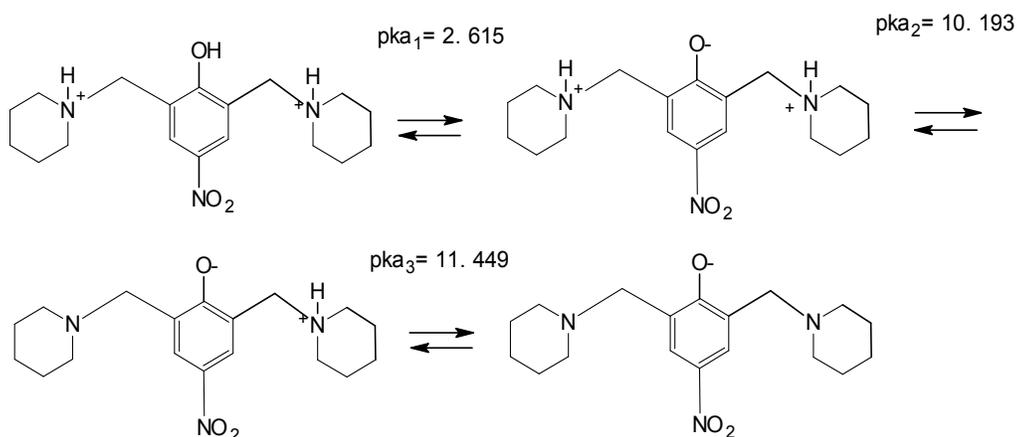
Tabla 3.2.2.b.3 Valores de pka por SQUAD

MODELO DE 3 EQUILIBRIOS	pka experimentales 37±0.5°C y I= variable
$H_3(LQM345)^{2+} = H_2(LQM345)^+ + H^+$	$pka_1 = 2.615 \pm 0.004$
$H_2(LQM345)^+ = H(LQM345) + H^+$	$pka_2 = 10.194 \pm 0.053$
$H(LQM345) = (LQM345)^- + H^+$	$pka_3 = 11.449 \pm 0.022$

En la literatura [11] se reporta la desprotonación de la molécula del nitrofenol con un valor de pka de 7.167 a T = 25°C y la desprotonación de la molécula de la piperidina tiene un pka de 11.29 a T = 25°C, esto nos hace referencia a que la primera desprotonación de la molécula del LQM345 corresponde al OH del grupo del nitrofenol, la segunda y tercera a las piperidinas.

A continuación se muestra una propuesta de la desprotonación del LQM345.

LQM 345



Por otra parte para corroborar el número de equilibrios proporcionados con SQUAD, se determinó el número de especies absorbentes con los programas computacionales TRIANG y SIBYLA (Apéndice C)

Se determinaron el número de especies presentes en el sistema calculado con el programa TRIANG, los datos alimentados a este programa fueron los mismos que se alimentaron al programa SQUAD, se calculan 2 especies en la zona ácida para un $\Delta T = 0.003, 0.005, 0.008$ y 0.01 y para la zona básica se calculan 3 especies para un $\Delta T = 0.006$ y 0.007

El número de especies que absorben en el sistema es 4.

Donde ΔT es el error en las lecturas de transmitancia.

También se determinaron el número de especies que absorben a través del programa SIBYLA encontrándose 4 especies absorbentes

El número de especies absorbentes en el sistema corrobora el número de equilibrios cálculos por SQUAD.

Se realizaron experimentos en electroforesis capilar de zona para algunos intervalos de pH, esto para corroborar las cargas eléctricas con el modelo de SQUAD, ver siguiente sección.

3.2.3 ELECTROFORESIS CAPILAR

A continuación se muestran algunos electroferogramas del LQM345 para algunos valores de pH.

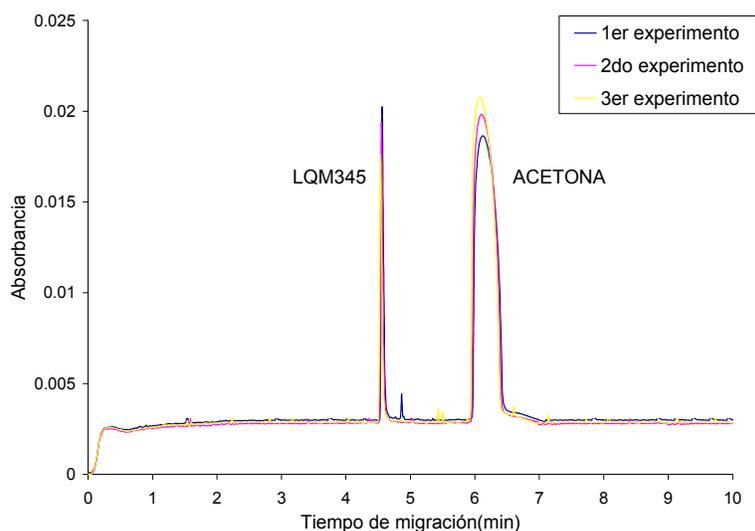


Figura 3.2.3. 1. Electroferograma del compuesto LQM345 a pH 6.858 a una longitud de onda de 290 nm

En la figura 3.2.3.1 se observa que a pH 6.858 el tiempo de migración del LQM345 es menor que el del flujo electroosmótico, es decir la molécula se encuentra como un catión en forma predominante.

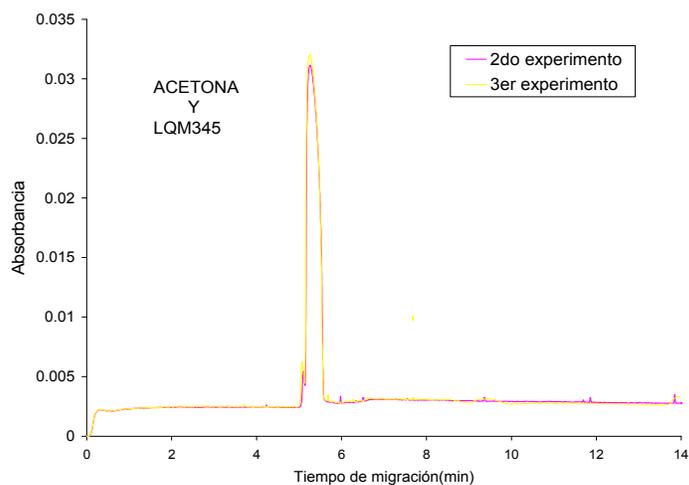


Figura 3.2.3.2. Electroferograma del compuesto LQM345 a pH 10.899 a una longitud de onda de 290 nm

En la figura 3.2.3.2 se observa que a pH 10.899 la molécula se encuentra en forma predominante sin carga (neutra), el tiempo de migración del flujo electroosmótico y el del LQM345 es el mismo.

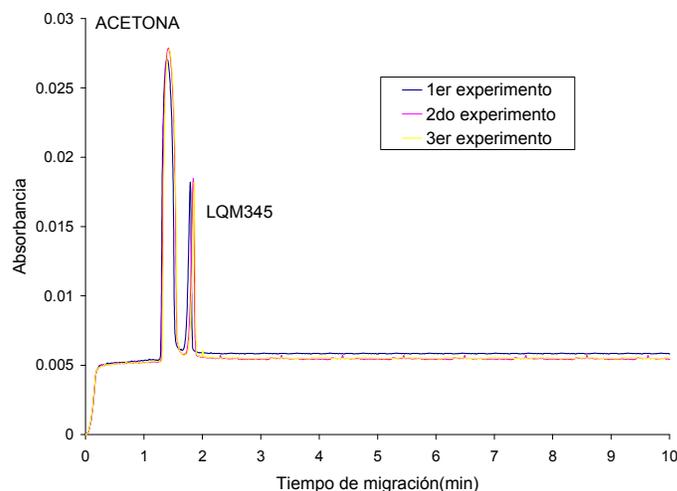


Figura 3.2.3.3 Electroferograma del compuesto LQM345 a pH 11.192 a una longitud de onda de 290 nm

En la figura 3.2.3.3 se puede observar que el tiempo de migración del LQM345 es mayor, es decir la especie es un anión en forma predominante

Se determinaron las movilidades electroforéticas (Apéndice F) efectivas del compuesto LQM345 para diferentes valores de pH tabla 3.2.3.1 a una temperatura de 25 °C.

Tabla 3.2.3.1 Valores de movilidad efectiva para el LQM345

pH	Movilidad efectiva ($\times 10^8 \text{ m}^2/\text{V s}$)	Polaridad
4.548	1.766	Negativa
6.913	1.374	Positiva
10.899	0	Positiva
11.192	-0.890	Positiva

Se observa en la tabla 3.2.3.1 que a pH 4.548 la molécula LQM345 presenta una movilidad positiva, lo mismo ocurre para pH 6.913, el LQM345 se encuentra en forma catiónica predominantemente, no así para pH 10.899 la molécula presenta una movilidad electroforética nula, es decir la molécula se encuentra en forma neutra.

A pH 11.192 la molécula presenta una movilidad negativa, la molécula se encuentra como un anión en forma predominante.

La movilidad electroforética aparte de proporcionar como se encuentra el ambiente electrostático a ciertos valores de pH, permite corroborar con otras técnicas analíticas los valores de pka en este caso espectrofotometría UV-Vis.

3.2.4 ELECTROFORESIS CAPILAR Y ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS

En la tabla 3.2.4 se muestra un resumen de los valores de pka obtenidos por espectrofotometría UV-Vis a fuerza iónica 0.15 M y fuerza iónica variable, así como los valores de movilidad electroforética por electroforesis capilar de zona.

Tabla 3.2.4 Valores de movilidad efectiva para el LQM345.

pH	Movilidad efectiva ($\times 10^8 \text{ m}^2/\text{V s}$)	Polaridad	MÉTODO
	$\text{H}_3(\text{LQM345})^{2+} = \text{H}_2(\text{LQM345})^+ + \text{H}^+$ $\text{pka}_1 = 2.615 \pm 0.004$		Espectrofotometría UV-Vis $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$
	$\text{H}_3(\text{LQM345})^{2+} = \text{H}_2(\text{LQM345})^+ + \text{H}^+$ $\text{pka}_1 = 2.829 \pm 0.017$		Espectrofotometría UV-Vis $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$
4.548	1.766	Negativa	Electroforesis capilar de zona
6.913	1.374	Positiva	Electroforesis capilar de zona
	$\text{H}_2(\text{LQM345})^+ = \text{H}(\text{LQM345}) + \text{H}^+$ $\text{pka}_2 = 10.194 \pm 0.049$		Espectrofotometría UV-Vis $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$
	$\text{H}_2(\text{LQM345})^+ = \text{H}(\text{LQM345}) + \text{H}^+$ $\text{pka}_2 = 9.273 \pm 0.057$		Espectrofotometría UV-Vis $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$
10.899	0	Positiva	Electroforesis capilar de zona
	$\text{H}(\text{LQM345}) = (\text{LQM345})^- + \text{H}^+$ $\text{pka}_3 = 11.449 \pm 0.022$		Espectrofotometría UV-Vis $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$
	$\text{H}(\text{LQM345}) = (\text{LQM345})^- + \text{H}^+$ $\text{pka}_3 = 10.632 \pm 0.020$		Espectrofotometría UV-Vis $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ y $I=0.15\text{M}$
11.192	-0.890	Positiva	Electroforesis capilar de zona

En la tabla se observa que a pH 4.548 la molécula LQM345 presenta una movilidad positiva, esto concuerda con la información por espectrofotometría ya que el primer pka es de 2.829 a I=0.15M y pka 2.615 a fuerza iónica variable, esta desprotonación corresponde al OH del nitrofenol, quedando la molécula monocargada positivamente.

A pH 6.913, la molécula vuelve a presentar una movilidad electroforética positiva ya que el segundo pka es 9.273 a I=0.15M y pka 10.193 a fuerza iónica variable, es decir la molécula no ha perdido todavía su segundo protón.

Para pH 10.899 la molécula presenta una movilidad electroforética nula, esto coincide con el valor del segundo pka 9.679 a I=0.15M y pka 10.193 a fuerza iónica variable, ya que a pH 10,899 la molécula ya ha perdido dos protones, el segundo corresponde al parecer al de una piperdina, quedando la molécula con una carga nula.

A pH 11.192 la molécula presenta una movilidad negativa, el tercer pka 10.632 a I=0.15M, esta desprotonación corresponde a la otra piperidina quedando la molécula con una carga negativa, para el tercer pka 11.449 a fuerza iónica variable la información de electroforesis capilar no concuerda con la espectrofotometría ya que posiblemente se deba a que en electroforesis capilar la fuerza iónica que se maneja no es la misma (0.05-0.1M)

En la tabla también se observa que la constante ka_2 aumenta al imponer la fuerza iónica 0.15M, debido al efecto electrostático de los iones Na^+ y Cl^- , hacen que se reduzca la eficacia de los iones H^+ y $H(LQM345)$ de reaccionar para formar $H_2(LQM345)^+$.

El mismo comportamiento se puede observar para la constante ka_3 .

Para la constante ka_1 no se observa este comportamiento ya que a fuerza iónica 0.15 M si observamos la figura 3.2.2.2, la curva no muestra una absorbancia constante a pH menores 4 por lo que el refinamiento en SQUAD hace que el pka₁ a fuerza iónica variable sea mayor que a fuerza iónica variable, es por ello que se realizaron los experimentos a fuerza iónica variable, la curva muestra una curva mejor definida figura 3.2.2.a.2, así como un aumento en la concentración, por lo que al hacer el refinamiento de las constantes en SQUAD, éstas fueron mejores

3.2.5 EVALUACIÓN Y BONDAD DEL AJUSTE.

Una vez obtenidos los valores de pka para el compuesto LQM345 (fuerza iónica variable) se construye el diagrama de distribución de especies químicas figura 3.2.5.1

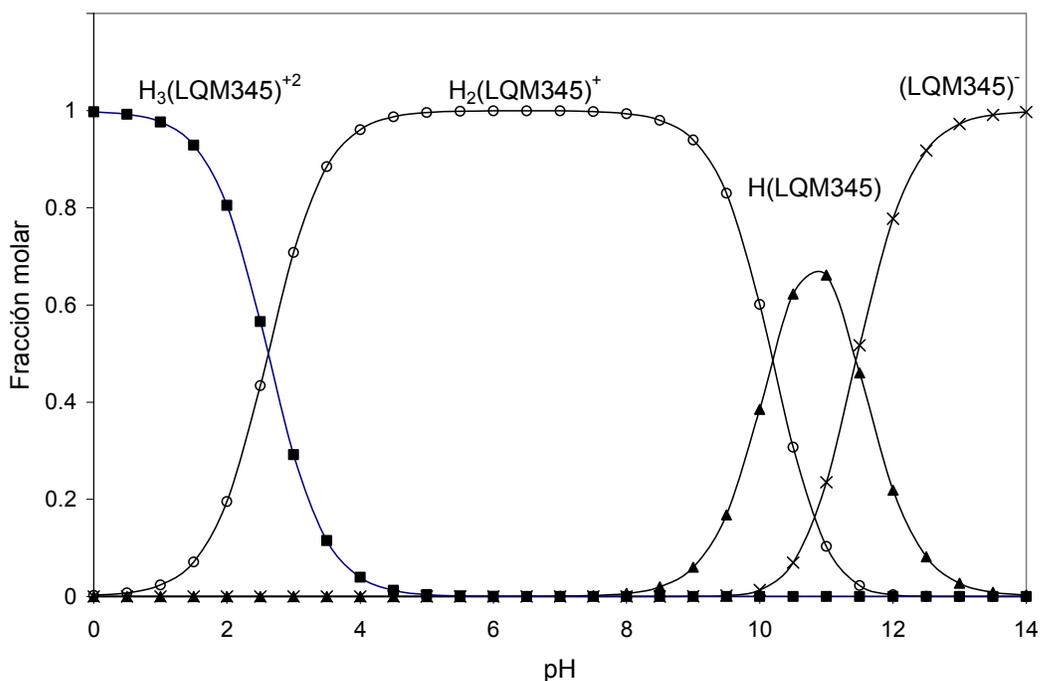


Figura 3.2.5.1 Diagrama de distribución de especies químicas del compuesto LQM345 en función del pH

El diagrama muestra que la especie protonada $H_3(LQM345)^{2+}$, predomina a pH ácidos, la especie $H_2(LQM345)^+$ predomina en un intervalo de pH amplio, mientras que la especie $H(LQM345)$ y $(LQM345)^-$ predominan en un intervalo corto de pH.

Con los valores de $\log \beta$ y los coeficientes de absortividad molar obtenidos por el programa SQUAD (fuerza iónica variable), se construyen los espectros de absorción teóricos, con el fin de probar el modelo teórico (Apéndice D)

En la figura 3.2.5.2 y 3.2.5.3 se muestran algunos espectros simulados y los espectros experimentales a fuerza iónica variable. En ambas figuras se observa que los espectros construidos por SQUAD son superponibles a los espectros experimentales, lo cual nos indica un buen ajuste.

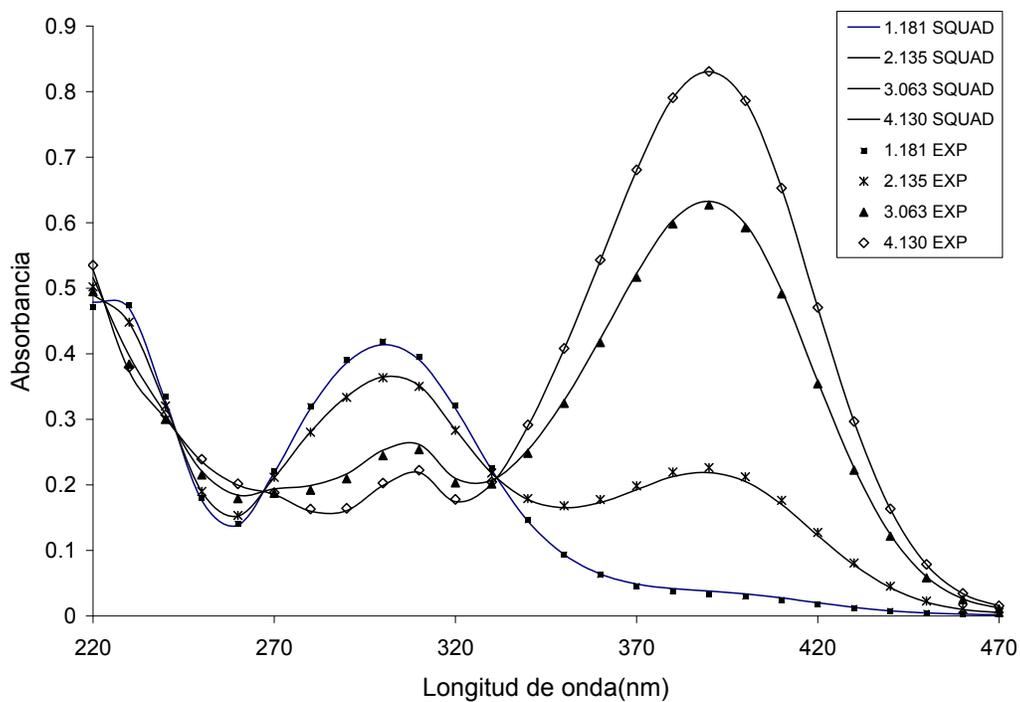


Figura 3.2.5.2 Espectros de absorción construidos con los datos de SQUAD (líneas sólidas), espectros experimentales (marcadores), para algunos valores de pH en la zona ácida.

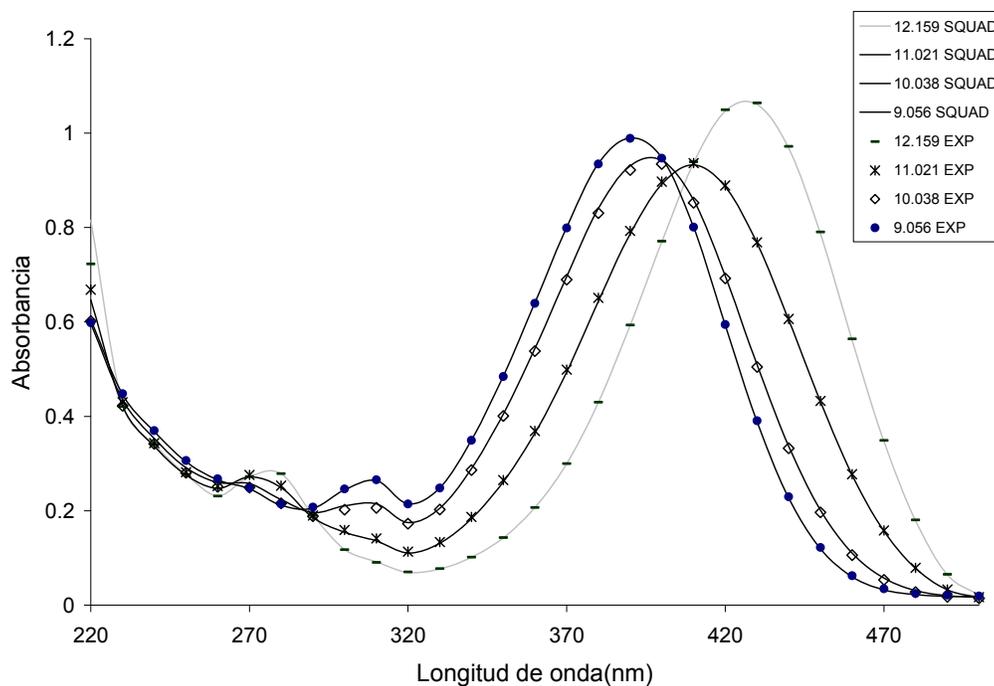


Figura 3.2.5.3 Espectros de absorción construidos con los datos de SQUAD (líneas sólidas), espectros experimentales (marcadores), para algunos valores de pH para la zona básica.

3.3 COMPUESTO LQM346

3.3.1 PRUEBAS DE ESTABILIDAD.

Se realizaron las pruebas de estabilidad del LQM346 con el fin de obtener el intervalo de tiempo de trabajo durante el cual se realizaron las valoraciones ácido base.

A continuación se muestran los espectros del compuesto LQM346 solución básica a distintos tiempos después de su preparación figura 3.3.1

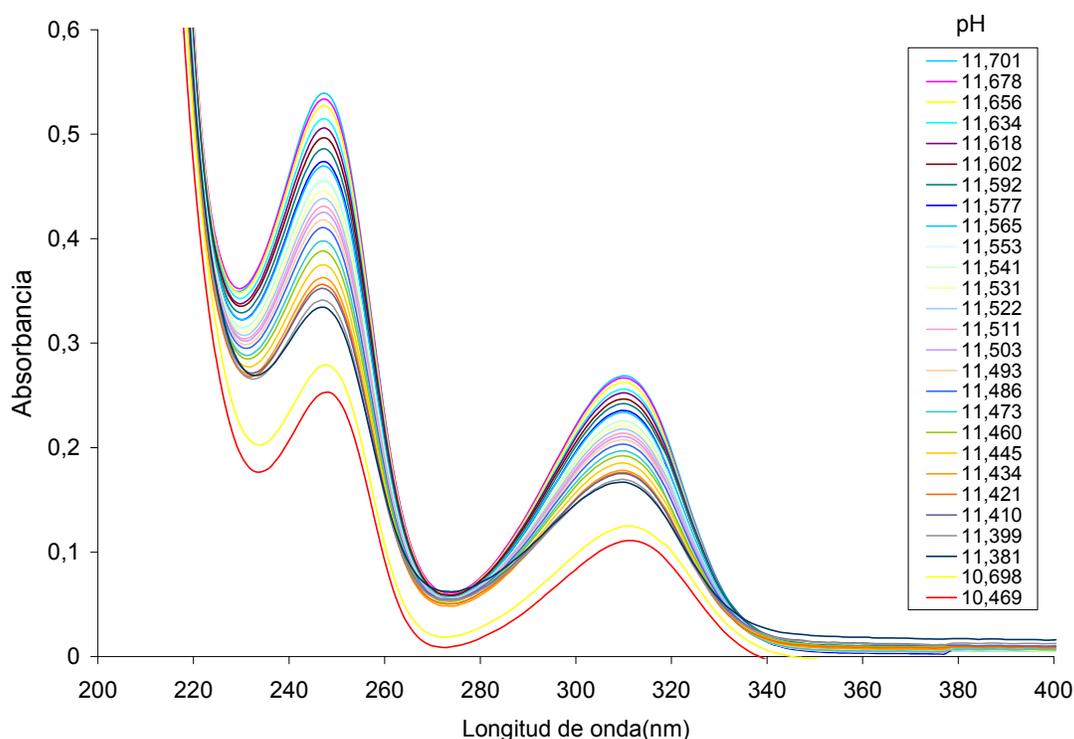


Figura 3.3.1 Espectros de absorción del LQM346 solución básica $7.563 \times 10^{-5} M$

En la figura 3.3.1 se puede observar una variación en los espectros de absorción, esta variación puede ser atribuida al cambio de pH en la solución, debido a que esta solución no ha sido amortiguada.

