



UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS
LICENCIATURA EN QUÍMICA

**ESTUDIO CINÉTICO DE LA FOTODEGRADACIÓN DE NUEVAS
DIHIDROPIRIDINAS ANTIHIPERTENSIVAS EN SISTEMAS
HOMOGÉNEOS Y EN SIMULACION DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

Laboratorio de Materiales y Fotoluminiscencia
Departamento de Ciencias Químicas
Universidad Andrés Bello

CRISTOBAL RODRIGO GARCIA SANCHEZ

DRA. NANCY PIZARRO U.
DIRECTORA

Santiago, Enero, 2012



**UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS
LICENCIATURA EN QUÍMICA**

**ESTUDIO CINÉTICO DE LA FOTODEGRADACIÓN DE NUEVAS
DIHIDROPIRIDINAS ANTIHIPERTENSIVAS EN SISTEMAS
HOMOGÉNEOS Y EN SIMULACION DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

CRISTOBAL RODRIGO GARCIA SANCHEZ

Comisión evaluadora:

Prof. Dra. Nancy Pizarro U.

Prof. Dr. Pablo Jaque O.

Prof. Dr. Andrés Vega. C.

Santiago, Enero, 2012



ACTA DE CALIFICACIONES

NOTA DE ESCRITO DE UNIDAD DE INVESTIGACION

Con fecha 16 de Enero de 2012, se entregó el escrito de la Unidad de Investigación realizada por el alumno **CRISTOBAL RODRIGO GARCIA SANCHEZ, RUT: 16.088.194-1** titulada “Estudio cinético de la fotodegradación de dihidropiridinas antihipertensivas en sistemas homogéneos y en simulación de sistemas biológicos”.

Las calificaciones obtenidas por el Sr. Cristóbal García en esta etapa son las siguientes:

Comisión Evaluadora:

Directora Prof. Dra. Nancy Pizarro U. **7,0**

Prof. Dr. Pablo Jaque O. **7,0**

Prof. Dr. Andrés Vega C. **7,0**

Nota Final Escrito: 7,0

Doy fe de la veracidad de esta información,

Dra. Patricia Pérez L.
Directora
Programa de Licenciatura en Química



ACTA DE CALIFICACIONES

NOTA DE UNIDAD DE INVESTIGACION PRESENTACION ORAL

Con fecha 16 de Enero de 2012, se entregó el escrito de la Unidad de Investigación realizada por el alumno **CRISTOBAL RODRIGO GARCIA SANCHEZ, RUT: 16.088.194-1** titulada “Estudio cinético de la fotodegradación de dihidropiridinas antihipertensivas en sistemas homogéneos y en simulación de sistemas biológicos”.

Las calificaciones obtenidas por el **Sr. Cristóbal García** en esta etapa son las siguientes:

Comisión Evaluadora:

Directora Prof. Dra. Nancy Pizarro U.	7,0
Prof. Dr. Pablo Jaque O.	7,0
Prof. Dr. Andrés Vega C.	7,0

Nota Final: 7,0

Doy fe de la veracidad de esta información,

Dra. Patricia Pérez L.
Directora
Programa de Licenciatura en Química

A mi familia y amigos.

Agradecimientos.

Cuando empecé a realizar esta unidad de investigación, nunca pensé que me exigiría tanto tiempo, energía y dedicación. Y no solo a mí, sino que también a mi profesora guía que me oriento en cada paso que di para que este trabajo tomara forma.

Por supuesto mis agradecimientos más grandes son para mi familia ya que gracias a ellos pude optar a la educación superior. A mis padres Carlos García y Dalila Sánchez, no solo por brindarme el apoyo económico que necesite para mis estudios, sino que también, mucho más importante, el apoyo moral y por darme la fuerza para seguir adelante en momentos de duda. A Dalila Tonolli, mi hermana que siempre estuvo y sé que siempre estará ahí cuando la necesite, también a Pablo Cabello, mi cuñado que en el tiempo que es parte de la familia ya es otro hermano para mí.

A mi novia Marcela, que siempre ha estado para apoyarme, preocupada de que este bien, de que siga adelante. Por ser una persona maravillosa que me hace feliz y hace que recobre la fuerza cuando el cansancio y el stress me empiezan a ganar.

Igualmente me gustaría agradecer enormemente a todos en el Departamento de Química. Al director del Departamento de Química, Dr. Eduardo Chamorro, a la Directora del Programa de Licenciatura en Química, Dra. Patricia Pérez, a mi profesora tutor, Dra. Nancy Pizarro a quien no solo le agradezco que me aceptara como pupilo en la unidad de investigación, sino que también por los conocimientos que adquirí gracias a ella.

Se agradece el financiamiento otorgado por el Proyecto Regular Interno de la Dirección de Investigación y Postgrados, UNAB-DI-32-10R y FONDECYT N° 1110866

Al personal de la UNAB y del Departamento de Química, al secretario académico, Dr. Andrés Vega, Dr. Pablo Jaque, Dr. Andrés Olea, Dra. María Luisa Valenzuela, Dr. Desmond Mac-Leod, Dr. William Tiznado, Dr. Juan Carlos Santos, Dr. Carlos Escobar, Dr. Oscar Donoso, Dra. Irma Fuentes, Dr. Álvaro Muñoz, a la Sra. Sylvia Rojas, a Don Isaac Farías, al coordinador docente Don Leonardo Garrido y a la Srta. Claudia Valdivia ex coordinadora docente del departamento de Química, a todos ellos que no solo me educaron y me formaron en el transcurso de mi carrera sino que siempre me hicieron sentir bien recibido y a gusto con lo que hacía.

A los miembros de la Comisión Evaluadora: Dra. Nancy Pizarro, Dr. Andrés Vega y Dr. Carlos Escobar por los conocimientos que me entregaron en distintas áreas a lo largo de mi carrera.

Así también me gustaría agradecer a mis amigos Julio, Aníbal, Joaquín, Álvaro, Alan, Juan Pablo, Romina, Juan, a mis compañeros de carrera que se convirtieron más que en compañeros, en amigos: Lissette, María de los Ángeles, Karina, Francisco, José Manuel, Joel y prácticamente todos los chicos de la carrera que siempre fueron muy amables conmigo.

A mi prima Sandra, a mis sobrinos Nicolás, Diego y Bárbara, a mis abuelos que aunque ya no están conmigo gracias a ellos soy la persona que soy hoy.

O sea...a todas y cada una de las personas que de una u otra manera, significan algo para mí...les doy las gracias.

Contenidos.

Resumen	1
1. Introducción	2
1.1. Hipótesis	10
2. Objetivos generales y específicos	11
3. Desarrollo experimental	12
3.1. Reactivos	12
3.2. Técnicas instrumentales	12
3.3. Procedimientos experimentales	14
3.3.1. Determinación de la absorptividad molar (ϵ_o) en medios homogéneos.	14
3.3.2. Determinación de las constantes cinéticas de primer orden (k_{fotodeg}) en presencia y ausencia de oxígeno en medio homogéneo.	14
3.3.3. Determinación de las constantes cinéticas de primer orden (k_{fotodeg}) en medio microheterogéneo (micelas).	15
3.3.4. Obtención de los rendimientos cuánticos (ϕ_{Δ}) de fotodegradación de los compuestos A y B en medio homogéneo y microheterogéneo.	15
3.3.5. Reacción de Oxígeno Singulete $O_2(^1\Delta_g)$, con los compuestos A y B en medio homogéneo.	16
3.3.6. Determinación de la concentración estacionaria de Oxígeno Singulete $O_2(^1\Delta_g)$, por actinometría con DMA en medio homogéneo.	16
4. Resultados y Discusión	17
4.1. Análisis cinético del proceso de fotodegradación de los compuestos A y B.	17
4.2. Determinación de los rendimientos cuánticos de generación de oxígeno singulete	21
4.3. Reactividad química de las 1,4-dihidropiridinas estudiadas con oxígeno singulete	21
5. Conclusiones	24
6. Bibliografía	25

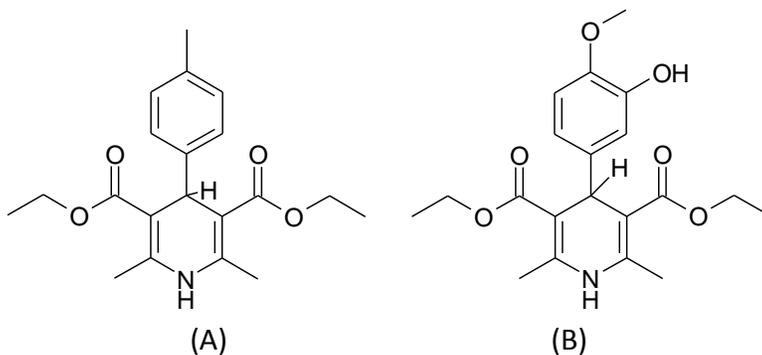
Resumen.

De los diversos fármacos terapéuticos disponibles en el mercado formal, un número considerable se ha visto directamente relacionado con efectos secundarios del tipo fototóxico o fotoalérgico. Un ejemplo de los efectos colaterales de estos fármacos son las 4-aril-1,4-dihidropiridinas, ampliamente utilizadas como antihipertensivos los cuales actúan como bloqueadores de canales de calcio.

La gran mayoría de los fármacos comerciales usados para el tratamiento de la hipertensión presentan sustituyentes aceptores de electrones sobre el grupo 4-arilo de la dihidropiridina (Ej.: Nimodipino, Felodipino), se ha buscado estudiar los efectos de la presencia de diferentes grupos dadores de electrones (Ej.: grupo metoxi, grupo hidroxilo).

Teniendo en cuenta estos antecedentes, este trabajo se ha enfocado en el análisis cinético del proceso de fotodegradación de 2 diferentes dihidropiridinas con grupos dadores de electrones sobre el grupo 4-arilo (Compuestos A y B), así como la identificación de los fotoproductos generados a partir de la degradación de estos compuestos. Se ha determinado además la capacidad de estos compuestos para producir una especie reactiva del oxígeno (oxígeno molecular singulete, $O_2(^1\Delta_g)$), así también como su reactividad con esta especie transiente.