Para un mejor análisis, a continuación se muestran las gráficas de pH vs absorbancia, para las longitudes de onda que presentan un máximo de absorbancia en 309 y 247 nm figura 3.3.2,

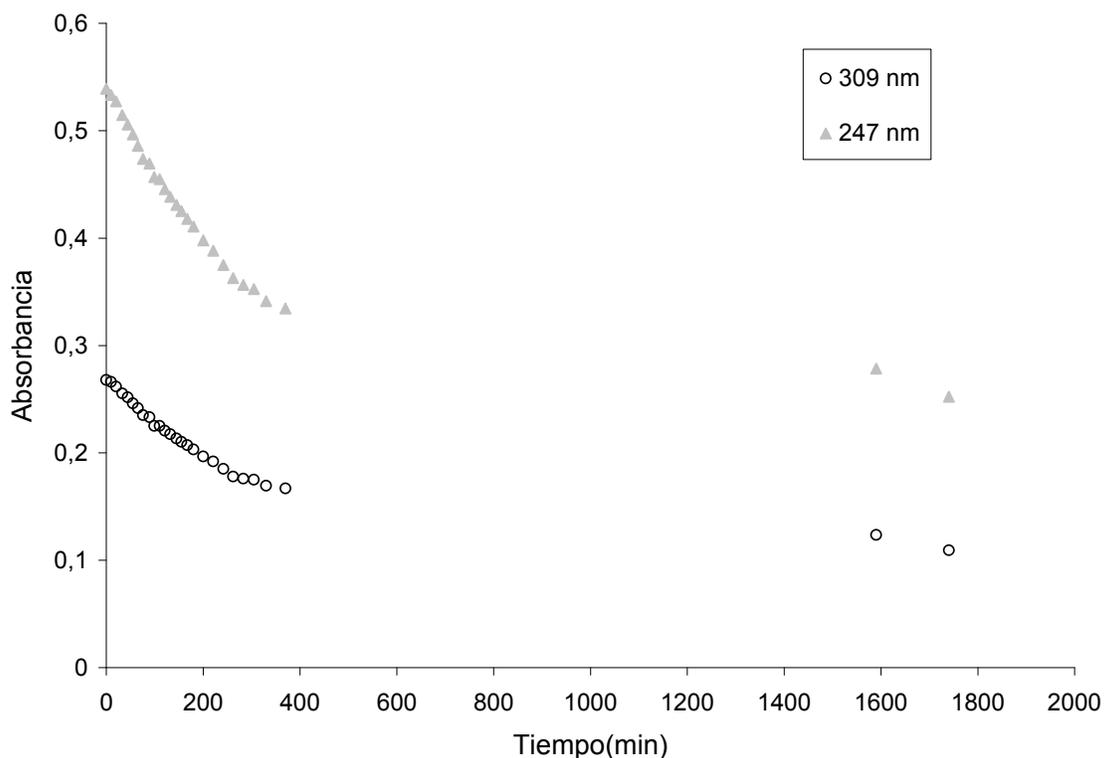


Figura 3.3.2 Absorbancia vs tiempo para el LQM346 solución básica $7.563 \times 10^{-5} \text{ M}$

En la figura 3.3.2 se puede observar una disminución de la absorbancia conforme transcurre el tiempo para ambas longitudes de onda, la absorbancia no se mantiene constante al menos en 1600 min (29 horas) posteriores a su preparación.

A continuación se muestra el cambio en el pH con respecto al tiempo figura 3.3.3

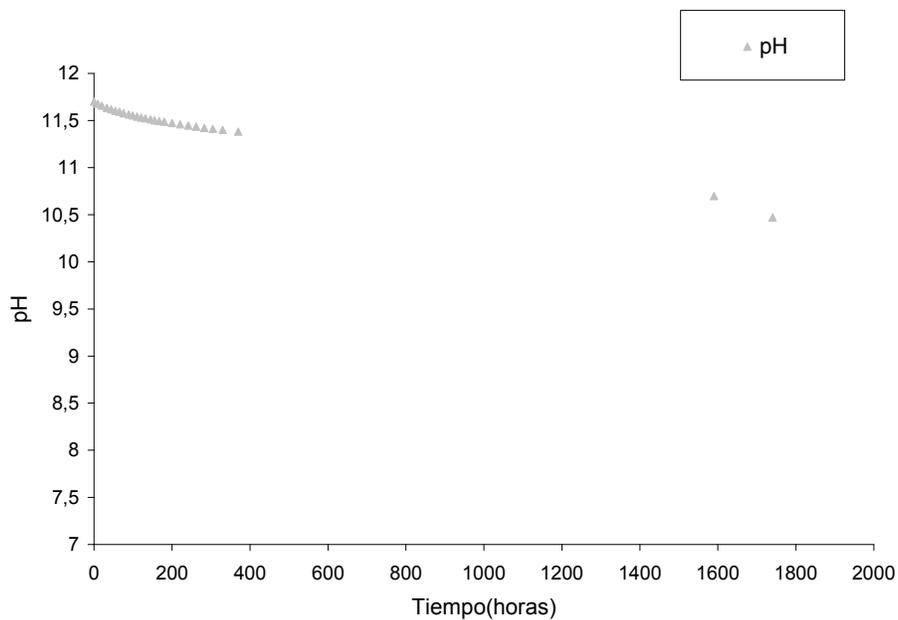


Figura 3.3.3 pH vs tiempo para el LQM346 solución básica $7.563 \times 10^{-5} \text{M}$.

En la figura 3.3.3 el pH cambia conforme transcurre el tiempo, los cambios en la absorbancia se deben al cambio de pH en la solución.

A continuación se muestra el espectro de la solución ácida del LQM346 a distintos tiempos después de su preparación figura 3.3.4

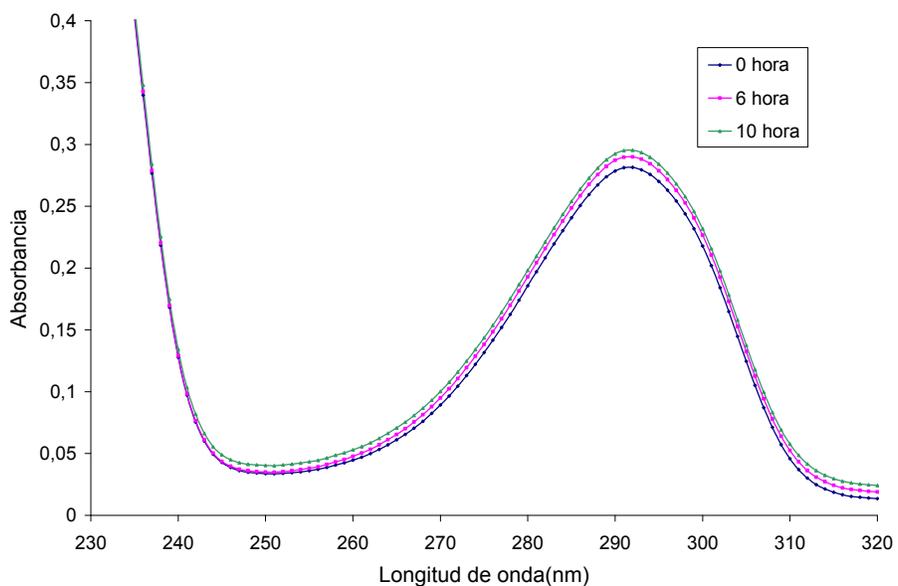


Figura 3.3.4 Espectros de absorción del LQM346 solución ácida $1.05 \times 10^{-5} \text{M}$.

Para un mejor análisis, a continuación se muestran las gráficas de pH vs absorbancia, para la longitud de onda que presenta un máximo de absorbancia en 290 nm, así como también la gráfica de pH vs tiempo figura 3.3.5.

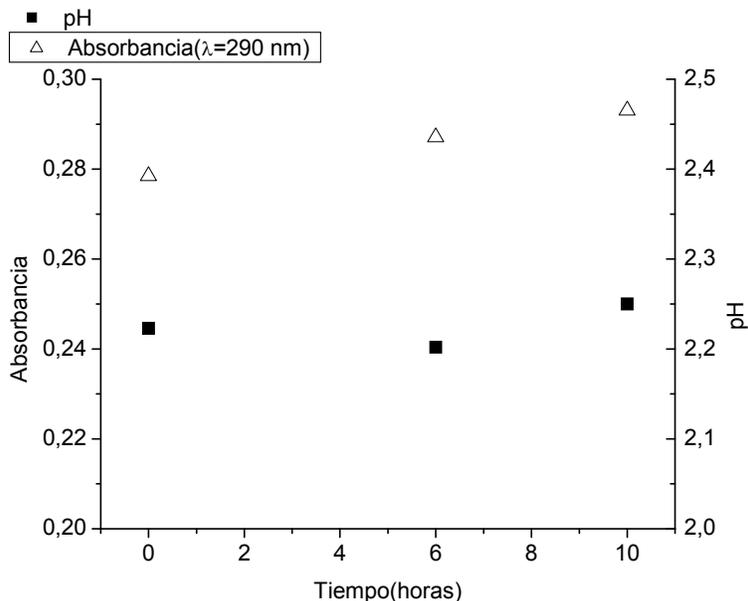


Figura 3.3.5 Absorbancia vs tiempo, pH vs tiempo para el LQM345 solución ácida $2.016 \times 10^{-5}M$.

La solución ácida muestra un comportamiento diferente, las ligeras fluctuaciones no exceden el 2% en el pH y el 4 % en la absorbancia para una longitud de onda que presenta un máximo de absorbancia a una longitud de onda de 290 nm figura 3.3.5, en un tiempo no mayor a 10 horas.

Como resultado de estas pruebas se decidió a trabajar con soluciones de trabajo frescas, es decir posteriores a su preparación.

3.3.2 VALORACIONES ESPECTROFOTOMÉTRICAS ÁCIDO-BASE.

Una vez que se estableció el intervalo de tiempo de trabajo a partir de las pruebas de estabilidad, se realizaron las valoraciones ácido base fuerza iónica 0.15 M

En la figura 3.3.2.1 se muestra la familia de espectros para el LQM346 para la zona de pH comprendida entre $2.278 \leq pH \leq 6.903$. Se pueden observar dos máximos de absorbancia en 247 y 313 nm.

Se hace notar la presencia de 4 puntos isobésticos en 219, 232, 274 y 293 nm los cuales nos indican la existencia de al menos un equilibrio ácido-base en este intervalo de pH.

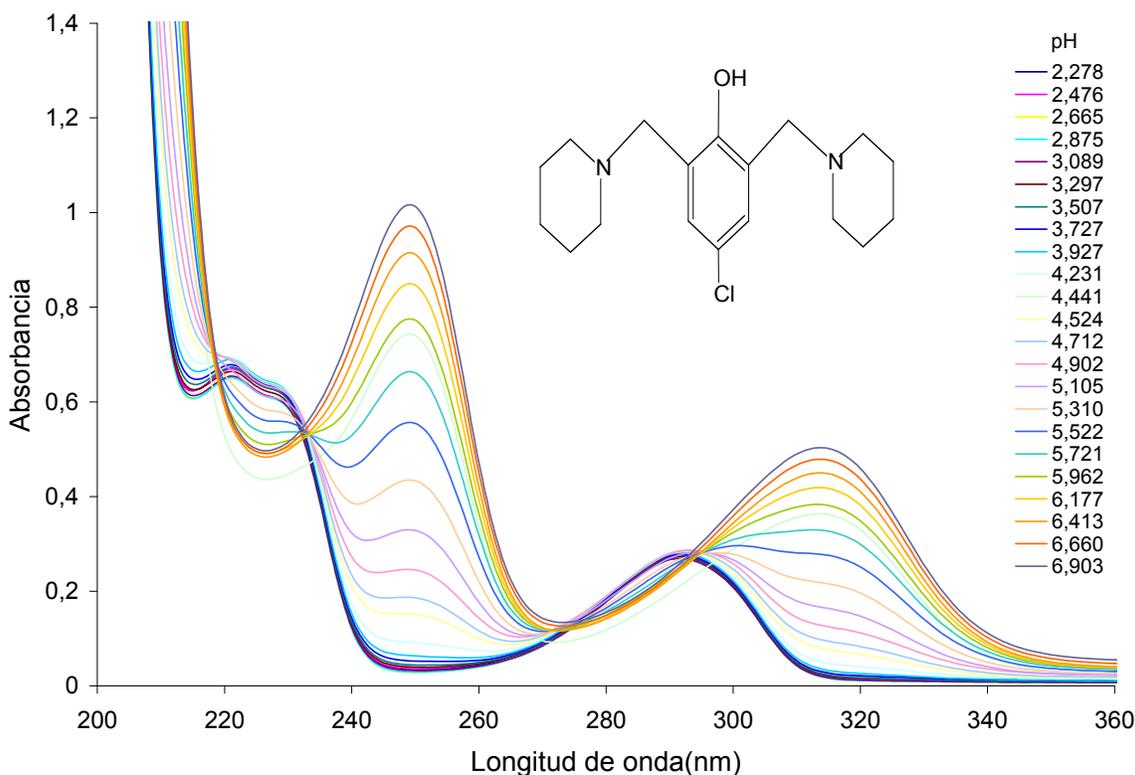


Figura 3.3.2.1 Espectros de absorción del LQM346 ($1.015 \times 10^{-4} M$) en un intervalo de pH $2.278 \leq pH \leq 6.903$

A continuación se muestra en la figura 3.3.2.2 los cambios de absorbancia con respecto al pH, para las bandas principales de absorbancia máxima.

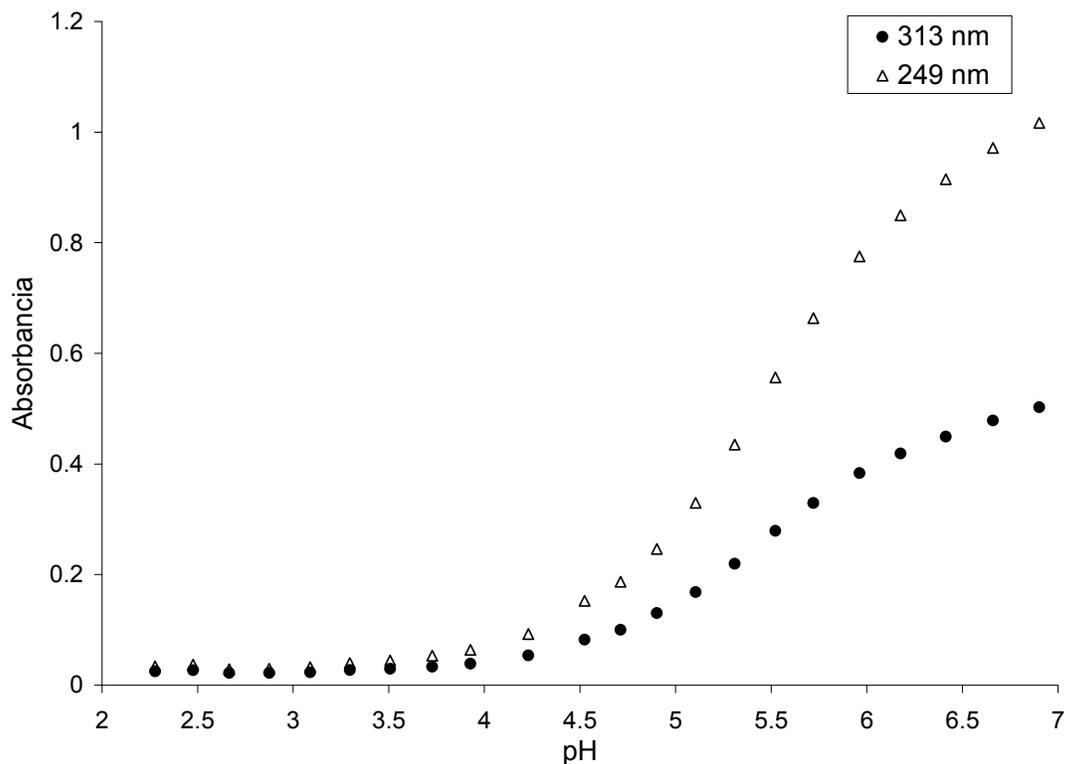


Figura 3.3.2.2 Absorbancia vs pH a dos longitudes de onda diferente que presentan un máximo de absorbancia, en un intervalo de pH $2.278 \leq pH \leq 6.903$

Se observa en la gráfica dos sigmoides, lo cuál, junto a los puntos isobécticos observados, nos indica la presencia de al menos un equilibrio ácido-base para este compuesto en la zona ácida, también se observa que la absorbancia se mantiene constante en pH menores a 4.

Se espera un valor de pka en el intervalo comprendido entre 4.5 y 7 unidades de pH.

En la figura 3.3.2.3 se muestra la familia de espectros para el LQM346 para la zona de pH comprendida entre $7.124 \leq pH \leq 11.263$. Se puede observar dos máximos de absorbancia en 249 y 313 nm.

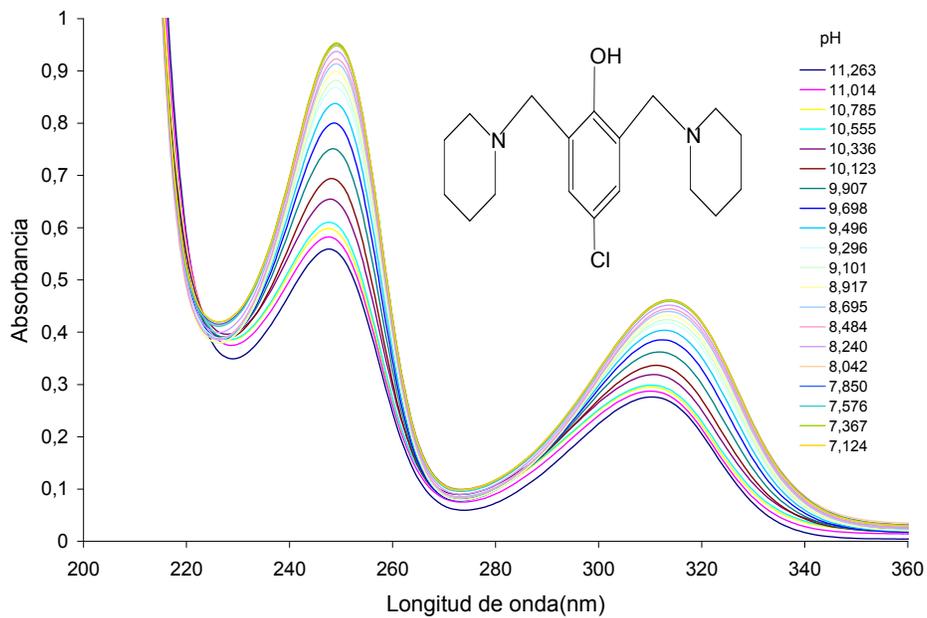


Figura 3.3.2.3 Espectros de absorción del LQM346 (1.015×10^{-4} M) en un intervalo de $7.124 \leq pH \leq 11.263$

A continuación se muestra en la figura 3.3.2.4 los cambios de absorbancia con respecto al pH, a partir de la familia de espectros obtenidos, para las bandas absorbancia máxima.

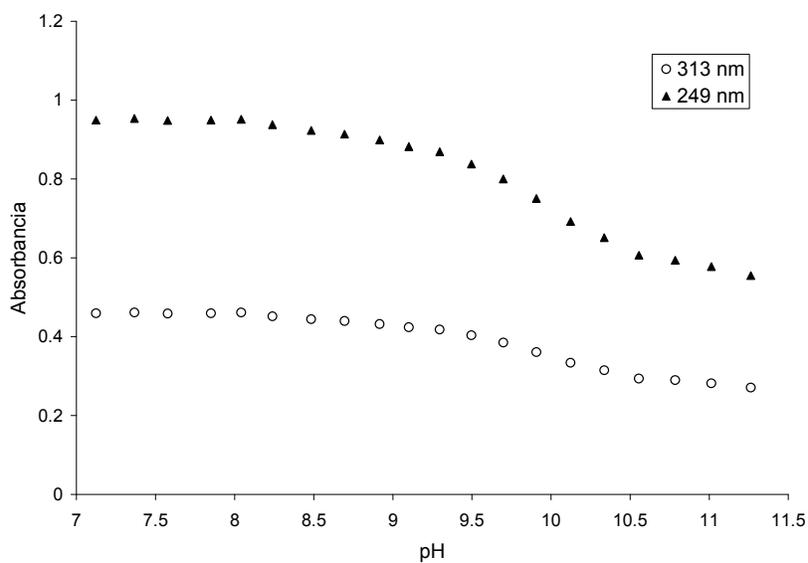


Figura 3.3.2.4 Absorbancia vs pH a dos longitudes de onda diferente, en un intervalo de pH $7.124 \leq pH \leq 11.263$

Se observa en la grafica dos sigmoides que nos indica la presencia de al menos un equilibrio ácido-base para este compuesto en la zona básica, también se observa que la absorbancia se mantiene constante a pH menores de 9.5, no así para pH mayores.

Se espera al menos un valor de pka en el intervalo de pH comprendido entre 9 y 11.5 unidades de pH.

3.3.2.1 Determinación de las constantes de acidez utilizando SQUAD.

Una vez realizadas las valoraciones ácido base, se introducen los datos de absorbancia en función del pH al programa computacional SQUAD (Apéndice B) para el refinamiento de las constantes de acidez.

Para la zona ácida, se alimentaron 22 espectros para SQUAD en un intervalo de 220 a 350 nm cada 5 nm. Los valores de las constantes de equilibrio global, $\log \beta$, en la zona ácida ($2.278 \leq pH \leq 6.903$) obtenidas por SQUAD para un modelo se muestra en la tabla 3.3.2.1.1

Tabla 3.3.2.1.1 Constantes de formación del compuesto LQM346 para un modelo químico con el programa SQUAD

MODELO	Log β	pKa	$\sigma^{\text{constante}}$	σ^{total}	U
1Equilibrio	Log $\beta_1=5.480$	pka= 5.480 ± 0.005	0.005	8.48×10^{-3}	0.038

σ^{total} = desviación estándar total sobre las constantes;

$\sigma^{\text{constante}}$ = desviación estándar sobre la constante;

U= suma de los residuos entre los valores experimentales de absorbancia y los valores calculados por SQUAD.

De la tabla se observa un ajuste estadístico aceptable, se hizo una estimación del pka a través del método1 (Apéndice E) figura 3.3.2.1.1 encontrándose un pka de 5.55 para la longitud de onda de 249 y 313 nm, el cuál es similar al modelo, por lo tanto el modelo de 1 equilibrio es el adecuado para el LQM346 en la zona ácida.