Dada la alta lipofilidad de estos compuestos, adicionalmente al análisis cinético de estas dihidropiridinas en distintos solventes (medio homogéneo) también se procedió a analizar la fotodegradación de estos compuestos incorporados a medios microheterogéneos (micelas iónicas y no iónicas), que permitan estimar el comportamiento de estos compuestos en medios biológicos.



Estructuras químicas de 4CH₃-DHP (A) y IV-DHP (B).

1. Introducción.

Se define como fotoquímica al estudio y seguimiento de las reacciones químicas provocadas por luz. Este tipo de reacciones a lo largo de la historia han tenido gran relevancia. A pesar de esto, los estudios relacionados a esta disciplina son relativamente recientes.¹ Considerando que la teoría fotoquímica no encontró sus inicios de manera masiva sino hasta el año 1900 con la aparición de la Ley de Planck, surgieron una gran cantidad de análisis y fundamentos teóricos por parte de científicos reconocidos como Einstein, Jablonski, Franck, Stern, Condon, Volmer, Lewis, Hammond, Woodward y Hoffman los cuales permitieron avances significativos en el desarrollo de esta disciplina.²

La prioridad actualmente más que el descubrimiento de más y nuevas reacciones fotoquímicas, es la de analizar y establecer mecanismos de reacción y los procesos que participan de estos.

Una reacción fotoquímica se inicia con la absorción de energía por parte de una molécula a la cual se le hace incidir luz de distinta longitud de onda (ya sean rayos X, rayos gamma, luz visible, luz UV, etc.) lo que provoca la generación de especies electrónicamente excitadas de la molécula irradiada. La parte importante para nosotros será conocer como evoluciona esa molécula excitada, ya que esta podría experimentar cambios químicos (Fotoquímica) o no químicos (Fotofísica). Dependiendo del sistema, el entorno o condiciones en las cuales se produjo la fotoexcitación, la molécula podrá sufrir diferentes procesos tanto radiativos como no radiativos. Un proceso no radiativo se lleva a cabo cuando la molécula pierde la energía por medio de colisiones con otras moléculas del medio, liberando calor y volviendo a su estado fundamental. Algunos ejemplos de estos procesos son el cruce entre sistemas (Inter-System Crossing, ISC) y la conversión interna (Internal Conversion, IC). Los procesos radiativos son aquellos en que la molécula excitada regresa al estado fundamental emitiendo un fotón. Ejemplos de estos procesos son la Fluorescencia y la Fosforescencia.

Por otro lado, otro posible camino es que la molécula excitada participe de una reacción química (Isomerización, Ionización, Disociación).

Una muy buena manera de comprender los distintos caminos a través de los cuales puede evolucionar esta molécula electrónicamente excitada es mediante el diagrama de Jablonski, el cual muestra claramente los estados electrónicos posibles para la especie con los distintos niveles de energía involucrados (electrónicos y vibracionales) de una molécula excitada (Fig. 1).

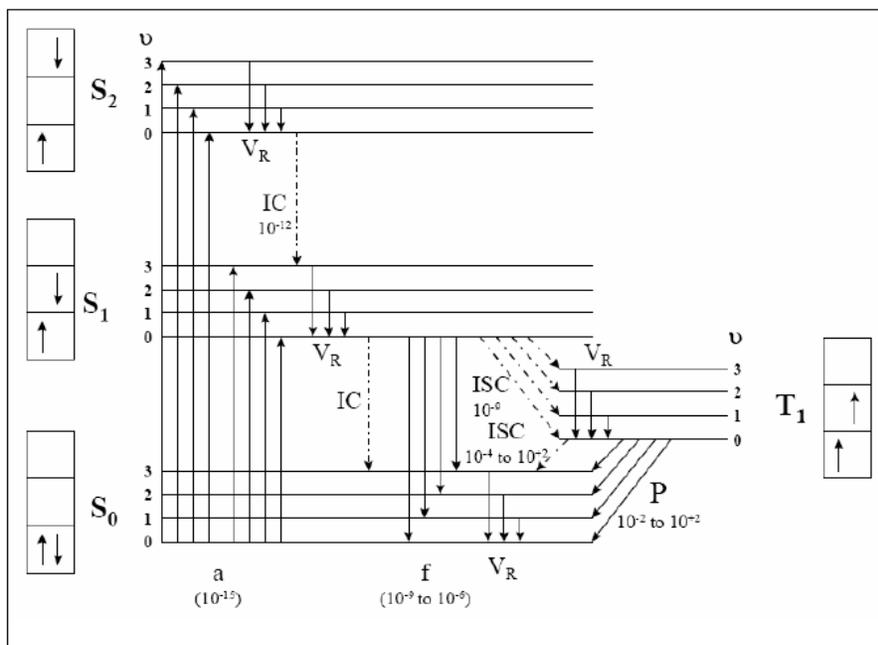


Fig.1 Diagrama de Jablonski

El diagrama de Jablonski nos muestra las distintas transiciones que puede experimentar una molécula tras la absorción de radiación electromagnética y los distintos tipos de emisión (radiativa y no radiativa) con los cuales puede disipar el exceso de energía y volver a su estado fundamental. Una molécula excitada también puede ser desactivada de este estado mediante la interacción con una especie diferente en su estado fundamental (desactivador), lo que genera el retorno de la molécula excitada a su estado fundamental y la energía que tenía en exceso esta especie es transferida al desactivador.

Los estados fundamental y excitados de una molécula corresponden a la distribución electrónica de menor energía (estado fundamental) y de mayores energías (estados excitados), estos últimos son alcanzados cuando una molécula absorbe energía, generalmente en forma de luz generando las distintas transiciones energéticas (Fig.2).³⁻⁷

Al contrario de como ocurre con el estado fundamental de una molécula, los estados excitados presentan configuraciones de duración finita, es decir, el sistema busca regresar a un estado de menor energía más estable al pasar un corto periodo de tiempo, el cual va desde los milisegundos (10^{-3} s) para las transiciones más lentas y los pico segundos (10^{-12} s) para las transiciones más rápidas. Estas transiciones se caracterizan por el tiempo de vida (τ) el cual es el tiempo para que $1/e$ fracción de moléculas excitadas regrese al estado fundamental. Según el tipo de estado excitado, el tipo de moléculas y el medio que rodea a las moléculas el tiempo de vida variará para cada sistema.

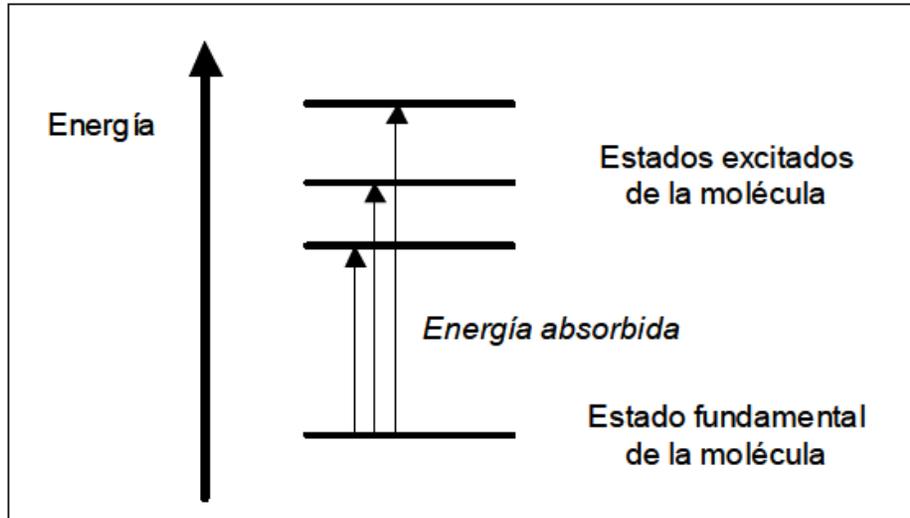


Fig. 2. Estado fundamental y estados excitados de una molécula presentes al absorber energía.

El estado singlete de una molécula se aprecia cuando los dos últimos electrones de la capa mas externa se encuentran apareados, es decir, cuando sus números cuánticos de espín son diferentes (+1/2 y -1/2), o también se dice que se encuentran antiparalelos. El estado triplete se da cuando los últimos dos electrones de la última capa se ubican de manera paralela o, lo que es igual, decir que están desapareados con números cuánticos de espín iguales (+1/2).

Habitualmente, el estado fundamental de una molécula presenta configuración singlete (S_0), mientras que los estados excitados se encuentran con configuración tanto singlete (S_1) como triplete (T_1) (Fig.3). La razón por la cual un estado excitado singlete es de mayor energía se debe a la energía de apareamiento que se necesita para que los electrones que dan el carácter singlete presenten espines antiparalelos.

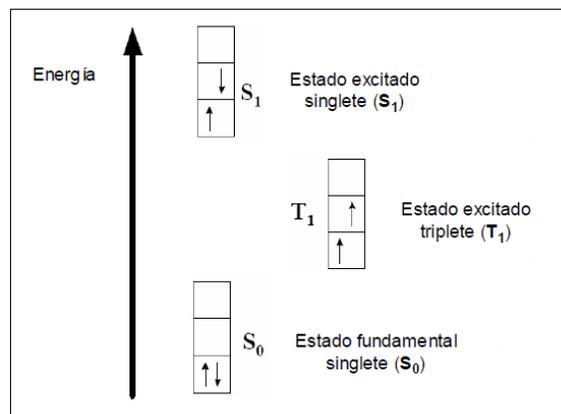


Fig. 3. Representación de los estados fundamental singlete (S_0) y de los estados excitados singlete (S_1) y triplete (T_1). Los símbolos ($\uparrow\downarrow$) y ($\uparrow\uparrow$) representan pares de electrones apareados y desapareados, respectivamente.

Otra manera de obtener una molécula electrónicamente excitada es por medio de una “Fotosensibilización”. Generalmente, cualquier molécula al absorber energía de un fotón de luz de longitud de onda adecuada puede llegar a los estados excitados de esta. Sin embargo, las reglas presentes en la mecánica cuántica establecen que en algunos casos, la probabilidad para una molécula de absorber un fotón, es muy baja o en algunos casos, nula. En sistemas de estas características se utiliza la fotosensibilización, que consiste en irradiar una sustancia o colorante (fotosensibilizador) distinto a la molécula en estudio, el cual durante el tiempo de vida (τ) de sus estados excitados transferirá el exceso de energía a otra molécula del sistema o medio, obteniendo como resultado un estado excitado de la molécula estudiada (Fig.4). Esta molécula (ahora en su estado excitado) puede reaccionar con otras especies químicas (Q) que estén presentes en el medio, lo que conllevará a la formación de productos de reacción, por otra parte, la molécula excitada puede volver a su estado fundamental liberando ese exceso de energía (ΔE) que le fue entregado por el fotosensibilizador, de vuelta al medio.

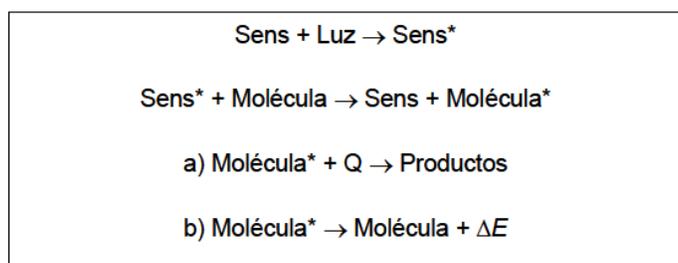


Fig. 4. Pasos presentes en el proceso de fotosensibilización de una molécula usando un fotosensibilizador. (*) Indica estados excitados.

Un ejemplo típico en donde es usado este proceso es en la generación de oxígeno molecular singlete, $\text{O}_2(^1\Delta_g)$, el cual es la especie excitada de menor energía del oxígeno molecular. Como se mencionó anteriormente, en la mayoría de los casos el estado fundamental de una molécula presenta estructura singlete (S_0) con espines antiparalelos, pero en el caso del oxígeno molecular, su estado fundamental se encuentra en estado triplete (T_0) donde los últimos dos electrones de la capa mas externa presentan espines paralelos. La diferencia de energía entre los estados S_1 y T_0 es de 94,2 kJ/mol (Fig.5).⁸

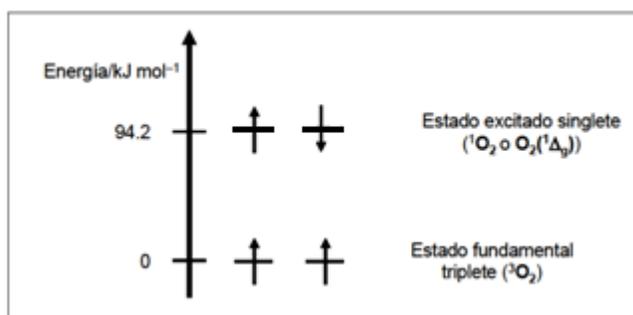


Fig. 5. Estados fundamental (triplete) y excitado (singlete) de la molécula de oxígeno.

La generación de oxígeno singlete por medio de la absorción de la luz no se puede realizar de manera directa, esto se debe al impedimento de espín que presenta el oxígeno molecular ya que su configuración de estado basal presenta un estado triplete y una excitación solo generaría oxígeno triplete excitado, por lo que la fotosensibilización es necesaria para la formación de esta especie reactiva del oxígeno. Este proceso es aplicable tanto a pequeña como a gran escala debido a que los reactivos necesarios para este, no son muy sofisticados, al contrario, son de fácil preparación o se utilizan colorantes comerciales, en cuanto a la luz que se utiliza, es la luz visible por lo que no se necesitan lámparas especiales ni sistemas de montaje de tanta complejidad.

El proceso de la fotosensibilización, con el cual se produce la generación de oxígeno singlete $O_2(^1\Delta_g)$, donde la molécula de fotosensibilizador absorbe un fotón de luz (UV o Visible), lo que genera el estado excitado singlete del colorante (Fig.6). Este estado excitado evoluciona a un estado triplete excitado de menor energía (más estable) con tiempo de vida más largo, el cual puede, por medio de colisiones con las moléculas de oxígeno, producir un intercambio de electrones (transferencia de energía), lo que reestablece el estado fundamental singlete del fotosensibilizador y genera oxígeno singlete, $O_2(^1\Delta_g)$.

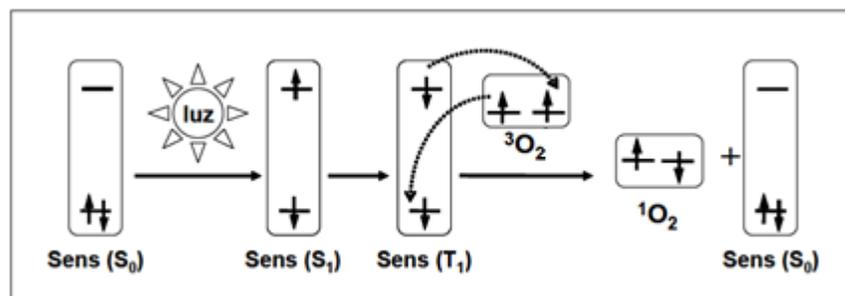


Fig. 6. Proceso de fotosensibilización para la generación de oxígeno singlete, $O_2(^1\Delta_g)$.

El proceso de fotosensibilización es sumamente rápido y tiene la característica de poder llevarse a cabo tanto en medios líquidos como gaseosos, siendo los únicos requisitos la presencia de un fotosensibilizador, oxígeno y por supuesto luz en el medio de reacción. Una cualidad destacable de este proceso es que al terminar la fotosensibilización, es posible recuperar el fotosensibilizador ya que no sufre ninguna variación (fotocatalítico).

El tiempo de vida del oxígeno singlete, $O_2(^1\Delta_g)$, se encuentra en el orden de los minutos en fase gaseosa y en el orden de entre 4 μs a 60 ms en fase líquida, de acuerdo al solvente que se utilice. Como presenta un exceso de energía en relación al oxígeno en su estado fundamental, el oxígeno singlete, $O_2(^1\Delta_g)$, es una especie reactiva y altamente oxidante.

A continuación enumeraremos los requisitos que debe tener un sensibilizador para que sea capaz de producir $O_2(^1\Delta_g)$ mediante la fotosensibilización:

1. Debe presentar una amplia absorción de la luz UV-Visible (Dentro del rango de los 400 a 750 nm) junto a tener coeficientes de absorción molar (ϵ) mayores a $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.
2. Tiempos de vida (τ) del estado excitados superiores al orden de los μs , para que exista tiempo suficiente para permitir las colisiones del sensibilizador con el oxígeno.
3. Tener alto rendimiento cuántico de producción de oxígeno singulete (ϕ_{Δ}) en diferentes medios, es decir, que la razón entre el número de moléculas producidas de oxígeno singulete, $\text{O}_2(^1\Delta_g)$, y la cantidad de fotones absorbidos por el fotosensibilizador por unidad de tiempo sea lo más alto posible (Fig.7). Mientras más cercanos a un rendimiento cuántico de una unidad, mejor será el sensibilizador.
4. Una alta eficiencia al momento de pasar del estado excitado singulete (S_1) al estado excitado triplete (T_1), lo más cercano al 100% , también debe tener una energía para este estado excitado mayor que la del oxígeno singulete $\text{O}_2(^1\Delta_g)$ ($> 94.2 \text{ kJ/mol}$), para que se pueda llevar a cabo la transferencia electrónica entre el sensibilizador y el oxígeno.
5. Ser altamente estable tanto química como térmicamente, con el fin de evitar la descomposición del sensibilizador.

$$\Phi = \frac{\text{Cantidad de moléculas producidas de } \text{O}_2 (^1\Delta_g)}{\text{Cantidad de fotones absorbidos de fotosensibilizador}}$$

Fig. 7. Ecuación de rendimiento cuántico de producción de oxígeno singulete, $\text{O}_2(^1\Delta_g)$.

No todos los fotosensibilizadores disponibles cumplen con los requisitos antes mencionados, así que se ha empezado a utilizar una serie de colorantes orgánicos que absorben luz en el rango del visible. Algunos de los más utilizados son la fenalenona ($\phi_{\Delta} = 1$), el rosa de bengala ($\phi_{\Delta} = 0.75$), el azul de metileno ($\phi_{\Delta} = 0.5$) y actualmente se han comenzado a usar compuestos de coordinación basados en complejos de rutenio (II) con ligandos poliazaheterocíclicos quelantes del tipo 2,2'-bipiridina o 1,10-fenantrolina y sus derivados ($\phi_{\Delta} = 0.2-1$), también los derivados de porfirinas y ftalocianinas y sus complejos metálicos (Fig. 8).⁹

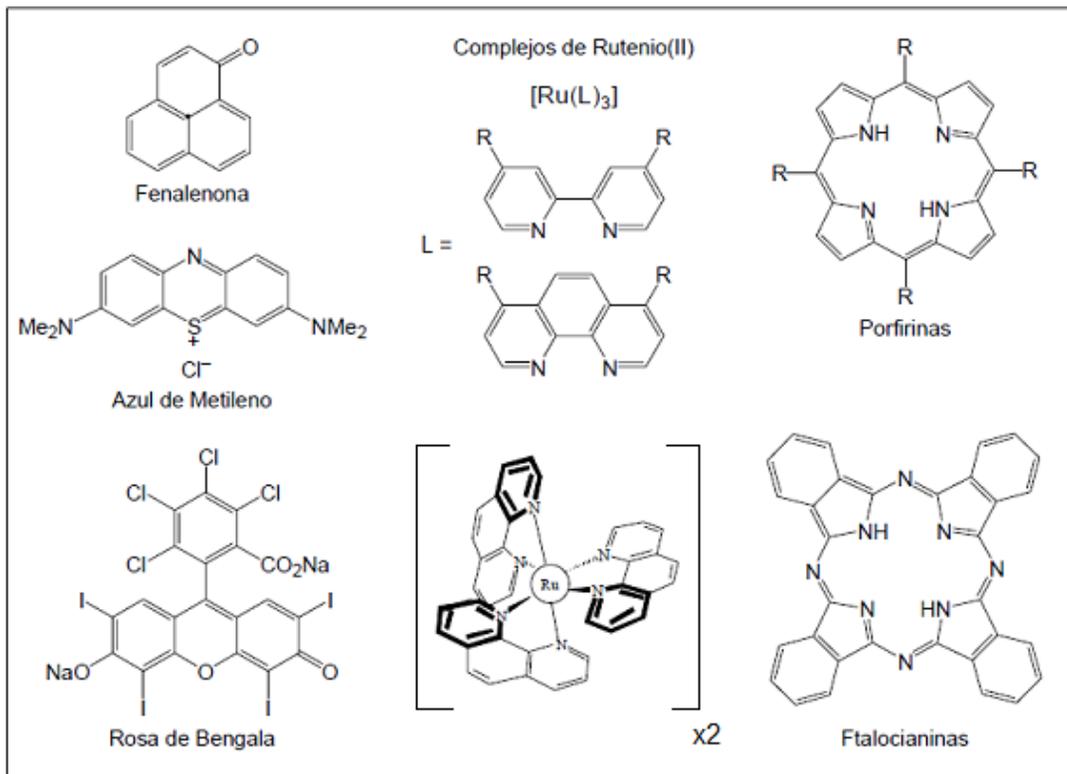


Fig. 8. Fotosensibilizadores de uso común en la producción de oxígeno singlete $O_2(^1\Delta_g)$ mediante el proceso de fotosensibilización