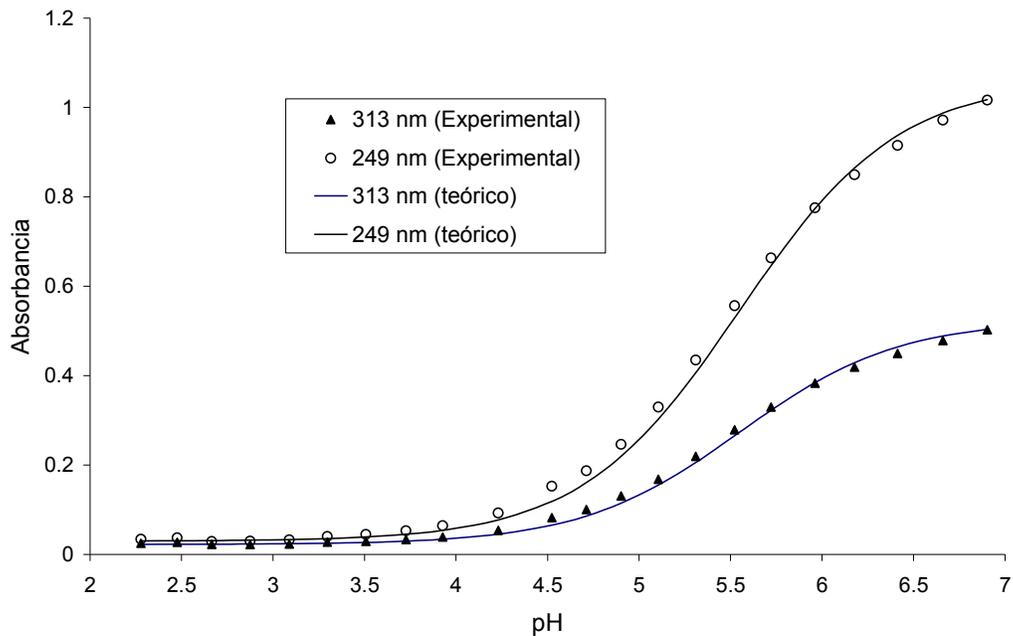


Figura 3.3.2.1.1 Método 1 para obtener el pka en la zona ácida para el LQM346

La figura 3.3.2.1.2 muestra los coeficientes de absorptividad molar dados por SQUAD con sus respectivas desviaciones estándar de las 2 especies del LQM346 en la zona ácida, se observan 2 máximos en 247 y 315 nm, así como también 3 puntos isobésticos en 232, 275 y 293 nm.

Las desviaciones estándar de los coeficientes no exceden el 3 %.

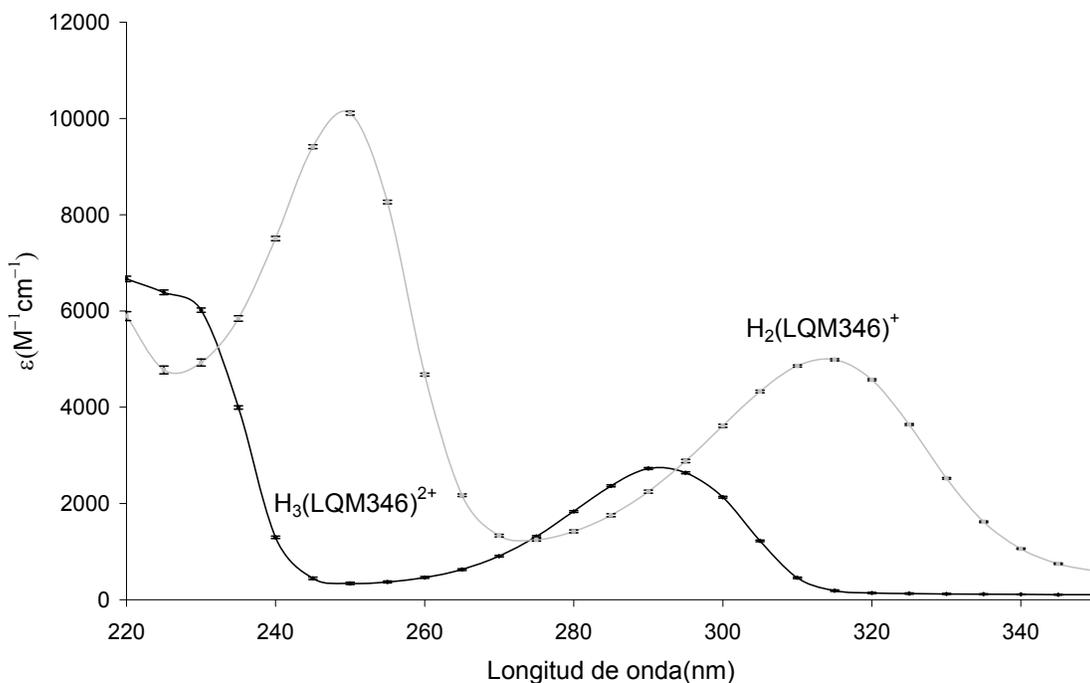


Figura 3.3.2.1.2 Coeficientes de absorción molar de las diferentes especies ácido-base del LQM346 en la zona ácida.

Para la zona básica se alimentaron 20 espectros para SQUAD en un intervalo de 220 a 350 nm cada 5 nm. El valor de la constante de equilibrio global, $\log \beta$, en la zona básica ($7.124 \leq pH \leq 11.263$) obtenida por SQUAD para un equilibrio se muestran en la tabla 3.3.2.1.2

Tabla 3.3.2.1.2 Constantes de formación del compuesto LQM346 para dos equilibrios químicos con el programa SQUAD.

MODELO	Log β	pKa	$\sigma^{\text{constante}}$	σ^{total}	U
1 Equilibrio	Log $\beta = 9.188$	pka = 9.877 ± 0.017	0.017	7.78×10^{-3}	0.03

La figura 3.3.2.1.3 muestra los coeficientes de absorción molar dados por SQUAD con sus respectivas desviaciones estándar de las 2 especies del LQM346 en la zona básica, se observan 2 máximos en 249 y 313 nm.

Las desviaciones estándar de los coeficientes no exceden el 5%.

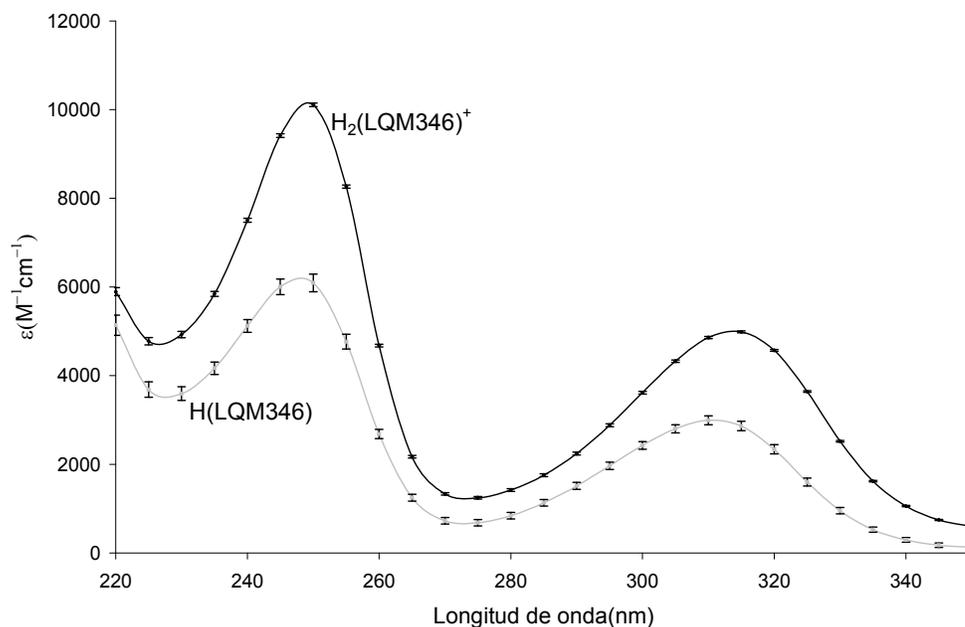


Figura 3.3.2.1.3 Coeficientes de absorción molar de las diferentes especies ácido-base del LQM346 en la zona básica.

En la tabla 3.3.2.1.3 se muestran los valores determinados de pka en este estudio para el LQM346.

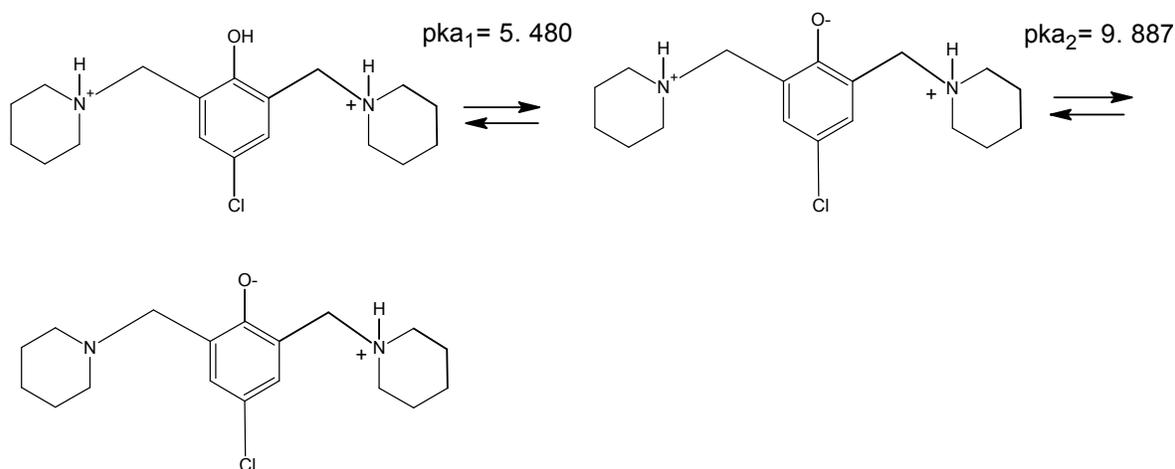
Tabla 3.3.2.1.3 Valores de pka por SQUAD

MODELO DE 2 EQUILIBRIOS	pka experimentales 37±0.5°C y I=0.15M
$H_3(LQM346)^{2+} = H_2(LQM346)^+ + H^+$	$pka_1 = 5.480 \pm 0.005$
$H_2(LQM346)^+ = H(LQM346) + H^+$	$pka_2 = 9.887 \pm 0.017$

La molécula LQM346 al tiene 3 posibles desprotonaciones, en los experimentos a fuerza iónica 0.15 M, solo se observan 2 valores de pka, para poder determinar el tercer pka, así como una mejor definición de la curva, se tendrían que llevar a cabo nuevamente las valoraciones espectrofotométricas a fuerza iónica variable, abarcando el intervalo de $1 \leq pH \leq 13$.

En la literatura [11] se reporta la desprotonación de la molécula del p-clorofenol con un valor de pK_a de 9.187 a $T = 25^\circ\text{C}$ y la desprotonación de la molécula de la piperidina tiene un pK_a de 11.29 a $T = 25^\circ\text{C}$, esto nos hace referencia a que la primera desprotonación de la molécula del LQM346 corresponde al OH del p-clorofenol y la segunda a la piperidina.

A continuación se muestra una propuesta de la desprotonación del LQM346.



Por otra parte para corroborar el número de equilibrios proporcionados con SQUAD, se determinó el número de especies absorbentes con los programas computacionales TRIANG y SIBYLA (Apéndice C)

Se determinaron el número de especies presentes en el sistema calculado con el programa TRIANG, los datos alimentados a este programa fueron los mismos que se alimentaron al programa SQUAD, se calculan 2 especies en la zona ácida para un $\Delta T = 0.005, 0.008$ y 0.01

Para la zona básica se calculan 2 especies para un $\Delta T = 0.005, 0.008$ y 0.01 .

El número de especies que absorben en el sistema es 3.

Donde ΔT es el error en las lecturas de transmitancia.

También se determinaron el número de especies que absorben a través del programa SIBYLA encontrándose 3 especies absorbentes

El número de especies absorbentes en el sistema corrobora el número de equilibrios cálculos por SQUAD.

Se realizaron experimentos en electroforesis capilar de zona para algunos intervalos de pH, esto para corroborar las cargas eléctricas con el modelo de SQUAD, ver siguiente sección.

3.3.3 ELECTROFORESIS CAPILAR.

A continuación se muestran algunos electroferogramas del LQM346 para algunos valores de pH.

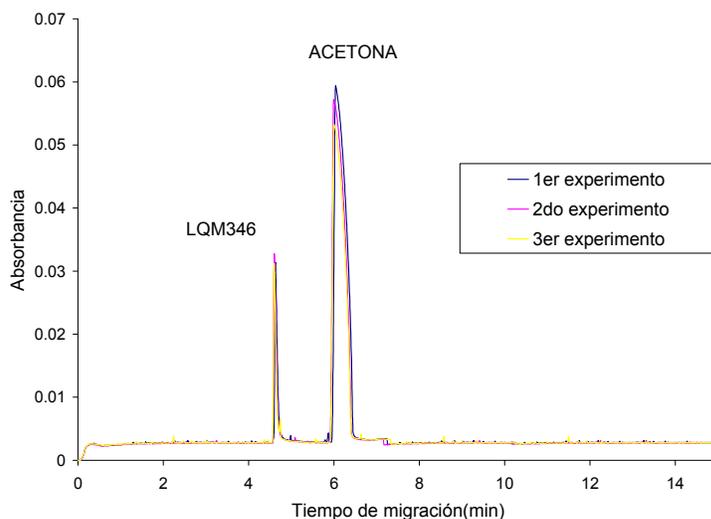


Figura 3.3.3.1. Electroferograma del compuesto LQM346 a pH 6.913 a una longitud de onda de 290 nm

En la figura 3.3.3.1 se observa que a pH 6.913 el tiempo de migración del LQM346 menor que el del flujo electroosmótico, es decir la molécula se encuentra como un catión en forma predominante.

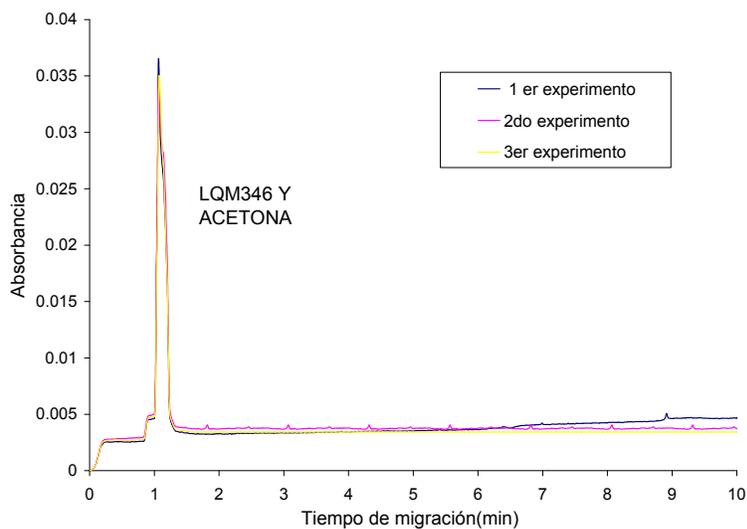


Figura 3.3.3.2 Electroferograma del compuesto LQM346 a pH 10.899 a una longitud de onda de 290 nm

En la figura 3.3.3.2 se observa que a pH 10.899 la molécula se encuentra en forma predominante sin carga (neutra), el tiempo de migración del flujo electroosmótico y el del LQM346 es el mismo.

Se determinaron las movilidades efectivas del compuesto LQM346 (Apéndice F) para diferentes valores de pH tabla 3.3.3.1 a una temperatura de 25 °C.

Tabla 3.3.3.1 Valores de movilidad efectiva para el LQM346

pH	Movilidad efectiva $\times 10^8 \text{ m}^2/\text{V s}$	Polaridad
4.548	2.480	Positiva
6.913	1.280	Positiva
10.899	0	Positiva
11.192	0	Negativa

Se observa en la tabla 3.3.3.1 que a pH 4.548 la molécula LQM346 presenta una movilidad positiva, lo mismo ocurre para pH 6.913, se encuentra en forma catiónica predominantemente, no así para pH 10.899 la molécula presenta una movilidad electroforética nula, es decir la molécula se encuentra en forma neutra, al igual que a pH 11.192

3.3.4 ELECTROFORESIS CAPILAR Y ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS.

En la tabla 3.3.4 se muestra un resumen de los valores de pka obtenidos por espectrofotometría UV-Vis a fuerza iónica 0.15M, así como los valores de movilidad electroforética por electroforesis capilar de zona.

Tabla 3.3.4 Valores de movilidad efectiva para el LQM346.

pH	Movilidad efectiva ($\times 10^8$ m ² /V s)	Polaridad	MÉTODO
4.548	2.480	Positiva	Electroforesis capilar de zona
$H_3(\text{LQM346})^{2+} = H_2(\text{LQM346})^+ + H^+$ $pka_1 = 5.480 \pm 0.014$			Espectrofotometría UV-Vis 37±0.5°C y I=0.15M
6.913	1.280	Positiva	Electroforesis capilar de zona
$H_2(\text{LQM346})^+ = H(\text{LQM346}) + H^+$ $pka_2 = 9.887 \pm 0.017$			Espectrofotometría UV-Vis 37±0.5°C y I=0.15M
10.899	0	Positiva	Electroforesis capilar de zona
11.192	0	Negativa	Electroforesis capilar de zona

Se observa en la tabla que a pH 4.548 la molécula LQM346 presenta una movilidad positiva, esto concuerda con la información por espectrofotometría ya que el primer pka es de 5.480, lo mismo sucede para pH 6.913 la molécula ya perdió un protón (el OH del clorofenol), pero todavía se encuentra cargado positivamente lo cual es congruente.

A pH 10.899 y 11.192 la molécula muestra una movilidad cero, a estos valores pH la molécula ya perdió dos protones (el OH del clorofenol y el de una de las piperidinas), lo cual es congruente con espectrofotometría UV-Visible.

3.3.5 EVALUACIÓN Y BONDAD DEL AJUSTE.

Una vez obtenidos los valores de pka para el compuesto LQM346 se construye el diagrama de distribución de especies químicas figura 3.3.5.1

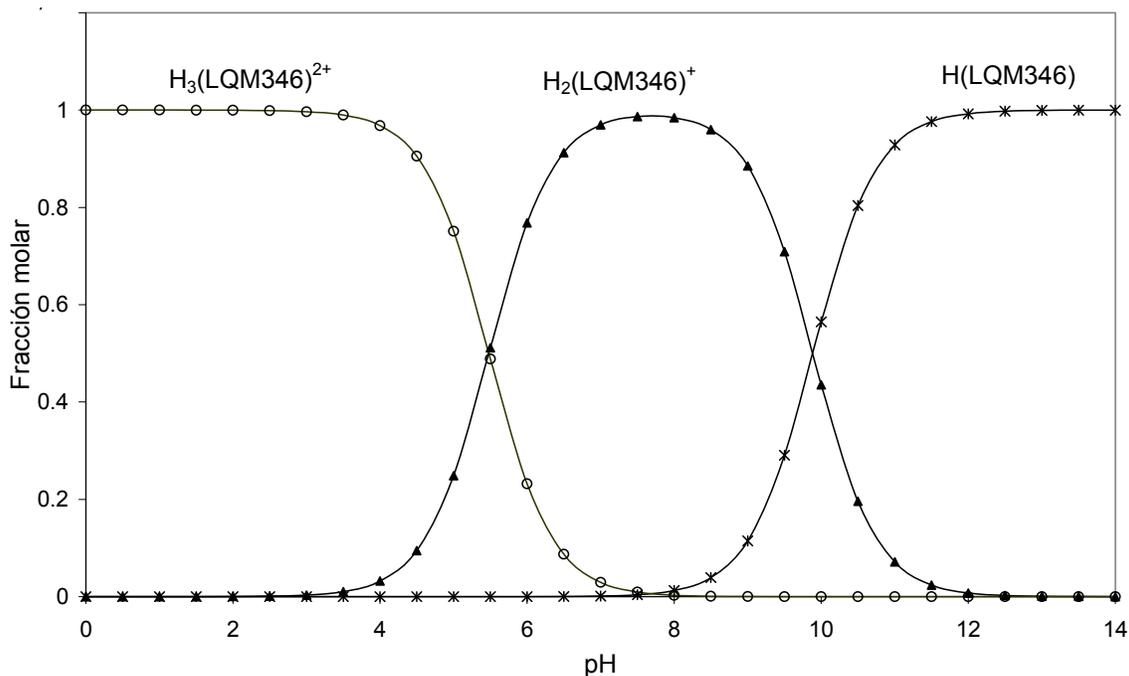


Figura 3.3.5.1 Diagrama de distribución de especies químicas del compuesto LQM346 en función del pH.

El diagrama muestra que la especie protonada $H_3(LQM346)^{2+}$, puede predominar en un intervalo amplio de pH, mientras que las otras especies van apareciendo conforme el medio se hace básico.

Experimentalmente la solución es incolora en todo el intervalo de pH.

Con los valores de $\log \beta$ y los coeficientes de absorción molar obtenidos por el programa SQUAD, se construyen los espectros de absorción teóricos, con el fin de probar el modelo teórico (Apéndice D)

En la figura 3.3.5.2 y 3.3.5.3 se muestran algunos espectros simulados y los espectros experimentales.

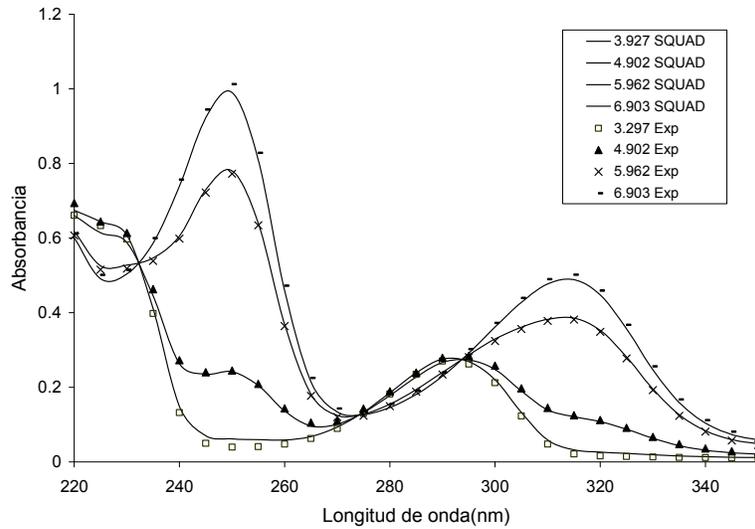


Figura 3.3.5.2 Espectros de absorción construidos con los datos de SQUAD (líneas sólidas), espectros experimentales (marcadores), para algunos valores de pH en la zona ácida.