Entre los fármacos conocidos actualmente, existe un grupo de los cuales han sido relacionados con efectos adversos del tipo fotoalérgicos o fototóxicos a nivel cutáneo. En la mayoría de los casos, estos efectos se evidencian cuando son administrados en dosis muy altas o en tratamientos prolongados en el tiempo, siendo estos acumulados en el organismo. Los compuestos estudiados (1,4-dihidropiridinas) están dentro de esta clasificación ya que son ampliamente usados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. Estas dihidropiridinas actúan en el organismo como bloqueadores de los canales de calcio, impidiendo que entre el calcio extracelular al músculo cardiaco. Además de conocerse como moduladores de la función endotelial,¹⁰ como liberadores de óxido nítrico,¹¹ y de ser desactivadores de especies reactivas de oxígeno.¹²⁻¹⁵ Estos fármacos tienen un grupo funcional característico que les brinda su acción terapéutica, el cual es el anillo 1,4-dihidropiridinico sustituido en la posición 4 por un grupo arilo, y pierden su eficacia farmacológica cuando este anillo es oxidado a derivados de la piridina.^{16, 17}

La gran mayoría de las 4-aril-1,4-dihidropiridinas son extremadamente fotolábiles, es decir, poseen una gran sensibilidad frente a la luz, lo que conlleva a que sean relacionados con efectos secundarios del tipo fotoadversos reportados en algunos pacientes en tratamiento con estos fármacos.¹⁸⁻²¹ Para poder entender mejor la actividad fotosensibilizadora de estas 1,4-dihidropiridinas, se debe realizar un análisis de los procesos tanto fotofísicos como fotoquímicos que experimentan estas moléculas al fotodegradarse.

Por otro lado, es de gran interés lograr determinar la capacidad de estas especies para generar oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$, ya que esta especie en particular presenta una alta reactividad con medios biológicos e incluso con el mismo fármaco, pudiendo generar la formación de productos fototóxicos o disminuir la capacidad terapéutica de estos medicamentos. Un amplio grupo de las moléculas disponibles en el mercado presentan sustituyentes aceptores de densidad electrónica sobre el grupo 4-arilo por lo que se buscara estudiar el efecto de los sustituyentes presentes en este grupo, cambiando estos grupos electroaceptores por grupos dadores de electrones, como los compuestos que serán estudiados: 4-CH₃-DHP (A) y IV-DHP (B), cuyas estructuras se muestran en la Fig.9.

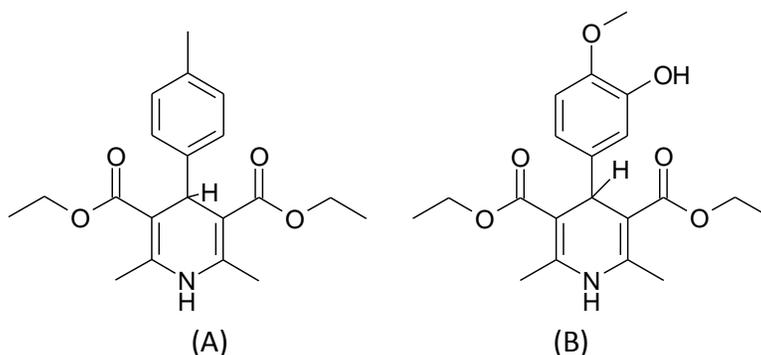
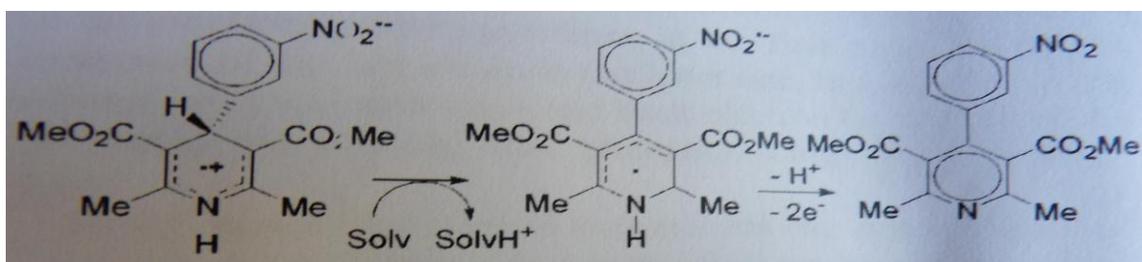


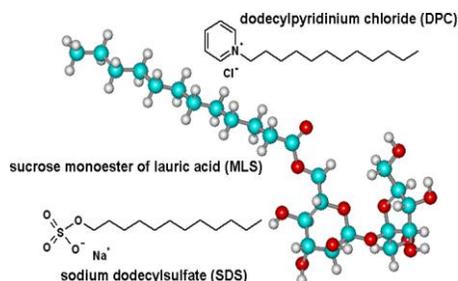
Fig. 9. Estructuras químicas de 4CH₃-DHP (A) y IV-DHP (B) respectivamente.

En la literatura podemos encontrar reportado un mecanismo de transferencia de carga intramolecular propuesto como parte del proceso de fotodegradación de las dihidropiridinas con grupos aceptores de densidad electrónica.²² En este mecanismo se propone que estas dihidropiridinas pasan de un estado singulete a uno triplete mediante un proceso de cruce entre sistemas (ISC: InterSystem Crossing) el cual a la hora de emitir fosforescencia es bastante ineficiente, lo que lleva a asumir que el mecanismo relacionado con la fotodegradación de la molécula es mediante la formación de una especie zwitteriónica la cual se formaría al excitar la molécula con radiación UV resultando la diada dador-aceptor (D^+-A^-) (P.E. : $PyH_2^+-PhNO_2^-$ en el caso de nitrofenildihidropiridinas) la cual luego por efectos del solvente pierde uno de los H del anillo dihidropiridinico (el que se encuentra sobre un carbono de hibridación sp^3 el cual al perder el H pasa a sp^2) lo que permitiría la transferencia de carga desde el anillo dihidropiridinico hacia el anillo aromático de la posición 4 donde se encuentra el grupo aceptor de densidad electrónica. Por lo que se buscará apreciar que si al cambiar el sustituyente del grupo 4-arilo de un grupo aceptor por uno dador de densidad electrónica se logra impedir la formación de la diada (D^+-A^-) lo que impediría el mecanismo de transferencia de carga intramolecular.



Por otro lado, considerando la capacidad de acumularse en los tejidos biológicos de estas moléculas debido a su alta lipofilia,²³ y entendiendo que el medio podría alterar el comportamiento fotoquímico y fotofísico comparado al observado en medios homogéneos así como los efectos de la polaridad del medio sobre la reacción, se realiza además un estudio de estos compuestos A y B en simulación de medios biológicos, o medios microheterogéneos al incorporarlos a diferentes sistemas micelares (tanto iónicos como no iónicos) a partir de los siguientes detergentes:

- Dodecil sulfato de sodio (SDS, aniónico)
- Cloruro de dodecil piridinio (DPC, catiónico)
- Mono lauril éster de sacarosa (MLS, no iónico)



Se busca además determinar la capacidad de estas dihidropiridinas para generar oxígeno singlete, $O_2(^1\Delta_g)$, al ser incorporados a los diferentes sistemas micelares y a su vez, determinar la reactividad de los compuestos A y B frente al $O_2(^1\Delta_g)$.

1.1 Hipótesis.

Las 4-aryl-1,4-dihidropiridinas comerciales presentan grupos aceptores de densidad electrónica sobre el grupo 4-arilo. Estos fármacos han sido relacionados directamente con reacciones del tipo fotoalérgico y fototóxicas a nivel cutáneo cuando los pacientes en tratamiento fueron expuestos a la luz solar. Esto es debido a la fotolabilidad de estos medicamentos, la que puede manifestarse de las siguientes maneras:

- La fotodescomposición de la dihidropiridina para la generación de especies transientes (intermediarios) o fotoproductos potencialmente tóxicos o alérgicos.
- La capacidad de transferir un exceso de energía a las moléculas de oxígeno para la generación de oxígeno singlete, $O_2(^1\Delta_g)$, la cual es una especie muy reactiva del oxígeno.
- La generación de una reacción de transferencia de electrones con sustratos presentes dentro del medio biológico, lo que genera especies mas reactivas tales como:
 - Iones
 - Radicales libres

En base a estos antecedentes, es importante lograr identificar los estados excitados reactivos de estos fármacos, con el fin de mejorar el entendimiento de los mecanismos que llevan a la actividad fototóxica de los mismos. Lo que genera las siguientes hipótesis:

1. Que la presencia de los sustituyentes sobre el grupo 4-aril de la dihidropiridina juega un papel relevante a la hora de fotodegradarse. Por lo que se espera que la incorporación de grupos dadores de densidad impida el mecanismo de transferencia de carga intramolecular que se ha propuesto en la literatura.
2. Que la incorporación de los compuestos A y B a sistemas micelares modifique los mecanismos y la distribución de los intermediarios generados por la fotodegradación. Esto, ya que los compuestos estudiados tienen la característica de ser lipofílicos. Esperamos que al ser incorporados a un medio microheterogéneo aumente la capacidad de los compuestos para generar oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$.

2. Objetivos generales y específicos.

El objetivo general de este trabajo es entregar información sobre el comportamiento fotoquímico de 1,4-dihidropiridinas cuando son sometidas a irradiación con luz UV en medios homogéneos y sistemas micelares, realizando un análisis cinético de la fotodegradación de los compuestos A y B, además de identificar la capacidad de estos compuestos para generar oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$, y su reactividad hacia esta misma especie.

En base a los objetivos generales expuestos anteriormente y tomando la investigación presente en la literatura, podemos establecer objetivos específicos para este trabajo, los cuales son:

2.1. Análisis cinético del proceso de fotodegradación de los compuestos A y B.

Para cumplir este objetivo se determinará experimentalmente las constantes cinéticas de primer orden de fotodegradación (k_{fotodeg}) para los compuestos A y B en distintos medios homogéneos y sistemas microheterogéneos (micelas), así como la obtención de sus rendimientos cuánticos de fotodegradación (ϕ_{fotodeg}).

2.2. Determinación de los rendimientos cuánticos de generación de oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$.

Se determinará para los compuestos A y B en medios homogéneos y en medios micelares la capacidad para generar esta especie reactiva del oxígeno.

2.3. Reactividad de los compuestos A y B frente a oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$.

Este objetivo se cumplirá evaluando las distintas constantes de velocidad de reacción química de oxígeno singulete $O_2(^1\Delta_g)$ para ambos compuestos en distintos solventes.

3. Desarrollo experimental.

3.1. Reactivos.

Compuestos estudiados

4-(4-metil)-1,4-dihidropiridina-2,6-dimetil-3,5-dimetilester (4-CH₃-DHP)

4-(3-hidroxi-4-metoxi)- 1,4-dihidropiridina-2,6-dimetil-3,5-dimetilester (IV-DHP).

Reactivos usados en actinometría y reacción con oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$.

9,10-dimetilantraceno (DMA), 5,10,15,20-tetrafenil-21*H*-23*H*-porfirina (TPP), Rosa de Bengala (RB) (Fluka) recristalizado en etanol antes de su uso. Acetonitrilo (ACN), Etanol (EtOH), Hexano (Hex), Benceno (Bz) (Merck) de calidad espectroscópica. Soluciones micelares formadas a partir de los detergentes: Dodecil sulfato de sodio (SDS, aniónico), Cloruro de dodecilpiridinio (DPC, catiónico) y Mono lauril éster de sacarosa (MLS, no iónico) todos Sigma-Aldrich p.a.

3.2. Técnicas instrumentales.

Espectrofotometría UV-Vis.

Los espectros de absorción UV-Vis, los experimentos cinéticos, la actinometría, el seguimiento de la fotodegradación de los compuestos, la medición de la reactividad frente a oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$, de los compuestos A y B en los distintos medios homogéneos y microheterogéneos, se llevaron a cabo utilizando un espectrofotómetro UV-Vis con arreglo de diodos (Agilent) y para realizar las mediciones se usaron 3 diferentes modelos de cubetas. (Fig. 10).

- Cubetas de absorción de cuarzo de un centímetro de longitud de paso.
- Cubetas de fluorescencia de cuarzo de un centímetro de longitud de paso.
- Cubetas de fluorescencia con cuello de cuarzo de un centímetro de longitud de paso.

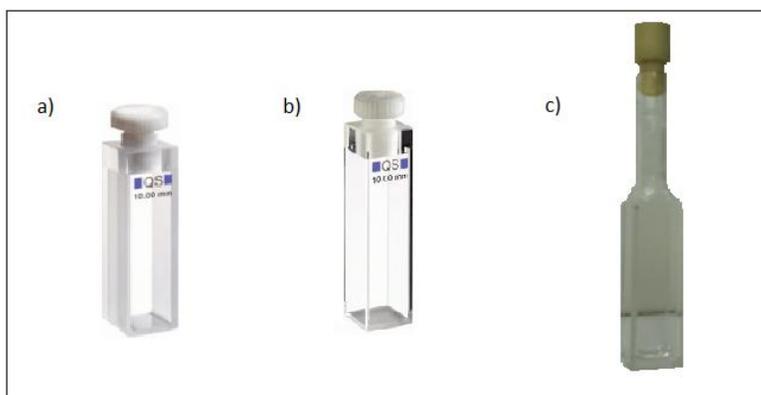


Fig. 10. Cubetas utilizadas en el desarrollo experimental. a) Cubeta de absorción, b) Cubeta de fluorescencia y c) Cubeta de fluorescencia con cuello, todas con un centímetro de longitud de paso.

Ultrasonido.

Para la homogenización de las soluciones se utilizó un baño de ultrasonido, marca JSP super-sonic, Heated wave tecnología, modelo US73 de 1.3 L, con una potencia de ultrasonido de 80 W (160 W).

Fotodegradación.

Para la realización del proceso de fotodegradación de los compuestos A y B se utilizó una base de diseño especial (Fig. 11.) que permite ubicar la celda frente a una lámpara de mercurio de luz UV de alta intensidad marca Blak-Ray que emite luz UV de 365 nm. Ya que las mediciones son prolongadas en el tiempo, para evitar sobrecalentamiento de la lámpara se utilizó un ventilador detrás de la lámpara para mantener la temperatura constante ($22 \pm 0.5^\circ\text{C}$).

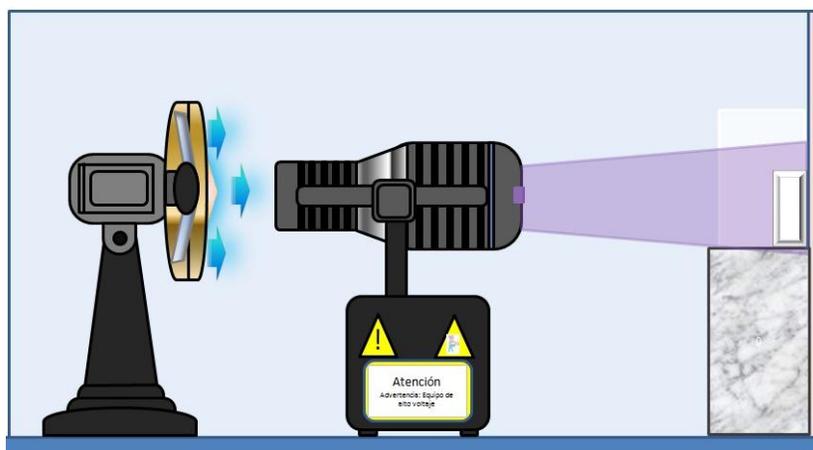


Fig. 11. Superficie de diseño especial, empleado para la fotólisis de los compuestos A y B en distintos medios.

Fotooxidación empleando filtros.

Para la fotooxidación de los compuestos A y B, se utilizó una base de diseño especial consistente en una base de poliestireno expandido (Fig. 12.) para ubicar la celda frente a una lámpara halógena de 50 W que emite luz visible (400-700 nm) a una distancia fija de 12 cm. Ya que las mediciones son prolongadas en el tiempo, para evitar sobrecalentamiento de la lámpara se utilizó un ventilador detrás de la lámpara para mantener la temperatura constante ($22 \pm 0.5^\circ\text{C}$).

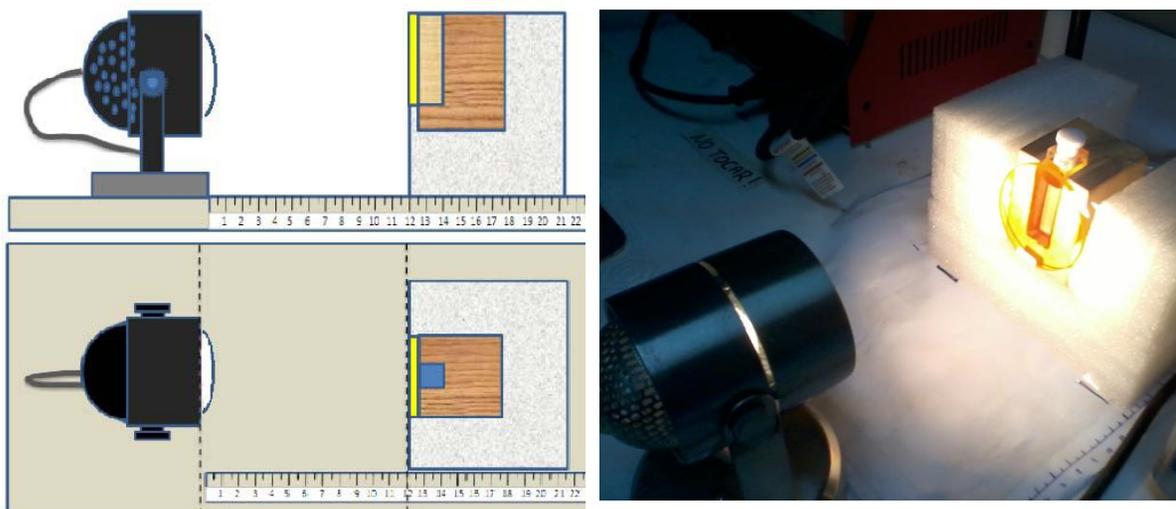


Fig. 12. Superficie de diseño especial utilizado para realizar la fotooxidación controlada usando filtros de corte.

3.3. Procedimientos experimentales.

3.3.1. Determinación de la absorptividad molar (ϵ_0) en medios homogéneos.

Para la determinación de las absorptividades molares (ϵ_0) se prepararon soluciones de 2 a 3 mg aproximadamente de 4-CH₃-DHP (9.42mM, 3.23 mg en 1mL de ACN) y de IV-DHP (6.75mM, 2.53 mg en 1mL de ACN), luego se llevaron a baño de ultrasonido para su homogenización.