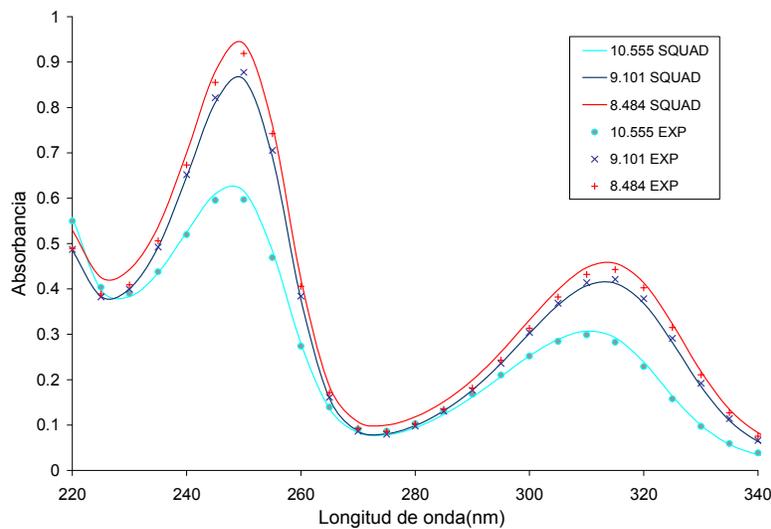


Figura 3.3.5.3 Espectros de absorción construidos con los datos de SQUAD (líneas sólidas), espectros experimentales (marcadores), para algunos valores de pH para la zona básica.

En las figuras 3.3.5.2 y 3.3.5.3 se observa que los espectros construidos por SQUAD son superponibles a los espectros experimentales, lo cual nos indica un buen ajuste.

3.4 COMPUESTO LQM351

3.4.1 PRUEBAS DE ESTABILIDAD.

Se realizaron las pruebas de estabilidad del LQM351 con el fin de obtener el intervalo de tiempo de trabajo durante el cual se realizaron las valoraciones ácido base.

A continuación se muestran los espectros del compuesto LQM51 solución básica a distintos tiempos después de su preparación figura 3.4.1.1

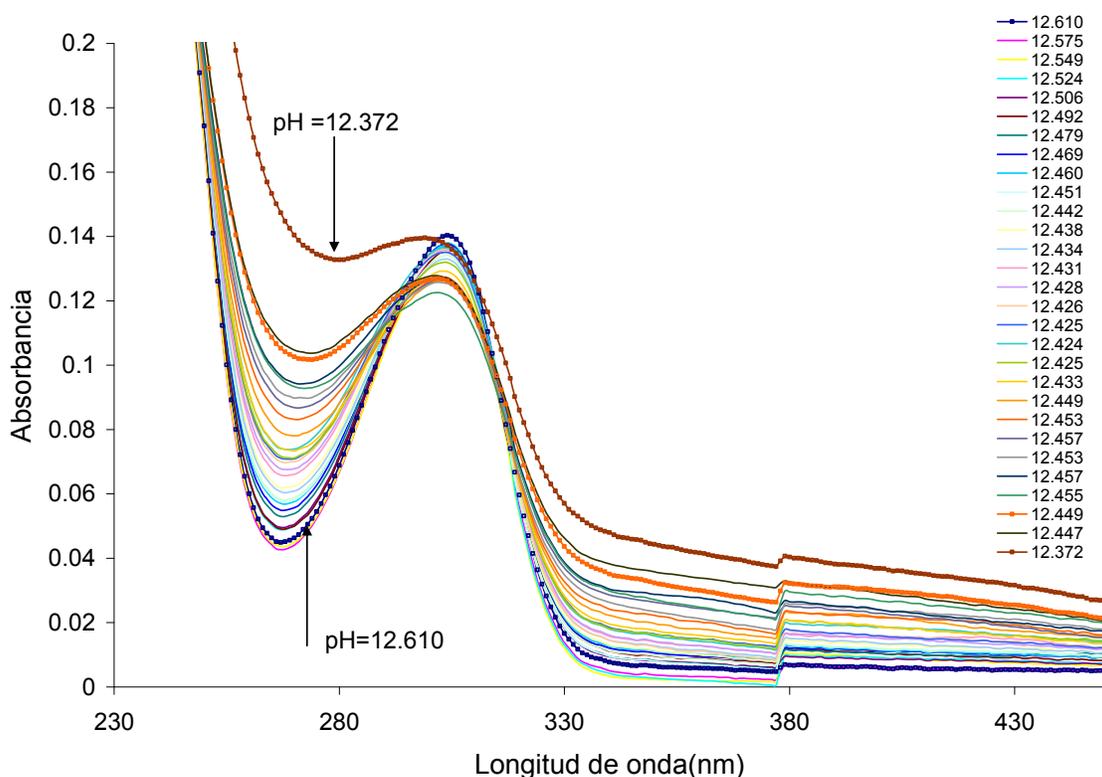


Figura 3.4.1.1 Espectros de absorción del LQM351 solución básica $3.732 \times 10^{-5} M$

En la figura 3.4.1.1 se puede observar una variación en los espectros de absorción, esta puede ser debido a que el LQM351 precipita conforme transcurre el tiempo.

Para un mejor análisis, a continuación se muestran las gráficas de pH vs absorbancia, para la longitud de onda que presentan un máximo de absorbancia

en 300 nm y para la longitud de onda de 265 nm figura 3.4.1.2 y 3.4.1.3 respectivamente, así como también la gráfica de pH vs tiempo figura 3.4.1.4

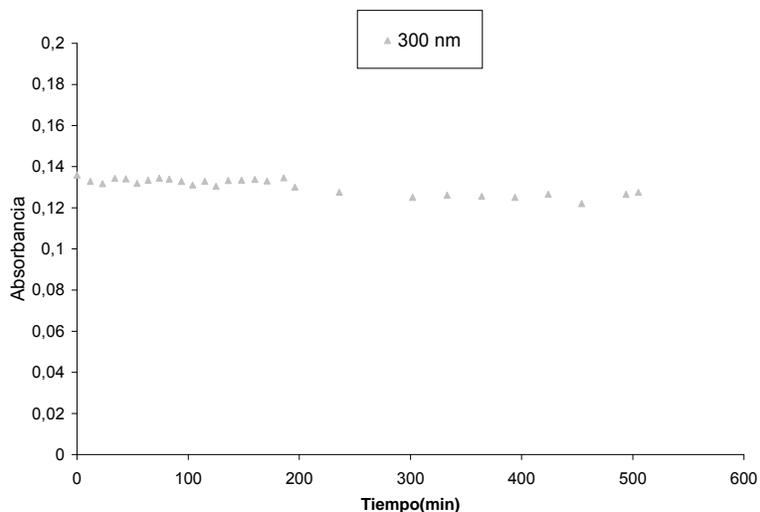


Figura 3.4.1.2 Absorbancia vs tiempo para el LQM351 solución básica $3.732 \times 10^{-5} M$.

En la figura 3.4.1.2 se observa que la absorbancia se mantiene constante conforme transcurre el tiempo para esta longitud de onda.

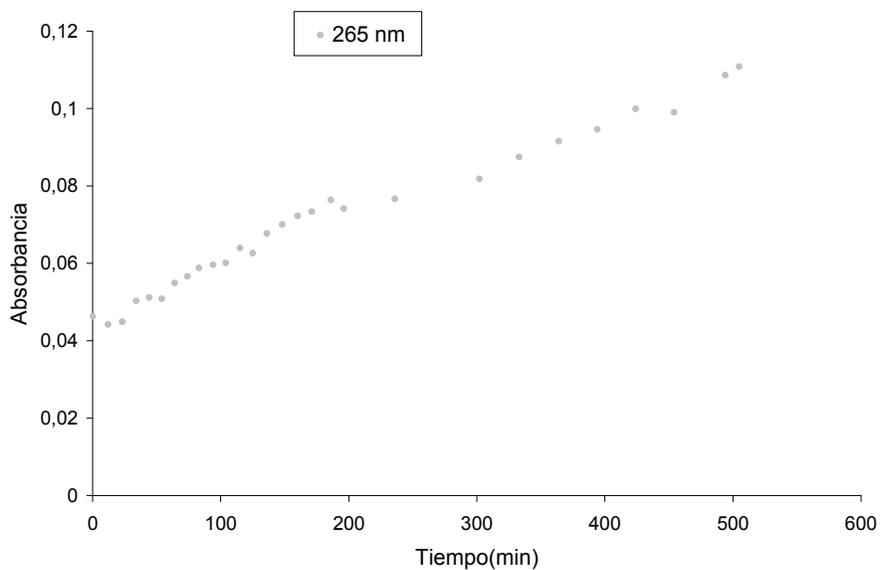


Figura 3.4.1.3 Absorbancia vs tiempo para el LQM351 solución básica $3.732 \times 10^{-5} M$.

En la figura 3.4.1.3 se observa que la absorbancia aumenta conforme transcurre el tiempo para esta longitud de onda.

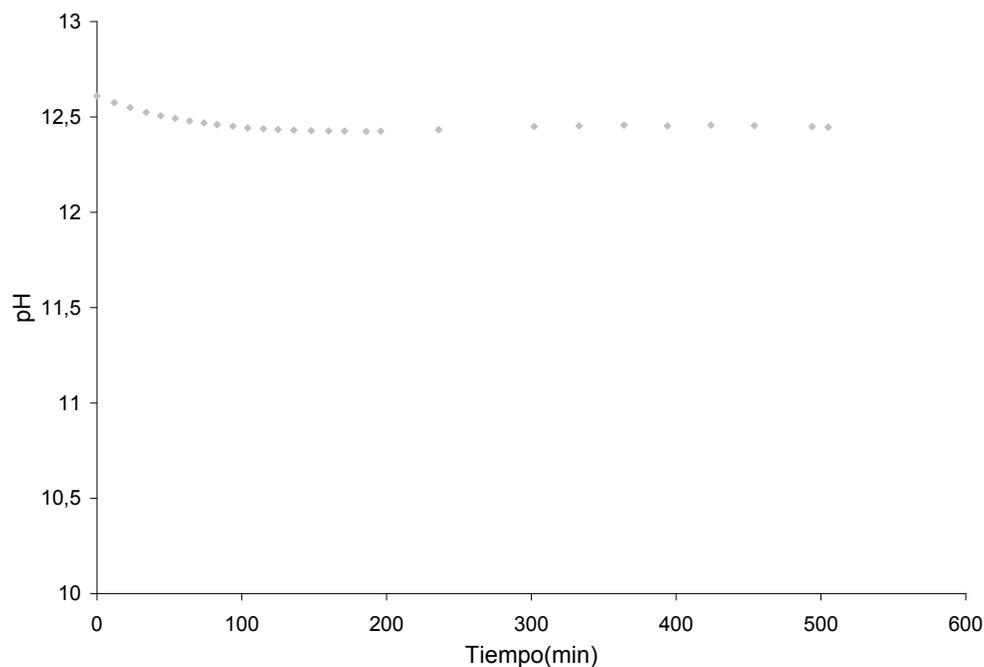


Figura 3.4.1.4 pH vs tiempo para el LQM351 solución básica $7.563 \times 10^{-5} M$.

En la figura 3.4.1.4 se observa que el pH de la solución se mantiene constante en un intervalo de tiempo de 10 horas, las ligeras fluctuaciones no exceden el 1% en el pH. Para la longitud de onda de 265 nm se observa que los cambios en la absorbancia no se deben al cambio del pH en la solución, ya que este no cambia con el tiempo.

A continuación se muestra el espectro de la solución ácida del LQM351 a distintos tiempos después de su preparación figura 3.4.1.5

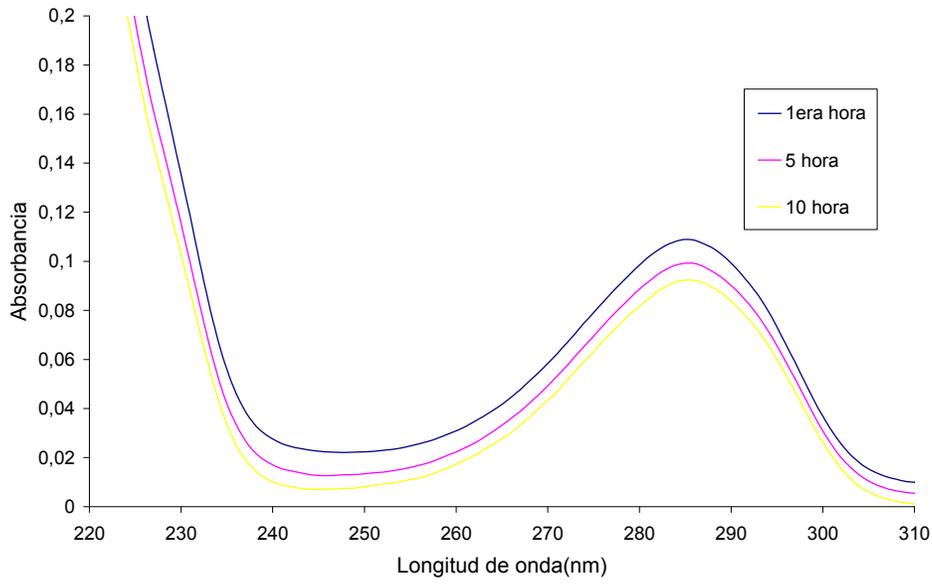


Figura 3.4.1.5 Espectros de absorción del LQM351 solución ácida $3.14 \times 10^{-5} \text{M}$.

Para un mejor análisis, a continuación se muestran las gráfica de pH vs absorbancia, para la longitud de onda que presenta un máximo de absorbancia en 285 nm, así como también la gráfica de pH vs tiempo figura 3.4.1.6.

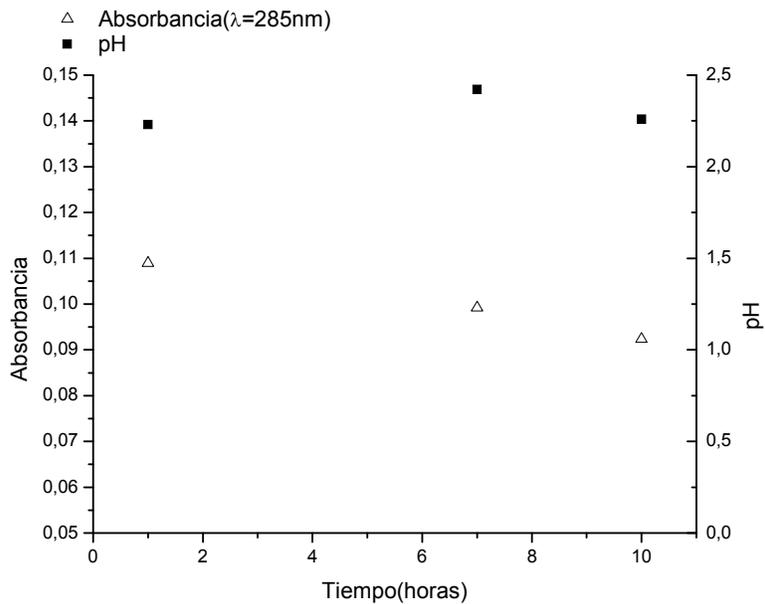


Figura 3.4.1.6 Absorbancia vs tiempo, pH vs tiempo para el LQM51 solución ácida $3.14 \times 10^{-5} \text{M}$.

En la figura 3.4.1.6 se observa que el pH de la solución se mantiene constante en un intervalo de tiempo de 10 horas, las ligeras fluctuaciones no exceden el 7% en el pH. Para la longitud de onda de 285 nm se observa que la absorbancia va disminuyendo conforme transcurre el tiempo.

Como resultados de estas pruebas, se decidió a trabajar con soluciones frescas ya que el Iqm351 precipita conforme transcurre el tiempo.

3.4.2 VALORACIONES ESPECTROFOTOMÉTRICAS ÁCIDO-BASE.

Una vez realizadas las valoraciones ácido base, se introducen los datos de absorbancia en función del pH al programa computacional SQUAD (Apéndice B) para el refinamiento de las constantes de acidez.

En la figura 3.4.2.1 se muestra la familia de espectros para el LQM351 para la zona de pH comprendida entre $2.422 \leq pH \leq 6.898$. Se pueden observar dos máximos de absorbancia en 242 y 285 nm.

Se hace notar la presencia de 3 puntos isobésticos en 219, 270 y 290 nm los cuales nos indican la existencia de al menos un equilibrio ácido-base en este intervalo de pH.

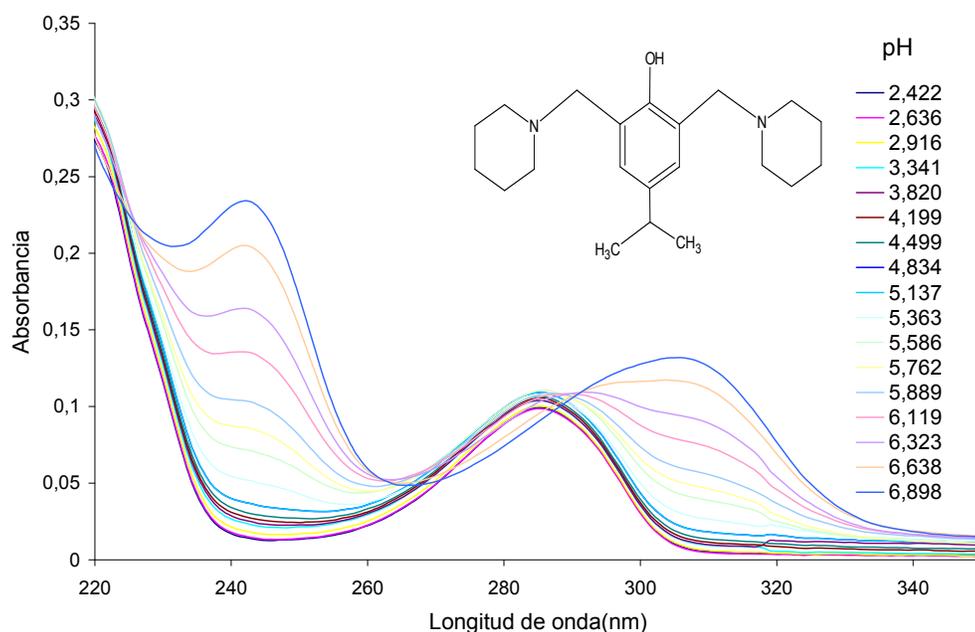


Figura 3.4.2.1 Espectros de absorción del LQM351 ($3.144 \times 10^{-5} M$) en un intervalo de pH $2.422 \leq pH \leq 6.898$

A continuación se muestra en la figura 3.4.2.2 los cambios de absorbancia con respecto al pH, para las bandas principales de absorbancia máxima.

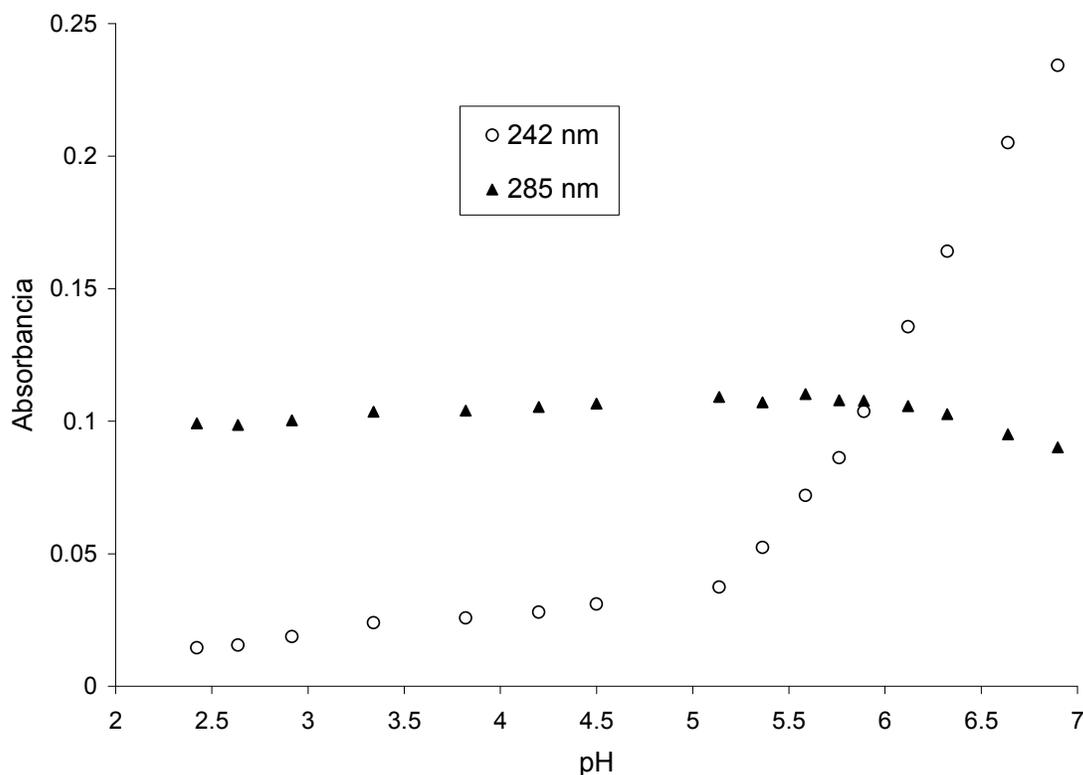


Figura 3.4.2.2 Absorbancia vs pH a dos longitudes de onda diferente que presentan un máximo de absorbancia, en un intervalo de pH $2.422 \leq pH \leq 6.898$

Se observa en la figura dos sigmoides, lo cual, junto a los puntos isobécticos observados, nos indica la presencia de al menos un equilibrio ácido-base para esta molécula en la zona ácida, también se observa que la absorbancia se mantiene casi constante a pH menores a 5.

En la figura 3.4.2.3 se muestra la familia de espectros para el LQM351 para la zona de pH comprendida entre $7.000 \leq pH \leq 11.309$. Se puede observar dos máximos de absorbancia en 249 y 313 nm.

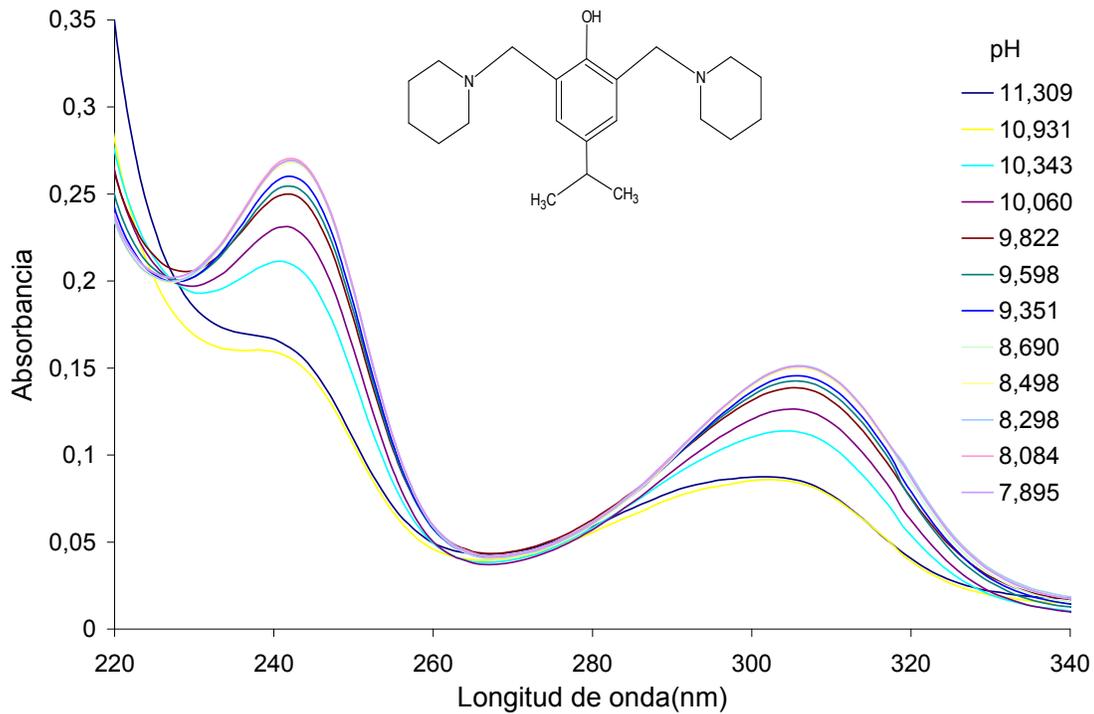


Figura 3.4.2.3 Espectros de absorción del LQM351 (3.144×10^{-5} M) en un intervalo de $7.000 \leq pH \leq 11.309$

A continuación se muestran en la figura 3.4.2.4 los cambios de absorbancia con respecto al pH, a partir de la familia de espectros obtenidos, para las bandas absorbancia máxima.

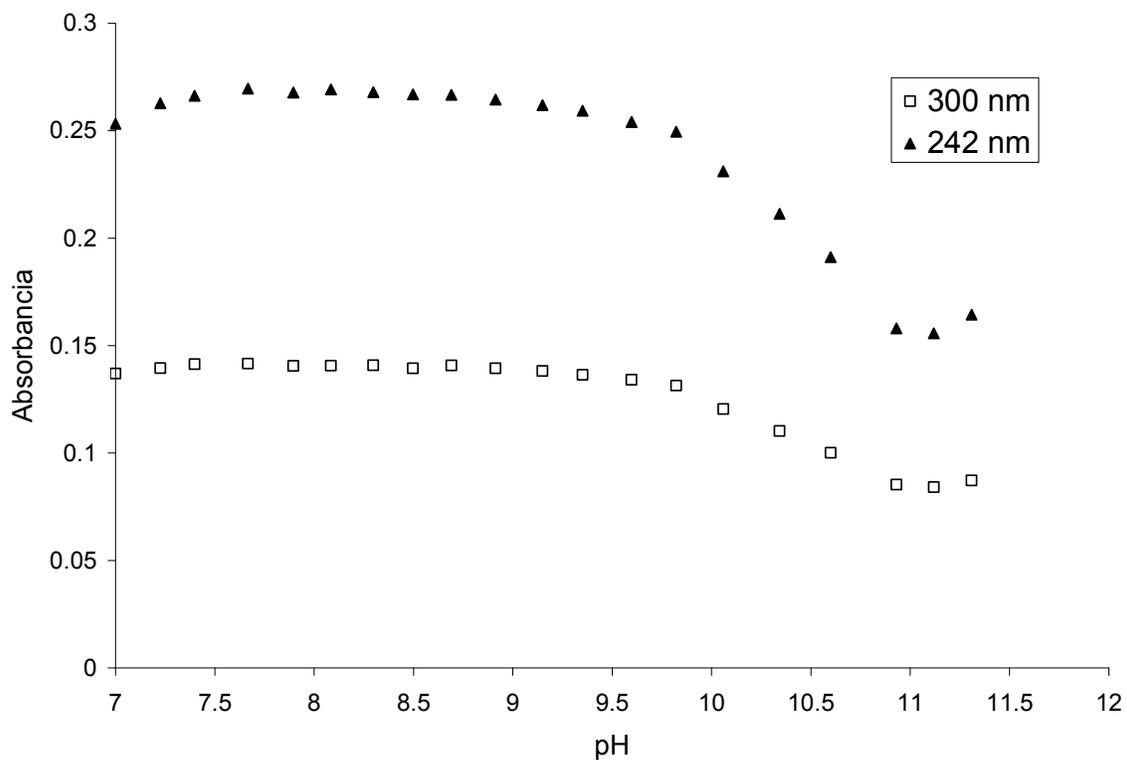


Figura 3.4.2.4 Absorbancia vs pH a dos longitudes de onda diferente, en un intervalo de pH $7.000 \leq pH \leq 11.309$

Se observa en la figura dos sigmoides que nos indica la presencia de al menos un equilibrio ácido-base para este compuesto en la zona básica.

También se observa que la absorbancia se mantiene constante a pH menores de 10, no así para pH mayores.

3.4.2.1 Determinación de las constantes de acidez utilizando SQUAD.

Una vez que se estableció el intervalo de tiempo de trabajo a partir de las pruebas de estabilidad, se realizaron las valoraciones ácido base.

Se alimentaron 16 espectros para SQUAD en un intervalo de 220 a 340 nm cada 5 nm, en el intervalo de $2.422 \leq pH \leq 6.898$

A continuación se muestra el refinamiento para un equilibrio tabla 3.4.2.1.1

Tabla 3.4.2.1.1 Constantes de formación del compuesto LQM351 para 1 equilibrio químico con el programa SQUAD

MODELO	Log β	pka	$\sigma^{\text{constante}}$	σ^{total}	U
1Equilibrio	Log $\beta_1=6.154$	pka = 6.154 ± 0.014	0.014	4.45×10^{-3}	0.006

De la tabla se observa un ajuste estadístico aceptable, se hizo una estimación del pka a través del método1 (Apéndice E) figura 3.4.2.1.1 encontrándose un pka de 6.16 para una longitud de onda de 242 nm, el cual es similar al modelo, por lo tanto el modelo de 1 equilibrio es el adecuado para el LQM351 en la zona ácida

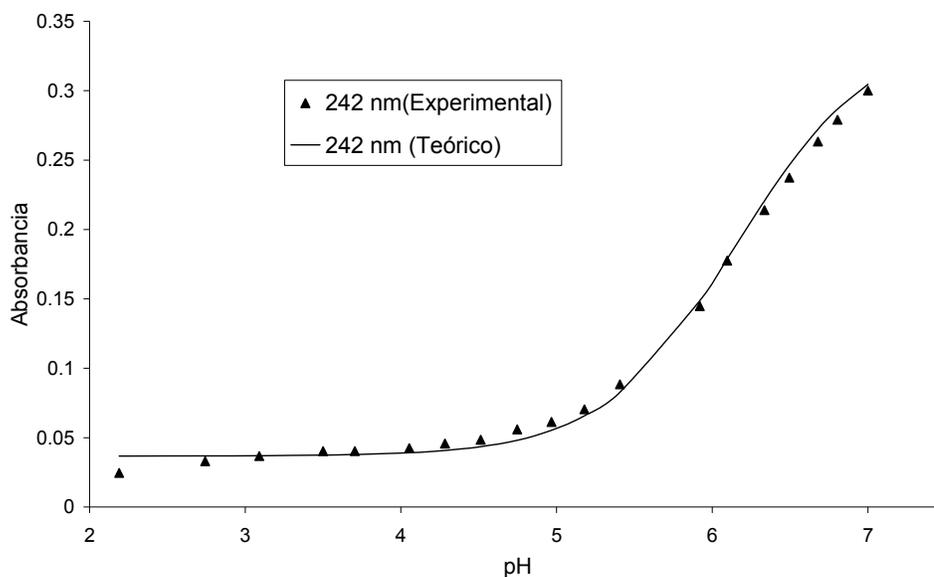


Figura 3.4.2.1.1 Método 1 para obtener el pka en la zona ácida para el LQM351

La figura 3.4.2.1.2 muestra los coeficientes de absorptividad molar dados por SQUAD con sus respectivas desviaciones estándar (menores al 6%) de las 2 especies del LQM351, se observan 2 máximos de absorción en 244 y 308 nm, así como también 2 puntos isobésticos en 270 y 290 nm.

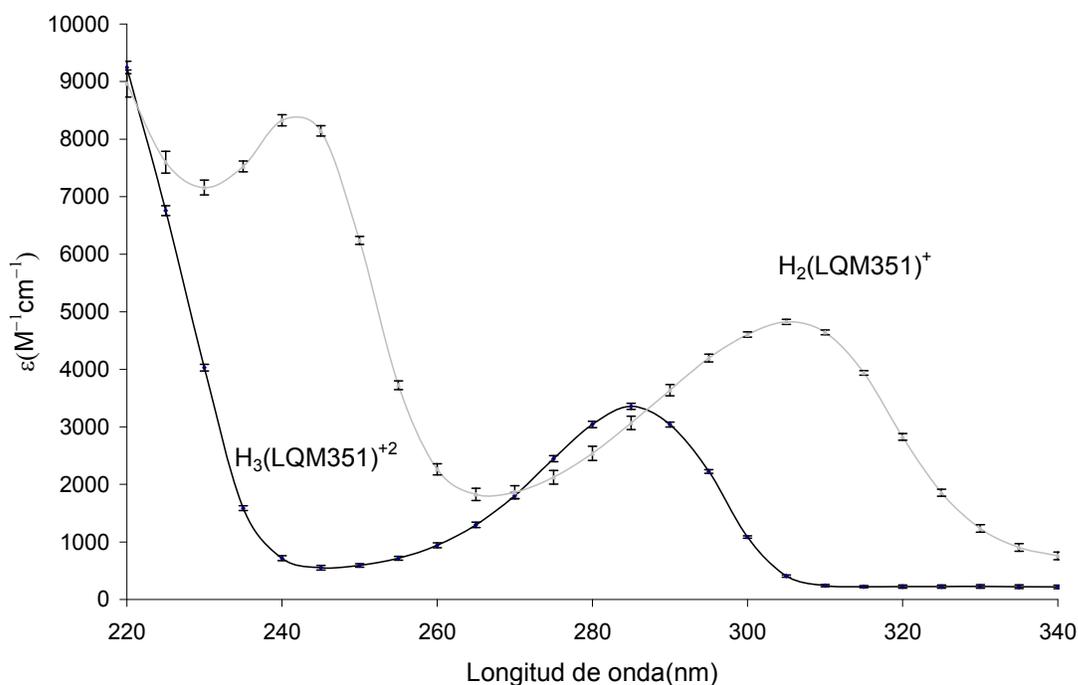


Figura 3.4.2.1.2 Coeficientes de absorptividad molar de las diferentes especies del LQM351 en el intervalo $2.422 \leq pH \leq 6.898$

Se alimentaron 20 espectros para SQUAD en un intervalo de 230 a 340 nm cada 5 nm, en el intervalo de $7.000 \leq pH \leq 11.309$.

A continuación se muestra el refinamiento para dos equilibrios tabla 3.4.2.1.2

Tabla 3.4.2.1.2 Constantes de formación del compuesto LQM351 para 2 equilibrios químicos con el programa SQUAD

MODELO	Log β	pKa	$\sigma^{\text{constante}}$	σ^{total}	U
2 Equilibrios	Log $\beta_1=10.975$	$pka_2=10.975 \pm 0.03$	0.030	3.98×10^{-3}	0.006
	Log $\beta_2=21.600$	$pka_1=10.624 \pm 0.07$	0.018		

Para este caso se hizo una estimación del pka a través del método1 (Apéndice E) para la longitud de onda de 242 nm, sin poderse ajustar la curva, esto sugiere que hay dos valores de pka o más para la zona básica, es por ello que el modelo de 2 equilibrios es el mejor.

La figura 3.4.2.1.3 muestra los coeficientes de absorptividad molar dados por SQUAD con sus respectivas desviaciones estándar de las 3 especies del LQM351.

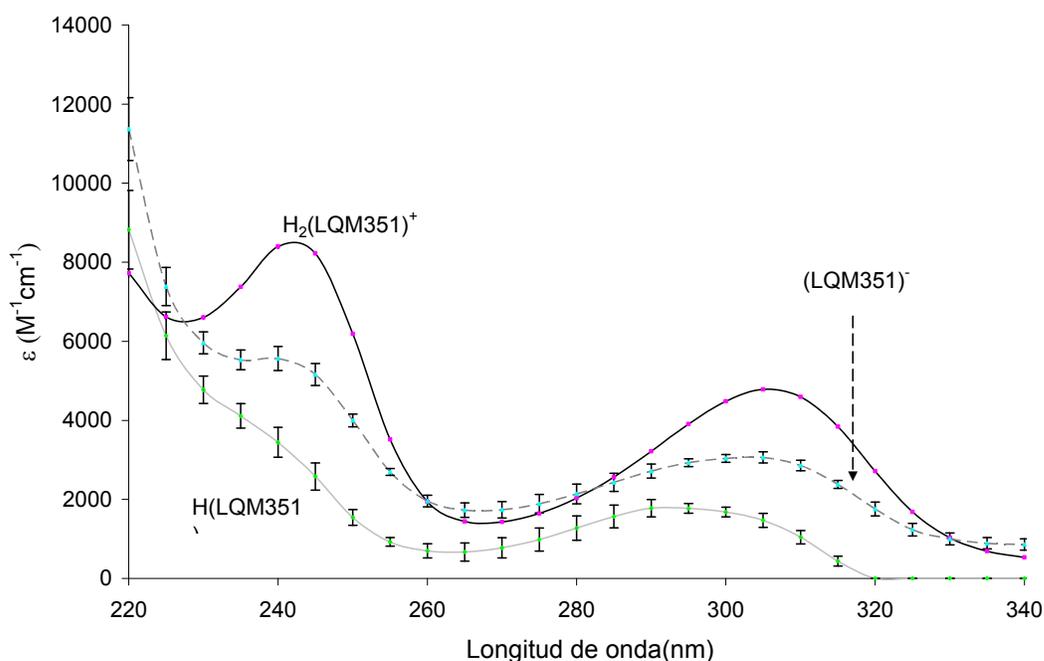


Figura 3.4.2.1.3 Coeficientes de absorptividad molar de las diferentes del LQM351 en el intervalo $7.000 \leq pH \leq 11.309$

Se puede observar que los coeficientes de absorptividad molar para la especie común en medio ácido y básico $H_2(LQM351)^+$, es prácticamente el mismo, por lo tanto podemos afirmar que se tuvo un buen refinamiento por SQUAD.

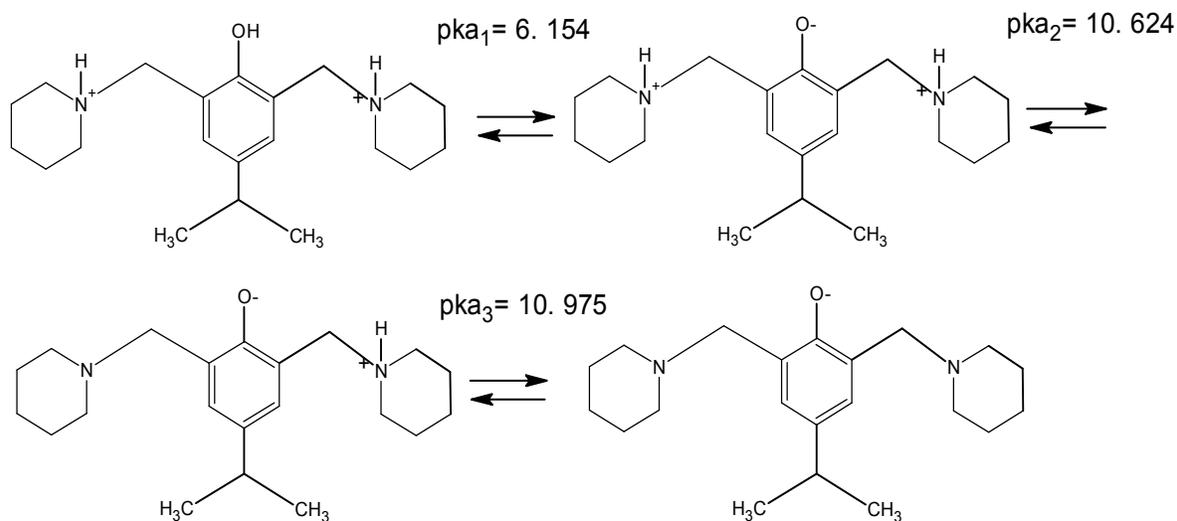
En la tabla 3.4.2.1.3 se muestran los valores determinados de pka en este estudio para el LQM351.

Tabla 3.4.2.1.3 Valores de pka por SQUAD

MODELO DE 3 EQUILIBRIOS	pka experimentales 37±0.5°C y I=0.15M
$H_3(LQM351)^{2+} = H_2(LQM351)^+ + H^+$	$pka_1 = 6.154 \pm 0.014$
$H_2(LQM351)^+ = H(LQM351) + H^+$	$pka_2 = 10.624 \pm 0.018$
$H(LQM351) = (LQM351)^- + H^+$	$pka_3 = 10.975 \pm 0.042$

En la literatura [11] se reporta la desprotonación de la molécula de la piperidina tiene un valor pka de 11.29 a T = 25°C, esto nos hace referencia a que la segunda y tercera desprotonación de la molécula del LQM351 corresponde a las piperidinas.

A continuación se muestra una propuesta de la desprotonación del LQM351



Por otra parte para corroborar el número de equilibrios proporcionados con SQUAD, se determinó el número de especies absorbentes con los programas computacionales TRIANG y SIBYLA (Apéndice C)

Se determinaron el número de especies presentes en el sistema calculado con el programa TRIANG, los datos alimentados a este programa fueron los mismos que

se alimentaron al programa SQUAD, se calculan 2 especies en la zona ácida para un $\Delta T = 0.006, 0.008$ y 0.01 .

Para la zona básica se calculan 4 especies para un $\Delta T = 0.002, 0.003$ y 0.004 .

El número de especies que absorben en el sistema es 4.

Donde ΔT es el error en las lecturas de transmitancia.

También se determinaron el número de especies que absorben a través del programa SIBYLA encontrándose 4 especies absorbentes.

El número de especies absorbentes en el sistema corrobora el número de equilibrios cálculos por SQUAD.

Se realizaron experimentos en electroforesis capilar de zona para algunos intervalos de pH, esto para corroborar las cargas eléctricas con el modelo de SQUAD, ver siguiente sección.

3.4.3 ELECTROFORESIS CAPILAR.

A continuación se muestran algunos electroferogramas del LQM351 para algunos valores de pH.

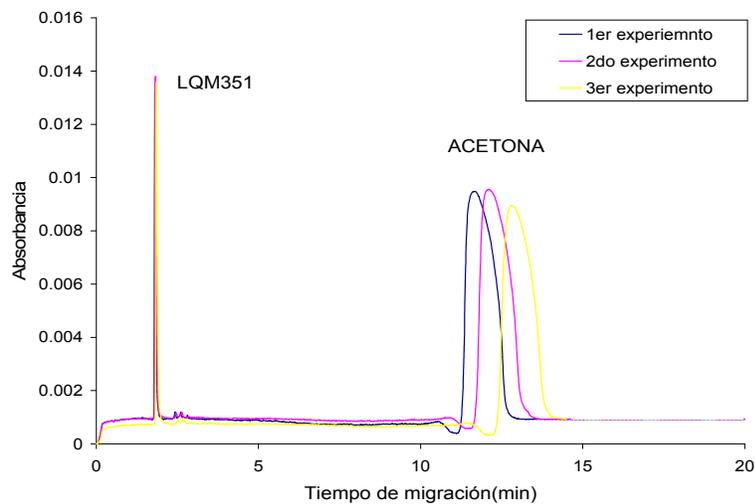


Figura 3.4.3.1. Electroferograma del compuesto LQM351 a pH 4.548 a una longitud de onda de 290 nm

En la figura 3.4.3.1 se observa que a pH 4.548 el tiempo de migración del LQM351 es menor que el del flujo electroosmótico, es decir la molécula se encuentra como un catión en forma predominante.

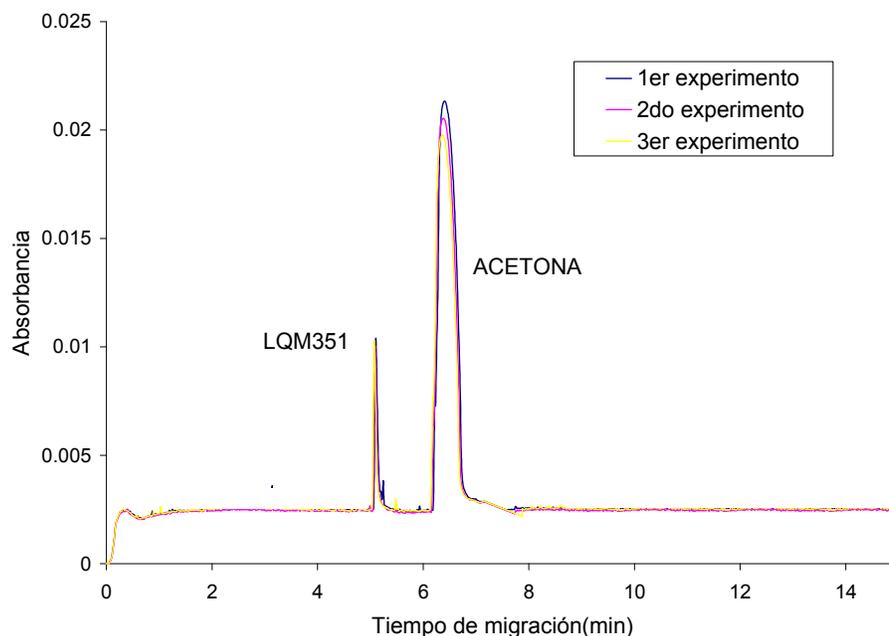


Figura 3.4.3.2 Electroferograma del compuesto LQM351 a pH 6.913 a una longitud de onda de 290 nm

En la figura 3.4.3.2 se observa que a pH 6.913 el tiempo de migración del LQM351 es menor que el del flujo electroosmótico, es decir la molécula se encuentra como un catión en forma predominante.

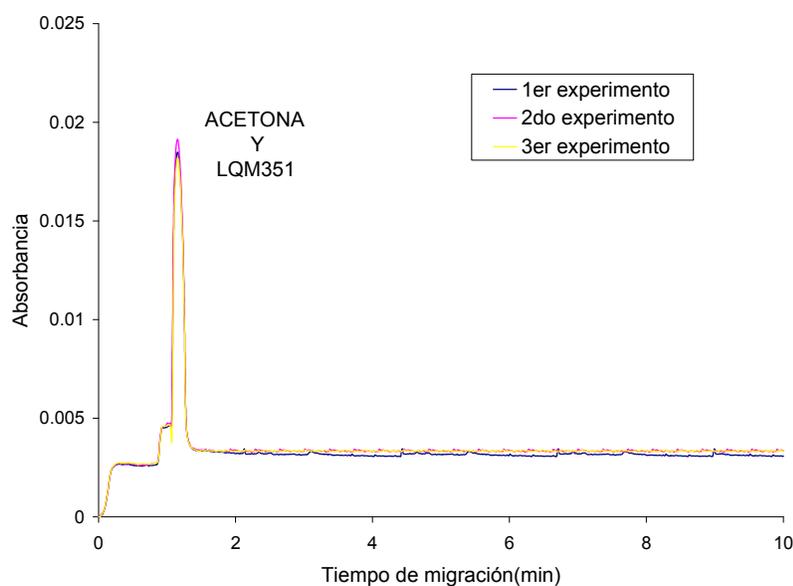


Figura 3.4.3.3 Electroferograma del compuesto LQM351 a pH 10.899 a una longitud de onda de 290 nm

En la figura 3.4.3.3 se observa que a pH 10.899 la molécula se encuentra en forma predominante sin carga (neutra), el tiempo de migración del flujo electroosmótico y el del LQM351 es el mismo.

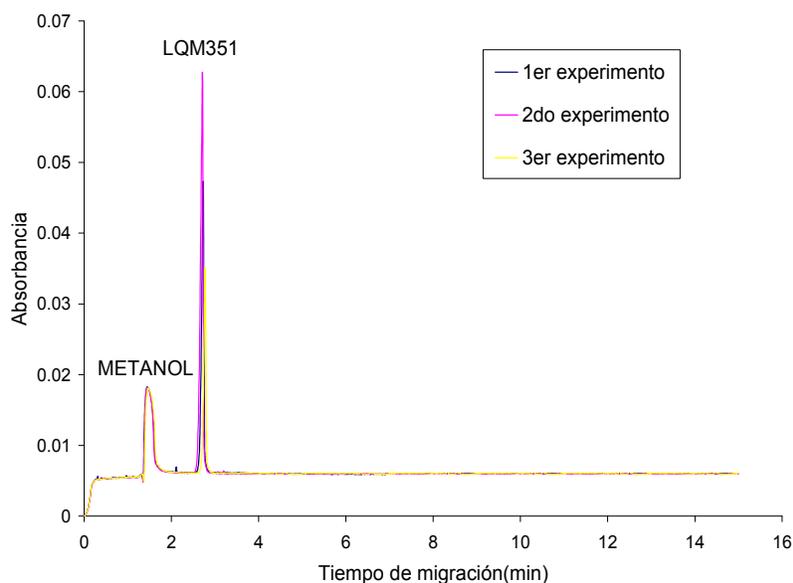


Figura 3.4.3.4 Electroferograma del compuesto LQM351 a pH 11.192 a una longitud de onda de 290 nm

En la figura 3.4.3.4 se puede observar que el tiempo de migración del LQM351 es mayor, es decir la especie LQM351 es un anión en forma predominante

Se determinaron las movilidades efectivas (Apéndice F) del compuesto LQM351 para diferentes valores de pH tabla 3.4.3.1 a una temperatura de 25 °C.