Experimentalmente se utilizaron cubetas de absorción de un centímetro de paso, cada una con 3mL de solvente de distinta polaridad: Acetonitrilo (ACN), Etanol (EtOH), Benceno (Bz) y Hexano (Hex) a las cuales se les agregaron alícuotas de las soluciones concentradas de los compuestos A y B, hasta completar 30 μL solución agregada de cada compuesto. Finalmente, se llevaron al espectrofotómetro para su medición.

3.3.2. Determinación de las constantes cinéticas de primer orden (k_{fotodeg}) en presencia y ausencia de oxígeno en medio homogéneo.

Para la determinación de las constantes cinéticas de primer orden (k_{fotodeg}) se prepararon soluciones de 2 a 3 mg aproximadamente de 4-CH₃-DHP (9.42mM, 3.23 mg en 1mL de ACN) y de IV-DHP (6.75mM, 2.53 mg en 1mL de ACN), luego se llevaron a baño de ultrasonido para su homogenización.

Para el proceso de fotodegradación en presencia de oxígeno, se usaron cubetas de fluorescencia, cada cubeta contenía 3mL de solvente de distinta polaridad, Acetonitrilo (ACN), etanol (EtOH), Benceno (Bz) y Hexano (Hex) y 20 μ L de las disoluciones concentradas de los compuestos A y B.

Para la fotodegradación en ausencia de oxígeno, se usaron cubetas de fluorescencia con cuello, cada cubeta tenía 3mL de solvente de distinta polaridad: Acetonitrilo (ACN), etanol (EtOH), Benceno (Bz) y Hexano (Hex) y 20 μ L de las disoluciones concentradas de los compuestos A y B. Para generar el medio sin oxígeno en el interior de las cubetas, cada solución fue purgada con un flujo continuo de nitrógeno gaseoso durante 20 minutos.

Luego, cada cubeta fue ubicada en una base con agitación para la exposición a la luz UV, la duración de la exposición fue diferente para cada solvente usado: Cada 30 minutos para Acetonitrilo (ACN), cada 10 minutos para Benceno (Bz), cada 10 minutos para etanol (EtOH) y cada 5 minutos para hexano (Hex). Finalmente se procede a la medición de la absorbancia en el espectrofotómetro.

3.3.3. Determinación de las constantes cinéticas de primer orden (k_{fotodeg}) en medio microheterogéneo (micelas).

Se preparó una concentración equivalente de 5 veces la concentración micelar crítica de cada detergente tanto iónico como no iónico: MLS (1.76mM, 23mg en 25mL de agua MiliQ), SDS (35.9 mM, 258mg en 25 mL de agua MiliQ) y DPC (79.86mM, 566mg en 25mL de agua MiliQ), luego se llevaron las soluciones a baño de ultrasonido para su homogenización. Para incorporar los compuestos A y B al sistema micelar, se agregó una cantidad mínima (una punta de espátula) a matraces aforados de 5mL junto a la solución micelar, y se sometieron nuevamente al baño de ultrasonido de manera de tener soluciones saturadas de los compuestos incorporados en los sistemas microheterogéneos.

Se usaron cubetas de fluorescencia para realizar la fotodegradación de los compuestos A y B incorporados a las micelas.

3.3.4. Obtención de los rendimientos cuánticos (ϕ_{fotodeg}) de fotodegradación de los compuestos A y B en medio homogéneo y microheterogéneo.

Para llevar a cabo la cuantificación del flujo de fotones que inciden sobre la cubeta, se realizó una actinometría utilizando 9,10-dimetilantraceno (DMA) preparando una solución de DMA (1.73 mM, 3.57 mg en 10 mL de Freon 113), sonicando en baño ultrasónico hasta la homogenización de la solución.

Utilizando una cubeta de fluorescencia que contenía 3 mL de la solución de DMA y colocándola en una superficie de diseño especial para irradiarla con luz UV en tiempos de exposición de 5 segundos, se registró el consumo de DMA siguiendo la disminución de la absorbancia a una longitud de onda de 324 nm.

3.3.5. Reacción de Oxígeno Singulete $O_2(^1\Delta_g)$, con los compuestos A y B en medio homogéneo.

Para la reacción de oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$, con los compuestos estudiados se prepararon soluciones de 2 a 3 mg aproximadamente de 4-CH₃-DHP (9.42mM, 3.23 mg en 1mL de ACN) y de IV-DHP (6.75mM, 2.53 mg en 1mL de ACN), luego se llevaron a baño de ultrasonido para su homogenización.

A su vez, se prepararon soluciones de los fotosensibilizadores Rosa de Bengala (RB) y 5,10,15,20-tetrafenil-21H-23H-porfirina (TPP).

Para RB se tomó una cantidad mínima (punta de espátula) del fotosensibilizador en 1mL de etanol, sonicando en el baño de ultrasonido hasta alcanzar la homogenización.

Para TPP se agregó una cantidad mínima (punta de espátula) del fotosensibilizador en 2mL de benceno y luego se llevó al baño de ultrasonido para su homogenización.

Se utilizaron cubetas de absorción de un centímetro de paso de luz, cada celda contenía 3 mL de los solventes de diferente polaridad (ACN, EtOH, Hex y Bz) a la que se le agregó aproximadamente 20-25 μ L de la solución concentrada de los compuestos A y B junto con 4 μ L del fotosensibilizador correspondiente. Posteriormente las cubetas fueron llevadas a una base de diseño especial, para estar seguros que sólo sería irradiado el sensibilizador se utilizaron filtros de corte especiales entre la fuente de luz y la cubeta. Se uso un filtro FH 515 nm para RB en ACN y EtOH con un tiempo de exposición a la luz visible de 5 minutos por medición y un filtro FH 420 nm para TPP en Bz y Hex con un tiempo de exposición de 5 minutos entre cada medición. Para seguir el consumo del sustrato se siguió la disminución de la absorbancia a la longitud de onda máxima correspondiente.

3.3.6. Determinación de la concentración estacionaria de Oxígeno Singlete, $O_2(^1\Delta_g)$, por actinometría con DMA en medio homogéneo.

Para la cuantificación de la concentración de $O_2(^1\Delta_g)$ generado en un medio homogéneo, se realizó una actinometría con un sustrato de actividad conocida, en este caso se utilizó 9,10-dimetilantraceno (DMA). Para lo cual se preparó una solución de DMA (24mM, 5.02 mg en 1 mL de ACN), sonicando en un baño de ultrasonido hasta alcanzar la homogenización de la solución.

Para llevar a cabo la actinometría de DMA en los diferentes medios usando RB, se usó una cubeta de fluorescencia, la que contenía 3 mL de solvente de diferente polaridad, como Acetonitrilo (ACN) y Etanol (EtOH), 20 μ L de la solución preparada de DMA en ACN y 6 μ L de sensibilizador RB. Posteriormente la celda fue colocada sobre la superficie de diseño especial, empleando un filtro de corte FH 515 nm, entre la fuente de luz y la cubeta, la cual fue irradiada con luz visible con tiempos de exposición de 10 segundos para luego llevar la cubeta al espectrofotómetro para la medición.

Para llevar a cabo la actinometría de DMA en solvente no polar usando TPP, se usó una cubeta de fluorescencia, la que contenía 3 mL de solvente no polar, benceno (Bz), 20 μ L de la solución preparada de DMA en Bz y 2 μ L de sensibilizador TPP. Posteriormente la celda fue colocada sobre la superficie de diseño especial, empleando un filtro de corte FH 420 nm, entre la fuente de luz y la cubeta, la cual fue irradiada con luz visible con tiempos de exposición de 30 segundos para luego llevar la cubeta al espectrofotómetro para la medición.

4. Resultados y discusión.

4.1 Análisis cinético del proceso del fotodegradación de los compuestos A y B.

El presente trabajo se centra en estudiar el comportamiento cinético de la fotodegradación de dos 1,4-dihidropiridinas que presentan un sustituyente dador de densidad electrónica sobre el fenilo en la posición 4 del grupo dihidropiridínico. Los compuestos 4- CH_3 -DHP (A) y IV-DHP (B) presentan un espectro de absorción típico de las 1,4-dihidropiridinas, en el cual se observan dos bandas de absorción características alrededor de los 230 y 350 nm, siendo esta última la que corresponde al grupo cromóforo dihidropiridínico (Fig.13). Al irradiarse una solución de estos compuestos, se observa una disminución en la intensidad de la banda de absorción correspondiente a los 350 nm, mientras que la banda de los 230 presenta un aumento.

Espectro de absorción en medios homogéneos y sistemas micelares.

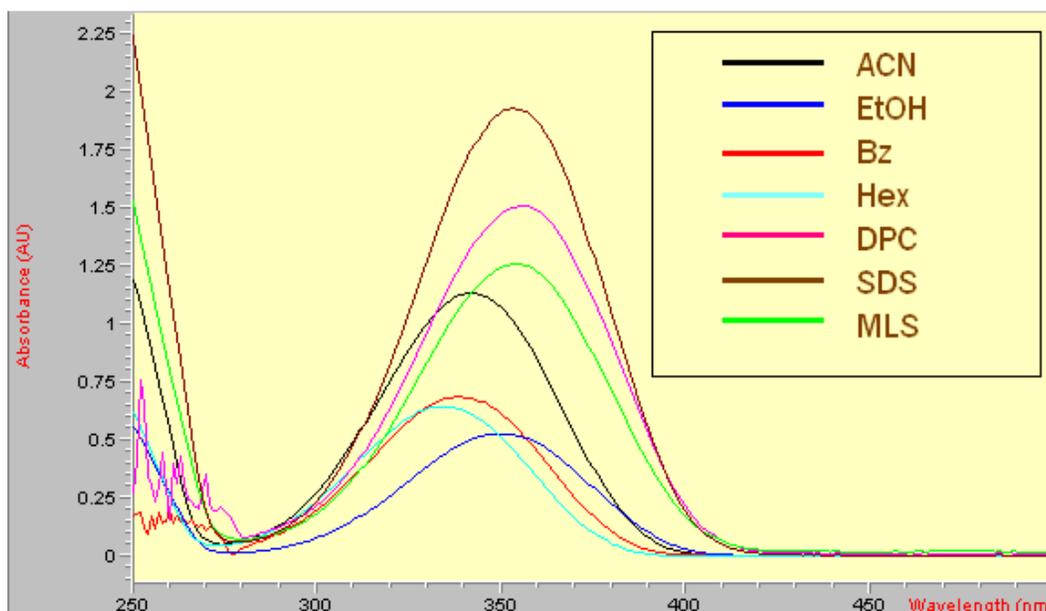


Fig. 13. Espectros de absorción UV de los compuestos 4-CH₃-DHP (A)

Al realizar un seguimiento de la disminución en la intensidad de la banda de absorción de menor energía (mayor longitud de onda), se determinaron las constantes cinéticas de primer orden (k) de fotodescomposición de los compuestos A y B. Estos seguimientos se llevaron a cabo en distintos solventes de diferente polaridad. Para obtener resultados más completos también se realizó un seguimiento al decaimiento de la absorbancia en medios microheterogéneos (micelas).

Según las características de la cabeza del surfactante (iónica o no iónica) se podrá apreciar la posible importancia de la naturaleza de estos medios micelares a la hora de analizar la fotoreactividad de estos medicamentos. Los tensioactivos utilizados fueron mono lauril éster de sacarosa (MLS) de naturaleza no iónica, cloruro de dodecilpiridinio (DPC) de naturaleza catiónica y dodecil sulfato de sodio (SDS) de naturaleza aniónica.

La tabla 1 muestra las constantes cinéticas de primer orden (k_{fotodeg}) para la fotodegradación de los compuestos estudiados y de sus análogos comerciales Nimodipino (C) y Felodipino (D), las cuales son 1,4-dihidropiridinas que poseen sustituyentes aceptores de densidad electrónica sobre el grupo 4-arilo (Fig14). La tabla 2 muestra los rendimientos cuánticos para los compuestos A, B, C y D.

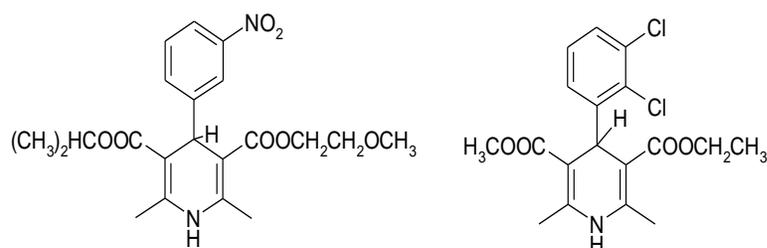


Fig.14. Estructuras de los compuestos comerciales Nimodipino (C) y Felodipino (D).

Los resultados obtenidos mediante los procedimientos experimentales ya mencionados para las dihidropiridinas estudiadas, las cuales presentan grupos dadores de electrones, serán comparados con los valores obtenidos para sus análogos comerciales los cuales presentan grupos aceptores de densidad electrónica.

Tabla 1.

Constantes cinéticas de primer orden (k_{fotodeg}) de fotodegradación de los compuestos 4-CH₃-DHP (A), IV-DHP (B), Nimodipino (C) y Felodipino (D) en distintos medios.

Medios		k_{fotodeg} (10^{-4} min^{-1})			
		A	B	C	D
Acetonitrilo					
	Gaseoso	2.19	2.26	0.20	0.07
	Purgado	0.66	1.03
Etanol					
	Gaseoso	9.82	7.13	25.0	0.33
	Purgado	1.24	1.73
Hexano					
	Gaseoso	20.4	16.3
	Purgado	5.79	4.61
Benceno					
	Gaseoso	5.60	3.93	12.5	0.19
	Purgado	0.61	1.83
Dodecil sulfato de sodio (SDS)		1.92	1.69	5.75	0.37
Cloruro de dodecilpiridinio (DPC)		10.6	0.42	4.00	0.25
Mono lauril éster de sacarosa (MLS)		3.31	3.46	5.50	0.30

Para determinar el flujo de fotones irradiados sobre las soluciones de los distintos compuestos se utilizó la fotooxigenación autosensibilizada de 9,10-dimetilantraceno (DMA) como actinometría²⁴. En base a los resultados obtenidos se puede apreciar que las constantes cinéticas de primer orden (k_{fotodeg}) de fotodegradación de mayor valor dentro de los compuestos estudiados en medio homogéneo fueron para 4-CH₃-DHP, las cuales disminuyeron considerablemente en ausencia de oxígeno. Y los valores más bajos de constante cinética de primer orden fueron para IV-DHP, los que también presentaron una disminución significativa en ausencia de oxígeno.

Tabla 2.
Rendimientos cuánticos (ϕ_{fotodeg}) de fotodegradación de los compuestos 4-CH₃-DHP (A), IV-DHP (B), Nimodipino (C) y Felodipino (D) en distintos medios.

Medios		ϕ_{fotodeg} (10 ⁻⁵ molec/abs. foto.)			
		A	B	C	D
Acetonitrilo					
	Gaseoso	2.15	6.13	20.0	8.30
	Purgado	1.60	2.38	23.4	1.40
Etanol					
	Gaseoso	2.98	3,27	1130	14.5
	Purgado	2.62	2.48	1810	0.70
Hexano					
	Gaseoso	12,1	6.69
	Purgado	6,04	3.27
Benceno					
	Gaseoso	2.84	2.28	630	7.40
	Purgado	0,29	1,52	770	1.10
Dodecil sulfato de sodio (SDS)		3.74	1.66	240	23.6
Cloruro de dodecilpiridinio (DPC)		11.1	0.54	85.0	11.3
Mono lauril éster de sacarosa (MLS)		2.91	1.90	140	12.5

En cuanto a las constantes cinéticas de primer orden (k_{fotodeg}) en medios microheterogéneos ambos compuestos presentan valores muy similares, excepto en DPC, donde la constante es ampliamente superior para 4-CH₃-DHP que para IV-DHP.

También se aprecia que al comparar los valores de las constantes en ambos medios (homogéneo y microheterogéneo) en la mayoría de los solventes usados (EtOH, Hexano, MLS y SDS) las constantes de fotodegradación son menores en los compuestos estudiados (4-CH₃-DHP y IV-DHP) que en sus análogos comerciales los cuales presentan sustituyentes aceptores de densidad electrónica Nimodipino (C) y Felodipino (D).

En la Tabla 1 se puede apreciar que la constante de fotodegradación (k_{fotodeg}) es mayor para los sistemas homogéneos comparándolo con los medios micelares, exceptuando el DPC, el cual presenta constantes mayores en relación a los medios homogéneos sin contar al Hexano. En la Fig. 15, se muestran los ajustes cinéticos de primer orden para la fotodescomposición del compuesto A.

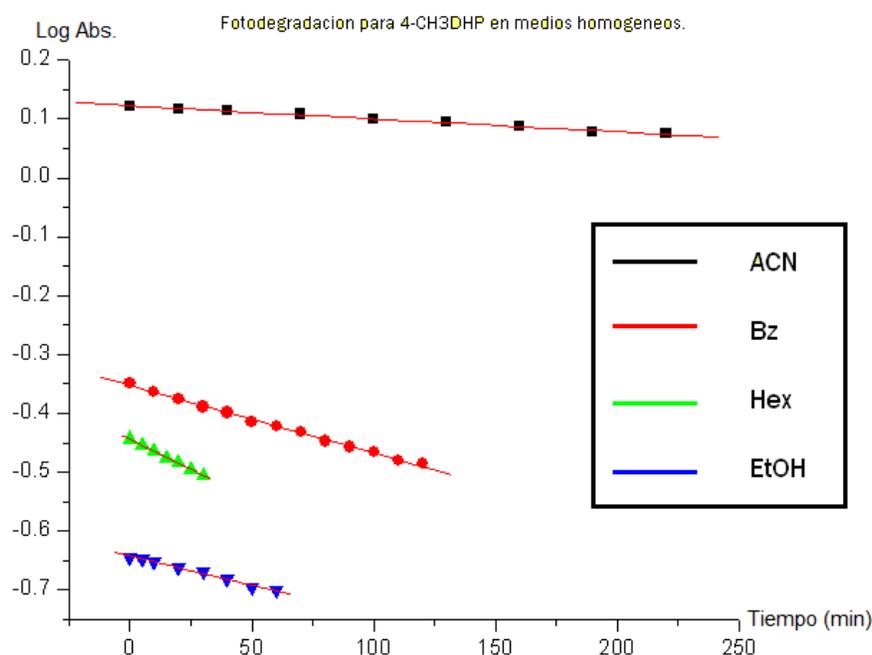


Fig. 15 Fotodegradación del compuesto 4-CH₃-DHP en distintos medios homogéneos.

4.2. Determinación de los rendimientos cuánticos de generación de oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$.

Estos compuestos no generaron oxígeno singulete en ninguno de los medios homogéneos o heterogéneos empleados.

4.3. Reactividad química de las 1,4-dihidropiridinas estudiadas con oxígeno singulete.

La constante de velocidad de reacción química total (k_R) entre oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$, y los compuestos estudiados se determinó en los distintos solventes y medios micelares, usando rosa de bengala (RB) y 5,10,15,20-tetrafenil-21*H*,23*H*-porfirina (TPP) como fotosensibilizadores generadores de oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$.

Se realizó seguimiento a la disminución de la absorbancia a la longitud de onda de menor energía utilizando 9,10-dimetilantraceno (DMA) como actinómetro para determinar la concentración estacionaria de $O_2(^1\Delta_g)$, ya que el DMA presenta constantes de reacción química conocidas y reportadas en la literatura (Tabla 3).²⁵

Tabla 3.

Constante de velocidad de reacción química total (k_R) de desactivación de oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$, con DMA en diferentes solventes.

	k_R ($10^5 M^{-1} s^{-1}$)
Medios	DMA
Acetonitrilo	4.70
Benceno	10.8
Etanol	4.53
Hexano	1.80
Dodecilsulfato de sodio (SDS, aniónico)	4.53

Para este estudio se siguió la fotodegradación de las dihidropiridinas A y B, realizándose un ajuste cinético de pseudoprimer orden (esquema de la Fig. 16), con lo cual se pudo determinar los valores de las constantes cinéticas de pseudoprimer orden (k') que se muestran en la siguiente tabla, para luego, usando los valores de k' obtener los valores de la constante de reacción química total (k_R) para los compuestos A y B con oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$, en distintos medios.