Tabla 3.4.3.1 Valores de movilidad efectiva para el LQM351

pH	Movilidad efectiva $\times 10^8 \text{ m}^2/\text{V s}$	Polaridad
4.548	2.380	Negativa
6.913	0.900	Positiva
10.899	0	Positiva

11.192	-1.644	Negativa
--------	--------	----------

Se observa en la tabla 3.4.3.1 que a pH 4.548 la molécula LQM351 presenta una movilidad positiva, lo mismo ocurre para pH 6.913, el LQM351 se encuentra en forma catiónica predominantemente, no así para pH 10.899 la molécula presenta una movilidad electroforética nula, es decir la molécula se encuentra en forma neutra.

A pH 11.192 la molécula presenta una movilidad negativa, la molécula se encuentra como un anión en forma predominante.

3.4.4 ELECTROFORESIS CAPILAR Y ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS

En la tabla 3.4.4 se muestra un resumen de los valores de pka obtenidos por espectrofotometría UV-Vis a fuerza iónica 0.15M, así como los valores de movilidad electroforética por electroforesis capilar de zona.

Tabla 3.4.4 Valores de movilidad efectiva para el LQM351

pH	Movilidad efectiva ($\times 10^8 \text{ m}^2/\text{V s}$)	Polaridad	MÉTODO
4.548	1.766	Negativa	Electroforesis capilar de zona
$\text{H}_3(\text{LQM351})^{2+} = \text{H}_2(\text{LQM351})^+ + \text{H}^+$ $\text{pka}_1 = 6.154 \pm 0.014$			Espectrofotometría UV-Vis 37±0.5°C y I=0.15M
6.913	1.374	Positiva	Electroforesis capilar de zona
$\text{H}_2(\text{LQM351})^+ = \text{H}(\text{LQM351}) + \text{H}^+$ $\text{pka}_2 = 10.624 \pm 0.07$			Espectrofotometría UV-Vis 37±0.5°C y I=0.15M
10.899	0	Positiva	Electroforesis capilar de zona
$\text{H}(\text{LQM351}) = (\text{LQM351})^- + \text{H}^+$ $\text{pka}_3 = 10.975 \pm 0.030$			Espectrofotometría UV-Vis 37±0.5°C y I=0.15M
11.192	-0.890	Negativa	Electroforesis capilar de zona

Se observa en la tabla que a pH 4.548 la molécula LQM351 presenta una movilidad positiva, esto concuerda con la información por espectrofotometría ya que el primer pka es de 6.154, lo mismo sucede para pH 6.913 la molécula ya perdió un protón, pero todavía se encuentra cargado positivamente lo cual es congruente.

A pH 10.899 la molécula muestra una movilidad cero, a este pH la molécula ya perdió dos protones (el OH del isopropilfenol y piperidina) quedando con un carga neutra en forma predominante, para pH mayores de 10.975 la molécula ya perdió tres protones (el OH del isopropilfenol y de las dos piperidinas) quedando la

molécula con un carga negativa lo cual es congruente con electroforesis ya que a pH 11.192 la molécula muestra una movilidad negativa.

3.4.5 EVALUACIÓN Y BONDAD DEL AJUSTE.

Una vez obtenidos los valores de pka para el compuesto LQM351 se construye el diagrama de distribución de especies químicas figura 3.4.5.1

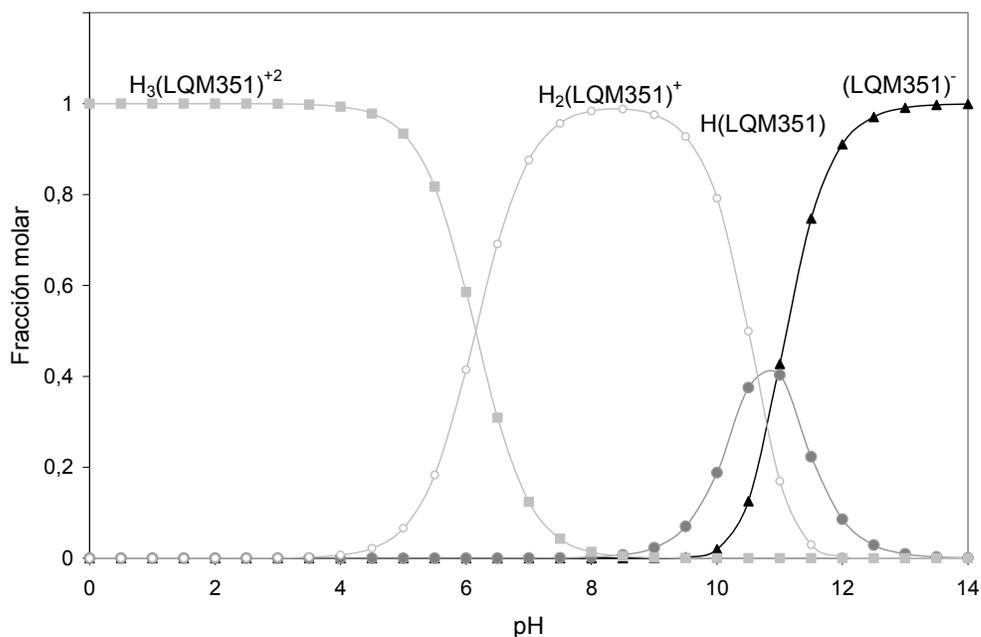


Figura 3.4.5.1 Diagrama de distribución de especies químicas del compuesto LQM351 en función del pH.

El diagrama muestra que la especie protonada $H_3(LQM351)^{2+}$, puede predominar en un intervalo amplio de pH, mientras que las otras especies van apareciendo conforme el medio se hace básico.

Experimentalmente la solución es incolora en todo el intervalo de pH.

Con los valores de $\log \beta$ y los coeficientes de absorción molar obtenidos por el programa SQUAD, se construyen los espectros de absorción teóricos, con el fin de probar el modelo teórico (Apéndice D)

En la figura 3.4.5.2 y 3.4.5.3 se muestran algunos espectros simulados y los espectros experimentales.

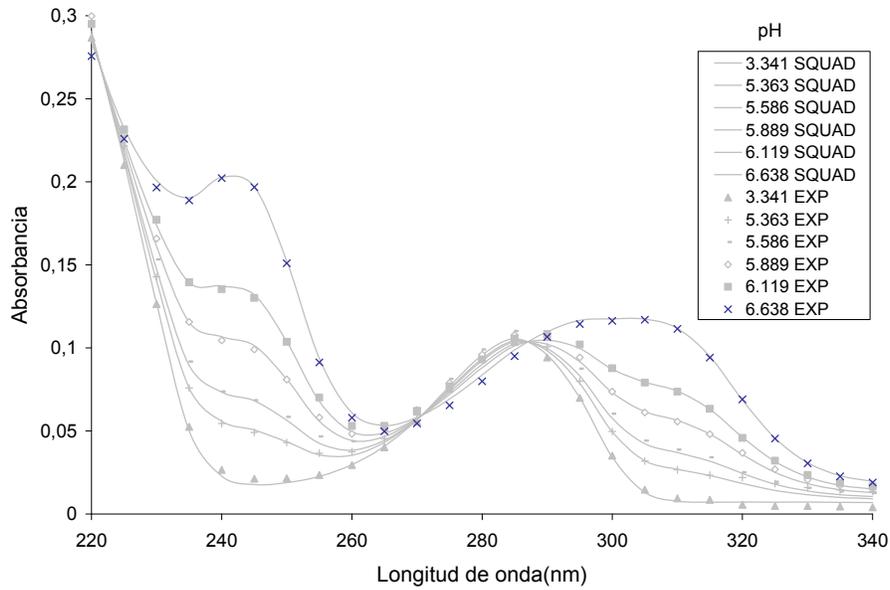


Figura 3.4.5.2 Espectros de absorción contruidos con los datos de SQUAD (líneas sólidas), espectros experimentales (marcadores), para algunos valores de pH en la zona ácida.

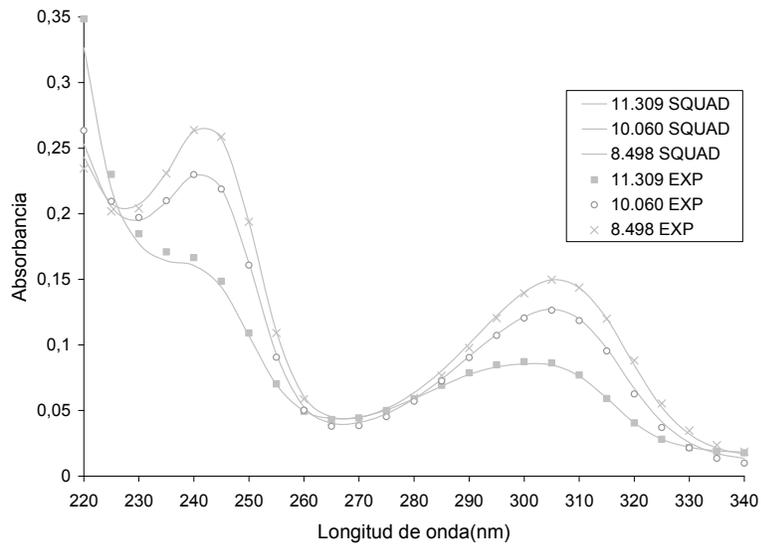
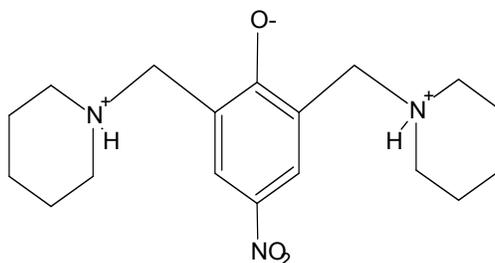


Figura 3.4.5.3 Espectros de absorción contruidos con los datos de SQUAD (líneas sólidas), espectros experimentales (marcadores), para algunos valores de pH para la zona básica.

En las figuras 3.4.5.2 y 3.4.5.3 se observa que los espectros contruidos por SQUAD son superponibles a los espectros experimentales, lo cual nos indica un buen ajuste.

DISCUSIÓN GENERAL

La adición de un grupo piperidinilmetil (G=grupo electrón atractor) a la molécula LQM344



hace que el anión(pka1) sea mas estable debido a la afinidad de G para los electrones, aumentando así la acidez, Si observamos la tabla podemos confirmar esto ya que la adición del grupo G da como resultado una disminución en los pka.

Compuesto piperidínico	pka ₁	pka ₂	pka ₃	Condiciones experimentales	
LQM344	5.559	10.185	-	37±0.5°C y I=0.15M	
LQM345	2.777	9.679	10.953	37±0.5°C y I=0.15M	
	2.615	10.193	11.449	37±0.5°C y I= variable	
LQM346	5.480	9,887		37±0.5°C y I=0.15M	
LQM351	6.154	10.624	10.975	37±0.5°C y I=0.15M	

Si en la molécula LQM345 retiramos el grupo nitro y lo sustituimos por el átomo de cloro (grupo electrón atractor), se tendría que observar el mismo comportamiento descrito anteriormente, si observamos la tabla el pka del LQM346

es menor, lo cual se esperaba, más estable debido a la afinidad del grupo G para los electrones efecto inductivo

Si en el LQM345 cambiamos el grupo nitro por un grupo electrodonador de electrones, hará que el anión sea menos estable debido a la donación de electrones al anillo negativo, disminuyendo la acidez si observamos la tabla se observa este comportamiento.

CONCLUSION GENERAL

Se realizaron las pruebas de estabilidad de los compuestos piperidínicos, con el fin de poder obtener la concentración de trabajo, así como el intervalo de tiempo en el cual se realizaron las valoraciones.

Se determinaron los valores de pka para los 4 compuestos antihipertensivos mediante espectrofotometría UV-Vis, los cuales se muestran en la tabla1.

Tabla1. Valores de pka para los fármacos antihipertensivos

Compuesto piperidínico	pka ₁	pka ₂	pka ₃	Condiciones Experimentales
LQM344	5.559 ± 0.004	10.185 ± 0.015	-	37±0.5°C y I=0.15M
LQM345	2.829 ± 0.017	9.273 ± 0.057	10.632 ± 0.020	37±0.5°C y I=0.15M
	2.615 ± 0.004	10.193 ± 0.049	11.449 ± 0.022	37±0.5°C y I= variable
LQM346	5.480 ± 0.005	9.887 ± 0.017	-	37±0.5°C y I=0.15M
LQM351	6.154 ± 0.014	10.624 ± 0.07	10.975 ± 0.030	37±0.5°C y I=0.15M

Se determinaron las movilidades efectivas mediante electroforesis capilar, para corroborar en ciertos intervalos de pH los valores de pka obtenidos por espectrofotometría UV-Vis.

Se determinaron el número de especies químicas que absorben el sistema utilizando el programa TRIANG.

Se determinaron el número de componentes en un sistema químico en el sistema utilizando el programa SIBYLA.

PERSPECTIVAS

Se recomienda determinar los valores de las constantes de acidez con otra técnica analítica por ejemplo Electroforesis Capilar

Determinar la interacción de los compuestos piperidínicos con algunos iones metálicos.

Realizar estudios de Resonancia Magnética Nuclear para poder asignar con certeza cuales son los protones que intervienen en la reacciones ácido-base.

APENDICE A

ESPECTROSCOPIA

RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA

En primer lugar consideraremos los espectros de absorción en general. La radiación electromagnética, de la cual la luz es una subclasificación, suele caracterizarse en el modelo ondulatorio por su frecuencia, ν , que es el número de ondas por segundo, o su longitud de onda, λ , que es la distancia entre las ondas. El producto de la frecuencia y la longitud de onda es la velocidad de la luz, c , que es una constante $c = \lambda\nu$. En el modelo cuántico, la radiación electromagnética se supone compuesta de unidades individuales de energía (que son las partículas de luz), denominadas cuantos o fotones; su energía se relaciona mediante la ecuación $E = h\nu$. Dado que $c = \lambda\nu$, tal ecuación se puede transformar en:

$E = \frac{hc}{\lambda}$, donde h es la constante de Planck. Esta ecuación establece que la

energía de un fotón es directamente proporcional a la frecuencia de la radiación, e inversamente proporcional a la longitud de onda [11]

El espectro de la radiación electromagnética se presenta en la tabla A1

Tabla A1. Regiones del espectro electromagnético [11].

Región	Longitud de onda λ	Energía kcal/mol(kJ/mol)
Rayos cósmicos	$5 \times 10^{-5} \text{ nm}$	
Rayos gamma (γ)	$10^{-3} - 0.14 \text{ nm}$	
Rayos X	$0.01 - 15 \text{ nm}$	
Ultravioleta Lejano	$15 - 200 \text{ nm}$	1.907-143(7979.8-598.3)
Ultravioleta cercano	$200 - 400 \text{ nm}$	143-71.5(598.3-299.2)
Visible	$400 - 800 \text{ nm}$	71.5-35.7(299.2-149.4)
Infrarrojo cercano	$0.8 - 2.5 \mu$	35.7-11.4(47.7-4.8)

Infrarrojo vibracional	$2.5 - 25\mu$	11.4-1.14(47.7-4.8)
Infrarrojo lejano	0.025-0.5nm	1.14-0.57(4.8-2.4)
Radar de microondas	$0.5 - 300nm$	$0.57-9.4 \times 10^{-5} (2.4-2.2 \times 10^{-4})$
Diversas frec de radio	$0.3 - 10^9 m$	

ANÁLISIS CUANTITATIVO POR ABSORCIÓN DE RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA

En estudios cuantitativos de absorción, un haz de radiación pasa a través de una muestra y se mide en seguida la intensidad de la radiación transmitida. La radiación que absorbe la muestra se determina comparando la intensidad del haz transmitido cuando no hay muestra. El poder radiante (intensidad) de un haz transmitido cuando no hay muestra. El poder radiante (intensidad) de un haz colimado es proporcional al número de fotones por segundo que pasan por unidad de sección transversal. Si los fotones que chocan con la muestra tienen una energía igual a la que se requiere para originar un cambio de energía cuantificada, puede haber absorción. La cantidad de energía radiante absorbida depende de la probabilidad del cambio de energía implicado. Así pues, la absorción disminuye el poder radiante de la radiación transmitida.

ESPECTROS DE ABSORCIÓN

Cuando una molécula absorbe luz (utilizando este término para referirnos a ondas electromagnéticas de cualquier longitud de onda) experimenta una transición de un estado basal de energía a otro de energía más elevada. Si la sustancia está constituida por átomos, la energía absorbida sólo se puede usar para elevar los niveles energéticos de los electrones (o de partículas del núcleo si la energía es muy grande). Sin embargo, si la sustancia está constituida por moléculas, la luz absorbida puede originar cambios de energía electrónica, rotacional o vibracional. Las transiciones electrónicas producen absorción (o emisión) en las partes visible y ultravioleta del espectro, mientras que los cambios rotacionales y vibracionales

dan absorción (o emisión) respectivamente), en el cercano y lejano infrarrojo. Las transiciones electrónicas pueden ir acompañadas de las otras dos [11]

MEDICIÓN DE ESPECTROS UV

Hay varios factores que rigen la cantidad de la luz o energía absorbida por una muestra. Una de éstas es la estructura del compuesto que se estudia. Otra es el número de moléculas que absorben luz en la muestra, que depende de la concentración del compuesto y la longitud de la celda. Esto se puede expresar mediante la siguiente ecuación, que se conoce como la ley de Lambert-Beer:

$$\text{Absorbancia} = \text{Log} \frac{I_0}{I} = kcl$$

Donde I_0 = intensidad de la luz incidente (a una cierta longitud de onda)

I = Intensidad de la luz transmitida a través de la muestra (misma longitud de onda)

c = Concentración de la muestra que absorbe, por ejemplo, en mol L⁻¹.

ℓ = Longitud de la celda, por ejemplo, en cm.

k = Coeficiente de absorción, por ejemplo, en mol⁻¹ L cm⁻¹.

Cuando se da la concentración en molaridad y la longitud de la celda centímetros, el coeficiente de absorción k se denomina coeficiente de absortividad (o extinción) molar, que se simboliza por ε .

La ecuación anterior se convierte en $A = \varepsilon c \ell$ [11].

Sistemas de componentes múltiples.

Cuando se estudian sistemas que tiene más de un componente que absorbe radiación, se supone que las especies actúan independientes unas de otras y que sus absorbancias son aditivas.

$$A^{(\lambda)}_{\text{total}} = A^{(\lambda)}_1 + A^{(\lambda)}_2 + A^{(\lambda)}_3 + \dots + A^{(\lambda)}_n =$$

$$A^{(\lambda)} = \varepsilon_1 bc_1 + \varepsilon_2 bc_2 + \varepsilon_3 bc_3 + \dots + \varepsilon_n bc_n$$

Donde los subíndices se refieren a las especies absorbentes 1,2,...,n.

APÉNDICE B

Descripción del programa computacional del Programa SQUAD.

SQUAD es un programa creado por Legget [12] escrito en lenguaje FORTRAN. Esta diseñado para refinar constantes de equilibrio a partir de un modelo químico propuesto, empleando la aproximación de mínimos cuadrados no lineales, de datos de absorbancia obtenidos al variar las longitudes de onda y el pH del sistema en solución acuosa.

Para cada valor de absorbancia la ecuación B.1

$$A_{i,k} = \sum_1^J [Especies]_{i,j} \times \varepsilon_{i,k} \quad \text{Ecuación B.1}$$

Donde $[Especies]_{i,j}$ es la concentración de la especie j-ésima en la solución i-ésima (espectro) y $\varepsilon_{i,k}$ es la absortividad molar de la j-ésima especie en la k-ésima longitud de onda.

El modelo químico propuesto puede ser dependiente o independiente del pH y el refinamiento de las constantes se realiza por medio de una minimización de la suma de los residuos entre los valores experimentales de absorbancia y los valores calculados por SQUAD ecuación B.2:

$$U = \sum_1^K \sum_1^I \left(A_{i,k}^{\text{experimental}} - A_{i,k}^{\text{calculada}} \right)^2 \quad \text{Ecuación B.2}$$

Donde

I= todas las soluciones.

K = todas las longitudes de onda.

$A_{i,k}^{\text{experimental}}$ = Absorbancia calculada por SQUAD en la i-ésima solución a la k-ésima longitud de onda.

$A_{i,k}^{\text{calculada}}$ = Absorbancia experimental en la i-ésima solución a la k-ésima longitud de onda.

Para conocer los valores de absorbancia Squad necesita resolver la ecuación de Beery la Ley de aditividad; SQUAD propone los coeficientes de absorptividad molar por especie a cada longitud de onda en caso de que no se conozcan, y determina la concentración de cada una empleando el algoritmo de Newton-Raphson. La convergencia se da si la diferencia en la minimización de un ciclo iterativo a otro difiere como máximo 0.1% para cada constante.

SQUAD calcula el número de parámetros estadísticos que pueden usarse para validar el modelo, no obstante se debe emplear la información y conocimientos químicos para corroborar un modelo. El primer parámetro es el de correlación (matriz). El segundo es la desviación estándar sobre los datos de absorbancia (σ_{Datos}) y sobre las constantes ($\sigma_{\text{constantes}}$) La desviación estándar por espectro (σ_{espectro}). La desviación estándar sobre los coeficientes de absorptividad molar (σ_{coef}).

APÉNDICE C

Descripción del programa computacional del Programa TRIANG y SIBYLA.

PROGRAMA TRIANG

TRIANG es un programa computacional escrito en lenguaje FORTRAN, el cuál es utilizado para analizar datos espectrofotométricos y así determinar el número de especies que absorben radiación que se encuentran presentes en solución[13]

La entrada de datos del programa son los valores de absorbancia a diferentes longitudes de onda de una serie de soluciones a diferentes concentraciones y los errores en las lecturas de transmitancia. Los datos son analizados asumiendo que la Ley de Beer y la Ley de aditividades son validas para cada componente [14]

La matriz A de absorbancia es reducida por series de operaciones elementales a una matriz en la cual el elemento mayor se encuentra en la diagonal y todos los elementos debajo son cero. Sin embargo el mayor problema radica en decidir cual es cero. Como en un sistema real los errores aleatorios causan que los elementos sean diferentes de cero. El criterio de decisión consiste en reducir una matriz E de error, la cual contiene el error esperado asociado a cada proceso de medición (del libro). El error en las lecturas de transmitancia se define como la raíz cuadrada de la suma del error instrumental al cuadrado y el error volumétrico al cuadrado.

El error instrumental es igual al error que se comete al hacer la lectura de absorbancia y es directamente proporcional al espectrofotómetro empleado. Mientras que el error volumétrico esta asociado fundamentalmente al material utilizado en el experimento para la manipulación y medición de líquidos.