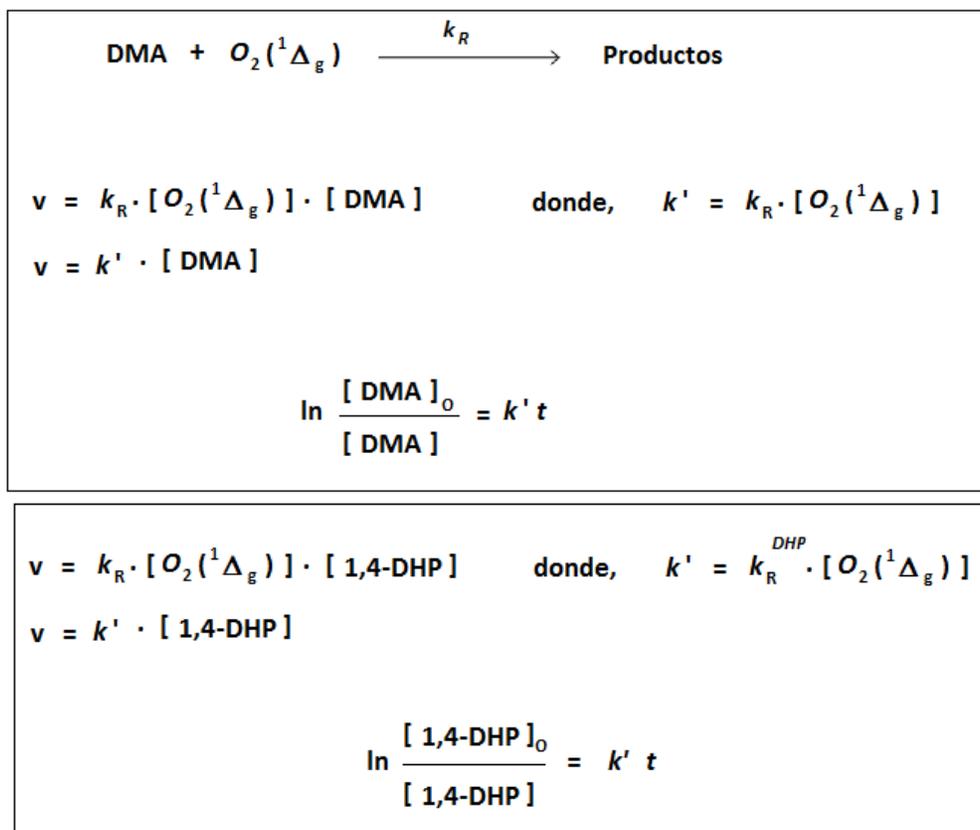


Fig. 16. Tratamiento cinético de pseudoprimer orden, para determinar la concentración de oxígeno singulete, $\text{O}_2(^1\Delta_g)$, en DMA usando diferentes solventes y posterior obtención de las constantes de pseudoprimer orden (k') para los compuestos 4- CH_3 -DHP y IV-DHP.

Tabla 4.

Constantes de pseudoprimer orden (k') para la reacción fotosensibilizada de los compuestos 4- CH_3 -DHP y IV-DHP en diferentes medios usando RB y TPP como fotosensibilizadores y DMA como actinómetro.

Medios	$k' (10^{-4} \text{ seg}^{-1})$		
	A	B	DMA
Acetonitrilo	1.33	0.77	135
Benceno	0.16	0.15	8.38
Etanol	0.26	0.303	18.1
Hexano	0.097	0.094	1.27
Dodecil sulfato de sodio (SDS)	0.047	0.033	26.4

Tabla 5.

Constante de velocidad de reacción química total (k_R) de desactivación de oxígeno singulete $O_2(^1\Delta_g)$, para las 1,4-dihidropiridinas estudiadas.

Medios	k_R ($10^5 M^{-1} s^{-1}$)	
	A	B
Acetonitrilo	4.63	2.68
Benceno	20.6	19.3
Etanol	6.51	7.58
Hexano	13.8	13.3
Dodecilsulfato de sodio (SDS, aniónico)	0.81	0.57

Tomando los valores de las constantes de reacción química, k_R , para los compuestos estudiados 4CH₃ y IV-DHP podemos observar que presentan valores de magnitud similar siendo los valores de k_R para 4CH₃-DHP ligeramente superiores a los de IV-DHP. También podemos apreciar que estos valores de k_R son del orden de las constantes de velocidad totales reportadas para sus homólogos,²⁶ lo que permite clasificarlas como relativamente buenos desactivadores de oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$.

Además, si prestamos atención a la fotodegradación de los compuestos estudiados A y B en presencia y ausencia de un fotosensibilizador (como Rosa Bengala y TPP), podemos ver que en presencia de un fotosensibilizador el consumo del compuesto es más rápido lo que nos muestra el papel que la generación de oxígeno singulete, $O_2(^1\Delta_g)$, juega en la reactividad de estas especies.

5. Conclusiones.

En base a los resultados experimentales podemos observar que los compuestos estudiados 4-CH₃-DHP y IV-DHP presentan una menor fotolabilidad y un comportamiento diferente en relación a sus análogos comerciales Nimodipino y Felodipino, esto podría atribuirse a la presencia de un grupo dador de densidad electrónica sobre el grupo 4-aril de la posición 4 del anillo dihidropiridínico, que impediría el mecanismo de transferencia de carga intramolecular, el cual probablemente es el que conlleva a la formación de especies fototóxicas y/o fotoalergénicas.

A su vez, podemos apreciar en base a los rendimientos cuánticos de fotodegradación que los compuestos 4-CH₃-DHP y IV-DHP en comparación a los análogos comerciales son mucho menos fotolábiles ante la irradiación de luz UV-Vis.

Las velocidades observadas durante los procesos de fotólisis en presencia de fotosensibilizadores (RB y TPP) son mayores que las obtenidas mediante irradiación directa de luz UV lo que indica que la generación de oxígeno singlete juega un papel importante a la hora de aumentar la reactividad de los compuestos estudiados gracias a esta especie reactiva de oxígeno.

En resumen, la presencia de un sustituyente dador de densidad electrónica sobre el grupo 4-aril de la posición 4 del anillo dihidropiridínico de los compuestos estudiados, tiene una influencia directa en su fotolabilidad y su capacidad de producir oxígeno singlete, O₂(¹Δ_g) con lo que se puede hacer mas o menos sensible ante la irradiación de luz UV-Vis según el tipo de sustituyente presenten estos compuestos.

6. Bibliografía

- 1 H. D. Roth, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1989, 28, 1193 – 1207.
- 2 *Selected Papers on Photochemistry*. Ed. por D.C. Neckers. SPIE Press, Milestone Series, 1993.
- 3 N. J. Turro, *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, (1991).
- 4 A. Gilbert y J. Baggott, *Essentials of Photochemistry*, Blackwell, Oxford.
- 5 J. Kagan, *Organic Photochemistry. Principles and Applications*, Academic, NY, (1997).
- 6 C. E. Wayne y R. P. Wayne, *Photochemistry*, Oxford University Press, Neww York, (1996).
- 7 A. M. Braun, M. T. Maurette y E. Oliveros, *Photochemical Technology*, Wiley, Chichester, (1991).
- 8 F. Wilkinson, W. P. Helman y A. B. Ross, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 22, 113, (1993).
- 9 <http://www.rcdc.nd.edu/compilations/qy/QY.pdf>.
- 10 R. Berkels, R. Roesen, S. Dhein, U. Fricke, W. Klaus, *Cardiovasc. Drug. Res.* 1999, 17, 179 – 186.
- 11 X. Zhang, T.H. Hintze, *Circulation* 1998, 97, 576 – 580.
- 12 L. Cominacini, A.F. Pasini, U. Garbin, A.M. Pastorino, A. Davoli, C. Nava, M. Campagnola, P. Rossato, V. Lo Cascio, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 302, 679 – 684.
- 13 I.T. Mak, J.Y. Zhang, W.B. Weglicki, *Pharmacol. Res.* 2002, 45, 27 – 33.
- 14 L.J. Núñez-Vergara, C. López-Alarcón, P. Navarrete-Encina, A.M. Atria, C. Camargo, J.A. Squella, *Free Radic. Res.* 2003, 37, 109 – 120.
- 15 L.J. Núñez-Vergara, C. López-Alarcón, P. Navarrete, C. Camargo, J.A. Squella, *Chem. Res. Toxicol.* 2003, 16, 208 – 215.
- 16 S. Goldmann and J. Stoltefuss. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 1559 – 1578.
- 17 R. Mannhold. *Drugs of Today*, 1984, 20(2), 69 – 90.

- 18 N. K. Gibbs, N. J. Traynor, B. E. Johnson and J. Ferguson. *J. Photochem. Photobiol. B*, 1992, 13, 275 – 288.
- 19 M. P. Cortés, A. M. Cárdenas, M. E. Hidalgo, C. Gléna, E. Fernández and C. Sunkel. *J. Photochem. Photobiol. B*, 1993, 19, 135 – 138.
- 20 S. Cooper, F. Wojnarowska, *Clin. Exp. Dermatol.* 2003, 28, 588 – 591.
- 21 S. Onoue, N. Igarashi, Y. Yamauchi, N. Murase, Y. Zhou, T. Kojima, S. Yamada and Y. Tsuda, *European Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 2008, 33(3), 262 – 270.
- 22 E. Fasani, M. Fagnoni, D. Dondi and A. Albini *J. Org. Chem.*, Vol. 71, No 5, 2006, 2042.
- 23 I. Mak, P. Bohème, W. Wegliki, *Circ. Res.*, 1992, 70, 1099 – 1103.
- 24 H.J. Kuhn, S.E. Braslavsky, R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* 2004, 76, 2105 – 2146.
- 25 G. Günther, E. Lemp, A. Zanocco, *J. Chil. Chem. Soc.* 2000, 45(4), 637-644.
- 26 N. Pizarro, G. Günther and L. J. Nuñez-Vergara, *J. Photochem. Photobiol. A*, 2007, 189, 23-29.