Si el elemento de la matriz A diferente de cero es mayor que tres veces el elemento que corresponde a la matriz E. Entonces el número de especies que absorben en el sistema se estima como la suma de los elementos de A' diferente de cero [13]

PROGRAMA SIBYLA.

SIBYLA es un programa escrito en Basic que permite estimar el número de componentes en un sistema químico [15]

Para tal efecto se utiliza el análisis de factores FA, por sus siglas en inglés, o el análisis del componente principal (PCA) que son técnicas de estadística multivariante.

Las técnicas de PCA y FA se refieren al análisis de una matriz de datos A de $m \times n$. Donde m podría ser el conjunto de espectros de absorbancia, o cualquier otra observación, para cada valor n (variable) de pH. Cada espectro puede ser entonces representado como un punto en un espacio multidimensional. Tanto FA como PCA, se ocupan de encontrar un sub-espacio dimensional p ($p < n$) en el que el espectro pueda ser aproximadamente representado. La técnica provee tal subespacio donde se tiene el mejor ajuste por mínimos cuadrados para los datos cuando éstos se proyectan en él. La meta principal es encontrar el valor más bajo de p de la matriz $A^T A$ con los mayores eigenvalores correspondientes son tomados como vectores base y son llamados componentes principales (de aquí el nombre para PCA).

Por otra parte, PCA y FA sirven para propósitos sutilmente diferentes: mientras FA intenta expresar las observaciones como combinaciones lineales de nuevas variables, pequeñas en número, denominadas factores, PCA se utiliza únicamente para encontrar los factores candidatos y para determinar su número.

Partiendo de que el rango de una matriz de absorbancias se relaciona con el número de componentes en el sistema, según ha sido demostrado en otros trabajos, entonces, suponiendo que se tiene una matriz A de valores de absorbancia para n_w longitudes de onda de n_s muestras, donde se tiene n_c componentes que absorben en el intervalo elegido, la matriz puede escribirse como (ecuación C1) donde E es la matriz de absorptividades molares $n_w \times n_c$ y C es la matriz de concentraciones $n_c \times n_s$

$$A = E C$$

Ecuación C1

Además se puede decir para el rango de A que:

$$\text{Rango de (A)} = \min[\text{rango(E), rango(C)}] \leq \min(n_w, n_c, n_s) \quad \text{Ecuación C2}$$

Entonces, si se garantiza que n_w y n_s sean iguales o mayores que n_c , se tiene que

$$\text{Rango de (A)} \leq n_c$$

Y dado que el rango de la matriz es el orden del mayor determinante, uno de ellos es el método descrito por Wallace y Katz que involucra diagonalizaciones tanto de matriz A como de la matriz error, dicha aproximación es la que se utiliza en el programa TRIANG.

Finalmente, se menciona que en caso de SIBYLA con FA, se utilizan varios criterios para estimar el rango, en particular el propuesto por Kankare que involucra los residuales de la desviación estándar de las absorbancias.

APÉNDICE D

Construcción de espectros de absorción teóricos a partir del programa computacional SQUAD.

Se tiene el siguiente equilibrio ácido-base.



Con el valor de $\log \beta$ y los coeficientes de absorción molar obtenidos por el programa SQUAD, se construyen la familia de espectros de absorción teóricos, con el fin de probar el modelo teórico, para ello se propone lo siguiente:

Puesto que la concentración total (C_T) de los compuestos piperidínicos permanece constante durante el experimento, se tienen las siguientes ecuaciones:

$$pH = pK_a + \text{Log} \frac{[X^-]}{[HX]} \quad \text{Ecuación D.1}$$

$$C_T = [HX] + [X^-] \quad \text{Ecuación D.2}$$

Al resolver el sistema de ecuaciones se obtienen las concentraciones de las especies $[X^-]$ y $[HX]$, para cada valor de pH (ver ejemplo tabla D.1).

$$\text{Log} \beta (\text{SQUAD}) = 4 \pm 0.0012 = pK_a$$

$$C_T = 2.04 \text{E} - 05 \text{M}$$

$$U = 0.00143, \sigma_{\text{Datos}} = 0.00594$$

Nota: Los parámetros estadísticos de desviación estándar de U, log B y de Datos son valores que se recomiendan (por ejemplo para U se recomienda que la desviación estándar sea del orden de 10^{-3}) para poder tener un mejor ajuste en los espectros, así como para validar un modelo, estos valores no fueron proporcionados por Squad, solo se agregaron para ejemplificar la construcción de espectros teóricos para 1 equilibrios, así como también los valores de los coeficientes de absorción molar los cuales se muestran en la tabla D.2 .

Una vez obtenidas las concentraciones y teniendo los coeficientes de absorptividad molar se utilizan las leyes de Beer y aditividad, para calcular la absorptancia teórica para cada longitud de onda y para cada solución, ecuación D.3

$$A^{(\lambda)} = \epsilon_{\text{HX}}^{(\lambda)} \ell [\text{HX}] + \epsilon_{\text{X}^-}^{(\lambda)} \ell [\text{X}^-] \quad \text{Ecuación D.3}$$

Tabla D.1 .Cálculo de las concentraciones

pH	[HX]	[X]	pH	[HX]	[X]
2.0	2.01584E-05	2.02E-07	7.5	6.43636E-09	2.04E-05
2.5	1.97359E-05	6.24E-07	8	2.0358E-09	2.04E-05
3.0	1.85091E-05	1.85E-06	8.5	6.43819E-10	2.04E-05
3.5	1.54684E-05	4.89E-06	9	2.03598E-10	2.04E-05
4.0	0.00001018	1.02E-05	9.5	6.43838E-11	2.04E-05
4.5	4.89155E-06	1.55E-05	10	2.036E-11	2.04E-05
5.0	1.85091E-06	1.85E-05	10.5	6.4384E-12	2.04E-05
5.5	6.24104E-07	1.97E-05	11	2.036E-12	2.04E-05
6.0	2.01584E-07	2.02E-05	11.5	6.4384E-13	2.04E-05
6.5	6.4181E-08	2.03E-05	12	2.036E-13	2.04E-05
7.0	2.03397E-08	2.03E-05			

El programa SQUAD proporciona los valores de los coeficientes de absorptividad para cada longitud de onda (ver tabla D.2), también proporciona las desviaciones estándar para cada coeficiente de absorptividad por especie en la tabla siguiente se omiten ya que estos fueron propuestos, con el fin de poder explicar la construcción de espectros teóricos, pero se recomienda que estos no exceden en un 5% en promedio por coeficiente.

Tabla D.2. Coeficientes de absorptividad molar para 1 equilibrio (SQUAD).

Longitud de onda (nm)	$\epsilon_{\text{X}^-}^{(\lambda)} (M^{-1} cm^{-1})$	$\epsilon_{\text{HX}}^{(\lambda)} (M^{-1} cm^{-1})$	Longitud de onda (nm)	$\epsilon_{\text{X}^-}^{(\lambda)} (M^{-1} cm^{-1})$	$\epsilon_{\text{HX}}^{(\lambda)} (M^{-1} cm^{-1})$
280	8237.9	5158.8	355	5059.3	13744
285	9614.2	4814.1	360	3890.3	15690
290	10981	4755.3	365	2918.6	17773
295	12326	4853.4	370	2139.4	19872
300	13609	4875.2	375	1531	21850
305	14687	4878.9	380	1186.8	23745
310	15365	4728.9	385	856.19	25155
315	15519	4681.4	390	623.72	25955
320	14986	5020.8	395	467.29	26161
325	14069	5719.2	400	365.54	25746

330	12744	6601.1	405	307.26	24596
335	11187	7647.4	410	275.98	22717
340	9536.7	8873.2	415	256.56	20306
345	7908.5	10308	420	249.83	17576
350	6400.3	11950			

A continuación se muestra el conjunto de espectros de absorción calculado figura D.1.

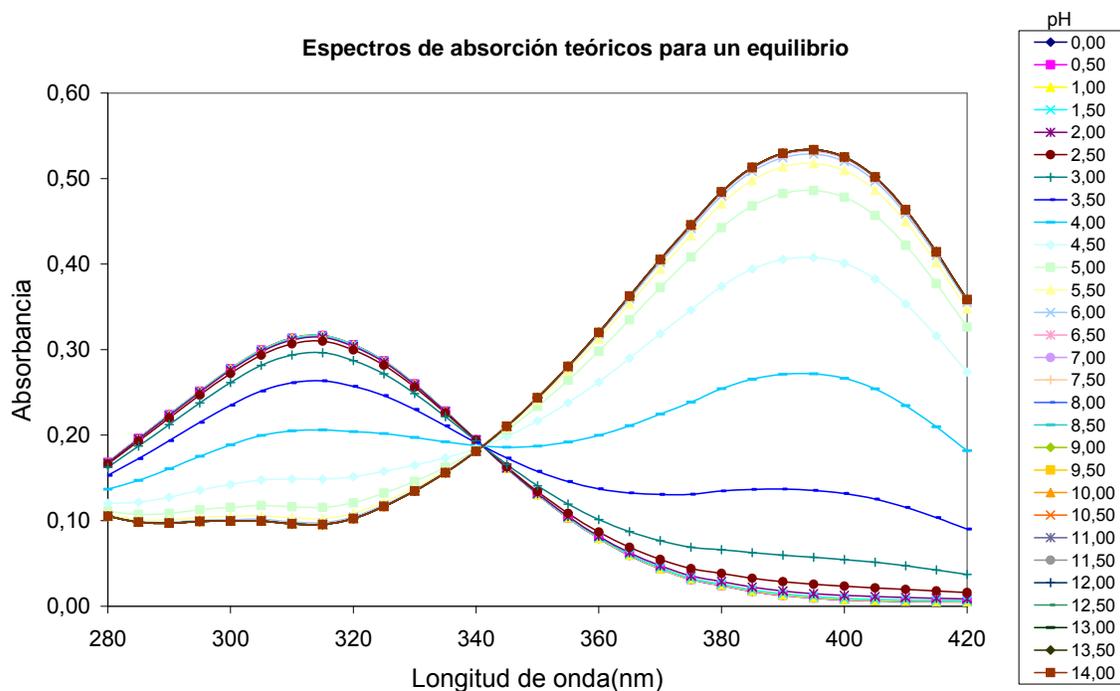
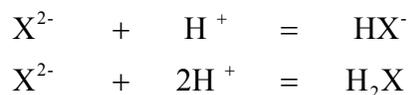


Figura D.1. Espectro de absorción teórico para un equilibrio en un intervalo de pH de 0a 14

En la figura D.1 se observa la presencia de un punto isobéptico a una longitud de onda de 340 nm, así como dos máximos de absorbancia en 310 y 390 nm.

Supóngase ahora que se tienen dos equilibrios ácido-base de Bronstead.



Con los valores de $\log \beta$ y los coeficientes de absorptividad molar obtenidos por el programa SQUAD, se construyen la familia de espectros de absorción teóricos, con el fin de probar el modelo teórico, para ello se propone lo siguiente:

Puesto que la concentración total (C_T) de los compuestos piperidínicos permanece constante durante el experimento, se tienen las siguientes ecuaciones

$$\text{pH} = \text{pka}_1 + \text{Log} \left[\frac{[\text{X}^{2-}]}{[\text{HX}^-]} \right] \quad \text{Ecuación D.4}$$

$$\text{pH} = \text{pka}_2 + \text{Log} \left[\frac{[\text{HX}^-]}{[\text{H}_2\text{X}]} \right] \quad \text{Ecuación D.5}$$

$$C_T = [\text{H}_2\text{X}] + [\text{HX}^-] + [\text{X}^{2-}] \quad \text{Ecuación D.6}$$

Si se resuelve el sistema de 3 ecuaciones se obtienen las concentraciones de $[\text{X}^{2-}]$, $[\text{HX}^-]$ y $[\text{H}_2\text{X}]$, para cada valor de pH (ver ejemplo tabla D.3).

$C_T = 205\text{E-}5$

$U = 0.00243$, $\sigma_{\text{Datos}} = 0.00694$

Log β_1 (SQUAD)	10 ± 0.0025	pka_2	10
Log β_2 (SQUAD)	15 ± 0.0055	pka_1	5

Nota: Los parámetros estadísticos de desviación estándar de U, log B y de Datos no fueron proporcionados por Squad, solo se agregaron para ejemplificar la construcción de espectros teóricos para 2 equilibrios, así como los coeficientes de absorptividad molar que se muestran en la tabla D.4.

Tabla D.3. Cálculo de las concentraciones para 2 equilibrios ácido-base de Bronstead.

pH	$[\text{X}^{2-}]$	$[\text{HX}^-]$	$[\text{H}_2\text{X}]$	pH	$[\text{X}^{2-}]$	$[\text{HX}^-]$	$[\text{H}_2\text{X}]$
2	2.01E-16	2.01E-08	2.01E-05	7.5	6.34E-08	2.00E-05	6.34E-08
2.5	2.01E-15	6.36E-08	2.01E-05	8	1.99E-07	1.99E-05	1.99E-08
3	2.00E-14	2.00E-07	2.00E-05	8.5	6.18E-07	1.95E-05	6.18E-09
3.5	1.95E-13	6.18E-07	1.95E-05	9	1.83E-06	1.83E-05	1.83E-09
4	1.83E-12	1.83E-06	1.83E-05	9.5	4.84E-06	1.53E-05	4.84E-10

4.5	1.53E-11	4.84E-06	1.53E-05	10	1.01E-05	1.01E-05	1.01E-10
5	1.01E-10	1.01E-05	1.01E-05	10.5	1.53E-05	4.84E-06	1.53E-11
5.5	4.84E-10	1.53E-05	4.84E-06	11	1.83E-05	1.83E-06	1.83E-12
6	1.83E-09	1.83E-05	1.83E-06	11.5	1.95E-05	6.18E-07	1.95E-13
6.5	6.18E-09	1.95E-05	6.18E-07	12	2.00E-05	2.00E-07	2.00E-14

El programa SQUAD proporciona los valores de los coeficientes de absorptividad para cada longitud de onda y para cada solución (ver tabla D.4)

Tabla D.4. Coeficientes de absorptividad molar para dos equilibrios (SQUAD).

Longitud de onda (nm)	$\epsilon_{\text{HX}^-}^{(\lambda)}$ [M ⁻¹ cm ⁻¹]	$\epsilon_{\text{H}_2\text{X}}^{(\lambda)}$ [M ⁻¹ cm ⁻¹]	$\epsilon_{\text{X}^{2-}}^{(\lambda)}$ [M ⁻¹ cm ⁻¹]	Longitud de onda (nm)	$\epsilon_{\text{HX}^-}^{(\lambda)}$ [M ⁻¹ cm ⁻¹]	$\epsilon_{\text{H}_2\text{X}}^{(\lambda)}$ [M ⁻¹ cm ⁻¹]	$\epsilon_{\text{X}^{2-}}^{(\lambda)}$ [M ⁻¹ cm ⁻¹]
260	4134.1	5010.6	4395.1	370	8547.7	11486	3618.2
270	4319.9	4712.4	4900.8	380	10788	13262	5405.5
280	3854.5	4235.2	5163	390	12687	13931	7833.9
290	3172.4	4063.3	3923.5	400	13634	13238	10695
300	3000.2	4394.1	2598.7	410	13268	11108	13602
310	2731.2	4438.6	1888	420	11433	8138	15773
320	2127.4	3579.7	1260.4	430	8699.9	5270.1	16453
330	2394.4	3921.6	1139.6	440	5826.1	3067	15360
340	3306.8	5283.6	1309.4	450	3404.2	1652.8	12719
350	4666.1	7158.5	1723.8	460	1704.6	883.78	9171.9
360	6425.2	9291.4	2446.3	470	746.04	543.69	5723.2

Calculadas las concentraciones y teniendo los coeficientes de absorptividad molar para cada especie, se utilizan las leyes de Beer y aditividad, para calcular la absorptancia para cada longitud de onda y para cada solución.

$$A^{(\lambda)} = \epsilon_{\text{H}_2\text{X}}^{(\lambda)} \ell [\text{H}_2\text{X}] + \epsilon_{\text{HX}^-}^{(\lambda)} \ell [\text{HX}^-] + \epsilon_{\text{X}^{2-}}^{(\lambda)} \ell [\text{X}^{2-}] \quad \text{Ecuación D.7}$$

A continuación se muestra el conjunto de espectros de absorción calculado figura D.2.

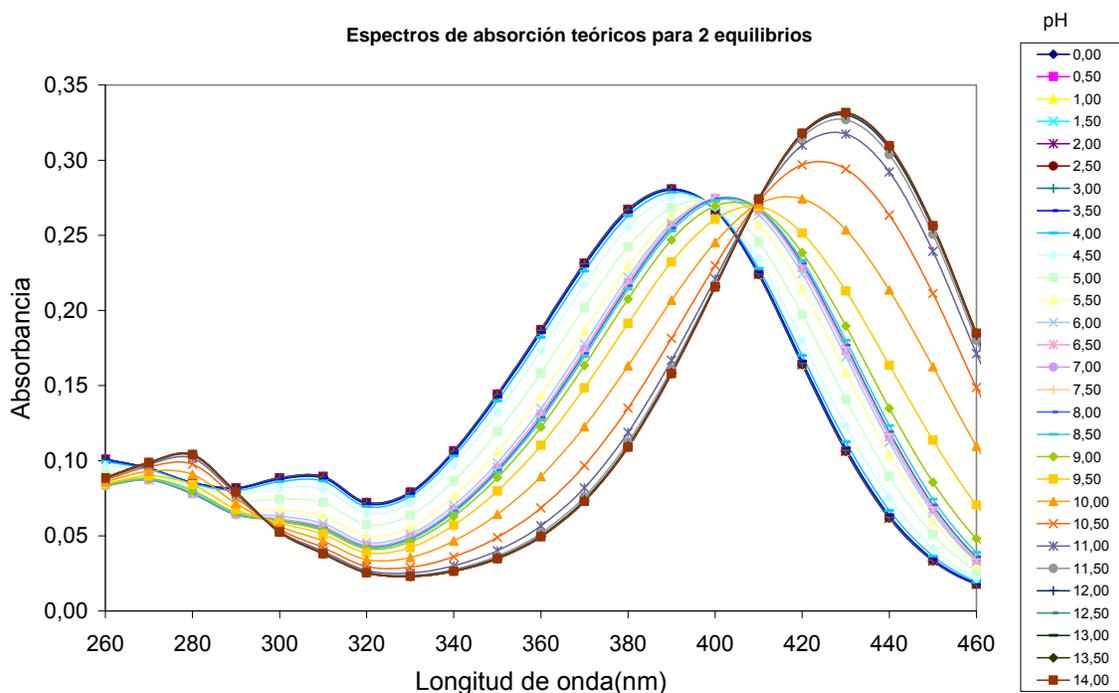


Figura D.2. Espectro de absorción teórico para dos equilibrios.

En la figura D.2 se observan dos máximos de absorbancia en 380 y 430 nm.

Se observa que no todas las curvas pasan por el mismo un punto isobéptico en 410 nm, hay un desplazamiento de este.

Para construir el conjunto de espectros de absorción de 3 o más equilibrios se sigue el mismo procedimiento para 1 o 2 equilibrios.

APÉNDICE E

Método gráfico para determinar el valor de pka (un equilibrio) [16]

Tenemos un equilibrio ácido-base



La figura E.1 muestra una grafica típica de absorbancia contra pH a la longitud de onda de absorbancia máxima para la especie A^-

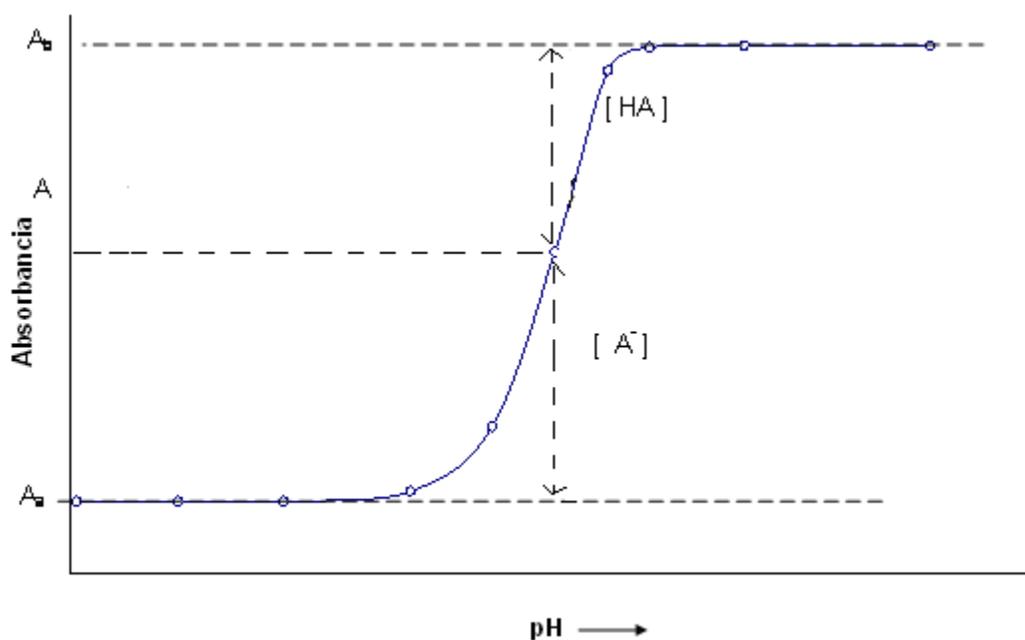


Figura E1. Gráfica de absorbancia contra pH a una longitud de onda(λ).

Los términos que se utilizan en la figura son los siguientes

A_a = absorbancia de HA

A_b = absorbancia de A^-

A = absorbancia de la mezcla

De la gráfica se puede observar que

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = \frac{A - A_a}{A_b - A}$$

Si la longitud de onda (λ) que se utiliza es aquella en donde HA absorbe más que A, la curva será similar a la de la figura E1, excepto que comenzará en una absorbancia mayor y se curvará hacia un valor de absorbancia más bajo para valores de pH elevados.

Para poder determinar el pKa gráfico se pueden utilizar dos métodos:

Método1

La concentración total siempre es constante, dar un valor de pka inicial y la concentración total.

Tenemos un sistema de dos ecuaciones, con dos incógnitas [A] y [HA]

$$pH = pKa + \text{Log} \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$C_T = [HA] + [A^-]$$

Si se resuelve el sistema de ecuaciones se obtienen las concentraciones de [A] y [HA] para cada valor de pH.

De la figura E.1 es posible observar:

Si $pH \ll pKa$

$A_{HA} = \epsilon_{HA}^{(\lambda)} \ell [HA]$, es posible conocer el valor del coeficiente de absorptividad para la especie [HA]

$$\epsilon_{HA}^{(\lambda)} = \frac{\ell [HA]}{A_{HA}^{(\lambda)}}$$

Si $pH \gg pKa$

$A_{A^-} = \epsilon_{A^-}^{(\lambda)} \ell [A^-]$, es posible conocer el valor del coeficiente de absorptividad para la especie [A]

$$\epsilon_{A^-}^{(\lambda)} = \frac{\ell [A^-]}{A_{A^-}^{(\lambda)}}$$

Una vez conocidos estos dos coeficientes se puede calcular la absorbancia teórica, con la ley de Beer y de Aditividad para cada valor de pH, sólo se debe de cambiar en la hoja de cálculo el valor de pKa hasta que ajuste la curva teórica a la experimental.

$$A^{(\lambda)} = \epsilon_{HA}^{(\lambda)} \ell [HA] + \epsilon_{A^-}^{(\lambda)} \ell [A^-]$$

Método 2

Para este método tenemos la siguiente ecuación

$$pH = pKa + \log \frac{A_{HA}^{(\lambda)} - A^{(\lambda)}}{A^{(\lambda)} - A_{A^-}^{(\lambda)}} \quad \text{Ecuación E.1}$$

De la figura E.1 podemos observar

Si $pH \ll pKa$

Se obtiene el valor de $A_{HA}^{(\lambda)}$

Si $pH \gg pKa$

Se obtiene el valor de $A_{A^-}^{(\lambda)}$

Una vez conocidos estos dos valores es posible graficar la ecuación E.1, la cual corresponde con una línea recta con pendiente $m=1$ y ordenada al origen $b=pKa$.

$$x = \frac{A_{HA}^{(\lambda)} - A^{(\lambda)}}{A^{(\lambda)} - A_{A^-}^{(\lambda)}}$$

$y = pH$

$m=1$ y $b = pK_a$

Cabe mencionar que ambos métodos sólo se pueden utilizar para un solo equilibrio.

APÉNDICE F

ELECTROFORESIS CAPILAR.

El término electroforesis es empleado para describir la migración de partículas cargadas bajo la influencia de un campo eléctrico; representa una de las técnicas de separación más ampliamente utilizada en el área de la química.

PROCESO ELECTROFORÉTICO

Es el fenómeno que se lleva a cabo cuando en un sistema dado, las especies cargadas (iones) se mueven y separan bajo la influencia de un campo eléctrico en función de su distinta velocidad de migración

Muchas moléculas importantes en biología, tales como aminoácidos, péptidos, proteínas y ácidos nucleicos, poseen grupos ionizables y pueden tenerse en disolución en forma de especies con carga eléctrica, tanto como cationes(+) o como aniones(-). Además, las moléculas que tienen cargas similares poseen distintas relaciones carga/masa, debido a inherentes diferencias de peso molecular. En conjunto, estas diferencias constituyen base suficiente para una migración diferencial. Cuando los iones en disolución se someten a un campo eléctrico.

Los cationes se trasladan hacia el cátodo(-) y los aniones hacia el ánodo(+) a velocidades que dependen del equilibrio entre la fuerza impulsora del campo eléctrico sobre los iones cargados de la muestra y las fuerzas de retardo entre las moléculas que migran y el medio circundante, que son principalmente fuerzas de fricción electrostáticas.

Las separaciones electroforéticas se originan por las diferentes movilidades de los analitos. La movilidad electroforética se ve afectada por la carga, la forma y el tamaño del analito así como de la viscosidad del medio. Las propiedades del disolvente tales como la fuerza iónica, pH y la constante dieléctrica, también son

importantes porque influyen sobre la carga efectiva del analito y, en el caso de moléculas grandes, sobre su forma y tamaño hidrodinámico.

PRINCIPIOS DE LA SEPARACIÓN ELECTROFORÉTICA

La separación electroforética esta basada en las diferencias de velocidad de los analitos en presencia de un campo eléctrico. La velocidad de un analito, cuando ningún flujo electroosmótico está presente puede ser dada por la ecuación siguiente

$$v = \mu E$$

v = la velocidad del analito

μ = la movilidad electroforética

E = campo eléctrico

El campo eléctrico es una simple función de la aplicación del voltaje y la longitud del capilar (voltios/cm). La movilidad electroforética depende de: la especie iónica, tamaño, carga, temperatura, naturaleza y concentración del analito.

De la ecuación siguiente es evidente que especies o analitos cargadas y pequeños tiene alta movilidad, mientras que especies cargadas con un gran peso molecular muestran baja movilidad.

$$\mu = \frac{q}{6\pi r\eta}$$

Donde

μ = la movilidad electroforética del analito

q = carga del analito

η = viscosidad de la solución

r = radio molecular

FLUJO ELECTROOSMÓTICO

El flujo electroosmótico es el flujo que origina la presencia del campo eléctrico en una solución iónica cuando entran en contacto con una superficie sólida cargada. Por ejemplo, en un capilar de sílice fundida, la interfase se pone en contacto con la solución que contiene el electrolito soporte, la superficie del sólido está con carga negativa debido a la ionización del grupo silanol (a pH mayores de 7-8) y conjuntamente con sus contraiones forman una doble capa eléctrica.

Los iones presentes en el sistema (incluyendo a los contraiones de los grupo silanol, H^+) bajo la influencia del voltaje aplicado son desplazados hacia el cátodo o ánodo de acuerdo a su carga y arrastrando solvente con ellos dado su solvatación, originando así el denominado flujo electroosmótico.

Bajo condiciones alcalinas la superficie del sólido posee un exceso de cargas negativas.

Esto puede resultar de la ionización de la superficie (equilibrio ácido-base) y/o de la adsorción de las especies iónicas a la superficie. Para la sílice fundida probablemente ocurren ambos procesos, aunque el FEO se controla más por el gran número de grupos silanol ($SiOH$) que pueden existir en forma aniónica (SiO^-). Aunque el punto isoeléctrico exacto de la sílice fundida es difícil de determinar, se sabe que el FEO llega a ser significativo a pH mayores de 4.

Los contraiones (en la mayoría de los casos cationes), los cuáles se localizan cerca de la superficie para mantener el balance de la carga, forman la doble capa y crean una diferencia de potencial muy cerrada a la pared.

Una característica única del FEO es que posee un perfil del flujo casi plano, en lugar de parabólico como es el caso cuando se impulsa un líquido a través de un tubo por presión hidrostática.

Si una especie se mueve en contra del FEO su velocidad disminuye. Una especie no cargada se moverá a la velocidad del flujo electroosmótico, este hecho es

utilizado experimentalmente para determinar la velocidad del FEO en un sistema dado.

Un beneficio del FEO es provocar movimiento a todas las especies, prescindiendo de la carga, en la misma dirección. Bajo condiciones normales cuando la superficie del capilar esta cargada negativamente, el flujo va del ánodo al cátodo. Los cationes fluirán rápidamente hacia el cátodo dependiendo de la magnitud del flujo y puede ser en un orden mayor a sus movilidades electroforéticas. Por otro lado, los aniones tratarán de migrar hacia el ánodo pero si el FEO es mayor que su movilidad electroforética pueden ser arrastrados hacia el cátodo. Así, los cationes, neutrales y aniones, pueden ser separados y analizados en una corrida individual, ya que todos migran en la misma dirección.

Los cationes migran más rápidamente hacia el cátodo porque el FEO va en la misma dirección, mientras los neutros son acarreados a la velocidad del FEO pero no son separados, y los aniones migran más lentamente ya que son atraídos hacia el ánodo pero son acarreados por el flujo electroosmótico hacia el cátodo. La modificación de la carga de la pared del capilar puede disminuir el FEO dejando la movilidad del analito no afectada. En estas circunstancias los aniones y cationes pueden migrar en direcciones opuestas [17]

Para determinar la movilidad efectiva [17], se utilizo la siguiente ecuación 1.

$$\mu_{\text{efectiva}} = \left(\frac{L_T L_d}{V} \right) \left(\frac{1}{t_m} - \frac{1}{t_o} \right) \quad \text{Ecuación F.1}$$

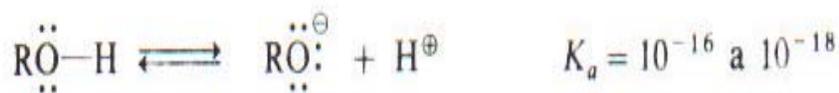
Donde:

- μ_{efectiva} = Movilidad electroforética efectiva.
- L_T = Longitud total del capilar.
- L_d = Longitud efectiva del capilar(al detector).
- V = Voltaje aplicado.
- t_m = Tiempo de migración del analito.
- t_o = Tiempo de migración del flujo electroosmótico.

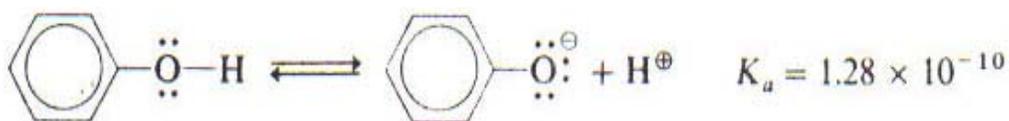
APÉNDICE G

FENOLES COMO ÁCIDOS

Los fenoles y los alcoholes experimentan reacciones semejantes que comprenden la ruptura del enlace oxígeno-hidrógeno del grupo –OH. Mientras que la mayoría de los alcoholes alifáticos son ácidos bastantes débiles, los fenoles son más ácidos. De hecho, una solución acuosa del fenol es ácida al papel tornasol



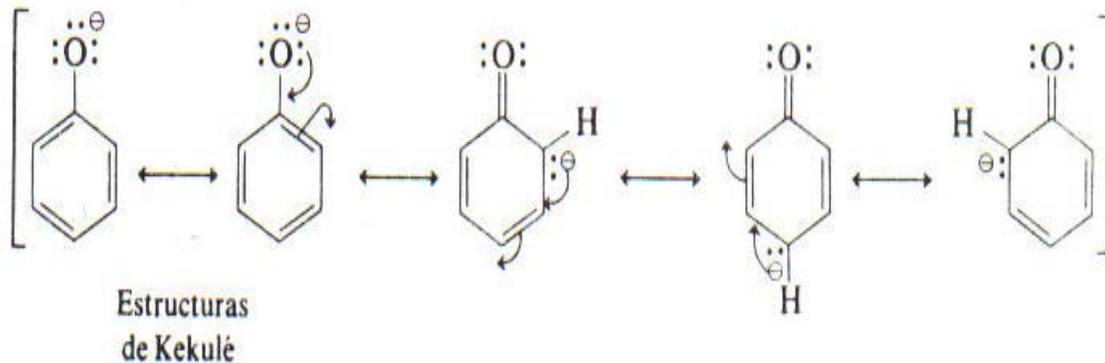
Ion alcóxido



Ion
fenóxido

Dos factores pueden ser los causantes de la creciente acidez de los fenoles respecto a los alcoholes. El primero es la relativa estabilidad de los aniones, las bases conjugadas que se forman en la ionización, Pero quizá la razón más importante es el efecto de la solvatación

La acidez de los alcoholes respecto al agua se atribuye a la donación electrónica por los grupos sustituyentes alquilo, que desestabilizan el anión alcóxido formado en la reacción. Ampliando esta consideración, examine el efecto electrónico del anión fenóxido $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}^-$ que se forma al disociarse el fenol. Se pueden dibujar varias estructuras de resonancia para el ión fenóxido, las cuales muestran la forma como se distribuye la carga negativa en los átomos de carbono del anillo:



Mejor representado por el híbrido de resonancia



Ion fenóxido

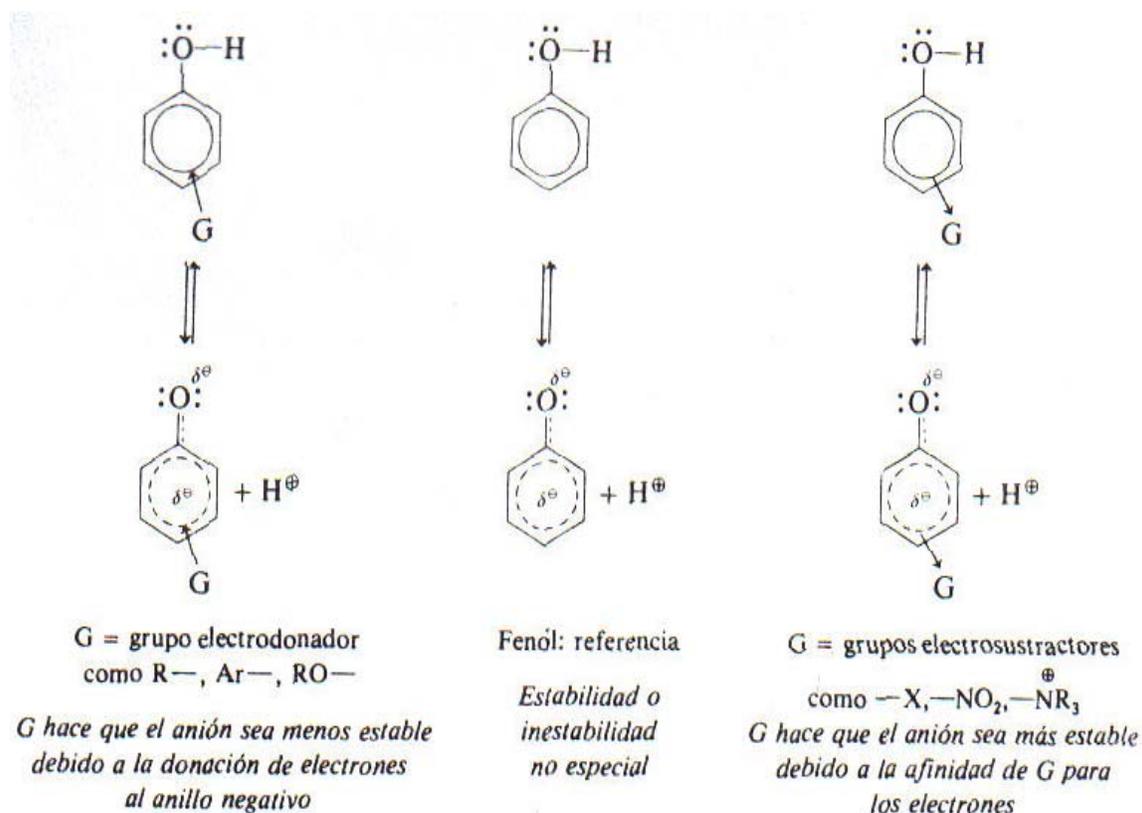
En contraste con los iones alcóxido e hidróxido en los que se concentra la carga negativa en el oxígeno, el ión fenóxido presenta la carga negativa distribuida en un área mucho mayor de la molécula; dicha estabilización de resonancia da lugar a una mayor estabilidad del fenóxido y, por ello, constituye la base más débil de las tres.

Las correlaciones estructura-acidez para una serie de fenoles sustituidos concuerda con las ideas presentadas antes con respecto a la acidez del fenol.

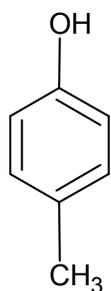
Los sustituyentes de anillo que eliminan electrones estabilizan la carga negativa situada en el anillo después de que ocurre la disociación.

Los sustituyentes que ceden electrones al anillo reducen la acidez debido a que el ión fenóxido sustituido resultante es menos estable[11]

Lo siguiente ilustra este efecto relativo, comparado con el fenol como referencia:



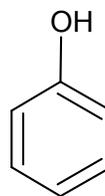
Por ejemplo, las constantes de disociación para la serie de fenoles *para*-sustituídos, $p\text{-G-C}_6\text{H}_4\text{-OH}$, muestran que el **p-cresol** ($G=\text{CH}_3$) es menos ácido ($K_a= 0.67 \times 10^{-10}$, $pK_a=10.173$) que el **fenol** ($K_a= 1.28 \times 10^{-10}$, $pK_a=9.892$) lo cual es razonable pues el metil dona electrones por el efecto inductivo. Por otra parte, el p-clorofenol, p-bromofenol, p-yodofenol tienen valores $K_a= 6.5 \times 10^{-10}$, ($pK_a=9.187$), $K_a= 5.6 \times 10^{-10}$ ($pK_a=9.250$) y $K_a= 6.3 \times 10^{-10}$ ($pK_a=9.200$), respectivamente, y son más ácidos que el fenol, debido al efecto sustractor de electrones de los halógenos. El *p*-nitrofenol es un ácido más fuerte aún, $K_a= 680 \times 10^{-10}$, ($pK_a= 7.167$) dado el fuerte efecto electro-atractor del grupo- NO_2



$$k_a = 0.67 \times 10^{-10}$$

$$pK_a = 10.173$$

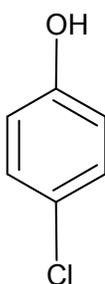
p cresol



$$k_a = 1.28 \times 10^{-10}$$

$$pK_a = 9.892$$

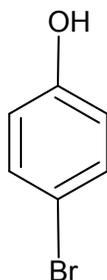
fenol



$$k_a = 6.5 \times 10^{-10}$$

$$pK_a = 9.187$$

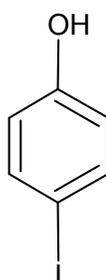
p clorofenol



$$k_a = 5.6 \times 10^{-10}$$

$$pK_a = 9.250$$

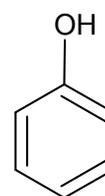
p bromofenol



$$k_a = 6.3 \times 10^{-10}$$

$$pK_a = 9.200$$

p yodofenol



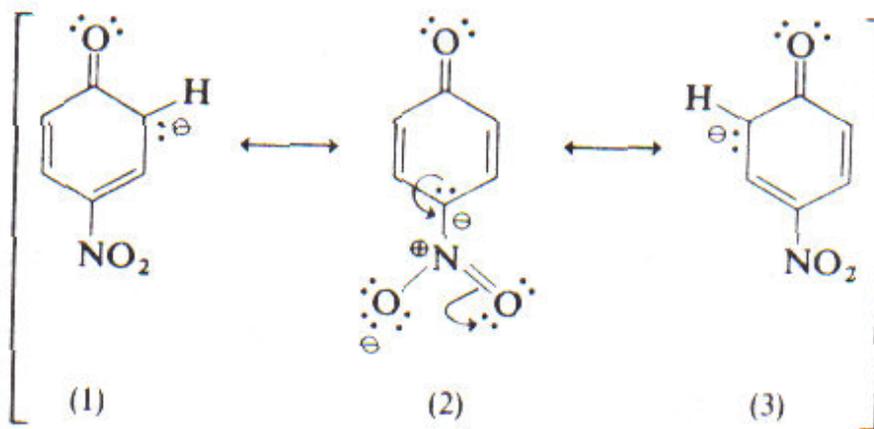
$$k_a = 1.28 \times 10^{-10}$$

$$pK_a = 9.892$$

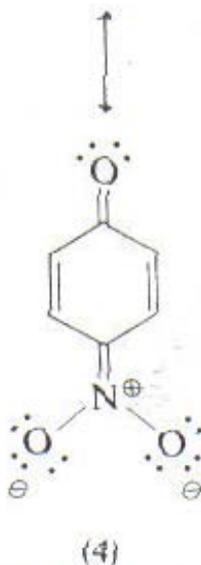
fenol

En el caso de ciertos sustituyentes como el grupo nitro, se presenta la estabilización por resonancia del anión por el efecto inductivo electro-atractor atribuido al grupo nitro.

Por ejemplo, las estructuras de resonancia para el ion *p*-nitrofenóxido (sin considerar las estructuras de Kekulé) son :



Especialmente estable
debido a cargas diferentes
adyacentes entre si



Estructura de resonancia estabilizada,
carga negativa deslocalizada sobre un área
mayor de la molécula

Las estructuras de resonancia 1 y 3 presentan una estabilidad semejante, ya que en cada una de ellas la carga negativa se encuentra en el carbono que posee un hidrógeno. La estructura 2 es especialmente estable debido a las cargas negativas y positiva adyacentes en el nitrógeno y en el carbono, respectivamente; puede dibujarse una estructura de resonancia adicional 4 para mostrar cómo puede deslocalizarse esa carga negativa en un área mayor de la molécula. Esta estabilización de resonancia adicional explica la acidez excepcional del *p*-

nitrofenol respecto al fenol. La unión de los grupos nitro; *orto* y *para* al grupo-OH en el anillo aumenta hasta el máximo la acidez por razones análogas a las que explican por qué los *haluros* de arilo *orto*- y *para*-nitrosustituídos son más reactivos en la sustitución nucleofílica aromática.

REFERENCIAS

- [1] Kelley WN. Medicina Interna. Bases científicas de la Cardiología. Editorial Médica Panamericana. Argentina 1992. 129-130.
- [2] Martínez del Valle I. Farmacología. Farmacología del Sistema Cardiovascular. Editorial McGraw Hill. México 2004. 197-205.
- [3] Montes G. Síntesis de Derivados Tíomorfolínicos LQM317, 318, 319, 320, 321 y 326, con actividad antihipertensiva. Tesis de Licenciatura 2005. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán UNAM.
- [4] Scout DM, Mtier WL, Barcelon-Yang C. Reynolds RD y Brown BS. Syntesis and Antiarrhythmic and Parasympatholytic Properties of Substituted Phenols. 1. Heteroarylamine Derivatives. J. Med. Chem. 1983, 26, 808-813.
- [5] Scout DM, Mtier WL, Barcelon-Yang C. Reynolds RD y Brown BS. Syntesis and Antiarrhythmic and Parasympatholytic Properties of Substituted Phenols. 3. Modifications to the Linkage Region (Region 3). J. Med. Chem. 1985, 28, 295-298.
- [6] Angeles E, et al. A novel one pot, solvent-free Mannich syntesis of methylpiperidinyl phenols, methylphenylmorpholinyl phenols and methylthiophenylmorpholinyl phenols using infrared light irradiation. ARKIVOC 2006 (ii) 150-161.
- [7] Montes M.G. Síntesis de derivados Tíomorfolínicos LQM317, 318, 319, 320, 321 y 326 con actividad antihipertensiva. Tesis de Licenciatura (2005). Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM.
- [8] Determinación de los valores de pka del compuesto LQM301 bajo condiciones pseudofisiológicas. Memorias in extenso XX Congreso Nacional de Química Analítica 2006.
- [9] C.C. Wescott, pH Measurements, Academia Press, (1978)
- [10] R.G. Bates. Determination of pH, 2nd ed., Jonh Wiley and Sons, (1973)

-
-
- [11] Wingrove AS, Caret RL. Química Orgánica, espectroscopia 1- Métodos espectroscópicos: Espectroscopia del Infrarrojo y Ultravioleta. Harla México 1984 559-572 8
- [12] Legget, Computational Methods for Determination of Formation Constants. New York, Plenum Press,(1985
- [13] Alcock R.; Burgess, C. and Hartley F. " SOLUTION EQUILIBRIA" . Ellis Horwood. Inglaterra.1980
- [14] Arreola D, Determinación de los pka's del " rojo de cresol" en medio acuoso, utilizando los programas computacionales SQUAD y TRIANG
- [15] Gómez Z, Determinación de las constantes de acidez de la mangiferina y su interacción con algunos iones metálicos en medio acuoso. Tesis de Doctorado (2006). Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.
- [16] Day R.A, Underwood A.L Química Analítica Cuantitativa 5ta edición, Ed Prentice Hall 1989.
- [17] Desarrollo de un programa en ambiente multimedia sobre electroforesis capilar, Tesis de Licenciatura Castillo R. M, FESC Cuautitlán 2001.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

ACTA DE IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

No. 00020

DETERMINACION DE LAS
CONSTANTES DE ACIDEZ DE
COMPUESTOS PIPERIDINICOS DE
INTERES BIOLOGICO

En México, D.F., se presentaron a las 15:00 horas del día 19 del mes de septiembre del año 2007 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DRA. MARIA TERESA RAMIREZ SILVA

DRA. MARIA DEL ROSARIO MOYA HERNANDEZ

DRA. MARIA ELENA PAEZ HERNANDEZ

Bajo la Presidencia de la primera y con carácter de Secretaría la última, se reunieron a la presentación de la comunicación de Resultados cuya denominación aparece para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (QUIMICA)

DE: JOSE MANUEL ISLAS MARTINEZ

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

Aprobar

Acto continuo, la presidenta del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.



JOSE M. ISLAS MARTINEZ

JOSE MANUEL ISLAS MARTINEZ
FIRMA DEL ALUMNO

REVISO

LIC. JULIO CESAR DE LARA ISASSI
DIRECTOR DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTORA DE LA DIVISIÓN DE CBI

DRA. VERONICA MEDINA BAÑUELOS

PRESIDENTA

DRA. MARIA TERESA RAMIREZ SILVA

VOCAL

DRA. MARIA DEL ROSARIO MOYA
HERNANDEZ

SECRETARIA

DRA. MARIA ELENA PAEZ HERNANDEZ